ANNIVERSARY
70th
EDITION

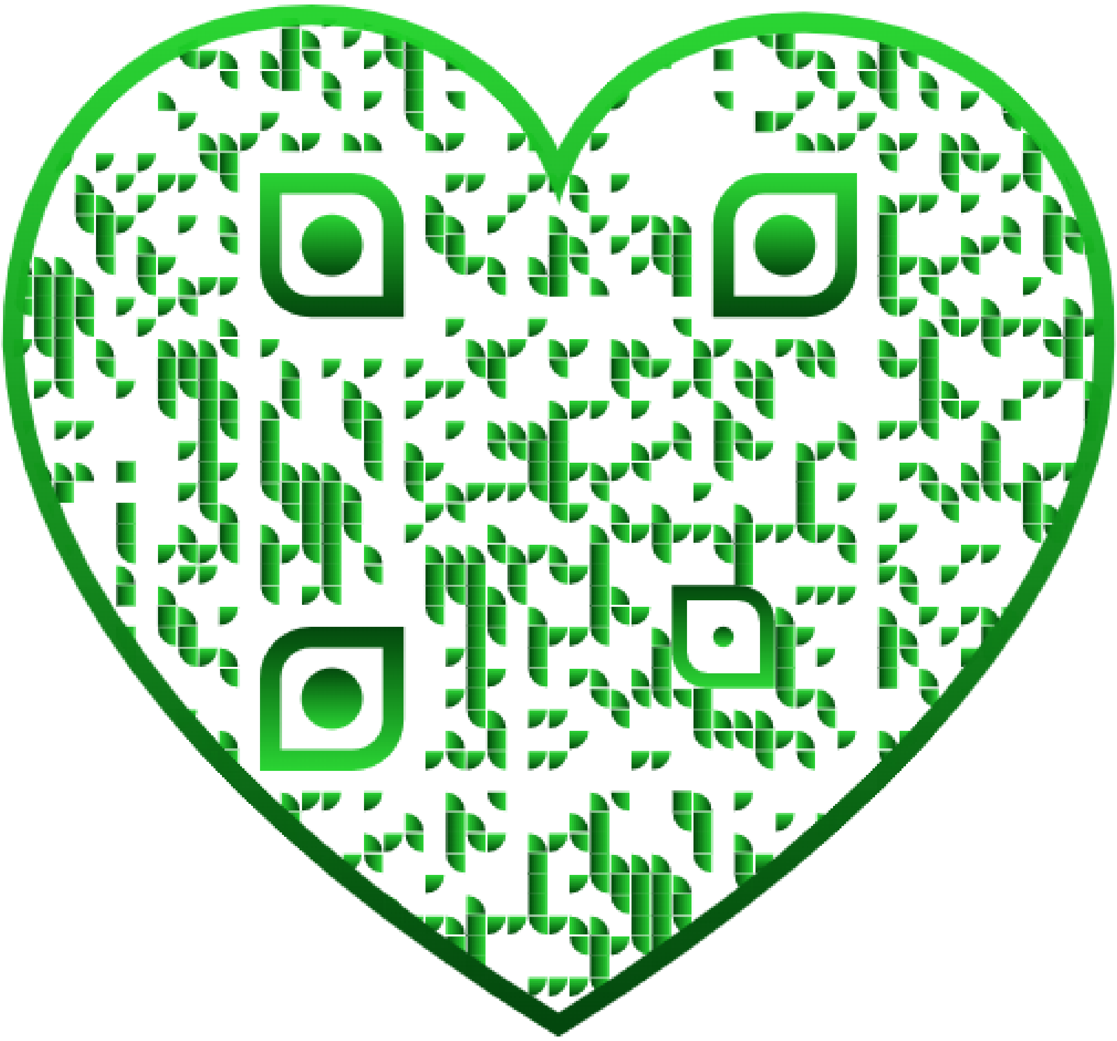
Edited by
Ian D. Penman
Stuart H. Ralston
Mark W. J. Strachan
Richard P. Hobson

Enhanced
DIGITAL
VERSION
Included

Davidson's Principles and Practice of Medicine

24th Edition

ELSEVIER



الجزء الأول أساسيات الطب 1

1. اتخاذ القرار السريري 1

2. العلاجات السريرية والوصفات الطبية الجيدة 19

3. علم الوراثة السريري 61

4. علم المناعة السريري 99

5. الصحة السكانية وعلم الوبائيات 147

6. مبادئ الأمراض الخمجية 159

الجزء الثاني طِبُّ الرعاية الحرجة والطوارئ 209

7. التسمم 209

8. الانسمام بلسع الحشرات 243

9. طِبُّ البيئة 261

10. الطب الحاد والأمراض الخطيرة 277

الجزء الثالث الطِبُّ السّريري 345

11. الأمراض الخمجية 345

12. الخمج بفيروس HIV ومرض الإيدز 499

13. الأخماج المُنتقلة بالجنس 533

14. الكيمياء الحيوية السريرية والطبُّ الاستقلابي 561

15. طِبُّ الكلى والمسالك البولية 619

16. طِبُّ القلب 723

17. طِبُّ التنفس 909

18. طِبُّ الغدد الصّمّاء 1043

19. العوامل الغذائية في الأمرض 1145

20. الدَّاء السكري 1189

21. طِبُّ الجهاز الهضمي 1261

22. طِبُّ الكبد 1385

23. طِبُّ الدم وطب نقل الدم 1489

24. الأمراض الرثوية وأمراض العظام 1599

25. طِبُّ الجهاز العصبي 1731

26. طِبُّ السكتة الدماغية 1865

27. طِبُّ العيون 1889

28. الطِبُّ النفسي 1915

29. طِبُّ الجلد 1963

30. طِبُّ الأمومة 2059

31. طِبُّ المراهقين والمرحلة الانتقالية 2087

32. الشيخوخة والأمراض 2109

33. طِبُّ الأورام 2127

34. العناية بالآلام وتسكينها 2167

35. القيم المخبرية المرجعية 2201

مقدمة

الفصول الستة الافتتاحية من الكتاب، التي تشكل الجزء الأول من "أساسيات الطب"، تقدم سردا لمبادئ علم الوراثة، علم المناعة، الأمراض المعدية وصحة السكان، إلى جانب مناقشة المبادئ الأساسية وراء اتخاذ القرارات السريرية والوصف الجيد للأدوية. الفصول اللاحقة في الجزء الثاني، "طب الطوارئ والرعاية الحرجة"، تناقش حالات الطوارئ الطبية في التسمم، والتأثر بزعاف الحشرات، والطب البيئي، في حين يبحث الفصل الجديد مظاهر المرض المشتركة في الطب الحاد، فضلا عن التعرف وتدبير المرضى ذوي الحالة الحرجة. الجزء الثالث، "الطب السريري"، مكرس للتخصصات الطبية الرئيسية. وقد كتب خبراء في هذا المجال كل فصل لزيادة مستوى التفاصيل المتوقع من المتدربين في تخصصهم. للحفاظ على قوة الكتاب كونه مختصرا، تم الحرص على تجنب التكرار غير الضروري بين الفصول.

وتتبع الفصول في الجزء 3 القائمة على الترتيب شكلاً موحدًا، يبدأ باستعراض الجوانب ذات الصلة بالفحص السريري، يليه سرد للتشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء والاستقصاءات، ثم المظاهر الشائعة للمرض، وتفاصيل الأمراض الفردية والعلاجات ذات الصلة بهذا النظام. في الفصول التي تصف الأساس المناعي والخلوي والجزيئي للمرض، يجمع هذا النهج القائم على المشكلة الروابط الوثيقة بين العلوم الطبية الحديثة والممارسة السريرية إلى التركيز الكبير. وفيما يلي وصف للطرق المستخدمة في تقديم المعلومات.

الفحص السريري العام

يتم تسليط الضوء على قيمة المهارات السريرية الجيدة من خلال نظرة عامة من صفحتين على العناصر الهامة للفحص السريري في بداية معظم الفصول. الصفحة اليسرى تتضمن مخطط لجسم الإنسان لتوضيح الخطوات الرئيسية في فحص الأجهزة ذات الصلة، بدءا من الملاحظات البسيطة والتقدم في تسلسل منطقي في جميع أنحاء الجسم. وتتوسع الصفحة اليمنى في مواضيع مختارة وتشمل نصائح عن تقنية الفحص وتفسير العلامات الجسدية. والغرض من هذه العروض العامة هو أن تكون بمثابة مذكرة وليس كبديل لنص مفصل عن الفحص السريري، كما هو موضح في عنوان الشقيق، فحص ماكليود السريري.

عرض المشاكل

يجب على طلاب الطب والأطباء المبتدئين ليس فقط استيعاب العديد من الحقائق حول الاضطرابات المختلفة ولكن أيضًا تطوير منهج تحليلي لصياغة التشخيص التفريقي وخطة لاستقصاء المرضى الذين تظهر عليهم أعراض أو علامات معينة. في ديفيدسون يتم معالجة هذا من خلال دمج فقرة 'تقديم المشاكل' في جميع الفصول ذات الصلة. يتم تضمين ما يقرب من 250 عرضا، والتي تمثل الأسباب الأكثر شيوعا للإحالة إلى كل تخصص طبي.

الجداول

الجداول هي طريقة شائعة لعرض المعلومات ومفيدة بشكل خاص للمراجعة. يتم تصنيفها حسب نوع المعلومات التي تحتوي عليها، وذلك باستخدام رموز محددة.

i **معلومة عامة**

وتشمل هذه الأسباب والسمات السريرية والدراسات الاستقصائية والعلاجات وغيرها من المعلومات المفيدة.

نقطة الممارسة

هناك العديد من المهارات العملية التي يجب على الطلاب والأطباء إتقانها. وتختلف هذه الإجراءات من إدخال أنبوب أنفي معدي إلى قراءة تخطيط القلب أو الصورة البسيطة، أو تفسير الاستقصاءات مثل غازات الدم الشريانية أو اختبارات

وظائف الغدة الدرقية. وتوفر جداول "نقاط الممارسة" توجيها مباشرا حول كيفية اكتساب هذه المهارات وغيرها من المهارات الكثيرة وتطبيقها.

طوارئ

تصف هذه الجداول تدبير العديد من حالات الطوارئ الأكثر شيوعا في الطب.

عند كبار السن

وفي العديد من البلدان، يشكل المسنون 20 % من السكان وهم المستفيدون الرئيسيون من الرعاية الصحية. وعلى الرغم من إصابتهم بنفس الأمراض التي يصاب بها من هم أصغر سنًا، فغالبًا ما تكون هناك اختلافات مهمة في طريقة تجلي المرض لديهم وكيفية التعامل معهم على أفضل وجه. يركز **الفصل 32**، "الشيخوخة والمرض"، على مبادئ تدبير المجموعة الأكثر ضعفًا التي تعاني من الاعتلال المشترك المتعدد والعجز، والتي تميل إلى الظهور بمشاكل غير محددة مثل السقوط أو الهذيان. لكنّ كثيرين من المسنين يعانون ايضا امراضا محددة ذات عضو واحد. وبالتالي يتم تضمين جداول "في الشيخوخة" في كل فصل وتصف المظاهر الشائعة، والآثار المترتبة على التغيرات الفسيولوجية للشيخوخة، وتأثير العمر على الاستقصاءات، ومشاكل العلاج لدى كبار السن. وفوائد ومخاطر المُداخلة على كبار السن.

في الحمل

تختلف العديد من الحالات في سياق الحمل، يظهر بعضها فقط خلال الحمل أو بعده بمدة قصيرة. المعاملة الخاصة ضرورية في الاستقصاءات (مثلاً لتجنّب تعريض الجنين للإشعاع) وفي العلاج (مثلاً لتجنّب استعمال أدوية ٍضارّةٍ بالجنين). هذه القضايا مُوضَّحة في الأُطر المُجدولة بعنوان: "في الحمل" المُنتشرة في الكتاب، والّتي تُتمِّم الفصل الجديد الّذي يتناول الطِّب النِّسائيَّ.

في سنِّ المراهقة

مع أنَّ طبّ الأطفال لا يرد في مرجع ديفيدسون، لكن العديد من الاضطرابات المُزمنة تبدأ في الطّفولة وعادةً ما يشارك أطِبّاء البالغين في فرقٍ متعدِّدة الاختصاصات تقوم بتدبير المرضى صغيري السّن 'في فترة الانتقال' بين طب الأطفال وخدمات العناية الصِّحِّيّة بكبار السِّن. هذه المجموعة من المرضى غالباً ما تُشكِّل تحدّياً خاصّاً، بسبب التَّغيُّرات الفيزيولوجيّة والنَّفسيّة الَّتي تظهر في مرحلة المراهقة والَّتي يمكن أن يكون لها تأثير كبير على المرض وتدبيره. بالإمكان تحفيز المراهقين من قبل أولياء أمورهم للتعامل مع أمراضهم، لكنَّهم غير مطيعين بطبعهم وغالباً ما يعانون في التَّقيُّد بفروض العلاج المستمر. لتوضيح هذه القضايا قدمنا فصل جديد عن طب المراهق وفترة الانتقال لترافق الأُطر المُجدولة بعنوان 'في المراهقة' التي ترد في فصول لها علاقة بالموضوع.

المصطلحات

تُستخدَم الأسماء الدُّولية غير المسجَّلة الملكيَّة (INNS: International Non-proprietary Names) الموصى بها لتسمية كلِّ الأدوية، عدا الأدرينالين والنّورأدرينالين، تم الإبقاء على التَّهجئة البريطانيَّة في أصناف ومجموعات الأدوية (مثلاً amphetamines وليس amphetamines).

وحدات القياس

النِّظام الدُّولي لوحدات القياس (The International System of Units: SI units) هو الوسيلة المُوصى بها للتَّعبير عن بيانات المُختبر واستُعمِل في مرجع ديديفسون. نحن ندرك أنَّ العديد من المُختبرات حول العالم لازالت تنشر البيانات بغير النِّظام العالمي للوحدات (Non-SI units)، ولهذا تمَّ تضمينها في النَّص من أجل التَّحليلات الَّتي يتم قياسها بشكل شائع. تمَّ تضمين كل من وحدات SI و Non-SI في **الفصل 35**، الَّذي يصف النِّطاقات المرجِعيَّة المُستَخدمة في مختبرات إدنبورغ

(Edinburgh’s laboratories). من المهم إدراك أنَّ هذه النِّطاقات المرجِعِيَّة قد تختلف عن مثيلتها المُستَخدمة في مُختبَرات أُخرى.

إيجاد ما تبحث عنه

في الصَّفحة الافتتاحيَّة من كلِّ فصلٍ يوجد قائمة بمضمونه. بالإضافة إلى ذلك’ يحتوي الكتاب على العديد من الإسنادات التَّرافُقيَّة لتساعد القرَّاء على إيجاد سبيلهم، مرفقةً مع فهرس شامل. ترد في نهاية كلِّ فصلٍ قائمة من المُراجعات المُحدَّثة باستمرار ومواقع ويب مفيدة مع روابط لأدلَّة العلاج.

إرسال مراجعاتك وآرائك

المحرِّرون والنَّاشر يأملون أن تجد هذا الإصدار من مرجع ديفيدسون وافياً بالمعلومات وسهل الاستخدام. سيسعدنا السَّماع منك وأي تعليق لديك وأي اقتراح بخصوص الإصدارات القادمة من الكتاب. رجاءً تواصل معنا عن طريق البريد الإلكتروني على: Davidson.feedback@elsevier.com. سيتم تقدير كل التَّعليقات الَّتي ستصل وأخذها بعين الاعتبار من قِبل فريق التَّحرير.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

N cooper
AL Cracknell

1

اتخاذ القرار السريري

مقدمة 2
مشكلة التشخيص الخاطئ 2
الاستدلال السريري: التعاريف 3
المهارات السريرية واتخاذ القرار 3
استخدام وتفسير الاختبارات التشخيصية 4
القيم الطبيعية 4
العوامل الأخرى غير المرضية التي تؤثّر في نتائج الاختبار 5
خصائص المُداخلة الإجرائية 5
الحساسيّة والنّوعيّة 6
انتشار المرض 7
التعامل مع الشك 9
التحيزات المعرفية 9
النَّمط الأول 1 والنَّمط الثاني من التفكير 9
التحيّزات المعرفيّة الشَّائعة في الطِّب 11
العوامل البشريّة 11
تقليل الأخطاء في اتخاذ القرارات السريريّة 13
استراتيجيّات إزالة التحيّز الإدراكي 13
استخدام قواعد التنبؤ السريري وأدوات اتخاذ القرار الأخرى 14
التواصل الجماعي الفعال 14
الطب المسند بالدليل والمرتكز على المريض واتخاذ القرار المشترك 14
اتخاذ القرار السريري: وضع كل شيء معاً 15
إجابات على المشاكل 17
معلومات إضافية 17

مقدمة

تتطلب ممارسة مهنة الطب قدراً كبيراً من المعرفة والمهارة. يحتاج الأطباء في القرن الحادي والعشرين إلى معرفة شاملة بالعلوم الأساسية والسريرية بالإضافة لمهارات تواصل جيدة، كما ويجب أن يكونوا قادرين على القيام بالإجراءات والعمل بفعالية ضمن فريق واحد وإظهار السلوك المهني والأخلاقي. لكن كيف يفكر الأطباء ويعقلون ويتخذون القرارات، تلك هي أهم المهارات المطلوبة. المعرفة ضرورية ولكنها ليست كافية في حد ذاتها للأداء الجيد والرعاية الآمنة. يصف هذا الفصل مبادئ اتخاذ القرار السريري clinical decision-making أو الاستدلال السريري clinical reasoning.

مشكلة التشخيص الخاطئ

تشير التقديرات إلى أن التشخيص يكون خاطئاً بنسبة 10-15% من الحالات في تخصصات مثل طب الطوارئ والطب الباطني والممارسة العامة. يرتبط الخطأ التشخيصي بمراضة أكبر من الأنواع الأخرى من الأخطاء الطبية، وغالبية تلك الحالات يمكن تجنبها. لكل خطأ تشخيصي عدد من الأسباب الجذرية. تحدد دراسات التشخيص الخاطئ ثلاث فئات رئيسية كما هو موضح في **الإطار 1.1**؛ ومع ذلك فإن الأخطاء في الاستدلال السريري تلعب دوراً مهماً في غالبية الأحداث التشخيصية السلبية. تم تعريف الخطأ التشخيصي على أنه "حالة يكون لدى الطبيب فيها جميع المعلومات اللازمة للتشخيص ولكنه يقوم بعد ذلك بإجراء التشخيص الخاطئ". لماذا يحدث هذا؟

كشفت الدراسات عن ثلاثة أسباب رئيسية:

- الفجوات المعرفية
- سوء تفسير الاختبارات التشخيصية
- التحيزات المعرفية

أمثلة على أخطاء تتضمن هذه الفئات الثلاث موضحة في **الإطار 1.2**.

1.1 الأسباب الجذرية للتشخيص الخاطئ حسب الدراسات

فئة الخطأ	أمثلة
لا يوجد خطأ	تظاهر غير اعتيادي للمرض معلومات مفقودة
خطأ في النظام	دعم التشخيص غير كافٍ النتائج غير متوفرة العمليات المعرضة للخطأ ضعف الإشراف على الموظفين عديمي الخبرة ضعف التواصل ضمن الفريق
خطأ إدراكي بشري	عدم كفاية جمع البيانات أخطاء في الاستدلال

Adapted from Graber M, Gordon R, Franklin N. Reducing diagnostic errors in medicine: what's the goal? Acad Med 2002; 77:981–992.

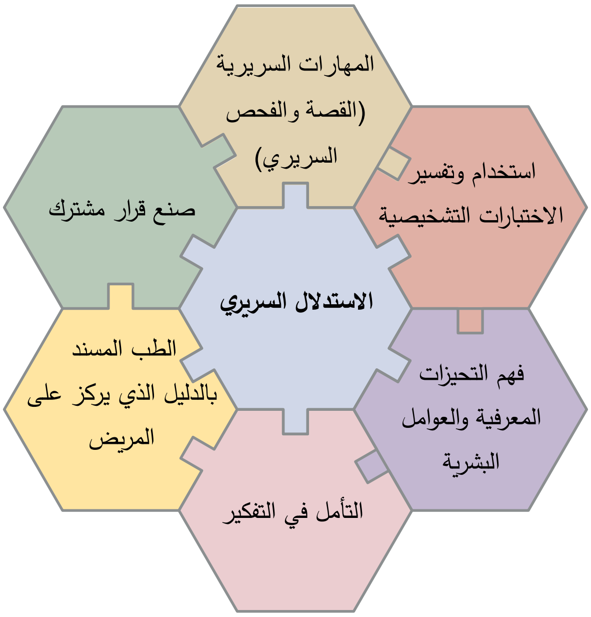
1.2 أسباب أخطاء الاستدلال السريري
Reasons for errors in clinical reasoning

مصدر الخطأ	أمثلة
الفجوات المعرفية	اخبار مريضة بأنها لا تستطيع أن تصاب بالقولنج الصفراوي بسبب استئصال المرارة لديها - يمكن أن تتكون الحصيات الصفراوية في القنوات الصفراوية لدى المرضى الذين خضعوا لعملية استئصال المرارة
تفسير خاطئ للاختبارات التشخيصية	اتخاذ قرار بعدم إصابة المريض بسكتة دماغية لأن صورة الدماغ brain scan كانت طبيعية - قد لا يتمكن التصوير المقطعي المحوسب وحتى التصوير بالرنين المغناطيسي، خاصة عند إجرائه مبكراً، من تحديد الاحتشاء
التحيزات المعرفية	قبول التشخيص الذي يتم تسليمه إليك دون سؤال ("تأثير التأطير") (the framing effect) بدلاً من أن تسأل نفسك "ما هو الدليل الذي يدعم هذا التشخيص؟"'

من الواضح أن المعرفة السريرية مطلوبة للاستدلال السريري السليم، ويمكن أن تؤدي قاعدة المعرفة غير الكاملة أو الخبرة غير الكافية إلى خطأ في التشخيص. ومع ذلك فإن هذا الفصل يركز على عناصر أخرى من الاستدلال السريري: أي تفسير الاختبارات التشخيصية، والتحيزات المعرفية والعوامل البشرية.

الاستدلال السريري: التعاريف

يصف مصطلح "الاستدلال السريري" عمليات التفكير واتخاذ القرار المرتبطة بالممارسة السريرية. إنها قدرة الطبيب على اتخاذ القرارات (غالباً مع الآخرين) بناءً على جميع المعلومات السريرية المتاحة، بدءاً من القصة والفحص السريري. يُستمد فهمنا للتفكير السريري من مجالات التعليم وعلم النفس المعرفي cognitive psychology ودراسات الخبرة studies of expertise. يوضح **الشكل 1.1** العناصر المختلفة التي ينطوي عليها التفكير السريري. تعتبر المهارات السريرية الجيدة أساسية، يليها فهم كيفية استخدام وتفسير الاختبارات التشخيصية. تشمل العناصر الأساسية الأخرى فهم التحيزات المعرفية والعوامل البشرية، والقدرة على التأمل بأفكار الشخص (والذي سيتم شرحه بمزيد من التفصيل لاحقاً). تشمل العناصر الرئيسية الأخرى للاستدلال السريري كلَّ من الطب المسند بالدليل الذي يركز على المريض patient-centred evidence-based medicine (EBM) والمشاركة في صنع القرار مع المرضى و/أو مقدمي الرعاية.


المهارات السريرية (القصة والفحص السريري)
استخدام وتفسير الاختبارات التشخيصية
صنع قرار مشترك
الاستدلال السريري
الطب المسند بالدليل الذي يركز على المريض
فهم التحيزات المعرفية والعوامل البشرية
التأمل في التفكير

الشكل 1.1 **عناصر الاستدلال السريري.** (EBM = الطب المسند بالدليل)

المهارات السريرية واتخاذ القرار

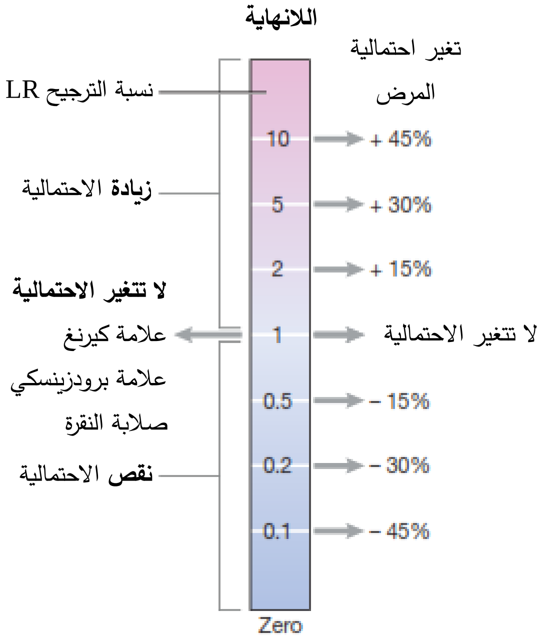
حتى مع التقدم الكبير في التكنولوجيا الطبية، تظل القصة السريرية هي أهم جزء في عملية اتخاذ القرار السريري. تشير الدراسات إلى أن الأطباء يضعون التشخيص في 70–90٪ من الحالات من خلال القصة لوحدها. من المهم أن تتذكر أنه لا يتم أخذ القصة الجيدة من المريض فحسب، ولكن أيضاً، إذا لزم الأمر (وبموافقة إذا كان ذلك مطلوباً)، من جميع المصادر المتاحة: على سبيل المثال، ملاحظات المسعفين وقسم الطوارئ، وشهود العيان، والأقارب و / أو المرافقين.

يحتاج الأطباء إلى أن يكونوا على دراية بالفائدة التشخيصية للعلامات السريرية في القصة والفحص. على سبيل المثال، يتم تعليم الطلاب أن التهاب السحايا يتظاهر بالعلامات التالية:

- صداع
- حمى
- تهيج سحائي (رهاب الضوء، صلابة النقرة).

ومع ذلك، فإن تكرار ظهور المرضى بعلامات سريرية معينة والوزن التشخيصي لكل منها يعدان أمران مهمان في التفكير السريري. على سبيل المثال، لا يعاني العديد من مرضى التهاب السحايا من العلامات التقليدية للتهيج السحائي (علامة كيرنيغ Kernig's sign وعلامة برودزينسكي Brudzinski's sign وصلابة النقرة nuchal rigidity). في إحدى الدراسات الاستباقية prospective study، كانت نسب الترجيح likelihood ratios تبلغ حوالي 1، مما يعني أن لهذه العلامات السريرية أوزان تشخيصية ضئيلة (**الشكل 1.2**). تعد نسب الترجيح (LR) أوزان تشخيصية سريرية. تزيد نسب الترجيح LR التي تبلغ قيمة أكبر من 1 من احتمالية الإصابة بالمرض (كلما زادت القيمة، زاد الاحتمال). وبالمثل، فإن نسب الترجيح التي تكون أقل من 1 تقلل من احتمالية الإصابة بالمرض. تم تطوير نسب الترجيح LRs وفقاً لمعيار التشخيص (على سبيل المثال معيار التشخيص في حالة التهاب السحايا هو نتائج البزل القطني)، لذلك فهي غير متوفرة لجميع النتائج السريرية.

توضح LRs كيف تغير النتيجة السريرية الفردية من احتمالية المرض. على سبيل المثال، في شخص يعاني من الصداع والحمى، قد يكون للنتيجة السريرية لصلابة النقرة (تيبس الرقبة) وزن تشخيصي ضئيل في تقرير فيما إذا كان يجب إجراء البزل القطني لأن LRs لا تحدد الاحتمال المسبق للمرض؛ بل تعكس فقط كيف يمكن لعلامة سريرية واحدة أن تغير من هذا الاحتمال. يجب على الأطباء أخذ جميع المعلومات المتاحة من القصة السريرية والفحص السريري بعين الاعتبار.



الشكل 1.2 نسبة الترجيح (*LR*) لعلامة كيرنغ *Kernig* وعلامة برودزينسكي *Brudzinski* وصلابة النقرة في التشخيص السريري لالتهاب السحايا.

LR = احتمالية العثور على هذه العلامات في مرضى مصابين بالمرض/احتمالية العثور عليها في مرضى غير مصابين بالمرض

تستخدم نسب الترجيح *LRs* أيضاً في الاختبارات التشخيصية؛ هنا يمكن اعتبار نتيجة الفحص السريري بمثابة اختبار تشخيصي. مصدر المعلومات من *Thomas KE* و *Hasbun R* و *Jekel J* و *Quagliarello VJ*. الدقة التشخيصية لعلامة كيرنيغ، وعلامة برودزينسكي، وصلابة النقرة لدى البالغين المشتبه بإصابتهم بالتهاب السحايا. . *Clin Infect Dis 2002; 35:46–52*

إذا كان الاحتمال السريري الإجمالي مرتفعاً في البداية، فإن النتيجة السريرية ذات نسبة الترجيح LR التي تبلغ حوالي 1 لا تغير من هذا الاحتمال. "القصة السريرية والفحص السريري المستندان بالدليل Evidence-based history and examination" هو مصطلح يستخدم لوصف كيفية تضمين الأطباء للمعرفة حول الانتشار والوزن التشخيصي للنتائج السريرية في القصة السريرية والفحص السريري. يعد ذلك أمراً مهماً لأن تقدير الاحتمالية السريرية أمر حيوي في اتخاذ القرار وتفسير الاختبارات التشخيصية.

استخدام وتفسير الاختبارات التشخيصية

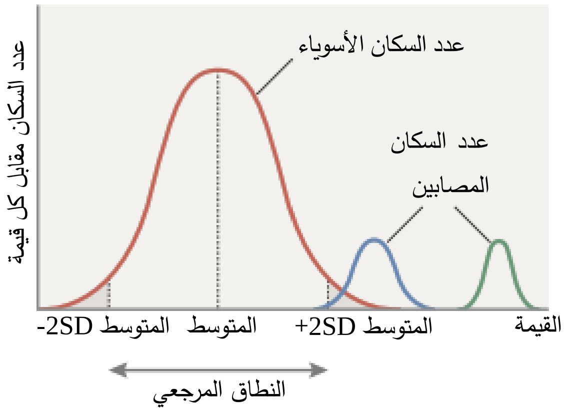
لا يوجد شيء اسمه اختبار تشخيصي مثالي. نتائج الاختبار تعطينا احتمالات الاختبار، وليس كل الاحتمالات حقيقية. يجب تفسير نتائج الاختبار لأنها تتأثر بما يلي:

- كيف يتم تعريف "الحالة الطبيعية"
- عوامل أخرى غير المرض
- الخصائص الفنية للاختبار التشخيصي
- الحساسية والنوعية
- انتشار المرض بين السكان.

القيم الطبيعية Normal values

توفر معظم الاختبارات نتائج كمية (أي قيمة على مقياس رقمي مستمر). ولتصنيف النتائج الكمية على أنها طبيعية أو غير طبيعية، من الضروري تحديد نقطة القطع cut-off point. العديد من القياسات الكمية في المجموعات السكانية لها توزع غاوسي Gaussian أو "عادي". يتم تعريف المجال الطبيعي بشكل اصطلاحي على أنه تلك القيم التي تشمل 95٪ من السكان، أو الانحرافان المعياريان اللذان يبعدان عن المتوسط بمقدار 2. هذا يعني أن 2.5٪ من السكان العاديين سيكون لديهم قيم تزيد عن المجال الطبيعي، و2.5٪ سيكون لديهم قيم أقل من المجال الطبيعي. ولهذا السبب، من الأنسب التحدث عن "المجال المرجعي reference range" بدلاً من المجال"

الطبيعي "normal range" (**الشكل 1.3**). إن نتائج الاختبار في السكان غير الطبيعيين لها أيضاً توزيع غاوسي، مع متوسط وانحراف معياري مختلف. في بعض الأمراض لا يوجد تداخل بين نتائج السكان الطبيعيين ونتائج السكان غير الطبيعيين. ومع ذلك، فإنه في العديد من الأمراض يوجد تداخل، وفي هذه الظروف، كلما كان الفرق بين نتيجة الاختبار وحدود المجال المرجعي أكبر، زادت احتمالية إصابة الشخص بالمرض. ومع ذلك، هناك أيضاً حالات في الطب يكون فيها "الطبيعي" غير طبيعي و "الغير طبيعي" طبيعي. على سبيل المثال، يعتبر الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون في الدم الشرياني PaCO2 الطبيعي في سياق نوبة ربو حادة "غير طبيعي" ويعني أن المريض يعاني من نوبة ربو مهددة للحياة. وإن انخفاض نسبة الفيريتين ferritin لدى الشابة التي تحيض لا يعتبر مرضاً على الإطلاق. وبالتالي فإن الطبيعي يعتبر إلى حد ما، اعتباطي arbitrary.



الشكل ١.٣ **التوزيع الطبيعي والنطاق المرجعي.** للعديد من الاختبارات، إنّ التوزيع التكراري للنتائج السكان الأصحاء العاديين (الخط الأحمر) هو منحنى متماثل على شكل جرس. يشمل المتوسط *mean* 2+/− انحراف معياري (*SD*) 95 ٪ من السكان الطبيعيين وهو ما يحدِّد عادةً "النطاق المرجعي"؛ أنّ 2.5٪ من السكان الأسوياء لديهم قيم أعلى، و2.5٪ قيم أقل من هذا النطاق (المناطق المظللة). في بعض الأمراض (الخط الأزرق)، تتداخل نتائج الاختبار مع السكان العاديين أو حتى مع النطاق المرجعي. بالنسبة للأمراض الأخرى (الخط الأخضر) يكون الاختبار أكثر موثوقية لأنه لا يوجد تداخل بين الطبيعي وغير الطبيعي من تعداد السكان.

العوامل الأخرى غير المرضية التي تؤثّر في نتائج الاختبار

يؤثر عدد من العوامل عدا المرض على نتائج الاختبار:

- السن
- العِرق
- الحمل
- الجنس
- نتائج زائفة (في المختبر).

يقدم **الإطار ١.٣** بعض الأمثلة.

خصائص المُداخلة الإجرائية

تخضع الاختبارات أيضًا لخصائص المداخلة الإجرائية، والتي تُشير إلى طريقة إجراء الاختبار. يجب أن يكون المرضى قادرين على الانسجام والمطاوعة مع بعض الاختبارات مثل قياس التنفس spirometry، وإذا لم يتمكّنوا من ذلك، فستتأثر نتيجة الاختبار. بعض الاختبارات تعتمد بشكل كبير على مهارة صاحب التداخل وتتأثر أيضًا بعادات المريض وحالته السريرية؛ على سبيل المثال الموجات فوق الصوتية للقلب والبطن. يحدث الخطأ الشائع common mistake عندما يشير الأطباء إلى نتيجة الاختبار على أنها "لم نجد أي خلل" عندها، يشير التقرير إلى صعوبة تقنية وفحص غير مكتمل يجب وصفه بدقة أكبر على أنه "غير مُشخّص". بعض الحالات تكون انتيابية paroxymal. على سبيل المثال، نصف مرضى الصرع لديهم مخطط كهربية الدماغ طبيعي (EEG). وبالتالي فإنّ مخطط كهربية الدماغ الطبيعي لا يَستبعِد الصرع. من ناحية أخرى، حوالي 10٪ من المرضى الذين لا يعانون من الصرع لديهم أشكال صَرعية على مخطط كهربية الدماغ. يشار إلى هذا باسم "نتيجة تصادفية". النتائج التصادُفية شائعة في الطب، وتتزايد في حدوثها مع توفر المزيد من الاختبارات الأكثر حساسية. يجب تفسير نتائج الإختبار دائمًا في ضوء القصة المرضيّة والفحص السريري للمريض.

الإطار 1.3 أمثلة عن العوامل الأخرى غير المَرضيّة التي تُؤثر في نتائج الاختبار

العامل	الأمثلة
العمر	الكرياتينين يَقِل مع التقدُّم بالعمر (نظراً لانخفاض الكتلة عضلية) – حيثُ يمكن أن يكون لدى المسن انخفاض كبير في معدل eGFR مع كرياتينين "طبيعي"
العرق	الأشخاص الأصحاء من أصل أفريقي لديهم عدد أقل من الخلايا البيض
الحمل	تتأثر عدة اختبارات بالحمل المتأخر بسبب آثار نمو الجنين، بما في ذلك: انخفاض اليوريا والكرياتينين (تحديد الدم) فقر الدم الناجم عن نقص الحديد (زيادة الطلب) زيادة الفوسفاتيز القلوية (التي تنتجها المشيمة) أثار D-dimer (التغيرات الفيزيولوجية في نظام التخثر) قلاء تنفسي خفيف نتيجة فرط تهوية (فيزيولوجي لدى الأم) تغييرات تخطيط القلب (عدم انتظام دقات القلب، انحراف المحور الأيسر)
الجنس	لدى الذكور والإناث مجالات مرجعية مختلفة للعديد من الاختبارات، على سبيل المثال الهيموغلوبين
نتائج اختبار مُزيّفة (في المختبر)	يُلاحظ ارتفاع نسبة البوتاسيوم الزائفة في انحلال الدم haemolysis وفي كثرة الصفيحات thrombocytosis ("فرط بوتاسيوم الدم الكاذب")

ECG= تخطيط القلب الكهربائي
eGFR=معدّل الترشيح الكبيبي وهو يقدّر وظيفة الكلى بشكل أفضل من الكرياتينين

الحساسيّة والنّوعيّة sensitivity and specificity

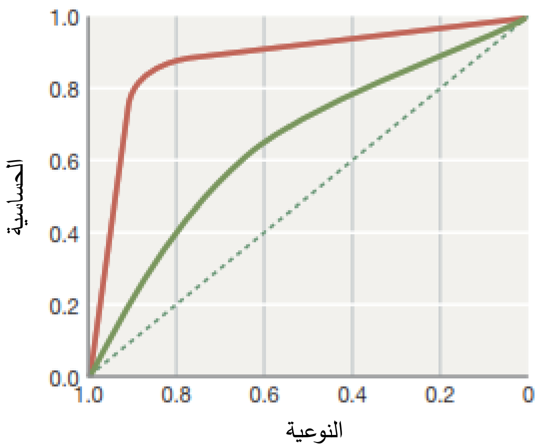
الاختبارات التشخيصية لها خصائص تسمى "الحساسية" و'النوعية'. الحساسية هي القدرة على اكتشاف الإيجابيات الحقيقية؛ أمّا النوعية هي القدرة على اكتشاف السلبيات الحقيقية. فحتى مع الاختبار الجيد جداً، ذو حساسية 95٪، سيضيع تشخيص واحد من أصل عشرين شخصاً. لذلك فإن كل اختبار له "إيجابيات كاذبة" و" سلبيات كاذبة" (الإطار ٤.١) يكتشف الاختبار الحساس للغاية معظم الأمراض ولكن ينتج عنه نتائج غير طبيعية في الأشخاص الأصحاء. وبالتالي فإن النتيجة السلبية سوف تستبعد المرض بشكل موثوق ولكن النتيجة الإيجابية لا تعني أنّ المرض موجود – مما يستدعي المزيد من التقييم. من ناحية أخرى، قد يضيع الاختبار عالي النّوعية إحدى الإمراضيات المهمة ولكنه يثبت التشخيص بما لا يدع مجالاً للشك عندما تكون النتيجة إيجابية. جميع الاختبارات تختلف في حساسيتها وخصوصيتها، ويتطلب الأطباء معرفة عملية بالاختبارات التي يستخدمونها في هذا الصدد.

وفي اختيار كيفية استخدام الاختبار لتوجيه عملية صنع القرار هناك مفاضلة بين الحساسية مقابل النّوعية. فمثلاً، عندما نحكم بأنّ مخطط كهربية القلب الجهدي غير طبيعي عند حدوث تزحُّل بمقدار 0.5 ملم على قطعة ST سوف يضمن ذلك عدم إغفال حالات أمراض الشرايين التاجية إلا بنسبة قليلة ولكن هذا من شأنه أن يولّد العديد من النتائج الإيجابية الكاذبة (حساسية عالية، نوعية منخفضة). من ناحية أخرى، فإن القيمة الحدية بمقدار 2.0 مم من انخفاض ST سيكشف معظم حالات الأمراض الإكليلية المهمة مع عدد أقل بكثير من النتائج الإيجابية الكاذبة. هذه المقارنة تتضح من خلال منحى الخصائص المتعلّق بمن يجري المداخلة الخاصة بالاختبار وثم مفهوم مهم للغاية وهو أن احتمالية إصابة الشخص بمرض ما يعتمد على الاحتمالية السابقة للاختبار بالإضافة إلى حساسية ونوعية الاختبار فتخيّل على سبيل المثال سقوط سيدة مسنة وتأذي الورك الأيسر عندها (الشكل 1.4).

1.4 الحساسيَّة والنوعيَّة

	مرض	لا مرض
اختبار إيجابي	(إيجابي حقيقي) A	(إيجابي كاذب) B
اختبار سلبي	(سلبي كاذب) C	(سلبي حقيقي) D

الحساسية = A/(A+C) × 100
النوعية = D/(D+B) × 100



الشكل 4.1 مخطط بياني خاص بخاصية تشغيل المُستقبِل يوضح المُبادلة بين الحساسية والنوعية للاختبار المُعطى. يتم إنشاء المنحنى عن طريق "تعديل" القيم الحدية التي تحدد النتائج الطبيعية وغير الطبيعية، وحساب التأثير على الحساسية والنوعية ثم رسمها بيانياً مقابل بعضها البعض. كلما اقترب المنحنى من الزاوية العلوية اليسرى، زادت فائدة الاختبار. يوضح الخط الأحمر اختباراً ذا قيمة تمييزية مفيدة ويوضح الخط الأخضر اختباراً أقل فائدة وأقل تمييزاً.

وبالفحص، حركة الوَرِك مؤلمة للغاية ولا تستطيع الوقوف. ومع ذلك، فإن صور الأشعة السينية لديها طبيعية. هل لديها كسر؟

تبلغ حساسية الأشعة السينية العادية للورك التي يتم إجراؤها في قسم الطوارئ للاشتباه في حدوث كسر في الورك حوالي 95%. لذلك يتم إغفال نسبة مئوية صغيرة من الكسور. إذا كان مريضنا يعاني (أو معرضاً لخطر الإصابة) بهشاشة العظام، ويعاني من ألم شديد في حركة الورك ولا يمكنه تحَمّل الوزن على الجانب المصاب، فإن الاحتمال السريري لكسر الورك يكون مرتفعاً. من ناحية أخرى، إذا كان احتمال إصابتها بهشاشة العظام غير قائم، ولا تُعاني من ألم في حركة الورك وقادرة على تحَمّل الوزن، فإن الاحتمال السريري لكسر الورك يكون منخفضاً. يقوم الأطباء بإصدار أحكام باستمرار حول ما إذا كان هناك شيء صحيح، بالنظر إلى أن هناك شيئاً آخر صحيحاً. يُعرف هذا باسم "الاحتمال الشَرطِي conditional probability".

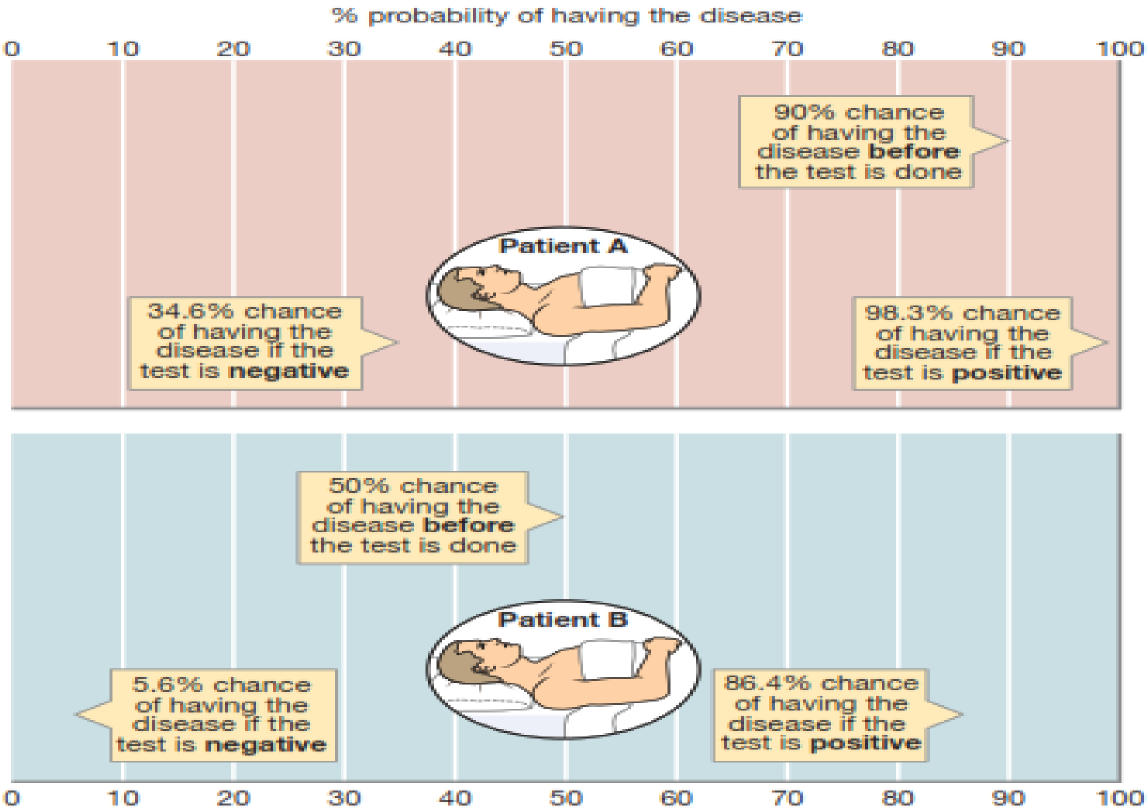
نظرية بايز Bayes' theorem (سُميّت على اسم رجل الدين الإنجليزي توماس بايز) هي طريقة رياضية لوصف احتمالية ما بعد الاختبار لمرض ما عن طريق الجمع بين الاحتمالية قبل الاختبار وبين الحساسية والنوعية. في الممارسة السريرية، لا يستطيع الأطباء إجراء حسابات رياضية معقدة لكل قرار يتخذونه. من الناحية العملية، فإن الإجابة على سؤال ما إذا كان هناك كسر يكون حسب الاحتمالية فمريض ذي احتمالية عالية مع نتيجة اختبار طبيعية لا نَستبعد الإصابة في هذه الحالة، ولكن في مريض ذي احتمالية منخفضة، تجعله مُستبَعد للغاية. هذا المبدأ موضَّح في **الشكل 1.5**.

يَذْكُر سوكس وزملاؤه (انظر"**مزيد من المعلومات**") تأكيداً أساسياً يصفونه بأنه مبدأ عميق ودقيق للطب السريري: يعتمد تفسير المعلومات الجديدة على ما كنت تعتقده مسبقاً. بمعنى آخر، يعتمد تفسير نتيجة الاختبار على احتمالية المرض قبل الاختبار.

انتشار المرض

تأمّل هذه المشكلة التي تم طرحها على مجموعة من أطباء جامعة هارفارد: إذا كان اختبار الكشف عن مرض انتشاره 1:1000 له معدل إيجابي كاذب بنسبة 5%، فما هي فرصة أن يكون الشخص ذو النتيجة الإيجابية بالفعل مصاب بالمرض، بافتراض أنك لا تعرف شيئاً عن أعراض وعلامات هذا الشخص؟ خذ وقتاً قصيراً لحل هذا الأمر. في هذه المشكلة، أزلنا الاحتمال السريري ونفكر فقط في الانتشار. الجواب في نهاية الفصل.

تَجمَع القيم التنبؤية بين الحساسيّة والنوعيّة والانتشار. تُعتبر الحساسيّة والنوعيّة من سمات هذا الاختبار؛ السكان لا يغيرون هذا. ومع ذلك، كأطباء، نحن مهتمون بالسؤال، "ما هو احتمال إصابة الشخص الذي حصل على اختبار إيجابي بالفعل بالمرض؟" وهذا موضَّح في **الإطار 1.5**. احتمالية ما بعد الاختبار والقيم التنبؤية مختلفة. احتمالية ما بعد الاختبار هي احتمال الإصابة بمرض بعد مراعاة المعلومات الجديدة من نتيجة الاختبار. يمكن استخدام نظرية بايز لحساب احتمالية ما بعد الاختبار لمريض في أي مجموعة سكانية.



الشكل 1.5: تفسير نتيجة الاختبار يعتمد على احتمالية الإصابة بالمرض قبل إجراء الاختبار. في المثال المُعطى؛ الاختبار الذي تم إجراؤه يحتمل حساسية بنسبة 95% ونوعية بنسبة 85%. إن المريض *A* لديه نتائج سريرية وصفية للغاية مما يجعل الاحتمالية القبلية للحالة التي يتم استقصاؤها عالية جداً وتقدر ب 90%. المريض *B* أعراض ملتبسة أكثر بحيث يتم تقدير الاحتمالية القبلية بنسبة 50% فقط. إذا كانت نتيجة الاختبار في المريض *A* إيجابية فلا يزال هناك احتمال كبير لإصابته بالحالة التي يُجرى اختباره من أجلها. أما في المريض *B* فإن سلبية الاختبار تجعل هذا التشخيص مستبعداً. **المريض *A*:** احتمالية بنسبة 90% لوجود المرض قبل إجراء الاختبار _ احتمال بنسبة 34,6% أن يكون مصاباً بالمرض عندما يكون الاختبار سلبي _ احتمال بنسبة 98,3% أن يكون مصاباً بالمرض إذا كان الاختبار إيجابي. **المريض *B*:** احتمالية 50% لوجود المرض قبل إجراء الاختبار _ احتمال بنسبة 5,6% أن يكون مصاباً بالمرض إذا كان الاختبار سلبي _ احتمال بنسبة 86,4% أن يكون مصاباً بالمرض إذا كان الاختبار إيجابي.

يقرر الطبيب احتمالية المرض السابقة للاختبار؛ إنه حُكم يستند إلى المعلومات التي تم جمعها قبل طلب الاختبار. القيمة التنبؤية هي نسبة المرضى الذين لديهم نتيجة اختبار ولديهم المرض (أو ليس لديهم المرض) ويتم حسابها من جدول النتائج في مجموعة سكانية محددة (انظر الإطار 1.5). لا يمكن نقل وتطبيق هذه القيمة إلى مجموعة مختلفة، ومن المهم إدراك ذلك لأن المعلومات المنشورة حول أداء الاختبارات التشخيصية قد لا تنطبق على مجموعات سكانية مختلفة. عند تحديد احتمالية المرض قبل الاختبار، غالباً ما يُهمل الأطباء السريريون أخذ الانتشار في الاعتبار وهذا يشوه تقديرهم للاحتمالية. لتقدير احتمالية الإصابة بالمرض لدى المريض بشكل أكثر دقة، يجب على الأطباء السريريون التركيز على مدى انتشار المرض في المجموعة الفرعية التي ينتمي إليها المريض ثم التكيف مع أخذ العوامل الفردية في الاعتبار.

1.5 القيم التنبؤية: "ما هو احتمال إصابة الشخص الذي حصل على اختبار إيجابي بالفعل بالمرض؟"

	مرض	لا مرض
اختبار إيجابي	(إيجابي حقيقي) A	(إيجابي كاذب) B
اختبار سلبي	(سلبي كاذب) C	(سلبي حقيقي) D

القيمة التنبؤية الإيجابية = A/(A+B) × 100

القيمة التنبؤية السلبية = D/(D+C) × 100

التعامل مع الشك

لِكون النتائج السريرية غير كاملة والاختبارات التشخيصية غير كاملة، فمن المهم أن ندرك أن الأطباء يتعاملون بشكل متكرر مع الشك. وللتعبير عن الشك uncertainty على أنه احتمال، يمكن دمج المعلومات الجديدة من الاختبارات التشخيصية بشكل أكثر دقة. ومع ذلك، قد تكون التقديرات الذاتية للاحتمالية غير موثوقة في بعض الأحيان. كما سيوضِّح القسم الخاص بالتحيزات المعرفية (انظر أدناه)، فقد يكون الحدس مصدراً للخطأ.

غالباً ما تكون معرفة الحالة الحقيقة للمريض غير ضرورية في اتخاذ القرارات السريرية. ناقش سوكس وزملاؤه (انظر"مزيد من المعلومات") بأن هنالك فرقاً بين معرفة وجود مرضٍ ما والتصرف كما لو كان موجوداً. يعتمد شرط التأكد التشخيصي على عقوبة الخطأ. إن الحالات المختلفة تتطلب مستويات مختلفة من التأكد قبل المباشرة بالعلاج. كيف ننقل عدم اليقين للمرضى سيتم مناقشته لاحقاً في هذا الفصل. تجمع عتبة العلاج بين مخاطر الاختبار مقابل فوائد العلاج، وعلى ما يبدو أن العتبة هي النقطة التي تتم عندها موازنة جميع العوامل. مبدئياً إذا كان الاختبار التشخيصي لن يغير من خطة تدبير المريض؛ ينبغي إذاً النظر بعناية فيما إذا كان من الضروري إجراء الاختبار أساساً. باختصار، نتائج الاختبار قد تغير اعتقادنا لكنها نادراً ما تعطينا إجابة ب "نعم" أو "لا" من حيث التشخيص. في بعض الأحيان تغير الاختبارات من احتمالية الإصابة بالمرض لتصبح أقل مما نظن. تُعد الاحتمالية التي يظهرها الاختبار المسبق أمراً أساسياً، وهو مشتق من القصة المرضية والفحص الجسدي مقترناً بالمعرفة السليمة بالطب وفهم انتشار المرض في بيئة رعاية معينة أو السكان الذين ينتمي إليهم المريض.

التحيزات المعرفية

أظهرت التطورات في علم النفس المعرفي في العقود الأخيرة ان التفكير البشري وصنع القرار عرضة للخطأ. والتحيزات المعرفية هي أخطاء في العقل الباطن تؤدي إلى حكم غير دقيق وتفسير غير منطقي للمعلومات. وهي منتشرة في الحياة اليومية، كما يقول المثل الشهير "أن تخطئ يعني أنك إنسان".

خذ بضع لحظات للنظر في هذا اللغز البسيط، لا تحاول حلها رياضياً ولكن استمع إلى حدسك:

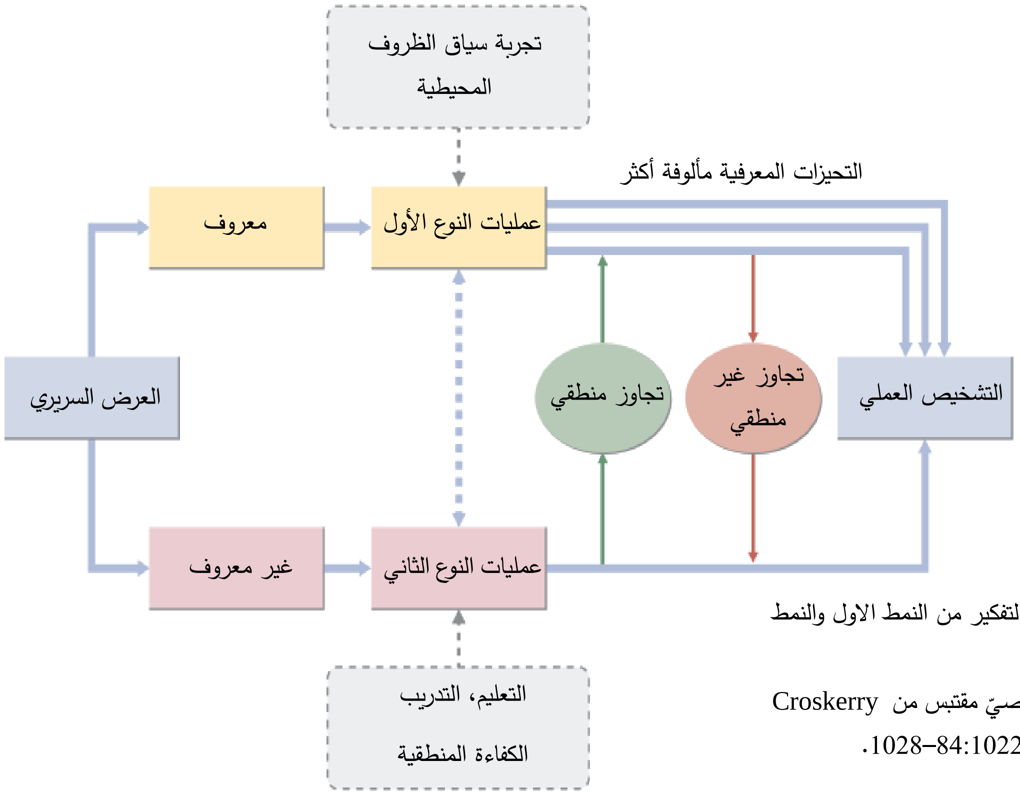
خفاش وكرة سعرهما 1,10، الخفاش يكلف 1 أكثر من سعر الكرة. كم تكلف الكرة؟

الإجابة في نهاية الفصل. أغلب الأشخاص يجيبون عليها بشكلٍ خاطئ، هناك أمران يحدثان: الأول هو أن لدى البشر نوعان متميزان من العمليات عندما يتعلق الأمر بالتفكير واتخاذ القرار يطلق عليهما "النمط 1" و "النمط 2، الأمر الآخر هو أن الدماغ البشري معتاد أن يقفز للنهايات أو أن يفوّت أشياءً واضحةً.

مِنَ المنطقيِّ " أنَّ ميلنا لأنواعٍ معينةٍ من الأخطاءِ يعتبر الثَّمن الذي ندفعه مقابلَ قدرة الدماغِ الرائعةِ على التَّفكير والتَّصرُّف بشكلٍ فطريّ– للبحث بسرعة في المعلوماتِ الحسيّةِ التي نتلقاها باستمرارٍ دون إضاعةِ الوقتِ في محاولةِ العملِ من جديد في كلِّ موقفٍ ". إنَّ هذه الميزة للتفكيرِ الإنسانيِّ مرتبطةٌ بشكلٍ وثيقٍ باتخاذِ القراراتِ السّريريّةِ.

النَّمط الأول 1 والنَّمط الثاني من التفكير Type 1 and type 2 thinking

تُظهر دراساتُ علم النَّفسِ الإدراكيِّ cognitive psychology والتصوير الوظيفيّ بالرّنين المغناطيسيّ functional magnetic resonance imaging نمطين متميزين من العمليات عندما يتعلّق الأمر باتخاذ القرار: النمط الأول فطريّ intuitive والنمط الثاني تحليليّ analytical. وقد أُطلق على هذا "نظرية العمليّة المزدوجة dual process theory " يوضح الإطار 1.6 ذلك بالتفصيل. يقدّر علماء النَّفس أنَّنا نقضي 95٪ من حياتنا اليوميّة معتمدين على التفكير من النَّمط الأول – طريقة اتخاذ القرار السَّريعة، بالعقل الباطن، باللّاوعي. على سبيل المثال ستكون قيادة السّيارة غير ممكنة إذا كان كلُّ قرارٍ وحركةٍ متعمَّدةً، واعيةً، بطيئةً، ومجهدةً مثل الدَّرس الأوّل في القيادة.


تجربة سياق الظروف المحيطية
التحيزات المعرفية مألوفة أكثر
معروف
عمليات النوع الأول
العرض السريري
تجاوز منطقي
تجاوز غير منطقي
التشخيص العملي
غير معروف
عمليات النوع الثاني
التعليم، التدريب
الكفاءة المنطقية

الشكل1.6: يوضح التفاعل بين التفكير من النمط الاول والنمط الثاني في عملية التشخيص.
نموذج عالمي في التفكير التشخيصيّ مقتبس من Croskerry P. A Acad Med 2009– 84:1022–1028.

1.6 التفكير من النمط الأول والنمط الثاني

النمط الأول	النمط الثاني
حدسي، إرشاديّ (إدراك الطراز)	تحليليّ ومنهجيّ
تلقائيّ، لا واعٍ	متعمَّدٌ واعٍ
سريع وسهل	بطيء ومجهد
موثوقية منخفضة	موثوقيّة عالية
عرضة للخطأ	أقل عُرضةً للخطأ
شديد التأثر	أقل تأثُّراً بالحالة
مشاركة عاطفيَّة عالية	مشاركة عاطفيَّة منخفضة

مع الخبرة تصبح الإجراءات المعقَّدةُ تلقائيَّةً وسريعةً وسهلة. الأمرُ نفسه ينطبق على الممارسة الطبيّة. هناك أدلّة أنَّ صنع القرار من قِبَلِ الخبراء يتم بشكل جيد من خلال التفكير الفِطريّ. تكمن المشكلة أنّه بالرَّغم أنَّ المعالجة الفطريّة عالية الكفاءة في العديد من الحالات، إلّا أنَّها عُرضَةٌ للخطأ في حالات أُخرى. يستخدم الأطباء كلا النَّمطين من التفكير (النَّمط الأول والثاني)، وكلا النَّمطين مهمٌّ في اتخاذ القرارات السّريريّة. عند مواجهة مشكلة مألوفة، يستخدم الأطباء التَّعرّف على الأنماط والوصول إلى تشخيصٍ عمليّ أو تشخيصٍ تفريقيّ بسرعة (باستخدام نمط التفكير الأول). عند مواجهة مشكلة أكثر تعقيداً فهم يستخدمون مقاربةً أكثر بطئاً وتنظيماً (النَّمط الثاني من التفكير) يتفاعل كلا النَّمطين من التفكير – لا يستبعد أحدهما الآخر في عملية التَّشخيص. يوضِّح الشَّكل 1.6 التفاعل بين النَّمط الأول والنَّمط الثاني في الممارسة السَّريريّة.

يمكن أن تحدث الأخطاء في كلا النمطين على سبيل المثال، يمكن للأشخاص تطبيق القواعد الخاطئة أو ارتكاب أخطاء بتطبيقهم أثناء استخدام التفكير من النمط الثاني ومع ذلك، فقد تمَّت المناقشة أنَّ التحيّزات المعرفيّة الشَّائعة التي تتمُّ مواجهتها في الطِّب تميل إلى الحدوث عندما يستخدم الأطباء النَّمط الأول من التفكير. على سبيل المثال، في حالة طُلِبَ منك فحص فتاة شابة تشعر بالنعاس drowsy. تمَّ تسليمها لك باعتبارها "احتمال لجرعة زائدة probable overdose" حيث لديها سوابق اكتئاب depression وتمَّ العثور على علبة من المسكِّنات painkillers بجانبها في المنزل. تُظهِرُ مراقبتها observations ما يلي: مقياس غلاسكو للغيبوبة Glasgow

Coma Scale score يبلغ 15\10، ومعدَّل النَّبض 100 نبضة بالدقيقة، وضغط الدَّم 60/100 ملم زئبقيّ، معدَّل التنفُّس 14 تنفّس بالدقيقة، وإشباع الأكسجين 98٪ بهواء الغرفة، ودرجة حرارتها 37.5 درجة مئوية. لقد وصل عقلك إلى تشخيصٍ عمليٍّ. يناسب طراز (نمط التفكير الأول) تعتقد أنَّها تناولت جرعةً زائدةً. في هذه المرحلة، يمكنك التوقف لتفكِّر حول تفكيرك (التجاوز المنطقيّ في **الشكل 1.6**). "ما هو الدَّليل على هذا التَّشخيص؟ ماذا يمكن ان يكون أيضاً؟

من ناحيةٍ أخرى، في حالة طُلِبَ منك تقييم مريض أدخل إلى المستشفى بحالة غشيّ syncope. هناك العديد من الأسباب المختلفة للغشيّ syncope تتطلَّب مقاربةً منهجيّةً systematic approach للوصول إلى تشخيصٍ (نمط التفكير الثاني). على أيّ حال، لقد سمعت مؤخراً عن حالات الغشيّ syncope الناتجة عن نزف أمهات الدَّم الأبهريّة البطنيّة leaking abdominal aortic aneurysm.

في نهاية تقييمك، بإتباع الإرشادات القائمة على الأدلّة evidence-based guidelines، من الواضح أنَّه يمكن تخريج المريض. على الرَّغم من هذا، تقرّر قبول المريض تحت المراقبة الليليّة " فقط لهذه الحالة" (تجاوز غير منطقيّ في **الشَّكل 1.6**) في هذا المثال، حدسك متحيّز بالفعل (عندما تكون الأشياء في طليعة عقلك) مما شوّه بشكل كبير تقديرك للاحتمالية.

التحيّزات المعرفيّة الشَّائعة في الطِّب

يوضِّح **الشَّكل 1.7** التحيزات المعرفيّة الشَّائعة السَّائدة في الممارسة الطبيّة، غالباً ما تعمل التحيّزات معاً؛ على سبيل المثال، في تحيّز فرط الثقة (الميل إلى الاعتقاد بأننا نعرف أكثر مما نعرف في الواقع)، يتمّ وضع الكثير من الإيمان في الرأي بدلًا من الأدلة المُجمّعة، يُمكن تضخيم هذا التحيّز من خلال تحيز التوافر وأخيرًا عن طريق تحيّز العمولة (الميل نحو العمل بدلًا من التقاعس عن العمل) – أحيانًا مع نتائج كارثيّة. علامة المُفكّر حَسِن المُعايرة هي القدرة على التعرّف على نمط التفكير الذي يتمّ استخدامه وتوقّع المواقف التي من المُرجّح أن تحدث فيها التحيّزات والأخطاء المعرفيّة والتعرّف عليها.

العوامل البشريّة Human factors

" العوامل البشريّة " هي علم حدود الأداء البشري و كيف يُمكن للتكنولوجيا وبيئة العمل والتواصل الجماعيّ أن تتكيّف مع ذلك لتقليل أخطاء التشخيص و أنواع الأخطاء الأُخرى. يُظهر تحليل الأحداث السلبيّة الخطيرة في المُمارسة السريريّة أنّ العوامل البشرية والتواصل السيّء لأعضاء الفريق يلعبان دورًا مُهمًّا في جعل الأمور تسير نحو الخطأ. تُظهر الأبحاث أنّ العديد من الأخطاء خارجة عن السيطرة الواعية للفرد وتُسبّبها العديد من العوامل. يسعى نظام العوامل البشريّة إلى فهم التفاعلات بين:

- الناس والمهام أو التكنولوجيا
- الناس وبيئة عملهم
- الناس في الفريق.

يسهل فهم هذه التفاعلات على المُتخصّصين في الرعاية الصحيّة والمُلتزمين بـ " عدم إلحاق الأذى أوّلًا " للعمل بأكثر الطرق المُمكنة أمانًا. على سبيل المثال: يتأثّر الأداء سلبًا بعوامل مثل سوء تصميم العمليّات والمعدات والانقطاعات المُتكرّرة والإرهاق. تتأثّر مناطق الدماغ المطلوبة للمعالجة من النوع 2 بشكلٍ أكبر بأشياء مثل التعب والحِمل المعرفي الزائد ويعود الدماغ إلى المُعالجة من النوع الأول للحفاظ على الطاقة المعرفيّة. يُوضّح **الشكل 1,8** بعض العوامل الداخلية والخارجية التي تؤثّر على الحكم البشري واتخاذ القرار .

تُظهر التجارب المُختلفة أننّا نُركّز انتباهنا على تصفية المُشتّتات. هذا مُفيد في العديد من المواقف ولكن في التركيز على ما نُحاول رؤيته قد لا نُلاحظ ما هو غير مُتوقّع. في سياق الفريق، ما هو واضح لشخص ما قد يفقد شخص آخر الإلمام به. لذلك يتطلّب الاتصال الجماعي الآمن والفعّال منا عدم الافتراض مُطلقًا والتعبير عن الأشياء، على الرغم من أنّها قد تبدو واضحة.

الغَلق السابق لأوانه الميل إلى إغلاق عملية صنع القرار قبل الأوان وقبول التشخيص قبل أن يتم استكشافه مع التشاخيص الأخرى بشكل كامل.	**الزَّخم التشخيصي** بمجرد أن يُوضع التصنيف التشخيصي للمريض (من قبل المريض أو أيّ من المتخصصين في الرعاية الصحية)، يمكن أن يُجمع هذا التوجيه والزَّخم مع كل مراجعة تشخيصية، مما يؤدي بالآخرين إلى استبعاد تشاخيص أخرى من تفكيرهم.	Anchoring **الإرساء** الميل الإنساني الشائع للاعتماد بشكل كبير على القسم الأول من المعلومات المقدمة («مرساة») عند اتخاذ القرارات.
تقدير الحالة النفسية Psych-out error المرضى النفسيين الذين يحضرون ويعانون مشاكل طبية يتم تقييمهم وفحصهم بأقل من اللازم انطلاقاً من الافتراض أن المشاكل التي تصيبهم وتفاقماتها تنجم عن حالتهم النفسية.	**تأثير التأطير** Framing effect يتعلق بكيفية تقديم الحالة – على سبيل المثال يمكن في التسليم توليد تحيزٍ لدى المستمع، ويمكن التخفيف من ذلك من خلال وجود "شكوك صحية" حول تشخيصات الآخرين.	**انحياز التأكيد** Ascertainment bias نحن أحياناً نرى ما نريد أن نرى كالنبوءة الذاتية ("self-fulfilling prophecy") على سبيل المثال، يقوم الشخص الذي يؤذي نفسه بشكل متكرر بالذهاب إلى قسم الطوارئ وهو يعاني من النعاس والجميع يفترضُ أنه تناولَ جرعة زائدة أخرى ويغفلون إمكانية إصابة في الدماغ.
الاقتناع البحثي Search satisficing قد نتوقف عن البحث لأننا وجدنا شيئاً مناسباً أو مقنعاً، بدلاً من البحث بشكل منهجي عن البديل الأفضل، الذي يحتاج المزيد من المجهود.	**تحيز الإدراك المتأخر** Hindsight bias قد تؤثر معرفة النتيجة بشكل عميق على تصور الأحداث السابقة وصنع القرار، منع التقييم الواقعي لما حدث بالفعل – مشكلة رئيسية في التعلم من الخطأ التشخيصي.	**انحياز الوفرة** Availability bias قد تكون تشاخيص ما في منطلق تفكيرك لأنك رأيت العديد من الحالات مؤخراً أو درست هذه الحالة خاصةً. على سبيل المثال عندما عَمِلَ أحد المؤلفين في عيادة الصرع فكانت كل حالات الغشي بنظرة اختلاجات محتملة.
إيحاء الفرز Triage-cueing يضمن الفرز إرسال المرضى إلى القسم الصحيح ومع ذلك، هذا يؤدي إلى عبارة الجغرافيا قدَرُ المرءِ ‘geography is destiny’. على سبيل المثال يتم إرسال المريض المصاب بالحماض الكيتوني السكري ويعاني من آلام في البطن وإقياءات إلى الجراحة. المكان الخاطئ (جناح الجراحة) يمنع الناس من التفكير بالأسباب الطبية لآلام البطن والقيء.	**تحيُّز الإغفال** Omission bias الميل نحو التخاذل منطلقةً من مبدأ " عدم الأذية أولاً". وكون الأحداث التي تحدث من خلال التطور الطبيعي للمرض قد تكون أكثر قبولاً من تلك التي تُعزى مباشرةً إلى عمل فريق الرعاية الصحية	**إهمال المعدل الأساسي** Base rate neglect الميل لتجاهل انتشار المرض الذي يشوه إثبات النظرية الإفتراضية Bayesian. في بعض الحالات يقوم الأطباء بذلك عن عمد لاستبعاد سيناريو غير مرجح ولكنه أسوأ سيناريو.
مبدأ تفريغ المعلومات الفشل في تفريغ كل المعلومات المُتاحة يعني ذلك أن أشياء قد غابت. إذا كان لم يتم الحصول عليها من القصة المرضية الكاملة كل من المريض ومقدمي الرعاية الصحية (مشكلة شائعة في طب الشيخوخة) قد يتم استبعاد الاحتمالات التشخيصية.	**تحيز الإفراط في الثقة** Overconfidence bias الميل إلى الاعتقاد بأننا نعرف أكثر مما هو في الواقع يُفضي إلى وَضعِ الكثيرِ من الإيمانِ بالرّأي بدلاً من جمعِ الأدلّةِ.	**تحيُّز الانتداب للعَمل** Commission bias الميل إلى العمل بدلاً من التقاعس، على افتراض أن الخير يمكن أن يأتي فقط من القيام بشيء ما (بدلاً من "المشاهدة والانتظار")
تحيُّز المشاعر الدفينة Visceral bias تأثير المشاعر السلبية أو الإيجابية تجاه المرضى، التي يمكن أن تؤثر على صنع القرار لدينا.	**الاحتمال البعدي** تقديرنا لاحتمالية مرض ما قد يتأثر بشكل غير ملائم بما حدث من قبل من أجل مريضٍ ما على سبيل المثال المريض الذي تم فحصه سابقاً على نطاق واسع بسبب الصداع يعاني الآن من صداع شديد ويتم أستبعاد أسباب خطيرة.	**تحيُّز الميل للإثبات** Confirmation bias الميل إلى البحث عن أدلة تؤكد وتدعم النظرية بدلاً من البحث عن دليل غير مُؤَكَّد لاستبعادها حتى لو كان الدليل الأخير حاضرً بوضوح. وهذا الانحياز شائع عندما يُشاهَد المريض لأول مرة من قِبل طبيب آخر .

الشكل 7.1 الانحيازات الإدراكية والمعرفية في الطب . مُقتبس من *Croskerry P. Achieving quality in clinical decision-making: cognitive strategies and detection of bias. Acad Emerg Med 2002; 9:1184–1204*

تقليل الأخطاء في اتخاذ القرارات السريريّة

المعرفة والخبرة لا يقضيان على الأخطاء. بدلاً من ذلك، هُناك العديد من الطرق التي يُمكننا من خلالها العمل لتقليل الأخطاء في اتخاذ القرارات السريرية. والأمثلة هي:

* اعتماد استراتيجيات إزالة التحيّز الإدراكي
* استخدام قواعد التنبؤ السريري وأدوات اتخاذ القرار الأُخرى
* المشاركة في تواصلات الفريق بشكل فعّال

استراتيجيّات إزالة التحيّز الإدراكي

هُناك بعض التقنيات البسيطة والراسخة التي يُمكن استخدامها لتجنّب التحيّزات والأخطاء المعرفيّة في اتخاذ القرارات السريرية.

التاريخ المرضي والفحص البدنيّ

قد يبدو أخذ التاريخ المرضي وإجراء الفحص البدني أمراً سهلاً ولكن يتمّ إجراء ذلك في بعض الأحيان بشكلٍ غير كافٍ. هذا هو " مبدأ التفريغ "unpacking principle": الفشل في فكّ جميع المعلومات المتّاحة وهذا يعني إمكانية تفويت بعض الأشياء مما يؤدي إلى الخطأ.

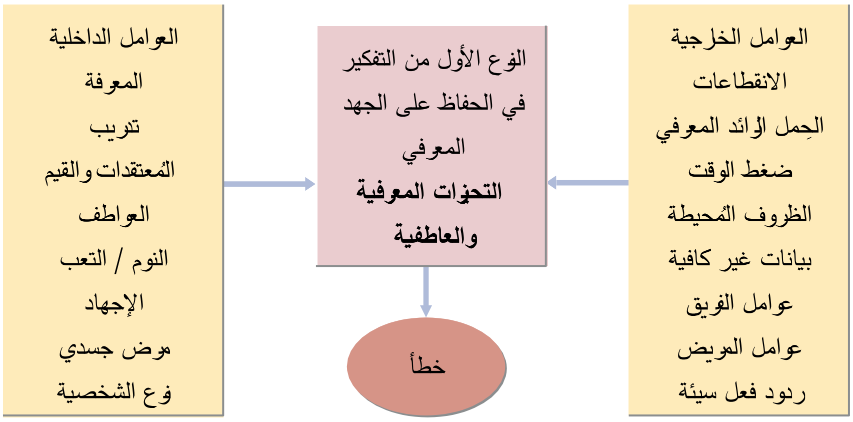
قوائِم المشاكل والتشخيص التفريقيّ

بمُجرّد توفّر جميع البيانات المُتاحة منقصة مرضية وفحص سريري و (في بعض الأحيان) نتائج الاختبارات الأولية فيجب تجميعها في قائمة المشاكل. تُعدّ القدرة على تحديد البيانات السريريّة الرئيسيّة وإنشاء قائمة بالمُشكلات خطوة أساسيّة في التفكير السريري. تتطلّب بعض المُشكلات (مثل انخفاض مستوى البوتاسيوم في الدم) اتخاذ إجراء ولكن ليس بالضرورة التشخيص التفريقي. تتطلَب المُشكلات الأخرى (مثل القيء) تشخيصًا تفريقياً. تضمن عملية إنشاء قائمة المشاكل عدم تفويت أيّ شيء. تسير عملية إنشاء التشخيص التفريقي ضد التعلُّق بتشخيصٍ مُعيّنٍ في وقتٍ مُبكّر جدًّا وبالتالي تجنّب التوقف عن البحث والإغلاق المُبكّر للقضية (انظر الشكل **1,7**).

فنّ الاستذكار وقوائم المُراجعة

يتمّ استخدامها بشكلٍ مُتكرّر في الطب لتقليل الاعتماد على الذاكرة البشرية القابلة للخطأ. ABCDE (مجرى الهواء airway، التنفس breathing، الدورة الدموية circulation، الإعاقة disability، التَعرية/الفحص exposure/examination) هي على الأرجح قائمة المراجعة الأكثر نجاحاً في الطب والتي تُستخدم أثناء تقييم و علاج المرضى ذوي الحالات الحرجة (أحيانًا يُسبق ABCDE بـ "C" من أجل " التحكّم في أي مُشكلة واضحة"؛ انظر الفصل **10**).

تضمنُ قوائم المُراجعة أن القضايا المُهمّة مرعية ويجب استكمالها، خاصّة في ظلّ ظروف التعقيد أو الإجهاد أو التعب.


العوامل الخارجية
الانقطاعات
الحِمل الزائد المعرفي
ضغط الوقت
الظروف المُحيطة
بيانات غير كافية
عوامل الفريق
عوامل المريض
ردود فعل سيئة
النوع الأول من التفكير في الحفاظ على الجهد المعرفي
التحيزات المعرفية والعاطفية
خطأ
العوامل الداخلية
المعرفة
تدريب
المُعتقدات والقيم
العواطف
النوم / التعب
الإجهاد
مرض جسدي
نوع الشخصية

الشكل 1,8 العوامل التي تؤثّر على حكمنا واتخاذ القرار. النوع الأول يُفكّر بسرعة وبديهيّة وعقلانيّة وبجهدٍ قليل.

التنبيهات الإنذارية وقواعد البيانات ROWS ("استبعاد سيناريو أسوأ حالة")

هي الاستراتيجيات التي تجبر الأطباء على التفكير في الأمراض الخطيرة التي يمكن أن تظهر مع الأعراض الشائعة. تمّ عرض الرايات الحمراء في آلام الظهر (في الإطار 24.19). يعد التفكير والاستقصاء في احتمال حدوث انسداد رئوي في المرضى الذين يعانون من ألم في الصدر وضيق التنفس مثالًا شائعًا لاستبعاد السيناريو الأسوأ، حيث يمكن أن يكون الانصمام الرئوي قاتلاً إذا لم ننتبه له. تساعد الرايات الحمراء و ROWS على تجنب التحيزات المعرفية مثل "تأثير التأطير framing effect" و "الإغلاق المبكر premature closure".

تظهر استراتيجيات أحدث لتجنب التحيزات المعرفية والأخطاء في صنع القرار. يتضمن ذلك تدريبًا واضحًا في الترابط السريري والعوامل البشرية. من الناحية النظرية، إذا كان الأطباء على دراية بعلم التفكير البشري وصنع القرار، فسيكونون أكثر قدرة على تحكيم تفكيرهم، وفهم المواقف التي قد يتأثر فيها صنع القرار، واتخاذ خطوات للتخفيف من ذلك.

استخدام قواعد التنبؤ السريري وأدوات اتخاذ القرار الأخرى

قاعدة التنبؤ السريري هي نموذج إحصائي لعملية التشخيص. عندما تتم مطابقة قواعد التنبؤ السريري مع رأي الخبراء، يتفوق النموذج التبؤي عادةً على الخبراء، لأنه يتم تطبيقه باستمرار في كل حالة. ومع ذلك، من المهم أن يتم استخدام قواعد التنبؤ السريري بشكل صحيح – أي أن يتم تطبيقها على مجموعة المرضى التي تم استخدامها لإنشاء القاعدة. تفرض قواعد التنبؤ السريري تقييماً علمياً لأعراض المريض وعلاماته وبيانات أخرى لتطوير احتمالية رقمية لمرض أو نتيجة. إنها تساعد الأطباء على تقدير الاحتمالية بشكل أكثر دقة.

من الأمثلة الجيدة على قاعدة التنبؤ السريري لتقدير احتمالية الاختبار المسبق هي اختبار ويلز في الخثار الوريدي العميق المشتبه به (انظر الإطار 10.15). قواعد التنبؤ السريري الأخرى شائعة الاستخدام تتنبأ بالنتائج وبالتالي توجه خطة التدبير. وتشمل هذه النتيجة GRACE في متلازمات الشريان التاجي الحادة (انظر الشكل 16.62) ودرجة CURB-65 في الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع (انظر الشكل 17.32).

التواصل الجماعي الفعال

يعتبر التواصل الفعال مع الفريق والتسليم المناسب أمراً حيوياً للرعاية السريرية الآمنة. أوصت حملة سلامة المريض أولاً في المملكة المتحدة بنظام الاتصال SBAR. إنها طريقة منظمة للتواصل حول المريض مع أخصائي رعاية صحية آخر (على سبيل المثال أثناء التسليم أو عند إجراء إحالة) وتزيد من كمية المعلومات ذات الصلة التي يتم توصيلها في وقت أقصر. تم توضيحه في الإطار 1.7.

في أنظمة الرعاية الصحية المتزايدة التعقيد، تتم رعاية المرضى من قبل مجموعة متنوعة من المهنيين، كل منهم لديه إمكانية الوصول إلى المعلومات المهمة المطلوبة لاتخاذ القرارات السريرية. تعتبر التسلسلات الهرمية الصارمة خطرة على سلامة المرضى إذا كان أعضاء معينون في الفريق غير قادرين على التحدث.

الطب المسند بالدليل والمرتكز على المريض واتخاذ القرار المشترك

يشير الطب المسند بالدليل الذي يركز على المريض إلى تطبيق أفضل الأدلة البحثية المتاحة مع مراعاة عوامل المريض الفردية؛ تشمل هذه العوامل كلاً من العوامل السريرية وغير السريرية (مثل الظروف الاجتماعية للمريض وقيمه ورغباته). على سبيل المثال، يتم قبول رجل يبلغ من العمر 95 عاماً مصاباً بالخرف ونزيف في الجهاز الهضمي مؤخرًا بسبب احتشاء عضلة القلب السفلي وفرضاً كان وضعه السريري مقبولاً فهل يجب أن يعالج بالعلاج الثنائي المضاد للصفيحات

والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي على النحو الموصى به في الإرشادات السريرية؟

1.7 نظام SBAR للتواصل

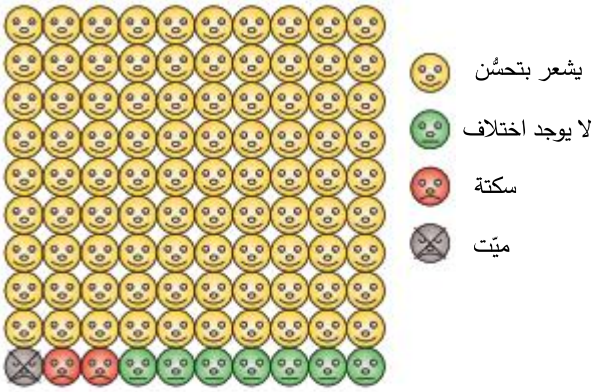
SBAR	مثال (مكالمة هاتفية لفريق العناية المركزة)
الموقف **S**ituation	أنا [اسم] أتصل من [مكان] بشأن مريض لديه 10 من NEWS.
الخلفية **B**ackground	[اسم المريض]، امرأة تبلغ من العمر 30 عاماً، ليس لها قصة سريرية سابقة، تم إدخالها الليلة الماضية بسبب التهاب رئوي مكتسب من المجتمع. منذ ذلك الحين ازدادت احتياجاتها من الأكسجين بشكل مطرد.
التقدير **A**ssessment	علاماتها الحيوية هي: ضغط الدم 60/115 مم زئبق، معدل ضربات القلب 120 نبضة / دقيقة، درجة الحرارة 38 درجة مئوية، معدل التنفس 32 نفس / دقيقة، تشبع الأكسجين 89٪ على 15 لتراً عن طريق قناع مع كيس. يظهر غاز الدم الشرياني الرقم الهيدروجيني 7.3 (H + 50 نانومول / لتر)، PaCO2= 4.0 كيلو باسكال (30 مم زئبق)، PaO2 =7 كيلو باسكال (52.5 مم زئبق)، بيكربونات قياسية 14 مليمول / لتر. تظهر الأشعة السينية للصدر توطيدًا واسعًا للمنطقة السفلية اليمنى.
التوصية **R**ecommendation	من فضلك، هل يمكنك القدوم لرؤيتها في أسرع وقت ممكن؟ أعتقد أنها بحاجة إلى القبول في العناية المركزة.

(NEWS = درجة الإنذار المبكر الوطنية؛ المريض الذي لديه علامات حيوية طبيعية يسجل 0)

من الكلية الملكية للأطباء بلندن. النتيجة الوطنية للإنذار المبكر: توحيد تقييم شدة المرض في NHS. تقرير فريق العمل. RCP ، يوليو 2012؛ **www.rcplondon.ac.uk/projects/outputs/national-earlywarning-score-news** (تم الحصول عليها في مارس 2016).

كما وصف هذا الفصل، يتعامل الأطباء بشكل متكرر مع عدم اليقين / الاحتمال. يحتاج الأطباء إلى أن يكونوا قادرين على شرح مخاطر وفوائد العلاج بطريقة دقيقة ومفهومة. نادراً ما يكون توفير الإحصائيات ذات الصلة كافياً لتوجيه عملية صنع القرار لأن إدراك المريض للمخاطر قد يتأثر بعوامل غير منطقية بالإضافة إلى القيم الفردية.

توفر الأدلة البحثية إحصائيات ولكنها قد تكون مربكة. مصطلحات مثل "عام" و "نادر" غامضة. كلما كان ذلك ممكناً، يجب على الأطباء أن يقتبسوا المعلومات العددية باستخدام قواسم ثابتة (على سبيل المثال، "90 من 100 مريض خضعوا لهذه العملية يشعرون بتحسن كبير، سيموت 1 أثناء العملية و2 سيعانون من سكتة دماغية"). يمكن استخدام الوسائل المرئية لتقديم معلومات إحصائية معقدة (**الشكل 1.9**). كم هو نقل الريبة إلى المرضى مهم. تظهر العديد من الدراسات وجود علاقة بين التواصل الفعال مع المريض والنتائج الصحية المحسنة. إذا شعر المرضى أنه تم الاستماع إليهم وفهموا المشكلة وخطة العلاج المقترحة، فمن المرجح أن يتبعوا الخطة ويقل احتمال إعادة قبولهم مرّة أخرى.



الشكل 1.9 تصوُّر مرئي للفوائد والمخاطر. تشير الصورة إلى العملية التي من المُتوقَّع أن تخفف الأعراض عند 90% من المرضى، لكن تسبب سكتة عند 2% ووفاة عند 1%.

From Edwards A, Elwyn G, Mulley A. Explaining risks: turning numerical data into meaningful pictures. BMJ 2002; 324:827–830, reproduced with permission from the BMJ Publishing Group.

اتخاذ القرار السريري: وضع كل شيء معاً

فيما يلي مثال علمي يجمع العديد من المفاهيم الموضحة في هذا الفصل. إمراة تبلغ من العمر 25 عاماً تعاني من ألم في الصدر الجنبي الأيمن وضيق في التنفس. روت أنها عانت

من إنتان في الطرق التنفسية العلوية منذ أسبوع مضى وكانت تعود إلى طبيعتها تقريباً عندما بدأت الأعراض.

ليس لدى المريضة تاريخ طبي ولا قصة عائلية، والدواء الوحيد الذي تتناوله هو حبوب مانعات الحمل الفموية المشتركة. العلامات الحياتية بالفحص طبيعية (معدَّل التنفُّس 19 نَفس/د، وإشباع الأكسجين 98% على الهواء، وضغط الدم 115/60 ملمز، وسرعة القلب 90 ضربة/د، والحرارة 37.5 درجة مئوية) والفحص السريري طبيعي أيضاً. لقد طُلِب منك تقييمها لاحتمال وجود انصمام رئوي. (يمكن العثور على المزيد من المعلومات حول الانصمام الرئوي في الفصل 17).

القصة والفحص المُسندَين بالدليل

تُعدّ المعلومات المأخوذة من القصة والفحص السريري ضرورية في تقرير ما إذا كان هناك انصماماً رئوياً.

يُعدّ التهاب الجنبة pleurisy وعسر التنفّس من الملامح الشائعة لهذا المرض إلاّ أنها من الملامح الشائعة أيضاً في أمراض أخرى. ليس هناك في القصة ما يقترح تشخيصاً بديلاً (مثل الحمى الشديدة والسعال المُنتِج ورضّ الصدر الحديث). العلامات الحياتية للمريضة طبيعية وكذلك الفحص السريري. على أي حال، السمة الوحيدة في القصة والفحص التي تجعل نسبة الاحتمالية سلبية في تشخيص الانصمام الرئوي هي سرعة القلب الأقل من 90 ضربة/د. بمعنى آخر، تحمل الموجودات الطبيعية بالفحص السريري (بما فيها إشباع الأكسجين الطبيعي) أهمية تشخيصية ضئيلة جداً.

تقرير الاحتمالية قبل الاختبار

يكون انتشار الانصمام الرئوي عند النساء بعمر 25 عاماً منخفضاً. نحن نثبّت على هذا الانتشار ومن ثمّ نعدّل حسب عوامل المريض الفردية. لا تمتلك هذه المريضة عوامل خطر رئيسة للانصمام الرئوي. للمساعدة في تقديرنا الاحتمالية قبل الاختبار، يمكننا استخدام قاعدة تنبّؤ سريري: في هذه الحالة، حِرز ويلز المُعدّل للانصمام الرئوي، والذي أعطى الدرجة 3 (احتمالية منخفضة– الإجابة بنعم فقط على معيار 'الصمة الرئوية هي الرقم واحد في التشخيص والتشخيص البديل أقل احتمالاً').

تفسير نتائج الاختبار

تخيّل أنّ المريضة أجرت صورة صدر بالأشعة السينية واختبارات دموية وكانت النتائج طبيعية بعيداً عن الد–دايمر D-dimer المرتفع إلى 900 (الطبيعي<500 نانوغرام/مل). تُعدّ صورة الصدر الطبيعية بالأشعة السينية موجودة شائعة في الانصمام الرئوي. تعرض دراسات عديدة أنّ مقايسة الد–دايمر لها حساسية تشخيصية بنسبة 95% على الأقل في الانصمام الرئوي الحاد إلاّ أنّ نوعيتها منخفضة. سوف يكتشف الاختبار الحسّاس للغاية معظم الأمراض ولكن ينتج موجودات غير طبيعية عند الأشخاص الأصحّاء.

من ناحية أخرى، تستبعد النتيجة السلبية فعلياً المرض لكن ليس بشكلٍ كامل. من المهم في هذه النقطة أن نستوعب أنّ نتيجة الد–دايمر المرتفعة لا تعني أنّ المريض مُصاب بالانصمام الرئوي، بل تعني فقط أنه ليس بإمكاننا استبعاد هذا التشخيص. بما أنّ الانصمام الرئوي يُعتبَر حالة مميتة مُحتمَلة فإننا نحتاج لاستبعاد سيناريو الحالة الأسوأ (ROWS)، وتكون الخطوة التالية إجراء المزيد من التصوير الطبي بناءً على ذلك، ما نوع التصوير الذي يعتمد على خصائص المريض الفردية وما هو مُتاحٌ منها.

عتبة العلاج

تضم عتبة العلاج العوامل مثل مخاطر الاختبار ومخاطر العلاج مقابل فوائده. يمكن طلب تصوير الأوعية الرئوية المقطعي المحوسب (CTPA) لهذه المريضة، على الرغم من أنّ إجراء التهوية–التروية بالتصوير المقطعي المحوسب بالإصدار الفوتوني الأحادي بديلاً أكثر ملاءمة أحياناً (V/Q SPECT). على أيّ حال، ماذا لو لم يُجرَ التصوير حتى اليوم التالي؟ لأنّ الانصمام الرئوي مميتٌ على الأرجح ومخاطر العلاج في هذه الحالة منخفضة، يتوجّب على المريضة أن توضَع على العلاج بينما تنتظر إجراء التصوير.

الاحتمالية بعد الاختبار

أبدى تصوير المريضة بعد ذلك عدم وجود انصمام رئوي. تستبعد مشاركة الاحتمالية بعد الاختبار المنخفضة مع نتيجة التصوير الانصمام الرئوي على نحوٍ موثوق.

الانحيازات المعرفيّة

تخيّل خلال هذه الحالة أنه تمّ تسليم المريضة لك على أنّه 'لا يوجد هناك شيء خاطئ– ربما عضلة مشدودة'. ستلعب الانحيازات المعرفيّة (نزعة دون الوعي للاستجابة بطريقة معينة) دوراً مثل 'تأثير التأطير' و'انحياز التأكيد' و'إرضاء البحث'. قد يؤكّد الفحص السريري الطبيعي تشخيص الألم العضلي الهيكلي في عقلك، على الرغم من أنّ الفحص يتلاءم تماماً مع الانصمام الرئوي وعلى الرغم من عوز القصة وموجودات الفحص (مثل مضض جدار الصدر) لدعم تشخيص ألم الصدر العضلي الهيكلي.

العوامل البشرية

تخيّل هذا، بعد مشاهدتك للمريضة، أعطتك الممرضة بعض الأشكال الدموية وسألتكَ ما الاختبارات التي تود أن تطلبها 'لهذه السيدة'. طلبتَ اختبارات دموية متضمنة الد–دايمر للمريضة الخطأ. لحسن الحظ، تمّ إيقاف هذا الخطأ.

تقليل الخطأ المعرفي

يمكن أن يكون تشخيص الانصمام الرئوي صعباً. تُستخدَم قواعد التنبؤ السريرية (مثل حِرز ويلز المعدّل) والدلائل الإرشادية (مثل المعهد الوطني البريطاني للصحة وجودة الرعاية، أو NICE) ومساعدات القرار (مثل مشعر شدة الانصمام الرئوي المُبسّط، أو PESI) بشكلٍ متكرر بالمشاركة مع رأي الطبيب المُستمّد من استجماع المعلومات في القصة والفحص السريري.

EBM المركزة على الشخص و المعلومات التي تُعطى للمريض

يتم علاج المريضة وفقاً للإرشادات المعتمدة على الدليل التي تنطبق على وضعها الخاص. الاختبارات وحدها لا تؤدي إلى وضع التشخيص، وفي نهاية هذه العملية يتم إخبار المريض أن مشاركة القصة ونتائج الفحص والاختبار يعني أنه من غير المحتمل للغاية أن يكون لديها انصمام رئوي. يتم تقديم التهاب الجنبة الفيروسي كتشخيص بديل وهي مطمئنة إلى أنه من المتوقع أن تستقر أعراضها خلال الأيام القادمة بواسطة التسكين. يُنصح بالعودة إلى المستشفى إذا ساءت الأعراض فجأة.

إجابات على المشاكل

مشكلة هارفارد

قال حوالي نصف الأطباء الذين شملهم الاستطلاع 95%، لكنهم أهملوا مراعاة الانتشار. إذا تم اختبار 1000 شخص، فستكون هناك 51 نتيجة إيجابية: 50 نتيجة إيجابية خاطئة وواحدة إيجابية حقيقية. تبلغ فرصة إصابة الشخص الذي حصل على نتيجة إيجابية بالفعل بالمرض 51/1 أو 2%.

مشكلة المضرب والكرة

هذا اللغز مأخوذ من كتاب *Thinking, Fast and Slow* من تأليف دانيال كانيمان الحائز على جائزة نوبل (انظر "مزيد من المعلومات"). يكتب، " لقد خطر ببالك رقم. العدد بالطبع 10 بنسات. إن العلامة المميزة لهذا اللغز السهل هي أنه يثير إجابة بديهية وجذابة وخاطئة. قم بالحسابات وسترى أنّ الإجابة الصحيحة هي 5 بنس.

معلومات إضافية

الكتب والمقالات الصحفية

Cooper N, Frain J (eds). ABC of clinical reasoning. Oxford: Wiley– Blackwell; 2016 .

Kahneman D. Thinking, fast and slow. Harmondsworth: Penguin; 2012.

McGee S. Evidence-based physical diagnosis, 3rd edn. Philadelphia: Saunders; 2012.

Scott IA. Errors in clinical reasoning: causes and remedial strategies. BMJ 2009; 338:b186

Sox H, Higgins MC, Owens DK. Medical decision making, 2nd edn.
Chichester: Wiley–Blackwell; 2013 .

Trowbridge RL, Rencic JJ, Durning SJ. Teaching clinical reasoning.
Philadelphia: American College of Physicians; 2015 .
Vincent C. Patient safety. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2006.

مواقع النت (Websites)

chfg.org UK Clinical Human Factors Group .
clinical-reasoning.org Clinical reasoning resources .
creme.org.uk UK Clinical Reasoning in Medical Education group.
improvediagnosis.org Society to Improve Diagnosis in Medicine.
vassarstats.net/index.html Suite of calculators for statistical computation (Calculator 2 is a calculator for predictive values and likelihood ratios).

SRJ Maxwell

2

العلاجات السريرية والوصفات الطبية الجيدة

مبادئ علم الصيدلة السريرية 20
الديناميكا الدوائية 20
علم الحرائك الدوائية 25
التباين بين الأفراد في الاستجابات الدوائية 29
الآثار الضارة للجرعات الدوائية 32
التفاعلات الدوائية الضارة 32
التفاعلات (التآثرات) الدوائية 36
أخطاء العلاج 37
تنظيم الأدوية وإدارتها 40
تطوير الأدوية وتسويقها 41
إدارة استعمال الأدوية 43
الوصفات في الممارسة 46
اتخاذ القرار في وصف الأدوية 46
الوصفة في ظروف خاصة 51
كتابة وصفة طبية 53
مراقبة العلاج الدَّوائي 56
للاستزادة 59

وصف الأدوية هو الأداة الرئيسية التي يستخدمها الأطباء لاستعادة أو الحفاظ على صحة المرضى. تحتوي الأدوية على عقاقير (مواد كيميائية محددة لها تأثيرات دوائية)، إما بمفردها أو مع أدوية إضافية، في تركيبة ممزوجة بمكونات أخرى. يجب موازنة الآثار المفيدة للأدوية مقابل تكلفتها والتفاعلات والارتكاسات الدوائية الضارة المحتملة. ينتج العاملان الأخيران أحياناً عن قرارات وصف غير حكيمة.

يجب أن يتصدى الواصف الحديث للتحديات التي يفرضها العدد المتزايد من الأدوية والتركيبات المتاحة واستطبابات وصفها، والتعقيد الأكبر لأنظمة العلاج التي يتبعها المرضى الفرديون ("الإفراط الدوائي"، وهو تحدي خاص عند كبار السن من السكان). الغرض من هذا الفصل هو توضيح المبادئ والممارسات التي تقوم عليها الوصفات الجيدة (الإطار 2.1).

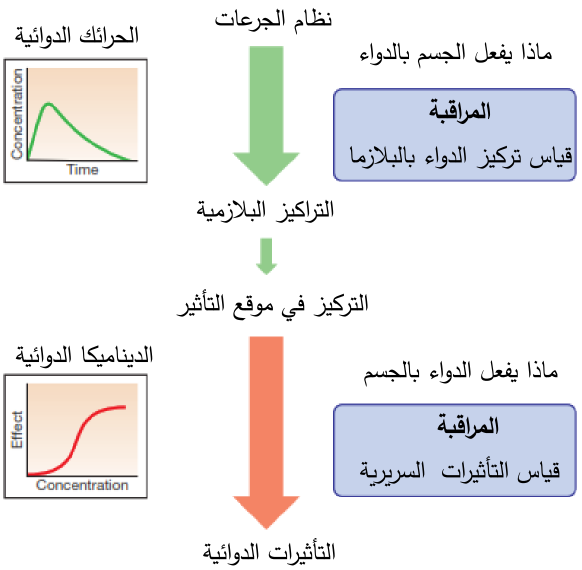
2.1 خطوات الوصفات الجيدة.

- وضع التشخيص
- مراعاة العوامل التي قد تؤثر على استجابة المريض للعلاج (العمر، العلاج الدوائي المصاحب، وظائف الكلى والكبد وما إلى ذلك)
- تحديد الهدف العلاجي *
- اختيار النهج العلاجي *
- اختيار الدواء وتركيبته ("التطبيب")
- اختر الجرعة، الشوط، والتكرار
- اختر مدة العلاج
- اكتب وصفة طبية غير غامضة (أو "طلب دواء").
- أبلغ المريض بالعلاج وآثاره المحتملة
- مراقبة آثار العلاج، المفيدة منها والضارة
- مراجعة/ تعديل الوصفة

تأخذ هذه الخطوات رأي المريض بشكل خاص بعين الاعتبار لانشاء مشاركة دوائية (اتخاذ قرار مشترك لتحقيق التوافق)

مبادئ علم الصيدلة السريرية

يحتاج الواصفون إلى فهم ما يفعله الدواء بالجسم (الديناميكيات الدوائية) وما يفعله الجسم بالدواء (الحرائك الدوائية) (الشكل 2.1). على الرغم من أن هذا الفصل يركز على الأدوية الأكثر شيوعاً، وهي الجزيئات الصغيرة الاصطناعية، فإن نفس المبادئ تنطبق على العلاجات "البيولوجية" العديدة المتزايدة (التي يتم اختصارها أحياناً إلى "الحيوية") المستخدمة حالياً، والتي تشمل الببتيدات والبروتينات والأنزيمات، والأضداد وحيدة النسيلة (انظر الإطار 4.2، الفصل 4).


نظام الجرعات
ماذا يفعل الجسم بالدواء
المراقبة
قياس تركيز الدواء بالبلازما
الحرائك الدوائية
Concentration
Time
التراكيز البلازمية
التركيز في موقع التأثير
ماذا يفعل الدواء بالجسم
المراقبة
قياس التأثيرات السريرية
الديناميكا الدوائية
Effect
Concentration
التأثيرات الدوائية

الشكل 2.1 الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية.

الديناميكا الدوائية Pharmacodynamics

أهداف الأدوية وآليات العمل

يتم اكتشاف الأدوية الحديثة عادة عن طريق فحص المركبات بحثاً عن نشاط إما لتحفيز أو إعاقة وظيفة هدف جزيئي معين، والذي يُتوقع أن يكون له تأثير مفيد في مرض معين (الإطار 2.2). الأدوية الأخرى لها خصائص كيميائية مفيدة ولكنها

أقل انتقائية، مثل الخالبات (على سبيل المثال لعلاج الحديد أو النحاس الزائد) والعوامل التناضحية (تستخدم كمدرات في الوذمة الدماغية) أو التخدير العام (التي تغير الخصائص الفيزيائية الحيوية للأغشية الدهنية). توضّح الخصائص التالية لتفاعل الأدوية مع المستقبلات بعض المحددات المهمة لتأثيرات الأدوية:

- الألفة: تصف ميل الدواء إلى الارتباط بمستقبل، وهي ترتبط بـ "التوافق الجزيئي" وقوة الرابطة الكيميائية. بعض التفاعلات بين مستقبلات الدواء غير عكوسة، إما لأن الألفة قوية جداً أو لأن الدواء يعدّل بنية هدفه الجزيئي.
- الانتقائيّة: تصف ميل الدواء إلى الارتباط بهدف واحد دون الآخر . الانتقائية مصطلح نسبي لا يجب الخلط بينه وبين النوعية المطلقة. من الشائع أن تظهر الأدوية التي تستهدف نوع فرعي معين من المستقبلات بعض التأثير في الأنواع الفرعية الأخرى. على سبيل المثال، يمكن تصنيف مستقبلات بيتا الأدرينالية على أساس استجابتها للنورأدرينالين داخلي المنشأ (النورأبينفرين): تركيز النورأدرينالين المطلوب لإحداث توسع القصبات (عبر مستقبلات β2 الأدرينالية) أعلى بعشر مرات من ذلك المطلوب للتسبب في تسرع القلب (عبر مستقبلات β1 الأدرينالية). حاصرات بيتا "الانتقائية للقلب" لها تأثيرات مضادة للذبحة الصدرية على القلب (β1) ولكنها قد تسبب تشنج قصبي في الرئة (β2) وهي مضاد استطباب عند مرضى الربو.
- الشادات: ترتبط بمستقبل لإنتاج تغيير توافقي مقترن باستجابة بيولوجية. مع زيادة تركيز الشاد، تزداد نسبة المستقبلات المشغولة، وبالتالي التأثير البيولوجي. تعمل الشادات الجزئية على تنشيط المستقبل ولكن لا يمكنها إنتاج تأثير إشارة قصوى مكافئ لتأثير الشادات الكاملة، حتى عندما تكون جميع المستقبلات المتاحة مشغولة.
- الحاصرات: ترتبط بمستقبل لكنها لا تنتج التغيير التوافقي الذي يبدأ الإشارة داخل الخلايا. يتنافس الحاصر التنافسي مع الروابط الداخلية ليحتل مواقع ربط المستقبلات، ويعتمد الحصار الناتج على الصلات النسبية وتراكيز الدواء والرابط. تمنع الحاصرات غير التنافسية تأثير الشاد بآليات أخرى غير المنافسة المباشرة لربط المستقبل بالشاد (على سبيل المثال عن طريق التأثير على الإشارات بعد المستقبل).

علاقات الاستجابة بالجرعة

ينتج عن رسم لوغاريتم جرعة الدواء مقابل الاستجابة الدوائية منحنى الاستجابة للجرعة السيني (الشكل 2.2). تؤدي الزيادات التدريجية في جرعة الدواء (التي تتناسب في معظم الأدوية مع التركيز البلازمي) إلى زيادة الاستجابة ولكن فقط ضمن نطاق ضيق نسبياً من الجرعة؛ الزيادات الإضافية في الجرعة التي تتجاوز هذا النطاق تنتج تأثير إضافي ضئيل. تؤدي الزيادات التدريجية في جرعة الدواء (التي تتناسب_بالنسبة لِمعظم الأدوية_ مع التراكيز البلازمية للدواء) إلى زيادة الاستجابة ولكن فقط ضمن نطاق ضيّق نسبياً من الجرعة؛ زيادات الجرعة الأخرى التي تتجاوز هذا النطاق تنتج تأثيراً إضافياً ضئيلاً. تفيد خصائص الاستجابة الدوائية التالية في مقارنة الأدوية المختلفة:

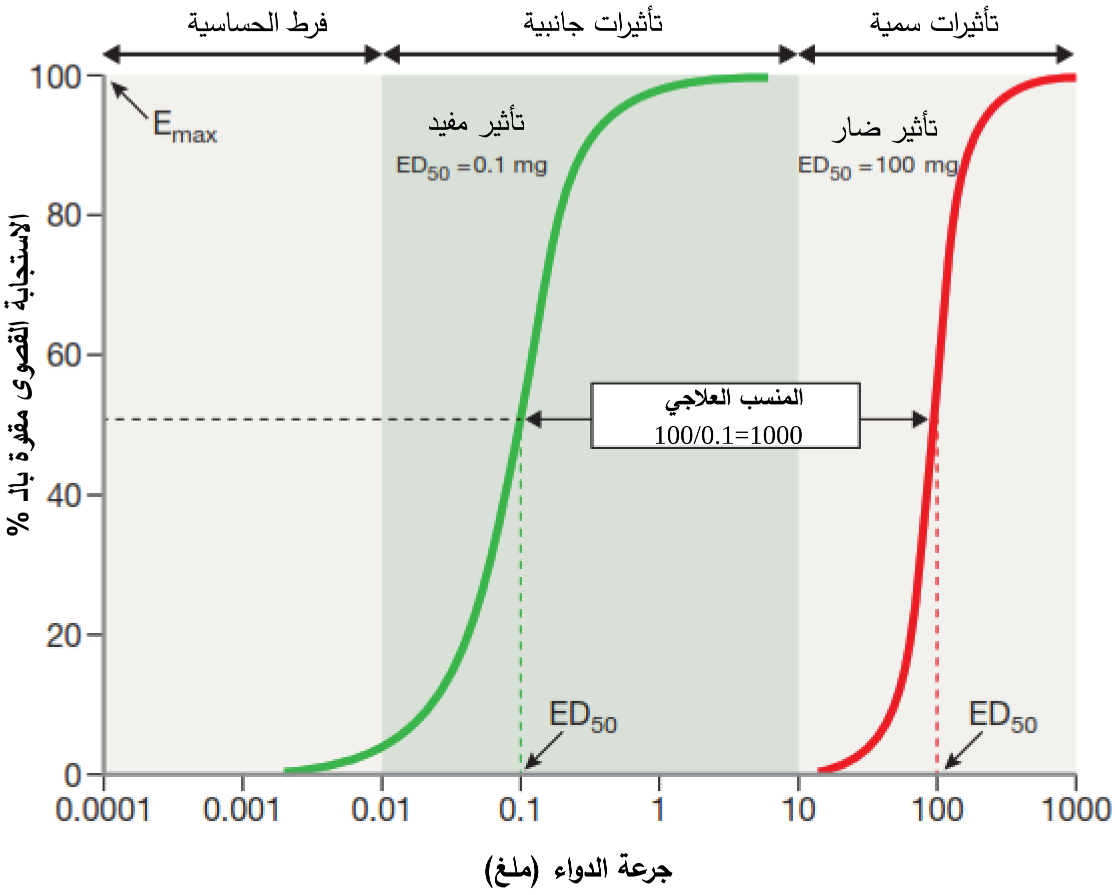
- تصف النجاعة (الفَعَّاليَّة) Efficacy مدى قدرة الدواء على إنتاج استجابة نوعيّة الهدف عندما تكون جميع المستقبلات المتاحة أو مواقع الربط مشغولة (مثال Emax على منحنى الجرعة–استجابة). يمكن للتحريض الأعظمي للمستقبل full agonist أن ينتج الاستجابة القصوى المؤهل لها هذا المستقبل، في حين أن التحريض الجزئي partial agoni في نفس المستقبل سيكون له فعالية أقل. تصف الفعَّاليّة العلاجيّة Therapeutic efficacy تأثير الدواء على نقطة نهاية endpoint بيولوجية مَرجُوّة ويمكن استخدامها لمقارنة الأدوية التي تعمل من خلال آليات دوائيّة مختلفة (مثل مدرات العروة التي تسبب إدراراً أكبر للبول من المدرات الثيازيدية وبالتالي يكون لها فعالية علاجية أكبر).
- تصف الفاعلية Potency كمية الدواء المطلوبة لاستجابة معينة. تنتج الأدوية الأكثر فاعلية تأثيرات بيولوجية بجرعات أقل، لذلك يكون لها ED50 (ED50: جرعة

- الدواء التي تنتج تأثيراً نوعياً لدى 50% من الأشخاص الذين تناولوها) أقل. يمكن للدواء الأقل فاعلية Potency أن يُحدِث فعالية مُكافئة في حال تم إعطاؤه بجرعات أعلى.

2.2 أمثلة على الجزيئات المستهدفة بالعلاج الدوائي

هدف الدواء	الوصف	أمثلة
مستقبلات		
المستقبلات المرتبطة بالقناة	يتحكم ربط اللَجين بقناة أيونية مرتبطة، تُعرف باسم "ligand-gated"(على عكس القنوات "ذات الجهد الكهربائي" التي تستجيب للتغيرات المحتملة في الغشاء)	مستقبلات الأسيتيل كولين النيكوتين مستقبلات GABA مستقبلات السلفونيل يوريا
مستقبلات البروتين G (GPCRs)	يؤثر ارتباط اللجَين على عائلة من "بروتينات G" التي تتواسط نقل الإشارة إما عن طريق تنشيط الإنزيمات داخل الخلايا (مثل أدينيلات أو السايكلاز غوانيلات، إنتاج دوري لِ AMP أو GMP، على التوالي) أو بواسطة التحكم في القنوات الأيونية	مستقبلات الأسيتيل كولين المسكارينية مستقبلات β الأدرينالية مستقبلات الدوبامين 5-هيدروكسي تريبتامين (5-HT)، مستقبلات السيروتونين مستقبلات الأفيون
المستقبلات المرتبطة بالكيناز	ينشط ارتباط اللَجين البروتين كيناز داخل الخلايا الذي يؤدي إلى تنشيط شلال من تفاعلات الفسفرة	مستقبلات الأنسولين مستقبلات السيتوكين
مستقبلات عامل النسخ	داخل خلوي والمعروف أيضًا باسم "المستقبلات النووية"؛ ارتباط اللَجين يحسن أو يمنع نسخ الجينات وبالتالي تخليق بروتينات جديدة من هنا.	مستقبلات الستيرويد مستقبلات هرمون الغدة الدرقية مستقبلات فيتامين د مستقبلات الريتينويد مستقبلات PPARγ و α
أهداف أخرى		
القنوات الأيونية ذات الجهد الكهربائي	يتوسط الإشارات الكهربائية في الأنسجة المستثارة (الجملة العضلية والعصبية)	قنوات Na^+ قنوات Ca^{+2}
إنزيمات	تحفيز التفاعلات الكيميائية الحيوية. تتداخل الأدوية في عملية ارتباط الركيزة إلى الموقع النشط أو العوامل المشتركة	سيكلو أوكسيجيناز ACE أوكسيديز زانثين
البروتينات الناقلة	حمل الأيونات أو الجزيئات عبر أغشية الخلايا	5-HT إعادة قبط الناقل Na + / K + ATPase
السيتوكينات وجزيئات الإشارة الاخرى	بروتينات صغيرة مهمة في التأشير الخلوي (أوتوكرين، نظير صماوي وصماوي)، خاصة التي تؤثر على الاستجابة المناعية.	عوامل نخر الورم إنترلوكينات
مستضدات سطح الخلية	تمنع التعرف على جزيئات سطح الخلية التي تعدل استجابات الخلية	مجموعة جزيئات التمايز (مثل CD20، CD80)

ACE = angiotensin-converting enzyme; AMP = adenosine monophosphate; ATPase=adenosine triphosphatase; GABA = γ-aminobutyric acid; GMP = guanosine monophosphate; PPAR = peroxisome proliferator-activated receptor



الشكل 2.2 منحنى الجرعة والاستجابة. يمثل المنحنى الأخضر التأثير المفيد للدواء. أقصى استجابة على المنحنى هي *Emax* والجرعة (أو التركيز) التي تنتج نصف هذه القيمة (*Emax / 2*) هي *ED50* (أو *EC50*). يوضح المنحنى الأحمر العلاقة بين الجرعة والاستجابة بما يخص التأثير الجانبي الأهم لهذا الدواء. يحدث هذا بجرعات أعلى بكثير؛ النسبة بين *ED50* للتأثير الضار وتلك الخاصة بالتأثير المفيد تمثل "المؤشر العلاجي"، الذي يشير إلى مقدار الهامش المتاح لوصف الأدوية عند اختيار جرعة من شأنها أن توفر تأثيرات مفيدة بدون أن تسبب تأثيرات جانبية ضارة أيضاً. عادة ما تسمى التأثيرات الضارة التي تحدث عند تناول جرعات أعلى من النطاق العلاجي "تأثيرات سامة"، في حين أن تلك التي تحدث داخل النطاق العلاجي هي "الآثار الجانبية" وتلك التي تحته "آثار فرط الحساسية".

يختلف التناسب بين الجرعة–الاستجابة بين المرضى بسبب الاختلافات في العديد من محدّدات الحرائك الدوائية والدِّيناميكا (الفعاليات) الدَّوائِيَّة. في الممارسة السريرية، الواصف غير قادر على إنشاء منحنى الجرعة–الاستجابة لكل مريض على حدة.

وبالتالي، فإن معظم الأدوية مُرخصة للاستخدام في نطاق الجرعات الموصى بها والتي من المتوقع أن تصل إلى ما يقارب قُمّة مُنحنى الجرعة–الاستجابة بالنسبة لمعظم المرضى. ومع ذلك، فمن الممكن في بعض الأحيان تحقيق الفعالية العلاجية المرغوبة بجرعات تصل إلى الحد الأدنى من النطاق الموصى به أو حتى أقل منه.

المُؤشر العلاجي *Therapeutic index*

غالبًا ما تكون التأثيرات الضارة للأدوية مرتبطة بالجرعة بطريقة مماثلة للتأثيرات المفيدة، إلا أن منحنى الجرعة–الاستجابة لهذه التأثيرات الضارة ينزاح عادةً إلى اليمين (الشكل 2.2). النسبة بين ال ED50 للفعاليّة العلاجيّة والتأثير الضار الأعظمي تُعرف باسم "المُؤشر العلاجي Therapeutic index". في الواقع، تمتلك الأدوية عدة تأثيرات ضارة محتملة، لكن مفهوم المؤشر العلاجي عادة ما يعتمد على الآثار الضارة التي قد تتطلب تقليل الجرعة أو التوقف عن تناول الدواء. بالنسبة لمعظم الأدوية، يكون المؤشر العلاجي أكبر من 100 ولكن هناك بعض الاستثناءات الملحوظة ذات المؤشرات العلاجية أقل من 10 (مثل الديجوكسين digoxin والوارفارين

warfarin والأنسولين insulin والفينيتوين phenytoin والأفيونيات opioids). يجب أن تُعاير جرعات هذه الأدوية بعناية عند المرضى بشكل مستقل/إفرادي لتحقيق أقصى قدر من الفوائد مع تجنب الآثار الضارة.

تأثيرات السَحب وإزالة التحسس

يشير مصطلح إزالة التحسس إلى الحالة الشائعة التي تقل فيها الاستجابة البيولوجية للدواء وذلك عندما يتم إعطاؤه باستمرار أو بشكل متكرر . قد يكون من الممكن استعادة الاستجابة عن طريق زيادة جرعة الدواء، ولكن في بعض الحالات، قد تصبح الأنسجة مقاومة تماماً لتأثيره. يصف مصطلح "المقاومة Tachyphylaxis" إزالة التحسس التي تحدث بسرعة كبيرة، وأحياناً مع الجرعة البدئية (الأولى). تشير هذه خسارة الاستجابة السريعة هذه، إلى استنفاد المواد الكيميائية التي قد تكون مطلوبة/لازمة من أجل التأثيرات الدوائية للعقار (على سبيل المثال، ناقل عصبي مُخزّن يتم إطلاقه من نهاية عصبية) أو من أجل فسفرة المستقبل. يصف مصطلح "التحمُّل Tolerance" الفقدان التدريجي للاستجابة للدواء والذي يحدث على مدى أيام أو أسابيع. يشير هذا التغيّر البطيء إلى تغييرات في أعداد المستقبلات أو تطور تغيرات فيزيولوجيّة منظّمة–معاكسة تُعوّض/تجبر أفعال الدواء (مثال، تراكم الملح والماء استجابةً للعلاج بموسع الأوعية). يصف مصطلح "مقاومة الدواء Drug resistance" فقدان فعالية أحد مضادات الميكروبات أو أدوية العلاج الكيميائي للسرطان.

بالإضافة إلى هذه الأسباب الديناميكية الدوائية لإزالة الحساسية، تحدث الاستجابة المنخفضة نتيجة لانخفاض تراكيز الدواء في البلازما والأنسجة نتيجةً لتغيّر الحرائك الدوائية (انظر أدناه). عندما تُحدث الأدوية تغيّرات كيميائية وهرمونية وفيزيولوجيّة تعدّل تأثيراتها، فإن التوقف (عن تناول الدواء) قد يسمح لهذه التغيّرات بإحداث تأثيرات سحب ارتدادية rebound withdrawal effects (الإطار 2.3).

2.3 أمثلة على الأدوية المرتبطة بآثار السحب

الدواء	الأعراض	العلامات	العلاج
الكحول Alcohol	قلق وذعر وتوهمات زورانية وهلوسات سمعية وبصرية	هياج وتململ/ضجر وهذيان ورعاش وتسرّع ضربات القلب ورنح ولا توجّه/ارتباك والاختلاج	عالج متلازمة السحب withdrawal syndrome بالبنزوديازيبينات بشكل فوري
الباربيتورات والبنزوديازيبينات	مشابهة للكحول	مشابهة للكحول	انتقل إلى البنزوديازيبين مديد المفعول ثم قلل الجرعة تدريجياً
Glucocorticoids الستيروئيدات القشرية السكريّة	وهن وتعب وقلة الشهية وفقدان الوزن وغثيان وإقياء وإسهال وآلام في البطن	انخفاض ضغط الدم ونقص سكر الدم	العلاج المطول يثبط المحور الوطائي–النخامي – الكظري ويؤدي لِقصور الغدة الكظرية الذي قد يتطلب تعويضاً الستيروئيد السكري لذا يجب أن يكون السحب تدريجياً بعد العلاج المطوَّل (ص 670)
الأفيونات Opioids	سيلان الأنف وعطاس وتثاؤب ودُماع وتشنّج/معص البطن والساق غثيان وإقياء وإسهال	اتساع حدقة العين	انقُل المدمنين إلى ناهض مديد المفعول الميثادون methadone (ناهض أفيوني صنعي)
مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (SSRIs)	دوار وتعرق وغثيان وأرق ورعشة وهذيان وكوابيس	رعاش	قلل من مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية SSRIs ببطء لتجنب آثار السحب

علم الحرائك الدوائية

إن فهم "ما يفعله الجسم بالدواء" (الشكل 2.3) مهم للغاية بالنسبة لواصفي الدواء لأن هذا يشكل الأساس الذي يتم على أساسه اختيار المسار الأمثل للتدبير والجرعة ويشرح غالبية التباين بين الأفراد في الاستجابة للعلاج الدوائي.

امتصاص الدواء وطرق تناوله

الامتصاص هو العملية التي تصل بها جزيئات الدواء إلى مجرى الدم. يعتمد معدل ومدى امتصاص الدواء على طريقة الإعطاء (الشكل 2.3).

الإعطاء المعوي

تتضمن هذه الطرق الإعطاء عبر الجهاز الهضمي:

- **فموي:** هذا هو الطريق الأكثر شيوعاً للإعطاء لأنه بسيط ومريح ويسهل استخدامه من قبل المرضى لإدارة أدويتهم بأنفسهم. يعد الامتصاص بعد تناول جرعة فموية عملية معقدة تعتمد على ابتلاع الدواء – الحفاظ على الفعالية من التعرض لحمض المعدة – تجنب الارتباط غير المقبول بالطعام – امتصاصه عبر الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة في الجهاز الوريدي البابي – نجاة الفعالية الدوائية من الاستقلاب عن طريق جدار الأمعاء أو إنزيمات الكبد ("الاستقلاب للمرور الأول"). نتيجة لذلك، غالباً ما يكون الامتصاص غير مكتمل بعد تناوله عن طريق الفم. يصف مصطلح "التوافر البيولوجي" نسبة الجرعة التي تصل إلى الدورة الدموية الجهازية سليمة.
- **الشدق والأنف وتحت اللسان (SL):** تتمتع هذه الطرق بميزة تمكين الامتصاص السريع في الدورة الدموية الجهازية دون عوامل الشك المرتبطة بالإعطاء عن طريق الفم (على سبيل المثال، النترات العضوية للذبحة الصدرية، أدوية التريبتان للصداع النصفي، المسكنات الأفيونية).
- **المستقيم (PR):** يتم استخدام الغشاء المخاطي للمستقيم أحياناً كموقع لإعطاء الدواء عندما يتعرض الطريق الفموي للخطر بسبب الغثيان والقيء أو فقدان الوعي (مثل الديازيبام في حالة الصرع).

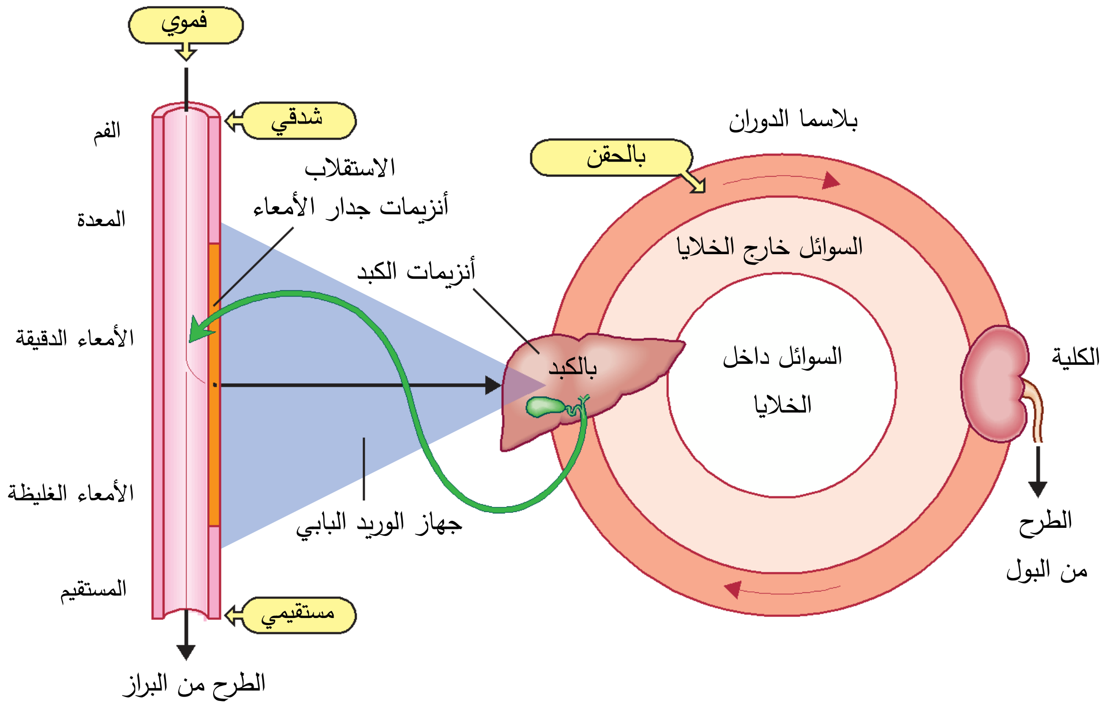
الإعطاء بالحقن

هذه الطرق تمنع الامتصاص عبر الجهاز الهضمي واستقلاب المرور الأول في الكبد:

- **وريدي (IV):** يمكّن المسار الرابع كل جرعة من الدخول إلى الدورة الدموية الجهازية بشكل موثوق، دون أي مخاوف بشأن الامتصاص أو أستقلاب المرور الأول (أي أن الجرعة متاحة بيولوجياً بنسبة 100٪)، وتحقق بسرعة تركيزاً عالياً من البلازما. إنه مثالي للمرضى الذين يعانون من مرض شديد عندما يكون التأثير السريع وصولاً للنتيجة أمراً بالغ الأهمية (مثل بنزاثين بنزيل بنسلين لالتهاب السحايا بالمكورات السحائية).
- **عضلي (IM):** إن الإعطاء العضلي من السهل القيام به مقارنة بالإعطاء الوريدي (مثل الأدرينالين (الإبينفرين) للتأق الحاد) لكن الامتصاص أقل قابلية للتنبؤ به ويعتمد على تدفق الدم في العضلات.
- **تحت الجلد (SC):** يعتبر مسار SC مثالياً للأدوية التي يجب إعطاؤها بالحقن بسبب انخفاض التوافر الحيوي عن طريق الفم، ويتم امتصاصها جيداً من الدهون تحت الجلد، ويمكن أن يتم حقنها بشكل مثالي من قبل المرضى أنفسهم (مثل الأنسولين والهيبارين).
- **عبر الجلد:** يمكن للرقعة عبر الجلد أن تمكن الدواء ليتم امتصاصه من خلال الجلد وفي الدورة الدموية (مثل الاستروجين والنيكوتين والنترات).

طرق أخرى للإدخال

- يتضمن التطبيق الموضعي للدواء الإعطاء المباشر لموقع التأثير (مثل الجلد والعين والأذن). هذا له ميزة تحقيق تركيز كافٍ في هذا الموقع مع تقليل التعرض الجهازي وخطر الآثار الضارة في أماكن أخرى.
- يسمح الإعطاء المستنشق (INH) بإيصال الأدوية مباشرة إلى الهدف في الشجرة التنفسية، وعادةً ما تكون الطرق الهوائية الصغيرة (مثل السالبوتامول والبيكلوميثازون).


فموي
شدقي
الفم
المعدة
الاستقلاب
أنزيمات جدار الأمعاء
أنزيمات الكبد
الأمعاء الدقيقة
بالكبد
الأمعاء الغليظة
جهاز الوريد البابي
المستقيم
مستقيمي
الطرح من البراز
بلاسما الدوران
بالحقن
السوائل خارج الخلايا
السوائل داخل الخلايا
الكلية
الطرح من البول

الشكل 2.3 **ملخص الحرائك الدوائية.** يتم تناول معظم الأدوية عن طريق الفم، ويتم امتصاصها من تجويف الأمعاء وتدخل الجهاز الوريدي البابي ليتم نقلها إلى الكبد، حيث قد تخضع لعملية التمثيل الغذائي و / أو إفراز العصارة الصفراوية. تدخل الأدوية الفعالة بعد ذلك إلى الدورة الدموية الجهازية، والتي قد تنتشر منها (أو يتم نقلها في بعض الأحيان بشكل نشط) داخل وخارج مقصورات السائل الخلالي وداخل الخلايا. الدواء الذي يبقى في الدورة الدموية يخضع للاستقلاب في الكبد والإفراز الكلوي. يمكن إعادة امتصاص الأدوية التي تفرز في الصفراء، مما يؤدي إلى دوران معوي كبدي. يتم تجنب الاستقلاب في المرور الأول في الكبد إذا تم تناول الأدوية عن طريق الغشاء المخاطي الشدقي أو المستقيمي، أو بالحقن (على سبيل المثال عن طريق الحقن في الوريد).

ومع ذلك، قد يتم امتصاص نسبة كبيرة من جرعة الاستنشاق من الرئة أو ابتلاعها ويمكن أن تصل إلى الدورة الدموية الجهازية. الأسلوب الأكثر شيوعاً للإيصال هو جهاز الاستنشاق بالجرعات المقننة ولكن نجاحه يعتمد على درجة معينة من المهارة اليدوية والتوقيت (انظر **الشكل 17.23**). يمكن للمرضى الذين يجدون صعوبة في ايصال الدواء المستنشق استخدام الفاصلة spacer لتحسين إيصال الدواء. الطريقة الخاصة لتوزيع الاستنشاق هي عبر محلول رذاذ تم إنشاؤه باستخدام الأكسجين المضغوط أو الهواء لتفتيت المحاليل والمعلقات إلى قطرات رذاذ صغيرة يمكن استنشاقها مباشرة من لسان حال الجهاز.

توزُّع الأدوية Drug distribution

توزع الأدوية هي العملية التي تنتقل بها جزيئات الدواء داخل وخارج مجرى الدم. وتتأثر بحجم جزيئات الأدوية وذوبانيتها في الشحم، ومدى ارتباطها ببروتينات البلازما، وحساسيتها في التعبير عن نواقل الأدوية على سطح الخلايا، وارتباطها بالجزيئات الهدفية والبروتينات الخلوية الأخرى (تكون غير عكوسة). تنتشر معظم الأدوية بعكس مدروج التركيز عبر الشعيرات الدموية إلى السائل الخلالي حتى تعادل تركيز جزيئات الدواء الحر في السائل الخلالي تلك الموجودة في البلازما. تتم إزالة جزيئات الدواء في الدم عبر الاستقلاب أو الإفراز، فتنخفض الجزيئات في البلازما وتعود جزيئات الدواء المنتشرة من الحيّز النسيجي إلى الدم وبهذا تتم إزالتها بشكل نهائي. لاحظ أنه سيتم منع هذه الحركة العكسية للدواء بعيداً

عن الأنسجة، إذا تم إعطاء جرعات أخرى ن الدواء وامتصاصها في البلازما.

حجم التوزيع *Volume of distribution*

يتظاهر حجم التوزيع (Vd) بالحجم الذي يبدو فيه الدواء أنه توزّع بعد الحقن في الوريد. ويُعطى بالمعادلة التالية:

$$Vd=D/C0$$

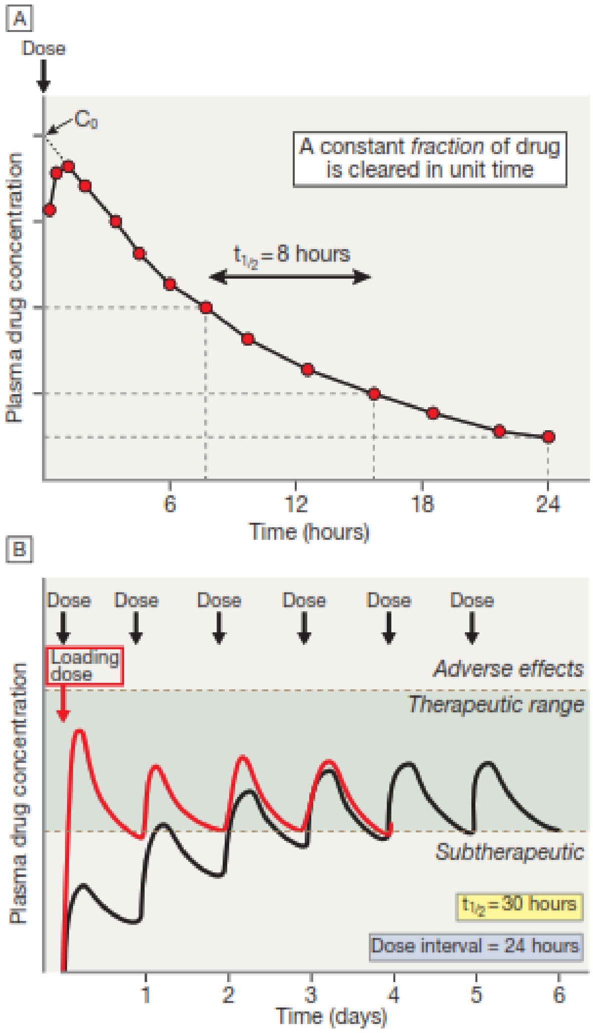
حيث D هي كمية الدواء المعطى، و C0 تركيز البلازما الأولي (الشكل 2.4 A). يكون للأدوية ذات الارتباط القوي ببروتينات البلازما Vd أقل من 10L (مثل الوارفارين والأسبرين)، بينما تلك التي تنتشر في السائل الخلالي ولكنها لاتدخل الخلايا بسبب قابليتها المنخفضة للذوبان في الشحم يكون لديها Vd بين 10L-30 (مثل الجنتمايسن، والأموكسسلين)، حجمه ظاهر لأن تلك الأدوية القابلة للذوبان في الشحم والمرتبطة بشكل قوي بالأنسجة قد تحتوي على Vd أكبر من 100L (مثل الديجوكسين والأمتريبليتين). يكون للأدوية ذات Vd الأكبر نصف عمر أطول (انظر أدناه)، ويستغرق وقت أطول للوصول إلى حالة مستقرة على العلاج المتكرر ويتم التخلص منها من الجسم ببطئ بعد التوقف عن أخذها.

إطراح الأدوية Drug elimination

استقلاب الأدوية *Drug metabolism*

الاستقلاب هو العملية التي يتم من خلالها تغيير الأدوية كيميائياً من شكل قابل للذوبان في الشحم الضروري للامتصاص والتوزع إلى شكل قابل للذوبان في الماء الضروري للإفراز. بعض الأدوية المعروفة باسم "طليعة الدواء prodrugs"، غير فعالة في العلاج إذا استُخدمت بهذا الشكل ويتم تحويلها إلى مستقلب فعال في الجسم الحي.

تتضمن المرحلة الأولى من الاستقلاب الأكسدة، والاختزال أو الحلمهة لجعل جزيئات الدواء مناسبة لتفاعلات المرحلة الثانية أو الإفراز. الأكسدة هي الشكل الأكثر شيوعاً في تفاعلات المرحلة الأولى وتشمل أكسدة عوامل عائلة السيتوكروم P450 من الإنزيمات المرتبطة بالغشاء في الشبكة السيتوبلازمية للخلايا الكبدية. تتضمن المرحلة الثانية من الاستقلاب الجمع



الشكل *2.4*: تراكيز الدواء في البلازما بعد جرعة واحدة أو متعددة من الدواء.

A. في هذا المثال من حرائك الدرجة الأولى بعد جرعة واحدة في الوريد تبقى الفترة الزمنية اللازمة لتراكيز الدواء في البلازما ثابتة إلى النصف (عمر النصف، *t1/2*) طوال عملية الإطراح.

B. بعد الجرعات المتعددة، يرتفع تركيز دواء البلازما إذا تم إعطاء كل جرعة مثل إزالة الجرعة السابقة تماماً. في هذا المثال، العمر النصفي للدواء *30* ساعة، لذلك في الجرعات اليومية تزداد الذروة والمتوسط والتراكيز مع تراكم الدواء في الجسم (الخط الأسود). يتم الوصول لحالة الاستقرار بعد حوالي *5* أنصاف عمر، عندما يكون معدل الإطراح (حاصل ضرب التركيز والإطراح) يساوي معدل امتصاص الدواء (ناتج معدل الإعطاء والتوافر البيولوجي). يعني نصف العمر الطويل في هذا المثال أن الوصول لحالة الاستقرار يستغرق *6* أيام وبالنسبة لأول *3* أيام من العلاج تكون تراكيز الدواء في البلازما انخفضت عن المجال العلاجي. يمكن التغلب على هذه المشكلة إذا تم استخدام جرعة تحميل أكبر (الخط الأحمر) لتحقيق تركيزات الدواء في الحالة المستقرة بسرعة أكبر.

إفراز الأدوية *Drug excretion*

الإفراز هو العملية التي يتم من خلالها طرح الأدوية ومستقلباتها من الجسم. والإفراز الكلوي هو الطريق المعتاد للتخلص من الأدوية أو مستقلباتها ذات الوزن الجزيئي المنخفض والقابلة للذوبان في الماء بشكل كافي لتجنب إعادة امتصاصها من النبيب الكلوي. لايتم رشح الأدوية المرتبطة ببروتينات البلازما عبر الكبيبات. لذلك تصبح بعض الأدوية مثل (الساليسيلات) غير متأينة ويعاد امتصاصها. يمكن أن تعجِّل قلونة البول بعملية الإفراز (مثلاً بعد تناول جرعة زائدة من الساليسيلات). بالنسبة لبعض الأدوية، فإن الإفراز النشط في لمعة النبيب القريب، بدلاً من الترشيح الكبيبي، هو الآلية السائدة للإفراز (مثل ميثوتريكسات، البنسلين).

الإفراز البرازي هو الطريق السائد للتخلص من الأدوية ذات الوزن الجزيئي العالي، بما في ذلك تلك التي يتم إفرازها في الصفراء بعد اقتران الجلوكورونيد في الكبد، وتلك التي لا يتم امتصاصها بعد تناولها داخل المعي. تدخل جزيئات الدواء أو المستقلبات التي تفرز في الصفراء إلى الأمعاء الدقيقة، حيث يمكن، إذا كانت قابلة للذوبان في الدهون بما فيه الكفاية، أن يعاد امتصاصها من خلال جدار الأمعاء وتعود إلى الكبد عبر الوريد البابي (انظر الشكل 2.3). تعرف عملية إعادة التدوير هذه بين الكبد والصفراء والأمعاء ووريد الباب باسم "الدورة الدموية المعوية الكبدية" ويمكن أن تطيل بشكل كبير فترة بقاء الأدوية في الجسم.

حرائك الإطراح

ينتج صافي إزالة الدواء من الدورة الدموية عن مشاركة بين استقلاب الدواء وإفرازه، وعادة ما توصف بأنها "التصفية"، أي حجم البلازما التي يتم تصفيتها تماما من الدواء لكل وحدة زمنية. وبالنسبة لمعظم الأدوية، يكون التخلص منها عملية ذات سعة عالية ولا تصبح مشبعة، حتى عند تناول جرعات عالية. وبالتالي فإن معدل التصفية تتناسب طرديًا مع تركيز الدواء بسبب "قانون الفعل الكتلي"، حيث تؤدي التركيزات الأعلى من الدواء إلى حدوث تفاعلات استقلابية أسرع ودعم معدلات ترشيح كلوية أعلى. ينتج عن ذلك حرائك من الدرجة الأولى، عندما يتم التخلص من جزء ثابت من الدواء المتبقي في الدورة الدموية في وقت معين يكون الانخفاض في التركيز مع مرور الوقت أسياً (الشكل A2.4). ويمكن وصف هذا الاطراح من خلال نصف عمر الدواء (t1/2)، أي الوقت المستغرق لخفض تركيز الدواء في البلازما إلى النصف، والذي يظل ثابتا طوال فترة التخلص من الدواء. أهمية هذه الظاهرة للذين يصفون الأدوية هي أن تأثير زيادة الجرعات على التركيز البلازمي يمكن التنبؤ به –مضاعفة الجرعة تؤدي إلى مضاعفة التركيز في جميع النقاط الزمنية.

بالنسبة لعدد قليل من الأدوية الشائعة الاستخدام (مثل الفينيتوين والكحول)، يتم تجاوز القدرة على الاطراح (الإشباع) ضمن نطاق الجرعة المعتادة. وهذا ما يسمى "نظام الحرائك الصفري". وأهمية الدواء بالنسبة للذين يصفون الدواء هو أنه إذا تجاوز معدل التعاطي الحد الأقصى لمعدل التخلص من الدواء، فسوف يتراكم الدواء تدريجيا، مما يؤدي إلى سمية خطيرة.

أنظمة الجرعات المتكررة

الهدف من العلاج عادة هو الحفاظ على تركيزات الدواء ضمن النطاق العلاجي (انظر الشكل 2.2) على مدى عدة أيام (مثل المضادات الحيوية) أو حتى لشهور أو سنوات (مثل خافضات ضغط الدم، الأدوية الخافضة للدهون، العلاج البديل لهرمون الغدة الدرقية). ونادرا ما يتحقق هذا الهدف مع جرعات فردية، لذلك يجب على الأطباء تخطيط نظام من الجرعات المتكررة. وهذا ينطوي على اختيار حجم كل جرعة فردية وتواتر إعطاء الجرعة.

كما هو موضح في الشكل 2.4 ب، يعتمد الوقت المستغرق للوصول إلى تركيزات الدواء في النطاق العلاجي على عمر النصف للدواء. عادة، مع الجرعات التي تعطى بانتظام، فإنه يستغرق ما يقرب من 5 أعمار نصف للوصول إلى "حالة ثابتة" حيث معدل التخلص من الجرعات يساوي معدل إعطاء الدواء. وهذا ينطبق عند البدء في استخدام أدوية جديدة وعند تعديل جرعات الأدوية الحالية. مع اختيار الجرعة المناسبة، سيتم الحفاظ على تركيزات الدواء في الحالة الثابتة ضمن النطاق العلاجي. وهذا مهم للذين يصفون الأدوية لأنه يعني

أن آثار وصفة طبية جديدة، أو معايرة الجرعة، لدواء ذي عمر نصف طويل (على سبيل المثال ديجوكسين –36 ساعة) قد لا تكون معروفة لبضعة أيام. في المقابل، الأدوية ذات عمر النصف القصير جدا (مثل الدوبوتامين –دقيقتين) يجب أن تعطى باستمرار عن طريق التسريب ولكن تصل إلى حالة مستقرة جديدة في غضون دقائق.

بالنسبة للأدوية ذات عمر النصف الطويل، إذا كان من غير المقبول الانتظار لمدة 5 أعمار النصف حتى تتحقق التركيزات في النطاق العلاجي، فإنه يمكن إعطاء "جرعة تحميل" أولية تكون أكبر بكثير من جرعة الصيانة وتعادل كمية الدواء المطلوبة في الجسم في حالة الاستقرار . وهذا يحقق ذروة تركيز بلازمي بالقرب من تركيز الإستقرار، والتي يمكن بعد ذلك الحفاظ عليها عن طريق جرعات الصيانة المتعاقبة. "الحالة المستقرة" تنطوي في الواقع على تقلبات في تركيزات الدواء، حيث تكون القمم بعد إعطاء الدواء مباشرة تليها انخفاضات قبل إعطاء الدواء التالي مباشرة. وتوصى شركات تصنيع الأدوية بأنظمة الجرعات التي تتوقع أن يؤدي هذا التذبذب في مستواها –بالنسبة لأغلب المرضى– إلى انخفاضات في التركيز العلاجي وقمم ليست كبيرة بالقدر الكافي لإحداث تأثيرات ضارة.

الفاصل الزمني الأمثل للجرعة هو حل وسط بين راحة المريض والمستوى الثابت للتعرض للدواء. العلاج المتكرر (على سبيل المثال 25 ملغ 4 مرات يوميا) يحقق تركيز البلازما أكثر سلاسة من 100 ملغ مرة واحدة يوميا ولكن من الصعب جدا على المرضى الحفاظ عليها. الحل لهذه الحاجة إلى تسوية في تواتر جرعات الأدوية التي تقل أعمار نصفها عن 24 ساعة هو استخدام تركيبات "معدلة الإطلاق". هذه تسمح بامتصاص الأدوية بشكل أبطأ من الجهاز الهضمي وتقليل التذبذب في مُرتَسَم تركيز الدواء في البلازما، وهو مهم على وجه الخصوص للأدوية ذات المَنْسَب العلاجي المنخفض (مثل ليفودوبا).

التباين بين الأفراد في الاستجابات الدوائية

لدى الواصفين العديد من مصادر التوجيه حول كيفية استخدام الأدوية بشكل مناسب (على سبيل المثال، الجرعة، والطريق، والتردد، والمدة) للعديد من الحالات. غير أن هذه النصيحة تستند إلى بيانات الاستجابة المتوسطة للجرعات المستمدة من الملاحظات لدى العديد من الأفراد. عند تطبيق هذه المعلومات على مريض فردي، يجب على الواصفين أن يأخذوا بعين الاعتبار التباين بين الأفراد في الاستجابة. بعض هذه التغيرات يمكن التنبؤ بها والواصفون الجيدون قادرون على توقعها وتعديل وصفاتهم وفقا لذلك لزيادة فرص الاستفادة وتقليل الضرر . كما أن الاختلاف بين الأفراد في الاستجابات يتطلب أيضًا مراقبة آثار العلاج (ص 34). بعض الاختلافات بين الأفراد في الاستجابة للدواء يعزى إلى الاختلافات في الحركية الدوائية. على سبيل المثال، غالبا ما ينتج بيلة صوديوم مفيدة ناتجة عن مدر العروة "الفوروسيميد" بشكل كبير عند جرعة معينة في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي، في حين أن الهذيان الناجم عن المسكنات الأفيونية هو أكثر احتمالا في كبار السن. ومع ذلك، فإن الاختلافات في الحرائك الدوائية تمثل بشكل أكثر شيوعًا استجابات دوائية مختلفة. وترد في **الإطار 2.4** أمثلة للعوامل التي تؤثر على امتصاص الأدوية واستقلابها وإخراجها. ويؤمل أن يتسنى تفسير نسبة كبيرة من التباين بين الأفراد في الاستجابات الدوائية بدراسة الاختلافات الجينية في جينات واحدة ("علم التجانس الدوائي")؛ **الإطار 2.5**) أو آثار المتغيرات الجينية المتعددة ('علم الوراثة الدوائي'). والهدف من ذلك هو تحديد المرضى الأكثر احتمالا للاستفادة من علاجات محددة وأولئك الأكثر عرضة للآثار الضارة. وبهذه الطريقة، قد يكون من الممكن اختيار الأدوية وأنظمة الجرعات للمرضى الأفراد لزيادة نسبة الفائدة إلى الخطر ("الطب الشخصي").

2.4 العوامل الخاصة بالمريض التي تؤثر على الحرائك الدوائية

العمر

- استقلاب العقاقير منخفض لدى الجنين والمولود، وقد يتحسن لدى الأطفال الصغار، ويصبح أقل فعالية مع التقدم في السن
- ينخفض إفراز العقاقير مع الانخفاض المرتبط بالسن في وظائف الكلى

الجنس

- تزيد نسبة الدهون في الجسم لدى النساء مقارنة مع الرجال، زيادة حجم التوزيع والعمر النصفي للأدوية القابلة للذوبان في الدهون

وزن الجسم

- السمنة تزيد من حجم التوزيع والعمر النصفي للأدوية القابلة للذوبان في الدهون
- المرضى الذين لديهم كتلة جسم أعلى من الدهون لديهم أجزاء أكبر في الجسم يتم توزيع الأدوية فيها وقد يحتاجون إلى جرعات أعلى

وظيفة الكبد

- يعتمد استقلاب معظم الأدوية على العديد من إنزيمات السيتوكروم P450 التي تعاني من ضعف في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المتقدمة
- يؤثر نقص الألبومين في الدم على توزيع الأدوية التي ترتبط بشدة بوظيفة الكلى
- مرض الكلى وانخفاض وظيفة الكلية مع التقدم في السن قد يؤدي إلى تراكم الدواء

وظيفة الجهاز الهضمي

- قد يتأخر امتصاص الأمعاء الدقيقة للأدوية الفموية بسبب انخفاض حركية المعدة
- قد تنخفض القدرة الامتصاصية للغشاء المخاطي المعوي في أمراض (مثل داء كرون أو الداء الزلاقي) أو بعد الاستئصال الجراحي

الطعام

- يؤخر الطعام في المعدة إفراغ المعدة ويقلل من سرعة امتصاص الدواء (ولكن ليس عادة مدى امتصاصه)
- ترتبط بعض مكونات الطعام بأدوية معينة وتمنع امتصاصها

التدخين

- يحفز القَطِران في تدخين التبغ أكسدة بعض العقاقير

الكحول

- يحفز الاستهلاك المنتظم للكحول تركيب إنزيمات الكبد، في حين أن الإفراط في الشرب قد يثبط مؤقتا استقلاب العقاقير

العقاقير

- تسبب التفاعلات بين العقاقير اختلافا ملحوظا في الحرائك الدوائية (انظر الإطار 2.11)

2.5 أمثلة عن الاختلافات الجينية الدوائية التي تؤثر في الاستجابة للأدوية

الاختلاف الوراثي	الدواء المُتأثر	النتيجة السريرية
الحركية الدوائية		
عوز ألدهيد ديهدروجيناز-2	ايتانول	ارتفاع الأسيت ألدهيد الدموي مسبباً احمرار وجه (تبيّغ) وارتفاع معدل نبض القلب عند حوالي 50% من اليابانيين والصينيين وباقي شعوب آسيا
أستلة	ايزونيازيد، هيدرالازين، بروكائين أميد	ازدياد الاستجابة عند بطيئي الأستلة عند أكثر من 50% من بعض الشعوب
الأكسدة (CYP2D6)	نورتريبتلين	ازدياد خطر السمية عند ضعيفي الاستقلاب
	كودئين	تقليل الاستجابة عند بطيئي تحويل الكودئين إلى مرفينات أكثر فعالية عند ضعيفي الاستقلاب، 10% من شعوب أوروبا
		ازدياد خطر السمية عند مفرطي سرعة الاستقلاب، 37% من الأوربيين و40% من سكان شمال افريقيا
الأكسدة (CYP2C18)	بروغوانيل	تقليل الفعالية عند بطيئ تحويل البروغوانيل إلى سيكلوغوانيل النشط عند ضعيفي الاستقلاب
الأكسدة (CYP2C9)	وارفارين	تُعرف عديدات الأشكال بالتأثير في الجرعات
الأكسدة (CYP2C19)	كلوبيدوغريل	يُقلل الفعالية الأنزيمية نتيجة نقصان فعالية مضاد الصفيحات
أكسدة الكبريتات	بنسلامين	ازدياد خطر السمية عند ضعيفي الاستقلاب
مستضدات الكريات البيض البشرية HLAB*1502	كاربامازين	ازدياد خطر ردّات الفعل الجلدية الخطرة (كمتلازمة ستيفن جونسن) عند 1 من كل 2000 من العرق القوقازي (والنسبة أكبر في بعض دول آسيا)
عوز الكولين استيراز الكاذب	كلوريد السكساميثينيوم (سكسينيل كولين)	ينقص تقويض الدواء مما يؤدي إلى شلل مطوّل وأحياناً انقطاع نفس مستديم مما يتطلب تهوية آلية إلى حين إطراح الدواء بالطرق البديلة، يحدث عند 1 من كل 1500 من البشر
تأثير الأدوية على الجسم		
عوز خميرة غلوكوز-6-فوسفات ديهيدروجيناز (G6PD)	الأدوية المؤكسدة وتشمل مضادات الملاريا (كالكلوروكين والبريماكين)	خطر انحلال الدم بعوز G6PD
البورفيريا الحادة المتقطعة	الأنزيمات المحرضة للأدوية	تزيد خطر الهجمات الحادة
SLC01B1 متعددة الأشكال	الستاتينات	ازدياد خطر انحلال الربييدات
HLA-B*5701 متعددة الأشكال	أباكافير	تزيد من خطر فرط التحسس الجلدي
HLA-B*5801 متعددة الأشكال	ألوبيرينول	تزيد خطر الطفح في عرق الهام الصيني
HLA-B*1502 متعددة الأشكال	كاربامازبين	تزيد خطر فرط التحسس الجلدي عند عرق الهام الصيني
العوامل النووية الكبدية 1 ألفا (HNF1A)	سلفونيل يوريا	يزيد الحساسية لتأثيرات انخفاض سكر الدم
مستقبلات عامل النمو البشري 2 خلايا سرطان الثدي إيجابية مستقبلات عامل النمو البشري 2 (HER2)	تراستوزوماب	يزيد الحساسية للتأثيرات المثبطة للنمو والانقسام للخلايا السرطانية الهدف

الآثار الضارة للجرعات الدوائية

إن قرار وصف الدواء يتضمن دائماً الحكم على التوازن بين الفوائد العلاجية وخطر النتائج السلبية. يميل كل من الواصفين والمرضى إلى أن يكونوا أكثر تركيزاً على الأول، ولكن القرار المستنيرة حقاً يتطلب النظر في كليهما.

التفاعلات الدوائية الضارة

بعض التعاريف المهمة للآثار الضارة للعقاقير هي:

- الحدث المعاكس. حدث ضار يحدث أثناء تناول المريض لدواء، بغض النظر عما إذا كان يشتبه في أن الدواء هو السبب.
- تفاعل العقاقير المعاكس. رد فعل ضار أو غير مرغوب فيه يحدث بعد إعطاء عقار أو مزيج من العقاقير في ظل الظروف العادية للاستخدام ويشتبه في أن يكون ذا صلة بالعقار. سيتطلب حدوث التفاعلات الدوائية الضارة عادة إيقاف الدواء أو تقليل الجرعة.
- التأثير الجانبي. أي تأثير يسببه عقار غير الأثر العلاجي المقصود، سواء كان مفيداً أو محايداً أو ضاراً. وغالباً ما يستخدم مصطلح "الآثار الجانبية" بالتبادل مع "التفاعلات الدوائية الضارة"، على الرغم من أن التعبير السابق عادة ما ينطوي على التفاعلات الدوائية الضارة التي تحدث أثناء التعرض لتركيزات الأدوية العلاجية العادية (على سبيل المثال، وذمة الكاحل التي يسببها موسع الأوعية).
- رد فعل مفرط الحساسية. تحدث التفاعلات الدوائية الضارة كنتيجة لتفاعل مناعي وغالباً عند التعرض لتركيزات دواء تحت علاجي. بعض هذه التفاعلات فورية وتنتج عن تفاعل مستضدات الأدوية مع الغلوبولين المناعي E (IgE) على الخلايا البدينة والقاعدية، والتي تسبب إطلاق الجزيئات الحيوية النشطة في الأوعية الدموية (على سبيل المثال الحساسية المتعلقة بالبنسلين). تظهر ردود الفعل "التأقية" بشكل مماثل ولكنها تحدث من خلال إطلاق مباشر من غير تواسط مناعي أو تنتج عن تفعيل المتممة. قد تحدث تفاعلات فرط الحساسية عن طريق آليات أخرى مثل تلك المعتمدة على الأجسام المضادة (IgM أو IgG)، أو المتواسطة بالمعقدات المناعية أو خلايا السبيل المناعي.
- سمية العقاقير. الآثار الضارة للعقار التي تحدث بسبب ارتفاع الجرعة أو تركيز البلازما فوق النطاق العلاجي، إما عن غير قصد أو عن عمد (جرعة زائدة من العقاقير؛ انظر الشكل 2.2).
- تعاطي المخدِّرات. إساءة استخدام العقاقير الترفيهية أو العلاجية التي قد تؤدي إلى الإدمان أو التعود، أو الإصابة الوظيفية الخطيرة (مثل تلف الكبد)، أو الضرر النفسي (أنماط السلوك الشاذ، أو الهلوسة، أو فقدان الذاكرة) أو الموت.

شيوع التفاعلات الدوائية الضارة *ARDs*

التفاعلات الدوائية الضارة ARDs هي سبب شائع للمرض، وهو ما يمثل في المملكة المتحدة حوالي 3 ٪ من الاستشارات في الرعاية الأولية و7 ٪ من حالات الطوارئ في المستشفى، وتؤثر على حوالي 15 ٪ من المرضى الداخليين في المستشفى. ويُنسَب العديد من الأعراض المرضية في النهاية إلى التفاعلات الدوائية الضارة، مؤكداً على أهمية أخذ تاريخ دوائي دقيق دائماً (الإطار 2.6). وتتمثل العوامل المسؤولة عن تزايد انتشار التفاعلات الدوائية الضارة في تزايد سن المرضى، وتعدد الأدوية (ارتفاع خطر التداخلات الدوائية). وزيادة توافر الأدوية بدون وصفة طبية، زيادة استخدام الأدوية العشبية أو التقليدية، وزيادة الأدوية المتاحة عبر الإنترنت التي يمكن شراؤها دون وصفة طبية من اختصاصي الرعاية الصحية. ويبين الإطار 2.7 عوامل الاختطار الخاصة التفاعلات الدوائية الضارة. إن التفاعلات الضارة للأدوية مهمة لأنها تقلل من جودة حياة المرضى، وتحد من الالتزام بالعلاجات المفيدة ومن ثم تحد من فعاليتها، وتسبب التباسا في التشخيص، وتقوض ثقة المرضى في مهنيي الرعاية الصحية وتستهلك موارد الرعاية الصحية. ولقد أثبت التحليل الرجعي الذي تناول الآثار الدوائية الضارة أن أكثر من نصفها كان من الممكن تجنبه لو حرص الواصف على توخي المزيد من الحذر

في توقع المخاطر المحتملة المترتبة على العلاج بالعقاقير. فعلى سبيل المثال، يتسبب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAID) في عدة آلاف من حالات الدخول إلى المستشفيات في قسم الطوارئ، ونوبات النزيف الهضمي، وعدد كبير من الوفيات. في كثير من الحالات، يكون المرضى في خطر متزايد بسبب عمرهم، أو تفاعل أجسامهم مع الأدوية (مثل الأسبرين والوارفارين) أو سوابقهم المرضية مع مرض القرحة الهضمية. وترد الأدوية التي تسبب عادة الآثار الضارة للعقاقير في **الإطار 2.8**.

2.6 كيفية أخذ السوابق الدوائية

المعلومات من المريض (أو مقدم الرعاية)

استخدام لغة يفهمها المرضى (على سبيل المثال "الأدوية" بدلاً من "الجرعات"، التي قد يساء فهمها) أثناء جمع المعلومات التالية:

- الأدوية الموصوفة حالياً، بما في ذلك تركيبات الأدوية (مثل أقراص المعدلة)، والجرعات، وطرق تناولها، وتواترها وتوقيت معالجتها، ومدتها
- الأدوية الأخرى التي غالباً ما تُهمل (مثل وسائل منع الحمل، والأدوية التي لا تحتاج إلى وصفة طبية، والعلاجات العشبية، والفيتامينات)
- الأدوية التي تم تناولها في الماضي القريب وأسباب إيقافها
- تفاعلات فرط الحساسية السابقة، وطبيعتها ومسارها الزمني (مثل الطفح، الحساسية المفرطة)
- الأدوية السابقة؛ طبيعتها ومسارها الزمني (مثل الوذمة في الكاحل باستخدام الأملوديبين)
- الالتزام بالعلاج (على سبيل المثال، "هل تتناول دوائك بانتظام؟")

المعلومات من السجلات الطبية للممارس العام و/أو الصيدلي

- قائمة حديثة بالأدوية
- التفاعلات الدوائية الضارة السابقة
- تواريخ الوصف الأخير لكل دواء

فحص الأدوية

- ينبغي فحص الأدوية وحاوياتها (مثل عبوات الأشرطة والزجاجات والقنينات) لمعرفة الاسم والجرعة وعدد أشكال الجرعة التي أخذت منذ صرفها

2.7 عوامل خطر التفاعلات الدوائية الضارة

عوامل متعلقة بالمرضى

- الشيخوخة (مثل انخفاض الاحتياطي الوظيفي)
- الجنس (مثل السعال لدى النساء الناجم عن مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين)
- تعدد الأدوية (مثل التفاعلات الدوائية)
- الاستعداد الوراثي (انظر **الإطار 2.5**)
- فرط الحساسية/الأرجية (مثل صادات البيتا –لاكتام)
- الأمراض التي تغير الحرائك الدوائية (مثل القصور الكبدي أو الكلوي) أو الاستجابات الدوائية (مثل عدم استقرار المثانة)
- مشاكل الامتثال (مثل القصور الإدراكي)

العوامل الدوائية

- المنحنى الشديد للاستجابة للجرعة (مثل الأنسولين)
- المؤشر العلاجي المنخفض (مثل الديجوكسين والأدوية السامة للخلايا)

العوامل الوصفية

- الفهم غير الكافي للمبادئ المتعلقة بعلم العقاقير السريري
- المعرفة غير الكافية بالمريض
- المعرفة غير الكافية بالدواء الموصوف
- التعليمات والتحذيرات غير الكافية المقدمة للمرضى
- عدم كفاية ترتيبات الرصد المخطط لها

ومن الناحية المثالية، يريد الواصفون ومرضاهم أن يعرفوا مدى تكرار حدوث الآثار الضارة لعقار معين. على الرغم من أن الآثار الضارة هذه قد تكون معروفة من خلال التجارب السريرية، إلا أنه غير واضح بالنسبة للتفاعلات الضارة النادرة التي لم يتم معرفة إجمالي ردات الفعل والمرضى المعرضين لها. يمكن أن يساء تفسير الكلمات المستخدمة لوصف التردد من قبل المرضى، وتشمل المعاني المقبولة على نطاق واسع: شائعة جدا (10% أو أكثر)، شائعة (1–10%)، غير شائعة (0.1–1%)، نادرة (0.01–0.1%) ونادرة جدا (0.01% أو أقل).

2.8 الأدوية التي تسبب تأثيرات دوائية ضارة بشكل شائع

الأدوية أو الصنف الدوائي	التأثيرات الدوائية الضارة الشائعة
مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين (كالليزينوبريل)	فشل كلوي فرط بوتاسيوم
الصادات الحيوية (كالأموكسيسيللين)	غثيان اسهال
مضادات التخثر (كالوارفارين والهيبارين)	نزف
مضادات الذهان (كالهالوبريدول)	السقوط تهدئة الهذيان
الأسبرين	السمية الهضمية (عسر هضم أو نزف هضمي)
البنزوديازيبينات (كالديازيبام)	نعاس السقوط
حاصرات بيتا (أتينولول)	برودة أطراف بطء نظم القلب
حاصرات قنوات الكلس (كالأميلودبين)	وذمة كاحل
ديجوكسين	غثيان، قهم بطء نظم القلب
مدرات (كالفورسمايد أو البيندروفلومتيازيد)	تجفاف اضطراب شوارد (نقص بوتاسيوم ونقص صوديوم) انخفاض ضغط الدم فشل كلوي
أنسولين	نقص سكر الدم
مضادات الالتهاب اللاستيروئدية (كالايبوبروفين)	سمية هضمية (عسر هضم، نزف هضمي) فشل كلوي
المسكنات الأفيونية (كالمورفين)	غثيان وإقياء هذيان إمساك

ACE=angiotensin-converting enzyme, NSAID=non-steroidal anti_inflammatory drug

تصنيف الآثار الضارة للأدوية

وقد تم تصنيف التأثيرات الضارة للأدوية تقليدياً إلى مجموعتين رئيسيتين:

- النوع A ('المعززة') من التأثيرات الضارة للأدوية. ويمكن التنبؤ بهذه الآثار من الآثار الدوائية المعروفة للدواء وتعتمد على الجرعة، وهي شائعة (اكتشفت في وقت مبكر من تطوير الدواء) وعادة ما تكون خفيفة. ومن الأمثلة على ذلك الإمساك الناجم عن المواد الأفيونية، وانخفاض ضغط الدم الناجم عن خافضات ضغط الدم، والجفاف الناجم عن مدرات البول.
- النوع B ('الشاذة') من التأثيرات الدوائية الضارة. هذه لا يمكن التنبؤ بها، ولا تعتمد بشكل واضح على الجرعة في النطاق العلاجي، ونادرة (تبقى غير مكتشفة حتى يتم تسويق الدواء) وغالبا ما تكون شديدة. المرضى الذين يعانون من تأثيرات من النوع B تكون عموماً "حساسية مفرطة" بسبب العوامل المناعية أو الوراثية غير المتوقعة (على سبيل المثال التأق الناجم عن البنسلين، اعتلال الأعصاب المحيطية الناجمة عن الأيزونيازيد عند ضعيفي الأستلة "القدرة على إضافة مجموعة الأسيتيل إلى بعض المركبات").

لهذا التصنيف البسيط أوجه قصور، والآن يستخدم تصنيف أكثر تفصيلاً استناداً إلى الجرعة (انظر الشكل 2.2) والتوقيت والقابلية (DoTS) من قبل أولئك الذين يحللون التفاعلات الضارة للأدوية بتعمق أكبر (الإطار 2.9). يمكن توسيع تصنيف AB كتذكير ببعض الأنواع الأخرى من التأثيرات الضارة للأدوية:

- النوع C ("مزمنة/مستمرة") من التفاعلات الضارة للأدوية. يحدث هذا فقط بعد التعرض المستمر لفترات طويلة لدواء ما. ومن الأمثلة على ذلك هشاشة العظام الناجمة عن القشرانيات السكرية، واعتلال الشبكية الناجم عن الكلوروكين، وعسر الحركة المتأخر الناجم عن الفينوثيازين.

- النوع D (الآجل) من الآثار الضارة للأدوية. تتأخر هذه الأعراض لفترة طويلة بعد التعرض للدواء، مما يجعل التشخيص صعباً. ومن الأمثلة على ذلك الأورام الخبيثة التي قد تظهر بعد العلاج المثبط للمناعة بعد الزرع (مثل الآزاثيوبرين، تاكروليموس) وسرطان المهبل الذي يحدث بعد سنوات عديدة من التعرض لثنائي إيثيل ستيلبوسترول.
- التأثيرات الضارة للأدوية من النوع E ("نهاية العلاج"). ويحدث ذلك بعد الانسحاب المفاجئ للأدوية (انظر **الإطار 2.3**).

2.9 تصنيف الآفات الدوائية الضارة حسب الجرعة والزمن والتأهب

الفئة	مثال
الجرعة	
تحت الجرعة العلاجية	التأق مع البنسلين
ضمن مجال الجرعة العلاجية	الغثيان مع المورفين
في الجرعات العالية	سمّية كبدية بالباراسيتامول
الزمن	
مع أول جرعة	التأق مع البنسلين
في المراحل المبكرة من العلاج	نقص صوديوم الدم مع المدرات
عند توقف العلاج	أعراض الانسحاب من البنزوديازبين
التأثيرات الآجلة	السرطان رائق الخلايا مع ال diethylstilboestrol
التأهب	راجع العوامل المتعلقة بالمرضى في **الإطار 2.7**

الماسِخ (بالإنجليزية: teratogen) هو دواء له القدرة على التأثير على تطور الجنين في الأسابيع العشرة الأولى من الحياة داخل الرحم (مثل الفينيتوين والوارفارين). وقد أبرزت كارثة الثاليدوميد في أوائل الستينيات خطر حدوث تشوهات مسخية وأدت إلى اختبار إلزامي لجميع الأدوية الجديدة. العيوب الخلقية في الرضيع الحي أو الجنين المجهض ينبغي تثير الشكوك في وجود تأثيرات ضارة لدواء معين والاستقصاء الدقيق للتعرض للعقاقير (بما في ذلك العلاج الذاتي والعلاجات العشبية).

كشف الآثار الضارة للأدوية– التيقظ الدوائي

يصبح النوع A من الآثار الضارة للأدوية واضحاً في وقت مبكر من عملية تطوير دواء جديد. ولكن بحلول الوقت الذي يتم فيه ترخيص عقار جديد وإدخاله إلى سوق محتملة في مختلف أنحاء العالم، ربما يكون عدد قليل نسبياً من المرضى (بضع مئات فقط) قد تعرضوا له، وهذا يعني أن النوع الثاني من الآثار الضارة الأكثر ندرة للأدوية، وإن كان من المحتمل أن تكون خطيرة، قد تظل غير مكتشفة. اليقظة الدوائية هي عملية اكتشافها ("توليد الإشارة") وتقييم التفاعلات الضارة للأدوية من أجل مساعدة الواصفين والمرضى على أن يكونوا أكثر اطلاعا على مخاطر العلاج الدوائي. وقد تستجيب الوكالات التنظيمية للأدوية لهذه المعلومات بوضع قيود على الاستطبابات المرخصة، أو تقليل نطاق الجرعة الموصى بها، أو إضافة تحذيرات خاصة وتدابير وقائية للواصفين في مطبوعات المنتج، أو الكتابة لجميع المهنيين في مجال الرعاية الصحية، أو سحب المنتج من السوق.

تسمح أنظمة التبليغ الطوعي لمهنيي الرعاية الصحية والمرضى بالإبلاغ عن الآثار الضارة للأدوية المشتبه بها للسلطات التنظيمية. ومن الأمثلة الجيدة على ذلك مخطط "البطاقة الصفراء" الذي تم وضعه في المملكة المتحدة كرد فعل على مأساة الثاليدوميد. يتم تحليل التقارير لتقييم احتمال تمثيلها لمعدل الآثار الضارة الحقيقي (**الإطار 2.10**). على الرغم من أن الإبلاغ الطوعي هو نظام إنذار مبكر يعمل باستمرار وفعال للآثار الضارة النادرة غير المعترف بها سابقا، ونقاط ضعفه تشمل انخفاض معدلات الإبلاغ (3 ٪ فقط من جميع الآثار الضارة و10 ٪ من الآثار الضارة الخطيرة أبلغ عنها)، وعدم القدرة على تحديد حجم الخطر (لأن نسبة الآثار الضارة للأدوية العائدة إلى وصفات طبية غير معروفة)، وتأثير وعي الواصف على احتمال الإبلاغ (معدلات الإبلاغ ترتفع بسرعة بعد الدعاية حول الآثار الضارة المحتملة).

الأسلوب الأكثر منهجية لجمع المعلومات عن الآثار الضارة للأدوية تشمل " رصد عملية وصف الأدوية"، في عينة من الذين يصفون عقاراً معيناً باستبيانات بشأن النتائج السريرية لمرضاهم، وجمع الإحصاءات عن قطاع من السكان. وتقوم

العديد من نظم الرعاية الصحية بصورة روتينية بجمع البيانات التي يمكن التعرف عليها من قبل المريض بشأن الوصفات الطبية (علامة بديلة تدل على التعرض للدواء)، والأحداث المتعلقة بالرعاية الصحية (مثل الإقامة في المستشفيات، والعمليات، والتشخيصات السريرية الجديدة) وغيرها من البيانات السريرية (مثل الدمويات، والكيميائية الحيوية). وبما أن هذه السجلات مترابطة مع الضمانات المناسبة للسرية وحماية البيانات، فإنها توفر آلية أقوى بكثير لتقييم الأضرار والفوائد المترتبة على العقاقير. ومن المحتم أن يرى كل من يصفون الأدوية المرضى الذين يعانون من الآثار الضارة لهذه الأدوية نتيجة لوصفات مكتوبة من قِبَلهم أو من قِبَل زملائهم. ومن المهم أن يتم التعرف عليها في وقت مبكر. بالإضافة إلى الملامح الموجودة في **الإطار 2.10**، تشمل الملامح التي يجب أن تثير الشك في التأثيرات الضارة والحاجة إلى الاستجابة (عن طريق سحب الدواء أو خفض الجرعة أو إبلاغ السلطات الرقابية) ما يلي:

- القلق الذي أعرب عنه المريض من أن يكون الدواء قد أضر به
- قياسات سريرية غير طبيعية (مثل ضغط الدم ودرجة الحرارة والنبض وسكر الدم والوزن) أو نتائج مختبرية (مثل اختلال وظائف الكبد أو الكلى، وانخفاض الهيموغلوبين أو عدد الخلايا البيضاء) أثناء العلاج بالعقاقير
- بدء علاج جديد يمكن أن يكون كإجابة على تأثيرات دوائية ضارة (مثل أوميبرازول وألوبورينول ونالوكسون)
- وجود عوامل خطر للتأثيرات الدوائية الضارة (انظر **الإطار 2.7**).

التفاعلات (التآثرات) الدوائية

يحدث التفاعل الدوائي عندما يؤدي إعطاء أحد الأدوية إلى زيادة أو تقليل الاستجابات المفيدة أو السلبية لدواء آخر. على الرغم من أن عدد الأدوية المتفاعلة المحتملة كبير جداً، إلا أن هناك عدد قليل فقط شائع في الممارسة السريرية. من المرجح أن تحدث التفاعلات الدوائية الهامة عندما يكون للدواء المتأثر مؤشر علاجي منخفض، أو منحنى استجابة للجرعة مرتفع، أو استقلاب عالي أو قابل للتشبع، أو آلية واحدة للإطراح.

2.10 تحليل TREND للآثار الدوائية الضارة المشبوهة

العامل	السؤال المفتاحي	التعليق
Temporal relationship **متعلّق بالزمن**	ما هي الفترة الفاصلة بين بدء العلاج بالدواء وردة الفعل؟	معظم التأثيرات الجانبية الضارة تحدث حال البدء بالعلاج أو ضمن ساعات في حال ردود الفعل التأقية
Re-challenge **إعادة الاستئناف**	ماذا يحدث عندما يعيد المريض استئناف الدواء؟	احتمال إعادة استئناف الدواء نادر بسبب حاجة المريض لتجنّب التعرض للخطر غير الضروري
Exclusion **الاستبعاد**	هل تم استبعاد الأدوية المرافقة وغيرها من الحالات غير الدوائية؟	التأثيرات الدوائية الضارة تُشخَّص باستبعاد التقييمات السريرية والاستقصاءات المتعلقة بالحالات غير السريرية
Novelty **المستحدث**	هل سجلت ردة الفعل هذه من قبل؟	التأثيرات الدوائية المشبوهة قد تعرف سابقاً ويتم مراقبتها من ملخص الخصائص المثبتة للمنتج من قبل السلطات التنظيمية
De-challange	هل تتحسن ردة الفعل عند سحب الدواء أو تخفيف جرعته؟	معظم التأثيرات الضارة الدوائية وليس جميعها تتحسن عند سحب الدواء على الرغم من أن التحسن قد يكون بطيء

آليّة التفاعلات الدوائية

تحدث التفاعلات الدوائية عندما ينتج دواءان تأثيرات جمعية أو تآزرية أو متضادة في نفس الهدف الدوائي (على سبيل المثال المستقبلات والإنزيمات) أو النظام الفيزيولوجي (على سبيل المثال إطراح الشوارد ومعدل ضربات القلب). هذه هي

التفاعلات الأكثر شيوعاً في الممارسة السريرية وترد بعض الأمثلة الهامة في **الإطار 2.11**.

تحدث تفاعلات الحرائك الدوائية عندما يؤدي تناول عقار ثان إلى تغيير تركيز الدواء الأول في موقع عمله. وهناك العديد من الآليات المحتملة:

- تفاعلات الامتصاص. تؤثر الأدوية التي إما أن تؤخر (مثل الأدوية المضادة للكولين) أو تعزز (مثل الأدوية الحركية) إفراغ المعدة على معدل ارتفاع التركيز البلازمي للأدوية الأخرى ولكن ليس على الكمية الإجمالية من الدواء الممتص. الأدوية التي ترتبط لتشكيل مركبات أو مخلبات غير قابلة للذوبان (على سبيل المثال مضادات الحموضة التي تحتوي على الألومنيوم ترتبط مع السيبروفلوكساسين) يمكن أن تقلل من امتصاص الدواء.
- تفاعلات التوزيع. يمكن أن يؤدي الاستخدام المشترك للأدوية التي تتنافس على الارتباط بالبروتين في البلازما (مثل الفينيتوين والديازيبام) إلى زيادة تركيز الدواء غير المرتبط، ولكن التأثير عادة ما يكون قصير الأجل بسبب زيادة الإطراح وبالتالي استعادة التوازن إلى ما قبل التفاعل.
- تفاعلات الاستقلاب. تعتمد العديد من الأدوية على الاستقلاب بواسطة نظائر إنزيمات مختلفة من السيتوكروم P450 (CYP) في الكبد. محفزات إنزيم CYP (على سبيل المثال الفينيتوين، ريفامبيسين) تقلل عموما من تركيزات البلازما من الأدوية الأخرى، على الرغم من أنها قد تعزز تنشيط الأدوية الأولية. مثبطات إنزيم CYP (مثل كلاريثروميسين، سيميتيدين، عصير الجريب فروت) لها تأثير معاكس. عادة ما تستغرق تأثيرات تحفيز الإنزيم بضعة أيام للظهور بسبب الحاجة إلى توليف إنزيم CYP جديد، على النقيض من التأثيرات السريعة لتثبيط الإنزيم.
- تفاعلات الإطراح. تؤثر في المقام الأول على إطراح الكلى. على سبيل المثال، يمكن أن يؤدي الانخفاض الناجم عن الأدوية في معدل الترشيح الكبيبي (مثل الجفاف الناجم عن مدرات البول، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (NSAIDs)) إلى خفض التصفية وزيادة تركيز البلازما للعديد من الأدوية، بما في ذلك بعض الأدوية ذات مؤشر علاجي منخفض (مثل الديجوكسين، الليثيوم، المضادات الحيوية الأمينوغليكوزيدية). أقل شيوعا، قد تكون التفاعلات بسبب المنافسة على ناقل أيوني عضوي أنبوبي (على سبيل المثال، قد يتم تثبيط إفراز ميثوتريكسات عن طريق المنافسة مع مضادات الالتهاب اللاستيرويدية).

تفادي التفاعلات الدوائية

تزداد التفاعلات الدوائية مع وصف المزيد من الأدوية للمرضى (تعدد الأدوية). يمكن للواصفين تجنب الآثار السلبية للتفاعلات الدوائية بأخذ سوابق الدواء بشكل دقيق (انظر **الإطار 2.6**) قبل وصف أدوية إضافية، والوصف فقط لدواعي واضحة، وإيلاء عناية خاصة عند وصف أدوية ذات مَنْسَب علاجي ضيق (مثل الوارفارين). عندما يكون وصف الدواء المتفاعل أمرًا لابد منه، فإن الواصف الجيد سوف يسعى للحصول على المزيد من المعلومات وتوقع المخاطر المحتملة. وهذا سيسمح لهم بتقديم تحذيرات خاصة للمريض وترتيب للمراقبة، سواء من الآثار السريرية (مثل اختبارات تخثر الوارفارين) أو تركيز البلازما (مثل الديجوكسين).

أخطاء العلاج

أخطاء العلاج هو أي حدث يمكن الوقاية منه قد يؤدي إلى استخدام غير مناسب للدواء أو إيذاء المريض بينما يكون الدواء تحت سيطرة أخصائي الرعاية الصحية أو المريض. قد تحدث أخطاء في وصف، توزيع، إعداد الحلول، إعطاء الدواء أو المراقبة. ويُعتبر العديد من الآثار الضارة للأدوية "يمكن تفاديها" بمزيد من العناية أو التروي؛ وبعبارة أخرى، فإن حدثًا ضاراً يعتبره أحد الواصفين غير مؤسف يمكن اعتباره من قبل آخر خطأ في وصف الدواء. أخطاء العلاج شائعة جداً. وتُصرَف وتُعطى كل يوم عدة آلاف من وصفات الأدوية في

2.11 تآثرات دوائية شائعة

الآلية	الدواء المقصود	الدواء المُرسِّب	النتيجة
المستحضر الدوائي*			
التفاعل الكيميائي	بيكربونات الصوديوم	غلوكونات الكالسيوم	ترسب كربونات الكالسيوم غير الذوابة
الحرائك الدوائية			
تقليل الامتصاص	تتراسيكلين	أملاح الكالسيوم والألمينوم والمغنيزيوم	تقليل امتصاص التتراسكلين
تقليل البروتين الرابط	فينيتوئين	أسبرين	زيادة الفينيتوئين غير المرتبط وتقليل تركيزه البلازمي الكلي
تقليل الاستقلاب			
CYP3A4	أميودارون	عصير الكريب فروت	اضطراب النظم القلبي بسبب تطاول المسافة QT
	وارفارين	كلاريثرومايسين	تعزيز مضادات التخثر
CYP2C19	فينيتوئين	أوميبرازول	سمية بالفينيتوئين
CYP2D6	كلوزابين	باروكسيتين	سمية بالكلوزابين
أوكسيداز الزانتين	أزاثيوبرين	ألوبيرينول	سمية بالأزاثيوبرين
أوكسيداز أحادي الأمين	كاتيكولامينات	مثبطات أوكسيداز أحادي الأمين	نوبة ارتفاع ضغط بسبب سمية أحاديات الأمين
نقصان الاستقلاب (التحريض الأنزيمي)	سيكلوسبورين	عشبة ستيفن جونس	خسارة الكبت المناعي
نقصان الإطراح الكلوي	ليثيوم	مدرات	سمية بالليثيوم
	ميتوتريكسات	مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية	سمية بالميتوتريكسات
تأثيرات الأدوية في الجسم			
تضاد مباشر لنفس المستقبل	أفيونات	نالوكسان	إبطال التأثيرات الأفيونية المستخدمة علاجياً
	سالبوتامول	أتينولول	تثبّط فعل الموسّع القصبي
زيادة المفعول المباشر على نفس الجهاز العضوي	بنزوديازيبينات	كحول	زيادة التسكين
	مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين	مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية	زيادة خطر الفشل الكلوي
زيادة المفعول بشكل غير مباشر بالتأثير في جهاز عضوي مختلف	ديجوكسين	مدرات	سمية ديجوكسين معزَّزة بنقص البوتاسيوم
	وارفارين	أسبرين، مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية	زيادة خطر النزف بسبب السمية الهضمية والتأثير المضاد للصفيحات
	المدرات	مثبطات الخميرة القالبة للانجيوتنسين	انخفاض الضغط (ربما مفيد علاجياً) بسبب النشاط المتزايد لجملة الرينين أنجيوتنسين في الاستجابة للمدرات

*تتعلق التآثرات الدوائية بالتركيبة الدواء وتحدث قبل امتصاص الدواء

مستشفى متوسط الحجم. دراسة بريطانية سابقة تقترح أن 7–9% من وصفات المستشفى تحتوي على خطأ، ومعظمها مكتوبة من قبل أطباء مبتدئين.

2.12 أخطاء وصفات المشافي

نوع الخطأ	نسبة حدوثه %
إهمال القبول في المشفى	30
جرعة ناقصة	11
جرعة زائدة	8
القوة /أو نسيان جرعة	7
الجرعة المفقودة	6
إهمال التخريج من المشفى	6
إعطاء الدواء بأوقات غير صحيحة أو نسيانه	6
التكرار	6
منتج أو مستحضر غير محدد	4
تركيبة غير صحيحة	4
غياب الجرعة الأعظمية	4
وصف علاج غير مقصود	3
عدم التوقيع	2
موانع الاستعمال السريرية	1
طريقة غير صحيحة	1
غياب دواعي الاستعمال	1
الإرشادات بالحقن داخل الوريد غير صحيحة أو غائبة	1
دواء غير موصوف ولكنه مستطب	1
دواء مطبق لمدة أطول من المطلوب	1
غياب طريقة الإعطاء	1
تاريخ البدء غير صحيح أو غائب	1
خطر التآثر الدوائي	<0.5
متطلبات الأدوية الخاضعة للمراقبة غير صحيحة أو غائبة	<0.5
الجرعة اليومية موزعة بشكل خاطئ	<0.5
أرجية خطيرة	<0.5
استمرار أدوية برغم آثارها السلبية	<0.5
توقف مبكر	<0.5
الفشل في الاستجابة لمستوى الأدوية الخارج عن النطاق	<0.5

تشمل الأخطاء الشائعة في وصف الأدوية في المستشفيات إغفال الأدوية (لا سيما عدم الانتظام في وصف الأدوية عند نقطة القبول أو الخروج، أي "التوفيق بين الأدوية")، وأخطاء الجرعات، والوصف غير المتعمد، وسوء استخدام الوثائق (الإطار 2.12). تنجم معظم أخطاء الوصفات الطبية عن مزيج من الفشل من قبل الواصف الفردي ونظم الخدمات الصحية التي يعملون فيها (الإطار 2.13).

2.13 أسباب الأخطاء في الوصفات الطبية

عوامل النظم

- ساعات عمل الواصفين (وغيرهم)
- معدل المرضى
- الدعم والإشراف المهنيين من جانب الزملاء
- توافر المعلومات (السجلات الطبية)
- تصميم استمارات للوصفات الطبية
- السهو
- توافر مساندة في اتخاذ القرار
- التحقق من الإجراءات الروتينية (مثل نظر في العواقب السريرية)
- الإبلاغ عن الحوادث ومراجعتها

العوامل الوصفية

المعرفة

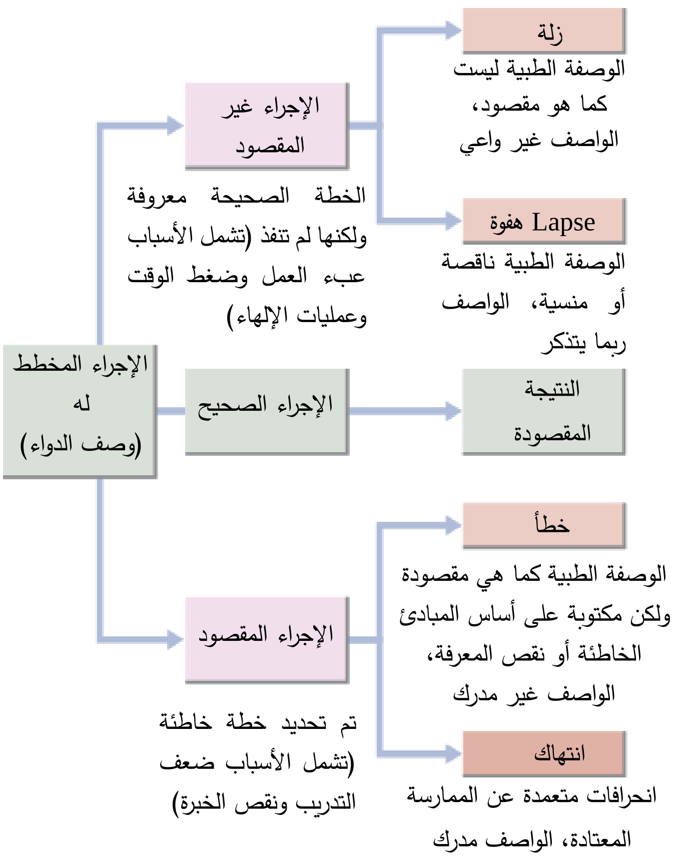
- مبادئ علم الأدوية السريري
- العقاقير المستخدمة على نطاق عام
- المشاكل العلاجية التي تتم مصادفتها بشكل شائع
- معرفة نظم أماكن العمل

المهارات

- الحصول على السوابق الدوائية بشكل جيد
- الحصول على معلومات لدعم وصف الأدوية
- التواصل مع المرضى
- الحساب والحسابات
- كتابة الوصفات

السلوك

- التعامل مع المخاطر وعدم اليقين
- مراقبة وصف الأدوية
- التحقق من الإجراءات الروتينية


زلة
الوصفة الطبية ليست كما هو مقصود، الواصف غير واعي
الإجراء غير المقصود
الخطة الصحيحة معروفة ولكنها لم تنفذ (تشمل الأسباب عبء العمل وضغط الوقت وعمليات الإلهاء)
هفوة Lapse
الوصفة الطبية ناقصة أو منسية، الواصف ربما يتذكر
الإجراء المخطط له (وصف الدواء)
الإجراء الصحيح
النتيجة المقصودة
خطأ
الوصفة الطبية كما هي مقصودة ولكن مكتوبة على أساس المبادئ الخاطئة أو نقص المعرفة، الواصف غير مدرك
الإجراء المقصود
تم تحديد خطة خاطئة (تشمل الأسباب ضعف التدريب ونقص الخبرة)
انتهاك
انحرافات متعمدة عن الممارسة المعتادة، الواصف مدرك

الشكل 2.5 **نظرية الخطأ البشري.** قد تحدث أخطاء غير مقصودة بسبب عدم إكمال الوصفة الطبية بشكل صحيح؛ فعلى سبيل المثال، يكتب الجرعة بـ "ملغ" وليس "ميكروغرام" أو يتغاضى عن جزء من الفعل المهم للنجاح (هفوة؛ مثلاً، ينسى أن يشرك وصف حمض الفوليك مع الميثوتريكسيت) تتطلب الوقاية نظام توفير إجراءات فحص روتينية مناسبة. تحدث الأخطاء المقصودة عندما يتصرف الواصف بطريقة غير صحيحة بسبب نقص المعرفة (خطأ؛ على سبيل المثال، يصف أتينولول لمريض معروف أنه يعاني من ربو حاد بسبب الجهل بموانع الاستخدام)؛ يجب أن تركز الوقاية على تدريب الواصفين.

تشجع منظمات الرعاية الصحية بشكل متزايد الإبلاغ عن الأخطاء ضمن "ثقافة اللا لوم" بحيث يمكن أن تخضع "لتحليل السبب الجذري" باستخدام نظرية الخطأ البشري (الشكل 2.5). وتستهدف الوقاية العوامل الواردة في الإطار 2.13، ويمكن أن يدعمها الواصفون الذين يتواصلون مع زملائهم ويتحققون منهم (عند حساب الجرعات المعدّلة حسب وزن الجسم مثلاً، أو التخطيط للمراقبة المناسبة بعد إعطاء الدواء)، وبنظم الرعاية الصحية التي توفّر الدعم الصيدلي السريري (لفحص أدوية المريض السابقة والوصفات الحالية مثلاً) والوصف الإلكتروني (الذي يتجنّب الأخطاء الناجمة عن عدم وضوح الجرعات أو الأخطاء الخطيرة في الجرعات)، ويمكن الجمع بينها وبين نظام لدعم اتخاذ القرارات في المجال السريري لمراعاة خصائص المريض وسوابقه الدوائية، والتحذير بشأن موانع الاستعمال المحتملة والتفاعلات الدوائية).

الاستجابة عند اكتشاف خطأ Responding when an error is discovered

جميع وَصّافي الأدوية سيرتكبون أخطاءً. وعندما يفعلون ذلك، فإن واجبهم الأول هو حماية سلامة المريض. سيتضمن ذلك مراجعةً سريريةً واتخاذ أي خطوات من شأنها تقليل الضرر (مثل العلاج الدوائي، والمراقبة، وتسجيل الحادث في الملاحظات، وإبلاغ الزملاء). يجب إبلاغ المرضى في حال تم تعريضهم لضرر محتمل. بالنسبة للأخطاء التي لا تؤثر على المريض، فمن واجب الوَصّاف الإبلاغ عنها، حتى يتمكن الآخرون من التعلم من التجربة واغتنام الفرصة للتفكير في كيفية تجنب وقوع حادث مماثل في المستقبل.

تنظيم الأدوية وإدارتها

نظراً للآثار المفيدة القوية والآثار الضارة المحتملة للأدوية، يتم تنظيم إنتاج الأدوية واستخدامها بشكل صارم (على سبيل المثال من قبل إدارة الغذاء والدواء Food and Drug Administration في الولايات المتحدة الأمريكية، ووكالة تنظيم الأدوية ومنتجات الرعاية الصحية في المملكة المتحدة، والمنظمة المركزية لمراقبة الأدوية في الهند). المُنَظِمُون مسؤولون عن ترخيص الأدوية، ومراقبة سلامتها (التيقظ الدوائي (pharmacovigilance)، والموافقة على التجارب السريرية، وفحص معايير تطوير الأدوية وتصنيعها والحفاظ عليها. بالإضافة إلى ذلك، نظراً لارتفاع تكاليف الأدوية وآثارها الضارة، يجب أن تعطي خدمات الرعاية الصحية الأولوية لاستخدامها في ضوء الأدلة على فائدتها وأضرارها،

وهي عملية يشار إليها باسم "إدارة الأدوية medicines management".

تطوير الأدوية وتسويقها Drug development and marketing

تم استخدام المنتجات الطبيعية لعلاج الأمراض منذ آلاف السنين ولا يزال بعضها شائع الاستخدام حتى اليوم. تتضمن الأمثلة المورفين morphine المستخرج من نبات خشخاش الأفيون opium poppy (الخشخاش المنوم Papaver somniferum)، الديجيتال digitalis المستخرج من نبات قفاز الثعلب foxglove (الديجيتال الأرجواني Digitalis purpurea)، الكورار curare المستخرج من لحاء مجموعة متنوعة من أشجار أمريكا الجنوبية، والكينين quinine المستخرج من لحاء أنواع الكينا Cinchona species. على الرغم من أن النباتات والحيوانات تبقى مصدراً لاكتشاف الأدوية، إلا أن غالبية الأدوية الجديدة تأتي من برامج اسكتشاف الأدوية التي تهدف إلى تحديد المركبات صغيرة الجزيئات ذات التفاعلات المحددة مع الهدف الجزيئي molecular target الذي من شأنه إحداث تأثير بيولوجي متوقع. يشمل المسار المعتاد لتطوير هذه الجزيئات الصغيرة على: تحديد هدف جزيئي معقول عن طريقة دراسة المسارات المرتبطة بالمرض؛ وفحص مكتبة كبيرة من المركبات لتحديد تلك التي تتفاعل مع الهدف الجزيئي في المختبر؛ وإجراء كيمياء دوائية واسعة النطاق لتحسين الخصائص الدوائية للمركبات الرئيسية؛ واختبار فعالية وسمية هذه المركبات في المختبر وعلى الحيوانات؛ والقيام ببرنامج تطوير سريري (الإطار 2.14). تستغرق هذه العملية عادةً أكثر من 10 سنوات وقد تكلف ما يصل إلى مليار دولار أمريكي. لدى الصانعين فترة محددة للتسويق الحصري للدواء بينما يظل محمياً ببراءة اختراع أصلية، وعادةً ما تكون هذه الفترة بين 10 إلى 15 عاماً، وخلال هذه الفترة يجب عليهم تعويض تكاليف تطوير الدواء. وفي الوقت نفسه، غالباً ما تنتج الشركات المنافسة أدوية "مماثلة me too" من نفس الفئة. بمجرد انتهاء صلاحية براءة اختراع الدواء، قد يتدخل الصانعون "المُقلّدون generic" لإنتاج تركيبات أرخص للدواء.

2.14 التطوير السريري للأدوية الجديدة

المرحلة الأولى Phase I

- متطوعون أصحاء (20–80)
- تتضمن دراسات أولية بإعطاء جرعة وحيدة single-dose studies "دراسات أولية على البشر"، تليها دراسات بإعطاء جرعات متكررة repeated-dose studies. حيث تهدف إلى تحديد الخصائص الحركية والديناميكية الدوائية الأساسية، والسلامة على المدى القصير
- المدة: 6–12 شهر

المرحلة الثانية Phase II

- مرضى (100–200)
- تتضمن استقصاء الفعالية السريرية ("إثبات المفهوم proof of concept")، والعلاقة ما بين السلامة وجرعة الاستجابة dose–response، غالباً بنقطة نهاية سريرية بديلة surrogate clinical endpoint، في مجموعة المرضى المستهدفة لتحديد نظام الجرعات الأمثل لدراسات تأكيدية أكبر
- المدة: 1–2 سنة

المرحلة الثالثة Phase III

- مرضى (من 100 إلى 1000)
- تتضمن تجارب سريرية كبيرة ومكلفة تؤكد سلامة وفعالية المرضى المستهدفين، باستخدام نقاط النهاية السريرية ذات الصلة. قد تكون عبارة عن دراسات مضبوطة بالغُفُل placebo-controlled studies أو مقارنات مع مركبات نشطة أخرى
- المدة: 1–2 سنة

المرحلة الرابعة Phase IV

- مرضى (من 100 إلى 1000)
- يتم إجراؤها بعد تسويق الدواء لأول استطباب له وذلك لتقييم الاستطبابات الجديدة أو الجرعات أو التركيبات الجديدة أو السلامة على المدى الطويل أو الفعالية من حيث التكلفة cost-effectiveness

ومن المفارقات، أنه إذا تم إنتاج دواء مكافئ generic من قبل صانع واحد فقط، فقد يرتفع السعر بالفعل، وأحياناً بشكل كبير. تعتمد المنتجات "البيولوجية" الأحدث على جزيئات كبيرة (مثل الأضداد البشرية المأشوبة human recombinant antibodies) المشتقة من عمليات التصنيع المعقدة التي تتضمن خطوط خلوية محددة وعمليات الاستنساخ الجزيئي molecular cloning والتنقية purification. بعد انتهاء صلاحية براءة الاختراع للمنتج المُصنَّع، قد تقوم جهات تصنيع أخرى بتطوير منتجات مماثلة ("شبيهة حيوية biosimilars") التي تشترك في تفاعلات دوائية مماثلة ولكنها ليست متطابقة تماماً. تعتبر "المنتجات شبيهة الحيوية biosimilars" متميزة عن الأدوية "التقليدية generic"، حيث أن الجزيئات البيولوجية المعقدة أكثر عرضة للتغيرات في عمليات التصنيع من المستحضرات الدوائية التقليدية صغيرة الجزيء. انخفض عدد الأدوية الجديدة التي تنتجها الصناعة الصيدلانية pharmaceutical industry في السنوات الأخيرة. إن النهج التقليدي لاستهداف المستقبلات المرتبطة بالغشاء والإنزيمات ذات الجزيئات الصغيرة (انظر الإطار 2.2) يفسح المجال الآن لأهداف جديدة، مثل أنظمة المرسل الثاني المعقدة second-messenger systems، والسيتوكينات cytokines، والأحماض النووية nucleic acids والشبكات الخلوية cellular networks. تتطلب هذه الأمور عوامل علاجية جديدة، والتي تمثل تحديات جديدة لـ "الطب التحويلي translational medicine"، وهو نظام تحويل الاكتشافات العلمية إلى طب مفيد useful medicine مع مرتسم (ملف تعريف) جيد للمخاطر والفوائد well-defined benefit–risk profile (الإطار 2.15).

ترخيص الأدوية الجديدة Licensing new medicines

يتم منح الأدوية الجديدة "ترخيص السوق market authorisation"، بناءً على أدلة الجودة والسلامة والفعالية المقدمة من قبل الشركة المصنعة. لن يوافق المنظم على الدواء فحسب، بل سيحرص أيضاً على التأكد من أن المعلومات المرافقة تعكس الدليل الذي تم تقديمه. يوفر ملخص خصائص المنتج (SPC) أو "الملصق label" معلومات مفصلة حول الاستطبابات والجرعة والآثار الضارة والمحاذير والمراقبة وما إلى ذلك. في حالة الموافقة، يمكن توفير الأدوية بمستويات مختلفة من التقييد:

- الأدوية الخاضعة للرقابة Controlled drug (CD). تخضع هذه الأدوية لضوابط قانونية صارمة على العرض والحيازة، وعادةً ما يكون ذلك بسبب احتمالية تعاطيها (مثل المسكنات الأفيونية opioid analgesics).

2.15 بدائل علاجية جديدة للأدوية التقليدية صغيرة الجزيئة

الطرق	الاستطبابات العلاجية	التحديات
الأضداد وحيدة النسيلة		
تستهدف المستقبلات أو الجزيئات الأخرى بأضداد نوعية نسبياً	السرطان الأمراض الالتهابية المزمنة (مثل: التهاب المفاصل الرثواني، الداء المعوي الالتهابي)	اختيار الإجراء العملية التصنيعية المعقدة
الحمض النووي الريبي التداخلي الصغير Small interfering RNA (siRNA)		
تثبيط التعبير الجيني	التنكُّس البقعيّ	الإيصال للهدف
المعالجة المورثية Gene therapy		
إيصال مورثات معدلة تكمّل أو تستبدل DNA المضيف	الداء الليفي الكيسي السرطان الداء القلبي الوعائي	الإيصال للهدف التأثيرات الضارة للناقل (مثل: فيروس)
المعالجة بالخلية الجذعية Stem cell therapy		
تمايز الخلايا الجذعية وتستبدل خلايا المضيف المتضررة	داء باركنسون إصابة النخاع الشوكي الداء القلبي الإقفاري	الإيصال للهدف التوافق المناعي التأثيرات طويلة الأمد غير معروفة

- الأدوية التي تُصرَف بوصفة طبية فقط Prescription-only medicine (PoM): يتم الحصول على هذه الأدوية حصراً من الصيدليّ وعند وصفها من قبل طبيب مُمارس مناسب.
- الأدوية التي تُباع في الصيدلية Pharmacy (P): يتم الحصول على هذه الأدوية حصراً من الصيدليّ ويمكن أن تُعطى بدون وصفة طبية.
- قائمة المبيعات العامة General sales list (GSL): يمكن شراء هذه الأدوية بدون وصفة "over the counter (OTC)" من أي متجر .

على الرغم من بذل الجهة المنظمة جهوداً كبيرة لمنح الموافقة لوصف الدواء من أجل الاستطبابات نفسها التي قامت الشركة المصنعة بإعطاء الدلائل عنها فإن هنالك بعض الظروف التي تدفع الأطباء عند وصفهم للدواء لِتوجيه استخدام الدواء لاستخدامات غير موجودة في ملخص خصائص المنتج (وصف العلاج "خارج النشرة off-label)، يمكن أن تحدث هذه الحالات بشكل شائع عند وصف الدواء عند الأعمار التي لم يتم منح الموافقة عليها (كما في وصف الدواء للأطفال) أو عند استخدام تركيبة بديلة (كما في إعطاء دواء يتواجد بشكل صلب كمحلولٍ فمويّ)، كما يمكن أن تتضمن أمثلة أخرى: مثل وصف الدواء من أجل استطبابٍ معيّن لم يتم منح الموافقة لأي دواء آخر لعلاجه أو عندما تتسبب كل الأدوية التي تمت الموافقة عليها بآثارٍ ضارّة غير مقبولة.

يمكن أن يتم وصف الأدوية في بعض الأحيان في دولة لا يوجد فيها إذن رسمي لطرح الدواء في الأسواق، تتضمن الأمثلة: عندما يتم ترخيص الدواء في بلدٍ آخر ويتم استيراده لعلاج مريض منفرد ("استيراد غير مرخص") أو عندما يتطلب المريض تحضيراً محدداً لدوائه من قبل الشركة المصنعة. توجد مطالبات متزايدة بأن يبرر الأطباء الذين يقومون بوصف الأدوية أفعالهم وأن يقوموا بإخبار المريض والموافقة على قراره عندما يكون وصف الدواء "خارج النشرة" أو"غير مرخص."

تسويق الدواء Drug marketing

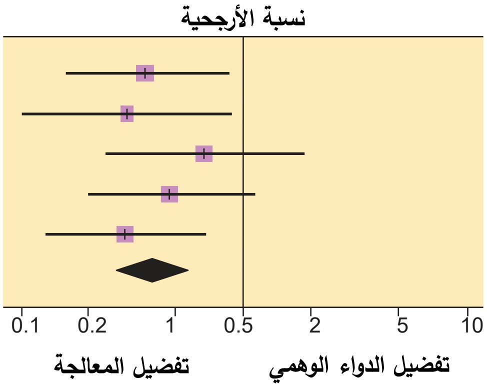
إن النشاطات التسويقية في الصناعة الدوائية ممولة بشكل جيد وتعد مهمة في عملية استرداد تكاليف تطوير الدواء الكبيرة، من الممكن ترويج دواء جديد بواسطة الإعلان المباشر للمستهلك في بعض البلدان كالولايات المتحدة الأمريكية على الرغم من عدم قانونية ذلك في دول الاتحاد الأوروبي، ينصب التركيز الأكبر في الترويج على الأطباء الذين يقومون بوصف الأدوية وذلك عن طريق القيام بندوات تعليمية ورعاية الاجتماعات والإعلانات في الصحف ومشاركة شخصيات بارزة إضافة للتواصل المباشر عن طريق ممثلي الشركة، من الممكن أن يتسبب هذا السخاء بتضارب هام في المصالح ويمكن أن يدفع الأطباء لأن يفضّلوا دواء على آخر حتى بوجود دليل أفضل على الفعالية أو مشعر فعالية–كلفة أفضل.

إدارة استعمال الأدوية Managing the use of medicines

تلبي العديد من الأدوية المتطلبات الثلاثة الهامة من قبل الجهة المنظمة وهي: الجودة والأمان والفعالية، وعلى الرغم من أن الأطباء مخولون قانونيّاً بوصف أياً منهم فيعد الحد من الخيارات مرغوباً بحيث تركز علاجات الأمراض النوعية على الخيارات الأكثر فعالية وذات مشعر فعالية–كلفة الأفضل، يكتسب الأطباء (والمرضى) إلفة مع عدد أصغر من الأدوية كما يمكن للصيدليات أن تتجه لتخزين هذه الأدوية دون غيرها. تدعى عملية ضمان الاستخدام الاختياري للأدوية المتوافرة "إدارة الأدوية medicines management" أو "استخدام الأدوية بجودة quality use of medicines"، يتضمن ذلك التقييم الحذر لدلائل الفائدة والأذى الناجمين عن استخدام الدواء وتقييماً لمشعر فعالية–كلفة وتقديم الدعم لعمليات التزويد بالأدوات اللازمة لتحقيق التوصيات، يشارك عادةً في هذه النشاطات المنظمات الوطنية (مثل المعهد الوطني لتميُّز الصحة والرعاية National Institute of Health and Care Excellence (NICE) في المملكة المتحدة) والمنظمات المحلية (مثل لجان الأدوية واللجان العلاجية).

تقييم الدليل Evaluating evidence

تم وصف مبادئ الطب المسند بالدليل في الفصل 1. يتم تقييم الأدوية غالباً في تجارب عشوائية منضبطة عالية الجودة تتم مناقشة نتائجها ضمن مراجعة منهجية (الشكل 2.6)، في الحالة المثالية لا تقتصر البيانات على المقارنة مع الغُفْل placebo بل توجد بيانات عن المقارنة "رأساً لرأس head-to-head" مع علاجات بديلة، يتم إجراء التجارب ضمن جمهرات مختارة من المرضى ومع ذلك –وذلك لا يمثل كل سيناريو سريري– لا يكون استقراء المرضى بشكل منفرد واضحاً دائماً.



الشكل 2.6 مراجعة منهجية للدليل من تجارب سريرية عشوائية منضبطة. يظهر مخطط الغابة تأثير الوارفارين *warfarin* بالمقارنة مع الغُفْل على أرجحية الإصابة بالسكتة عند المرضى المصابين بالرجفان الأذيني في خمس تجارب عشوائية منضبطة خضعت لمعايير الجودة المطلوبة لأن تُشتَمل في التحليل البعدي *meta-analysis*. بالنسبة لكل تجربة يمثل الصندوق البنفسجي عدد المشاركين، تشير علامات التكة *tick marks* لنسبة الاحتمالات الوسطية كما تدل الخطوط السوداء على مجالات الثقة *95%* الخاصة بها. لاحظ بأنه لم تظهر كل التجارب تأثيرات ذات أهمية إحصائية (أي أن مجالات الثقة تتجاوز *1.0*). على أية حال، يؤكد التحليل البعدي الممثل بالمعيّن الأسود وجود فائدة ذات أهمية إحصائية كبيرة. إن نسبة الاحتمالات الكلية هي تقريباً *0.4* مما يشير لاختزال وسطي للخطر بمعدل *60%* عند العلاج بالوارفارين عند المرضى ذوي الخصائص المماثلة للمشاركين في هذه التجارب.

يمكن أن يتواجد انحياز بسيط بسبب مصادر التمويل (مثل الصناعة الدوائية) وعندما يكون لمصالح المستقصين تأثير "إيجابي" على البحث، يمكن أن تتظاهر هذه الانحيازات في الطريقة التي يتم إجراء التجارب فيها أو تفسيرها أو الإبلاغ عنها، يكون الاختلاف بين الخطر النسبي والمطلق للأحداث السريرية التي يتم التبليغ عنها في تجارب الوقاية مثالاً شائعاً على ذلك، فإذا تم إنجاز الحدث السريري بقسم الغُفْل بمعدل 1 في 50 مريض (2%) لكن بمعدل 1 إلى 100 مريض (1%) فقط في قسم المعالجة الفعالة عندها يمكن وصف تأثير العلاج إما باختزاله 50% من الخطر النسبي أو باختزاله 1% من الخطر المطلق، على الرغم من أن المصطلح المذكور أولاً يبدو أكثر إبهاراً لكن يكون المصطلح الثاني أكثر فائدةً للمريض المنفرد، يعني ذلك بأن عدد المرضى الذين يكونون بحاجة للعلاج (NNT) من أجل أن يستفيد واحد منهم (بالمقارنة مع الغُفْل) كان 100، يبرهن ذلك كيف يمكن للتجارب السريرية الكبيرة أن تنتج اختزالات مبهرة للخطر النسبي وذات أهمية إحصائية عالية ومع ذلك تتنبأ بتأثير سريري قليل للغاية.

الفعالية من حيث التكلفة

تمثّل الأدوية الجديدة تحسّناً تدريجياً مقارنةً بمستوى الرعاية الحالي غالباً ولكنّها تكون أكثر تكلفة عادةً، وتكون ميزانيات الرعاية الصحية محدودة في كل بلد ويكون من المستحيل تمويل جميع الأدوية الجديدة، وهذا يعني أنه يجب اتّخاذ قرارات مالية صعبة للغاية مع مراعاة مبادئ العدالة الأخلاقية، ويكون النهج الرئيسي المتبع هو تحليل الفعالية مقابل التكلفة (CEA) cost-effectiveness analysis حيث يتمّ إجراء مقارنة بين التكاليف النسبية ونتائج مسارات العمل المختلفة، يتم التعبير عن (CEA) عادةً كنسبة حيث يكون المقام عبارة عن اكتساب الصحة والبسط هو التكلفة المرتبطة بالمكاسب الصحية، ويكون التحدّي الرئيسي هو مقارنة قيمة تداخلات النتائج السريرية المختلفة، وتتمثّل إحدى الطرق في حساب عدد السنوات المصحّحة بجودة الحياة (QALYs) المكتسبة إذا تمّ استخدام الدواء الجديد بدلاً من المعالجة القياسية، ويتضمّن هذا التحليل تقدير "فائدة utility" الحالات الصحية المختلفة بين 1 (صحّة مثالية) و 0 (ميت)، وإذا كانت التكاليف الإضافية وأيّ مدّخرات معروفة فمن الممكن استنتاج نسبة فعالية التكلفة المتزايدة (ICER) من حيث التكلفة/ QALY،

وهذه المبادئ موضحة في **الإطار 2.16**، ومع ذلك فإنّ هناك نقاط ضعف متأصّلة في هذا النوع من التحليل فهو يعتمد على نمذجة النتائج المستقبلية التي تتجاوز مدّة بيانات التجارب السريرية المتاحة عادةً، حيث يفترض أن QALYs المكتسبة في جميع الأعمار لها قيمة مكافئة والرعاية المعيارية المناسبة التي يجب مقارنة الدواء الجديد بها تكون غير مؤكّدة غالباً. وتعتبر تقييمات الاقتصاد الدوائي هذه تحديّاً وتستهلك موارد كثيرة ويتمّ إجراؤها على المستوى الوطني في معظم البلدان على سبيل المثال تُجرى في المملكة المتحدة بواسطة NICE.

2.16 تحليل فعالية التكلفة

تقارن تجربة سريرية استمرّت لعامين تداخلين لعلاج سرطان القولون:

- العلاج (أ): العلاج القياسي، بتكلفة 1000 جنيه إسترليني في السنة، حيث يكون العلاج عن طريق الفم.
- العلاج (ب): علاج جديد، بتكلفة 6000 جنيه إسترليني في السنة، حيث يكون العلاج بالتسريب الوريدي شهرياً ويتبعه أسبوع من الغثيان غالباً.

العلاج الجديد (ب) يزيد بشكل كبير من معدّل الوقت اللازم للتقدّم (18 شهراً مقابل 12 شهراً) ويقلّ إجمالي الوفيات (40% مقابل 60%)، ويقوم الأخصّائي الاقتصادي الصحي بنمذجة منحنيات البقيا من التجربة من أجل إجراء تحليل التكلفة والفائدة ويُجمل بما يلي:

- التداخل (أ): يسمح للمريض العادي بالعيش لمدة عامين إضافيين بفائدة 0.7=1.4 QALY (بتكلفة 2000 جنيه استرليني).
- التداخل (ب): يسمح للمريض العادي بالعيش لمدة ثلاثة أعوام إضافية بفائدة 0.6=1.8 QALY (بتكلفة 18000 جنيه استرليني).

استنتج أخصائيو الاقتصاد الصحي أن العلاج B يوفّر 0.4 QALYs إضافية بتكلفة إضافية تبلغ 16000 جنيه إسترليني ممّا يعني أن ICER = 40000 جنيه إسترليني/ QALY، كما أوصوا بعدم تمويل العلاج الجديد على أساس أنّ عتبة قبول التكلفة لديهم هي 30000 جنيه إسترليني/ QALY.

(عدد السنوات المصحّحة بجودة الحياة QALY= quality-adjusted life year، نسبة فعالية التكلفة المتزايدة ICER= incremental cost-effectiveness ratio)

تنفيذ التوصيات

إنَّ العديد من التوصيات حول العلاج الدوائي توضع في الدلائل الإرشادية السريرية المكتوبة من قبل مجموعة من الخبراء بعد مراجعة منهجية للأدلة، حيث توفّر الإرشادات توصيات بدلاً من إلزامات لوصف الأدوية وهي مفيدة في تطوير وصفات أكثر اتساقاً وأعلى جودة ويتمّ كتابتها دون الاهتمام بفعالية التكلفة غالباً، ومع ذلك قد تكون مقيّدة بجودة الأدلّة المتاحة، ولا يمكن للدلائل الإرشادية أن تتوقع مدى الاختلاف بين المرضى الأفراد الذين قد يكون لديهم على سبيل المثال مضادّات استطباب غير متوقّعة للأدوية الموصى بها أو الذين يختارون أولويّات مختلفة للعلاج، ويجب أن يكون الأطبّاء الواصفين للأدوية قادرين على تبرير ممارساتهم عند الخروج عن الإرشادات الوطنية. يتمّ تنفيذ توصيات إضافية لوصف الأدوية محلياً أو تفرضها الهيئات المسؤولة عن دفع تكاليف الرعاية الصحية غالباً، ويوجد في معظم وحدات الرعاية الصحية لجنة للأدوية والعلاجات (أو ما يعادلها) تتألف من كبار الطاقم الطبي والمبتدئين منهم والصيادلة والممرضات بالإضافة للمدراء (بسبب الآثار المترتبة على عمل اللجنة فيما يتعلق بالحوكمة والموارد)، حيث تقوم هذه المجموعة عادةً بتطوير سياسة الوصفات المحلية والدلائل الإرشادية لها وتحافظ على كُتيّب وصفات الأدوية المحلية كما تقوم بتقييم طلبات استخدام الأدوية الجديدة، ويحتوي كُتيّب الوصفات المحلي على قائمة محدودة أكثر من أي كُتيّب وصفات وطني (مثل كُتيّب الوصفات الوطني البريطاني) لأنّ الأخير يسرد جميع الأدوية المرخصة التي يمكن وصفها بشكلٍ قانوني في حين أنّ الأوّل يحتوي فقط على تلك التي وافقت عليها منظمة الرعاية الصحية للاستخدام المحلي، وقد تشارك اللجنة المحلية أيضاً مع المتخصّصين المحليين في توفير بروتوكولات واضحة لتدبير الحالات السريرية.

الوصفات في الممارسة

اتخاذ القرار في وصف الأدوية

يجب أن يستند وصف الأدوية إلى نهجٍ منطقي لسلسلة من التحديات (انظر الإطار 2.1).

اجراء التشخيص Making a diagnosis

من الناحية المثالية، يجب أن تستند الوصفات الطبية إلى تشخيص مؤكد، ولكن في الواقع، تعتمد العديد من الوصفات الطبية على توازن الاحتمالات، مع مراعاة التشخيص التفريقي (مثل مثبطات مضخة البروتون للاضطراب خلف القص بعد الأكل).

تحديد الهدف العلاجي Establishing the therapeutic goal

عادة ما تكون أهداف العلاج واضحة، خاصة عند تخفيف الأعراض (مثل الألم والغثيان والإمساك). في بعض الأحيان يكون الهدف أقل وضوحًا للمريض، خاصةً عندما تهدف إلى منع الأحداث المستقبلية (مثل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لمنع الاستشفاء وإطالة العمر في قصور القلب المزمن). يجب أن يكون الواصفون واضحين بشأن الهدف العلاجي الذي سيحكمون على أساسه على نجاح العلاج أو فشله. من المهم أيضًا إثبات أن القيمة التي يضعها الواصف على هذا الهدف يتم تقاسمها من قبل المريض (التوافق).

اختيار النهج العلاجي Choosing the therapeutic approach

بالنسبة للعديد من المشكلات السريرية، فإن العلاج الدوائي ليس إلزاميًا تمامًا. بعد أخذ الفوائد والأضرار المحتملة في الاعتبا ، يجب على الواصفين النظر فيما إذا كان العلاج الدوائي في مصلحة المريض ويفضل عدم العلاج أو أحد مجموعة من البدائل (مثل العلاج الطبيعي والعلاج النفسي والجراحة). غالبًا ما يكون تقييم التوازن بين الفوائد والضرر معقدًا ويعتمد على سمات مختلفة مرتبطة بالمريض والمرض والدواء (الإطار 2.17).

اختيار الدواء Choosing a drug

بالنسبة إلى الاستطبابات السريرية الأكثر شيوعًا (مثل مرض السكري من النوع 2، والاكتئاب)، يتوفر أكثر من دواء واحد، غالبًا من أكثر من فئة واحدة من الأدوية. على الرغم من أن الواصفين غالبًا ما يكون لديهم إرشادات حول الخيار العقلاني للمريض العادي، إلا أنهم لا يزالون بحاجة إلى التفكير فيما إذا كان هذا هو الخيار الأمثل للمريض الفردي. قد تؤثر بعض العوامل على اختيار الدواء:

الاستيعاب *Absorption*

قد يجد المرضى بعض المستحضرات أسهل في البلع من غيرها أو قد يتقيأون ويتطلبون دواءً متاحًا للإعطاء بالحقن.

التوزيع *Distribution*

أحيانًا يكون توزيع الدواء على نسيج معين هو الذي يملي الاختيار (على سبيل المثال، تتركز التتراسيكلين والريفامبيسين في الصفراء، واللينكومايسين والكليندامايسين في العظام).

الاستقلاب *Metabolism*

يجب تجنب الأدوية التي يتم استقلابها على نطاق واسع في أمراض الكبد الشديدة (مثل المسكنات الأفيونية).

2.17 العوامل التي يجب مراعاتها عند الموازنة بين فوائد ومضار العلاج الدوائي

- خطورة المرض أو الأعراض
- فعالية الدواء
- خطورة الآثار الضارة المحتملة
- احتمال حدوث آثار ضارة
- فعالية الأدوية البديلة أو العلاجات غير الدوائية
- • سلامة الأدوية البديلة أو العلاجات غير الدوائية

الإفراز *Excretion*

يجب تجنب الأدوية التي تعتمد على إفراز الكلى للتخلص منها (ديجوكسين، المضادات الحيوية أمينوغليكوزيد) في المرضى

الذين يعانون من اختلال وظائف الكلى في حالة وجود بدائل مناسبة.

الفعالية *Efficacy*

يختار الواصفون عادةً الأدوية ذات الفعالية الأكبر في تحقيق أهداف العلاج (مثل مثبطات مضخة البروتون بدلاً من مضادات مستقبلات H2). ومع ذلك، قد يكون من المناسب المساومة على الفعالية إذا كانت الأدوية الأخرى أكثر ملاءمة أو أكثر أمانًا للاستخدام أو أقل تكلفة.

تجنب الآثار الضارة *Avoiding adverse effects*

يجب أن يكون الواصفون حذرين من اختيار الأدوية التي من المرجح أن تسبب آثارًا ضائرة (مثل السيفالوسبورينات بدلاً من البدائل للمرضى الذين يعانون من الحساسية للبنسلين) أو تفاقم الأمراض المصاحبة (مثل حاصرات بيتا كعلاج للذبحة الصدرية في مرضى الربو).

سمات المرض *Features of the disease*

يكون هذا أكثر وضوحًا عند اختيار العلاج بالمضادات الحيوية، والذي يجب أن يعتمد على الحساسية المعروفة أو المشتبه بها للكائن الحي المعدي.

شدة المرض *Severity of disease*

يجب أن يكون اختيار الدواء مناسبًا لشدة المرض (مثل الباراسيتامول للألم الخفيف والمورفين للألم الشديد).

استثارة المرض *Coexisting disease*

قد يكون هذا إشارة أو موانع للعلاج. يمكن وصف حاصرات بيتا لمرضى ارتفاع ضغط الدم إذا كان لديهم أيضًا ضعف في البطين الأيسر ولكن ليس إذا كانوا يعانون من الربو.

تجنب التفاعلات الدوائية الضارة *Avoiding adverse drug interactions*

يجب أن يتجنب الواصفون إعطاء مجموعات من الأدوية التي قد تتفاعل بشكل مباشر أو غير مباشر (انظر **الإطار 2.11**).

التزام المريض بالعلاج *Patient adherence to therapy*

يجب على الواصفين اختيار الأدوية ذات جدول الجرعات البسيط أو التدبير الأسهل (على سبيل المثال، مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ليسينوبريل مرة واحدة يوميًا بدلاً من كابتوبريل 3 مرات يوميًا لارتفاع ضغط الدم).

التكلفة *Cost*

يجب على الواصفين اختيار الدواء الأرخص ثمناً (على سبيل المثال، دواء عام أو بديل حيوي) إذا كان هناك دواءان متساويان في الفعالية والأمان. حتى لو لم تكن التكلفة مصدر قلق للمريض الفردي، فمن المهم أن تتذكر أن النفقات غير الضرورية ستحد في النهاية من الخيارات المتاحة للوصيفين والمرضى الآخرين. في بعض الأحيان قد يكون الدواء الأكثر تكلفة مناسبًا (على سبيل المثال إذا أدى إلى تحسين الالتزام).

العوامل الوراثية *Genetic factors*

يوجد بالفعل عدد قليل من الأمثلة حيث يؤثر النمط الجيني على اختيار العلاج الدوائي (انظر **الإطار 2.5**).

اختيار نظام الجرعات Choosing a dosage regimen

يجب على الواصفين اختيار جرعة وطريق وتكرار الإعطاء (نظام الجرعات) لتحقيق تركيز دوائي ثابت يوفر تعرضًا كافيًا للأنسجة المستهدفة دون إحداث تأثيرات سامة. يضع المصنعون توصيات للجرعة بناءً على الملاحظات المتوسطة في العديد من المرضى، لكن النظام الأمثل الذي سيزيد من نسبة الفائدة إلى الضرر لمريض فردي غير مؤكد أبدًا.

يتضمن الوصف العقلاني التعامل مع كل وصفة كتجربة وجمع معلومات كافية لتعديلها إذا لزم الأمر. هناك بعض المبادئ العامة التي يجب اتباعها، كما هو موضح أدناه.

معايرة الجرعة

يجب أن يبدأ الواصفون عموماً بجرعة منخفضة وتتم المعايرة ببطء حسب الضرورة، هذا المسار الحذر مهم بشكل خاص إذا كان من المحتمل أن يكون المريض أكثر حساسية للتأثيرات الديناميكية الدوائية الضارة (مثل الهذيان أو انخفاض ضغط الدم الوضعي لدى كبار السن) أو قد تغير التعامل مع الحرائك

الدوائية (مثل القصور الكلوي أو الكبدي)، وعند استخدام الأدوية ذات المؤشر العلاجي المنخفض (مثل البنزوديازيبينات والليثيوم والديجوكسين)

ومع ذلك، هناك بعض الاستثناءات، حيث أنه يجب أن تحقق بعض الأدوية تركيزاً علاجياً بسرعة بسبب الحالة السريرية (مثل المضادات الحيوية، الجلوكوكورتيكويد، كاربيمازول). عندما يكون التأثير المبكر مهماً ولكن قد يكون هناك تأخير في تحقيق حالة الاستقرار بسبب عمر النصف الطويل للدواء (مثل الديجوكسين والوارفارين والأميودارون)، يتم إعطاء جرعة تحميل أولية قبل تحديد جرعة الصيانة المناسبة (انظر الشكل. **2.4**).

في حالة حدوث آثار ضارة، يجب تقليل الجرعة أو وصف دواء بديل في بعض الحالات، قد تكفي جرعة أقل إذا كان من الممكن دمجها مع دواء تآزري آخر (على سبيل المثال، يقلل الآزوثيوبرين المثبط للمناعة من متطلبات الجلوكوكورتيكويد في المرضى الذين يعانون من مرض التهابي). من المهم أن نتذكر أن شكل منحنى الجرعة والاستجابة (انظر الشكل. **2.2**) يعني أن الجرعات العالية قد تنتج القليل من التأثير العلاجي الإضافي وقد تزيد من فرص السمية.

الطريق

العربية: هناك العديد من الأسباب لاختيار مسار معين للتدبير (**الإطار 2.18**).

التكرار

عادة ما يتم تحديد تكرار الجرعات بتوصية الشركة المصنعة.

الجرعات الأقل تكراراً هي أكثر ملاءمة للمرضى ولكنها تؤدي إلى تذبذب أكبر بين القمم والقيعان في تركيز الدواء (انظر الشكل. **2.4**). يكون هذا مناسباً إذا كانت القمم مرتبطة بتأثيرات ضارة (مثل الدوخة مع خافضات ضغط الدم) أو كان القاع مرتبط بفقدان مزعج للتأثير (مثل الأدوية المضادة لباركنسون)، يمكن معالجة هذه المشاكل إما عن طريق تقسيم الجرعة أو عن طريق استخدام تركيبة معدلة الإصدار ، إذا كانت متوفرة.

2.18 العوامل التي تؤثر على مسار تدبير الدواء

السبب	مثال
طريق واحد فقط ممكن	دوبوتامين (وريدي) جليكلازيد (فموي)
التزام المريض	فينوثيازين وثيوكسانثينيز (في الفصام، حقنتان في العضل اسبوعياً بدلاً من الأقراص اليومية)
سوء الامتصاص	فورسيمايد (الوريدي أفضل من الفموي في قصور القلب الحاد)
العمل السريع	هالوبيريدول (العضلي أفضل من الفموي، في الاضطراب السلوكي الحاد)
الإقياء	فينوثيازيدات (بالإقياء، عن طريق المستقيم أفضل من الفموي)
تجنب التمثيل الغذائي الأول	ثلاثي نترات الغليسريل (تحت اللسان في الذبحة الصدرية)
التأكد من التأثير	أموكسيلين (الوريدي أفضل من الفموي، عدوى الصدر الحادة)
الوصول المباشر إلى مكان التأثير (تجنب التعرض غير الضروري)	موسعات الشعب الهوائية (عن طريق الاستنشاق بدلاً من الفم في الربو) التطبيق الموضعي للعقاقير على الجلد، العيون، الخ)
سهولة الوصول	ديازيبام (عن طريق المستقيم إذا كان الطريق الوريدي صعب الوصول كما في حالة الصرع) أدرينالين (إيبنفرين) (بالطريق العضلي أذا ان الطريق الوريدي صعب الوصول كما في الحساسية المفرطة الحادة)
الراحة	مورفين (تحت الجلد أفضل من العضلي الرعاية الانتهائية)

التوقيت

بالنسبة للعديد من الأدوية، فإن وقت الإعطاء غير مهم. ومع ذلك، هناك أحيانا أسباب حركية دوائية أو علاجية لإعطاء الأدوية في أوقات معينة (**الإطار 2.19**).

الصياغة

بالنسبة لبعض الأدوية، هناك خيار للصياغة، وبعضها للاستخدام بطرق مختلفة. بعضها أسهل في تناوله، خاصة من قبل الأطفال (مثل الإكسير). الصيغة مهمة عند كتابة الوصفات المتكررة للأدوية ذات المؤشر العلاجي المنخفض والتي تأتي في تركيبات مختلفة (مثل الليثيوم، الفينيتوين، الثيوفيلين). حتى إذا بقيت الجرعة الموصوفة ثابتة، فقد تختلف التركيبة البديلة في امتصاصها وتوافرها البيولوجي، وبالتالي تركيز دواء البلازما. هذه هي أمثلة على عدد قليل من الأدوية التي ينبغي أن توصف باسم العلامة التجارية المحددة بدلاً من' عام ' اسم غير الملكية الدولية (INN).

المدة

تتطلب بعض الأدوية جرعة واحدة (مثل انحلال الخثرة بعد احتشاء عضلة القلب)، بينما بالنسبة للأدوية الأخرى تكون مدة العلاج مؤكدة في البداية (مثل المضادات الحيوية). بالنسبة لمعظم الناس، ستكون المدة إلى حد كبير وفقاً لتقدير الواصف وستعتمد على الاستجابة وتطور المرض (مثل المسكنات ومضادات الاكتئاب). بالنسبة للكثيرين، سيكون العلاج طويل الأمد (مثل الأنسولين، خافضات ضغط الدم، ليفوثيروكسين).

إشراك المريض

يجب أن يشارك المرضى، كلما أمكن ذلك، في اتخاذ خيارات حول العلاج الدوائي. تؤثر معتقداتهم وتوقعاتهم على أهداف العلاج وتساعد في الحكم على توازن الفائدة/ الضرر المقبول عند اختيار العلاجات. في كثير من الأحيان، قد يرغب المرضى في الرجوع إلى الخبرة المهنية للواصف. ومع ذلك، فإنهم يلعبون أدواراً رئيسية في الالتزام بالعلاج ومراقبته، ليس أقلها معرفة الإنذار المبكر بالأحداث. من المهم بالنسبة لهم أن يتم تزويدهم بالمعلومات اللازمة لفهم الاختيار الذي تم اتخاذه، وما يمكن توقعه من العلاج، وأي قياسات يجب إجراؤها (الإطار 2.20). الدافع الأساسي لشمل المرضى هو معرفة أن نصف الجرعات الدوائية في المعالجة المزمنة الوقائية لا تؤخذ. غالباً ما يطلق على هذا 'عدم الامتثال' ولكن من الأنسب أن يسمى 'عدم الالتزام'، لتعكس وجهة نظر أقل قوة للعلاقة بين الطبيب والمريض؛ قد يكون أو لا يكون مقصوداً. عدم الالتزام بنظام الجرعة يقلل من احتمالية الفوائد للمريض ويمكن أن يكون مكلفا من حيث يتم تزويد العديد من الأدوية بنشرات معلومات للمريض، والتي يجب تشجيع المريض على قراءتها. قد يكون السبب المهم هو عدم التوافق مع الواصف حول أهداف العلاج. القرار الأكثر انفتاحاً ومشاركةً هو صنع العملية الذي قد يحل أي سوء تفاهم في البداية ويعزز الالتزام المحسّن، وكذلك تحسين الرضا مع خدمات الرعاية الصحية والثقة في الواصفين. أحياناً يكون إشراك المرضى في صنع القرار المشترك مقيداً تماماً بعوامل مختلفة، مثل وقت التشاور المحدود والتحديات في توصيل البيانات الرقمية المعقدة.

كتابة الوصفة

يتم تتويج التخطيط الموصوف أعلاه بكتابة وصفة طبيّة دقيقة ومقروءة، بحيث يتم صرف الدواء. وتدار كما هو مخطط لها (انظر كتابة الوصفات الطبية أدناه).

مراقبة آثار العلاج

تتضمن الوصفات العقلانية مراقبة المنتفعين والآثار المعاكسة للعلاج بحيث يبقى الميزان لصالح النتائج الإيجابية (انظر مراقبة العلاج الدوائي أدناه).

2.19 العوامل المؤثرة في توقيت العلاج بالأدوية

العقار	التوقيت الموصى به	الأسباب
المدرات البولية (مثل الفورسيميد)	مرة واحدة في الصباح	إدرار البول الليلي غير مرغوب به
الستاتينات (مثل سيمفاستاتين)	مرة واحدة ليلاً	يكون نشاط اختزال HMG أكبر ليلاً
مضادات الاكتئاب (مثل الأميتربتيلين)	مرة واحدة ليلاً	يسمح للآثار الضارة بالحدوث ليلاً
السالبوتامول	قبل التمرين	يقلل من أعراض الربو الناجم عن ممارسة الرياضة
الغليسريل باراسيتامول	عند الحاجة	تخفيف الأعراض الحادة فقط
العلاج المنتظم بالنترات (إيزوسوربيد أحادي النترات)	نظام الجرعات غريب الأطوار (على سبيل المثال مرتين يومياً الساعة 8 صباحاً و 2 ظهراً)	يقلل من تطور تحمل النترات يسمح بفترة خالية من العقاقير كل ليلة
أسبرين	مع الطعام	يقلل من التأثيرات المؤذية للمعدة
أليندرونات	مرة واحدة صباحاً قبل الإفطار جالساً بشكل مستقيم	يقلل من مخاطر تهيج المري
التتراسكلينات	قبل أو بعد الطعام بساعتين أو مع مضادات الحموضة	الكاتيونات ثنائية وثلاثية التكافؤ خالبة للتتراسكلين، مما يمنع امتصاصها
المنومات (تيمازيبام)	مرة واحدة ليلاً	يزيد من التأثير العلاجي ويقلل من التهدئة أثناء النهار
الأدوية الخافضة للضغط (الأميلودبين)	مرة واحدة صباحاً	ضغط الدم يكون أعلى في النهار

HMG CoA : methylglutaryl –coenzyme A 3 Hydroxy– 3

2.20 ما يحتاج المرضى معرفته حول أدويتهم

المعرفة	تعليق
سبب تناول الدواء **آلية عمل الدواء**	يعزز أهداف العلاج
كيف يؤخذ الدواء	قد يكون مهماً للفعالية (مثل استنشاق السالبوتامول في الربو) والسلامة (مثل أليندرونات لهشاشة العظام) للعلاج
ماهي الفوائد المتوقعة	قد يساعد في دعم الالتزام أو المراجعة الفورية بسبب فشل العلاج
ماهي الآثار الضارة التي قد تحدث	ناقش الآثار الضارة والخفيفة التي قد تكون عابرة وقد لاتتطلب التوقف اذكر الآثار النادرة والخطيرة التي قد تؤثر على موافقة المريض
الاحتياطات التي تحسن السلامة	اشرح الأعراض للإبلاغ عنها والتي قد تسمح بتجنب الآثار الضارة والخطيرة ومراقبة التفاعلات المطلوبة والتي يحتمل أن تكون مهمة بين الأدوية والعقاقير
متى تعود للمراجعة	سيكون ذلك مهماً لتمكين المراقبة

إيقاف العلاج الدوائي

من المهم أيضاً مراجعة العلاج طويل الأمد خلال فترات منتظمة وذلك لتقييم ما إذا كان العلاج المستمر مطلوباً، يحرص المرضى المسنون على تقليل عبء الدواء عليهم وغالباً ما يكونون على استعداد للتنازل عن الأهداف الأصلية للعلاج الوقائي طويل الأمد لتحقيق ذلك.

الوصفة في ظروف خاصة

الوصفة لدى مرضى الداء الكلوي

يتم التعرف بسهولة على المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي، وذلك من خلال وجود معدل رشح كبيبي منخفض (eGFR أقل من 60 مل / دقيقة) بناءً على الكرياتينين في الدم والعمر والجنس والمجموعة العرقية. تضم هذه المجموعة نسبة كبيرة من المرضى المسنين. غالباً ما يتم التخلص من الدواء أو مستقلباته النشطة بواسطة الكلى، لذلك فإنها قد تميل للتراكم لذا يجب تقليل الجرعة. بالنسبة لبعض الأدوية، يجعل القصور الكلوي المرضى أكثر حساسية لآثارها الدوائية الضارة.

وصف الدواء لمرضى الكبد

الكبد لديه قدرة كبيرة على استقلاب الدواء والقصور الكبدي يجب أن يكون متقدماً قبل الحاجة إلى تعديل جرعات الدواء. المرضى الذين قد يعانون من ضعف الاستقلاب يشملون أولئك الذين لديهم يرقان أو استسقاء أو نقص ألبومين الدم أ وسوء التغذية أو اعتلال الدماغ. يمكن أيضاً تقليل تصفية الأدوية الكبدية في التهاب الكبد الحاد، وفي الاحتقان الكبدي بسبب فشل القلب، وعند وجود تحويلة شريانية وريدية داخل الكبد (تليف الكبدي). لا توجد اختبارات جيدة لقدرة استقلاب الأدوية الكبدية أو إفراز القنوات الصفراوية، لذلك يجب أن تسترشد الجرعة بالاستجابة العلاجية والمراقبة الدقيقة للآثار الضارة. يزيد وجود أمراض الكبد أيضاً من التعرض للآثار الدوائية الضارة للأدوية. بعض الأدوية التي تتطلب مزيداً من الحذر في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد مدرجة في الإطار 2.21.

وصف الأدوية للمرضى المسنين

وتناقش القضايا المتعلقة بوصف الأدوية لدى كبار السن في الإطار 2.22.

2.21 بعض الأدوية التي تتطلب مزيداً من الحذر عند المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى أو الكبد

أمراض الكلى	أمراض الكبد
تعزيز التأثيرات الدوائية	
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين و ARBs (القصور الكلوي، فرط بوتاسيوم الدم)	الوارفارين (زيادة مضادات التخثر بسبب انخفاض تخليق عامل التخثر)
الميتفورمين (الحماض اللبني)	الميتفورمين (الحماض اللبني)
سبيرونولاكتون (فرط بوتاسيوم الدم)	الكلورامفينيكول (تثبيط نقي العظام)
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (اختلال وظائف الكلى)	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (نزف الجهاز الهضمي، احتباس السوائل)
السلفونيل يوريا (نقص سكر الدم)	السلفونيل يوريا (نقص سكر الدم)
الأنسولين (نقص سكر الدم)	البنزوديازيبينات (غيبوبة)
تغيير التعامل مع الحرائك الدوائية (انخفاض التصفية)	
أمينوغليكوزيدات (مثل جنتاميسين)	الفينيتوين
فانكومايسين	ريفامبيسين
الديجوكسين	بروبرانولول
ليثيوم	الوارفارين
المضادات الحيوية الأخرى (مثل سيبروفلوكساسين)	الديازيبام
أتينولول	ليدوكائين
الوبيوريتول	المواد الأفيونية (مثل المورفين)
السيفالوسبورينات	
ميثوتريكسات	
المواد الأفيونية (مثل المورفين)	

ACE = إنزيم محول للأنجيوتنسين؛ ARB = حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين؛ Nsaids= مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

2.22 وصف الدواء في الشيخوخة

- **انخفاض التصفية للأدوية:** ويرجع ذلك جزئياً إلى اختلال وظائف الكلى.
- **زيادة الحساسية لتأثيرات الأدوية:** لا سيما في الدماغ (مما يؤدي إلى التخدير أو الهذيان) ونتيجة للأمراض المرافقة.
- **المزيد من التداخلات الدوائية:** إلى حد كبير نتيجة لتعدد الأدوية.
- **جرعات بدء أقل ومعايرة جرعة أبطأ:** غالباً ما تكون مطلوبة، مع مراقبة دقيقة لتأثيرات الدواء.
- **الالتزام بالأدوية:** قد يكون ضعيفاً بسبب ضعف الإدراك وصعوبة البلع (جفاف الفم) وأنظمة الكيمياء المتعددة المعقدة. يمكن أن يساعد توفير الأدوية في منظمات حبوب (مثل صناديق الجرعات أو حزم التقويم)، وتوفير تذكيرات تلقائية، ومراجعة نظام الدواء وتبسيطه بانتظام.
- **بعض الأدوية التي تتطلب مزيداً من الحذر، وآلياتها:**

الديجوكسين: زيادة حساسية مضخة Na + / K +؛ نقص بوتاسيوم الدم بسبب مدرات البول. يؤدي القصور الكلوي إلى التراكم ››› زيادة خطر السمية.

الأدوية الخافضة للضغط: انخفاض وظيفة مستقبلات الضغط ››› زيادة خطر انخفاض ضغط الدم الوضعي.

مضادات الاكتئاب، المنومات، المهدئات، المسكنات: زيادة حساسية الدماغ. انخفاض الاستقلاب ››› زيادة خطر السمية.

الوارفارين: زيادة الميل إلى السقوط والإصابة والنزف من المواقع داخل وخارج الجمجمة. زيادة الحساسية لتثبيط تخليق عامل التخثر ››› زيادة خطر النزف.

كلوميثيازول، ليدوكائين، نيفيديبين، فينوباربيتال، بروبرانولول، ثيوفيلين: يقل الاستقلاب››› زيادة خطر السمية.

الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية: ضعف وظائف الكلى ››› زيادة خطر الإصابة بالقصور الكلوي. القابلية للسمية المعدية››› زيادة خطر النزف المعدي المعوي العلوي.

وصف الأدوية للنساء الحوامل أو المرضعات

يجب تجنب وصف الدواء للحامل إن أمكن لتقليل مخاطر الآثار الضارة على الجنين. ومع ذلك، قد يكون العلاج الدوائي أثناء الحمل مطلوباً إما لمشكلة موجودة مسبقاً (مثل الصرع والربو وقصور الغدة الدرقية) أو للمشاكل التي تنشأ أثناء الحمل (مثل الغثيان الصباحي وفقر الدم والوقاية من عيوب الأنبوب العصبي وسكري الحمل وارتفاع ضغط الدم). حوالي 35 ٪ من النساء يتناولن العلاج الدوائي مرة واحدة على الأقل أثناء الحمل و6 ٪ يأخذن العلاج الدوائي خلال الأشهر الثلاثة الأولى (باستثناء الحديد وحمض الفوليك والفيتامينات). الأدوية الأكثر استخداماً هي المسكنات البسيطة والأدوية المضادة للبكتيريا ومضادات الحموضة. وترد بعض الاعتبارات عند وصف الأدوية أثناء الحمل في **الإطار 2.23**.

2.23 وصف الدواء في الحمل

- **التأثير الماسخ:** خطر محتمل، خاصة عندما يتم تناول الأدوية بين 2 و8 أسابيع من الحمل (4–10 أسابيع من آخر فترة شهرية). تشمل المسخيات الشائعة الرتينوئيدات (مثل إيزوتريتينوين) والأدوية السامة للخلايا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ومضادات الصرع والوارفارين. إذا كان هناك تعرض غير مقصود، فيجب تحديد توقيت الحمل وتقديم المشورة وإجراء الاستقصاءات بشأن تشوهات الجنين.
- **الآثار الجنينية الضارة في أواخر الحمل:** على سبيل المثال قد تلطخ التتراسيكلين الأسنان والعظام النامية. تزيح السلفوناميدات البيليروبين الجنيني من بروتينات البلازما، مما قد يسبب اليرقان؛ قد تترافق المواد الأفيونية المعطاة أثناء الولادة مع تثبيط الجهاز التنفسي لدى حديثي الولادة.
- **الحرائك الدوائية المتغيرة للأمهات:** حجم السائل خارج الخلية وزيادة Vd. ينخفض ألبومين البلازما ولكن الغلوبيولين المرتبط الآخر (على سبيل المثال لهرمونات الغدة الدرقية والستيروئيد) يزداد. يزيد الترشيح الكبيبي بنسبة 70٪ تقريباً، مما يعزز التصفية الكلوية. يساهم استقلاب المشيمة في زيادة التصفية، على سبيل المثال ليفوثيروكسين والستيروئيدات القشرية. يتجلى التأثير الكلي بانخفاض في مستويات البلازما للعديد من الأدوية.
- **في الممارسة العملية:**

تجنب أي أدوية ما لم يكن هناك مخاطر بدونها: الفائدة لصالح العلاج (عادة للأم). استخدام الأدوية التي يوجد لها سجل سلامة عند البشر. استخدم أقل جرعة لأقصر وقت ممكن.

خترالدواء الأقل ضرراً إذا كانت البدائل متاحة.

الأدوية التي تُفرز مع حليب الثدي قد تسبب آثاراً سلبية على الرضيع. لذلك على الأطباء دائماً العودة إلى الوصفة المرفقة مع الدواء أو إلى كتيب وصفات موثوق عندما يعالجون إمرأة حامل أو أماً مرضعة.

كتابة وصفة طبية

الوصفة الطبية هي مجموعة الطرق التي يوصل بها الطبيب خطة العلاج إلى الصيدلاني الذي يصرِّف الأدوية وإلى الممرضة أو إلى المريض الذي سيتّبعها. يجب أن تكون الوصفة محددة ودقيقة وواضحة ومقروءة.

هناك نوعان من الوصفات الطبية: نوع يُكتب ويُصرف ويتّبع في المستشفى ونوع يُكتب في الرعاية الطبية الأولية (يمارس هذه الرعاية مايُسمَّى بالممارس الطبي العام GP: General Practitioner) ويصرف في صيدليّة عامّة ويُطبَّق في المنزل بوساطة المريض نفسه. يجب أن تتضمّن الوصفة الطبية ما يلي:

- التاريخ
- البيانات التعريفية بالمريض
- البيانات التعريفية بالمريض
- اسم الدواء
- التركيب الدوائي
- الجرعة
- عدد مرات التطبيق
- طريق وطريقة التطبيق
- كمية الدواء التي يجب شرائها (رعاية طبية أولية فقط)
- وصف الدواء (رعاية طبية أولية فقط)
- توقيع الطبيب

كتابة وصفة طبّيّة في المستشفى

على الرغم من أنّ كتابة الوصفات الطبية عند الممارس الطبي العام أصبحت بشكل متزايد تُجرى إلكترونيّاً، إلا أن أغلب المشافي لازالت قائمة على نظام الوصفات الطبية وسجلات التطبيق (نشرات الأدوية، **الشكل 2.7**). أنواع عديدة من النشرات تستخدم حالياً وعلى الأطباء أن يكونوا على علمٍ بالإصدار المحلِّي لها. أغلبها يضم الأقسام التالية:

- معلومات المريض الأساسيّة: الاسم والعمر وتاريخ ميلاده ورقم المستشفى وعنوانه هذه التفاصيل تُعبَّأ عادة باستخدام طابعة ملصقات لكن هذا يزيد احتمال وقوع الأخطاء الخطيرة.
- التأثيرات السلبية /حوادث التحسس السابقة لدى المريض: توفِّر معلومات أمانٍ هامة على أساس قصة دوائية دقيقة أو/ وسجل طبي.
- سجلات طبية أخرى: توضح أيَّ وصفٍ سابقٍ للأدوية وتشمل الأدوية الحالية التي يأخذها المريض (مثل مضادات التخثر والأنسولين والأوكسجين والسوائل).
- الأدوية التي تُستخدم مرة واحدة: بما يخص وصف الأدوية التي لا تُستخدم إلا مرة واحدة مثل جرعة وقائية وحيدة من صاد حيوي أو أدوية التحضير للعمليات الجراحية.
- الأدوية التي تُؤخذ بانتظام: في وصف الأدوية التي يجب أن تُؤخذ لعدة أيام أو باستمرار مثل خطة صادات حيوية، الأدوية الخافضة للضغط ..إلخ.
- أدوية ’عند الحاجة‘: لوصف أدوية تخفيف الأعراض؛ تطبق عادةً بحذر عن طريق طاقم التمريض (مثل مضادات القيء والمسكّنات).

يجب أن يكون الطبيب الذي يكتب الوصفة على علم بالأخطار التي قد تقع بسبب خطأ في الوصفة (**الإطار 2.24** وانظر إلى (**الإطار 2.13**)، وأن يأخذ بالحسبان الأسس المنطقية لاتخاذ القرارات في كتابة الوصفة الطبية المذكورة أعلاه، وأن يتّبع الدليل الموضّح في (**الشكل 2.7**) من أجل كتابة الوصفة الطبية. إنه لمبدأٌ أساسيٌّ أن أي وصفة ستُكتب سيتبعها الحكم بنجاحها أو فشلها وأي تغيير ستخضع له (مثل تعديل الجرعة أو الإيقاف أو الاستبدال).

أدوية الخروج من المستشفى (‘to take out’ medicines)

سيوصف لمعظم المرضى شوط قصير من أدويتهم عند التَّخريج من المستشفى. هذه الوصفة مهمة بشكل خاص لأنها

2.24: مواقف عالية الخطر في كتابة الوصفة الطبية

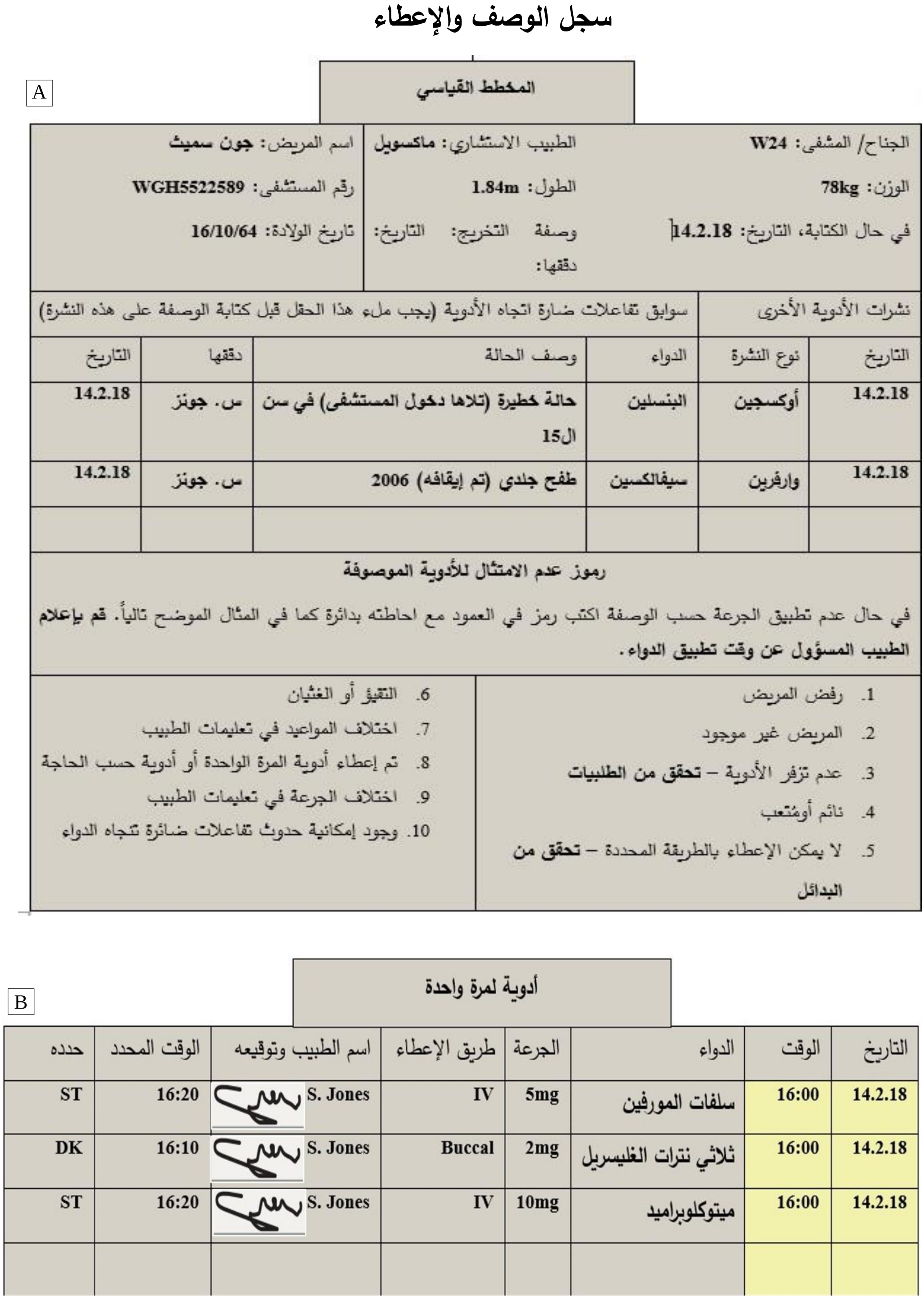
- محاولة تعديل وصفة طبية فعالة (مثل تغيير الجرعة /التوقيت) ـ تجنَّب دائماً وابدأ من جديد.
- الكتابة الفورية للأدوية في وجود أكثر من جدول وصفة طبية أو مجموعة من الملاحظات ـ تجنَّب.
- السَّماح لشيء ما أن يصرف انتباهك أثناء كتابة وصفة طبية – تجنَّب.
- وصف أدوية عالية الخطورة (مثل مضادات التخثر والأدوية الأفيونية والأنسولين والمهدئات) ـاطلب المساعدة عند الضرورة.
- وصف أدوية تُعطى بالحقن ـ توخَّى الحذر.
- الاستعجال في كتابة الوصفة (مثل عندما تكون في وسط جولة جناح مزدحم) – تجنَّب.
- وصف أدوية لست على إلمام بها –استعن بكتيِّب الوصفات واطلب مساعدة عند الضرورة.
- نسخ العديد من الوصفات الطبية من جدول وصفات منتهي الصلاحية إلى جدول جديد واحد – احرص على مراجعة الأساس المنطقي لكل دواء.
- كتابة الوصفات الطبية بناءً على معلومات من مصدر آخر مثل خطاب الإحالة (قد تحتوي القائمة على أخطاء وقد تكون بعض الأدوية هي سبب مرض المريض) – راجع مسوِّغات كل منها كما لو كانت وصفة طبية جديدة.
- كتابة أدوية بغية صرفها خرج المستشفى (لأنها ستصبح دواء المريض المُعتاد في المستقبل القريب) – توخَّى الحذر واطلب المشورة عند الضرورة.
- حساب جرعات الدواء – اطلب من زميل لك إجراء عملية حسابية مستقلة أو استخدام حاسبات إلكترونية معتمدة للجرعات.
- وصف الأدوية المُتشاكلة بالأسماء (مثل الكلورفينامين والكلوربرومازين) – توخَّى الحذر

ستقدِّم معلوماتٍ مهمةً تفيد مقدَّم الرعاية الطبية الأولية عند أي إحالةٍ إليه. الكثير من الحذر مطلوب لضمان دقة هذه الوصفة. من المهم بشكل خاص التأكد من عدم إحتواء الوصفة على أي أدوية أشار المستشفى بإيقافها وأن تكون الأدوية المُراد تناولها لفترةٍ قصيرةٍ فقط محددةً بوضوح. من المهم أيضاً تسجيل أي تفاعلات دوائيّة ضائِرَةٍ مهمة حدثت في المستشفى وتحديد أي مُلاحظاتٍ محددةٍ أثناء مراقبة المريض في المستشفى.

كتابة وصفة طبية في عيادات الرعاية الطبية الأولية

مُعظم الاعتبارات السَّابقة يمكن تطبيقها في عيادات الرعاية الطبية الأولية (GP)، يكون كتابة الوصفة الطبية في العيادة العامَّة إلكترونياً في العديد من أنظمة الرعاية الصحية مما يجعل مشاكل الكفاءة غير مهمة وغالبًا ما يوفر دعمًا أساسيًا للقرار لضبط من نطاق الجرعات التي يمكن كتابتها وتسليط الضوء على التفاعلات الدوائية المحتملة. القضايا الإضافية المهمة الأكثر صلة بوصفات الطبيب العام هي:

- تركيبة الدواء. يجب أن تحمل الوصفة معلومات حول تركيب الدواء للصيدلي الذي سيقوم بصرف الدواء (مثل الأقراص أو المُعَلَّق الفموي).
- كمية الدواء التي يجب شرائها. في المستشفى يقوم الصيدلي بتنظيم ذلك. بينما في مكان آخر، يجب تحديد الكمية إما بتحديد العدد الدقيق للأقراص أو مدة العلاج. يجب تحديد الكريمات والمراهم بالجرام والغسولات بالميلي لتر.
- الأدوية الخاضعة للرقابة. تخضع الوصفات الطبية للأدوية 'الخاضعة للرقابة' (مثل المُسكِّنات الأفيونية، مع احتمال سوء استعمال الدواء) لمتطلبات قانونية إضافية. في المملكة المتحدة يجب أن تحتوي على عنوان المريض والطبيب الذي كتبها (ليس ضروريًا في معظم استمارات المستشفيات)، وشكل وقوة المُحضَّر والكمية الإجمالية للمُحضَّر / عدد وحدات الجرعة بالكلمات والأرقام.
- "كرر الوصفات". تتضمن نسبة كبيرة من وصفات الممارس الطبي العام 'تكرار' الوصفات الطبية للأدوية المزمنة. غالبًا ما يتم إنشاؤها تلقائياً، على الرغم من أن الواصف يظلُّ مسؤولاً عن المراجعة المنتظمة وضمان بقاء نسبة الفائدة إلى الضرر جيدة.



سجل الوصف والإعطاء

A

المخطط القياسي

الجناح/ المشفى: **W24**	الطبيب الاستشاري: **ماكسويل**	اسم المريض: **جون سميث**
الوزن: **78kg**	الطول: **1.84m**	رقم المستشفى: **WGH5522589**
في حال الكتابة، التاريخ: **14.2.18**	وصفة التخريج: التاريخ: دققها:	تاريخ الولادة: **16/10/64**

نشرات الأدوية الأخرى		سوابق تفاعلات ضارة اتجاه الأدوية (يجب ملء هذا الحقل قبل كتابة الوصفة على هذه النشرة)			
التاريخ	نوع النشرة	الدواء	وصف الحالة	دققها	التاريخ
14.2.18	**أوكسجين**	**البنسلين**	**حالة خطيرة (تلاها دخول المستشفى) في سن ال15**	**س. جونز**	**14.2.18**
14.2.18	**وارفرين**	**سيفالكسين**	**طفح جلدي (تم إيقافه) 2006**	**س. جونز**	**14.2.18**

رموز عدم الامتثال للأدوية الموصوفة

في حال عدم تطبيق الجرعة حسب الوصفة اكتب رمز في العمود مع احاطته بدائرة كما في المثال الموضح تالياً. **قم بإعلام الطبيب المسؤول عن وقت تطبيق الدواء.**

1. رفض المريض
2. المريض غير موجود
3. عدم تزفر الأدوية – **تحقق من الطلبيات**
4. نائم أومتعب
5. لا يمكن الإعطاء بالطريقة المحددة – **تحقق من البدائل**
6. التقيؤ أو الغثيان
7. اختلاف المواعيد في تعليمات الطبيب
8. تم إعطاء أدوية المرة الواحدة أو أدوية حسب الحاجة
9. اختلاف الجرعة في تعليمات الطبيب
10. وجود إمكانية حدوث تفاعلات ضائرة تجاه الدواء

B

أدوية لمرة واحدة

التاريخ	الوقت	الدواء	الجرعة	طريق الإعطاء	اسم الطبيب وتوقيعه	الوقت المحدد	حدده
14.2.18	**16:00**	**سلفات المورفين**	**5mg**	**IV**	**S. Jones**	**16:20**	**ST**
14.2.18	**16:00**	**ثلاثي نترات الغليسريل**	**2mg**	**Buccal**	**S. Jones**	**16:10**	**DK**
14.2.18	**16:00**	**ميتوكلوبراميد**	**10mg**	**IV**	**S. Jones**	**16:20**	**ST**

الشكل 2.7 **نموذج عن وصفة طبية من من مستشفى مع سجل التطبيق (drug chart).** A ’الصفحة الأمامية‘. التعريف الصحيح بالمريض مهم جداً لتقليل خطر أي خطأ في التطبيق. هذه الصفحة أيضاً تعرف أي نشرات الدواء أخرى قيد الاستخدام وأي ردَّات

فعل ضارَّة سابقة للأدوية لتقليل خطر إعادة التَّعرُّض لها. لاحظ أيضاً الرموز التي يستخدمها طاقم التمريض للإشارة إلى أسباب عدم إعطاء الأدوية. يجب كتابة اسم المريض وتاريخ ميلاده على كل صفحة من النَّشرة. قد يلزم وزن المريض وطوله لحساب الجرعات الآمنة للعديد من الأدوية ذات المؤشرات العلاجية الضيقة. B ’أدوية الاستعمال مرة واحدة‘. هذه المساحة مُخصَّصة للأدوية الَّتي من المُستبعد أن تُستعمل أكثر من مرة. لاحظ أن الطبيب قد كتب أسماء جميع الأدوية بشكل مقروء بأحرف كبيرة. يجب استخدام الاسم الدولي العام غير المملوك (INN) بدلاً من العلامة التجارية (مثلاً؛ اكتب ’SIMVASTATIN‘ ، وليس ’ZOCOR‘). الاستثناء الوحيد هي عندما يوجد اختلاف في التركيب بين العلامات التجارية (مثل مستحضرات التحرير المعدلة للأدوية مثل الليثيوم والثيوفيلين والفينيتوين والنيفيديبين) أو عندما يكون الدواء منتجًا تركيبيًا بدون اسم عام (مثل Kliovance). الاختصارات الوحيدة المقبولة لوحدات جرعة الدواء هي ’g‘ و ’mg‘. يجب دائمًا كتابة "الوحدات" (مثل الأنسولين أو الهيبارين) و "ميكروغرام" بالكامل، وليس كـ "U" أو "µg" (أو ’mcg‘ أو ’ug‘). بالنسبة للمستحضرات السائلة، اكتب الجرعة بالملجم؛ يمكن كتابة ’mL‘ فقط لمنتج مركب (مثل سائل Gaviscon) أو إذا لم يتم التعبير عن الفاعليَّة بالوزن (مثل الأدرينالين (epinephrine) 1 في 1000). استخدم الأرقام أو الأشكال (أي مثلاً؛ 1 أو واحد) للإشارة إلى استخدام كيس/حقنة شرجية ولكن تجنب وصف الأقراص بالعدد دون تحديد فاعليَّتها. قم دائمًا بتضمين جرعة الأدوية المستنشقة بالإضافة إلى تحديد عدد "البخَّات"، حيث يمكن أن تختلف الفاعليَّة. الاختصارات المقبولة على نطاق واسع لطريق الإعطاء هي: في الوريد – ’IV‘، في العضل – ’IM‘، تحت الجلد – ’SC‘، تحت اللسان - ’SL‘، في المستقيم – ’PR‘، مهبليًّاً – ’PV‘، أنبوب أنفي معدي – ’NG‘، بالاستنشاق – ’INH‘، موضعيًّاً – ’TOP‘. يُفضَّل استخدام ’ORAL‘ بمعنى فمويًّاً على ’PO‘ –. يجب توخِّي الحذر عند تحديد "اليمين" أو "اليسار" لقطرات العين والأذن. يجب على الطبيب الواصف أن يوقِّع ويكتب اسمه بوضوح حتى يمكن تعريفه من قبل الزملاء. يجب أن تكون الوصفة مؤرَّخة وأن يُحدَّد لها مدة تطبيق. على الممرضة التي قامت بتطبيق الوصفة أن توقّع لتأكيد تطبيقها وأن الجرعة الدوائيَّة قد أُعطيت.

مراقبة العلاج الدَّوائي

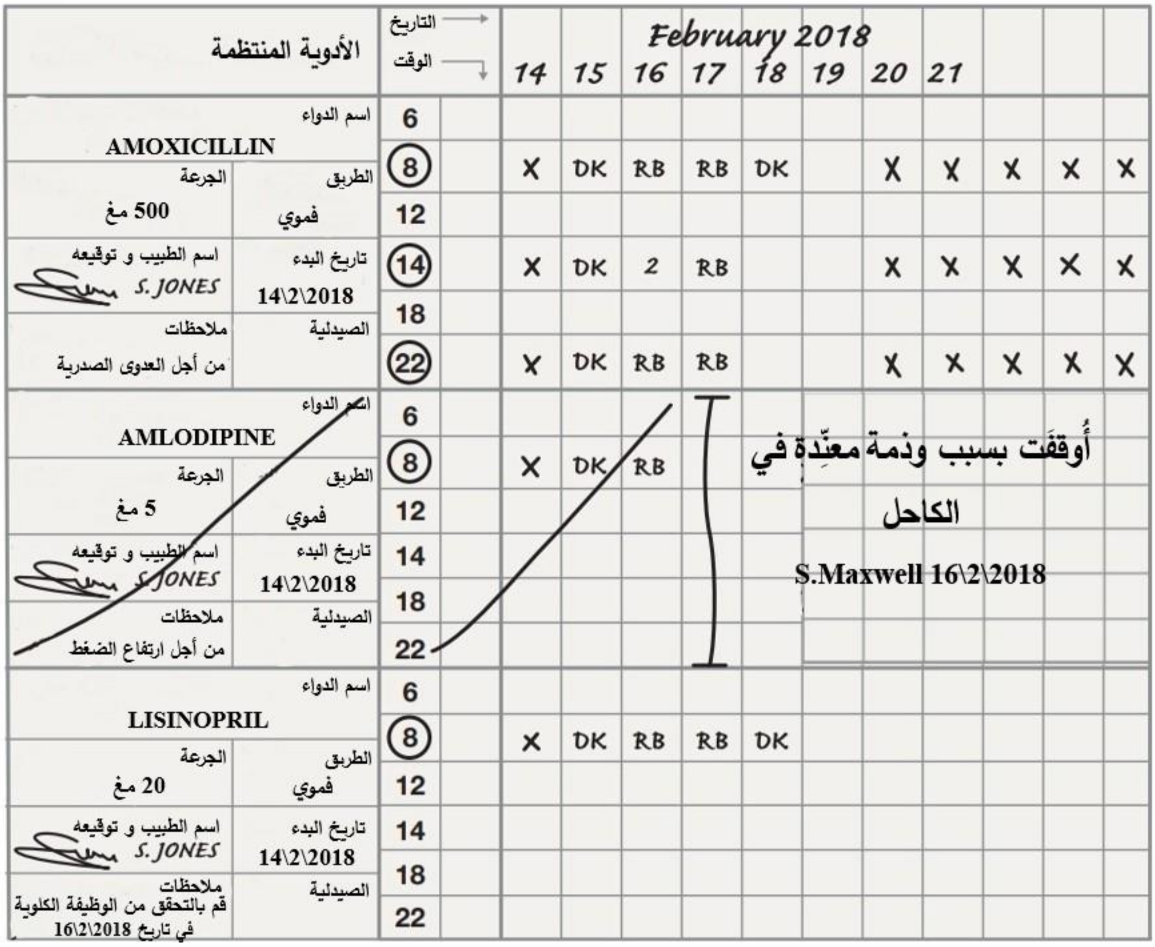
يجب على الطبيب الذي يكتب الوصفة الطبية أن يقدر تأثيرات الدواء، النافعة والضارة للإبلاغ بقرارات معايرة الجرعة الدوائية (رفعها أو خفضها)، الإيقاف أو التبديل. يمكن تحقيق المراقبة ببساطة بسؤال المريض عن الأعراض أو بشكل أدق بقياس تأثير سريري. بدلاً من ذلك، إذا كان من الصعب تقييم التأثيرات الديناميكية الدوائية للدواء فقد يمكن قياس تركيز عقار العقار في البلازما على أساس أنه سيكون متعلّق بتأثير الدواء (انظر الشكل 2.2).

نقاط النِّهاية السَّريريَّة والبديلة (Clinical and surrogate endpoints)

في الحالة المثاليَّة، يتم قياس نقاط النهاية السريرية مباشرة ومعايرة جرعة الدواء لتحقيق الهدف العلاجي وتجنب السمية (مثل التحكم في النُّظم البطيني في مريض مصاب بالرجفان الأذيني). أحياناً هذا لا يكون ممكناً لأن نقطة النهاية السريرية هي حدث مستقبلي (مثل منع احتشاء العضلة القلبية باستخدام الستاتينات أو بسبب عدوى صدرية باستخدام الصادات الحيوية)؛ في هذه الحالات يمكن اختيار نقاط نهاية بديلة لتوقُّع النتيجة من نجاح أو فشل.

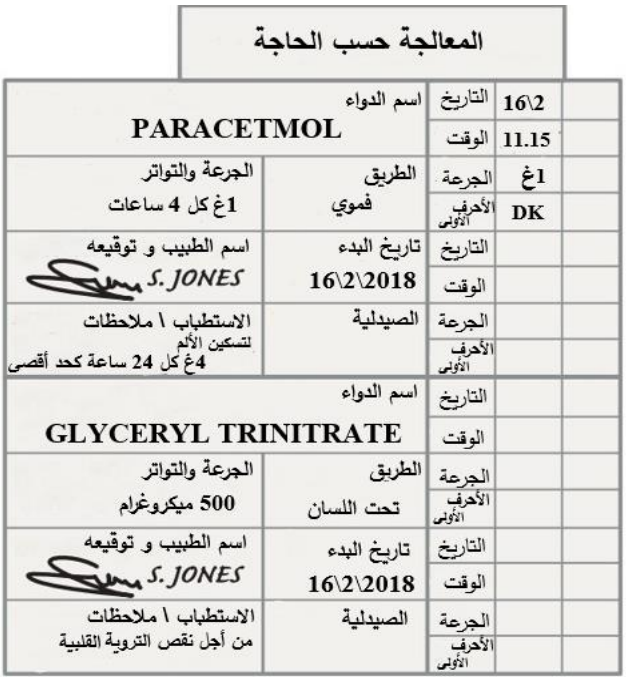
قد تكون هذه خطوة وسيطة في العملية الفيزيولوجيا المرضية (مثل الكوليسترول في الدم كبديل لخطر احتشاء عضلة القلب أو قياس يدل على الفيزيولوجيا المرضية، حتى لو لم يكن العامل الأساسي في تطوُّر الحالة (مثل تركيز البروتين C الارتكاسي كدليل بديل على تراجع العدوى الصدرية)، مثل هذه البدائل تُدعى بالواسمات الحيوية.

C



الأدوية المنتظمة	التاريخ → الوقت ↓	February 2018 14	15	16	17	18	19	20	21			
اسم الدواء **AMOXICILLIN**	6											
الجرعة: 500 مغ الطريق: فموي	⑧	X	DK	RB	RB	DK		X	X	X	X	X
	12											
اسم الطبيب و توقيعه: S. JONES تاريخ البدء: 14\2\2018	⑭	X	DK	2	RB			X	X	X	X	X
	18											
ملاحظات: من أجل العدوى الصدرية الصيدلية	㉒	X	DK	RB	RB			X	X	X	X	X
~~اسم الدواء~~ ~~**AMLODIPINE**~~	6											
~~الجرعة: 5 مغ~~ ~~الطريق: فموي~~	⑧	X	DK	RB		أُوقفت بسبب وذمة معنِّدة في الكاحل S.Maxwell 16\2\2018						
	12											
~~اسم الطبيب و توقيعه: S. JONES~~ ~~تاريخ البدء: 14\2\2018~~	14											
	18											
~~ملاحظات: من أجل ارتفاع الضغط~~ ~~الصيدلية~~	22											
اسم الدواء **LISINOPRIL**	6											
الجرعة: 20 مغ الطريق: فموي	⑧	X	DK	RB	RB	DK						
	12											
اسم الطبيب و توقيعه: S. JONES تاريخ البدء: 14\2\2018	14											
	18											
ملاحظات: قم بالتحقق من الوظيفة الكلوية في تاريخ 16\2\2018 الصيدلية	22											

D



المعالجة حسب الحاجة

اسم الدواء **PARACETMOL**	التاريخ	16\2	
	الوقت	11.15	
الطريق: فموي الجرعة والتواتر: 1غ كل 4 ساعات	الجرعة	1غ	
	الأحرف الأولى	DK	
تاريخ البدء: 16\2\2018 اسم الطبيب و توقيعه: S. JONES	التاريخ		
	الوقت		
الصيدلية الاستطباب \ ملاحظات: لتسكين الألم 4غ كل 24 ساعة كحد أقصى	الجرعة		
	الأحرف الأولى		
اسم الدواء **GLYCERYL TRINITRATE**	التاريخ		
	الوقت		
الطريق: تحت اللسان الجرعة والتواتر: 500 ميكروغرام	الجرعة		
	الأحرف الأولى		
تاريخ البدء: 16\2\2018 اسم الطبيب و توقيعه: S. JONES	التاريخ		
	الوقت		
الصيدلية الاستطباب \ ملاحظات: من أجل نقص التروية القلبية	الجرعة		
	الأحرف الأولى		

الشكل 2.7، تابع C "**الأدوية المنتظمة**". هذه المساحة مخصَّصة لوصف الأدوية التي سيتم إعطاؤها بانتظام. بالإضافة إلى الاسم والجرعة وطريقة الإعطاء، يجب ذكر تواتر الإعطاء لكل دواء. الاختصارات اللاتينية المُتَّفق عليها عالمياً لتواتر الجرعة هي: مرة واحدة يومياً – 'OD'، مرَّتين يوميَّاً – 'BD'، ثلاث مرَّات يوميَّاً – 'TSD'، أربع مرَّات يوميَّاً – 'QSD'، حَسَبَ الحَاجَةِ– 'PRN'،

صباحاً – ‘OM’ (omni mane)، ليلاً – ‘ON’ (omni nocte)، وفوراً – ‘stat’. يتطلَّب مخطَّط المستشفى عادةً تحديد أوقات خاصَّة للأدوية المنتظمة التي تتزامن مع جولات أدوية التمريض ويمكن أن تكون محدَّدة بدائرة. إذا كان العلاج يمتد لفترة زمنية معروفة، اشطب الأيام التي تلي هذه الفترة حيث لا يكون الدواء مطلوباً. يمكن استخدام مربع "الملاحظات" لتوصيل معلومات مهمة إضافية (مثلاً؛ إذا كان ينبغي تناول الدواء مع الطعام، ونوع جهاز الاستنشاق المستخدم، وأي شيء آخر يجب أن يعرفه الصيدلاني). وَضِّح هنا مستويات البلازما الأعلى والأدنى للأدوية التي تتطلب مراقبة علاجية. يجب أن يُمَثَّل إيقاف الوصفة بخط عمودي على مساحة الإنهاء وخط أفقي عبر الأيام المتبقية على المخطط وخط قطري على المساحة المخصصة لمعلومات الدواء وبيانات التطبيق وعند القيام بهذا يلزم التوقيع والتأريخ ويجب إضافة ملاحظة مرافقة تشير للسبب (مثلاً؛ وصف رد فعل ضار اتجاه الدواء). في هذا النموذج،تم إيقاف الأملوديبين بسبب ظهور وذمة الكاحل. هناك مساحة لصيدلي الجناح لأن يوقِّع ليشير إلى أن الوصفة قد تمَّت مراجعتها وأن الدواء متوفِّر. الأطر المجدولة تحت عنوان التطبيق تسمح للممرِّضات لتأكيد أن الجرعة الدوائية قد تمَّ إعطاؤها للمريض كما تسمح أيضاً بتسجيل أسباب عدم التطبيق (هذا النموذج "2" يوضِّح أن المريض لم يكن موجوداً في الجناح في ذلك الوقت) وتسمح بمنع التطبيق المستقبلي بكتابة ‘X’ في الإطار. **D** "أدوية حسب الحاجة". هذه الوصفات تتيحُ تطبيقَ الدواء تحت تصرُّف طاقم التمريض. يجب أن توضِّح الوصفة الطبية بوضوح هدف العلاج وتواتر الإعطاء وأقل فاصل زمني بين الجرعات والحد الأقصى للجرعة في فترة أربعٍ وعشرين ساعة (في هذه الحالة؛ الجرعة اليومية القصوى من الباراسيتامول هي 4 غرام).

الإطار 2.25 الأدوية التي تُراقب عادةً عن طريق تركيزها في بلازما الدَّم.

الدواء	نصف العمر (بالسَّاعات)*	التعليق
الديجوكسين **Digoxin**	36	يستغرق الوصول إلى الحالة المستقرة عدة أيام. يجب أخذ العينات بعد 6 ساعات من إعطاء الجرعة. يكون القياس مفيداً لتأكيد الأثر السريري للسُّمية أو عدم الالتزام بالجرعة ولكن يتم تقييم الفعالية السريرية بشكل أفضل عن طريق معدل النُّظم البطيني للقلب. يزداد خطر السمية تدريجياً عند التركيزات أعلى من 1.5 µg/L، ومن المرجح حدوثه عند التركيزات أعلى من 1.5 µg/L (السمية تكون أكثر احتمالاً في وجود نقص بوتاسيوم الدم).
الجنتاميسين **Gentamicin**	2	قُمْ بقياس أدنى تركيز له قبل الجرعة (يجب أن يكون أقل من 1 µg/L) لتجنُّب التراكم (وخطر السمية الكلوية والتسمم السَّمعي). **الشكل 6.18**
ليفوثيروكسين **Levothyroxine**	120<	يستغرق الوصول إلى الحالة المستقرة ما يصل إلى ستة أسابيع.
اللِّيثيوم **Lithium**	24	يستغرق الوصول إلى الحالة المستقرة عدة أيام. يجب أخذ العينات بعد 12 ساعة من الجرعة. النطاق المستهدف 0.4–1 mmol/L.
الفينيتوئين **Phenytoin**	24	قُم بقياس أدنى تركيز له قبل الجرعة (يجب أن يكون أقل من 1 mg/L) لتجنُّب التَّراكُم. لهذا العقار علاقة جيدة بين التركيز والسُّمِيَّة. قد يكون التركيز مُضَلِّلاً في حال وجود نقص ألبومين الدم.
الثِّيوفيلِّين (فموي) **Theophylline (oral)**	6	يستغرق الوصول إلى الحالة المستقرة من يومين إلى ثلاثة أيَّام. يجب أخذ العينات بعد 6 ساعات من الجرعة. التركيز الهدف هو بين 10 mg/L و 20 mg/L لكنَّ العلاقة بين الأثر الموسِّع للقصبات وآثاره العكسية الضارة متغيرة.
فانكومايسين **Vancomycin**	6	قُمْ بقياس أدنى تركيز له قبل الجرعة (يجب أن يكون بين 10 mg/L و 15 mg/L) لضمان الكفاية السريرية وتجنُّب التَّراكُم والسُّمِّيَّة الكلويَّة.

*قد تختلف قيم نصف العمر بحسب الاختلاف بين الصيغ الدوائية وبين المرضى.

تركيز الدواء في بلازما الدَّم

يجب استيفاء المعايير التالية لتبرير المراقبة الدورية لتركيز الدواء في البلازما:

- يصعب مراقبة نقاط النهاية السريرية والتأثيرات الدوائية (البديلة).
- يمكن التنبؤ بالعلاقة بين تركيز البلازما والتأثيرات السريرية.
- المؤشر العلاجي منخفض. بالنسبة للأدوية ذات المؤشر العلاجي العالي، فإن أي تباين في تركيزات البلازما من المرجح أن يكون غير مهم سريريًا.

تمَّ ذكر بعض الأدوية التي تستوفي المعايير السابقة في **الإطار 2.25**.

قد يكون قياس التركيز في بلازما الدم مفيداً عند التَّفكير بتعديل الجرعة الدوائية وعدد مرات الإعطاء أو لشرح الاستجابة العلاجية غير الكافية (عن طريق تحديد التركيز تحت العلاجي أو عدم الالتزام الكامل بالعلاج) أو لتحديد احتمالية أن يكون سبب ADR المشتبه به هو الدواء أو ولتقييم وتجنب التفاعلات الدوائية المحتملة.

توقيت أخذ العيِّنات مقارنةً مع توقيت أخذ الجرعات:

يرتفع التركيز وينخفض في الفترة الفاصلة بين الجرعات **(الشكل 2.4B)**. لا يمكن التنبؤ بالقياسات التي يتم إجراؤها أثناء مرحلتي الامتصاص والتوزيع الأوليين بسبب التركيز المتغير بسرعة، لذلك يتم أخذ العينات عادةً في نهاية فترة بين الجرعات ("أقل تركيز " أو "تركيز قبل الجرعة"). هذه القياسات تُجرى خلال الحالة المستقرة، والتي تستغرق ما يعادل خمسة أضعاف نصف العمر من بعد إعطاء الدواء أو تغيير الجرعة (إلا إذا قد تم إعطاء جرعة التحميل).

تفسير النتيجة:

يوجد نطاق هدف للعديد من الأدوية، بناءً على معدل عتبات الفوائد العلاجية والسمية. وبسبب الاختلاف بين الأفراد لا يمكن استخدامها إلا للاستدلال. على سبيل المثال؛ في مريض لديه أعراض يمكن أن تكون وصفية للسمية ولكن تركيز الدواء في النصف العلوي من النطاق الهدف، حتى في هذه الحالة يجب الاشتباه في الآثار السامة. هناك اعتبار آخر مهم وهو أن بعض الأدوية مرتبطة بشدة بالبروتين (مثل الفينيتوئين) ولكن الدواء غير المرتبط فقط هو النشط دوائياً. المرضى الذين يعانون من نقص ألبومين الدم قد يكون لديهم تركيز علاجي أو حتى سام للقسم الدوائي غير المرتبط بالبروتين، على الرغم من انخفاض التركيز "الكلي للدواء".

للاستزادة

مواقع الكترونية

bnf.org The British National Formulary (BNF) is a key reference resource for UK NHS prescribers, with a list of licensed drugs, chapters on prescribing in renal failure, liver disease, pregnancy and during breastfeeding, and appendices on drug interactions.

cochrane.org The Cochrane Collaboration is a leading international body that provides evidence-based reviews (around 7000 so far). evidence.nhs.uk NHS Evidence provides a wide range of health information relevant to delivering quality patient care.

icp.org.nz The Interactive Clinical Pharmacology site is designed to increase understanding of principles in clinical pharmacology.

medicines.org.uk/emc/ The electronic Medicines Compendium (eMC) contains up-to-date, easily accessible information about medicines licensed by the UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) and the European Medicines Agency (EMA).

nice.org.uk The UK National Institute for Health and Care Excellence makes recommendations to the UK NHS on new and existing medicines, treatments and procedures.

who.int/medicines/en/ The World Health Organisation Essential Medicines and Pharmaceutical Polic

تم ترك هذه الصفحة فارغة

K Tatton-Brown
DR FitzPatrick

3

علم الوراثة السريري

المبادئُ الأساسيَّةُ لعلمِ الجينوم 62
تحزيم المورِّثات: الحمض النَّووي منقوص الأكسجين والكروماتين والصِّبغيَّات 62
من DNA وصولاً إلى تشكُّل البروتين بروتين 62
الحمض النَّووي الرِّيبي غير المُرمَّز 66
الانقسام والتمايز والهجرة الخلوية 66
الموت الخلوي, والموت الخلوي المُبرمَج, والشَّيخوخة 68
الجينومات والصحَّة والمرض 69
فئات التَّباين الوراثي 69
عواقب التَّباين الجينومي 72
التَّباين الجينومي الطبيعي 74
الأمراض الوراثية البنيوية 75
أمراض الوراثة الجسدية 80
أمراض الوراثة الجسدية 83
استقراء المجين: المشهد المتغير لتقنيات الجينوم 83
نظرة على الصبغيات 83
نظرة على الجينات 84
علم الجينوم والممارسة السريرية 90
علم الجينوم والرعاية الصحية 90
علاج الأمراض الوراثية 94
الأخلاقيات الطبية في عصر الجينوم 95
معلومات إضافية 97

لقد دخلنا الحقبة الجينوميَّة. تقود التقنيات الجديدة القوية التغيير في الرعاية الصحية إلى الأمام. تطوَّرَ التسلسل الجيني من التسلسل المستهدف لجين واحد إلى التسلسل المتوازي لجينات متعددة. بالإضافة إلى تحسين فرص تحديد السبب الوراثي للأمراض النادرة. إنَّ هذه التقنيات توجِّه العلاجات بشكل متزايد، ومن المرجَّح أن تُستخدم في المستقبل في تشخيص الأمراض الشائعة والوقاية منها مثل مرض السكري. في هذا الفصل سنستكشف أساسيات علم الجينوم والمبادئ الأساسية التي تقوم عليها هذه التقنيات الجينية الجديدة وكيف يمكن تطبيق البيانات التي تم إنشاؤها لصالح المريض بأمان. سنراجع استخدام التكنولوجيا الجينومية عبر مجموعة واسعة من التخصصات الطبية بما في ذلك علم التوليد وطب الأطفال والأورام والأمراض المعدية وننظر في الكيفية التي قد تتغيَّر بها الرعاية الصحية من خلال التكنولوجيا في العقد القادم. وأخيراً سننظر في الأثر الأخلاقي الذي يُمكن أن تحدثه هذه التقنيات للفرد أو بشكلٍ أوسع للعائلة.

المبادئُ الأساسيَّةُ لعلمِ الجينوم

تحزيم المورِّثات: الحمض النَّووي منقوص الأكسجين والكروماتين والصِّبغيَّات

(The packaging of genes: DNA, chromatin and chromosomes)

المورِّثات هي وحدات فعالة مُشفَّرة في خيط مزدوج من حمض نووي منقوص الأكسجين (DNA)، مُخزَّنة على شكل صِبغيَّات توجد في نواة الخليَّة والتي هي عُضَيَّة غِشَائِيَّة موجودة في كل الخلايا عدا الكريات الحمر والصُفَيحات الدَّموية (الشكل 3.1). يتكوَّن الـDNA من تسلسل خطي من أربعة أُسُس فقط؛ الأدينين (Adenine, A) والسيتوزين (Cytosine, C) والثيمين (Thymine, T) والغوانين (Guanine, G). يُشكِّل حلزوناً ثنائيَّ الطَّاق؛ بشكلٍ يشبه السُّلَّم الملفوف المكون من خيطين من الـDNA المرتبطان ببعضهما بالرَّوابط الهيدروجينيَّة بين الأسس المُتقابلة والتي يمكن أن تتشكَّل فقط بين الأدينين والثيمين وبين السيتوزين والغوانين. هذه هي ميزة الحمض النووي التي تمكن من التضاعف وهي الأساس للعديد من التقنيات المصممة لحفظ الجينوم؛ عندما ينفصل طاقا الحمض النووي يعمل أحدهما كقالب لإنشاء نسخة مطابقة للآخر.

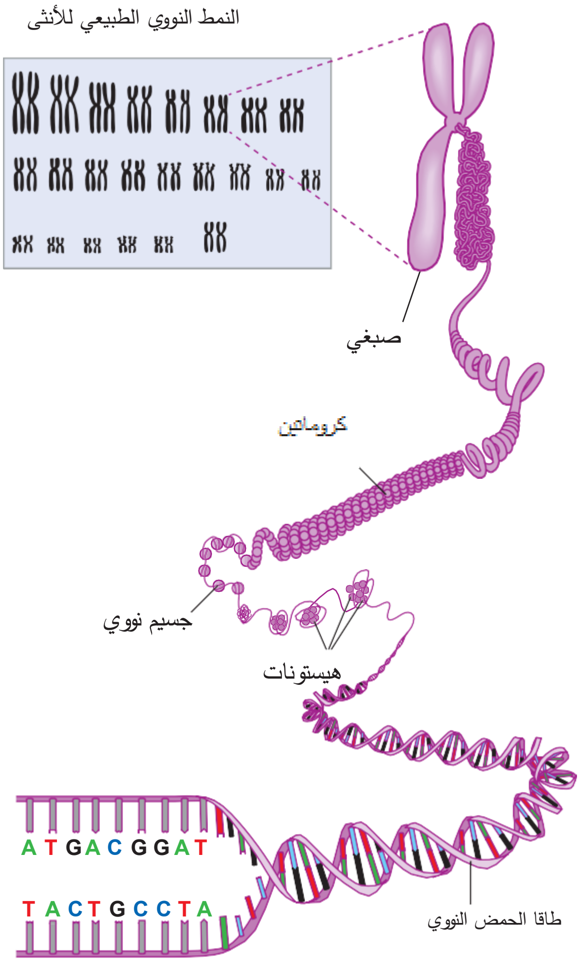
تتكون نسخة واحدة من الجينوم البشري من حوالي 3.1 مليار زوج قاعدي للـDNA ملتفة حول بروتينات تسمى الهيستونات. تتكون وحدات منها من اجتماع 147 زوجًا من الأسس ملفوفة حول أربعة بروتينات هيستون مختلفة تسمى جسيمات نوويَّة nucleosome. يتم لف متواليات الجسيمات النووية (التي تشبه سلسلة من الخرزات) لتشكيل الكروماتين؛ يُسمَّى الكروماتين الكثيف والملفوف بإحكام الكروماتين المغاير heterochromatin بينما يُسمَّى الكروماتين الأقل كثافة اسم الكروماتين الحقيقي euchromatin.

أخيرًا يتم تحزيم الكروماتين في الصِّبغيات. البشر كائنات ثنائية الصبغيات: تحتوي النواة على نسختين من الجينوم، يمكن رؤيتهما مجهرياً على شكل 23 زوجاً من الصِّبغيات (المعروفة باسم النمط النووي). تُعرف الصِّبغيات من 1 إلى 22 بالصِّبغيات الجسدية وتتكون من أزواج متطابقة من الصِّبغيات. الزوج الثالث والعشرون من الصِّبغيات هو زوج الصِّبغيات الجنسية: تمتلك الإناث اثنين من الصِّبغيات X بينما يمتلك الذكور صبغي X وصبغي Y. لذلك يتم كتابة النمط النووي الطبيعي للإناث على شكل 46,XX والذكر الطبيعي هو 46,XY.

من DNA وصولاً إلى تشكُّل البروتين بروتين

الجينات هي العناصر الوظيفية في الصِّبغي القادرة على نقل المعلومات من قالب الحمض النووي عبر إنتاج الحمض الريبي النووي المرسال mRNA لإنتاج البروتينات. يحتوي الجينوم البشري على أكثر من 20000 مورِّثة، على الرغم من أن العديد من هذه المورِّثات غير نشطة أو صامتة في أنواع مختلفة من الخلايا مما يعكس التعبير الجيني المتغير المسؤول

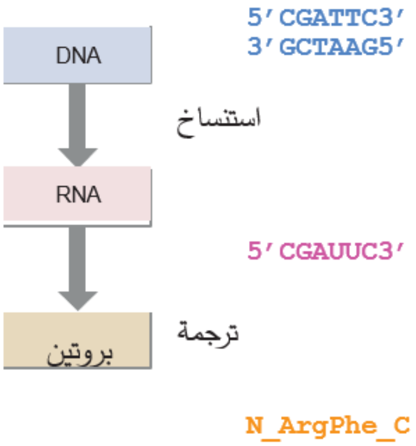
عن الخصائص الخاصة بالخلية. العُقَيدَةُ المركزية هي المسار الذي يصف الخطوات الأساسية لإنتاج البروتين: النسخ transcription والتضفير splicing والترجمة translation وتعديل البروتين (الشكل 3.2). على الرغم من إدراك ومعرفة هذا التبسيط الكبير (على عكس هذه العلاقة الخطية غالبًا ما يقوم جين واحد بتشفير العديد من البروتينات المختلفة) فإنَّ اكتشاف طريقة إنتاج البروتين تبقى محطَّة انطلاقٍ بعيدةٍ.



الشكل 3.1 تحزيم الـ DNA والمورثات والصبغيات. من الأسفل إلى الأعلى: الحلزون ثنائي الطاق وأسس الـ DNA المتوافقة ثم الكروماتين ثم النمط النووي الطبيعي للأنثى أو الكاريوتايب.

النَّسخ: تحويل DNA إلى RNA رسول

النسخ هو عملية إنتاج الحمض الريبي النووي الريبي RNA من قالب الـDNA. لبدء النسخ ، يرتبط إنزيم يسمى بوليميراز الحمض النووي الريبي بجزء من الـDNA يقع في بداية الجين ويُسمَّى المحفز promoter. وبمجرد الارتباط يتحرك بالوليميراز على طول خيط واحد من الـDNA مما ينتج عنه جزيء RNA مكمل لقالب الـDNA. يُعرف هذا في جينات ترميز البروتين باسم الحمض الريبي النووي الريبي المرسال mRNA. يعمل تسلسل الـDNA القريب من نهاية الجين والذي يُطلق عليه إشارة تعدد الأدينيل كإشارة لإنهاء نسخة الحمض النووي الريبي (الشكل 3.3)



الشكل 3.2 الركيزة الأساسية لاصطناع البروتين. يكون خيط الDNA المزدوج قالباً لاصطناع خيط RNA وحيد الطاق، والذي يرمز لسلسة ببتيدية من الأحماض الأمينية. كل واحدة من هذه السلاسل لها جهة. بالنسبة لـRNA والـDNA فإنها تبدأ عند 5’ وتنتهي عند 3’. وفي الببتيدات فإنها تبدأ عند النهاية الآزوتية وتنتهي عند النهاية الكربونية

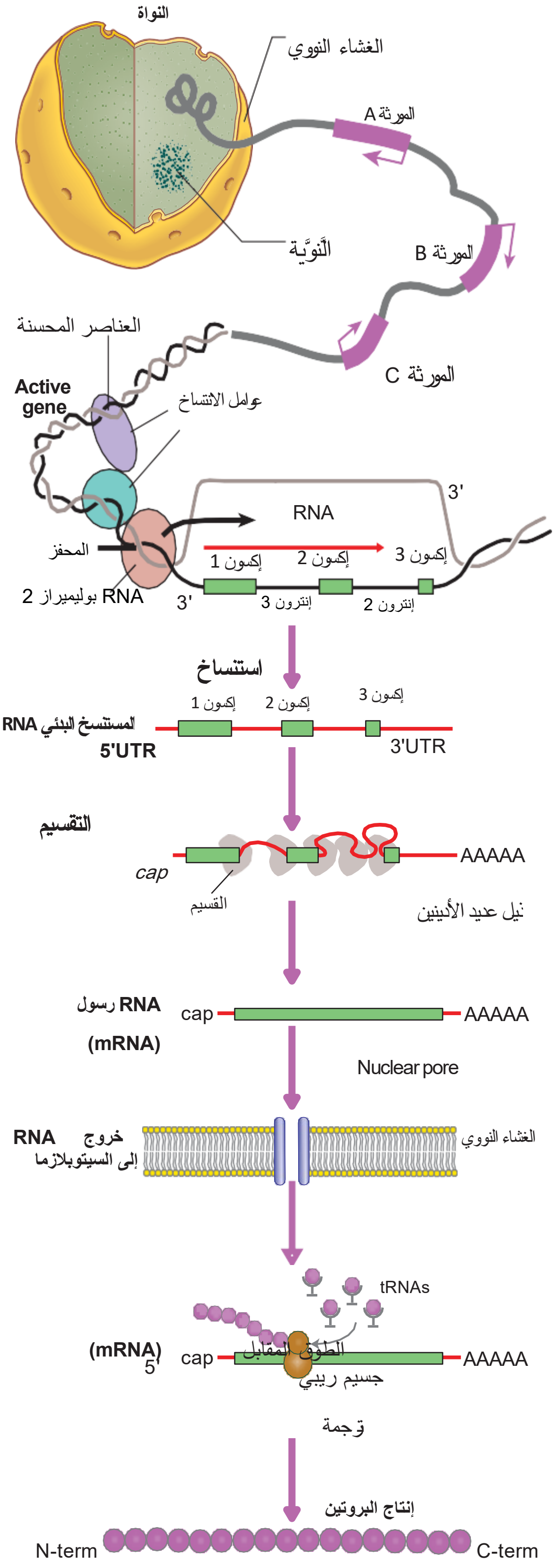
يختلف الRNA عن الDNA في ثلاث نقاط رئيسية:

- الRNA خيط وحيد الطاق.
- الجزء السُّكري الموجود في النيكليوتيد هو ريبوز، بينما في الDNA هو ريبوز منقوص الأكسجين.
- يحتوي على أساس اليوراسيل (uracil – U) بدلاً من الثيمين

يتم تنظيم نشاط بوليميراز الـRNA بواسطة عوامل الانتساخ. ترتبط هذه البروتينات بتسلسلات معينة منه عند المحفز أو بالعناصر المحسنة التي قد تكون عدة آلاف من أزواج الأسس بعد المحفز؛ التفاف واحد في الحمض النووي الصبغي تجعل المحسن قريبًا من المحفز مما يسمح للبروتينات الرابطة بالعمل. يرمِّز الجينوم البشري أكثر من 1200 من عوامل النسخ المختلفة. يمكن أن تُسبِّبَ الطفرات في عوامل النسخ والمحفزات والمعززات المرض. على سبيل المثال؛ عادةً ما تنتج تلاسيميا الدم ألفا عن حذف الجينات (انظر **الإطار 4.3**). ومع ذلك؛ يمكن أن تنتج أيضًا عن طفرة في مُحسِّن يقع على بعد 100000 زوج أساسي عن محفز مورثة الغلوبين ألفا، مما يؤدي إلى تقليل النسخ بشكل كبير.

يتأثر التعبير عن المورِّثات بعدد من العوامل المتفاعلة المعقدة، بما في ذلك إمكانية وصول محفز الجينات إلى عوامل النسخ. يمكن تعديل الحمض النووي بإضافة مجموعة ميتيل إلى جزيئات السيتوزين (متيلة). في حالة حدوث متيلة الحمض النووي في مناطق المحفز يتم إسكات النسخ حيث لا تتوفر سيتوزينات الميتيل عادةً لربط عامل النسخ. الآلية الثانية التي تحدد إمكانية الوصول إلى المحفز هي التكوين البنيوي للكروماتين. في الكروماتين المفتوح الحقيقي euchromatin يمكن الوصول إلى محفزات الجينات لبوليميراز RNA وعوامل النسخ؛ لذلك فهو نشط نسبيًا. يتناقض هذا مع الكروماتين المغاير المعبأ بكثافة والصامت نسبيًا. يتم تحديد تشكيلات الكروماتين من خلال التعديلات (مثل المتيلة أو الأستلة) على بقايا الأحماض الأمينية النوعية الخاصة بذيول بروتين الهيستون.

يُطلق على دراسة تغيُّرات الحمض النووي والهيستونات اسم علم التَّخَلُّق أو علم فوق الجينات Epigenetics لأنها لا تغير التسلسل الأساسي لشيفرة الـDNA ولكن لها أهمية بيولوجية في وظيفة الصبغيَّات. يزيد الاعتقاد بأن التغيرات الفوق جينية غير الطبيعية تُشكِّل مراحلاً مهمة في تطور السرطان، مما يسمح بالتعبير عن الجينات التي يتم إسكاتها بشكل طبيعي والتي تؤدي إلى تمايز الخلايا السرطانية وانتشارها.


النواة
الغشاء النووي
المورثة A
النَّوَيَّة
المورثة B
العناصر المحسنة
المورثة C
Active gene
عوامل الانتساخ
3'
RNA
المحفز
إكسون 1
إكسون 2
إكسون 3
RNA بوليميراز 2
3'
إنترون 3
إنترون 2
استنساخ
إكسون 1
إكسون 2
إكسون 3
المستنسخ البدئي RNA
5'UTR
3'UTR
التقسيم
cap
AAAAA
القسيم
نيل عديد الأدينين
RNA رسول
(mRNA)
cap
AAAAA
Nuclear pore
RNA خروج
إلى السيتوبلازما
الغشاء النووي
tRNAs
(mRNA)
5'
cap
الطوق المقابل
AAAAA
جسيم ريبي
ترجمة
إنتاج البروتين
N-term
C-term

الشكل 3.3 تركيب الحمض النووي الريبي (RNA) وترجمته إلى بروتين. يتضمن النسخ الجيني ربط بوليميراز RNA 2 بمحفز الجينات التي يتم نسخها مع بروتينات أخرى (عوامل النسخ) التي تنظم سرعة النسخ. النسخة الأولية من RNA هي نسخة من المورثة كاملةً وتتضمن كلًّاً من الإنترونات و والإكسونات، ولكن يتم إزالة الإنترونات داخل النواة عن طريق التضفير ويتم ربط الإكسونات لتشكل الحمض النووي الريبي المرسال (mRNA). يُضاف نيوكليوتيد غوانوزين مُمثِل ("غطاء") إلى نهاية '5 من RNA قبل خروجه من النواة كما تُضاف سلسلة من نيوكليوتيدات الأدينين إلى '3 ("ذيل عديد الأدينين"). هذا يحمي الحمض النووي الريبي من التَّقوُّض ويسهل نقله إلى السيتوبلازما. يرتبط mRNA بالجُسيمات الريبية ويشكل وحدة إنتاج البروتين.

تضفير وتحرير وتدرُّك الحمض النووي الريبي (RNA)
RNA splicing, editing and degradation

يُنتِج الانتساخ جزيء الرنا (RNA) وهو نسخة من الجين بأكمله، يُسمَّى النُّسخة الأولية أو الوليدة. ثم تخضع هذه النُّسخة الوليدة لعملية التَّضفير، حيث تتم إزالة المناطق غير المطلوبة لصنع البروتين (المناطق الإنترونية) بينما يتم الاحتفاظ بتلك القِطَع الضرورية لإنتاج البروتين (المناطق الإكسونية) وإعادة ضمّها.

التَّضفير هو عملية عالية التَّنظيم يتم إجراؤها بواسطة مركب بروتيني مُتعدّد الوحدات يسمى جُسيم التَّضفير (spliceosome). يتم تصدير جزيء الرنا المرسال (mRNA) من النَّواة بعد التَّضفير واستخدامه كقالب لتصنيع البروتين. تُنتِج العديد من الجينات أكثر من شكل واحد من الرنا المرسال (mRNA) (وبالتالي البروتين) من خلال عملية تسمى التَّضفير البديل، حيث يتم ربط مجموعات مختلفة من الإكسونات (exons) معاً. يمكن أن يكون لبروتينات مختلفة من نفس الجين وظائف مختلفة تماماً. على سبيل المثال، يُنتِج جين الكالسيتونين في خلايا الغدة الدرقية C الرنا المرسال (mRNA) لترميز الكالسيتونين المُثبِّط لكاسرات العظم، ولكن في العصبونات يُنتِج نفس الجين الرنا المرسال (mRNA) مع مُتمّمة مختلفة من الإكسونات (exons) عبر التَّضفير البديل الذي يُشفِّر ناقلاً عصبياً، الببتيد المُتعلِّق- بجين-الكالسيتونين.

الترجمة وإنتاج البروتين
Translation and protein production

بعد التَّضفير، تُسمَّى قطعة الرنا المرسال (mRNA) التي تحتوي على الشيفرة التي تُوجِّه لاصطناع مُنتَج بروتيني بإطار القراءة (الجيني) المفتوح (the open reading frame) (ORF). يتم تحديد الاشتمال على أحماض أمينية مُعيَّنة في البروتين بواسطة رامز (codon) يتكون من ثلاث أُسُس متجاورة. يوجد 64 رامزاً مختلفاً مع بعض التَّكرار في النِّظام: يُرمِّز 61 رامزاً واحداً من 20 حمضاً أمينياً، أما الرَّوامز الثلاثة المتبقية – UAA وUAG وUGA (تُعرَف بروامز التَّوقف) – تُسبِّب إنهاء سلسلة عديد ببتيد المُتنامية. تبدأ أُطَر القراءة (الجينية) المفتوحة (ORFs) في البشر بشكل شائع بالحمض الأميني الميثيونين. تحتوي جميع جزيئات الرنا المرسال (mRNA) على مجالات قبل وبعد إطار القراءة (الجيني) المفتوح (ORF) تُسمَّى المنطقة غير المُترجمة 5′UTR و3′UTR على التوالي. تحتوي بداية 5′UTR على بنية القلنسوة التي تحمي الرنا المرسال (mRNA) من التَّدرُّك الأنزيمي، وتكون العناصر الأخرى داخل 5′UTR مطلوبة للتَّرجمة الفعَّالة. يحتوي 3′UTR أيضاً على عناصر تُنظِّم فعاليّة التَّرجمة واستقرار الرنا المرسال (mRNA)، بما في ذلك امتداد أُسُس الأدينين المعروفة باسم الذيل عديد الأدينين (polyA tail) (انظر الشكل 3.3).

ثم يُغادر الرنا المرسال (mRNA) النَّواة عبر المسام النووية ويرتبط مع الريبوزومات والتي تُمثِّل مواقع إنتاج البروتين (انظر الشكل 3.3). يتكوَّن كل ريبوزوم من تحت وحدتين (40S و60S) والتي تشتمل على جزيئات الرنا الريبوزومي (rRNA) غير المُرمَّزة (انظر الشكل 3.9)، المُركَّبة مع البروتينات. أثناء الترجمة، يرتبط جزيء رنا (RNA) مُختلَف يُعرف باسم الرنا النَّاقل (tRNA) بالريبوزوم. ينقل الرنا النَّاقل (tRNA) الأحماض الأمينية إلى الريبوزوم بحيث يمكن تجميع البروتين المُصنَّع حديثاً بطريقة تدريجية. ترتبط جزيئات الرنا النَّاقل (tRNA) الفردية بحمض أميني مُحدَّد وتَقرَأ إطار القراءة (الجيني) المفتوح للرنا المرسال (the mRNA ORF) عبر رامز مُعاكِس (anticodon) مكوَّن من ثلاثة نيكليوتيدات يكون مُكمِّلاً للرَّامز في الرنا المرسال (mRNA) (انظر الشكل 3.3). ترتبط نسبة من الريبوزومات

بغشاء الشبكة الهيولية الدَّاخلية (ER)، وهي بنية أنبوبية مُعقَّدة تُحِيط بالنَّواة.

يتم نقل البروتينات التي يتم تصنيعُها على هذه الريبوزومات إلى لمعة الشبكة الهيولية الداخلية (ER)، حيث تخضع للطَّي (folding) والمعالجة (processing). من هنا، يمكن نقل البروتين إلى جهاز غولجي، حيث يخضع لتعديلات ما بعد التَّرجمة، مثل الارتباط بالغليكوزيل (الارتباط التساهمي بأجزاء السكر)، لتكوين البروتين النَّاضج الذي يمكن تصديره إلى السيتوبلازما أو تعبئته في حويصلات للإفراز. تظهر الأهمية السريرية لتعديل البروتينات بعد التَّرجمة من خلال الشُّذوذات التَّطورية والعصبية والإرقائية وشذوذات الأنسجة الرخوة التي ترتبط بالعديد من الاضطرابات الخلقية المُختلفة للارتباط بالغليكوزيل. يمكن أيضاً تعطيل التَّعديلات بعد الترجمة عن طريق تصنيع بروتينات ذات تسلسل أحماض أمينية شاذّ. على سبيل المثال، تُنتِج الطفرة الأكثر شيوعاً في التليف الكيسي (cystic fibrosis) (ΔF508) بروتيناً شاذاً لا يمكن تصديره من الشبكة الهيولية الداخلية (ER) وجهاز غولجي (Golgi) (انظر **الإطار 3.4**).

الحمض النّووي الرّيبي غير المُرمِّز
Non-coding RNA

يُشفِّر حوالي4500 جين في البشر الحمض النووي الرّيبي غير المُرمِّز (ncRNA) بدلاً من البروتينات. يوجد فئات مختلفة من الحمض النووي الرّيبي غير المُرمِّز (ncRNA)، تتضمَّن الرنا الناقل (tRNA)، والرنا الريبوزومي (rRNA)، والريبوزيمات (ribozymes)، والرنا الميكروي (miRNA). يلعب الرنا الميكروي (miRNA) الذي يزيد عدده عن 1000 دوراً في التَّعبير الجيني بعد التَّرجمة: فهي ترتبط بالرنا المرسال (mRNAs) عادةً في 3′UTR، مما يُعزِّز تَدرُّك الرنا المرسال (mRNA) الهدف وكبت الجينات. تؤثر جزيئات الرنا الميكروي (miRNAs) معاً على أكثر من نصف الجينات البشرية ولها أدوار مهمة في التطور الطبيعي والسرطان والاضطرابات التَّنكُّسية الشَّائعة. يُعدُّ هذا موضوع اهتمام بحثي كبير في الوقت الحاضر.

الانقسام والتمايز والهجرة الخلوية
Cell division, differentiation and migration

في الأنسجة الطبيعية، تُوفِّر الجزيئات مثل الهرمونات وعوامل النمو والسيتوكينات إشارة لتفعيل دورة الخلية: برنامج مضبوط للأحداث الكيميائية الحيوية التي تبلغ ذروتها في انقسام الخلية. يُكمِل الانقسام الخيطي (mitosis) الانقسام الخلوي في جميع خلايا الجسم، باستثناء الأعراس (gametes) (النّطاف والخلايا البيضية، والمعروفة أيضاً باسم الخط المُنتِش (the germ line))، مما يَنتُج عنه خليتان بنات ثنائيّتا الصّيغة الصّبغيَّة (diploid). في المقابل، تُكمِل النّطاف والخلايا البيضية انقسام الخلايا بالانقسام المُنصّف (meiosis)، مما يَنتُج عنه أربع خلايا بنات أحادية الصّيغة الصّبغيَّة (haploid) (**الشكل 3.4**).

يظهر بالأسفل مراحل الانقسام الخلوي في الخلايا الجسدية غير المُنتِشة:

- يُقال أنَّ الخلايا غير الخاضعة للانقسام الخيطي تكون موجودة في G0.
- يجب أن تمر الخلايا الخاضعة للانقسام الخيطي من خلال المرحلة التحضيرية من الطور البيني الذي يتكون من G1، وS و G2:
  - G1 (الفضوة الأولى): تصنيع المكونات الخلوية الضرورية لإكمال الانقسام الخلوي
  - S (الاصطناع): يُنتِج تنسُّخ الدنا (DNA replication نسخ متطابقة من كل صبغي تسمى الصُّبيغيَّات الأخوية the sister (chromatids)
  - G2 (الفضوة الثانية): إصلاح أي أخطاء في تنسُّخ الدنا (DNA replication) قبل الشروع في الانقسام الخيطي.
- يتكون الانقسام الخيطي (M) من أربع مراحل:
  - الطور الأول (الطّليعي) (Prophase): تتكثَّف الصّبغيات وتصبح مرئية، وتتحرك

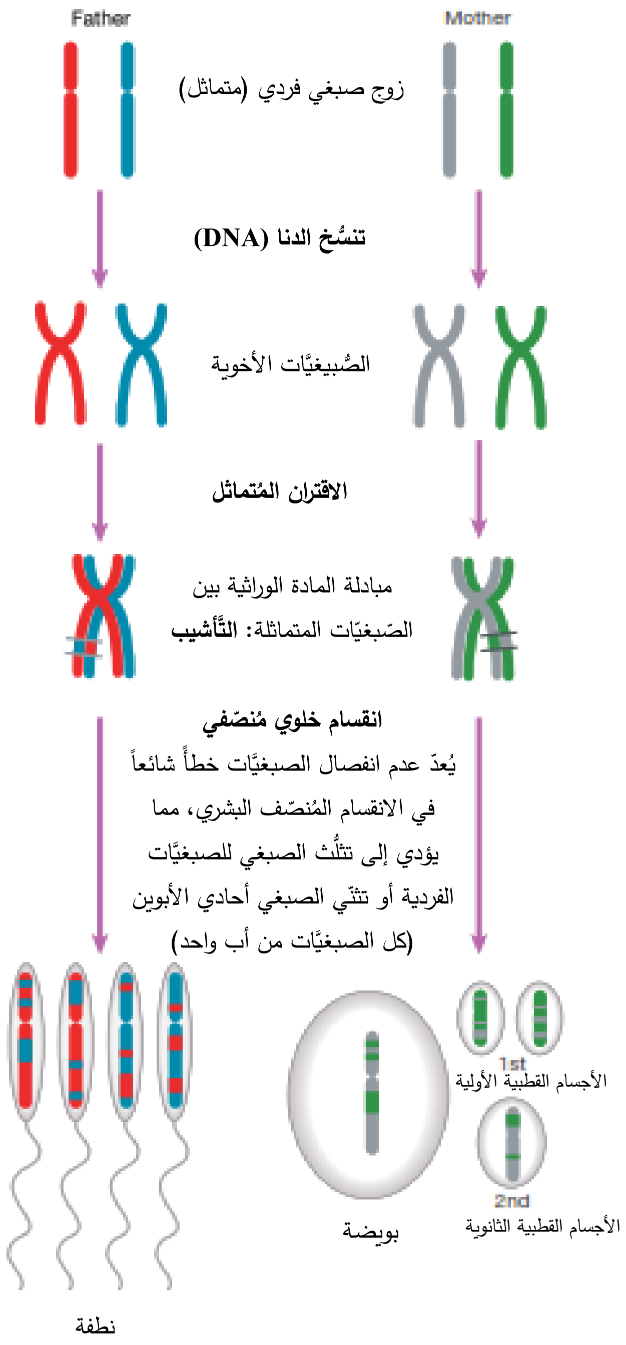
المُريكزات (centrioles) إلى النهايات المتقابلة للخلية ويختفي الغشاء النووي.

- الطور التَّالي (Metaphase): يُكمِل المُريكز هجرته إلى النّهايات المتقابلة للخلية وتصطف الصّبغيَّات– التي تتكوَّن من صُبيغيَّين أخوين متطابقين – عند خط الاستواء للخلية.
- طور الصُّعود أو الهجرة (Anaphase): تلتصق ألياف المغزل بالصّبغي وتفصل الصُّبيغيَّات الأخوية عن بعضها.
- الطور الانتهائي (Telophase): يزول تكثُّف الصبغيَّات، ويُعاد تشكُّل الغشاء النووي وتتشكل خليتين بنات– تحتوي كل منهما 46 صبغياً–.

يتم التَّحكم بشدة في التَّقدم من طور إلى آخر بواسطة نقاط فحص الدّورة الخلويّة (cell-cycle checkpoints). على سبيل المثال, تضمن نقطة الفحص بين G2 والانقسام الخيطي إصلاح كل الدنا التَّالف (damaged DNA) قبل فصل الصبغيَّات. يُعدّ فشل عمليَّات التَّحكم هذه مُحرّكاً حاسماً في التَّسبب بالإصابة بالسرطان، كما تمَّت مناقشته في الفصل 33.

- الانقسام الخيطي هو شكل خاص من أشكال الانقسام الخلوي خاص بالأعراس (الشكل 3.4). يُشبه الانقسام الخيطي، حيث يتكوَّن الانقسام المُنصّف من أربع مراحل (الطور الأوَّل (الطَّليعي)، والطور التَّالي، وطور الصّعود أو الهجرة، والطور الانتهائي) ولكنه يختلف عن الانقسام الخيطي بالجوانب التالية:
  - يتكون من انقسامين خلويين منفصلين يُعرفَان بالانقسام المُنصّف الأول والانقسام المُنصّف الثاني.
  - يُقلِّل عدد الصّبغيَّات من ثنائي الصّبغيَّات (diploid) إلى أحادي الصّبغيَّات (haploid) عبر مرحلة رباعي الصّبغيَّات (tetraploid)، أي من 46 إلى 92 (في الطور S من الانقسام المُنصّف الأول (MI S)) إلى 46 (في الطور M من الانقسام المُنصّف الأول (MI M)) إلى 23 (في الطور M من الانقسام المُنصّف الثَّاني (MII M))، بحيث عندما تقوم خلية نطفيّة بتلقيح البويضة، ستعود البيضة الملقَّحة الناتجة إلى حالة الصبغي الكامل ثنائي الصّيغة الصّبغيَّة 46. يحدث هذا التَّخفيض إلى العدد الفردي في نهاية الانقسام المُنصّف الثاني.
  - تتكون مرحلة 92 صبغي من 23 زوجاً متماثلاً من الصُّبيغيَّات الأخوية، والتي تقوم بعد ذلك بتبديل المادة الوراثية، وهي عملية تُعرف باسم التَّأشيب (recombination). يحدث هذا في نهاية الطور الأوَّل من الانقسام المُنصّف الأول (MI) ويضمن أن الصّبغي الذي ينقله الأبوان إلى نسله أو نسلها هو مزيج من الصّبغيَّات التي وَرِثَها الأبوان من والدته وأبيه أو من والدتها وأبيها.

تتشابه الخطوات الفردية في الانقسام الخلوي المُنصّفي عند الذكور والإناث. ومع ذلك، فإن توقيت الانقسامات الخلوية مختلف تماماً. يبدأ الانقسام المُنصِف في الإناث في الحياة الجنينية ولكنه لا يكتمل إلا بعد حدوث الإباضة. وبالتالي يمكن أن يستغرق الانقسام الخلوي المُنصّفي الواحد أكثر من 40 عاماً حتى يكتمل. مع تقدُّم النساء في السن، يصبح فصل الصّبغيَّات عند الانقسام المُنصّف الثاني أقل كفاءة. يُعدّ هذا هو السَّبب في أنَّ خطر تَثَلُّث الصبغي (trisomies) بسبب عدم الانفصال يزداد بشكل كبير مع زيادة عمر الأم. لا يبدأ الانقسام المُنصّف في الذكور حتى سن البلوغ ويستمرّ مدى الحياة. يتم في الخصيتين الانتهاء من كلا الانقسامين المُنصّفيَّين في غضون أيام.


Father
Mother
زوج صبغي فردي (متماثل)
تنسُّخ الدنا (DNA)
الصُبيغيّات الأخوية
الاقتران المُتماثل
مبادلة المادة الوراثية بين
الصّبغيّات المتماثلة: التّأشيب
انقسام خلوي مُنصّفي
يُعدّ عدم انفصال الصبغيّات خطأً شائعاً
في الانقسام المُنصّف البشري، مما
يؤدي إلى تثلُّث الصبغي للصبغيَّات
الفردية أو تثنّي الصبغي أحادي الأبوين
(كل الصبغيَّات من أب واحد)
1st
الأجسام القطبية الأولية
2nd
الأجسام القطبية الثانوية
بويضة
نطفة

الشكل 3.4 **الانقسام المُنصّف وتكوين الأعراس: المراحل الصّبغية الرئيسية للانقسام المُنصّف في كل من الذكور والإناث.** يتم تمثيل زوج واحد متماثل من الصبغيَّات بألوان مختلفة. الخطوة الأخيرة هي إنتاج الخلايا المُنتِشة أحادية الصيغة الصبغية. يَنتُج عن كل دورة من الانقسام المُنصّف في الذكور أربع خلايا نطفيّة؛ ومع ذلك، يتم إنتاج خلية بيضية واحدة فقط في الأنثى، حيث يتم عزل الانقسامات الأخرى على محيط البويضة الناضجة كأجسام قطبية محيطية.

الموت الخلوي, والموت الخلوي المُبرمَج, والشّيخوخة Cell death, apoptosis and senescence

تمتلك الخلايا البشرية باستثناء الخلايا الجذعية قدرة محدودة على الانقسام الخلوي. حَدُّ هايفليك (The Hayflick limit) هو عدد الانقسامات التي يمكن أن تمر بها جمهرة خلوية في العموم قبل أن يتوقَّف الانقسام وتدخل في حالة تُعرَف باسم الشَّيخُوخَة. تُعتبَر هذه "السَّاعة البيولوجية" ذات أهمية كبيرة في دراسة عملية الشيخوخة الطَّبيعية. تكون الأمراض البشرية النَّادرة المرتبطة بالشيخوخة المبكرة (premature ageing) والتي تسمى متلازمات الشّيَاخ (progeric syndromes) مفيدة جداً في تحديد أهمية آليات إصلاح الدنا (DNA) في الشيخوخة. على سبيل المثال، تحصل طفرة على أنزيم الدنا هيليكاز (DNA helicase) (إنزيم يفصل بين شريطَي الدنا DNA) في متلازمة ويرنر (Werner's syndrome)، مما يؤدي إلى فشل إصلاح الدنا (DNA) وحدوث الشيخوخة المبكرة. تظهر آلية مُميَّزة لموت الخلايا في الموت الخلوي المُبرمج (apoptosis).

الموت الخلوي المُبرمَج هو عملية فعَّالة تحدث في الأنسجة الطبيعية وتلعب دوراً هاماً في التَّطور وإعادة نمذجة الأنسجة والاستجابة المناعية. تكون الإشارة التي تؤدي إلى الموت الخلوي المُبرمَج خاصة بكل نوع من الأنسجة أو الخلايا. تُفعِّل هذه الإشارة إنزيمات تسمى الكاسبيسات (caspases)، والتي تُدمِّر المُكوِّنات الخلوية بفعاليّة، بما في ذلك دنا (DNA) الصّبغي. يَنتُج عن هذا التَّدرُّك موت الخلية، لكن تحتوي الجُثَّة الخلوية على حويصلات مُميَّزة تُسمَّى أجسام الموت الخلوي المُبرمَج (apoptotic bodies). ثمَّ يتم التَّعرف على الجثة وإزالتها بواسطة الخلايا البلعمية للجهاز المناعي مثل البلاعم (macrophages) بطريقة لا تثير استجابة التهابية.

إنَّ الآلية الثَّالثة لموت الخلية هي النَّخر (necrosis). تعتبر هذه عملية مرضية تفقد فيها البيئة الخلوية واحداً أو أكثر من المُكوّنات الضرورية لبقاء الخلية. يكون نقص الأكسجة (Hypoxia) على الأرجح هو السبب الأكثر شيوعاً للنَّخر.

الجينومات والصحَّة والمرض

فئات التَّباين الوراثي Classes of genetic variant

يوجد العديد من فئات التَّباين المختلفة في الجينوم البشري مُصنَّفة حسب حجم قطعة الدنا (DNA) المَعنيَّة و/أو الآلية التي أدَّت إلى التَّباين.

استبدال النيكليوتيدات Nucleotide substitutions

يُعدّ استبدال أحد النيكليوتيدات بآخر هو النوع الأكثر شيوعاً من التَّباين الجينومي. تُعرَف هذه التغيُّرات اعتماداً على تواترها وآثارها الوظيفية باسم الطَّفرات النقطية (point mutations) أو تعدُّد أشكال النيكليوتيدات المُفرَد (single nucleotide polymorphisms) (SNPs). تحدث عن طريق الإدخال الخاطئ للنيكليوتيدات أثناء تصنيع الدنا (DNA) أو عن طريق التَّعديل الكيميائي للأساس. عندما تحدث هذه البدائل داخل أُطَر القراءة (الجينية) المفتوحة (ORFs) للجين المُرمِّز للبروتين، يتم تصنيفها أيضاً إلى:

- المرادفات (synonymous)– تؤدي إلى تغيير في الرَّامز دون تغيير الحمض الأميني
- غير المرادفات (non-synonymous) (تُعرف أيضاً باسم الطفرة المُغلِّطة (missense mutation))– تؤدي إلى تغيير في الرَّامز والحمض الأميني المُرمَّز
- وقف التَّرجمة (أو الطفرة الهرائيّة (nonsense mutation))– تقديم رامز التَّوقف المُبكِّر ويؤدي إلى اقتطاع البروتين
- التَّضفير– يحدث في مواقع التَّضفير التي تحدث في أغلب الأحيان عند الوصل بين الإنترون والإكسون.

يتم توضيح هذه الأنواع المختلفة من الطفرات في **الإطار 3.1** وتظهر الأمثلة في **الشكلين 3.5** و **3.6**.

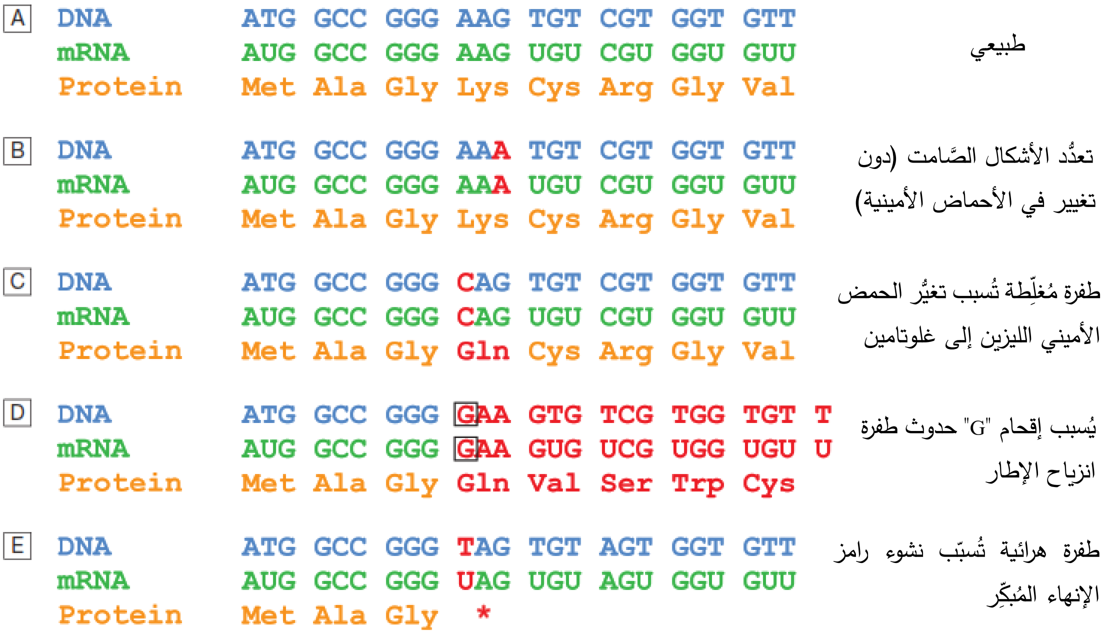
عمليات الإقحام والخبن (الحذف) Insertions and deletions

يمكن إقحام أو فقد واحد أو أكثر من النيكليوتيدات في تسلسل الدنا (DNA)، مما يؤدي إلى حدوث التَّعدُّد الشَّكلي إقحام/حذف (indel) أو الطَّفرة (**الإطار 3.1** و **الشكل 3.5**). إذا كان هناك تضاعف لثلاثة نيكليوتيدات، فسيكون ذلك ضمن الإطار. إذا كان تغيير إقحام/حذف (indel) يُؤثر على واحد أو اثنين من النيكليوتيدات داخل إطار القراءة (الجيني) المفتوح (ORF) للجين المرمِّز للبروتين، فقد يكون لهذا عواقب وخيمة لأنَّ تسلسل النيكليوتيدات الثلاثية للرَّوامز قد تعطَّل، مما يُنتِج طفرة انزياح الإطار (frameshift mutation). يكون التَّأثير عادةً على الجين شديداً لأنَّ تسلسل الأحماض الأمينية معطوب كليَّاً.

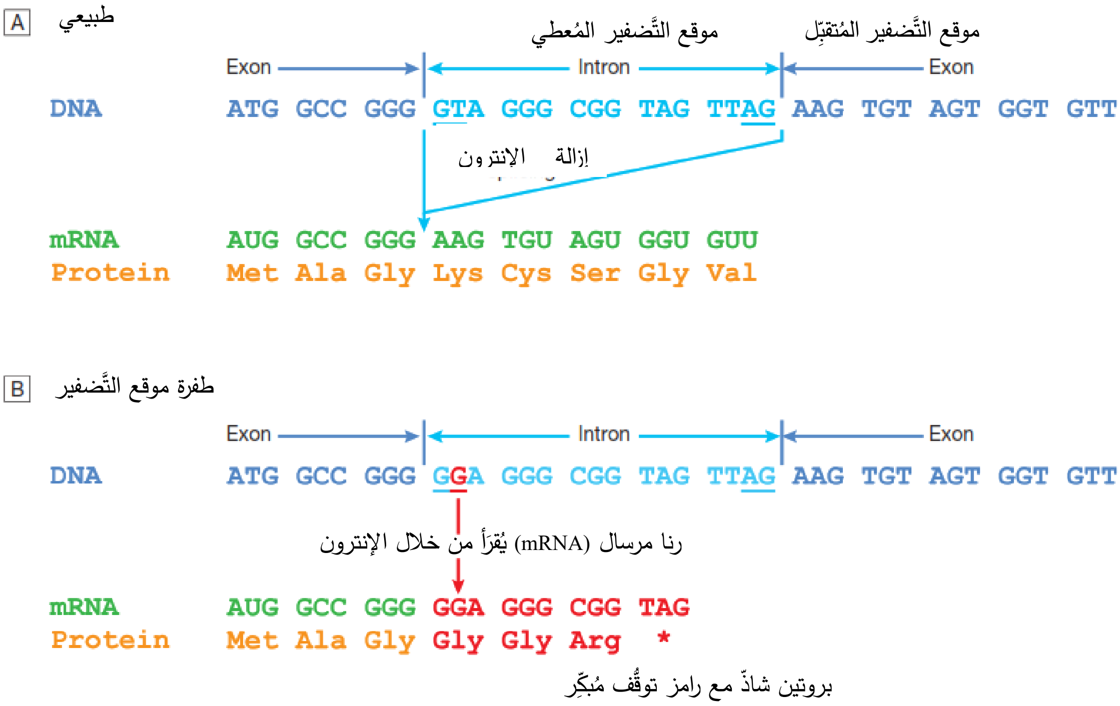
3.1 فئات التَّباين الوراثي

يمكن توضيح فئات التَّباين الوراثي باستخدام الجملة
’THE FAT FOX WAS ILL COS SHE ATE THE OLD CAT‘

المرادفات (Synonymous) تعدُّد الأشكال الصَّامت دون تغيير في الأحماض الأمينية	THE FAT FOX WAS ILL COS SHE ATE THE OLD KAT حيث يتم استبدال C بـ K لكن يبقى المعنى كما هو
غير المرادفات (non-synonymous) التَّسبُّب في تغيير الأحماض الأمينية	THE FAT BOX WAS ILL COS SHE ATE THE OLD CAT حيث يتم استبدال F من FOX بـ B ويُفقَد المعنى الأصلي للجملة
وقف الترجمة (يُدعَى أيضاً بالطفرة الهرائيّة ((nonsense mutation) التَّسبُّب في نشوء رامز تَوقُّف مُبكِّر	THE CAT حيث يُسبِّب استبدال F منFAT بـ C نشوء رامز تَوقُّف مُبكِّر
إقحام/حذف (Indel) حيث يتم إما إقحام الأُسُس أو حذفها؛ يعتمد تعطيل إطار القراءة (الجيني) على عدد الأُسَّس المُقحَمة أو المحذوفة	THE FAT FOX WAS ILL ILL COS SHE ATE THE OLD CAT حيث يَنتُج عن إقحام ثلاث أُسُس الحفاظ على إطار القراءة (الجيني) THE FAT FOX WAW ASI LLC OSS HEA TET HEO LDC AT حيث يَنتُج عن إقحام أساسين تعطيل إطار القراءة (الجيني)


A
DNA ATG GCC GGG AAG TGT CGT GGT GTT
mRNA AUG GCC GGG AAG UGU CGU GGU GUU
Protein Met Ala Gly Lys Cys Arg Gly Val
طبيعي
B
DNA ATG GCC GGG AAA TGT CGT GGT GTT
mRNA AUG GCC GGG AAA UGU CGU GGU GUU
Protein Met Ala Gly Lys Cys Arg Gly Val
تعدُّد الأشكال الصَّامت (دون تغيير في الأحماض الأمينية)
C
DNA ATG GCC GGG CAG TGT CGT GGT GTT
mRNA AUG GCC GGG CAG UGU CGU GGU GUU
Protein Met Ala Gly Gln Cys Arg Gly Val
طفرة مُغلِّطة تُسبب تغيُّر الحمض الأميني الليزين إلى غلوتامين
D
DNA ATG GCC GGG GAA GTG TCG TGG TGT T
mRNA AUG GCC GGG GAA GUG UCG UGG UGU U
Protein Met Ala Gly Gln Val Ser Trp Cys
يُسبب إقحام "G" حدوث طفرة انزياح الإطار
E
DNA ATG GCC GGG TAG TGT AGT GGT GTT
mRNA AUG GCC GGG UAG UGU AGU GGU GUU
Protein Met Ala Gly *
طفرة هرائية تُسبّب نشوء رامز الإنهاء المُبكِّر

الشكل 3.5 أنواع مختلفة من الطَّفرات التي تؤثر على الإكسونات المُرمِّزة. (A) تسلسل طبيعي. (B) استبدال نيكليوتيد مرادف يُغيِّر الأساس الثالث للرَّامز؛ لم يتغير تسلسل الحمض الأميني النَّاتج. (C) طفرة مُغلِّطة يَنتُج عن استبدال النيكليوتيدات فيها تغيير في حمض أميني واحد من التسلسل الطبيعي (AAG) الذي يُرمِّز الليزين (lysine) إلى (CAG) الذي يُرمِّز الغلوتامين (glutamine). (D) يؤدي إقحام بقايا G (المُعبَّأة) إلى حدوث طفرة انزياح الإطار، مما يؤدي إلى تبديل مجرى تسلسل الأحماض الأمينية بشكل كامل. يَنتُج عن هذا عادةً حدوث طفرة فقدان الوظيفة a loss-of-function (mutation). (E) طفرة هرائيّة يَنتُج عنها تغيير نيكليوتيد واحد من رامز الليزين (AAG) إلى رامز توقُّف مُبكِّر (TAG).


A طبيعي
موقع التَّضفير المُعطي
موقع التَّضفير المُتقبِّل
Exon
Intron
Exon
DNA ATG GCC GGG GTA GGG CGG TAG TTAG AAG TGT AGT GGT GTT
إزالة الإنترون
mRNA AUG GCC GGG AAG UGU AGU GGU GUU
Protein Met Ala Gly Lys Cys Ser Gly Val
B طفرة موقع التَّضفير
Exon
Intron
Exon
DNA ATG GCC GGG GGA GGG CGG TAG TTAG AAG TGT AGT GGT GTT
رنا مرسال (mRNA) يُقرَأ من خلال الإنترون
mRNA AUG GCC GGG GGA GGG CGG TAG
Protein Met Ala Gly Gly Gly Arg *
بروتين شاذ مع رامز توقُّف مُبكِّر

الشكل 3.6 طفرات موقع التَّضفير. **(A)** يتم عرض التسلسل الطبيعي مُوضِّحاً اثنين من الإكسونات وتداخل الإنترون (الأزرق) مع موقع التَّضفير المُعطي (AG) وموقع التَّضفير المُتقبِّل (GT) التي تحتها خط. تتم عادةً إزالة الإنترون عن طريق التَّضفير لإعطاء الرنا المرسال الناضج (the mature messenger RNA) الذي يُرمِّز البروتين. **(B)** تحصل طفرة في طفرة موقع التَّضفير على الموقع المُعطي. نتيجة لذلك لم يعد يحدث التَّضفير بشكل مُطوَّل، مما يؤدي إلى قراءة الرنا المرسال (mRNA) في الإنترون، والذي يحتوي على رامز إنهاء مُبكِّر في اتجاه مجرى الطفرة.

3.2 الأمراض المرافقة للتَّوسُّعات الثلاثية والتَّوسُّعات التَّكرارية الأخرى

	التَّكرار	عدد التَّكرارات الطبيعي	 الطَّافر	الجين	موقع الجين	الوراثة
التَّوسُّع التَّكراري المُرمَّز						
داء هنتِغنتون	[CAG]	34−6	35 <	Huntingtin	4p16	AD
رنح شوكي مخيخي (نمط 1)	[CAG]	39−6	40 <	Ataxin	6p22–23	AD
رنح شوكي مخيخي (نمط 2و3و6و7)	[CAG]	متنوّع	متنوّع	متنوّع (Various)	متنوّع	AD
ضمور أنبوبي − شلل عضلي	[CAG]	25−7	49 <	Atrophin	12p12–13	AD
داء ماتشادو – جوزيف (MJD)	[CAG]	40−12	67 <	MJD	14q32	AD
ضمور العضلات النُّخاعي البَصلي	[CAG]	34−11	40 <	مستقبل الأندروجين (Androgen receptor)	Xq11–12	مُتنحّية مرتبطة بالصبغي X (XL)
التَّوسُّع التَّكراري غير المُرمَّز						
الحثل العضلي	[CTG]	37−5	50 <	DMPK-3′UTR	19q13	AD
رنح فردرايخ	[GAA]	22−7	200 <	Frataxin-intronic	9q13	AR
صرع الرَّمع العضلي المُترقّي	[CCCCG CCCC GCG]4–8	3−2	25 <	Cystatin B-5′UTR	21q	AR
التَّخلف العقلي المرتبط بالصبغي X الهَشّ	[CGG]	52−5	200 <	FMR1–5′UTR	Xq27	سائدة مرتبطة بالصبغي X (XL)
التَّخلف العقلي المرتبط بالصبغي X الهَشّ 2 (FRAXE)	[GCC]	35−6	200 <	FMR2	Xq28	مرتبطة بالصبغي X (XL) وعلى الأرجح مُتنحّية

* تنقسم أمراض التَّكرار الثُّلاثية إلى مجموعتين رئيسيتين: مجموعة مُصابة بمرض ناجم عن توسُّع [CAG]n يتكرَّر في الدنا المُرمَّز، مما يؤدي إلى تَعدُّد بقايا الغلوتامين المتجاورة (مسارات مُتعددة الغلوتامين)، ومجموعة تحتوي على تكرارات غير مُرمَّزة. تميل هذه الأخيرة إلى أن تكون أطول. يُظهِر الآباء غير المُصابين عادةً "ما قبل الطفرة" أطوال أليليَّة تكون أعلى بقليل من النَّطاق الطبيعي. (AR/AD = جسدية سائدة/ جسدية متنحية؛ UTR = منطقة غير مُترجمة؛ XL = مرتبط بـ X)

طفرات التَّكرار التَّرادفية البسيطة Simple tandem repeat mutations

يُعتقد أن الاختلافات في طول التَّكرارات التَّرادفية البسيطة للدنا (DNA) تنشأ نتيجة انزلاق الدنا (DNA) أثناء الانقسام المُنصّف ويطلق عليها اسم التَّكرارات السَّاتلة الدَّقيقة (microsatellite) (الصغيرة) أو التَّكرارات السَّاتلة الصَّغيرة (minisatellite) (الأكبر). تكون هذه التَّكرارات غير مُستقرَّة ويمكن أن تتوسَّع أو تنكمش في أجيال مختلفة. يتناسب عدم الاستقرار هذا مع حجم التَّكرار الأصلي، حيث تميل التَّكرارات الأطول إلى أن تكون أكثر استقراراً. تحدث العديد من السَّواتل الدقيقة والسواتل الصَّغيرة في الإنترونات أو في مناطق

الصبغيَّات بين الجينات وليس لها آثار سلبية واضحة. ومع ذلك، فإنَّ بعض الأمراض الوراثية تكون ناتجة عن تكرارات السَّواتل الدقيقة التي تؤدي إلى تضاعف الأحماض الأمينية داخل مُنتَج الجين المُصاب أو تُؤثِّر على التَّعبير الجيني (الإطار 3.2).

الاختلافات العددية المنسوخة Copy number variations

يمكن تصنيف الاختلاف في عدد نُسَخ قطعة فردية من الجينوم من محتوى ثنائي الصّيغة الصبغيّة المُعتَاد (نُسختان) حسب حجم القطعة المَعنيَّة. يكتسب الأفراد بشكل نادر صبغياً كاملاً (تثلُّث الصّبغي) (trisomy) أو يفقدون صبغياً كاملاً (أحاديّة الصبغي) (monosomy). تحدث مثل هذه الشذوذات العددية للصبغيَّات غالباً من خلال عملية تُعرف باسم عدم الانفصال (non-disjunction)، حيث لا تنفصل أزواج الصَّبغيَّات المُتماثلة عند الانقسام المُنصّف الثَّاني. تشمل حالات تثلُّث الصبغي الشائعة متلازمة داون (Down's syndrome) (تثلُّث الصّبغي 21) ومتلازمة إدوارد (Edward's syndrome) (تثلُّث الصّبغي 18) ومتلازمة باتو (Patau's syndrome) (تثلُّث الصّبغي 13). لا تحدث أحادية الصبغي للجسيمات الذاتية (الموجودة في جميع الخلايا، على عكس التَّوزيع الفُسيفسائي) ولكن تُؤثِّر متلازمة تيرنر (Turner's syndrome) حيث يوجد حالة أحادية الصّبغي للصبغي X، على حوالي 1 من كل 2500 مولود حي (الإطار 3.3).

تحدث أيضاً عمليات الإقحام أو الحذف الكبيرة لدنا الصّبغي (chromosomal DNA) وترتبط عادةً بإعاقة التَّعلم و/أو التَّشوهات الخلقية. تنشأ عادةً مثل هذه التَّشوهات الصّبغية البنيوية نتيجةً لإحدى عمليتين مختلفتين:

- الالتحام النهائي غير المتماثل non-homologous (end-joining)
- التأشيب غير متماثل الأليل (non-allelic homologous recombination)

يُعتبَر انقطاع الطَّاق المزدوج العشوائي في الدنا (DNA) عملية ضرورية في التأشيب المُنصّف وتحدث أيضاً أثناء الانقسام الخيطي بمُعدَّل يمكن التَّنبؤ به. يتم ازدياد مُعدَّل هذه الانقطاعات بشكل كبير عند التَّعرُّض للإشعاع المُؤيِّن. عندما تحدث مثل هذه الانقطاعات، يتم إصلاحها عادةً بدقة عن طريق آليات إصلاح الدنا (DNA) داخل الخلية. ومع ذلك، سيتم في نسبة من الانقطاعات ضَمّ قِطَع من الدنا (DNA) غير المتجاورة عادةً ("الالتحام النهائي غير المتماثل"). إذا كانت القِطَع المُنضمَّة من صبغيَّات مختلفة، تَنتُج حالة إزفاء (translocation). إذا كانت من نفس الصّبغي، فسينتج عن ذلك انقلاب أو تضاعف أو حذف قِطعة صبغية (الشكل 3.7). قد تكون عمليات الإقحام والحذف الكبيرة ظاهرة من الناحية الوراثية الخلوية على أنها عمليَّات حذف صبغي أو تَضاعُف صبغي. إذا كانت الشذوذات صغيرة جداً بحيث لا يمكن اكتشافها بواسطة الفحص المجهري، فيُطلق عليها الحذف الدّقيق (microdeletions) والتَّضاعف الدقيق (microduplications). تم وصف العديد من متلازمات الحذف الدَّقيق ومعظمها ناتج عن التأشيب غير متماثل الأليل بين تكرارات تسلسلات الدنا(DNA) المُتشابهة للغاية، مما يؤدي إلى تكرار الشذوذات الصّبغيَّة – والمتلازمات السريرية – التي تحدث في الأفراد غير المرتبطين (الشكل 3.7 و الإطار 3.3).

عواقب التَّباين الجينومي Consequences of genomic variation

تعتمد عواقب الطَّفرة الفردية على العديد من العوامل، تتضمَّن نوع الطفرة وطبيعة المُنتَج الجيني وموضع المُتغيّر في البروتين. يمكن أن يكون للطفرات تأثيرات عميقة أو طفيفة على وظيفة الجين والخلية. تُعتبَر التَّباينات التي لها تأثيرات عميقة هي المسؤولة عن الأمراض الوراثة "الكلاسيكية"، في حين قد تساهم تلك التي لها تأثيرات طفيفة في التَّسبب في مرض شائع حيث يوجد مكوِّن وراثي، مثل مرض السُّكري.

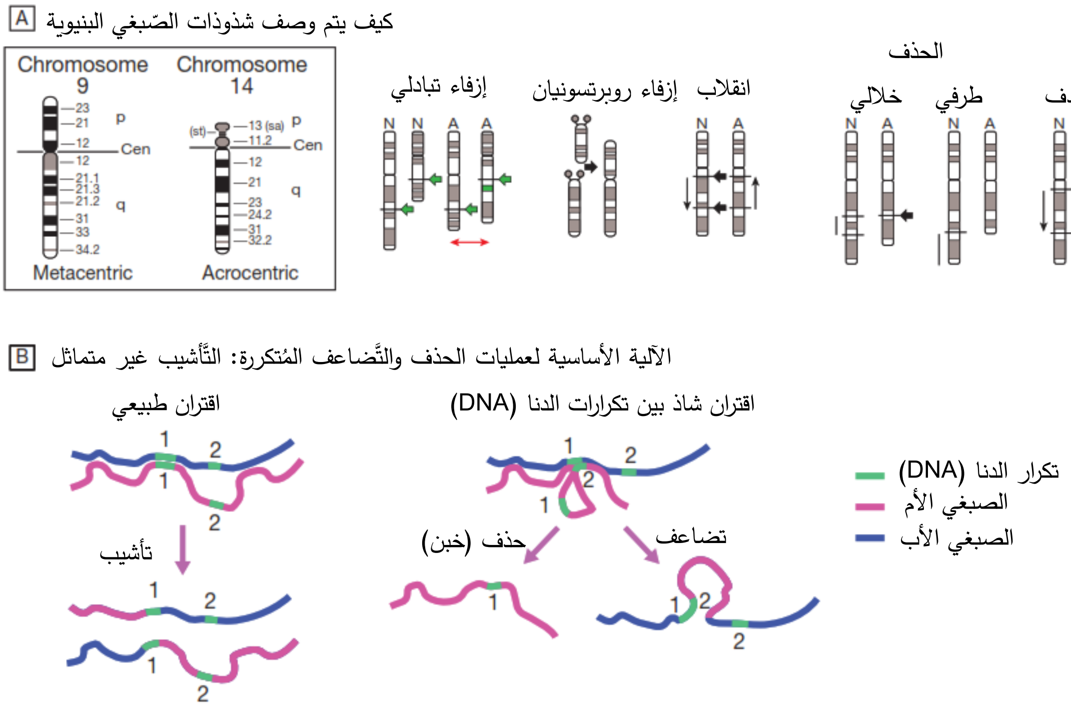
- ليس للمُتغيّرات المُحايدة أي تأثير على جودة أو نوع البروتين المُنتَج.
- تؤدي طفرات فقدان الوظيفة (Loss-of-function mutations) إلى فقدان أو انخفاض وظيفة البروتين الطبيعية. إنَّ عمليات حذف الجين الكامل هي مُتغيّرات فقدان الوظيفة النَّموذجية ولكن طفرات توقف التَّرجمة (stop-gain) أو طفرات إقحام/حذف (indel) (في وقت

مُبكّر من إطار القراءة (الجيني) المفتوح (ORF))، والطفرات المُغلِّطة (missense) التي تؤثر على مجال حرج وطفرات موقع التَّضفير (splice-site) يمكن أن تؤدي أيضاً إلى فقدان وظيفة البروتين.

- تؤدي طفرات اكتساب الوظيفة إلى اكتساب وظيفة البروتين. تكون عادةً طفرات غير مُرادفة (non-synonymous) تُغيِّر بنية البروتين، مما يؤدي إلى تفعيل/ تغيير وظيفته الطبيعية من خلال التَّسبب في التَّفاعل مع ركيزة جديدة أو تغيير في وظيفتها الطبيعية.
- تُعتبَر الطفرات السَّلبية السَّائدة ناتجة عن الطفرات غير المُرادفة أو عمليات الحذف/التَّضاعف داخل الإطار، ولكنَّها قد تحدث أيضاً بشكل أقل تكراراً بسبب طفرات التَّوسع التَّكراري الثُّلاثية. تُعدُّ الطفرات السلبية السَّائدة تغيُّرات متغايرة اللَّواقح (heterozygous) تؤدي إلى إنتاج بروتين شاذّ يتداخل مع الأداء الطبيعي للبروتين من النوع الغريب (the wild-type protein).

3.3 اضطرابات الصبغيّات والجين المُجاور

المرض	الموقع	الحدوث	التّظاهرات السّريرية
شذوذات الصّبغيّات العددية			
متلازمة داون (تثلُّث الصّبغي 21) Down’s syndrome (trisomy 21)	47, XY, +21 أو 47, XX+21	1 من 800	سحنة مُميَّزة، ومعدل الذَّكاء عادة أقل من 50، وأمراض القلب الخلقية وانخفاض متوسط العمر المُتوقَّع.
متلازمة إدوارد (تثلُّث الصّبغي 18) Edwards’ syndrome (trisomy 18)	47, XY, +18 أو 47, XX, +18	1 من 6000	الموت المبكر، وسحنة وجمجمة مُميَّزة، والتشوهات المُتكرّرة للقلب والكليتين والأعضاء الأخرى.
متلازمة باتو (تثلُّث الصّبغي 13) Patau’s syndrome (trisomy 13)	47, XY, +13 أو 47, XX, +13	1 من 15000	الموت المبكر، والشّفة المشقوقة والحنك المشقوق، وتعدُّد الأصابع، وصِغَر الرأس، وأمراض القلب الخلقية المُتكرَّرة.
متلازمة كلاينفلتر (Klinefelter’s syndrome)	47, XXY	1 من 1000	النَّمط الظَّاهري الذَّكري، والعقم، والتَّثدي، وصِغَر الخصيتين.
XYY	47, XYY	1 من 1000	لا عرضي عادةً، بعض مشاكل التَّحكم في الانفعالات.
متلازمة تثلُّث الصبغي X (Triple X syndrome)	47, XXX	1 من 1000	لا عرضية عادةً، قد تُقلِّل من مُعدل الذّكاء.
متلازمة تيرنر (Turner’s syndrome)	45, X	1 من 5000	النَّمط الظَّاهري الأنثوي، وقِصَر القامة، والعنق المُجنَّح، وتضيق برزخ الأبهر، وانقطاع الطمث البدئي.
الحذف المُتكرّر والحذف الدَّقيق وآفات الجين المُجاوِر			
متلازمة دي جورج/ وجهية قلبية حنكية Di George/velocardiofacial syndrome	22q11.2	1 من 4000	عيوب مجرى مخرج القلب، ومظهر الوجه المُميَّز، ونقص تنسج التُّوتة، والحنك المشقوق، ونقص كالسيوم الدم. يبدو أن الجين الرئيسي هو TBX1 (آفات القلب والحنك المشقوق).
متلازمة برادر ويلي (Prader–Willi syndrome)	15q11–q13	1 من 15000	مظهر الوجه المُميَّز، وفرط الأكل، وصغر اليدين والقدمين، والنَّمط الظَّاهري السُّلوكي المُميَّز. منطقة مطبوعة، وعمليات الحذف على الأليل الأبوي في 70٪ من الحالات.
متلازمة أنجلمان (Angelman’s syndrome)	15q11–q13	1 من 15000	مظهر الوجه المُميَّز، وغياب الكلام، وشذوذ تخطيط الدماغ الكهربائي (EEG)، المشية المُميَّزة. منطقة مطبوعة، وعمليات الحذف على أليل الأمّ الذي يشمل UBE3A.
متلازمة ويليامز (Williams’ syndrome)	7q11.23	1 من 10000	مظهر الوجه المُميَّز، وتضيق الأبهر فوق الصَّمامي، وصعوبات التَّعلم وفرط كالسيوم الدم عند الأطفال. الجين الرئيسي لتضيق الأبهر فوق الصَّمامي هو الإيلاستين.
متلازمة سميث ماغينيس (Smith–Magenis syndrome)	17p11.2	1 من 25000	مظهر الوجه المُميَّز والنمط الظاهري السلوكي وإصابة ذاتية وشذوذات نوم حركة العين السَّريعة (REM). يبدو أن الجين الرئيسي هو RAI1


A كيف يتم وصف شذوذات الصّبغي البنيوية
Chromosome 9
Chromosome 14
p
Cen
q
Metacentric
Acrocentric
إزفاء تبادلي
إزفاء روبرتسونيان
انقلاب
الحذف
خلالي
طرفي
التَّضاعف
مترادف
مقلوب
N
A
B الآلية الأساسية لعمليات الحذف والتَّضاعف المُتكررة: التَّأشيب غير متماثل
اقتران طبيعي
اقتران شاذ بين تكرارات الدنا (DNA)
تأشيب
حذف (خبن)
تضاعف
تكرار الدنا (DNA)
الصبغي الأم
الصبغي الأب
1
2

الشكل 3.7 تحليل الصّبغي واضطرابات الصّبغي البنيوية. **(A)** يمكن تصنيف الصّبغيَّات البشرية على أنها خليفة المركز (metacentric) إذا كان القسيم المركزي قريباً من الوسط، أو طرفية المركز (acrocentric) إذا كان القسيم المركزي في النهاية. يتم إعطاء أشرطة كل صبغي رقماً بدءاً من القسيم المركزي والعمل على طول الذّراع القصير (p) والذراع الطَّويل (q). تعتبر عمليات الإزفاء والانقلاب تشوهات صبغية بنيوية متوازنة حيث لا توجد مادة وراثية مفقودة ولكنها تكون في التَّرتيب الخاطئ. يمكن تقسيم عمليات الإزفاء إلى تبادلي (reciprocal) (تبادل مباشر للمواد الصبغية بين الصبغيات غير المُتماثلة) وروبرتسونيان (Robertsonian) (اندماج الصبغيَّات طرفية المركز). يمكن أن تحدث عمليات الحذف والتَّضاعف أيضاً بسبب التأشيب غير متماثل الأليل (موضحة في الجزء B). يتم تصنيف عمليَّات الحذف على أنها خلالية إذا كانت موجودة داخل الصّبغي، وطرفية إذا تأثرت المنطقة الطَّرفية للصّبغي. يمكن أن تكون التَّضاعفات مترادفة (حيث يتم إقحام القِطعة المُضاعفة بجوار المنطقة التي يتم تضاعفها وتوجيهها في الاتجاه الصحيح) أو مقلوبة (حيث تكون القِطعة المُضاعفة في الاتجاه الخاطئ). (N = طبيعي؛ A = غير طبيعي (شاذ)). **(B)** يمكن أن يحدث خطأ شائع في التأشيب المُنصّف، المعروف باسم التَّأشيب غير متماثل الأليل (اللوحة اليمنى) ، مما يؤدي إلى حذف صبغي واحد وتضاعف في الصّبغي المتماثل. يحدث الخطأ بسبب التَّكرارات التَّرادفية في تسلسلات الدنا (DNA) (باللون الأخضر)، والتي يمكن أن تؤدي إلى اختلال المحاذاة والارتباط ببعضها البعض، وبالتالي "خداع" الدنا (DNA) في التَّفكير أنَّ الاقتران قبل التَّأشيب يكون صحيحاً.

التَّباين الجينومي الطبيعي Normal genomic variation

يملك كلٌّ منَّا 5–50 مليون مُتغيِّر في جينومنا، تحدث حوالي كل 300 أساس. تكون هذه المُتغيِّرات غالباً تعدُّد أشكال، تنشأ في أكثر من 1 ٪ من السكان؛ ليس لها تأثيرات أو لها تأثيرات طفيفة على وظيفة الجين والخلية، ولا تترافق بارتفاع خطر الإصابة بالأمراض. يمكن أن يحدث تعدُّد الأشكال داخل الإكسونات أو الإنترونات أو المناطق بين الجينات التي تُشكّل 98–99٪ من الجينوم البشري. تكون كلّ فئة من فئات التَّباين الوراثي التي تمَّت مناقشتها سابقاً في هذا الفصل موجودة في الجينوم كتعدُّد أشكال شائع. ومع ذلك، فإنَّ الأكثر شيوعاً هو تعدُّد أشكال النيكليوتيدات المُفردة، أو SNP (يُنطق "snip")، الذي يَصِف استبدال أساس واحد.

تعدُّد الأشكال والأمراض الشائعة Polymorphisms and common disease

تم تحديد تعدُّد الأشكال الوقائية والضارة المُرتبطة بالأمراض الشَّائعة في الدرجة الأولى من خلال دراسات الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) وهي الأساس للعديد من الاختبارات المُوجَّهة إلى المُستهلك التي تهدف إلى تحديد ملامح الخطر الفردية للأمراض أو السّمات الشَّائعة مثل أمراض القلب والأوعية الدموية والسكري وحتى الصَّلع عند الذكور! مثال على ذلك هو تعدُّد الأشكال في الجين SLC2A9 الذي لا يُفسِّر

فقط النسبة الكبيرة من التَّباين الطبيعي للسكان في تركيز البولة في المصل ولكن يُهيّئ أيضاً حاملات الأليل "عالية الخطورة" لتَطوُّر النُّقرس (gout). ومع ذلك، فإنَّ الواقع الحالي هو أنه حتى يكون لدينا فهم أكثر شمولاً للمشهد الجينومي الكامل ومعرفة المجموعة الكاملة من التَّعدُّد الشكلي الضَّارة والوقائية، لا يُمكننا تقييم الخطر بدقة.

الانتقاء التَّطوري Evolutionary selection

تلعب المُتغيّرات الجينية دوراً مهماً في الانتقاء التَّطوري، مع وجود مُتغيّرات مُفيدة تؤدي إلى الانتقاء الإيجابي عبر تحسين اللِّياقة الإنجابية، وأصبحت الاختلافات التي تُقلِّل اللِّياقة الإنجابية مُستبعدة من خلال التَّطور. بالنظر إلى هذا النموذج البسيط، سيكون من المُغري افتراض أن الطَّفرات الشَّائعة كُلَّها مُفيدة وأن جميع الطفرات النادرة مُمرِضة. لسوء الحظ، يكون غالباً من الصَّعب تصنيف أي طفرة شائعة على أنها مفيدة أو ضارة – أو في الواقع مُحايدة. إنَّ الطَّفرات التي تكون مُفيدة في الحياة المُبكِّرة وبالتالي تُعزز اللِّياقة الإنجابية قد تكون ضارة في الحياة اللاحقة. قد تكون هناك طفرات مُفيدة للبُقيا في ظروف معينة (مثل المجاعة أو الجائحة) والتي قد تكون غير مفيدة في ظروف أكثر اعتدالاً من خلال تسبُّبها في الميل لحدوث السُّمنة أو اضطرابات المناعة الذَّاتية.

الأمراض الوراثية البنيوية Constitutional genetic disease

ينتج المرض الوراثي العائلي عن طفرات بنيوية موروثة عبر الخط المُنتِش. ومع ذلك، يمكن أن يكون للطَّفرات المختلفة في نفس الجين عواقب مختلفة، اعتماداً على الآلية الجينية الأساسية لهذا المرض. يَحمِل حوالي 1٪ من البشر طفرات بنيوية تُسبِّب المرض.

إنشاء شجرة عائلة Constructing a family tree

شجرة العائلة – أو النَّسَب – هي أداة أساسية لعالم الوراثة السَّريري، الذي سيأخذ بشكل روتيني تاريخاً عائلياً لثلاثة أجيال، من جانبَي الأسرة، يَستفسر عن تفاصيل جميع الحالات الطبية لأفراد الأسرة، والأقارب، وتواريخ الميلاد والوفاة وأي تاريخ لفقدان حمل أو وفاة رضيع. تظهر الرُّموز الأساسية والتَّسميات المُستخدمة في رسم النَّسَب في **الشكل 3.8**.

أنماط وراثة الأمراض Patterns of disease inheritance

الوراثة الجسدية السَّائدة *Autosomal dominant inheritance*

خُذ بعض الوقت لاستخراج النَّسَب التالي:

تمَّت إحالة آني (Anne) إلى الوراثة السَّريرية لمناقشة قصَّتها الشَّخصية لسرطان القولون (تم تشخيصه في سن 46 عاماً) والقصَّة العائلية للإصابة بسرطان القولون/ بطانة الرحم: تمَّ تشخيص والدتها بسرطان بطانة الرحم في سن 60 عاماً و تم تشخيص إصابة ابنة خالتها من خلال خالتها السَّليمة بسرطان القولون في الخمسينيات من عمرها. وتوفّيت جدَّتها وجدُّها لأمّها بسبب "الشَّيخوخة". لا توجد قصة عائلية يُمكن ملاحظتها من جانب عائلة والدها. لديها أخ واحد وتوفّي كلا والديها عن عمر يناهز الثمانينيَّات. تمتلك آن ابنتان سليمتان أعمارهم 12 و 14 عاماً، وأخت سليمة تماماً.

هذا القصَّة العائلية نموذجية لحالة وراثة جسدية سائدة (**الشكل 3.8**): في هذه الحالة، متلازمة الاستعداد لسرطان القولون/ بطانة الرحم المعروفة باسم متلازمة لينش، ترتبط بتعطيل أحد جينات إصلاح عدم التَّوافق: MSH2 وMSH6 و MLH1 وPMS2.

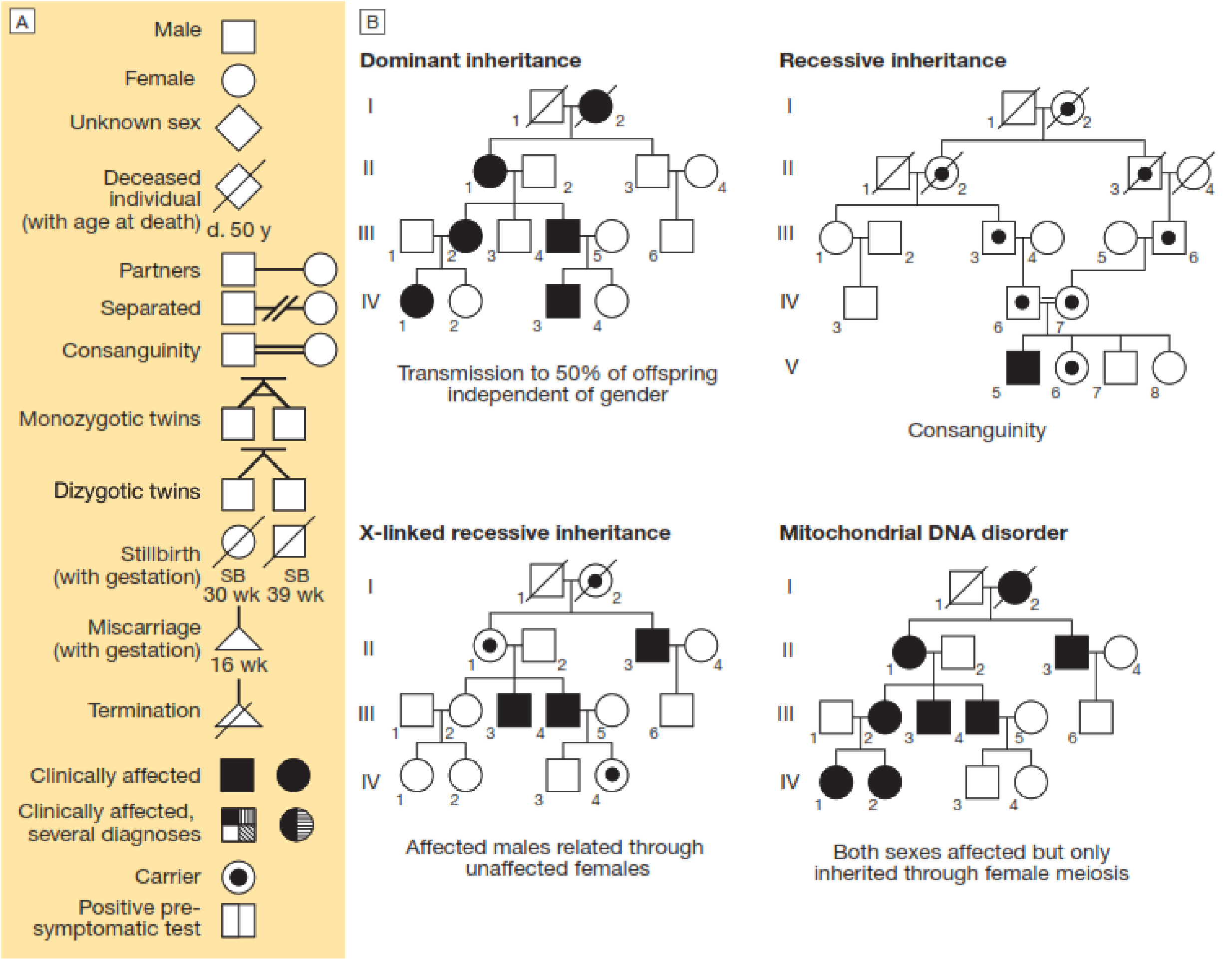
تتضمن شجرة النسب الخاصة بالوراثة الجسدية السائدة:

- هنالك أفراد مصابون في كل جيل (إلا إذا كانت تلك الطفرة ناشئة حديثاً أي ظهرت لأول مرة لدى الأفراد المصابين). على أية حال يمكن للانتفاذ و التعبيرية أن تؤثرا على عدد الأفراد المصابين و شدة المرض في كل جيل. يعرف الانتفاذ penetrance على أنها احتمال أن يطور الأفراد الحاملين لأليل طافر نمطاً ظاهرياً للمرض ونقول عن الطفرة أنها كاملة الانتفاذ fully penetrant عندما يطور كل الوارثين للطفرة النمط الظاهري الخاص بها. أما التعبيرية expressivity فتصف مستوى شدة كل نمط من أنماط المرض الظاهرية .

- يصاب الرجال والنساء عادة بنسب متساوية تقريباً (ما عدا المظاهر السريرية لحالة متعلقة بالجنس مثل الوراثة المتعلقة بسرطان الثدي و/أو المبيض)

خطر إصابة ذرية بالحالة الجسدية السائدة هي 1إلى2 أي (50%)، وهذا الخطر يكون محقق في كل حمل حيث أن نصف الأعراس (النطاف والبويضات) ستحتوي عل صبغيات/ مورثات مصابة أما النصف الأخر فمحتواها طبيعي.

هنالك قائمة طويلة من حالات الوراثة الجسدية السائدة نعرض بعضاً منها **بالإطار 3.4**.


A
Male
Female
Unknown sex
Deceased individual (with age at death)
d. 50 y
Partners
Separated
Consanguinity
Monozygotic twins
Dizygotic twins
Stillbirth (with gestation)
SB 30 wk
SB 39 wk
Miscarriage (with gestation)
16 wk
Termination
Clinically affected
Clinically affected, several diagnoses
Carrier
Positive pre-symptomatic test
B
Dominant inheritance
I
II
III
IV
Transmission to 50% of offspring independent of gender
Recessive inheritance
V
Consanguinity
X-linked recessive inheritance
Affected males related through unaffected females
Mitochondrial DNA disorder
Both sexes affected but only inherited through female meiosis

الشكل 3.8 رسم النَّسَب وأنماط الوراثة. **(A)** الرموز الرئيسة المُستخدمة لتمثيل النَّسَب في شكل بياني. **(B)** الأنماط الرئيسية لوراثة الأمراض (انظر النَّص لمزيد من التفاصيل).

الوراثة الجسدية المتنحية *Autosomal recessive inheritance*

كما في الأعلى، خذ بعض الوقت لرسم شجرة النسب المستعرضة تالياً:

السيد و السيدة كينت، زوجين من غير قُربى (non-consanguineous) قَدُمَا للاستشارة بسبب ابنهما جيمي المصاب بمرض كبدي ولادي شديد. من ضمن العديد من الاستقصاءات التي قام بها طبيب الأطفال المختص بأمراض الكبد فإنه قام باختبار نقص أنزيم ألفا واحد أنتي تربسين (α1-antitrypsin deficiency) (**الإطار 3.5**). تبين أن جيمي لديه نمط ظاهري (PiZZ). أكد الاختبار بأن كلاً من الوالدين يحملان النمط الظاهري (PiMZ). بالنسبة للعائلة فإن جيمي يملك أختين أكبر منه و بلا أي مشاكل صحية. السيد كينت واحد من أربع أخوة حيث يملك أخين و أختاً واحدة أما السيدة كينت فلديها شقيق أصغر منها سناً. لا يوجد أي تاريخ عائلي لعوز ألفا واحد أنتي تربسين.

3.4 حالات وراثية تعامل معها الأخصائيون السريريون بمختلف الاختصاصات

اسم الحالة	المورثة
حالات ورثة جسدية سائدة	
Autosomal dominant polycystic kidney disease (ADPKD) داء الكِلَى متعدد الكيسات بالوراثة الجسدية السائدة	PKD1 (85%), PKD2 (15%)
التصلب الدرني Tuberous sclerosis	TSC1 TSC2
متلازمة مارفان Marfan's syndrome	FBN1
متلازمة تطاول QT Long QT syndrome	KCNQ1
متلازمة بروغادا Brugada's syndrome	SCN5A
الورم الليفي العصبي نمط 1 ا Neurofibromatosis type 1	NF1
الورم الليفي العصبي نمط 2 ا Neurofibromatosis type 2	NF2
تكور الكريات الحُمر الوراثي spherocytosis Hereditary	ANK1
متلازمة أيهلر – دانلوس الوعائية Vascular Ehlers–Danlos syndrome (EDS type 4)	COL3A1
توسع الشعيرات الدموية الوراثي Hereditary haemorrhagic telangiectasia	ENG, ALK1, GDF2
تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfecta	COL1A1, COL1A2
مرض أسنان شاركوت– ماري Charcot–Marie–Tooth disease	PMP22, MPZ, GJB1
الاعتلال العصبي الخلقي مع احتمال الشلل الانضغاطي Hereditary neuropathy with liability to pressure palsies	PMP22
Autosomal recessive conditions **حالات جسدية متنحية**	
حمى البحر المتوسط العائلية– Familial Mediterranean fever	MEFV
–بيلة حمض الميفالونيك (عوز الميفالونيك كيناز)	MVK
–داء الكلى عديد الكيسات الجسدي المتنحي Autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD)	PKHD1
–متلازمة كارتينجر (خلل حركة الأهداب الأولية) Kartagener's syndrome (primary ciliary dyskinesia)	DNAI1
التليف الكيسي– Cystic fibrosis	*CFTR1*
متلازمة بيندريد Pendred's syndrome	*SLC26A4*
عوز أنزيم الهيدروكسيلاز الناتج عن فرط تصنع الكظر الخلقي Congenital adrenal hyperplasia–21 hydroxylase deficiency	*CYP21A*
داء ترسب الصباغ الدموي Haemochromatosis	*HFE*
داء ويلسون Wilson's disease	ATP7B
عوز أنزيم ألفا 1 أنتي تربسين Alpha1–antitrypsin deficiency	*SERPINA1*
متلازمة جيلبيرت Gilbert's syndrome	*UGT1A1*
ركود صفراوي حميد متكرر داخل الكبد Benign recurrent intrahepatic cholestasis	*ATP8B1*
تالاسيميا نمط ألفا Alpha–thalassaemia	*HBA1, HBA2*
تالاسيميا نمط بيتا Beta–thalassaemia	*HBB*
داء الكريات المنجلية Sickle cell disease	HBB
الضمور العضلي الشوكي Spinal muscular atrophy	SMN1

الحالات المرتبطة بالصبغي X ا X–linked conditions

Alport’s syndrome –متلازمة ألبورت	*COL4A5*
Primary agammaglobulinaemia–فَقد غاما غلوبين الدم الأولي	*BTK*
–هيموفيليا نمط ألف(عوز العامل الثامن) Haemophilia A (factor VIII deficiency)	*F8*
–هيموفيليا نمط بي (عوز العامل التاسع) Haemophilia B (factor IX deficiency)	F9
Duchenne muscular dystrophy – الحثل العضلي الدوشيني	*DMD*

هذه العائلة حالة مميزة لاضطراب جسدي متنحي(الشكل 3.8)، حيث يجب على الأليلين الخاصين بالمورثة أن يكونا طافرين حتى يتظاهر المرض لدى الفرد؛ حيث أن الفرد المصاب قد ورث أليلاً طافراً وحداً من كل واحدٍ من أبويه، من أجل ذلك يكون الوالدين حاملين لطفرة بدون أي تظاهر للمرض الخاص بالحالة. يتم الاشتباه بحالة جسدية متنحية في العائلة التي لديها:

يُصاب الرجال و النساء بنسب متساوية تقريباً

صلة الدم بين الوالدين (consanguineous). حيث بوجود القربى تكون الطفرات عادة متماثلة الألائل (homozygous)؛ أي طفرة الأليل ذاته تُورَث من كلا الوالدين.

يمكن أن يصاب عدة أفراد بجيلٍ واحد لذلك تظهر الحالة ارتفاع فجائي بالإصابات.

تقريباً 1 لكل 4 أطفال يولد كحامل لطفرة جسدية متنحية سيطور المرض. يتمثل خطر إصابة نسل والدين حاملين للطفرة بـ 25% ، واحتمال أن يكون الطفل غير المصاب حاملاً للطفرة في حال وجود قريب مصاب هي 2/3.

أُمثلة عن بعض الحالات الجسدية المتنحية نناقشها في أماكن مختلفة من الكتاب نعرضها لكم **بالإطار 3.4**.

الوراثة المرتبطة بالصبغي X X-linked inheritance

فيما يلي مثال على شجرة النسب pedigree المتنحية المرتبطة بالصبغي X (**الشكل 3.8**):

شُخّصَ لإدوارد إصابته بالحثل العضلي الدوشيني Duchenne muscular dystrophy (DMD ، **الإطار 3.6**). اشتبه والديه في التشخيص عندما كان يبلغ من العمر 3 سنوات لأنه لم يكن يمشي بعد وكان هناك قصة عائلية للإصابة بضمور العضلات الدوشيني: أصيب خال إدوارد وتوفي عن عمر يناهز 24 عاماً. لا تمتلك والدة إدوارد أي أشقاء آخرين. بعد أن أظهر إدوارد مستوى مرتفعاً جداً من الكرياتينين كيناز، طلب طبيب الأطفال أيضاً إجراء اختبار مورثي، والذي حدد حذف 2–8 إكسونات من مورثة الديستروفين dystrophin gene. لدى إدوارد أخت أصغر سناً منه وتتمتع بصحة جيدة، كما أن الأجداد من كلا جانبي الأسرة بخير، على الرغم من أن جدته والدة أمه قد أصيبت مؤخراً باعتلال عضلة القلب. والد إدوارد لديه أخت وأخ أكبر منه وكلاهما بصحة جيدة.

تمتلك الأمراض الوراثية التي تسببها طفرات على الصبغي X خصائص محددة:

- الأمراض المرتبطة بالصبغي X غالباً ما تكون متنحية وتقتصر على الذكور الذين يحملون الأليل الطافر. هذا لأن الذكور لديهم صبغي X واحد فقط، في حين أن الإناث لديهم اثنين (انظر **الشكل 3.1**). ومع ذلك فإنه في بعض الأحيان قد تظهر لدى الإناث الحاملات للطفرة علامات المرض المرتبط بالصبغي X بسبب ظاهرة تسمى تعطيل X المنحرف skewed X-inactivation. جميع الأجنة الأنثوية، التي يبلغ حجمها حوالي 100 خلية، تعمل

بشكل ثابت على تعطيل أحد الصبغين X في كل خلية. ولأن هذا التعطيل عشوائي فإن حوالي 50% من الخلايا سوف تعبر عن الجينات من أحد الصبغيين X بينما 50% من الخلايا سوف تعبر عن جينات من الأخر. عندما يكون هناك مورثة طافرة فغالباً ما يكون هناك انحراف مبتعد عن الصبغي X الحامل لها، مما يؤدي إلى عدم تأثر الأنثى الحاملة لتلك المورثة. ومع ذلك فإنه في حال حدث صدفةً تعطيل غير متناسب للصبغي X الطبيعي مع الانحراف نحو الأليل الطافر،

3.5 عوز أنزيم ألفا -1- أنتي تربسين

النمط الوراثي

وراثة جسدية متنحية

السبب الوراثي

طفرتين شائعتين بالمورثة SERPINA1 هما : p.Glu264Val و p.Glu342Lys

الانتشار

1 لكل 1500-3000 من النسل الأوروبي

التظاهر السريري

تختلف التظاهرات بين الوليد و البالغ

فترة الوليد : يرقان مديد و فرط بيليروبين الدم المقترن أو مرض كبدي (نادراً)

.البلوغ : نفاخ رئوي و/أو تشمع كبدي. يتكور بشكل نادر أمراض جلدية والتهاب السبلة الشحمية

الألية المرضية

SERPINA1 ترمز α_1–antitrypsin الذي يحمي الجسم من تأثير إيلاستاز العدلات. تنتج أعرض نقص α_1–antitrypsin من تأثيرات مهاجمة أنزيم الإيلاستاز للنسج الطبيعية

أشكال المرض

الشكل M : في حال امتلاك الفرد لمورثة *SERPINA1* طبيعية وينتج مستويات طبيعية من α_1–antitrypsin فإنه يطلق عليه اسم الشكل M

الشكل s : طفرة من نمط p.Glu264Va تنقص مستويات α_1–antitrypsin خوالي 40%

النمط z : طفرة من نمط p.Glu342Lys تنتج كمية قليلة جداً من α_1–antitrypsin

piZZ : الأفراد الحاملون لطفرة p.Glu342Lys متماثلة الألائل أكثر عرضة لنقص α_1–antitrypsin والأعراض المرافقة لذلك

piZS : الأفراد الحاملون لطفرة متخالفة الألائل مركبة من p.Glu342Lys و p.Glu264Val ليهم احتمال أكبر للإصابة، خاصة المدخنين منهم، لكن الإصابة عادة ما تكون خفيفة الدرجة

3.6 الحثل العضلي الدوتشيني *

نمط الوراثة

متنحي مرتبط بالصبغي X

السبب الوراثي

طفرة أو حذف يشمل كامل أو جزء من المورثة DMD (dystrophin) بالموقع Xp21

الانتشار

1 لكل 3000-4000 مولود ذكر حي

المظهر السريري

تأخر الحركة كمظهر هام

تأخر الكلام

ارتفاع شديد في مستويات الكرياتينين كيناز (CK) (بالآلاف)

تُفقَد القدرة على السَير عادة بين 7 و13 سنة

ينقص العمر عن لمتوسط سن الوفاة، وذلك عادة بسبب الفشل التنفسي الذي يحدث في منتصف العشرينات

يصيب اعتلال العضلة القلبية معظم الأطفال الذكور المصابين بالحثل العضلي الدوتشيني و بعض النساء الحاملات للطفرة

الآلية المرضية

DMD يرمز dystrophin ، المكون الأكبر لبنية العضلات

يربط dystrophin الهيكل داخل الخلوي بالمطرق خارج الخلوي

اختلافات مرضية

الحثل العضلي لبيكر ، على الرغم من أنه مرض منفصل إلا أن سببه طفرة بمورثة dystrophin

في الحثل العضلي لدوتشين لا يكون هنالك بروتين dystrophin ، بينما في الحثل العضلي لبيكر هنالك نقص في كمية أو حجم بروتين dystrophin

*انظر أيضاً الفصل 25.

فقد تتأثر الأنثى الحاملة للطفرة بالإصابة (وإن كان ذلك أقل اعتدالاً من الذكور).

- يمكن أن ينتقل الجين من الإناث الحاملات (للطفرة) إلى أبنائهن الذكور: في العائلات المصابة بحالة متنحية مرتبطة بالصبغي X، فغالباً ما يكون هناك عدد من الذكور المصابين المرتبطين من خلال إناث غير مصابات.
- لا يمكن للذكور المصابين نقل الحالة إلى أبنائهم الذكور (لكن جميع بناتهم سيصبحن حاملات للحالة).

إن خطر إنجاب امرأة حاملة (للطفرة) لطفل مصاب هو 25% أو ما يعادل نصف ذريتها الذكور.

الوراثة المتقدرية *Mitochondrial inheritance*

تشكل المتقدرة الموضع الرئيسي لإنتاج الطاقة داخل الخلية. نشأت المتقدرات أثناء التطور عبر التعايش مع الجراثيم داخل الخلوية. لديها بنية مميزة من غشائين داخلي و خارجي متميزين وظيفياً. تنتج المتقدرات الطاقة على شكل أدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP). يشتق الATP بمعظمه من استقلاب سكر الغلوكوز والدسم (الشكل 3.9). لا يستطيع الغلوكوز الدخول مباشرة للمتقدرات لكنه يستقلب بالبداية لبيروفات pyruvate عن طريق عملية تحلل السكر glycolysis. يتم استيراد البيروفات لداخل المتقدرات ويستقلب للتميم الأنزيمي الأسيتيل A (acetyl-CoA). يتم نقل الحموض الدسمة لداخل المتقدرات بعد ارتباطها مع الكارنتين carnitine ويتم تكسيرها عقب ذلك بعملية تسمى الأكسدة β (β-oxidation) لإنتاج (acetyl-CoA). يُستعمَل الacetyl-CoA الناتج عن كل من أكسدة الحموض الدسمة والبيروفات في حلقة حمض الليمون (كريبس) citric acid (Krebs) cycle هي عبارة عن سلسلة من التفاعلات الإنزيمية التي تنتج CO_2 والنيكوتينأميد أدنين ثنائي النيكيولوتيد nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) و الفلافين ثنائي النيكيولوتيد flavine adenine dinucleotide ($FADH_2$). بعد ذلك يمنح كل من NADH و$FADH_2$ إلكترونات للسلسلة التنفسية. حيث يتم نقل تلك الإلكترونات عبر سلسلة عمليات معقدة، النتيجة تكون تشكيل مدروج بروتوني عبر الغشاء الداخلي للمتقدرة. يتم استعمال المدروج من قبل بروتينات الغشاء الداخلي للمتقدرة ، تحديداً ATP synthase،لإنتاج ATP ليتم نقله بعد ذلك لأجزاء أخرى من الخلية. تُستعمَل عملية نزع فوسفات ATP لإنتاج الطاقة المطلوبة في العديد من العمليات الخلوية.

تحتوي كل متقدرة 2–10 نسخة من جزيئة DNA الحلقية ذات الطاقين بطول 16 كيلوباس (mtRNA). هذا الدنا المتقدري يحتوي 13 مورثة لترميز بروتينات تشارك جميعها بالسلسلة التنفسية، ومورثة الرنا الغير مرمز (ncRNA) مطلوبة من أجل تركيب البروتينات داخل المتقدرة (الشكل 3.9) يكون معدل الطفرات في الدنا المتقدري مرتفع نسبياً وذلك عائدٌ لنقص الحماية بالكروماتين. تتظاهر العديد من أمراض الدنا المتقدري بخلل في إنتاج ATP قد تم وصفها. تكون المتقدرات أكثر عدداً في الخلايا ذات المتطلبات الاستقلابية العالية كالعضلات والشبكية والنواة القاعدية، وتلك الأنسجة تميل لأن تكون الوحيدة ذات الإصابة الأشد في الأمراض المتقدرية (الإطار 3.7) هنالك العديد من الأمراض المتقدرية التي قد تنتج عن طفرات في المورثات النووية، حيث ترمز البروتينات الناقلة لداخل المتقدرة وتكون ضرورية لإنتاج الطاقة، مثل متلازمة ليه Leigh's syndrome بمعظم أشكالها (رغم أنه ربما تنتج أيضاً عن طفرة في المورثات المتقدرية).

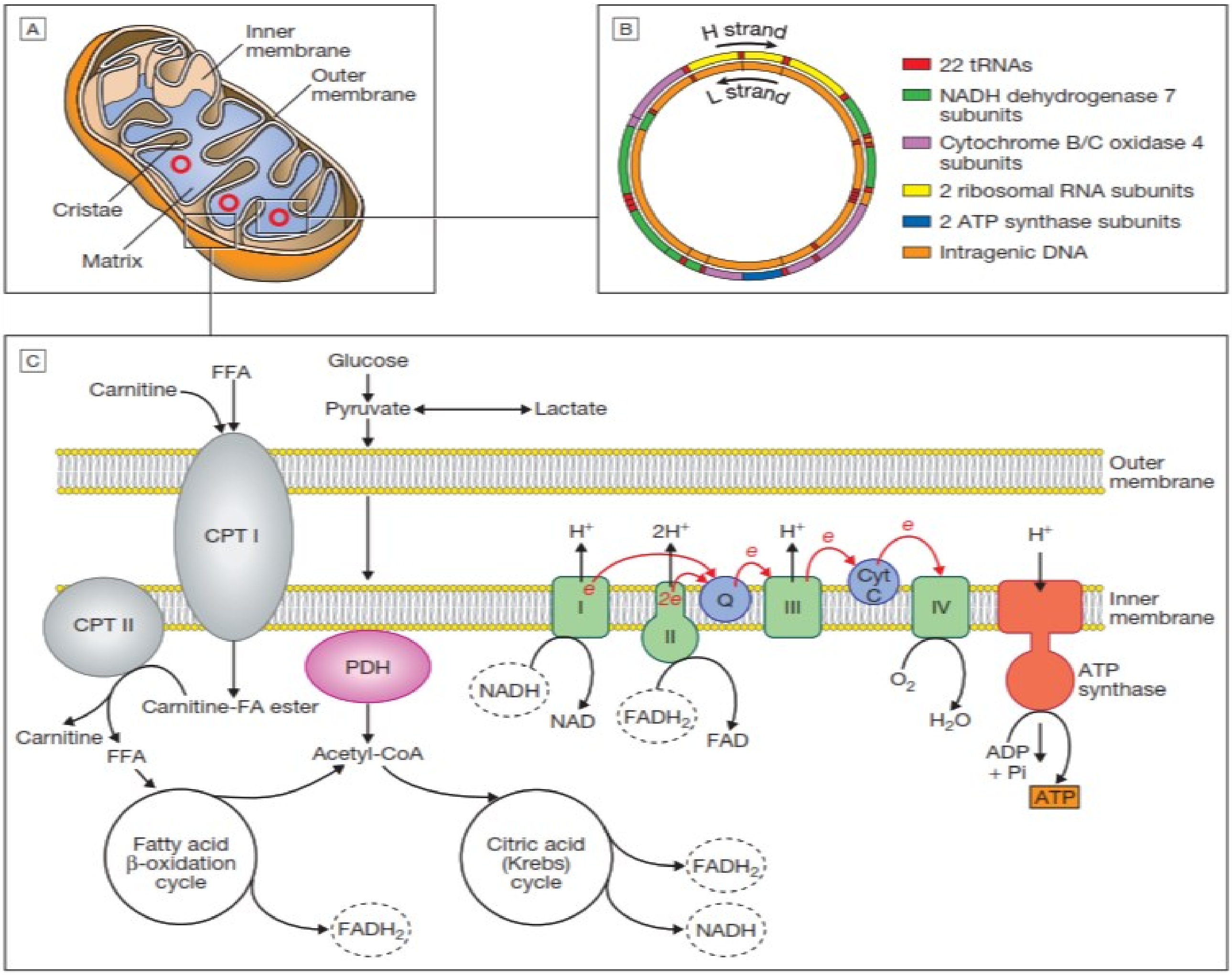
تتظاهر اضطرابات وراثة الدنا المتقدري بالانتقال من الأمهات، لكن نسبة إصابة النساء و الرجال متساوية عموماً (الشكل 3.9). عكس أنماط الوراثة المذكورة سابقاً فإن الوراثة المتقدرية لا علاقة لها مع الانقسام الناصف لكنها تعكس حقيقة انتقال الدنا المتقدري بالبويضات: لا تشارك متقدرات النطفة في البيضة الملقحة. تميل الاضطرابات المتقدرية للتباين فيما بينها من حيث النفوذية والتعبيرية ضمن العائلات، نعزو ذلك بمعظمه لحقيقة أن نسب محددة من جزيئات الدنا المتقدري العديدة داخل المتقدرة تحوي الطفرة العرضية (درجة الدنا المتقدري غير المتجانس mtDNA heteroplasmy).

التخميد الوراثي *Imprinting*

تم تحديد العديد من المواقع الصبغية (loci) حيث يتم توريث التعبير الجيني بطريقة خاصة متعلقة بالأصل الوالدي؛ تسمى هذه بمواقع التخميد الوراثي imprinted loci. قد يتم التعبير ضمن هذه المواقع عن الجين الموروث من الأب بينما قد يتم إسكات الجينات الموروثة من الأم، أو العكس. تؤدي الطفرات داخل موقع التخميد إلى نمط غير عادي للوراثة حيث يظهر النمط الظاهري فقط إذا ورث من الوالد الذي يساهم في الأليل النشط انتساخياً. ترد أمثلة على اضطرابات التخميد الوراثي في الإطار 3.8.

أمراض الوراثة الجسدية Somatic genetic disease

الطفرات الجسدية ليست وراثية ولكنها تحدث بدلاً من ذلك أثناء انقسامات الفتيلي mitotic للخلايا التالية للبيضة الملقحة عند أي نقطة من التطور الجنيني حتى أواخر مرحلة البلوغ.


A
Inner membrane
Outer membrane
Cristae
Matrix
B
H strand
L strand
🟥 22 tRNAs
🟩 NADH dehydrogenase 7 subunits
Cytochrome B/C oxidase 4 subunits
🟨 2 ribosomal RNA subunits
🟦 2 ATP synthase subunits
🟧 Intragenic DNA
C
Carnitine
FFA
Glucose
Pyruvate
Lactate
Outer membrane
CPT I
CPT II
H^+
$2H^+$
H^+
e
e
e
e
e
2e
I
II
Q
III
Cyt C
IV
H^+
Inner membrane
PDH
NADH
NAD
$FADH_2$
FAD
O_2
H_2O
ATP synthase
ADP + Pi
ATP
Carnitine-FA ester
Carnitine
FFA
Acetyl-CoA
Fatty acid β-oxidation cycle
$FADH_2$
Citric acid (Krebs) cycle
$FADH_2$
NADH

الشكل 3.9 المتقدرات. A بنية المتقدرة: هناك غشاء خارجي أملس يحيط بغشاء داخلي ملتف، له نتوءات داخلية تسمى أعراف cristae. يخلق هذان الغشاءان حيزين: الحيز بين الأغشية والذي يلعب دوراً مهماً في سلسلة نقل الإلكترون، والحيز الداخلي (أو المطرق matrix) والذي يحتوي على الحمض النووي DNA للمتقدرة والإنزيمات المسؤولة عن حلقة حمض الستريك (كريبس) citric acid (Krebs) cycle وحلقة أكسدة الأحماض الدسمة بيتا fatty acid β-oxidation cycle. B الحمض النووي DNA للمتقدرة. تحتوي المتقدرة على عدة نسخ من جزيء DNA حلقي مزدوج الشريط يتكون من منطقة غير مُشفرة ومنطقة ترميز تقوم بتشفير المورثات المسؤولة عن إنتاج الطاقة، وجزيئات الحمض النووي الريبي الناقل (tRNA) وجزيئات الحمض النووي الريبازومي (rRNA) الخاصين بالمتقدرة. (ATP = الأدينوزين ثلاثي فوسفات؛ NADH = الشكل المُرجع من نيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد). C إنتاج الطاقة داخل المتقدرة. تدخل الأحماض الدسمة المقترنة بالكارنتين للمتقدرة بوساطة كارنيتين – بالميتيل ترانسفيراز من النوع 1 (CPT I)، وبمجرد دخولها المطرق، يتم فك اقترانها بواسطة CPT II لتحرير الأحماض الدسمة الحرة (FFA). يتم تكسيرها بواسطة دورة الأكسدة β لإنتاج أسيتيل كو إنزيم أ (acetyl-CoA). يمكن أن يدخل البيروفات إلى المتقدرة mitochondrion مباشرة ويتم استقلابه عن طريق نازعة هيدروجين البيروفات (PDH) لإنتاج acetyl-CoA. يدخل acetyl-CoA في حلقة كريبس، مما يؤدي إلى إنتاج NADH وفلافين أدينين ثنائي النوكليوتيد (الشكل المُرجع) **(FADH2)**، والذي تستخدمه البروتينات في سلسلة نقل الإلكترون لتوليد مدرج أيونات الهيدروجين عبر الحيز بين الغشائين. يؤدي تقليل **(NADH)** و **(FADH2)** بواسطة البروتينين الأول I والثاني II، على التوالي، إلى إطلاق الإلكترونات (e)، ويتم استخدام الطاقة المنبعثة لضخ البروتونات لداخل الحيز بين الغشائي. Coenzyme Q10 أو ubiquinone (Q) هو ناقل للإلكترونات كاره للماء بشدة ويتحرك ضمن الغشاء الداخلي. في الوقت الذي يتم تبادل الإلكترونات بين البروتينات في السلسلة فإنه يتم ضخ المزيد من البروتونات عبر الغشاء، حتى تصل الإلكترونات إلى المركب IV (أوكسيداز السيتوكروم cytochrome oxidase)، والذي يستخدم الطاقة لإرجاع الأكسجين إلى الماء. يتم استخدام مروج أيونات الهيدروجين hydrogen ion gradient لإنتاج ATP بواسطة إنزيم صانع ATP synthase ATP، والذي يتكون من أقنية ناقلة للبروتون ومواقع مساعدة catalytic لتخليق ATP من ADP. عندما تفتح القناة، تدخل أيونات الهيدروجين المطرق نحو مدرج التركيز الأقل، ويتم استخدام الطاقة الناتجة عن ذلك لصنع ATP.

3.7 بنية معقدات السلسلة التنفسية و الأمراض المتعلقة بسوء و ظيفتها

المعقد	الإنزيم	تحت الوحدة nDNA [1]	[2] mtDNAتحت الوحدة	الأمراض
I	NADH dehydrogenase	38	7	متلازمة ميلاس MELAS ، نخر الجسمين المخططين لميرف MERRF، متلازمة لون LHON، اعتلال العضلة القلبية وعدم تحمل الجهد، الباركنسونية، متلازمة ليه، بيلة الميوغلوبين الجهدية، الصرع الرمعي أو المتعلق بضمور المادة البيضاء
II	Succinate dehydrogenase	4	0	ورم القواتم، متلازمة ليه
III	Cytochrome bc_1 complex	10	1	الباركنسونية / ميلاس، اعتلال عضلة قلبية، اعتلال عضلي، بيلة الميوغلوبين الجهدية، متلازمة ليه
IV	Cytochrome c oxidase	10	3	فقر دم أرومات الحديدي، الرنح الرمعي، الصمم، اعتلال عضلي، متلازمة ميلاس، الاعتلال الدماغي الرضحي المزمن والمتقدري لميرف، الشبيهة بالأمراض العصبية الحركية، بيلة الميوغلوبين الجهدية، متلازمة ليه
V	ATP synthase	14	2	متلازمة ليه، متلازمة نارب NARP ، نخر الجسمين المخططين

[1] تحت الوحدة nDNA، [2] تحت الوحدة mtDNA =عدد تحت الوحدات البروتينية المختلفة في كل معقد و التي يتم ترميزها من قبل nDNA و mtDNA على التوالي.(ATP =أدينوزين ثلاثي الفوسفات؛ لون LHON =اعتلال العصب البصري الوراثي الخلقي، ميلاسMELAS = اعتلال عضلي، اعتلال دماغي، حماض لبني ونوبات تشبه السكتة؛ ميرف MERRF = صرع رمعي و مرض النسيج الأحمر ؛ نارب NARP= اعتلال عصبي، رنح و التهاب شبكية صباغي؛mtDNA = الدنا المتقدري؛ nDNA= الدنا النووي؛ NADH= الشكل المُرجع من من النيكوتينأميد أدنين ثنائي النيكيولوتيد

3.8 اضطرابات التعبير الجيني

الاضطراب	موضع	الموروثات	ملاحظات
متلازمة بيكويث– ويدمان	11p15	*CDKN1C, IGF2, H19*	نمو متزايد، وضخامة اللسان، وضخامة شقيّة، وعيوب جدار البطن، ووهدات/ تغضنات بشحمة الأذن، بالإضافة لزيادة القابلية للإصابة بأورام الطفولة
متلازمة برادر – ويلي	15q11–q13	*SNRPN, Necdin* and others	البدانة، وقصور الغدد التناسلية، وصعوبات بالتعلم. نقص المساهمة الأبوية paternal (نتيجة حذف المواقع 13q11 – q15 موروث من صبغي أبوي، أو وراثة كلا الموقعين الصبغيين 13q11 – q15 من الأم)
متلازمة أنجلمان (AS)	15q11–q13	*UBE3A*	تخلف عقلي شديد، ورنح وصرع، ونوبات ضحك غير مناسبة. ينتج ذلك بسبب طفرات فقدان الوظيفة ضمن المورثة UBE3A القادمة من الأم. حيث ينتج النمط الظاهري العصبي لأن معظم الأنسجة تعبر عن أليلات UBE3A الموروثة من الأب والأم، في حين أن الدماغ يُعبر غالباً عن الأليل الأمومي
قصور جارات الدرقية الكاذب	20q13	*GNAS1*	ينتج عن وراثة الطفرة من الأم: نقص في كالسيوم الدم، وفرط فوسفات الدم، وارتفاع مستويات هرمون الغدد جارات الدرقية (PTH)، وتكلس (نسج رخوة) منتبذ، والبدانة، وبلوغ متأخر، وقصر الأمشاط الرابع والخامس metacarpals (تعرف المتلازمة باسم الحثل العظمي الوراثي ألبرايت Albright's hereditary osteodystrophy، AHO). عندما يتم توريث الطفرة من الأب ، تكون مستويات هرمون جارات الدرق والكالسيوم والفوسفات طبيعية ولكن توجد بعض السمات الأخرى (قصور الغدد جارات الدرقية الكاذب). ترجع هذه الاختلافات إلى حقيقة أنه في الكلى (العضو المستهدف الرئيسي الذي يُنظم هرمون PTH بوساطته تراكيز الكالسيوم والفوسفات في الدم)، حيث يكون الأليل الأبوي صامتاً في حين يتم التعبير عن الأليل الأمومي، بينما في باقي الأنسجة يتم التعبير عن كلا الأليلين.

مثال على هذه الظاهرة هو خلل التنسج الليفي متعدد المعظام polyostotic fibrous dysplasia (متلازمة ماكيون – أولبرايت McCune–Albright syndrome)، حيث تسبب طفرة جسدية في المورثة ألفا **GS** التفعيل التأسيسي لإشارات المصب downstream signalling، مما يؤدي إلى آفات بؤرية في الهيكل العظمي واختلال وظائف الغدد الصماء.

أمراض الوراثة الجسدية Somatic genetic disease

إن أهم مثال على الأمراض التي تصيب الإنسان بسبب الطفرات الجسدية هو السرطان (انظر الفصل 33). حيث تحدث هنا الطفرات "الدافعة driver" ضمن المورثات التي تشارك في تنظيم انقسام الخلايا أو موت الخلايا المبرمج، مما يؤدي إلى نمو غير طبيعي للخلايا وتكوين الورم. الفئتان السائدتان للطفرات المسببة للسرطان هما كل من طفرات اكتساب الوظيفة ضمن المورثات المحرضة للنمو (الجينات الورمية oncogenes) وطفرات فقدان الوظيفة في الجينات المثبطة للنمو (الجينات الكابتة للورم tumour suppressor genes). أياً كانت الآلية المسببة فإن معظم الأورام تتطلب طفرة ابتدائية في خلية واحدة يمكنها بعد ذلك الهروب من منظمات النمو الطبيعي. تتكاثر هذه الخلية بشكل متكرر أو تفشل في الخضوع undergo للموت المبرمج، مما يؤدي إلى حدوث التوسع النسيلي clonal expansion. مع زيادة حجم النسيلة clone، قد تكتسب خلية واحدة أو أكثر طفرات إضافية تمنحها أفضلية نمو إضافية وينتج عن ذلك تكاثر هذه النسائل الفرعية، مما قد يؤدي في النهاية إلى الإصابة بسرطان نقيلي عدواني. تعني آلية التنظيم الذاتي المعقدة للخلية The cell's complex self-regulating machinery أن أكثر من طفرة مطلوبة عادة لإنتاج ورم خبيث(انظر الشكل 33.3). فعلى سبيل المثال، إذا أدت الطفرة إلى تنشيط جين أو مستقبل عامل النمو، فإن تلك الخلية سوف تتكاثر بشكل متكرر نتيجة لتحفيز الإفراز الخارج autocrine stimulation. ومع ذلك ستظل هذه الخلية الطافرة خاضعة لنقاط تفتيش checkpoints دورة الانقسام الخلوي الطبيعية لتعزيز سلامة الحمض النووي DNA لدى سلالتها. إذا أدت طفرات إضافية في نفس الخلية إلى نقاط تفتيش معيبة في الدورة الخلوية، فإنه ستتجمع بسرعة المزيد من الطفرات، والتي قد تسمح بنمو غير منظم بالكامل و/أو انفصالها عن المطرق الخلوي والخلايا المجاورة المرتبطة بها و/أو مقاومة للموت الخلوي المبرمج. عندما يتزايد نمو الخلايا غير المنظم فإن تلك الخلايا ستفقد تمايزها de-differentiate، وستفقد استجاباتها لبيئة الأنسجة الطبيعية وتتوقف عن ضمان الفصل الصبغي الانقسامي المناسب. تتحد هذه العمليات مع بعضها لتولد الخصائص الخبيثة الكلاسيكية للنمو غير المنظم، والمستويات المتغيرة من التمايز، بالإضافة للتشوهات العددية والهيكلية للصبغيات. يمكن أن تحدث زيادة في معدل الطفرات الجسدية عند التعرض للمُطفرات الخارجية مثل الأشعة فوق البنفسجية أو دخان السجائر، أو إذا كانت الخلية بها عيوب في أنظمة إصلاح الحمض النووي (DNA). وبالتالي فإن السرطان مرض يؤثر على العمليات الأساسية لبيولوجيا الخلية وللبيولوجيا الجزيئية.

استقراء المجين: المشهد المتغير لتقنيات الجينوم

نظرة على الصبغيات Looking at chromosomes

ظلّ تحليل الأطوار التي تمر بها الصبغيات بواسطة الفحص المجهري الضوئي هو الركيزة الأساسية للتحليل الوراثي الخلوي السريري لعقود من الزمان، وكان الهدف هو للتحري عن فقد أو اكتساب ضمن العدد الكلي للصبغيات (اختلال الصيغة الصبغية aneuploidy)، أو مقاطع الصبغيات الكبيرة (> 4 ملايين قاعدة أساس bp). مؤخراً تم استبدال التحليل الصبغي chromosome analysis بتحليل الجينوم بالرقاقة الدقيقة genome-wide microarrays (مجموعة التهجين الجيني المقارن أو رقاقة CGH)، مما سمح بالكشف السريع والدقيق عن كسب أو فقد الحمض النووي DNA في كل أجزاء الجينوم (انظر الإطار 3.3). تتكون الرقاقات الدقيقة من شبكات من آبار متعددة تحتوي على تسلسلات قصيرة من الحمض النووي (DNA مرجعي) مكملة للتسلسلات المعروفة في الجينوم. يتم وسم كل من الحمض النووي DNA للمريض والمرجعي بصبغة

فلورية ملونة (بشكل عام يتم وسم (DNA) المريض بصبغة فلورية خضراء و(DNA) المرجعي بصبغة فلورية حمراء) وإضافتهما إلى شبكة المصفوفة (الرقاقة الدقيقة) microarray grid. عندما تكون كميتا (DNA) المريض و(DNA) المرجعي المرتبطة باللطخة متساويتان، سينتج عن ذلك تألق أصفر yellow fluorescence. عندما يكون هناك الكثير من (DNA) للمريض (يمثل تضاعف لمنطقة الصبغي)، ستكون اللطخة أكثر خضرة؛ سيكون اللون أكثر إحمراراً (يظهر باللون البرتقالي) في حال كانت النسبة 2 : 1 حيث (DNA) المرجعي : (DNA) للمريض (يمثل حذف متغاير الزيجوت heterozygous لمنطقة الصبغي؛ **الشكل 3.10**).

يمكن لرقاقة CGH والنهج الأخرى المعتمدة على الرقاقات اكتشاف عمليات الحذف والتضاعف الصغير ضمن الصبغيات. كما أنها بشكل عام أكثر حساسية من التنميط النووي التقليدي في اكتشاف الموزاييك mosaicism (حيث يوجد مجموعتان أو أكثر من الخلايا، مشتقة من بيضة ملقحة واحدة، ذات أنماط وراثية مختلفة).

ومع ذلك لن تكتشف المقارنة المعتمدة على الرقاقة الدقيقة عمليات إعادة ترتيب الصبغي chromosome rearrangements المتوازنة حيث لا يوجد فقدان أو اكتساب للمادة الجينية / الصبغية كعمليات الإزفاء التبادلية المتوازنة، أو الزيادة الشاملة global لعدد النسخ، مثل تثلث الصبغيات.

أدى الاستخدام الواسع النطاق للمقارنة المعتمدة على الرقاقة الدقيقة إلى ظهور عدد من التحديات أمام التفسير السريري، بما في ذلك تحديد عدد النسخ المتغير copy number variants (CNVs)) ذات الدلالة السريرية غير المحددة، و(CNV) ذو الانتفاذ المتغير، (CNV) ذو الموجودات العرضية. تصف CNV ذات الدلالة السريرية غير المحددة خسارة أو اكتساب المادة الصبغية حيث لا توجد بيانات كافية لاستنتاج في ما إذا كانت مرتبطة بعجز التعلم و/أو مشاكل طبية أخرى أم لا. في حين أن هذا الشك قد يخلق العديد من الصعوبات أثناء إعداد العائلات له حيث يمكن أن يترافق بقلق جدير بالاعتبار، ومن المحتمل أن يكون هنالك وضوح أكبر في المستقبل حيث يتم إنشاء مجموعات بيانات CNV أكبر.

يصف CNV ذو الانتفاذ المتغير، والمعروف أيضاً باسم موضع الحساسية العصبية neurosusceptibility locus، الخبن أو التضاعف الصبغي المرتبطين بعتبة منخفضة لإظهار عجز التعلم أو اضطراب طيف التوحد autistic spectrum disorder. لذلك يتم تحديد CNVs ذات الانتفاذ المتغير بتواتر أكبر بين الأفراد الذين يعانون من صعوبات التعلم و/أو اضطراب طيف التوحد مقارنةً بعامة الناس. الفهم الحالي هو أن العوامل المتغيرة الإضافية (الوراثية أو البيئية أو العشوائية stochastic) يجب أن تؤثر على النمط الظاهري لهذه المواقع العصبية.

أخيراً يصف اكتشاف CNV العرضي حذفاً أو تضاعفاً يشمل الجين أو الجينات المسببة لنمط ظاهري أو خطر غير متعلق بالشكوى المقدمة. على سبيل المثال، في حال تم تحديد حذف (خبن) يشمل الجين BRCA1 عند استقصاء الإعاقة الذهنية من خلال اختبار الرقاقة الدقيقة بالتهجين المقارن، فسيتم اعتبار ذلك كنتيجة عرضية.

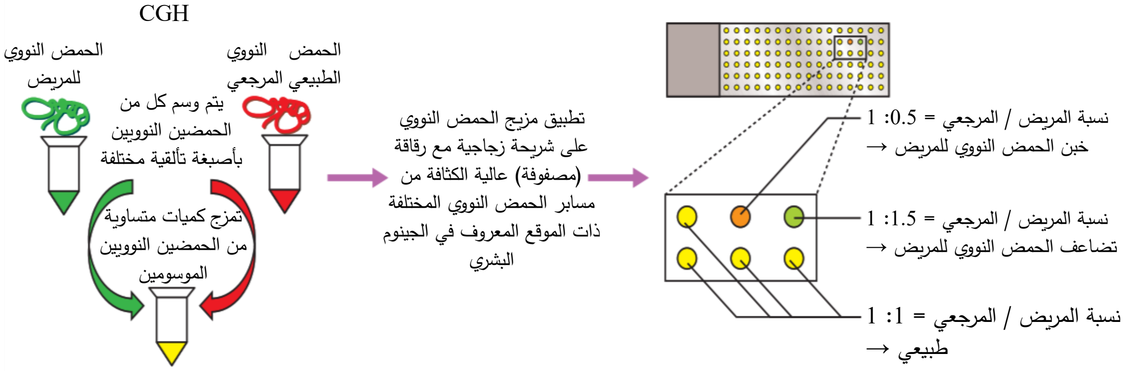
نظرة على الجينات Looking at genes

التضخيم الجيني: تفاعل البلمرة المتسلسل Gene amplification: polymerase chain reaction

تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) هو تقنية مخبرية أساسية يتم فيها تضخيم أقسام محددة targeted من الجينوم البشري لإجراء تحليلات إضافية عليها، الأكثر شيوعاً هو استخدام تسلسل الحمض النووي DNA. تستخدم الطريقة التدوير الحراري thermal cycling: تسمح الدورات المتكررة للتسخين والتبريد بالفصل الأولي لـ DNA مزدوج الطاق إلى طاقين فرديين (تعرف تلك العملية باسم التمسخ denaturation)، يعمل كل منهما كقالب أثناء خطوة التنسخ المتماثل اللاحقة، وذلك بتوجيه بادئات مصممة لتقوي تنسخ منطقة مورثية معينة. تتكرر هذه الدورة من التبريد / التسخين والتنسخ / التمسخ عدة مرات، مما يؤدي إلى التضخيم الأسي لـ DNA بين المواقع البدئية(**الشكل 3.11**).

تسلسل المورثة Gene sequencing

ابتكر عالم يُدعى فريد سانجر Fred Sanger في منتصف

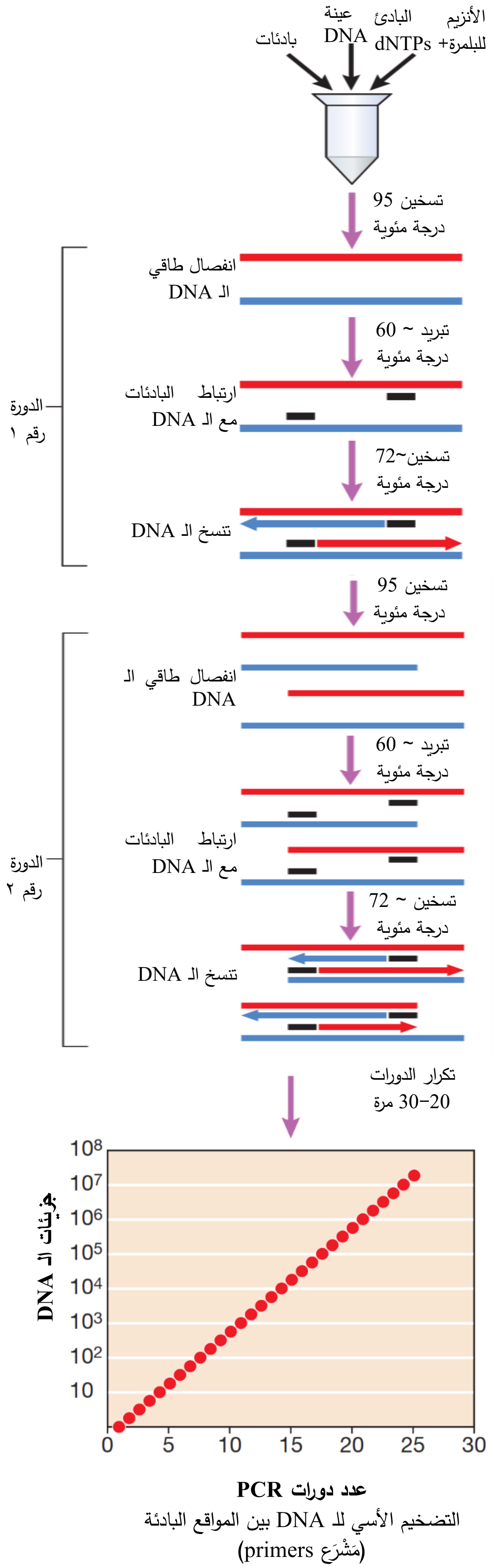

CGH
الحمض النووي الطبيعي المرجعي
الحمض النووي للمريض
يتم وسم كل من الحمضين النوويين بأصبغة تألقية مختلفة
تمزج كميات متساوية من الحمضين النوويين الموسومين
تطبيق مزيج الحمض النووي على شريحة زجاجية مع رقاقة (مصفوفة) عالية الكثافة من مسابر الحمض النووي المختلفة ذات الموقع المعروف في الجينوم البشري
نسبة المريض / المرجعي = 0.5: 1 → خبن الحمض النووي للمريض
نسبة المريض / المرجعي = 1.5: 1 → تضاعف الحمض النووي للمريض
نسبة المريض / المرجعي = 1: 1 → طبيعي

الشكل 3.10 الكشف عن الشذوذات الصبغية عن طريق اختبار التهجين الجيني المقارن (CGH). يتم الكشف عن عمليات الخبن والتضاعف من خلال البحث عن الانحراف عن نسبة 1 : 1 بين الحمض النووي للمريض والمرجعي. باستخدام رقاقة دقيقة microarray. تشير النسب التي تزيد عن 1 إلى حالات التضاعف، بينما تشير النسب الأقل من 1 إلى عمليات الحذف. (الحمض النووي = DNA).

السبعينات تقنية تسلسل الحمض النووي DNA sequencing technique ("تسلسل سانجر") التي تحدد الترتيب الدقيق للنوكليوتيدات ونوعها (الثايمين والسايتوزين والأدينين والغوانين) ضمن جزيء DNA. يستخدم تسلسل سانجر الحديث نيوكليوتيدات ذات واسمات تألقية fluorescent labelled، والتي تتضمن نيوكليوتيدات السلسلة الانتهائية التي يتم دمجها بالتتابع في DNA المركب حديثاً، مما يؤدي إلى توليد سلاسل متعددة من الـ DNA ذات أطوال مختلفة. تخضع سلاسل ال DNA تلك للرحلان الكهربائي الشعري capillary electrophoresis، والذي يفصل بينها حسب الحجم مما يسمح "بقراءة" الأجزاء بواسطة الليزر وإنتاج مخطط استشرابي chromatogram متسلسل يتوافق مع التسلسل المستهدف (الشكل 3.12). على الرغم من أن تسلسل سانجر كان بمثابة نقطة تحول، إلا أنه كان صعباً ومكلفاً لدى القياس، كما يتضح من مشروع الجينوم البشري، الذي استغرق 12 عاماً لتسلسل الجينوم البشري بأكمله وذلك بتكلفة تقارب الثلاث مليارات دولار. في الآونة الأخيرة تم تغيير تسلسل الـ DNA مرة أخرى بواسطة مجموعة من التقنيات المعروفة مجتمعة باسم تسلسل الجيل التالي next-generation sequencing (NGS ؛ الشكل 3.13). يشير هذا إلى عائلة من تقنيات التسلسل التالية لتقنية سانجر التي تستخدم نفس المبادئ الأساسية الخمسة:

- الإعداد المكتبي Library preparation: يتم تجزيء عينات الـ DNA (عن طريق الانقسام الإنزيمي أو الموجات فوق الصوتية) ثم يتم تعديل الشدف fragment الناتجة باستخدام تسلسل تعديل مخصص.
- التضخيم Amplification: يتم تضخيم الجزء المكتبي لإنتاج مجموعات DNA، كل منها ينشأ من شدفة DNA واحدة. كل مجموعة ستقوم بارتكاس تسلسلي مفرد.
- الالتقاط Capture: إذا تم سلسلة الجينوم بأكمله، فلن يتم تضمين هذه الخطوة. خطوة الالتقاط مطلوبة فقط في حال كانت إعادة التسلسل المستهدفة ضرورية، كاختبار لوحة الجينات أو الإكسونات (الإطار 3.9).
- التسلسل Sequencing: يتم تسلسل كل مجموعة DNA بشكل متزامن ويتم التقاط البيانات من كل منها؛ يُعرف هذا باسم "القراءة" وعادة ما يتضمن 50 إلى 300 قاعدة أساس متسلسلة طويلة (انظر الإطار 3.10 للحصول على وصف تفصيلي لطرق التسلسل الثلاثة الأكثر شيوعاً. التركيب synthesis والربط ligation وتسلسل أشباه الموصلات الأيونية ion semiconductor sequencing).

تحديد الترصيف والمتغير Alignment and variant identification: تقوم برامج تحليل متخصصة بقراءة التسلسلات ومقارنة البيانات بقالب مرجعي. يُعرف هذا باسم الترصيف alignment أو التعيين mapping، وعلى الرغم من وجود 3 مليارات قاعدة أساس في الجينوم البشري، إلا أنه يسمح على نحو بارز بتحديد دقيق للأصل المورثي حيث تضم عملية القراءة 25 نيوكليوتيد أو أكثر.


الأنزيم للبلمرة+ dNTPs
البادئ
عينة DNA
بادئات
تسخين 95 درجة مئوية
انفصال طاقي الـ DNA
تبريد ~ 60 درجة مئوية
ارتباط البادئات مع الـ DNA
تسخين~72 درجة مئوية
تنسخ الـ DNA
الدورة رقم ١
تسخين 95 درجة مئوية
انفصال طاقي الـ DNA
تبريد ~ 60 درجة مئوية
ارتباط البادئات مع الـ DNA
تسخين ~ 72 درجة مئوية
تنسخ الـ DNA
الدورة رقم ٢
تكرار الدورات 20–30 مرة
جزيئات الـ DNA
10^8
10^7
10^6
10^5
10^4
10^3
10^2
10
0
5
10
15
20
25
30
عدد دورات PCR
التضخيم الأسي لـ DNA بين المواقع البادئة
(مَشْرَع primers)

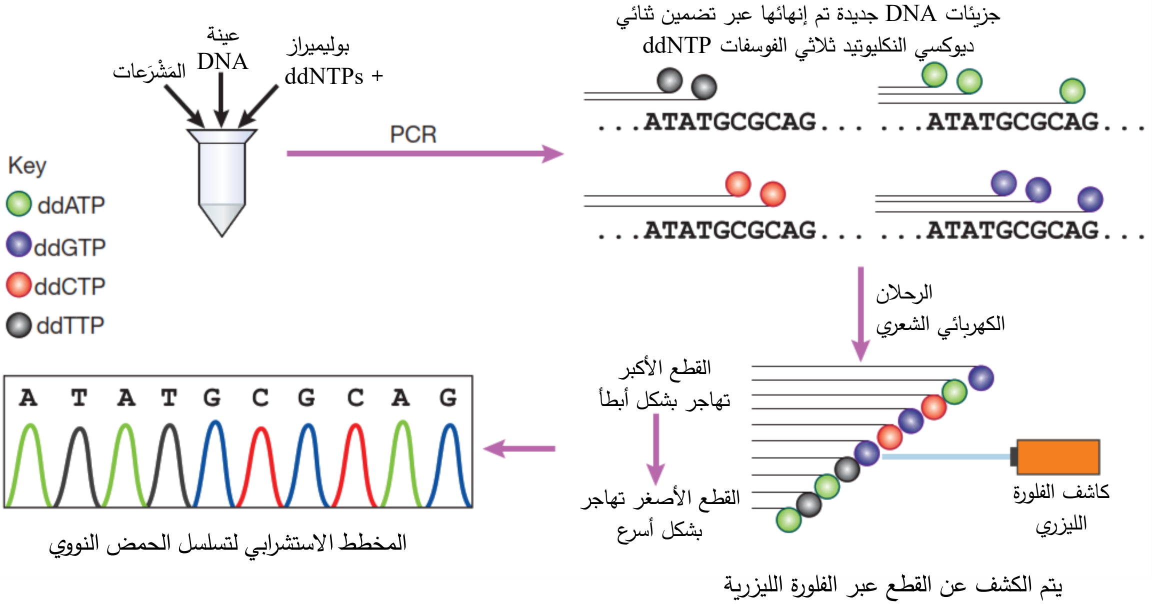
الشكل 3.11 تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR). يتضمن تفاعل البلمرة المتسلسل إضافة كمية ضئيلة من DNA المريض إلى تفاعل يحتوي على بادئات (قليل نوكليوتيدي قصير بطول 18–21 زوج قاعدياً، والذي ترتبط بالـ DNA المحيط بالمنطقة محل الاهتمام) وفوسفات ديوكسينوكليوتيد (dCTP، dATP،dTTP، dGTP)، والتي تُستخدم لتخليق DNA جديد وبوليميراز مستقر بالحرارة. تم تسخين خليط التفاعل أولاً إلى 95 درجة مئوية، مما يؤدي إلى فصل طاقي الـ DNA عن بعضهما. ثم يتم تبريد الخليط إلى درجة حرارة 50–60 درجة مئوية، مما يسمح للبادئات بالارتباط بالـ DNA المستهدف. ثم يتم تسخين الخليط الناتج إلى درجة حرارة 72 درجة مئوية، وعند هذه النقطة يبدأ البوليميراز في صنع أشرطة DNA جديدة. تتكرر هذه الدورات من 20 إلى 30 مرة، مما يؤدي إلى تضخيم أسي لشدف الـ DNA بين مواقع البادئة. يمكن بعد ذلك استخدام نواتج تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR الناتجة لمزيد من التحاليل–أكثرها شيوعاً، تسلسل الحمض النووي (انظر الشكل 3.12).

يتم تحديد المتغيرات على أنها الاختلافات بين الجينوم المقروء والمرجعي. على سبيل المثال فإن وجود نيوكليوتيد مختلف بموضع محدد في نصف القراءات مقارنةً بالجينوم المرجعي، يقترح احتمال أن يمثل هذا استبدال قاعدة متغايرة الزيجوت heterozygous base substitution. يُطلق على عدد القراءات التي تتم محاذاتها لنقطة معينة اسم العمق أو مدى التغطية ‘coverage’ . كلما زاد عمق القراءة depth، زادت دقة الطلب المتغيرة. ومع ذلك فإنه بشكل عام يتم قبول عمق بمقدار 30 قراءة أو أكثر على أنها تعطي نتائج من الدرجة التشخيصية.

بدلاً من تسلسل جزء صغير واحد فقط من الحمض النووي في كل مرة، تسمح NGS بتحليل مئات الآلاف من خيوط الـ DNA خلال تجربة واحدة، وبالتالي يُشار إليها أيضاً باسم تقنية التسلسل المتوازي المتعدد multiple parallel sequencing technology. يمكن لآلات NGS اليوم أن تقوم بتحليل تسلسل الجينوم البشري بأكمله في يوم واحد بتكلفة تقترب من 1000 دولار أمريكي.

الالتقاط بتقنيات تسلسل الجيل التالي *NGS capture*

على الرغم من أن لدينا الآن القدرة على تسلسل الجينوم بأكمله في تجربة واحدة، إلا أن تسلسل الجينوم الكامل ليس دائماً الإجراء الأمثل لـ NGS. يشير التقاط NGS إلى الانسحاب pull down لمنطقة مستهدفة من الجينوم والتي قد تشكل بضع إلى عدة مئات من الجينات المرتبطة بنمط ظاهري معين (اللوحة الموروثة a gene panel)، أو إكسونات كل الجينات


جزيئات DNA جديدة تم إنهاؤها عبر تضمين ثنائي
ديوكسي النكليوتيد ثلاثي الفوسفات ddNTP
...ATATGCGCAG...
...ATATGCGCAG...
...ATATGCGCAG...
...ATATGCGCAG...
عينة
DNA
المَشْرَعات
بوليميراز
ddNTPs +
PCR
Key
ddATP
ddGTP
ddCTP
ddTTP
الرحلان
الكهربائي الشعري
القطع الأكبر
تهاجر بشكل أبطأ
القطع الأصغر تهاجر
بشكل أسرع
كاشف الفلورة
الليزري
A T A T G C G C A G
المخطط الاستشرابي لتسلسل الحمض النووي
يتم الكشف عن القطع عبر الفلورة الليزرية

الشكل 3.12 تسلسل سانجر للحمض النووي Sanger sequencing of DNA، والذي يستخدم على نطاق واسع في دراسات الحمض النووي DNA التشخيصية. يتم إجراء ذلك باستخدام قطع من الحمض النووي DNA المُضَخّمة عبر PCR والتي تتوافق مع الجين المعني. يتم إجراء تفاعل السَلْسَلة sequencing باستخدام تركيبة من ديوكسي النكليوتيد ثلاثي الفوسفات dNTP وثنائي ديوكسي النكليوتيد ثلاثي الفوسفات di-deoxy-dNTP الموسوم بمواد تألقية (ddATP و ddTTP و ddCTP و ddGTP)، والتي يتم دمجها في الحمض النووي DNA المُرَكّبْ حديثاً، مما يتسبب في إنهاء السلسلة عند تلك النقطة. تخضع نواتج التفاعل بعد ذلك لرحلان كهربائي شعري ويتم الكشف عن القطع ذات الأحجام المختلفة بواسطة الليزر، فينتج عن ذلك مخطط استشرابي تسلسلي يتوافق مع تسلسل الحمض النووي DNA المستهدف.

معروفة التشفير (الإكسوم exome)، أو إكسونات كل الجينات المشفرة المعروف ارتباطها بمرض معين (إكسوم سريري a clinical exome). ترتبط كل من مناهج إعادة التسلسل المستهدفة targeted resequencing approaches هذه بعدد من المزايا والعيوب (انظر **الإطار 3.9**). من الضروري لتحقيق الفائدة المثلى للمريض لدى استخدام NGS أن يكون لدى الطبيب فهم جيد للاختبار الذي يعدّ طلبه هو الأفضل من أجل تظاهر سريري معين.

تحديات تقنيات تسلسل الجيل التالي *Challenges of NGS technologies*

تمتلك تقنيات الجينوم القدرة على تغيير الطريقة التي نمارس بها الطب، كما أن تسلسل الـ DNA الأسرع والأرخص يوفر فرصاً متزايدة للوقاية من الأمراض وتشخيصها وعلاجها. ومع ذلك فإن التقنيات الوراثية لا تخلو من التحديات: على سبيل المثال، تخزين الكميات الهائلة من البيانات التي تم إنشاؤها بواسطة NGS. فبينما يمكن تخزين A و C و T و G من الشيفرة الوراثية الخاصة بنا على ذاكرة الهاتف الذكي، فإن تخزين المعلومات اللازمة لتوليد جينوم كل فرد يتطلب أجهزة كمبيوتر ضخمة قادرة على تخزين عدة بيتابايت من البيانات (حيث 1 بيتابايت هو مليون غيغابايت من البيانات). حتى لو تمكنا من تخزين مجموعات البيانات الضخمة هذه والتعامل معها بنجاح، فإننا نحتاج بعد ذلك إلى أن نكون قادرين على التدقيق في ملايين المتغيرات الطبيعية لتحديد الطفرة المسببة للأمراض الفردية (أو النادرة).

في حين أنه يمكن تحقيق ذلك، إلى حد ما، من خلال تطبيق خوارزميات معقدة، إلا أن تطويرها يستغرق وقتاً وخبرة كبيرة كما أنها قد تكون خاطئة، علاوة على ذلك، حتى بعد غربلة هذه البيانات من قبل خبراء المعلومات الحيوية، فمن المحتمل جداً أن الأطباء سوف يواجهون بعض المتغيرات التي لا توجد بيانات كافية عنها تؤكد تصنيفها النهائي على أنها إما مسببة أو غير مسببة للأمراض. قد يكون هذا لأننا ببساطة لا نعرف ما يكفي عن الجين، لأن المتغير المعين لم يتم الإبلاغ عنه مسبقاً و / أو تم تحديده في أحد الوالدين غير المتأثرين. يجب تفسير هذه المتغيرات بحذر، وعادةً ما يتطلب تفسيرها مدخلات

مزايا وعيوب سَلْسَلَة الجينوم الكامل whole-genome sequencing وسَلْسَلَة الإكسوم الكامل whole-exome sequencing ومجموعات الجينات gene panels

الاختبار	المزايا	العيوب
سَلْسَلَة الجينوم الكامل Whole-genome sequencing (WGS)	أشمل تحليل متاح للجينوم تغطية أكثر تكافؤاً للجينات، مما يسمح بتحديد أفضل للجرعات غير الطبيعية من المحتمل أن يكتشف جميع الطفرات الجينية، بما في ذلك الطفرات المزمنة	أكثر تكلفة في التوليد والتخزين يكتشف ملايين المتغيرات في الحمض النووي غير المشفر non-coding DNA، والتي قد يكون من الصعب جداً تفسيرها يرتبط بمخاطر أكبر لتحديد النتائج العرضية incidental findings سَلْسَلَة ضحلة (قراءات قليلة لكل جين) وأقل حساسية وأقل قدرة في اكتشاف الموزاييكية mosaicism
سَلْسَلَة الإكسوم الكامل Whole-exome sequencing (WES)	أرخص من اختبار سَلْسَلَة الجينوم الكامل لا يقتصر التحليل على الجينات المعروفة بأنها مسببة لحالة معينة تم اكتشاف متغيرات أقل مما تم اكتشافه في (WGS) وبالتالي سهولة تفسير النتيجة تزيد السَلْسَلَة الأعمق في (WES) منها في WGS من الحساسية ومن اكتشاف الموزاييكية mosaicism	تغطية أقل للجينوم وبالتالي يَصعُبُ اكتشاف تشوهات الجرعات dosage abnormalities تحليل أقل شمولاً (1–2٪ من الجينوم) من تحليل WGS زيادة خطر تحديد النتائج العرضية على التسلسل الجيني المستهدف
مجموعات الجينات Gene panels	فعالة من حيث التكلفة Cost-effective سَلْسَلَة عميقة للغاية، مما يزيد من فرص اكتشاف الموزاييكية mosaicism تم اكتشاف متغيرات أقل وبالتالي يَسهُل تفسير البيانات نظراً لأن التحليل يقتصر على الجينات المعروفة، فإن احتمال أن يكون المتغير عامل ممرض يزداد بشكل كبير	يَكشِفُ فقط الاختلاف في الجينات المعروف أنها تسبب حالة معينة من الصعب إضافة جينات جديدة إلى المجموعة عند اكتشافها

من خبير في علم الوراثة في سياق العرض السريري، حيث يتم غالباً اعتماد نهج "بريء حتى تثبت إدانته". أخيراً، إذا أردنا تحليل الجينوم بأكمله أو حتى الإكسوم، فمن المتوقع أن نحدد بشكل روتيني النتائج "العرضية" أو الثانوية – بعبارة أخرى، النتائج غير المتعلقة بسؤال التشخيص الأولي. دعت المملكة المتحدة حتى الآن إلى اتباع نهج متحفظ تجاه النتائج العرضية.

استخدامات *NGS*

يتم استخدام NGS الآن بشكل متكرر، داخل المختبرات التشخيصية، لتحديد البدائل الأساسية وال indels (على الرغم من أن الأخير كان مشكلة في البداية). يتمثل التحدي الحالي لـ NGS في اكتشاف عمليات الخبن الكبيرة deletions أو التضاعف duplications التي تمتد على عدة مئات أو آلاف القواعد، وبالتالي تتجاوز أي قراءة واحدة. ومع ذلك، يتم بلوغ تحليل الجرعة هذا على نحو متزايد باستخدام طرق حسابية متطورة، مما يلغي الحاجة إلى المزيد من التقنيات التقليدية مثل مجموعة CGH. تشمل الاستخدامات المحتملة الإضافية لـ NGS الكشف عن الإزفاءات translocations المتوازنة وغير المتوازنة والموزاييكية: أثبتت NGS أنها حساسة بشكل ملحوظ في اكتشاف الأخير عندما يكون هناك تغطية قرائية عالية لمنطقة معينة. من الجدير بالملاحظة، أيضاً، أن NGS لا تزال غير قادرة على تحليل ما فوق الجينوم epigenome (وبالتالي لن تحدد الحالات الناجمة عن اضطراب البصمة imprinting، مثل متلازمات بيكويث فيدمان Beckwith-Wiedemann وسيلفر روسل Silver-Russell وأنجلمان Angelman وبرادر ويلي Prader-Willi) ولن تكشف التوسعات الثلاثية المتكررة triplet repeat expansions مثل

3.10 طرق سَلْسَلة الجيل التالي NGS

السلسلة بالتخليق Sequencing by synthesis (الشكل 3.13)

- طريقة NGS الأكثر استخداماً
- تُستخدم في أنظمة Illumina (شائعة الاستخدام في مختبرات التشخيص)
- تستخدم نيوكليوتيدات انتهائية موسومة بمواد تألقية يتم دمجها بالتسلسل في سلسلة DNA المتنامية
- عينات مكتبة الحمض النووي DNA (DNA المجزأة المحاطة بتسلسل وصلة الحمض النووي) مثبتة في خلية تدفق عن طريق تهجين تسلسل وصلة الحمض النووي لمسبارات على سطح خلية التدفق
- يحدث التضخيم عن طريق غسل خلية التدفق في خليط يحتوي على جميع النيوكليوتيدات الأربعة الموسومة بمواد تألقية: A و C و T و G
- بمجرد دمج النيوكليوتيد، كإكمال للقاعدة الأولى لقالب الحمض النووي DNA، لا يمكن إضافة المزيد من النيوكليوتيدات حتى يتم غسل الخليط بعيداً
- يتم التخلص من مُوقِفْ النوكليوتيد nucleotide terminator ويعود النوكليوتيد المُدمَج حديثاً إلى نيوكليوتيد عادي غير فلوري يمكن تمديده
- تتكرر العملية بعد ذلك مع دمج قاعدة ثانية وما إلى ذلك.
- السَلْسَلْة بالتخليق تعتمد بالتالي على المكان والزمان: سيكتشف المستشعر ترتيب الانبعاثات التألقية لكل بقعة على اللوحة (يمثل العنقود) ويحدد التسلسل لتلك القراءة

السَلْسَلْة بالربط Sequencing by ligation

- تستخدم في أنظمة SOLiD
- يستخدم دنا ليغاز (الرابط) DNA ligase بدلاً من دنا بوليمراز DNA polymerase (الذي يستخدم في السَلْسَلة بالتخليق) ويستخدم قليلات النوكليوتيد (على عكس النيوكليوتيدات المفردة)
- تُغسَل عينات الحمض النووي DNA الخاصة بالمكتبة في خليط يحتوي على مسابر قليل النوكليوتيد تمثل 4–16 تسلسل ثنائي النوكليوتيد. يتم تمييز نيوكليوتيد واحد فقط في المسبار بشكل فلوري
- إن مجسات قليل النكليوتيد oligo التكميلية سوف تُهَجَّنْ، باستخدام دنا الرابط DNA ligase، إلى التسلسل المستهدف، مبدئياً عند المَشْرَع المُطَوَّع primer annealed (المُلَدَّن) إلى موقع المرساء (المُثبِت) anchor site ثم تدريجياً على طول طاق ال DNA
- بعد دمج كل مسبار ، يتم قياس التألق (الفلورة) وفصل الصبغة
- في النهاية، يتم تخليق طاق جديد (يتكون من سلسلة من مسابر قليل النكليوتيد oligo)
- يتم بعد ذلك تخليق طاق جديد ولكن يقابله نيوكليوتيد واحد
- يتم تكرار العملية عدة مرات (5 دورات في نظام SOLiD)، مما يوفر قوالب متداخلة يتم تحليلها ومركب من التسلسل المستهدف المحدد

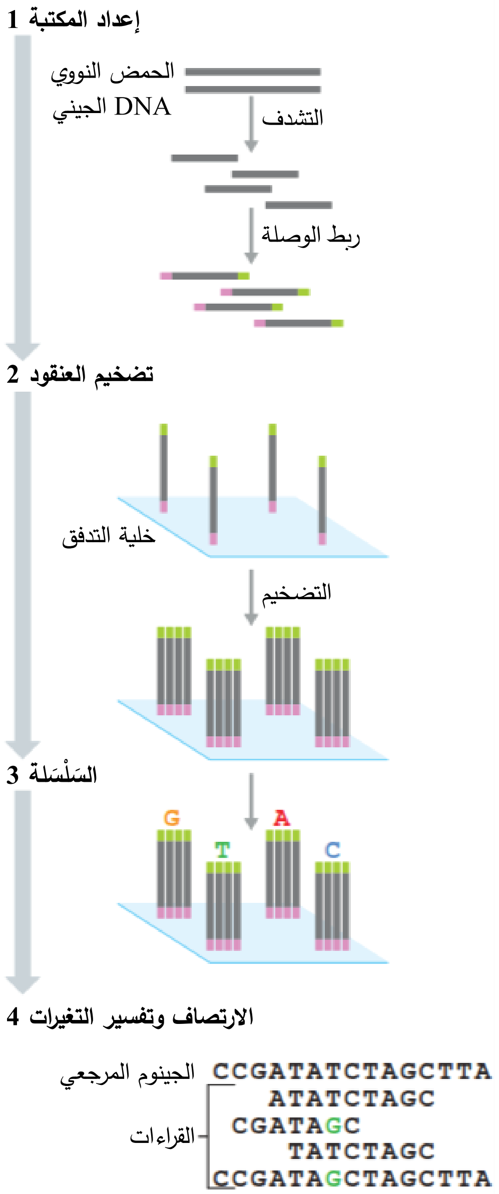
سَلْسَلْة أشباه الموصلات الأيونية Ion semiconductor sequencing

- عندما يتم دمج نيوكليوتيد في طاق DNA متنامي، يتم إطلاق أيون الهيدروجين الذي يمكن اكتشافه عن طريق تغير الرقم الهيدروجيني للمحلول. يشكل إطلاق أيون الهيدروجين أساس سَلْسَلة أشباه الموصلات الأيونية
- يتوضع كل عنقود DNA قد تم تضخيمه فوق ترانزستور أشباه الموصلات، حيث أنها قادرة على اكتشاف الاختلافات في الرقم الهيدروجيني للمحلول
- يتم غسل عنقود الحمض النووي DNA في خليط يحتوي على نوع واحد فقط من النيوكليوتيدات
- إذا كان النكليوتيد الصحيح، المكمل للقاعدة التالية في قالب الحمض النووي، موجودة في الخليط ومُدمَج، يتم إطلاق أيون الهيدروجين واكتشافه
- في حالة وجود بوليمر متجانس homopolymer (تسلسل من نيوكليوتيدان متطابقان أو أكثر)، فسيتم اكتشاف ذلك على أنه انخفاض في الرقم الهيدروجيني يتناسب مع عدد النيوكليوتيدات المتطابقة في التسلسل

تلك التي تسبب داء هنتنغتون Huntington's disease وحثل التأتّر العضلي myotonic dystrophy ومتلازمة الصبغي X الهش fragile X syndrome (انظر الإطارين 3.8 و 3.2).

سَلْسَلْة الجيل الثالث *Third-generation sequencing*

على نحو متزايد، تَدخلُ سَلْسَلة الجيل الثالث أو سَلْسَلة الجزيء الفردي single-molecule sequencing إلى مجال التشخيص. كما هو الحال مع سَلْسَلة الجيل التالي أو الثانوي، يتوفر عدد من التقنيات المختلفة تجارياً. واحدة من أكثر التقنيات نجاحاً هي تقنية SMRT (سَلْسَلة الجزيء الفردي في الوقت الحقيقي single-molecule sequencing in real time)، التي طورتها Pacific Biosciences. يستخدم هذا النظام جزيء DNA



الشكل 3.13 **السَلْسَلة بالتخليق synthesis كما هو مستخدم في نظام Illumina.** (1) إعداد المكتبة Library preparation: الحمض النووي DNA مُجَزَأ ويتم ربط الوصلات المتخصصة بالأطراف المُجَزَأة. (2) تضخيم العنقود Cluster amplification: يتم تحميل المكتبة على خلية تدفق وتهجين المحولات إلى سطح خلية التدفق. يتم تهجين كل جزء ملزم. (3) السَلْسَلة Sequencing. (4) الارتصاف وتفسير التغيرات Alignment and variant interpretation: يتم رصف القراءات مع تسلسل مرجعي باستخدام برنامج معقد ويتم تحديد الاختلافات بين الجينومات المرجعية وجينومات الحالة التي ندرسها.

أحادي الطاق (بالمقارنة مع العناقيد المُضَخّمَة المستخدمة في سَلْسَلة الجيل التالي NGS)، والذي يعمل كقالب للدمج المتسلسل، باستخدام البوليميراز، للنيوكليوتيدات الموسومة بمواد تألقية. عند إضافة كل نوكليوتيد مُكمِلٍ، يتم تسجيل التألق (وبالتالي هوية هذا النوكليوتيد) قبل إزالته وإضافة نوكليوتيد آخر. الميزة الرئيسية لتقنية سَلْسَلة الجيل الثالث هي المدة الطويلة للقراءة التي يولدها: في المنطقة ذات ال 10–15 كيلو قاعدة (kilobases). كما أنه أرخص من NGS، حيث يتطلب الأمر عدداً أقل من الكواشف. بالنظر إلى هذه المزايا المتأصلة، من المرجح أن تحل َسلْسَلة الجيل الثالث محل NGS في المستقبل القريب. نظراً للالتباس الذي يحيط بمصطلحات تقنية NGS وتقنية سَلْسَلة الجيل الثالث، يُشار إلى هذه التقنيات بشكل متزايد باسم "السَلْسَلة المتوازية على نطاق واسع massively parallel sequencing".

علم الجينوم والممارسة السريرية

علم الجينوم والرعاية الصحية

علم الجينوم في مجال الاضطرابات التطورية العصبية النادرة Genomics in rare neurodevelopmental disorders

على الرغم من أن تشخيص اضطراب نادر هو أمر قليل الحدوث، إلا أن الأمراض النادرة، عند النظر إليها كمجموعة، تؤثر على حوالي 3 ملايين شخص في المملكة المتحدة، غالبيتهم من الأطفال. غيرت NGS القدرة على تشخيص الأفراد المصابين بمرض نادر. في السابق، حين كنا مقيدين بالتحليل المتسلسل لجينات مفردة، وكان الطبيب بحاجة إلى إجراء تشخيص سريري من أجل التوجه إلى الاختبار، بينما حالياً يسمح NGS بتحليل جينات متعددة في اختبار واحدة. يمكن أن يتم ذلك من خلال مجموعة جينية أو إكسوم سريري أو إكسوم (انظر **الإطار 3.9**)، وقد أدى ذلك إلى زيادة حصيلة التشخيص في الاضطرابات التطورية العصبية إلى ما يقرب من 30٪. لا يقتصر تحديد السبب الوراثي لاضطراب نادر على تزويد العائلات بإجابات ومعلومات إنذارية وفرصة للقاء والحصول على الدعم من العائلات المتضررة الأخرى فحسب، بل يمكن أن يوفر أيضاً معلومات قَيّمَة للأزواج الذين يخططون لإنجاب المزيد من الأطفال ويرغبون في التفكير باختبار ما قبل الولادة في المستقبل.

علم الجينوم والأمراض الشائعة Genomics and common disease

يتم تحديد الاضطرابات الأكثر شيوعاً من خلال التفاعلات بين عدد من الجينات والبيئة. في هذه الحالة، يُطلَقُ على المساهمة الجينية بالمرض مصطلح متعدد الجينات (جَيْنَائيّ) polygenic. حتى وقت قريب، تم إحراز تقدم ضئيل للغاية في تحديد المتغيرات الوراثية التي تهيئ للاضطرابات الشائعة، إلا أن هذا تغير من خلال ظهور دراسات الارتباط على نطاق الجينوم genome-wide association studies (GWAS). عادةً ما تتضمن GWAS التنميط الجيني للعديد من الواسمات الجينية (تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة SNPs (> 500000) المنتشرة عبر الجينوم في مجموعة كبيرة من الأفراد المصابين بالمرض وفي المجموعة الشاهدة. من خلال مقارنة الأنماط الجينية لتعدد أشكال النكليوتيدات المفردة single nucleotide polymorphism (SNP) في الحالات والشواهد، من الممكن تحديد مناطق الجينوم، وبالتالي الجينات، المرتبطة بشكل أقوى بملف SNP معين وبالتالي من المرجح أن تساهم في المرض قيد الدراسة.

علم الجينوم والتوليد Genomics and obstetrics

يمكن إجراء الاختبارات الوراثية قبل الولادة حيث يعتبر الحمل عامل خطر متزايد للتأثر بحالة وراثية، إما بسبب نتائج الفحص بالموجات فوق الصوتية (الإيكو) / الفحص الكيميائي الحيوي أو بسبب تاريخ العائلة. في حين أن الاختبارات الغازية invasive، مثل بزل السلى amniocentesis واعتيان الزغابات المشيمائية chorionic villus sampling، كانت الوسائل الأساسية للتشخيص قبل الولادة لسنوات عديدة، يتم استبدالها بشكل متزايد بالاختبارات غير الغازية non-invasive للحمض النووي الخالي من الخلايا DNA للجنين (cffDNA)، والتي تنشأ من الأرومة الغاذية المشيمية ويمكن اكتشافها في الدورة الدموية للأم بدءاً من الاسبوع 4–5 من الحمل؛ حيث أنه موجود بكميات كافية للاختبار قبل الاسبوع 9.

- اختبار ما قبل الولادة غير الغازي Non-invasive prenatal testing (NIPT): السَلْسَلة والقياس الكمي، باستخدام سَلْسَلة الجيل التالي NGS، لتسلسل الحمض النووي الجنيني الخالي من الخلايا الخاص بالكروموسوم cffDNA لتحديد التثلث الصبغي للصبغيات 13 أو 18 أو 21. دقة NIPT في اكتشاف خلل الصيغة الصبغية الخاصة بالحمل تقترب من 98٪. يمكن أن تحدث نتيجة سلبية كاذبة عندما يكون هناك القليل جداً من cffDNA (ربما بسبب الحمل المبكر أو ارتفاع مشعر كتلة جسم الأم maternal body mass index) أو عندما يظهر خلل الصيغة الصبغية لاحقاً في التطور ويقتصر على الجنين ولا يظهر في المشيمة. يمكن أن تحدث الإيجابية الكاذبة مع الفسيفسائية المشيمية المحدّدة confined placental mosaicism (التي تصف خلل الصيغة الصبغية في المشيمة، وليس في الجنين) أو مع سبب بديل لخلل الصيغة الصبغية في الدورة الدموية للأم، مثل الحمض النووي DNA للورم الخالي من الخلايا cell-free tumour DNA.
- التشخيص غير الغازي قبل الولادة Non-invasive prenatal diagnosis (NIPD): تحديد عيب جنيني أحادي الجين إما أن يكون موروثاً من الأب أو نشأ من جديد وبالتالي لا يمكن تحديده في جينوم الأم. تشمل الأمثلة على الحالات التي يمكن حالياً تشخيصها بشكل غير غازي قبل الولادة الودانة achondroplasia وتضخم القحف craniosynostoses. على الرغم من ذلك، يتم استخدام NIPD بشكل متزايد للحالات الجسدية المتنحية مثل التليف الكيسي cystic fibrosis، حيث يكون الوالدان حاملين لطفرات مختلفة. يتم اختبار الحمض النووي الجنيني الخالي من الخلايا The free fetal DNA لمعرفة ما إذا كانت الطفرة الأبوية قد تم تحديدها، وفي حالة عدم وجودها، لا يتأثر الجنين. ومع ذلك، إذا تم تحديد الطفرة الأبوية، فيجب إجراء اختبار غازي نهائي لتحديد ما إذا كانت طفرة الأم موروثة أيضاً وفي هذه الحالة يتأثر الجنين.

عندما يكون التشخيص الوراثي معروفاً في الأسرة، قد يختار الزوجان إجراء التشخيص الوراثي السابق للانغراس pre-implantation genetic diagnosis (PGD). يستخدم

التشخيص الجيني السابق للانغراس (PGD) كعامل مساعد للإخصاب في المختبر ويتضمن اختبار جيني لخلية واحدة من جنين متطور قبل الزرع.

علم الجينوم والأورام Genomics and oncology

حتى وقت قريب، كان الأفراد يخضعون للاختبار الوراثي إذا قدموا تاريخاً شخصياً و / أو عائلياً يوحي بمتلازمة الاستعداد للسرطان الموروث inherited cancer predisposition syndrome (الإطار 3.11). تضمنت المعلومات السريرية ذات الصلة العمر الذي شُخِّصَ فيه السرطان وعدد / نوع الأورام. على سبيل المثال، يشير تشخيص سرطان الثدي الثنائي لدى امرأة في الثلاثينيات من عمرها مع أم مصابة بسرطان المبيض في الأربعينيات من عمرها إلى الإصابة بسرطان الثدي / المبيض العائلي المرتبط بـ BRCA1 / 2. في العديد من متلازمات السرطان العائلية، تعمل الطفرات الجسدية جنباً إلى جنب مع طفرة موروثة لتسبب سرطانات معينة. قد تكون متلازمات السرطان العائلية ناتجة عن طفرات فقدان الوظيفة في الخط الإنتاشي في الجينات المثبطة للورم التي تشفر إنزيمات إصلاح الحمض النووي أو الجينات الورمية الأولية. على المستوى الخلوي، لا يكون لفقدان نسخة واحدة من جين مثبط للورم أي عواقب وظيفية، حيث إن الخلية محمية بالنسخة العادية المتبقية. ومع ذلك، من المحتمل أن تحدث طفرة جسدية تؤثر على الأليل الطبيعي في خلية واحدة في مرحلة ما خلال الحياة، مما يؤدي إلى فقدان كامل للنشاط المثبط للورم وتطور الورم عن طريق التوسع النسيلي لتلك الخلية. تُعرف هذه الآلية ذات الضربتين two-hit mechanism (واحدة موروثة والأخرى جسدية) لتطور السرطان باسم فرضية كنودسون Knudson hypothesis. فهي تشرح لماذا قد لا تتطور الأورام لسنوات عديدة (أو لا تتطور أبداً) في بعض أفراد هذه العائلات المعرضة للسرطان. في أمراض إصلاح الحمض النووي DNA، تزيد الطفرات الموروثة من معدل حدوث الطفرات الجسدية. تعتبر الطفرات الجسدية السائدة في الجينات التي تُرمِّز مكونات أنظمة إصلاح DNA معينة من الأسباب الشائعة نسبياً لسرطان القولون العائلي وسرطان الثدي (مثل BRCA1). على نحو متزايد، يصبح علم الوراثة متعارفاً عليه، ليصبح مدمجاً مع رعاية الأورام الروتينية مع إدخال علاجات جديدة خاصة بالجينات. وبالتالي، فإن اختبار الاستعداد الوراثي للسرطان ينتقل من مجال علم الوراثة السريري، حيث يتم التشخيص المستتير، والعلاج المتتالي والفحص / التدبير الوقائي، إلى مجال علم الأورام، حيث يتم إجراء التدبير الفوري للمريض بعد تشخيص السرطان. ويتجلى ذلك في سرطان الثدي المرتبط بـ BRCA1 و BRCA2 (BRCA1 / 2). في السابق، كانت النساء المصابات بطفرة في جين BRCA1 أو BRCA2 يتلقون علاجاً كيميائياً مماثلاً للخط الأول للنساء المصابات بسرطان الثدي الفرداني sporadic breast cancer دون وجود ارتباط وراثي معروف. في الآونة الأخيرة، ثبت أن الأورام الإيجابية للطفرة BRCA1 / 2 حساسة لمثبطات بوليميراز السكر الخماسي متعدد الأدينوزين ثنائي الفوسفات poly ADP ribose polymerase (PARP) inhibitors. تحصر مثبطات PARP مسار إصلاح الكسر أحادي الطاق single-strand break-repair pathway. في الورم الإيجابي للطفرة BRCA1 / 2 – مع إصلاح كسر الطاق المزدوج المُضعَف – فإن الخسارة الإضافية لمسار إصلاح كسر الطاق المفرد ستدفع الخلية نحو الموت الخلوي المبرمج apoptosis. في الواقع، أثبتت مثبطات PARP أنها فعالة جداً في تدمير الخلايا السرطانية الإيجابية للطفرة BRCA1 / 2، ومع الحد الأدنى من الآثار الجانبية، فإن اختبار الجين BRCA1 / 2 يحدد بشكل متزايد كيفية تدبير المريض. مع الفهم المتزايد للبنية الوراثية للأورام، وزيادة إمكانية الوصول إلى تقنية سَلْسَلة الجيل التالي NGS ومجموعة واسعة من العلاجات الوراثية الموجهة، من المحتمل أن اختبار العديد من جينات الاستعداد للسرطان الموروثة الأخرى سيصبح في الوقت المناسب متعارفاً عليه.

علم الجينوم في مجال الأمراض الخمجية Genomics in infectious disease

تعمل تقنيات سَلْسَلة الجيل التالي NGS أيضاً على تعديل الأمراض الخمجية. بالنظر إلى أنه يمكن سَلْسَلة الجينوم الميكروبي microbial genome في غضون يوم واحد بتكلفة حالية تقل عن 100 دولار أمريكي، فإن علماء الأحياء الدقيقة قادرون على تحديد الكائنات الحية الدقيقة المسببة والعلاج الفعال المستهدف بسرعة وبدقة. علاوة على ذلك، تتيح سَلْسَلة

3.11 متلازمات الاستعداد للسرطان الموروث

اسم المتلازمة	الجين	السرطانات المصاحبة	تظاهرات سريرية إضافية
متلازمة بيرت هوغ دوبي Birt–Hogg–Dubé syndrome	FLCN	الورم الكلوي (ورم المنتبجات oncocytoma، ورم الخلايا الكارهة للصباغ chromophobe والأورام المختلطة) وسرطان الخلية الكلوية	الورم الليفي الجريبي Fibrofolliculoma الورم القرصي الشعري Trichodiscoma الكيسات الرئوية
متلازمة الأهبة الوراثية لسرطان الثدي والمبيض Breast/ovarian hereditary susceptibility	BRCA1 BRCA2	سرطان الثدي سرطان المبيض سرطان البنكرياس سرطان البروستات	
متلازمة كاودن Cowden’s syndrome	PTEN	سرطان الثدي سرطان الغدة الدرقية سرطان بطانة الرحم	ضخامة الرأس Macrocephaly الإعاقة الذهنية / اضطراب طيف التوحد ورم غمد جذر الشعر Trichilemmoma تقران أكرال Acral keratosis حطاطة حليمية كيسة الغدة الدرقية الورم الشحمي الورم الوعائي الدموي الورم العابي المعوي Intestinal hamartoma
متلازمة جورلين / متلازمة وحمة الخلايا القاعدية Gorlin’s syndrome/basal cell naevus syndrome	PTCH1	سرطان الخلايا القاعدية Basal cell carcinoma الورم الأرومي النخاعي Medulloblastoma	الكيسة القرنية سنية المنشأ Odontogenic keratocyst وهدات راحية أو أخمصية Palmar or plantar pits تكلس المنجل Falx calcification تشوهات الأضلاع (مثل الأضلاع المشقوقة bifid أو المندمجة fused أو الغائبة) ضخامة الرأس شفة الأرنب / الحنك المشقوق Cleft lip/palate
متلازمة لي فروميني Li–Fraumeni syndrome	TP53	الساركوما (مثل الساركوما العظمية، الساركوما الغضروفية، الساركوما العضلية المخططة) سرطان الثدي سرطان الدماغ (خاصة الورم الأرومي الدبقي glioblastoma) سرطان قشر الكظر الدماغ	
متلازمة لينش / سرطان القولون الوراثي غير البوليبي Lynch’s syndrome/hereditary non–polyposis colon cancer	MLH1 MSH2 MSH6 PMS2	سرطان القولون والمستقيم (الغالبية تكون في الجانب الأيمن) سرطان بطانة الرحم سرطان المعدة سرطان الأقنية الصفراوية سرطان المبيض (خاصة السرطانات المخاطية)	

اسم المتلازمة	الجين	السرطانات المصاحبة	تظاهرات سريرية إضافية
الورم الغدي الصماوي المتعدد Multiple endocrine neoplasia 1	MEN1	ورم الغدد جارات الدرق الورم البنكرياسي الغدي الصماوي ورم الغدة النخامية الأمامي	الورم الشحمي الورم الليفي الوعائي الوجهي Facial angiofibroma
الأورام الغدية الصماوية المتعددة 2 و 3 (المعروفة أيضاً باسم 2a و 2b، على التوالي Multiple endocrine neoplasia 2 and 3 (also known as 2a and 2b, respectively)	RET	ورم الغدة الدرقية النخاعي Medullary thyroid tumour ورم القواتم Phaeochromocytoma ورم الغدد جارات الدرق	
كثرة البوليبات الغدية العائلية Polyposis, familial adenomatous (FAP)	APC	سرطان القولون والمستقيم (يتميز داء البوليبات الغدية العائلي FAP بآلاف الأورام الحميدة بدءاً من العقد الثاني؛ بدون استئصال القولون، يكون التحول نحو الخباثة لواحد على الأقل من هذه الأورام الحميدة أمراً حتمياً) سرطان العفج الورم الأرومي الكبدي Hepatoblastoma	الورم الرباطي Desmoid tumour الضخامة الخلقية في الظهارة المصطبغة الشبكية (CHRPE)
كثرة البوليبات المرتبطة ب MYH Polyposis, MYH–associated	MYH (MUTYH)	سرطان القولون والمستقيم الأدينوكارسينوما العفجية	
الورم الأرومي الشبكي، عائلي Retinoblastoma, familial	RB1	الورم الأرومي الشبكي Retinoblastoma الساركوما العظمية	

الجينوم الجرثومي المراقبة الفعالة للعدوى لتقليل ومنع انتقالها. أخيراً، سيؤدي فهم الجينوم الميكروبي إلى تطوير اللقاحات والصادات الحيوية، وهي ضرورية في عصر يتسم بزيادة المقاومة الميكروبية للصادات الحيوية المستخدمة.

علاج الأمراض الوراثية Treatment of genetic disease

علم الجينات الصيدلانية Pharmacogenomics

علم الجينات الصيدلانية هو علم تحليل وفحص المحددات الجينية لحركية الدواء وتأثيراته باستخدام معلومات مستمدة من الجينوم البشري. لأكثر من 50 عاماً، تم إدراك أن الطفرات متعددة الأشكال داخل الجينات يمكن أن تؤثر على الاستجابات الفردية لبعض الأدوية، مثل طفرات فقدان الوظيفة في CYP2D6 التي تسبب فرط الحساسية تجاه دواء debrisoquine، وهو دواء حاصر للاستجابة الأدرينالية كان يستخدم سابقاً لعلاج ارتفاع ضغط الدم في 3٪ من السكان. هذا الجين هو جزء من عائلة كبيرة من الجينات متعددة الأشكال التي تشفر بروتينات السيتوكروم P450، والتي يتم التعبير عنها في الغالب في الكبد، والتي تؤثر على عملية الاستقلاب لمجموعة من الأدوية المحددة. يحدد تعدد الأشكال في الجين CYP2D6 أيضاً تنشيط الكودئين codeine، بينما يؤثر تعدد الأشكال الموجود في الجين CYP2C9 على تعطيل الوارفارين warfarin. يحدد تعدد الأشكال في هذه الجينات وغيرها من الجينات الاستقلابية للأدوية استمرارية الأدوية، وبالتالي، يجب أن توفر معلومات حول الجرعات والسمية. مع الاستخدام المتزايد لـ NGS، نادراً ما يتم استخدام الاختبارات الوراثية لتقييم الاستجابة للأدوية بشكل روتيني، ولكن في المستقبل قد يكون من الممكن التنبؤ بأفضل الأدوية والجرعات المحددة للمرضى على أساس التنميط الجيني genetic profiling: وهو ما يسمى بـ "الطب الشخصي personalised medicine" . ومن الأمثلة على ذلك إنزيم Thiopurine methyltransferase (TPMT)، الذي يعمل على تقويض الآزاوثيوبيرين azathioprine، وهو دواء يستخدم في علاج أمراض المناعة الذاتية وفي العلاج الكيميائي للسرطان. يمكن

أن يكون الفحص الوراثي للمتغيرات متعددة الأشكال لـ TPMT مفيداً في تحديد المرضى الذين لديهم حساسية متزايدة لتأثيرات الآزاثيوبرين والذين يمكن علاجهم بجرعات أقل من المعتاد.

العلاج الوراثي والتعديل الوراثي Gene therapy and genome editing

يمثل استبدال أو إصلاح الجينات المُتطفرة (العلاج الوراثي) تحدياً لدى البشر. نجح الاستبدال خارج الجسم الحي بوساطة الفيروسات القهقرية Retroviral-mediated ex vivo replacement للجين المعيب في خلايا نقي العظم في علاج متلازمة نقص المناعة المشترك الوخيم severe combined immune deficiency syndrome. كانت المشاكل الرئيسة للاستخدام السريري للعلاج الجيني الفيروسي هي التكامل الورمي للحمض النووي DNA الخارجي المنشأ في الجينوم والاستجابة المناعية الشديدة للفيروس. تشمل العلاجات الأخرى للأمراض الوراثية مركب PTC124، وهو مركب يمكنه "إجبار" الخلايا على القراءة من خلال طفرة تؤدي إلى رامزة إنهاء مبكر codon في الأرف (الإِكْثِيمَة المُعْدِيَة) ORF بهدف إنتاج منتج بروتيني شبه طبيعي. يمكن تطبيق هذا النهج العلاجي على أي مرض وراثي ناتج عن طفرات هرائية nonsense mutations. كان التطور الأكثر إثارة في علم الوراثة لجيل واحد هو اكتشاف تقنيات دقيقة وفعالة ومحددة لتمكين تحرير الجينوم في الخلايا والكائنات الحية. تُعرف هذه التقنية باسم تحرير الجينوم CRISPR / Cas9 (التكرارات العنقودية المتناظرة القصيرة منتظمة التباعد والمرتبطة ب CRISPR). من المحتمل أن يصبح التصحيح خارج الجسم الحي للأمراض الوراثية أمراً شائعاً خلال السنوات القليلة القادمة. التصحيح في الجسم الحي غير ممكن بعد وسيستغرق وقتاً أطول ليصبح جزءاً من الممارسة السريرية.

الخلايا الجذعية متعددة القدرات والطب التجددي Induced pluripotent stem cells and regenerative medicine

كان العلاج بالخلايا الجذعية للبالغين مستخدماً على نطاق واسع لعقود من الزمن على شكل زرع نقي العظم bone marrow transplantation. إن تحديد الخلايا الجذعية الناضجة للأنسجة الأخرى، إلى جانب القدرة على تنقية هذه الخلايا والحفاظ عليها في المختبر، يوفر الآن إمكانيات علاجية مثيرة لأمراض أخرى. اكتُشِفَ مؤخراً أن العديد من أنواع الخلايا الناضجة المختلفة يمكن أن تتمايز لتشكيل خلايا (خلايا جذعية متعددة القدرات مُحرّضَة أو خلايا iPS) تملك جميع خصائص الخلايا الجذعية الجنينية تقريباً المشتقة من الكيسة الأرومية الباكرة early blastocyst. في الأنواع النموذجية للثدييات، يمكن أخذ مثل هذه الخلايا واستخدامها لتجديد خلايا الأنسجة المتمايزة، كما هو الحال في القلب والدماغ. هناك إمكانيات كبيرة لتطوير نماذج الأنسجة للأمراض البشرية والطب التجديدي.

طب المسار Pathway medicine

إن القدرة على التلاعب بالمسارات التي تم تغييرها في الأمراض الوراثية له إمكانيات علاجية هائلة للأمراض المندلية Mendelian disease، لكن الفهم الراسخ لكل من مسببات المرض وعمل الأدوية على المستوى الكيميائي الحيوي مطلوب. ومن الأمثلة المثيرة على ذلك اكتشاف أن أمراض الأوعية الدموية المرتبطة بمتلازمة مارفان Marfan's syndrome ترجع إلى جزيئات الفبريلين المعيبة defective fibrillin molecules التي تسبب تنظيماً متزايداً لإشارات عامل النمو المحول TGF)-β) في جدار الوعاء الدموي. اللوسارتان Losartan هو دواء خافض للضغط يتم تسويقه كحاصر لمستقبلات الأنجيوتنسين 2. ومع ذلك، فإنه يعمل أيضاً كمضاد جزئي لإشارات TGF-β وهو فعال في منع توسع الأبهر في نموذج الفأر الخاص بمتلازمة مارفان mouse model of Marfan's syndrome، مما يعطي تأثيرات واعدة في التجارب السريرية البشرية المبكرة.

الأخلاقيات الطبية في عصر الجينوم Ethics in a genomic age

نظراً لأن التكنولوجيا الوراثية تدخل بشكل متزايد إلى مجال الممارسة السريرية المتعارف عليها، فمن الضروري للأطباء من جميع التخصصات تقدير تعقيدات الاختبارات الجينية والنظر فيما إذا كان الاختبار الجيني هو الشيء الصحيح الذي يجب القيام به في سيناريو سريري معين. نظراً لِلاعتبارات الأخلاقية المرتبطة بالاختبارات الجينية، قد يكون

من المفيد التفكير فيها في سياق سيناريو سريري. أثناء قراءة السيناريو، حاول التفكير في المشكلات الاستشارية / الأخلاقية التي قد تنشأ. إحالة امرأة تبلغ من العمر 32 عاماً لمناقشة اختبار جين BRCA2؛ وهي حالياً حامل بطفلها الثاني (لديها بالفعل ابنة تبلغ من العمر عامين) ولديها أخت توأم متطابقة. شاركت والدتها، البالغة من العمر 65 عاماً من أصل يهودي أشكنازي، في اختبار وراثي مباشر دون الإحالة من طبيب direct-to-consumer testing (DCT) "كإجراء اعتيادي" وتم التعرف على طفرة BRCA2 – الشائعة في السكان اليهود الأشكناز. لا يوجد تاريخ عائلي كبير للسرطان يمكن ملاحظته.

ضع في اعتبارك القضايا التالية:

- الاختبار ما قبل ظهور الأعراض / الاختبار التنبُّؤي Pre-symptomatic/predictive testing: يصف هذا الاختبار فحص طفرة جينية عائلية معروفة لدى فرد غير مصاب (مقارنة بالاختبار التشخيصي، حيث يتم إجراء الاختبارات الجينية على الفرد المصاب). على الرغم من أنه يمكن اعتبار هذا الاختبار للمريضة غير المتأثرة، فإن أي اختبار في السيناريو الحالي سيكون له أيضاً آثار على أختها التوأم المتطابقة. هذا يجب أن يتم بحثه بالكامل مع المريضة وأختها قبل الاختبار. هناك أيضاً مشكلة محتملة تتعلق بالاختبار التنبئي عند الطفل الأول للمريض. أحد المبادئ الأساسية في علم الوراثة السريري هو أنه يجب تجنب الاختبارات الجينية التنبؤية في مرحلة الطفولة للحالات التي تظهر عند البالغين. هذا لأنه، إذا لم يتم تحقيق أي فائدة للمريض من خلال اختبار الطفولة، فمن الأفضل الاحتفاظ بحق الطفل في اتخاذ القرار بنفسه، عندما يكبر بما يكفي، فيما ما إذا كان يرغب في المشاركة في الاختبار الجيني أم لا.
- اختبار ما قبل الولادة Prenatal testing: يمكن توسيع المبادئ الكامنة وراء الاختبار الجيني التنبُّؤي في مرحلة الطفولة لتشمل اختبار ما قبل الولادة، أي إذا استمر الحمل، فلا ينبغي إجراء اختبار للطفل بحثاً عن حالة تظهر في مرحلة البلوغ ولا يمكن الوقاية منها أو علاجها في مرحلة الطفولة. ومع ذلك، فإن اختبار ما قبل الولادة نفسه مثير للجدل بشكل كبير وهناك الكثير من الجدل حول مدى خطورة الحالة لتبرير التشخيص قبل الولادة، والذي من شأنه أن يحدد قرارات الحمل المستمرة.
- الاختبار الوراثي المباشر دون الإحالة من طبيب (DCT): في حين أن DCT يمكن أن يكون مفيداً ويُمَكِّنْ الأفراد من معرفة المزيد عن خلفياتهم الوراثية، إلا أن له أيضاً العديد من العيوب. ربما يكون العيب الرئيسي هو أنه على عكس الاستشارة الوراثية التي تكون وجهاً لوجه (التي تَسبُقْ عادةً أي اختبار مورثي، تحديداً حيث توجد آثار صحية خطيرة على الفرد وعائلته، مثل الآثار المرتبطة بطفرات BRCA1 / 2)، فإن DCT تُجرى بمعزل عن عدم إمكانية الوصول المباشر إلى الدعم المهني. علاوة على ذلك، بالإضافة إلى بعض الطفرات (الشائعة) أحادية المورثة، مثل الطفرات في BRCA1 / 2 التي تم تحديدها بشكل متكرر في السكان اليهود الأشكناز ومناقشتها في هذا المثال، تستخدم حزم DCT الحالية سلسلة من تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة single nucleotide polymorphism (SNPs) لتحديد ملف إجمالي المخاطر overall risk profile؛ حيث يقومون بتقييم عدد تعدد أشكال النكليوتيدات المفردة الضارة والوقائية لمرض معين. ومع ذلك، نظراً لأنه تم حتى الآن تمييز نسبة قليلة فقط من تعدد أشكال النكليوتيدات الخطرة، فإن هذا غالباً ما يكون غير دقيق. قد يتم طمأنة الأفراد بشكل خاطئ على أنهم ليسوا في خطر متزايد للإصابة بحالة وراثية على الرغم من أن التاريخ العائلي يشير إلى خلاف ذلك، مما يؤدي إلى عدم كفاية المراقبة و / أو التدبير.

تعطي الاعتبارات الأخلاقية المدرجة في هذا السيناريو السريري مجرد لمحة عن بعض المشكلات التي يتم مواجهتها بشكل متكرر في علم الوراثة السريري. لا يُقصد بها أن تكون ملخصاً شاملاً وكتباً واجتماعات كاملة مكرسة لمناقشة القضايا الأخلاقية المعقدة للغاية في علم الوراثة. ومع ذلك، فإن المبدأ الإرشادي هو أنه على الرغم من أن كل موقف استشاري

سيكون فريداً مع تحديات تواصلية وأخلاقية محددة، فإن النتيجة الوراثية تكون دائمة ولها آثار على الأسرة بأكملها، وليس على الفرد فقط. لذلك يجب اتخاذ قرار مستنير قدر الإمكان بشأن الاختبارات الجينية من قبل شخص بالغ مختص بعد الاستشارة من قبل طبيب متمرس ومدرب بشكل مناسب.

معلومات إضافية

الكتب والمقالات الصحفية *Books and journal articles*

ألبرتس ب Alberts B، براي د Bray D، هوبكين ك Hopkin K وآخرون. بيولوجيا الخلية الأساسية Essential cell biology، الطبعة الرابعة. نيويورك: جارلاند ساينس Garland Science؛ 2013.

فيرث ح Firth H، هيرست جا Hurst JA. مرجع مكتب أوكسفورد: علم الوراثة السريري clinical genetics. أوكسفورد: مطبعة جامعة أوكسفورد؛ 2005.

Read A، دوناي د Donnai D. علم الوراثة السريري الجديد New clinical genetics، الطبعة الثانية. بانبوري Banbury: منقول؛ 2010

ستراشان تي Strachan T، Read A. علم الوراثة الجزيئي البشري Human molecular genetics، الطبعة الرابعة. نيويورك: جارلاند ساينس Garland Science؛ 2010.

المواقع *Websites*

bsgm.org.uk الجمعية البريطانية للطب الوراثي British Society for Genetic Medicine؛ لديها تقرير عن الاختبارات الوراثية للأطفال.

decipher.sanger.ac.uk قاعدة بيانات جينومية ممتازة وشاملة.

ensembl.org قواعد بيانات الجينوم المشروحة من متعضيات متعددة.

futurelearn.com/courses/the-genomics-era يحتوي على دورة تدريبية مفتوحة على الإنترنت حول علم الجينوم، والتي يعد أحد مؤلفي الفصل الحالي المدرب الرئيسي فيها.

genome.ucsc.edu مصدر ممتاز للمعلومات الجينومية.

ncbi.nlm.nih.gov الوراثة المندلية في الإنسان عبر الإنترنت (OMIM).

ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/ مراجعات الجينات Gene Reviews: مصدر ممتاز للمعلومات في الولايات المتحدة حول العديد من الأمراض الوراثية النادرة.

Orphanet orpha.net/consor/cgi-bin/index.php: قاعدة بيانات أوروبية عن الأمراض النادرة.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

SE Marshall
SL Johnston

4

علم المناعة السريري

التشريح الوظيفي والفيزيولوجي 100
الجهاز المناعي الفطري 100
الجهاز المناعي المُكتسب 108
الاستجابة الالتهابية 113
التهاب حاد 113
الالتهاب المزمن 115
الملامح المخبرية للالتهاب 115
التظاهرات المرضية في اضطرابات المناعة 117
الالتهابات المتكررة 117
الحمى المتقطعة 118
التأق 120
نقص المناعة 123
نقص البلعمة الأولية 123
اضطرابات سبيل المتممة 123
الأعواز الأولية للأجسام المضادة 125
عوز اللمفاويات التائية الأولي 126
اضطرابات المناعة الذاتية الثانوية 128
متلازمات الحمى الدورية 128
الداء النشواني 130
الأرجيّة 134
الوذمة الوعائية 139
زرع الأعضاء ورفض الطُعم 142
رفض الطُعم 142
مضاعفات التثبيط المناعي للطُعم 143
التبرع بالأعضاء 144
المناعة والورم 145
لمزيد من المعلومات 145

تطوَر الجهاز المناعي للتعرَف على الخلايا المرضيَة وتدميرها ليقلل الضرر على أنسجة المضيف. رغم وجود ملاحظة قديمة في كون التّعافي من الأمراض الخمجية قد يولِّد حماية ووقاية، فإنَّ وجود الجهاز المناعي ككيان وظيفي لم يكن معروف حتى نهاية القرن التاسع عشر. مؤخراً، أصبح واضح أن الجهاز المناعي لا يحمي فقطمن العدوى وإنّما ينظم أيضاً إعادة ترميم الأنسجة التالي للإصابة، وعندما يختل ذلك التنظيم فإنَ الاستجابة المناعية هنا قد تقود إلى أمراض مناعيَة والتهابيَة ذاتيَة. إنَ خلل الوظيفة المناعيَة أو نقص الاستجابة المناعيَة يؤدي لأمراض واسعة التنوع من المحتمل أن تشمل أي عضو في أجهزة الجسم.

الهدف من هذه الفقرة تقديم فهم عام حول الجهاز المناعي، كيف يساهم في الأمراض البشريَة وكيف يمكن له أن يخدم في الاستخدام العلاجي. وفيما يلي مُراجعة حول العناصر الأساسية للاستجابة المناعيَة متبوعة بمقتطف الذي يبيَن التظاهر السريري لأكثر أشكال الخلل المناعي شيوعاً وهي: العوز المناعي والالتهاب وأمراض المناعة الذاتيَة والحساسيَة. وحالات فرديَة مفصَلة أكثر يمكن إيجادها في الفصول التَابعة لكل عضو organ–specific من هذا الكتاب.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجي

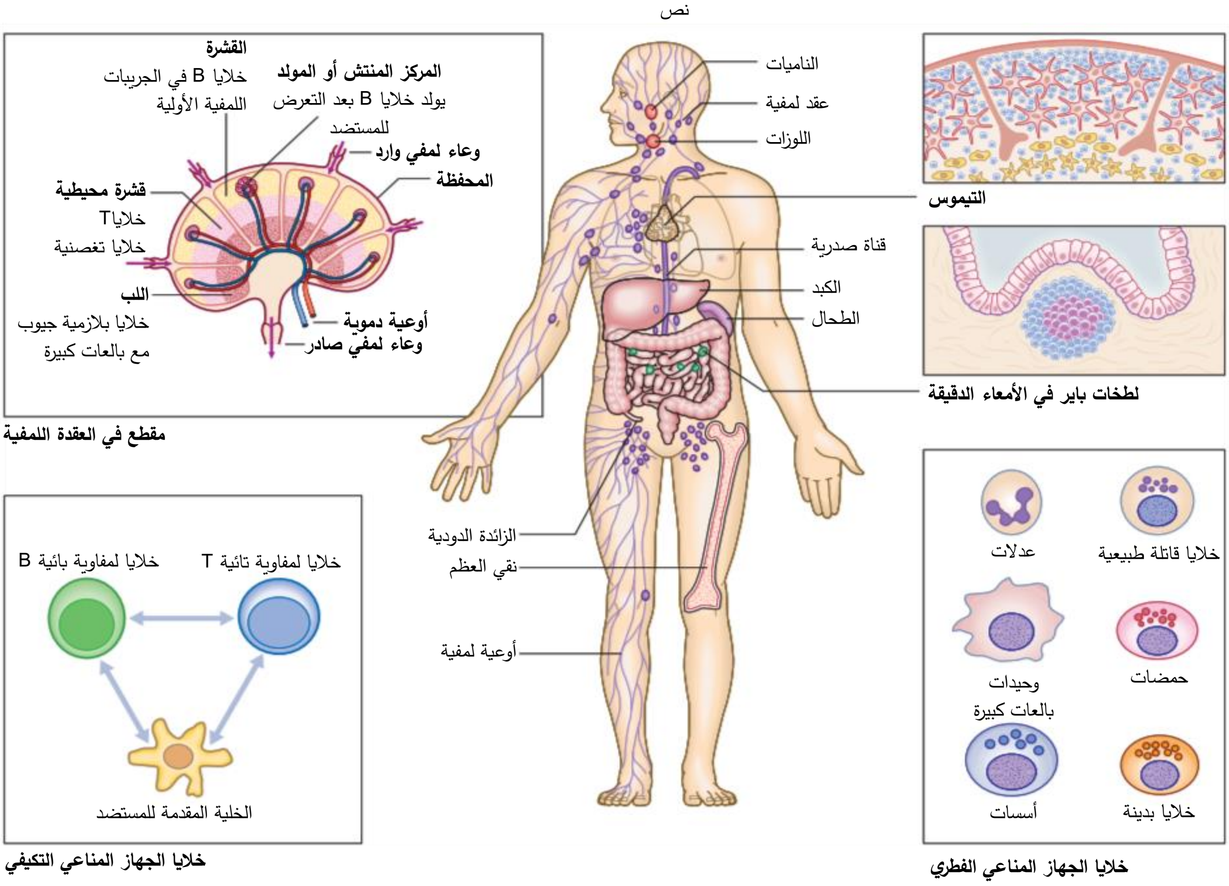
يتكوَن الجهاز المناعي من شبكة معقدة ومترابطة من الأعضاء اللمفيَة والخلايا والبروتينات الموضوعة بطريقة استراتيجيَة للحمايَة من العدوى (الشَكل 4.1). وبشكل طبيعي تصنَف الدَفاعات المناعيَة إلى الاستجابة المناعيَة الفطريَة the innate immune response، التي تعطي حماية مباشرة من الخلايا المرضيَة الغازيَة وإلى الاستجابة المناعية المكتسبة the acquired immune response، التي تأخذ وقت طويل حتَى تتطوَر لكنها تعطي حمايَة نوعيَة فعَالة على المدى الطويل.

الجهاز المناعي الفطري the innate immune system

تتضمَن الدفاعات المناعيَة الفطريَة ضد العدوى الحواجز التشريحيَة والخلايا البالعة والجزيئات الذائبة مثل المتممة بروتينات الطور الحاد كاملة والخلايا القاتلة الطبيعيَة. يتعرَف الجهاز المناعي الفطري على التركيب الجرثومي العام المقدَم عبر خلايا غير التّابعة للثديات non–mammalian tissue وقابلة للتحرك خلال دقائق. والمُنبه النوعي يولّد استجابة متماثلة بشكل أساسي في كل الأفراد المختلفين على خلاف الأضداد الخاصة بالمناعة المُكتسبة واستجابات الخلايا التائيّة التي تتنوّع باختلاف الأفراد.

الحواجز الطبيعيَة physical barriers

تحد خلايا الجلد الكيراتينيَة المترابطة بإحكام في الجلد من استعمار الجراثيم، كما أنَ الزيوت الكارهة للماء التي تفرزها الغدد الدهنية أيضاً يمكنها أن تصد الماء والجراثيم، وتُثبِّط درجات الحموضة المنخفضة ph وتوتر الأكسجين المنخفض نموالمكروبات في الجلد، ويحتوي العرق أيضاً على أجسام حالة وأنزيمات تستطيع أن تدمر البنية الهيكلية للجدار الخلوي للجراثيم، وعلى الأمونيا التي لها خصائص مضادة للجراثيم ويحتوي العرق أيضاً على ببتيدات مضادة للميكروبات مثل defensins. بشكل مشابه لذلك، يمكن للخلايا المخاطية في الجهاز التنفسي والجهاز البولي التناسلي والهضمي أن تشكل حاجز فيزيائي طبيعي يحمي من العدوى. فالمخاط mucus المفرز يمنع إختراق الخلايا المرضية الغازية والغلوبيولين المناعي (IGA) المتولد من الجهاز المناعي المكتسب يمنع الجراثيم والفيروسات من الالتصاق بالخلايا الظهارية وإختراقها وبشكل مماثل لما يحدث في الجلد تعمل الجسيمات الحالّة والبيبتيدات المضادة للجراثيم على قتل العُضيات الغازية، واللاكتوفرين lactoferin على حرمان الجراثيم من الحديد، كما أنَ السبيل التنفسي بما يحويه من أهداب يمكن أن توقف مباشرةً العوامل الممرضة الغازية وتزيلها مع المخاط ويساعد على ذلك مناورات فيزيائيَة للجسم مثل العُطاس sneezing والسُعال coughing. أما في السبيل المعدي المعوي، فحمض كلور الماء والأميلاز اللعابي تدمَر كيميائياً البكيريا الحركات التمعجيَة الطبيعيَة والإقياء vomiting والإسهال Diarrhea في تنظيف العضويات الغازية. المكيروبات المُتعايشة Microbiom، الذي يتشكل من بكتريا (جراثيم) متعاشية ذاتية


نص
الناميات
عقد لمفية
اللوزات
التيموس
قناة صدرية
الكبد
الطحال
لطخات باير في الأمعاء الدقيقة
الزائدة الدودية
نقي العظم
أوعية لمفية
القشرة
خلايا B في الجريبات
اللمفية الأولية
المركز المنتش أو المولد
يولد خلايا B بعد التعرض
للمستضد
وعاء لمفي وارد
المحفظة
قشرة محيطية
خلاياT
خلايا تغصنية
اللب
خلايا بلازمية جيوب
مع بالعات كبيرة
أوعية دموية
وعاء لمفي صادر
مقطع في العقدة اللمفية
خلايا لمفاوية تائية T
خلايا لمفاوية بائية B
الخلية المقدمة للمستضد
خلايا الجهاز المناعي التكيفي
خلايا قاتلة طبيعية
عدلات
حمضات
وحيدات
بالعات كبيرة
خلايا بدينة
أسسات
خلايا الجهاز المناعي الفطري

الشكل 4.1 تشريح الجهاز المناعي.

التغذية يمكن أن يشكل دفاعاً ضد العدوى. حيثُ أن قرابة 10^{14} من الجراثيم طبيعياً تعيش على سطح الخلايا الظهارية بشكل تكافلي مع المضيف البشري. إنها تتنافس مع العضويات الصغيرة على الموارد النادرة مثل حيز العيش والعناصر الغذائية وتُنتج الحموض الدسمة و Bactericidins التي تثبط نموالعديد من العوامل الممرضية، بالإضافة لذلك، برهنت الأبحاث الأخيرة أن الجراثيم المتعايشة تساعد في تشكيل الاستجابة المناعية من خلال تحريض نظام محدد من الخلايا اللمفاوية التائية T–cells في الأمعاء الدقيقة. إن القضاء على الفلورا الطبيعيَة الناتج عن استخدام التغطية الخارجية بالصادات الحيوية يؤهّب للأخماج الانتهازية بواسطة عضويات مثل المطثيات العسيرة Clostridium difficile التي تستعمر بسرعة البيئة غير المحمية.الحواجز البنيوية المتشكلة ضد العدوى تكون فعالة للغاية، لكن في حال انهيار هذه الدفاعات بسبب جرع أو دخول عامل ممرض فإن الخلايا والبروتينات الذواية المحددة للجهاز المناعي الفطري سوف تتفعَل.

الخلايا البلعميّة phagocytes

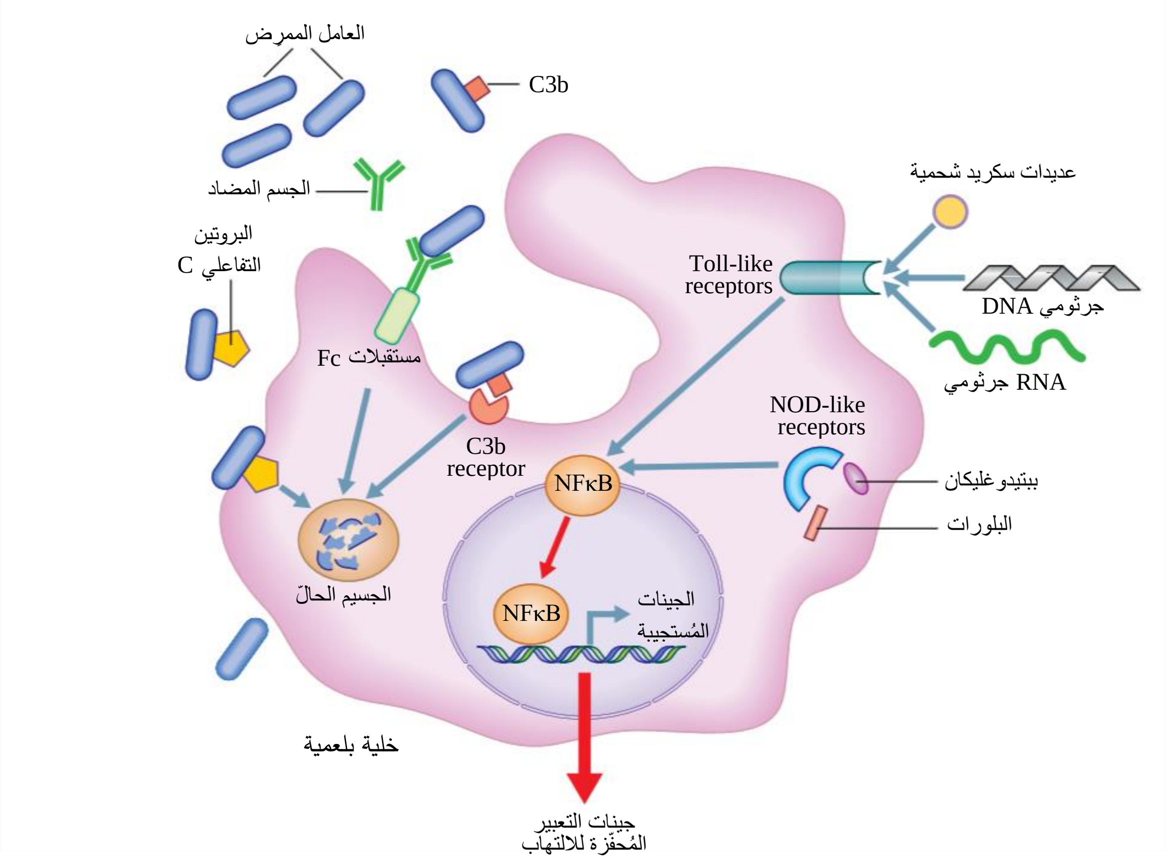
الخلايا البلعميّة (الخلايا الأكّالة) هي خلايا متخصّصة في ابتلاع وقتل العوامل الممرضة الصغيرة microorganisms وتنظيف الحطام الخلوي وأنقاض الأخماج، وتستطيع إنتاج جزيئات التهابية تُنظّم مكونات الجهاز المناعي الأخرى. وهي تشمل العدلات والوحيدات والبالعات، وهي هامة خاصةً للدفاع عن الجسم ضد العدوى الجرثومية والفِطرية. تمتلك الخلايا البلعميّة مجموعة واسعة من المستقبلات السطحيّة، تتضمّن مستقبلات التعرُّف حسبَ النمط pattern recognition receptors (PRRs) التي تتعرَّف على الجزيئات المُرافقة للعوامل المرضية pathogen–associated molecular patterns (PAMPs) الموجودة على العضويّات الغازيَة للجسم سامحةً لها بالتعرُّف عليها. مستقبلات التعرُّف تتضمّن مستقبلات شبيهة بالعبَّارة المروريّة Toll–like receptors

والمستقبلات الشبيهة ب nucleotide oligomerisation domain (NOD) والمستقبلات الشبيهة بالبروتين ومستقبلات المانوز mannose، وفي حين أنّ نمط الجزيئات الرابطة للخلايا المَرضيّة تشمل مختلف الجزيئات المَرضيّة غير الموجودة في الخلايا الثدييّة مثل مكوِّنات جدار الخليّة الجرثومية والدنا الجرثومي DNA و حبل الرنا الفيروسي RNAالمضاعف ، فإنَّ الخلايا البلعميّة قادرة على التعرُّف على الكائنات الدقيقة الممرضة من خلال مستقبلات نمط التعرُّف وحدها PRRs. وقد حسّنت عمليّة الطهاية opsonisation كثيراً من عمليّة الانغلاف engulfment للكائنات الدقيقة. وتتضمن الطهاية بروتينات الطور الحاد المُنتَجة من الكبد مثل بروتين C الارتكاسي وبروتينات المتمّمة. وتعمل الأجسام المُضادة التي ينتجها الجهاز المناعي المُكتسب أيضاً كطاهيات opsonins، إذ يرتبط كلاهما بالخلايا الممرضة والمستقبلات في الخلايا البلعميّة مشكلين جسر بين الاثنين لتسهيل البلعمة (**الشكل 4.2**). هذا ويتبَع بتدمير العوامل الممرضة داخل الخلايا وتفعيل توافقي للجينات المُحفّزة للالتهاب مُؤثِّرةً بذلك في توليد السيتوكينات المُحفّزة للالتهاب.

العدلات *neutrophils*

تُعرَف العدلات أيضاً بالكريات البيض مفصّصة النوى polymorfphonuclear leucocytes وهي مشتقّة من نخاع العظم وتجول بحريّة في الدم ، حياتها قصيرة فعمرها النصفي يصل ل6ساعات ، وتُنتَج بمعدّل 10 قوة 11 خلية باليوم . وظيفتها قتل الكائنات الدقيقة لتسهيل النقل السريع للخلايا في الأنسجة ولتضخيم الاستجابة المناعيّة غير النّوعية. تتوسَّط هذه الوظائف أنزيمات موجودة بالحبيبات والتي أيضاً توفِّر وسط داخل خلوي لقتل وحَل الكائنات الدقيقة. تمَّ التعرُّف على نوعين من الحبيبات: الحبيبات الأوليّة primary granules أو azorophil والحبيبات الأكثر عدداً الثانويّة أو النّوعيةsecondary granules . الحبيبات الأولية تحوي ميلوبيروكسيداز وأنزيمات أخرى هامة للقتل داخل الخلوي وهضم العوامل الممرضة المُبتلِعة. أمّا الحبيبات الثانوية تكون أصغر وتحوي جسيمات حالة lysozyme وكولاجيناز ولاكتوفرين والتي يمكن إطلاقها للوسط خارج الخلوي. إنّ إنتاج الأنزيمات يزداد عند الاستجابة للعدوى والتي يمكن معرفتها من خلال فحص لطاخة الحبيبات المكثّفة مجهريّاً والتي تُعرَف "بالتّحبُّب السُّمّي"toxic granulation . تؤدّي التغيّرات في الخلايا التالفة أو المصابة إلى إنتاج موضعي من الجزيئات الالتهابية والسايتوكينات. هذه السايتوكينات تُحفِّز إنتاج وإنضاج العدلات في نخاع العظم وإطلاقها في الدوران الدّموي. ويتم استنفار العدلات إلى مواقع محددة مصابة بالعدوى بواسطة عوامل جذب كيميائية مثل انترلوكين 8 (IL8) وعن طريق تنشيط البطانة الموضعيّة. ويُسهِّل التنظيم التصاعدي up regulation لجزيئات الالتصاق الخلوي على العدلات والخلايا البطانية من هجرتها. وإنّ عبور العدلات عبر مجرى الدم هو المسؤول عن الارتفاع في عدد العدلات الذي يحدث في العدوى المُبكّرة، فبمجرّد تواجدها داخل الأنسجة المصابة تقوم العدلات المُنشّطة بالبحث عن الكائنات الدقيقة الممرضة وتبتلعها. فيتمُّ وضعها بدايةً داخل حويصلات مرتبطة بالغشاء والتي تندمج مع الحبيبات السيتوبلازمية لتشكِّل الجسيمات الحالّة البلعميّة phagolysosome.

داخل هذه الحجرة المحمية يتمُّ قتل العُضيات من خلال مجموعة من المواد المؤكسِدة وغير المؤكسِدة. القتل بالأكسدة، معروف أيضاً باسم الهبّة التّنفسية respiratory burst يتواسطها معقّد انزيم نيكوتين أميد أدنين ثنائي نيكوتيد فوسفات NADPH الذي يحوِّل الأكسجين إلى أنواع الأكسجين التَّفاعليّة مثل بيروكسيد الهيدروجين وفوق الأكسيد superoxide التي تستطيع قتل الكائنات الدقيقة الممرضة. ويقوم إنزيم الميلوبيروكسيداز داخل العدلات بإنتاج حمض تحت الكلوريد وهو عامل مؤكسد قوي ومضاد للميكروبات. أمّا القتل غير المؤكسِد(غير المعتمد على الأكسجين) فيحدث من خلال إطلاق أنزيمات قاتلة للبكتريا bactericidal إلى داخل الجسيمات الحالّة البلعميّة phagolysosome. وإنّ كل إنزيم له طيف خاص ضد العوامل الممرضة ممّا يوفِّر تغطية واسعة ضد البكتريا والفطريات. بالإضافة لذلك تم التّعرّف مؤخراً على شكل من أشكال القتل المُتواسط بالعدلات وهو المحاصرة خارج


العامل الممرض
C3b
الجسم المضاد
البروتين التفاعلي C
مستقبلات Fc
C3b receptor
Toll-like receptors
عديدات سكريد شحمية
DNA جرثومي
RNA جرثومي
NOD-like receptors
ببتيدوغليكان
البلورات
NFκB
NFκB
الجينات المُستجيبة
الجسيم الحالّ
خلية بلعمية
جينات التعبير المُحفّزة للالتهاب

الشكل 4.2 البلعمة والطهي phagocytosis and opsonisation. يمكن زيادة البلعمة في الميكروبات عن طريق العديد من الطاهيات opsonins ، مثل البروتين التفاعلي C و الأجسام المضادة و بروتينات المتممة مثل C3b ، والتي تعزز قدرة الخلايا البلعمية على ابتلاع الكائنات الحية الدقيقة وتدميرها . الخلايا البلعمية تتعرف أيضًا على مكونات الميكروبات، مثل عديدات السكاريد الدهنية، والببتيدوغليكان، وDNA وRNA، مجتمعة كأنماط جزيئات مُرافقة للعوامل الممرضة (PAMPs). تعمل هذه على تنشيط مستقبلات التعرُّف النّمطي (PRRs) ، مثل المستقبلات الشبيهة بالعبَّارة المروريّة Toll–like receptorsوالمستقبلات الشبيهة ب (NOD) nucleotide oligomerisation domain ، والتي تعزز التعبير الجيني الالتهابي من خلال مسار العامل النووي كابا بيتا (NFkB). يمكن لحمض اليوريك والبلورات الأخرى أيضًا تعزيز الالتهاب عبر مسار NOD.

الخلوية المتواسطة بالعدلات NAT حيث تطلق العدلات المُفعّلة الكروماتين مع البروتينات الحبيبية مثل الايلاستاز لتشكيل مطرق خارج خلوي يرتبط مع بروتينات العوامل الممرضة، هذا يمكن أن يشل حركة الكائنات الدقيقة أو يقتلها دون الحاجة للبلعمة. وإنّ عملية البلعمة ومصيَدة العدلة الخارجية NETosis تستنفذ احتياطي غليكوجين العدلات وهذا يُتبَع بموت العدلة. عندما تموت الخلايا يتم إطلاق محتوياتها وتؤدي الانزيمات الحالّة إلى تحلل الكولاجين والمكوّنات الأخرى للنسيج الخلالي مما يساعد في جعل الأنسجة المجاورة مائعة liquefacation وإنّ تراكم عملية الموت والإماتة الخلوية للعدلات dead and daing يؤدي لتشكُّل القيح pus الذي يؤدي إلى تشكيل خراجةabscess في حال تراكمه المُفرط.

الوحيدات والبالعات الكبيرة monocytes and macrophages

تُعد الوحيدات سلائف للبالعات النسيجية وهي تتشكل في نقي العظم وتدخل الدورة الدموية. وشكِّل 5%من الكريات البيض. وهي تهاجر من مجرى الدم إلى الأنسجة المحيطة حيثُ تتمايز هناك إلى بالعات نسيجية وتُقيم ضمن الأنسجة لفترات طويلة. وثمّة أنواع تخصّصية للبالعات النسيجية مثل: خلايا كوبڤر في الكبد والخلايا السنخية في الرئة والخلايا المسراقية في الكلى والخلايا الدّبقيّة الصغيرة في الدماغ. وتشبه البالعات الكبيرة العدلات في كونها قادرة على بلعمة وقتل الكائنات

الدقيقة وأيضاً تلعب دور مهم في تضخيم وتنظيم الاستجابة الالتهابية (الإطار 4.1). وتكون هامّة خاصةً لمراقبة الأنسجة ومسحها الفوري محيطياً باستمرار بحثاً عن أي علامات تلَف نسيجي أو غزو للكائنات الدقيقة.

الخلايا التغصُّنيّة dendritic cell

الخلايا التغصُّنيّة هي خلايا متخصّصة في تقديم المستضد موجودة بالأنسجة المُتماسّة مع الوسط الخارجي كالجلد والأغشية المخاطية، يمكن العثور عليها أيضاً بشكل غير ناضج في عينات الدم. إنّها تتفحَّص البيئة المحيطة بحثاً عن مستضدات غريبة وبمجرَّد أن يتم تنشيطها فإنها تحمل المستضدات الجرثوميّة إلى العقد اللمفيّة الناحيّة حيثُ تتفاعل مع الخلايا التائيّة والبائية لبدء تشكيل استجابة مناعيَة مكتسبة.

4.1 وظائف البالعات الكبيرة

تضخيم الاستجابة الالتهابية

- تحفيز استجابة الطور الحاد من خلال إنتاجIL-1, IL-6
- تنشيط بطانة الأوعية الدموية (IL-1,TNF-)
- تحفيز نضج العدلات والانجذاب الكيميائيIL-1,IL-8
- تحفيز الانجذاب الكيميائي للوحيدات

قتل الكائنات الدقيقة

- البلعمة
- قتل الميكروبات من خلال آليات القتل المؤكسِدة وغير المؤكسِدة

التنظيف والصَّرْف والإصلاح

- تنظيف الخلايا المتنخِّرة والمتموِّتة
- تنظيف السموم والبقايا غير العضوية الأخرى
- إعادة تشكيل الأنسجة (الايلاستاز والكولاجينازو بروتينات المطرق الخلوي)
- التنظيم التخفيضي للسيتوكينات الالتهابية
- التئام الجروح وتشكُّل الندبات (IL-1,وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية وعامل نمو الخلايا الليفية)

الربط بين الجهاز المناعي الفطري والمكتسب

- تنشيط الخلايا التائيّة من خلال تقديم المستضد في شكل يمكن التعرُّف عليه
- السيتوكينات المشتقّة من الخلايا التائيّة تزيد من البلعمة و تنشّط التأثير القاتل للميكروبات للبالعات الكبيرة من خلال حلقة تلقيم راجع إيجابي

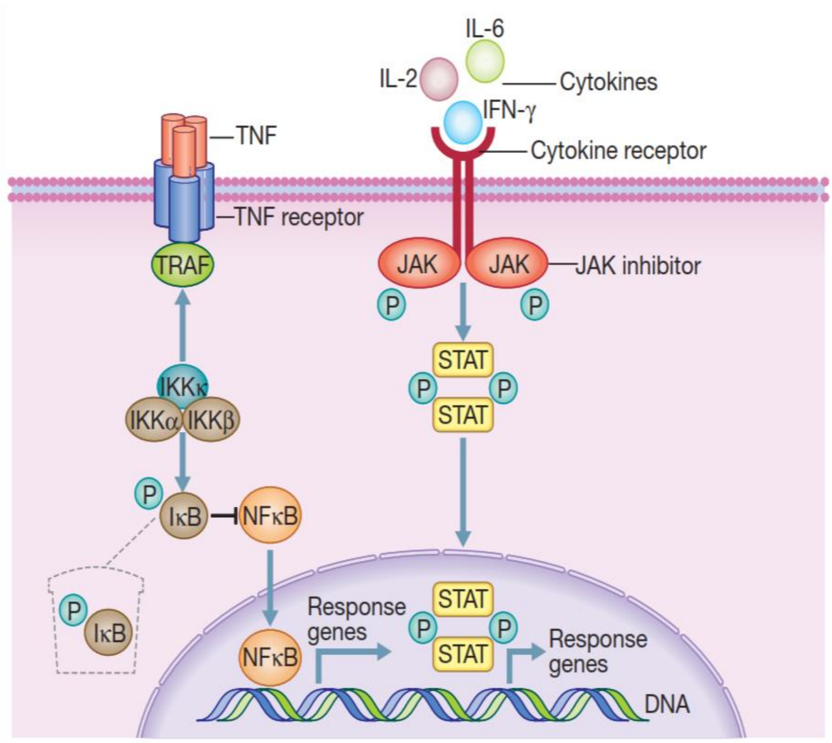
انترلوكين=IL، عامل النَّخر الورمي=TNF

السيتوكينات cytokines

تشير السيتوكينات إلى بروتينات تنتجها الخلايا المناعية وأنواع أخرى من الخلايا. أكثر من 100 نوع تم التعرُّف عليه. للسيتوكينات أدوار معقَّدة ومتداخلة في الاتصال الخلوي وتنظيم الاستجابة المناعية. وإنّ اختلافات طفيفة في إنتاج السيتوكينات لاسيما عند بدء الاستجابة المناعية يُمكن أن يكون لها تأثير كبير في الحصيلة النهائية.

ترتبط السيتوكينات بمستقبلات محددة على الخلايا الهدف وتُنشِّط مسارات الإشارات داخل الخلايا، في النهاية ستؤدّي لتغيرات في النّسخ الجيني والوظيفة الخلوية. يوضّح الشكل 4.3 مساران مهمان للإشارة. يتم تنشيط مسار العامل النووي كابا بيتاNFκB بواسطة عامل النخر الورمي TNFبواسطة أعضاء أخرى من عائلةNF T مثل المستقبل المُنشَّط النووي الرابط لكابا بيتا وبواسطة المستقبلات الشبيهة بالعبَّارة المروريّة والشبيهة بـNOD (انظر الشكل 4.2). يؤدي ارتباط أفراد عائلة TNF مع المستقبلات إلى تثبيط الكابا B كيناز IKK المركب عبر ثلاث بروتينات يتم ربطها للمستقبل بواسطة البروتينات المرتبطة بمستقبلات (TNF TRAF)) وتنشيط IKK يؤدّي بدوره إلى فسفرة مثبّط العامل النووي بروتين كابا بيتا iKb مما يتسبب في تدهورها، والسماح لـ NFkB بالانتقال للنواة وتنشيط جينات النّسخ.

إن انزيم الجانوس كيناز Janus kinase والتراجم والمُنشّطات الخاصة بنسخ المسار JAK-STAT لها دور هام بترجمة الإشارات تلخاصة بالعديد من مستقبلات السيتوكينات كثل IL_2 و IL_6 والغاما انترفيرون وتحتشج إنزيمات JAK على البروتينات الخاصة بالمستقبِل داخل الخلايا بحيث يتم فسفرتها. هذا بدوره يؤدي لفسفرة مسار الترّميز STAT الذي ينتقل للنواة وينشِّط جينات النّسخ وبالتالي تغير الوظيفة الخلوية. الوظائف والأمراض المتعلّقة بالعديد من السيتوكينات موضحة في (الإطار 4.2). تُستخدم الآن مثبّطات السيتوكين بشكل روتيني في علاج أمراض المناعة الذاتية ومعظمها من الأجسام المُضادة وحيدة النسيلة



الشكل 4.3 مسارات إشارات السيتوكينات والاستجابة المناعية. السيتوكينات تنظِّم الاستجابة المناعية من خلال الارتباط بمستقبلات نوعية تفعّلُ مختلف مسارات الإشارة داخل الخلوية .تم توضيح اثنان من هذه المسارات،في حيثُ أظهر الشكل السابق (٤_٢) أفراد عائلة TNF والمستقبلات الشبيهة بالعبَّارة المروريّة Toll-like receptors والمستقبلات الشبيهة ب NOD عبر مسار إشارة العامل النووي كابا بيتاNFkB. العديد من السيتوكينات الأخرى بما في ذلك الانترفيرونات IL-6 ,IL-2, interferons تستخدم janus-kinase محوِّل الإشارة ومُنشِّطات النّسخ، الخاصة بمسار JAK-STAT لتنظيم الوظيفة الخلوية . (انظر للنص لمزيد من التفاصيل). ikb: مثبِّط لكابا ليتا، kki: كابا بيتا كيناز، p: فسفرة بروتين الإشارة، TRAF: العامل المرتبط بمستقبل العامل المُنخِّر الورمي).

للسيتوكينات أو مستقبلاتها. بالإضافة إلى أنّه تم تطوير مثبطات جزيئية صغيرة تثبّط مسارات الإشارة داخل الخلوية التي تستخدمها السيتوكينات. وتشمل هذه مثبطات الجانوس كيناز مثل janus kinase inhibitors tofacitinib and baracitinib المُستخدمة في التهاب المفاصل الروماتيدي ، ومثبِّط التيروزين كيناز مثل imatinib الذي يُستخدم في ابيضاض الدم النّخاعي المزمن CML

الانتغرينات integrins

الانتغرينات هي بروتينات عبر الغشاء الخلوي تلعب أدواراً مهمة في التفاعلات بين خلية وخلية وبين الخلية والمطرق الخلوي matrix وتتواسط التصاق الخلية بالمطرق المحيط بها وتقوم بنقل الإشارة الخلوية أيضاً والمساعدة في هجرة الخلايا وقد دُرِس دور الانتغرينات في قسم أمراض المناعة الذاتية بشكل مُفصَّل. وإنّ العلاج الموجِّه بأضداد ضد الانتغرين α4 المأشوب Anti humanised α4 recombinant مثل ناتاليزوماب natalizumab هو علاج فعّال للتصلّب المتعدد multiple sclerosis والذي يعمل عن طريق منع الخلايا المناعية من اجتياز البطانة الوعائية والدخول للجهاز العصبي المركزي.

جهاز المتمِّمة the complement

يتكون جهاز المتممة من مجموعة أكثر من 20 بروتين منظمة بإحكام ، مرتبطة وظيفيًا تعمل على تعزيز الالتهاب و التّخلُّص من مُسبّبات الأمراض الغازية. يتم إنتاج تلك البروتينات في الكبد وتكون عندها بشكلها غير النشط. عندما يتم تنشيط جهاز المتممة، فإنه يطلق شلالًا بيولوجيًا مضخمًا سريعًا مشابهًا للحركة في شلال التخثر. وهناك ثلاث آليات يمكن من خلالها لشلال جهاز المتممة أن يتفعَّل (الشكل 4.4).

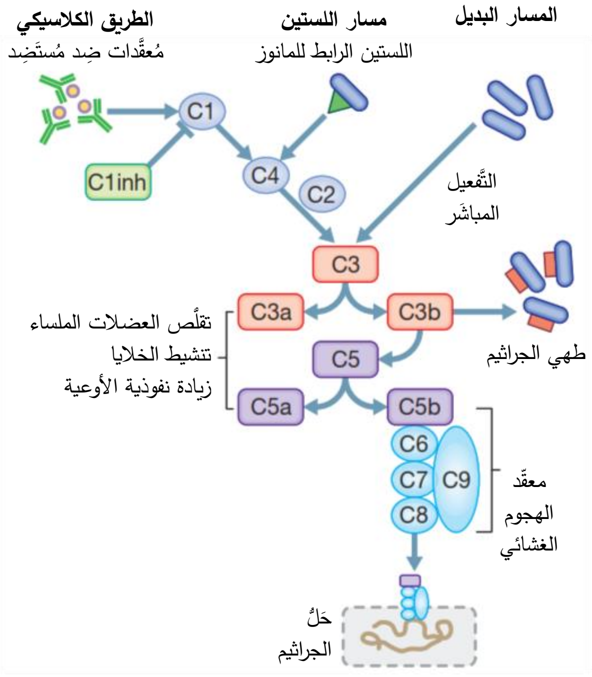
- يتفعَّل المسار البديل مباشرة عن طريق ارتباط c3 بمكونات جدار الخليّة الجرثومية مثل عديد السكاريد الدهني للجراثيم سالبة الغْرام و teichoic حمض التيكوئيك في الجراثيم موجبة الغْرام
- يبدأ المسار الكلاسيكي عندما يرتبط اثنان أو أكثر من الأجسام المُضادة ل IgM و IgG بالمستضد. إنّ التغيُّر التكويني المُرافق يعرض مواقع رابطة للأجسام المضادة للبروتين الأول في الطريق الكلاسيكي الذي هو C1 وهو جزيء متعدد الرؤوس يمكنه ربط حتى ستة جزيئات من

4.2 السيتوكينات المهمة في التنظيم والاستجابة المناعية

السيتوكين	المصدر	وظائفه	المعالجات البيولوجية
انترفيرون ألفاαIFN−	خلايا لمفاوية تائية والبالعات الكبيرة	- نشاط مضاد للفيروسات −ينشِّط الخلايا القاتلة الطبيعية والخلايا التائيّة d8⁺c والبالعات الكبيرة	αIFN− المؤشَّب يُستخدم في التهاب الكبد c hepatitis cوبعض الأورام الخبيثة
انترفيرون غاما IFN-y	خلايا لمفاوية تائية والخلايا القاتلة الطبيعية	−يزيد النشاط المضاد للميكروبات للبالعات الكبيرة −يُنظِّم إنتاج السيتوكين بواسطة الخلايا التائيّة والبالعات الكبيرة	يستخدم في الورم الحبيبي المزمن
العامل المُنخِّر للورم αTNF−	بالعات كبيرة وخلايا قاتلة طبيعية وخلايا أخرى تتضمّن لمفاويات تائية	−طليعة للالتهاب −يزيد من التعبير عن السيتوكينات الأخرى وجزيئات الالتصاق −يُسبب الموت الخلوي المبرمج لبعض الخلايا المستهدفة −سام مُباشر للخلايا	مثبطات αTNF−تُستخدم في التهاب المفاصل الروماتيدي و الداء المعوي لالتهابي والصُّداف وفي الكثير من الحالات الالتهابية الأخرى
انترلوكين ١ IL−1	بالعات كبيرة وعدلات	−تُحفِّز تجنيد العدلات، الحمى، والخلايا التائيّة وتُنشِّط البلاعم كجزء من الاستجابة الالتهابية	مثبطات IL−1 تستخدم في التهاب المفاصل الروماتيدي الجهازي عند الأطفال juvenile rheumatoid arthritis, وفي متلازمات الحمّى الدّورية والنُّقرُس الحاد acut gout
IL-2	الخلايا التائيّة cd4+	يُحفِّز تكاثر وتمايز الخلايا التائيّة النوعية لمستضد معيّن	
IL-4	الخلايا التائية إيجابية 4cd	يحفز نضج الخلايا البائية والتائية وإنتاج الأجسام المُضادة للغلوبولين المناعي Ige E	تستخدم الأجسام المُضادة لمستقبلات IL−4في التهاب الجلد التأتُّبي الشديد
IL-6	وحيدات وبالعات كبيرة	يحفّز تجنيد العدلات والحمى وتنشيط الخلايا التائيّة والبالعات كجزء من الاستجابة الالتهابية ويُحفِّز تمايُز الخلايا البائية إلى خلايا بلازمية	تستخدم الأجسام المُضادة لمستقبل IL−6في التهاب المفاصل الروماتيدي
IL-12	وحيدات وبالعات كبيرة	−يُحفِّز إطلاق αTNF γINF-, αINF-,− بواسطة الخلايا التائيّة −ينشِّط الخلايا القاتلة الطبيعية	يستخدم الجسم المُضاد للوُحَيدة p40من IL−12في الصُّداف والتهاب المفاصل الصَّدفي
IL-17	خلايا لمفية تائية مساعدة Th−17والقاتلة الطبيعية kN وخلايا لمفية تائية قاتلة NK-T cells	−السيتوكين هذا طليعة للالتهاب −يساهم في مناعة الغشاء المخاطي والسيطرة على الممرضات الخارج خلوية والتآزر مع-IL 1, TNF	الجسم المضاد ل IL−17يستخدم في الصُّداف والتهاب المفاصل الصّدفي والتهاب الفقار اللاصق ankylosing spondylitis
IL-22	خلايا لمفاوية تائية مساعدة Th17 cells	تحريض تكاثر الخلايا الظهارية والبروتينات المضادة للميكروبات في الخلايا الكيراتينية	
غلوبولين مناعي الخلايا = IgE، القاتلة الطبيعية = NK			

الأجسام المُضادة. وحالما يرتبط رأسان أو أكثر لجزيئات C1 مع الأجسام المُضادة فإنَّ الشلال الكلاسيكي يتفعَّل. هناك مُثبِّط مهم للمسار الكلاسيكي هو مثبّطc1 c1inh تم توضيحه في الشكل 4.4.

- أمّا مسار الليستين lectin يتفعَّل مباشرةً عبر الارتباط المباشر بين الليستين الرابط للمانوز مع الكربوهيدرات الموجودة على سطح الخلايا الممرضة. هذا يُشابه ارتباط c1 مع المعقدات المناعية والذي يُنبّه مباشرةً الطريق الكلاسيكي بما يتكفَّل بتشكيل المعقدات المناعية. في النتيجة يؤدي تنشيط المُتممة عبر أي من الطرق السابقة إلى تفعيل C3 هذا بدورِه ينشِّط المسار المشترك النّهائي الذي تتجمَّع فيه بروتينات المتمِّمة c5 و c9 لتشكل معقّد الهجوم الغشائي MAC. هذا يمكن أن يثقب جدار الخليّة مما يؤدي لحَل تناضحي للخلايا المُستهدفة. هذه الخطوة مهمّة خاصةً للدفاع عن الجسم ضد الجراثيم المُمَحفَظة encapsulated bacteria مثل أنواع النيسيريا والمستدمية النَّزلية.



الشكل ٤.٤ مسارات المتمِّمة. يتم تنشيط المسار الكلاسيكي عن طريق ربط معقدات الجسم المضاد – المستضد بـ C1 ولكن يتم تثبيطه بواسطة C1 مثبط (C1inh)، في حين أنّ اللستين الرابط للمانوز ، والذي هو جزيء كبير يرتبط بالكائنات الحية الدقيقة المختلفة ينشِّط المسارعن طريق ربط C4. يمكن للبكتيريا تنشيط المسار مباشرة من خلال C3، الذي يلعب دورًا محوريًا في تنشيط المتمِّمة من خلال الثلاثة مسارات.

إنّ أشكال المتمِّمة المُتَولِّدة من تفعيل شلال المتمِّمة يُمكن أيضاً أن تعمل كطاهيات opsonins، مما يجعل الكائنات الدقيقة أكثر عِرضة للبلعمة بواسطة البالعات الكبيرة و العدلات (انظر الشكل 4.2) بالإضافة لذلك تعدُّ عوامل جذب كيميائية تحضُّ عل جذب الكريات البيض لمواقع الالتهاب. بعض الشُّدَف fragments تعمل كسموم تأقيّة ترتبط مع مستقبلات المتممة على الخلايا البدينة مُطلِقةً الهيستامين ليزيد النّفوذية الوعائية. تساعد منتجات المتمِّمة المُنشَّطة أيضاً على استهداف المعقّدات المناعية من قِبل الخلايا المُقدّمة للمستضد وبذلك تُؤمِّن رابط بين جهاز المناعة الفطري والمكتسب. أخيراً تعمل منتجات المتمِّمة المُنشَّطة على إذابة المعقّدات المناعية التي أدت إلى تفعيل جهاز المتمِّمة مُقلِّلَةً بذلك من الضرر على الأنسجة المحيطة.

Eculizumab هو جسم مضاد وحيد النسيلة موجّه ضد جزيء المتمم المركزي c5، تم تطويره للاستخدام العلاجي في بيلة الهيموغلوبين الانتيابية الليلية والمتلازمة الانحلالية اليورمائية غير النموذجية. تمّ الإبلاغ عن حدوث عدوى غازية بالمكورات السحائية meningococcal نتيجة استخدام eculizumab، وهذا ما سلط الضوء على أهمية جهاز المتممة في منع هذه الالتهابات.

الخلايا البدينة والقاعديّة mast cells and basophils

الخلايا البدينة والخلايا القاعدية هي خلايا مشتقة من نخاع العظم تلعب دور رئيسي في اضطرابات الحساسية. وتتواجدالخلايا البدينة في الغالب في الأنسجة المعرضة للبيئة الخارجية ، مثل الجلد والأمعاء ، بينما تجول الخلايا القاعدية في الدم المحيطي ويتم استدعاؤها إلى الأنسجة استجابة للالتهاب. كلاهما يحتوي على حبيبات سيتوبلازمية كبيرة تشتمل على مواد مُنشّطة للأوعية الدموية مثل الهيستامين (انظر الشكل 4.14). تُظهر الخلايا البدينة والقاعديّة مستقبلات IgE على سطحها، والتي تقوم بربط الجسم المضاد IgE. عند مواجهة مستضد معين، تقوم الخلية بإطلاق الهيستامين ووسائط أخرى موجودة داخل الحبيبات مع اصطناع وسائط إضافية، بما في ذلك الليكوترين

والبروستاجلاندين والسيتوكينات. ويبدأ شلال الالتهاب بزيادة تدفق الدم وزيادة النّفوذية للأوعية الدموية المحلية، ويحفز تقلص العضلات الملساء، ويزيد الإفراز على الأسطح المخاطية.

الخلايا القاتلة الطبيعية natural killer cells

الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) هي خلايا ليمفاوية حبيبية كبيرة تلعب دور رئيسي في الدفاع ضد الأورام والفيروسات. وهي تظهر ميزاتٍ لكلٍ من الجهاز المناعي التكيفي والفطري من حيث أنها تشبه من الناحية الشكلية الخلايا الليمفاوية وتتعرَّف على روابط مماثلة، لكنها ليست نوعية للمستضد ولا يمكن أن تولد ذاكرة مناعية. تمتلك الخلايا القاتلة الطبيعية عن مجموعة متنوعة من مستقبلات على سطح الخلية، بعضها محفز وبعضها مثبّط. ويبقى تفعيل المستقبلات المثبطة بشكل دائم حيث أنها تتعرف على مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) التي يتم تحملها الخلايا ذات النواة الطبيعية، مما يمنع الهجوم عليها بوساطة الخلايا القاتلة الطبيعية، في حين أن مستقبلات التحفيز تتعرف على الجزيئات المتواجدة على سطح الخلايا التّالفة (المُتأذية) وهذا يسمح للخلايا القاتلة الطبيعية أن تظل مسالمة للخلايا السليمة ولكن ليس للخلايا المُتأذية. عندما تصبح الخلايا مصابة بالفيروسات أو تَخضع لتغيُّر خبيث، يتم تنظيم التعبير عن جزيئات HLA class I على سطح الخلية. و هذه آلية مهمة تتهرب من خلالها هذه الخلايا من الاستجابة للخلايا اللمفاوية التائية التكيفية. في هذا الظرف، ومع ذلك، تصبح دفاعات الخلايا القاتلة الطبيعية مهمة، حيثُ التنظيم التخفيضي لـ HLA الفئة الأولى تُلغي الإشارات المثبطة التي تمنع عادة تنشيط NK.

النتيجة النهائية، هي هجوم NK على الخلية المستهدفة غير الطبيعية. يمكن أيضًا تنشيط الخلايا القاتلة الطبيعية عن طريق ربط المعقّد ضد–مستضد بالمستقبلات السطحية. هذا يساعد على ارتباط الخليّة NK بهدفها بطريقة مماثلة لعملية الطهي وهو ما يُعرف باسم السمية الخلوية المعتمدة على الجسم المضاد ِ(ADCC). يمكن لخلايا NKالمُنشَّطة قتل أهدافها بطرق مختلفة. فهي تُفرِز البروتينات الصانعة للثقوب مثل البيرفورين الذي يؤثر في غشاء الخلية المستهدفة، وإنزيمات أخرى حالة للبروتين تسمى الجرانزيمات granzymes في الخلية المستهدفة، والتي تسبب موت الخلايا المبرمج. بالإضافة إلى ذلك، تنتج خلايا NK تنتج مجموعةً متنوعة من السيتوكينات مثل ألفاTNF– وIFN–γ، والتي لها تأثيرات مباشرة مضادة للفيروسات والأورام.

الجهاز المناعي المُكتسب The adaptive immune system

يفشل الجهاز المناعي الفطري في توفير حماية فعالة ضد مُسبِّبات الأمراض الغازية، بينما يمتلك فإنّ جهاز المناعة التكيفي قابلية التحرُّك (انظر الشكل 4.1). وله ثلاث خصائص رئيسية:

- يتميز بنوعيّة رائعة ويمكنه التمييز بين الاختلافات الصغيرة جدًا في التركيب الجزيئي.
- إنه شديد التكيُّف ويمكن أن تستجيب لعدد غير محدود من الجزيئات.
- يمتلك ذاكرة مناعية حيث أن التغيرات التي يُحدثها المستضد عبر التنشيط الأولي تسمح باستجابةٍ مناعيةٍ فعالّة أكثر في المواجهات التالية.

هناك نوعان من الأذرع الرئيسية للاستجابة المناعية التكيفية. وهي المناعة الخلطية التي تتضمّن إنتاج الأجسام المضادة من قبل الخلايا اللمفاوية والبائية، والمناعة الخلوية التي تنطوي على تنشيط الخلايا اللمفاوية التائية، التي تَصنَع وتُطلِق السيتوكينات التي تؤثّر على الخلايا الأخرى بالإضافة إلى قيامها بقتل الخلايا الهدف بشكل مباشر. وكلا الذراعين يتفاعلان بشكل وثيق مع بعضهما البعض ومع مكونات نظام المناعة الفطري لتعظيم فعالية الاستجابة مناعية.

الأعضاء اللمفاوية lymphoid organs

تشارك الأعضاء اللمفاوية الأولية في تطوير الخلايا الليمفاوية. وهي تشمل نخاع العظم، حيث تتمايز الخلايا اللمفاوية T و B عن الخلايا الجذعية المكونة للدم حيث تنضج الخلايا الليمفاوية البائية في نقي العظم، أمّا الغدة الصعترية، فهي موقع نضج الخلايا التائية (انظر الشكل 4.1). بعد النضج، تهاجر الخلايا الليمفاوية إلى الأعضاء

اللمفاوية الثانوية، والتي تشمل الطحال والعقد الليمفاوية والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالغشاء المخاطي. حيثُ أن الأخيرة تجهز وتُركِّز المواد الغريبة وهي المواقع الرئيسية للتفاعل بين الخلايا اللمفاوية المُستجدة والكائنات الحية الدقيقة.

الغدة التيموسيّة the thymus

الغدة الصعترية هي بنية ذات فصين تقع في المنصف الأمامي،وهي مُنظَّمة في مناطق قشرية ولبيةcortical and medullary areas. القشرة ذات كثافة عدَديّة عالية بالخلايا التائية غير الناضجة التي تهاجر إلى اللبّ للخضوع للاختيار والنضج. تكون التوتة أكثر نشاطاً في فترة الجنين وحديثي الولادة، وتضمحلُ وتلتَوي بعد البلوغ. ويَرتبط فشل نموّها بالنقص المناعي الكبير للخلايا التائية. أمّا الاستئصال الجراحي للغدة الصعترية في مرحلة الطفولة (عادة أثناء جراحة القلب الكبرى) لا يرتبط بضعف مناعي كبير.

الطّحال the spleen

الطحال هو أكبر الأعضاء اللمفاوية الثانوية. إنه فعّال للغاية في تصفية الدم وهو موقع مهم لبلعمة كريات الدم الحمراء الهرِمة والبكتيريا والمعقّدات المناعية والحطامات الأخرى، ويقوم بإنتاج الأجسام المضادة. وهو مهم للدفاع ضد الجراثيم المُمحفَظة، والأفراد الذين لايملكون طحال asplenic مُعرَّضون لخطر الإصابة الشديدة بالعقديات الرئوية streptococcus pneumoniaeوعدوى المستدمية النزلية H.influenzae انظر (الإطار 4.5)

العُقد اللمفيّة lymphoid nodes

تُساعد هذه العُقد في زيادة التعرُّض للسائل اللمفاوي في مواقع الاتصال الخارجي، وهي منظمة بدرجة عالية (الشكل 4.1)

- تحتوي القشرة على جُريبات أولية لمفاوية وهي موقع تفاعلات الخلايا اللمفاوية البائية. وعندما تواجه الخلايا البائية مستضدًا، فإنها تخضع لتكاثر مكثف، فتُشكِّل المراكز المُنتشة germinal centers.
- القشرة المحيطيّة paracortex غنية بالخلايا اللمفاوية التائية والخلايا المتغصنة.
- اللب هو الموقع الرئيسي لإفراز الأجسام المضادة من قبل الخلايا البلازمية.
- يوجد داخل اللب العديد من الجيوب التي تحتوي على أعداد كبيرة من البالعات الكبيرة.

الأنسجة اللمفاوية المُرتبِطة بالغشاء المخاطي mocosa–associatied lymphoid tissue MALT

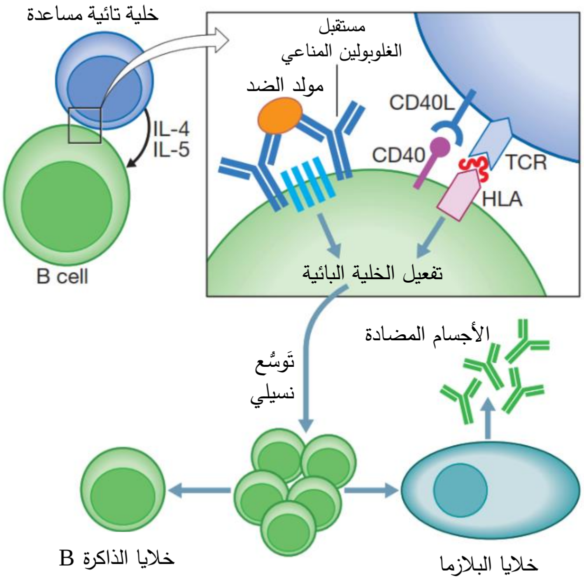
يتكون النسيج الليمفاوي المرتبط بالغشاء المخاطي MALT من توزّع مُنتشِر للخلايا اللمفاوية و الجُريبات الموجودة على طول السطوح المخاطية. لها وظيفة مشابهة للعُقَد اللمفاوية الأكثر تنظيمًا وتغليفًا. وهي تشمل اللوزتين والنّاميات adenoids ولطخات باير في الأمعاء الدقيقة.

الأوعية اللمفاوية lymphatics تَتّصل الأنسجة اللمفاوية بشبكة من الأوعية اللمفاوية، مع ثلاث وظائف رئيسية وهي: توفير الوصل بين العقد الليمفاوية، وعودة السائل الخلالي إلى الجهاز الوريدي، ونقل الدهون من الأمعاء الدقيقة إلى مجرى الدم (انظر الشكل 14.13). تبدأ الأوعية اللمفاوية كأوعية شعرية ذات نهاية عوراء، والتي تجتمع معاً لتشكيل القنوات اللمفاوية، التي بدورها تدخل وتخرج من الغدد اللمفاوية كقنوات واردة وصادرة، على التوالي والتي تتجمّع سويةً وتصب في القناة الصدرية التي تصب في الوريد تحت الترقوة. قد تكون الأوعية اللمفاوية عميقة أو سطحية، لكنّها تَتبَع توزيع الأوعية الدموية الرئيسية.

المناعة الخلطية

تعمل المناعة الخلطية بتواسط الخلايا الليمفاوية البائية، والتي تتمايز عن الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظام. وتتمثل وظائفها الرئيسية في إنتاج الأجسام المضادة والتفاعل مع الخلايا التائية، ولكنها تشارك أيضاً في عرض وتقديم المستضد. يمكن العثور على الخلايا الليمفاوية B الناضجة في نقي العظام، والأنسجة اللمفاوية، والطحال، وبدرجة أقل، في مجرى الدم. الخلايا الليمفاوية البائية تمتلك مستقبل غلوبولين مناعي فريد على سطح خلاياها، مستقبل الخلية B،

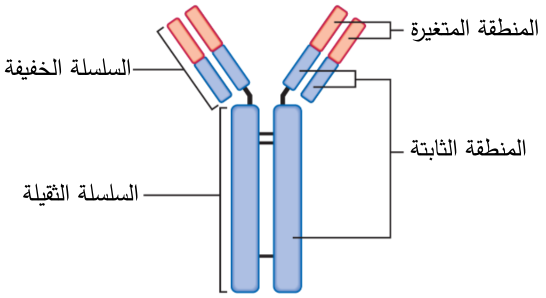
والذي يرتبط بأهداف مستضدية قابلة للذوبان (الشكل 4.5). عادة ما تحدث المواجهات مع المستضد داخل العقد الليمفاوية. إذا تم تزويد الخلايا السيتوكينية المناسبة وإشارات أخرى من الخلايا اللمفاوية التائية القريبة، فإن الخلايا البائية الخاصة بالمستضد تستجيب عن طريق التكاثر السريع في عملية تعرف باسم التوسع النسيلي (الشكل 4.5). ويصاحب ذلك سلسلة معقدة للغاية من عمليات إعادة الترتيب الجينية المعروفة باسم فرط الطفرة الجسدية، والتي تولد مجموعات من الخلايا البائية التي تمتلك مستقبلات ذات إلفة أكبر للمستضد من الخلايا البائية الأصلية. تتمايز هذه الخلايا إما إلى خلايا ذاكرة طويلة العمر، والتي توجد في العقد الليمفاوية، أو خلايا البلازما، التي تنتج الجسم المضاد. تسمح خلايا الذاكرة بإنتاج استجابة أسرع وأكثر فاعلية عند التعرض اللاحق لهذا العامل الممرض.



الشكل 4.5 تنشيط الخلايا البائية. يبدأ تنشيط الخلايا البائية من خلال ارتباط مستضد بمستقبلات الغلوبولين المناعي على سطح الخلية. لكي يستمر التنشيط، يلزم أيضاً التفاعل مع الخلايا التائية المساعدة، مما يوفر إشارات إضافية من خلال ربط CD40 ligand (CD40) بـ CD40 ؛ تفاعل بين مستقبلات الخلايا التائية (TCR) والببتيدات المستضدية المعالجة التي تقدمها جزيئات مستضد الكريات البيض البشرية (HLA) على سطح الخلية البائية ؛ والسيتوكينات التي تطلقها الخلايا التائية المساعدة. تخضع الخلايا البائية النشطة بالكامل لتوسيع نسيلي مع تمايز نحو خلايا البلازما التي تنتج الجسم المضاد. بعد التنشيط، يتم إنشاء خلايا الذاكرة التي تسمح باستجابات الأجسام المضادة السريعة عند مواجهة نفس المستضد في مناسبة ثانية. (CD = مجموعة التمايز ؛ IL = إنترلوكين).

الغلوبيولينات المناعية

تلعب الغلوبيولينات المناعية (Ig) دوراً مركزياً في المناعة الخلطية. وهي بروتينات قابلة للذوبان تنتجها خلايا البلازما وتتكون من سلسلتين ثقيلتين وسلسلتين خفيفتين (الشكل 4.6). تحدد السلسلة الثقيلة فئة الجسم المضاد أو النمط المتماثل، مثل IgG أو IgA أو IgM أو IgE أو IgD. توجد أيضاً فئات فرعية من IgG و IgA. يتم التعرف على مولد الضد من خلال مناطق ارتباط مولد الضد (Fab) لكل من السلاسل الثقيلة والخفيفة، بينما يتم تحديد عواقب ارتباط الجسم المضاد من خلال المنطقة الثابتة للسلسلة الثقيلة (Fc) (الإطار 4.3). الأجسام المضادة لها وظائف عديدة. إنها تُسهّل عملية البلعمة الخلوية من خلال العمل كمواد طاهية (مُشَهِّيات) (انظر الشكل 4.2) وتُسهّل قتل الخلايا بواسطة الخلايا السامة للخلايا، وخاصة الخلايا القاتلة الطبيعية NK عن طريق السمية الخلوية المعتمدة على الأجسام المضادة. يمكن أن يؤدي ارتباط الأجسام المضادة بالمستضد إلى تنشيط سبيل المتممة التقليدي (انظر الشكل 4.4). بالإضافة إلى ذلك، يمكن للأجسام المضادة تحييد النشاط البيولوجي لمستضدها المستهدف بشكل مباشر. هذه سمة مهمة بشكل خاص للأجسام المضادة IgA، والتي تعمل في الغالب على الأسطح المخاطية. تتميز الاستجابة المناعية الخلطية بالذاكرة



الشكل 4.6 بنية جزيء الغلوبولين المناعي (الجسم المضاد). المنطقة المتغيرة مسؤولة عن ارتباط المستضد، في حين أن المنطقة الثابتة يمكن أن تتفاعل مع مستقبلات الغلوبولين المناعي الظاهرة على سطح الخلايا المناعية.

جدول 4.3 فئات وخصائص الجسم المضاد

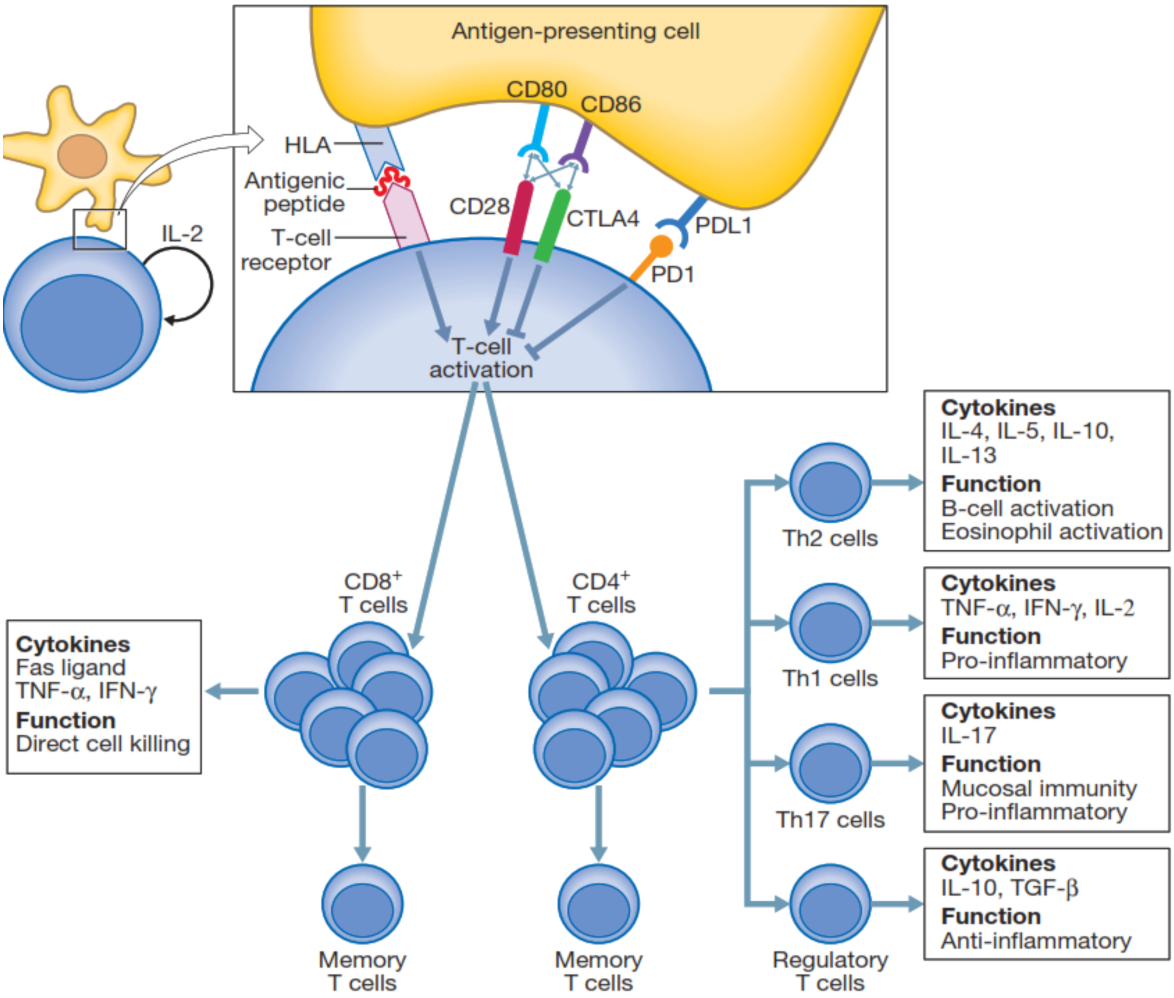
الجسم المضاد	التركيز في مصل البالغين	تفعيل المتممة*	Opsonisation عملية الطهي	التواجد في الإفرازات الخارجية	خصائص أخرى
IgG	6.0–16.0 g/L	gG1 +++ IgG2 + IgG3 +++	IgG1 ++ IgG3 ++	++	أربع فئات فرعية: IgG1، IgG2، IgG3، IgG4 موزعة بالتساوي بين الدم والسائل خارج الخلية، ويتم نقلها عبر المشيمة، IgG2 مهم بشكل خاص في الدفاع ضد مستضدات العديدات السكرية.
IgA	1.5–4.0 g/L	–	–	++++	فئتان فرعيتان: IgA1 و IgA2 فعالان للغاية في معادلة السموم وهذا الغلوبولين مهم بشكل خاص على الأسطح المخاطية
IgM	0.5–2.0 g/L	++++	–	+	فعالة للغاية في تراص مسببات الأمراض
IgE	0.003–0.04 g/L	–	–	–	ترتبط الغالبية العظمى من IgE بالخلايا البدينة والخلايا القاعدية والحمضات. مهم في أمراض الحساسية والدفاع ضد عدوى الطفيليات
IgD	Not detected	–	–	–	الوظيفة في تطوير الخلايا البائية

المناعية، حيث يتم تحسين استجابة الجسم المضاد للتعرضات المتتالية لمولد الضد نوعياً وكمياً مقارنة مع التعرض الأول. عندما يتم تنشيط الخلايا الليمفاوية B غير المحفزة أو "البِكر" مسبقاً بواسطة مستضد، فإن أول جسم مضاد يتم إنتاجه هو IgM، والذي يظهر في المصل بعد 5–10 أيام. ثم اعتماداً على المحفزات الإضافية التي توفرها الخلايا اللمفاوية التائية، يتم إنتاج فئات الأجسام المضادة الأخرى (IgG و IgA و IgE) بعد أسبوع إلى أسبوعين. إذا تم إعادة تعريض خلية الذاكرة B لاحقاً لنفس المستضد، فإن الفترة الزمنية الفاصلة بين التعرض وإنتاج الجسم المضاد تنخفض إلى 2–3 أيام، وتزداد كمية الجسم المضاد المنتج، وتهيمن على الاستجابة الأجسام المضادة IgG عالية الإلفة. علاوة على ذلك، وعلى عكس استجابة الجسم المضاد الأولية، لا تتطلب استجابات الجسم المضاد الثانوية تواسطاً إضافياً من الخلايا اللمفاوية التائية. وهذا يسمح بالتوليد السريع لاستجابات نوعية للغاية عند إعادة التعرض لعامل ممرض وهذه الآلية مهمة في فعالية اللقاح.

المناعة الخلوية

تعمل المناعة الخلوية بتواسط الخلايا اللمفاوية التائية، والتي تلعب أدواراً مهمة في الدفاع ضد الفيروسات والفطريات والبكتيريا داخل الخلايا. كما أنها تلعب دوراً مهماً في تنظيم المناعة، من خلال ترتيب وتنظيم استجابات المكونات الأخرى لجهاز المناعة. تتمايز الخلايا اللمفاوية التائية عن الخلايا الجذعية المكونة للدم في نقي العظام ويتم تصديرها إلى الغدة الصعترية عندما لا تزال غير ناضجة (انظر **الشكل 4.1**). تُعبّر الخلايا التائية الفردية عن مستقبلات فريدة عالية النوعية تجاه مستضد واحد.

تخضع الخلايا التائية داخل الغدة الصعترية لعملية اختيار صارمة لضمان تدمير الخلايا ذاتية التنشيط. تترك الخلايا الليمفاوية التائية الناضجة الغدة الصعترية وتتوسع لتعيش أعضاء أخرى في جهاز المناعة. تم تقدير أن الفرد الواحد يمتلك 10^7–10^9 من الخلايا المستنسخة من الخلايا التائية، ولكل منها مستقبل فريد على سطح الخلايا التائية، مما يضمن تغطية جزئية على الأقل لأي مستضد قد تواجهُ. على عكس الخلايا البائية، لا تستطيع الخلايا التائية التعرف على مستضدات البروتين السليمة في شكلها الأصلي. بدلاً من ذلك، يجب تقسيم البروتين إلى ببتيدات مكونة بواسطة الخلايا العارضة للمستضد لتقديمها إلى الخلايا اللمفاوية التائية


Antigen-presenting cell
CD80
CD86
HLA
Antigenic peptide
T-cell receptor
CD28
CTLA4
PDL1
PD1
IL-2
T-cell activation
CD8$^+$ T cells
CD4$^+$ T cells
Cytokines
Fas ligand
TNF-α, IFN-γ
Function
Direct cell killing
Memory T cells
Memory T cells
Th2 cells
Cytokines
IL-4, IL-5, IL-10, IL-13
Function
B-cell activation
Eosinophil activation
Th1 cells
Cytokines
TNF-α, IFN-γ, IL-2
Function
Pro-inflammatory
Th17 cells
Cytokines
IL-17
Function
Mucosal immunity
Pro-inflammatory
Regulatory T cells
Cytokines
IL-10, TGF-β
Function
Anti-inflammatory

الشكل 4.7 تنشيط الخلايا التائية. يبدأ تنشيط الخلايا التائية عندما يتفاعل الببتيد المستضدي المرتبط بجزيء مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) على الخلايا الممثلة للمستضد مع مستقبلات الخلايا التائية التي تعبر عنها الخلايا الليمفاوية التائية. ومع ذلك، يلزم وجود إشارات إضافية لتنشيط الخلايا التائية. يتضمن ذلك ارتباط جزيئات التحفيز المشترك CD80 و CD86 بـ CD28 على الخلية التائية، والإنترلوكين 2 (IL-2)، الذي يتم إنتاجه بطريقة ذاتية بواسطة الخلايا التائية التي تخضع للتنشيط. توجد جزيئات أخرى يمكن أن تمنع تنشيط الخلايا التائية، بما في ذلك البروتين 4 المرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا (CTLA4)، والذي يتنافس مع CD28 للارتباط بـ CD80 و CD86؛ و PD1، والتي، من خلال ربط PDL1، تكون أيضاً مثبطة. بعد التنشيط، تتكاثر الخلايا التائية، واعتماداً على نوعها الفرعي، لها وظائف مختلفة مع أنماط مميزة من إنتاج السيتوكين، كما هو محدد. يتم أيضاً إنشاء خلايا الذاكرة التي يمكنها تكوين استجابة مناعية سريعة عند مواجهة نفس المستضد. (CD = مجموعة التمايز؛ CD40 = CD40L لَجين؛ IFN-γ = إنترفيرون جاما؛ IL = إنترلوكين؛ PD1 = موت الخلية المبرمج 1 ؛ PDL1 = لَجين الموت المبرمج 1 ؛ TGF-β = تحويل عامل النمو بيتا؛ TNF-α = عامل نخر الورم ألفا).

بالاشتراك مع جزيئات HLA على سطح الخلية المقدمة للمستضد. تُعرف هذه العملية بمعالجة وتقديم المستضد، وهكذا يتم التعرف على مركب الببتيد وHLA معاً من قِبَل الخلايا التائية الفردية (الشكل 4.7). يختلف هيكل جزيئات HLA بشكل كبير بين الأفراد. نظراً لأن كل جزيء HLA لديه القدرة على تقديم ذخيرة ببتيد مختلفة بمهارة للخلايا اللمفاوية التائية، فإن هذا يضمن تنوعاً هائلاً في التعرف على المستضدات بواسطة مجموعة الخلايا التائية. تتمتع جميع الخلايا المنواة بالقدرة على معالجة وتقديم المستضدات، لكن الخلايا ذات الوظائف المتخصصة في تقديم المستضد تشمل الخلايا المتغصنة والبلاعم والخلايا اللمفاوية البائية. هذه تحمل جزيئات تحفيزية إضافية، مثل CD80 وCD86، مما يوفر

"الإشارة الثانية" الضرورية للتنشيط الكامل للخلايا التائية. يمكن تقسيم الخلايا الليمفاوية التائية إلى مجموعتين فرعيتين على أساس وظيفة والتعرف على جزيئات HLA. هذه هي خلايا CD4+ T و CD8+، وفقاً لعدد مستضد "مجموعة التمايز" (CD) للبروتينات الرئيسية المُعبّر عنها على سطح الخلية.

الخلايا الليمفاوية *$CD8^+$ T*

تتعرف هذه الخلايا على الببتيدات المستضدية بالاشتراك مع جزيئات HLA من الفئة الأولى class 1 (HLA-A، HLA-B، HLA-C). إنها تقتل الخلايا المصابة مباشرة من خلال إنتاج جزيئات تشكل المسام مثل البيرفورين وإطلاق الإنزيمات الهاضمة التي تؤدي إلى موت الخلايا المبرمج للخلية المستهدفة، وهي مهمة بشكل خاص في الدفاع ضد العدوى الفيروسية.

الخلايا الليمفاوية *$CD4^+$ T*

تتعرف هذه الخلايا على الببتيدات المقدمة على جزيئات HLA من الفئة الثانية class 2 (HLA-DR، HLA-DP، HLA-DQ) ولها وظائف تنظيم المناعة بشكل أساسي. إنها تنتج السيتوكينات وتوفر إشارات تحفيزية مشتركة تدعم تنشيط الخلايا الليمفاوية $CD8^+$ T وتساعد على إنتاج الأجسام المضادة الناضجة بواسطة الخلايا البائية. بالإضافة إلى ذلك، فإن تفاعلهم الوثيق مع الخلايا البلعمية يحدد إنتاج السيتوكين بواسطة كلا النوعين من الخلايا. يمكن تقسيم الخلايا الليمفاوية $CD4^+$ إلى مجموعات فرعية على أساس السيتوكينات التي تنتجها:

- خلايا Th1 (T helper) تنتج عادة IL-2 وIFN-γ وTNF-α وتدعم تطوير استجابات فرط الحساسية من النوع المتأخر.
- تنتج خلايا Th2 بشكل نموذجي IL-4 و IL-5 و IL-10 و IL-13 وتعزز استجابات الحساسية (ص84).
- الخلايا التائية المنظِّمة (T regs) هي مجموعة فرعية أخرى من الخلايا الليمفاوية $CD4^+$ المتخصصة والتي تعتبر مهمة في قمع تنشيط الخلايا الأخرى والوقاية من أمراض المناعة الذاتية.
- خلايا Th17 هي خلايا طليعة للالتهابات تُعرف بانتاجها للإنترلوكين IL-17. وهي مرتبطة بالخلايا التائية المنظِّمة، وتلعب دوراً في الدفاع المناعي على الأسطح المخاطية.

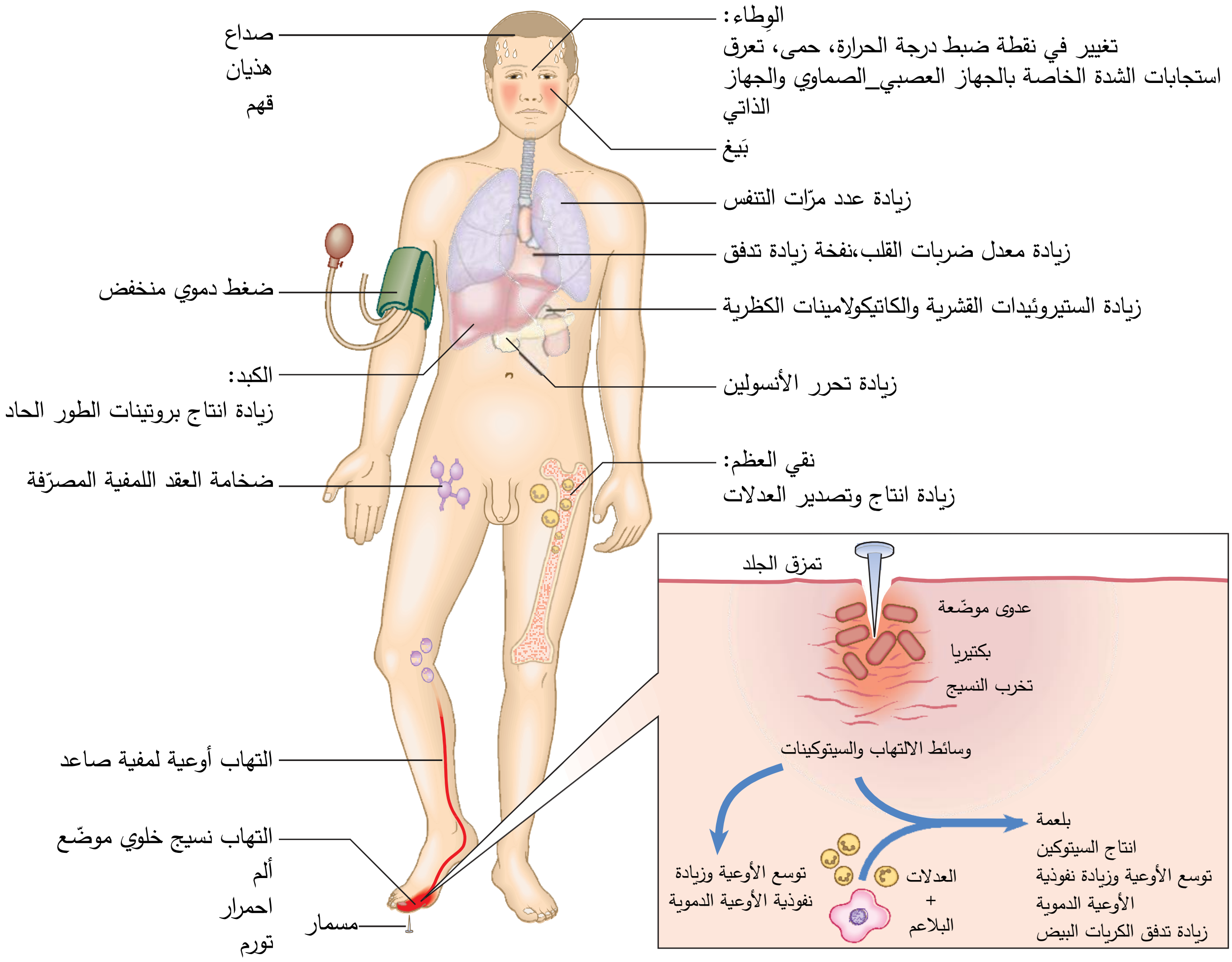
يتم تنظيم تنشيط الخلايا التائية من خلال التوازن بين جزيئات التحفيز المشترك، والإشارة الثانية المطلوبة للتنشيط وبين الجزيئات المثبطة التي تثبط نشاط الخلايا التائية. تم تسخير أحد هذه الجزيئات المثبطة، CTLA4، علاجياً في شكل دواء الأباتاسيبت، وهو بروتين اندماج يتكون من جزء Fc من الغلوبولين المناعي المرتبط بـ CTLA4. يستخدم هذا لمنع تنشيط الخلايا التائية في التهاب المفاصل الروماتيدي وزرع الأعضاء الصلبة.

الاستجابة الالتهابية

الالتهاب هو استجابة الأنسجة للإصابة أو العدوى، وهو ضروري للإصلاح والشفاء بشكل طبيعي. يركز هذا القسم على المبادئ العامة للاستجابة الالتهابية ومظاهرها متعددة الأجهزة. تمت مناقشة دور الالتهاب في أمراض معينة في فصول عديدة أخرى من هذا الكتاب.

التهاب حاد

ينتج الالتهاب الحاد عن تفاعل سريع ومعقد بين الخلايا والجزيئات القابلة للذوبان في جهاز المناعة الفطري. تشمل العلامات الخارجية الكلاسيكية الحرارة والاحمرار والألم والتورم (**الشكل 4.8**). تبدأ العملية الالتهابية عن طريق إصابة الأنسجة المحلية أو العدوى. تُنتِجُ الخلايا الظهارية التالفة السيتوكينات والببتيدات المضادة للميكروبات، مما يسبب التسلل المبكر للخلايا البلعمية. يحدث أيضاً إنتاج الليكوترين والبروستاجلاندين والهستامين والكينين والسموم التأقية وسينثاز أكسيد النيتريك المُحرَّض داخل الأنسجة الملتهبة. تسبب هذه الوسائط توسع الأوعية وزيادة نفاذية الأوعية الدموية، مما


صداع
هذيان
قهم
الوِطاء:
تغيير في نقطة ضبط درجة الحرارة، حمى، تعرق
استجابات الشدة الخاصة بالجهاز العصبي_الصماوي والجهاز الذاتي
بَيغ
زيادة عدد مرّات التنفس
زيادة معدل ضربات القلب،نفخة زيادة تدفق
ضغط دموي منخفض
زيادة الستيروئيدات القشرية والكاتيكولامينات الكظرية
الكبد:
زيادة انتاج بروتينات الطور الحاد
زيادة تحرر الأنسولين
نقي العظم:
زيادة انتاج وتصدير العدلات
ضخامة العقد اللمفية المصرّفة
تمزق الجلد
عدوى موضّعة
بكتيريا
تخرب النسيج
وسائط الالتهاب والسيتوكينات
التهاب أوعية لمفية صاعد
بلعمة
انتاج السيتوكين
توسع الأوعية وزيادة نفوذية الأوعية الدموية
زيادة تدفق الكريات البيض
توسع الأوعية وزيادة نفوذية الأوعية الدموية
العدلات
+
البلاعم
التهاب نسيج خلوي موضّع
ألم
احمرار
تورم
مسمار

الشكل 4.8 المظاهر السريرية للالتهاب الحاد. يوضح هذا المثال الاستجابة الالتهابية لأذية مسمار اخترقَ جلد القدم.

يتسبب في تهريب السوائل والخلايا إلى الأنسجة المصابة. بالإضافة إلى ذلك، يتم إطلاق السيتوكينات الطليعة للالتهابات، مثل IL-1 و TNF-α و IL-6 المنتجة في موقع الإصابة إلى باقي الأجهزة بحيث تعمل على منطقة ما تحت المهاد لتسبب الحمى، وعلى الكبد لتحفيز إنتاج بروتينات الطور الحاد.

استجابة الطور الحادّ

تشير استجابة الطور الحاد إلى إنتاج الكبد لمجموعة متنوعة من البروتينات استجابةً لمحفزات التهابية. هذه البروتينات لديها مجموعة واسعة من الأنشطة. وقد تزداد مستويات البروتين التفاعلي C (CRP) وأميلويد المصل A بمقدار 1000 مرة، مما يساهم في دفاع المضيف ويحفز الإصلاح والتجديد. يلعب الفيبرينوجين دوراً أساسياً في التئام الجروح، ويتحكم α1-antitrypsin وα1-antichymotrypsin في الشلال الطليع للالتهابات عن طريق معادلة الإنزيمات التي تنتجها العدلات المُفَعَّلة، مما يمنع تدمير الأنسجة على نطاق واسع. بالإضافة إلى ذلك، فإن مضادات الأكسدة مثل هابتوغلوبين وأكسيد المنغنيز الفائق ديسموتاز تنظف وتكْنُس الجذور الحرة للأكسجين، في حين أن زيادة مستويات البروتينات المرتبطة بالحديد مثل الفيريتين واللاكتوفيرين تقلل الحديد المتاح للقبط البكتيري. الغلوبيولينات المناعية ليست من بروتينات الطور الحاد ولكنها غالباً ما تزداد في الالتهابات المزمنة.

الصدمة الإنتانية

الصدمة الإنتانية هي المظهر السريري لإلتهابٍ عاصف. يتميز بالإنتاج المفرط للسيتوكينات المؤيدة للالتهابات بواسطة البلاعم، مما يسبب انخفاض ضغط الدم ونقص حجم الدم ووذمة الأنسجة. بالإضافة إلى ذلك، يؤدي تنشيط العدلات غير المنضبط إلى إطلاق البروتياز والجذور الحرة للأكسجين داخل الأوعية الدموية، مما يؤدي إلى إتلاف بطانة الأوعية الدموية وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية. يترافق التنشيط المباشر لمسار التخثر مع تمزق الخلايا البطانية لتشكيل جلطات داخل الأوعية التالفة. تشمل العواقب السريرية الوهط القلبي الوعائي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والتخثر المنتشر داخل الأوعية وفشل الأعضاء المتعددة والموت في كثير من الأحيان. غالباً ما تنتج الصدمة الإنتانية عن العدوى ببكتيريا سلبية الغرام، لأن عديدات السكاريد الدهنية التي تنتجها هذه الكائنات فعالة بشكل خاص في تنشيط سلسلة الالتهاب. يمكن أن يؤدي الكشف المبكر والتدخل المبكر المناسب إلى تحسين البُقيا.

بُرء الالتهاب Resolution of inflammation

بُرء الاستجابة الالتهابية أمر بالغ الأهمية للشفاء الطبيعي. يتضمن هذا تعديلاً فعالاً للمنبهات الالتهابية وإصلاح الأضرار التي تلحق بالأنسجة المحلية. حيث تخضع العدلات المتسربة لموت الخلايا المبرمج وتُبلَع بواسطة البالعات، جنباً إلى جنب مع بقايا الكائنات الحية الدقيقة. تقوم البلاعم أيضاً بتصنيع الكولاجيناز والإيلاستاز، اللذين يفتتان النسيج الضام المحلي ويساعدان في إزالة الحطام. يرتبط توازن الأنسجة الطبيعي أيضاً بعودة الخلايا المتنيّة إلى النمط الظاهري غير الالتهابي. السيتوكينات المشتقة من البلاعم، بما في ذلك عامل النمو بيتا التحويلي (TGF-β) وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية، تُحَفِّزُ الخلايا الليفية وتعزز تخليق الكولاجين الجديد، بينما تحفز العوامل المولدة للأوعية تكوين الأوعية الدموية الجديدة.

الالتهاب المزمن

في معظم الحالات، تُؤدي الاستجابة المناعية الفعالة إلى إزالة المنبه الالتهابي والتحكم بهِ وإزالة تلف الأنسجة. قد يؤدي فشل هذه العملية إلى حدوث التهاب مزمن، مصحوباً بضرر كبير مرافق، يُعرف باسم استجابات فرط الحساسية. يمكن أن يؤدي استمرار الكائنات الحية الدقيقة إلى التراكم المستمر للعدلات والبلاعم والخلايا اللمفاوية التائية المنشطة داخل الآفة. وفي حال ترافق ذلك مع ترسبات ليفية موضعية، فقد يتشكل الورم الحبيبي. والأورام الحبيبية هي سمة من سمات مرض السل والجذام (مرض هانسن)، حيث يتم حماية الكائنات الحية الدقيقة بجدار خلوي صامد يحميه من القتل في مواجهة عملية البلعمة.

الملامح المخبرية للالتهاب

يترافق الالتهاب بتغيراتٍ في العديد من الفحوصات المخبرية. تُعدُّ كَثرةُ الكريات البيضاء شائعة، وتعكس انتقال العدلات والوحيدات المنشطة إلى موقع الإصابة. قد تحدث زيادة عدد الصفائح الدموية أيضاً. المقياس المختبري الأكثر استخداماً للالتهاب الحاد هو CRP. يحدث أيضاً زيادة في المستويات الجوّالة للعديد من متفاعلات الطور الحاد الأخرى، بما في ذلك الفيبرينوجين والفيريتين وعناصرالمتممة، استجابةً للالتهاب الحاد، في حين تقلُّ مستويات الألبومين. كثيراً ما يترافق الالتهاب المزمن بفقر الدم سوي الصباغ والمناسب الكروية .

بروتين C التفاعلي

بروتين سي التفاعلي (CRP) هو متفاعل طور حاد يصنعه الكبد، بحيث يقوم بدور الطهي للعضيات المهاجمة. تزداد تركيزات CRP المنتشرة في غضون 6 ساعات من بدء التحفيز الالتهابي. توفر تركيزات بروتين سي التفاعلي في المصل مؤشراً حيوياً مباشراً للالتهاب الحاد، ولأن عمر النصف في المصل لـ CRP هو 18 ساعة، تنخفض المستويات فوراً بمجرد إزالة المنبه الالتهابي. القياسات المتسلسلة مفيدة في مراقبة نشاط المرض (المربع 4.4). لأسباب لا تزال غير واضحة، تترافق بعض الأمراض بارتفاعات طفيفة فقط من CRP على الرغم من الدليل القاطع على وجود التهاب نشط. وتشمل الذئبة الحمامية الجهازية والتصلب الجهازي والتهاب القولون التقرحي وسرطان الدم. وهذا الأمر لهُ تطبيق عملي مهم في حال ارتفاع

CRP في هذه الأمراض، لأنه يشير إلى عدوى متداخلة بدلاً من نشاط المرض. نظراً لأن CRP هو مؤشر مبكر أكثر حساسية لاستجابة الطور الحاد، فإنه يُفضَّل في الاستخدام عموماً على معدل تثقّل الكريات الحمر (ESR). إذا تم استخدام كل من ESR و CRP، فيجب حل أي تناقض من خلال تقييم المحددات المؤثرة على ESR، والتي تمت مناقشتها أدناه.

سرعة تثقُّل الكريات الحمر

ESR هو مقياس غير مباشر للالتهاب. يقيس مدى سرعة سقوط كريات الدم الحمراء عبر البلازما، والتي تتعلَّق بتكوين بروتينات البلازما وشكل كريات الدم الحمراء المنتشرة في الدم. تتحكم هذه العوامل في ميل الخلايا الحمراء للتجمع، وهو المحدد الرئيسي لـ ESR. تكون كريات الدم الحمراء بطبيعتها مشحونة بشكل سلبي، مما يمنعها من التكتل معاً في مجرى الدم. ونظراً لأن بروتينات البلازما مشحونة إيجاباً، فإن الزيادة في تركيزات بروتين البلازما تعدّل الشحنة السالبة لخلايا الدم الحمراء، وتتغلب على قوى التنافر الكامنة فيها وتتسبب في تراكمها، مما يؤدي إلى تكوين نضائِد. تمتلك النَضِيدَة نسبة كتلة إلى السطح أكبر مما هو في الخلايا الحمراء المنفردة، وبالتالي تكون الرواسب أسرع. السبب الأكثر شيوعاً لزيادة ESR هو استجابة الطور الحاد، والتي تسبب زيادة في تركيز بروتينات الطور الحاد، بما في ذلك CRP. ومع ذلك، فإن الحالات الأخرى التي لا تؤثر على بروتينات الطور الحاد قد تغير تكوين وتركيز بروتينات البلازما الأخرى (**الإطار 4.4**). على سبيل المثال، تشتمل الغلوبيولينات المناعية على نسبة كبيرة من بروتينات البلازما ولكنها لا تشارك في استجابة

جدول 4.4 الحالات التي ترتبط عادةً بتغيرات في قيمة البروتين التفاعلي سي (CRP) و / أو معدل تثقُّل كرات الدم الحمراء (ESR)

الحالة	النتيجة	التأثير على CRP[1]	التأثير على ESR[2]
عدوى بكتيرية أو فطرية أو فيروسية حادة	يحفز استجابة المرحلة الحادة	يزداد (يتراوح من 50 إلى 150 مجم / لتر ؛ وقد يزيد في حالات العدوى الشديدة عن 300 مجم / لتر)	زيادة
العدوى البكتيرية الناخر	يحفز الاستجابة الالتهابية الحادة العميقة	زيادة كبيرة (قد تكون> 300 مجم / لتر)	زيادة
عدوى بكتيرية أو فطرية مزمنة خراج موضعي جرثومي التهاب الشغاف أو السل	يحفز الاستجابة الالتهابية الحادة والمزمنة مع الزيادة متعددة النسيلة في الغلوبولين المناعي، وكذلك زيادة بروتينات المرحلة الحادة	يزداد (يتراوح بين 50 و 150 مجم / لتر)	تزاد بشكل غير متناسب مع CRP
أمراض الالتهابات الحادة مرض كرون، ألم العضلات الروماتيزم والتهاب المفاصل	يحفز استجابة المرحلة الحادة	يزداد (يتراوح بين 50 و 150 مجم / لتر)	زيادة
الذئبة الحمامية الجهازية، متلازمة سجوجرن، التهاب القولون التقرحي	الاستجابة الالتهابية المزمنة	طبيعي	زيادة
المايلوما المتعددة	زيادة وحيدة النسيلة في الغلوبولين المناعي في الدم دون التهاب حاد	طبيعي	زيادة
الحمل والشيخوخة وأمراض الكلى في المراحل النهائية	زيادة الفبرينوجين	طبيعي	زيادة معتدلة

[1] النطاق المرجعي <10 مجم / لتر. [2] النطاق المرجعي: الذكور البالغين <10 مم / ساعة، الإناث البالغات <20 مم / ساعة

الطور الحاد. وبالتالي فإن أي حالة تسبب زيادة في الغلوبيولينات المناعية في الدم ستزيد من ESR دون زيادة مقابلة في CRP. بالإضافة إلى ذلك، فإن الشكل غير الطبيعي للخلايا الحمراء يمكن أن يجعل تشكيل النضائد مستحيلاً. لهذه الأسباب، يحدث انخفاض غير متناسب في ESR في داء تكوُّر الكريات الحمر وفقر الدم المنجلي.

لزوجة البلازما

لزوجة البلازما هي مقياس بديل آخر لتركيز بروتين البلازما.

وبشكل مشابه لـ ESR، تتأثر اللزوجة بتركيز بروتينات البلازما الكبيرة، بما في ذلك الفيبرينوجين والغلوبولين المناعي. ولا تتأثر بخصائص كريات الدم الحمراء وتُعتبر بشكل عام أكثر موثوقية من ESR كعلامة للالتهاب.

التظاهرات المرضية في اضطرابات المناعة

الالتهابات المتكررة

يمكن أن تحدث العدوى لدى الأفراد الأصحاء، لكن العدوى المتكررة تثير الشكوك حول نقص المناعة. اعتماداً على مكونات الجهاز المناعي المتأثر، قد تشمل العدوى البكتيريا أو الفيروسات أو الفطريات أو الأوالي، كما هو مُلخص في الإطار 4.5. يمكن أن يؤدي نقص الخلايا التائية إلى التقاط إصابة بأي من المجموعات الخامجة السابقة.

المسببات المرضية

تحدث العدوى بشكل ثانوي لنقص المناعة بسبب عيوب في عدد أو وظيفة الخلايا البلعمية أو الخلايا البائية أو الخلايا التائية أو المتممة، كما هو موضح لاحقاً في هذا الفصل.

التقييم السريري

يتم سرد السمات السريرية التي قد تشير إلى نقص المناعة في الإطار 4.6. تكون العدوى المتكررة أو الشديدة، أو تلك التي تسببها كائنات غير عادية أو في مواقع غير عادية نموذجيةً لنقص المناعة.

الاستقصاءات

يجب أن تشمل الاستقصاءات الأولية تعداد الدم الكامل وصيغة الخلايا البيضاء و CRP واختبارات وظائف الكلى والكبد والأشرطة البولية

جدول 4.5: الأعواز المناعية والأنماط الشائعة للعدوى

نقص البلاعم	نقص المتممة	نقص الأجسام المضادة	نقص الخلايا اللمفاوية التائية
بكتيريا المكورات العنقودية الذهبية– الزائفة–الزنجارية– السراتية الذابلة Burkholderia cenocepaci– نوكارديا–المتفطرات الدرنية او السلية– المتفطرات اللانمطية	النيسرية السحائية النيسرية البنية المستدمية النزلية العقدية الرئوية	المستدمية النزلية العقدية الرئوية المكورات العنقودية الذهبية	السل الفطري المتفطرات اللانمطية
الفطريات المبيضات Aspergillus spp أنواع من الرشاشيات	–	–	المبيضات Aspergillus spp الرشاشيات. المتكيسة الرئوية جيروفيسي
الفيروسات	–	–	الفيروس المضخم للخلايا (CMV) الفيروسات المعوية فيروس إبشتاين بار (EBV) فيروس الهربس النطاقي فيروس الورم الحليمي البشري فيروس الهربس البشري 8
الكائنات الاوليه	–	جيارديا لامبليا	التوكسوبلازما خفية الأبواغ

جدول 4.6: علامات التحذير من نقص المناعة الأساسي

عند الأطفال	عند البالغين
≤ 4 إصابات جديدة بالأذن خلال سنة واحدة	≤ 2عدوى جديدة في الأذن خلال سنة واحدة
≤ 2 عدوى خطيرة في الجيوب الأنفية خلال سنة واحدة	≤ 2عدوى جديدة بالجيوب الأنفية خلال سنة واحدة في حالة عدم وجود حساسية
≤ شهرين على المضادات الحيوية مع استجابة ضئيلة	الالتهابات الفيروسية المتكررة
≤ 2 التهاب رئوي خلال سنة واحدة	≤ 1 التهاب رئوي واحد في السنة لأكثر من سنة
فشل الرضيع في كسب الوزن أو النمو بشكل طبيعي	الإسهال المزمن مع فقدان الوزن
خراجات متكررة في الجلد العميق أو الأعضاء الأخرى	خراجات متكررة في الجلد العميق أو الأعضاء الأخرى
استمرار السُّلاق الفطري في الفم أو في أي مكان آخر على الجلد بعد انتهاء سن الرضاعة	سُلاق فطري أو خمج فطري مستمرعلى الجلد أو في أي مكان آخر
الحاجة إلى مضادات حيوية عن طريق الوريد لإزالة الالتهابات	الحاجة المتكررة للمضادات الحيوية عن طريق الوريد لإزالة العدوى
≤2 عدوى عميقة التوضع مثل انتان الدم sepsis والتهاب السحايا والتهاب النسيج الخلوي	العدوى بالمتفطرات اللانمطية
تاريخ عائلي للإصابة بنقص المناعة الأساسي	تاريخ عائلي للإصابة بنقص المناعة الأساسي

* قد يشير وجود اثنين أو أكثر من السمات المذكورة أعلاه إلى وجود نقص المناعة الأساسي. © مؤسسة جيفري موديل.

ومستويات الغلوبيولينات المناعية في الدم مع الرحلان الكهربي للبروتين واختبار فيروس نقص المناعة البشرية HIV. كما قد يلزم إجراء اختبارات ميكروبيولوجية إضافية واختبارات فيروسية وتصويرية لتحديد الكائن المسبب للمرض وتحديد موقع الإصابة، كما هو موضح في **الإطار 4.7**. إذا اشتبه في نقص المناعة الأولية على أساس الاستقصاءات الأولية، ينبغي النظر في مزيد من الاختبارات المتخصصة، على النحو الملخص في **الإطار 4.8**.

التدبير

في حالة الاشتباه في وجود نقص في المناعة ولكن لم يتم تشخيصه رسمياً بعد، يجب ألا يتلقى المرضى اللقاحات الحية بسبب خطر الإصابة بأمراض ناجمة عن اللقاح. تعتمد التدابير الإضافية على السبب الأساسي وقد ذُكرت بتفاصيلها لاحقاً.

الحمى المتقطعة

الحمى المتقطعة لها تشخيص تفريقي واسع، بما في ذلك العدوى المتكررة والأورام الخبيثة وبعض الاضطرابات الروماتيزمية، مثل داء ستيل Still's disease والتهاب الأوعية الدموية والذئبة الحمامية الجهازية، ولكن تبقى متلازمة الحمى العائلية هي سبباً محتملاً.

المسببات المرضية

متلازمات الحمى العائلية هي اضطرابات وراثية تسببها طفرات في الجينات المسؤولة عن تنظيم الاستجابة الالتهابية. تحدث الأعراض بسبب تنشيط مسارات الإشارات داخل الخلايا التي تشارك في تنظيم الالتهاب، مع الإفراط في إنتاج السيتوكينات المحرِّضة للالتهابات مثل IL-1.

التقييم السريري

يجب إجراء قصة سريرية كاملة و فحص سريري كامل، مع الانتباه إلى الخلفية العرقية للمريض وأي تاريخ عائلي لاضطراب مشابه. إذا لم يُظهر هذا التقييم أي دليل على وجود عدوى كامنة أو ورم خبيث أو اضطراب روماتيزمي وكانت هناك قصة عائلية إيجابية وعمر مبكر لظهور العرض، فإن احتمالية الإصابة بمتلازمة الحمى العائلية تزداد.

الاستقصاءات

يجب أخذ الدم من أجل تعداد الدم الكامل، وقياس ESR و CRP، وتقييم وظائف الكلى والكبد. يجب فحص فيرتين المصل، حيث أن المستويات العالية جداً تدعم تشخيص مرض ستيل. يجب أيضاً إجراء زروع للدم والبول، جنباً إلى جنب مع مسح عبر اختبارات المناعة الذاتية التي تتضمن قياس

جدول 4.7 الاستقصاءات الأولية في حال الاشتباه بنقص المناعة

الاختبار	قيمته	تعليق
تعداد الدم الكامل	توضيح صيغة الخلايا البيضاء	قد يُحدد المسار لمزيد من الاستقصاءات
تفاعلات الطور الحاد	تُساعد في تحديد وجود عدوى نشطة	
الغلوبولين المناعي في الدم	الكشف عن نقص الأجسام المضادة	قد يكون السبب في وهن جزئي في المناعة. يجب استبعاد البارابروتين قبل تشخيص نقص الأجسام المضادة الأولية
رحلان البروتينات الكهربائي	الكشف عن نظائر البروتين paraprotein	–
السلاسل الخفيفة الحرّة في المصل / بروتينات بنس جونز	الكشف عن نظائر البروتين paraprotein	–
اختبار فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)	لاستبعاد فيروس نقص المناعة البشرية كسبب لنقص المناعة الثانوي	–
التصوير الطبي وفقاً للقصة المرضية والفحص السريري	الكشف عن العدوى النشطة / تلف الأعضاء النهائية	قد يدعم قرارات العلاج، على سبيل المثال إذا كان هناك دليل على توسع القصبات

جدول 4.8 الاستقصاءات التخصصية في حال الاشتباه بنقص المناعة

الاختبار	قيمته	تعليق
المتممة (C3 / C4 / CH50 /) AP50	تقصي العدوى البكتيرية المقيحة المتكررة	من المحتمل أن يؤدي نقص المتممة الموروثة إلى نتائج منخفضة / غائبة في المقايسات الوظيفية
اختبار التطعيم	تحديد الاستجابة المناعية الخلطية الوظيفية	مفيد في المرضى الذين يعانون من الغلوبولينات المناعية المنخفضة بشكل محدود أو الطبيعية ولكنهم يعانون من عدوى متكررة مؤكدة
وظيفة العدلات	التحقيق في العدوى البكتيرية والفطرية الغازية المتكررة، وخاصة مع الكائنات الحية إيجابية الكاتالاز التحقيق في نقص التصاق الكريات البيض	تفاعل الشِّدة التأكسدية منخفض /أو غائب في مرض الورم الحبيبي المزمن زيادة عدد الكريات البيضاء مع عدم وجود تعبير CD11a، b، c
التنميط المناعي للخلايا اللمفاوية (عن طريق قياس التدفق الخلوي) Flow cytometry	تحديد مجموعات فرعية معينة من الخلايا اللمفاوية، الخلية التائية، الخلية البائية، الخلية القاتلة الطبيعية	قد يحدد أعواز مناعية معينة، على سبيل المثال غياب الخلايا البائية في agammaglobulinaemia المرتبط بالجنس X_linked
تكاثر الخلايا اللمفاوية	تحديد انتشار الخلايا اللمفاوية استجابة لتحفيز الانقسام	استجابات ضعيفة في بعض أوجه القصور المناعي للخلايا التائية
إنتاج السيتوكين	لتحديد الوظيفة المناعية للخلايا التائية استجابة لتحفيز المستضد ؛ توافر محدود، وليس روتينيا	يمكن أن يكون مفيداً، على سبيل المثال، في استقصاء العدوى الفطرية غير النمطية
الاختبارات الجينية	تحت إشراف متخصص عند الاشتباه بنقص محدد في المناعة الأساسية	قد يؤكد السبب الجيني، مع ما يترتب على ذلك من آثار على أفراد الأسرة واختبارات ما قبل الولادة في المستقبل

(NK = قاتلة طبيعية)

الأجسام المضادة للنواة والنظر في الأجسام المضادة لسيتوبلازما العدلات بحثاً عن وجود دليل على مرض الذئبة الحمراء أو التهاب الأوعية الدموية، على التوالي. قد يكون التصوير مطلوباً لاستبعاد العدوى الخفية. إذا لم تقدم هذه التحقيقات دليلاً على وجود عدوى أو سبب آخر، فيجب النظر في التحليل الجيني لتأكيد تشخيص متلازمة الحمى العائلية. ومع ذلك، فإن الاختبارات الجينية السلبية لا تستبعد تماماً متلازمة الحمى الدورية A periodic fever syndrome.

التدبير

يجب البدء في معالجة الأعراض باستخدام الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيروئيدية (NSAIDs)، في انتظار نتائج الاستقصاءات. إذا كانت الاستجابة لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير كافية، يمكن تجربة الجلوكوكورتيكوئيد بشرط استبعاد العدوى. إذا تم تأكيد متلازمة الحمى العائلية، فيجب البدء بالعلاج النهائي، اعتماداً على التشخيص المستبطن؟

التأق Anaphylaxis

التأق هو تفاعل حساسية جهازي قد يكون مهدداً للحياة ويتميز بالوهط الدوراني والتشنج القصبي والصرير الحنجري وغالباً ما يكون مترافقاً بحدوث وذمة وعائية وشرى. خطر الوفاة مرتفع لدى المرضى الذين يعانون من الربو مسبقاً، خاصةً إذا كان الربو غير مضبوط، وكذلك في حالات تأخر المعالجة الدوائية بالأدرينالين (الإبنفرين).

السببيات

يحدث التأق عندما يرتبط المستأرج عبر الروابط الخاصة المقابلة بال IgE على غشاء الخلايا البدينة عند الفرد الذي لديه استعداد للحساسية، مما يسب إطلاق الخلايا البدينة للهيستامين والتريبتاز ووسائط أخرى فعالة في الأوعية. هذه الوسائط تُسبب تأثيرات متنوعة تتضمن توسّع الأوعية وزيادة نفوذية الشعيرات الدموية مما يؤدي إلى انخفاض ضغط وتضيق قصبي، كما في الإطار 4.9. قد يكون من الصعب تمييز التأق المتواسط بـIgE سريرياً عن زوال حبيبات الخلايا البدينة غير النوعي في سياق التعرض الدوائي والكيميائي أو التعرض لمحفزات أخرى بدون تواسط IgE، سابقاً كانت تُعرف

جدول 4.9 المظاهر السريرية لزوال تحبّب الخلايا البدينة

الوسائط	التأثيرات البيولوجية
مُسبقة التشكل ومُخزنة في الحبيبات	
الهيستامين	توسع وعائي وجذب كيميائي وتقبّض قصبي وزيادة نفوذية الأوعية الشعرية وزيادة إفراز المخاط
التريبتاز	تضيق قصبي وتفعيل المتممة C3
العامل الكيميائي للحمضات	جذب كيميائي للحمضات
العامل الكيميائي للعدلات	جذب كيميائي للعدلات
يتم تصنيعها أثناء تفعيل الخلايا البدينة	
اللوكوترين	زيادة نفوذية الأوعية والجذب الكيميائي وإفراز المخاط وتقلص العضلات الملساء
البروستاغلاندين	تضيق قصبي وتكدس صفيحات وتوسع الأوعية
الثرمبوكسان	تضيق قصبي
العامل المنشط للصفيحات	تضيق قصبي وجذب كيميائي للحمضات والعدلات

الإطار 4.10 الأسباب الشائعة للتفاعلات التحسسية الجهازية

التأق Anaphylaxis: زوال حبيبات الخلايا البدينة المتواسط بـIgE

الأطعمة: الفول السوداني، الجوز، الأسماك والمحار، الحليب، البيض، منتجات الصويا

لسعات الحشرات: سم النحل، سم الدبابير

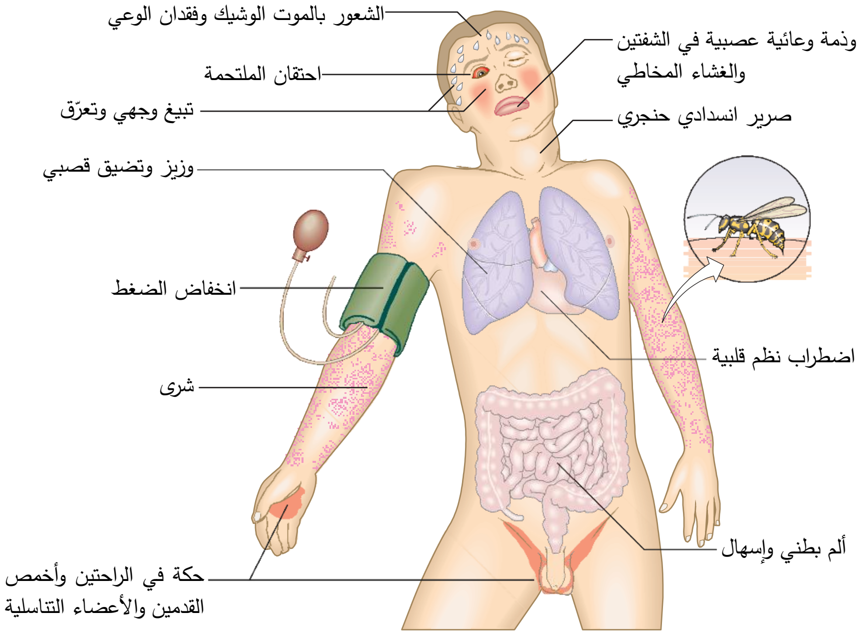
الكيماويات والأدوية وبروتينات غريبة أخرى: عوامل تخدير داخل الوريد (سوكساميتونيوم suxamethonium)، البنسلين ومضادات حيوية أخرى، لاتكس Latex

شبيه التأق Anaphylactoid: زوال حبيبات الخلايا البدينة غير المتواسط بـIgE

الأدوية: الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، الأفيونات opiates، وسائط التباين الشعاعي

جسدية: التمرين، البرد

مجهول السبب: لا يوجد سبب محدد عند 20% من المرضى المصابين بالتأق


الشعور بالموت الوشيك وفقدان الوعي
احتقان الملتحمة
تبيغ وجهي وتعرّق
وزيز وتضيق قصبي
انخفاض الضغط
شرى
حكة في الراحتين وأخمص القدمين والأعضاء التناسلية
وذمة وعائية عصبية في الشفتين والغشاء المخاطي
صرير انسدادي حنجري
اضطراب نظم قلبية
ألم بطني وإسهال

الشكل 4.9 التظاهرات السريرية للتأق. في هذا المثال الاستجابة للسعة حشرة حاوية على السم الذي يتحسس له المريض. وهو يسبب إطلاق الهيستامين والوسائط الفعّالة وعائياً، والتي تسبب التظاهرات المميزة والواضحة للتأق.

بالتفاعلات التأقية. المحفزات الشائعة موجودة في الإطار 4.10.

التقييم السريري

التظاهرات السريرية للتأق والتفاعلات التأقية لا يمكن تمييزها وهي مُلخصة في الشكل 4.9. وهناك حالات أخرى ممكن أن تقلد التأق وهي ظاهرة في الإطار 4.11.

من المهم تقييم شدة التفاعل التحسسي، والوقت بين التعرض للمستأرج وبدء ظهور الأعراض يؤمن دليلاً. السؤال يجب أن يكون حول وجود محفزات محتملة. إذا لم نتوصل لوجود مسبب واضح فإن أخذ قصة مفصلة عن 24 ساعة الماضية قد تكون مفيدة. إن أشيع محفزات التأق هي الأطعمة واللاتكس وسموم الحشرات والأدوية (انظر الإطار 4.10). من الشائع وجود قصة سابقة للاستجابات التحسسية الموضعية للعامل المؤذي. إن طريقة التعرض للمستأرج قد تؤثر في التظاهرات السريرية الأساسية للتفاعل التحسسي؛ كمثال، إذا كان المستأرج مُستنشقاً فإن أهم عرض هو الوزيز. إن تظاهرات التأق قد تتراكب مع التأثيرات السمية المباشرة للأدوية والسموم (الفصل 7 و8). العوامل المحفزة مثل التمرين أو الكحول قد تخفض عتبة حدوث التأق. من المهم تحديد العوامل المؤهلة وذلك لاتخاذ تدابير تجنب مناسبة على المدى الطويل.

الإطار 4.11 التشخيص التفريقي للتأق

أسباب انخفاض الضغط	
• غشي وعائي مبهمي	• صدمة قلبية
• اضطرابات نظم قلبية	
أسباب الضائقة التنفسية	
• حالة ربوية	• صمة رئوية
أسباب الانسداد الحنجري	
• وذمة وعائية عصبية مجهولة السبب	• نقص مثبط C1
أسباب الحمرة المعممة	
• كثرة الخلايا البدينة الجهازية	• ورم القواتم
• المتلازمة السرطاوية	

الاستقصاءات

إن قياس تركيز تريبتاز الخلايا البدينة في المصل مفيد لتأكيد التشخيص لكن لا يُميز بين التأق والتفاعلات الشبيهة بالتأق غير المتواسطة بـIgE. إن الاختبارات النوعية لـIgE قد تكون مفيدة في تأكيد تشخيص فرط الحساسية أكثر من اختبارات وخز الجلد عند فحص مريض لديه قصة تأق سابق.

جدول 4.12 التدبير الإسعافي لحالات التأق

المعالجة	التعليق
تمنع حدوث مزيد من الارتباط مع المستأرج	تمنع التفعيل الجاري للخلايا البدينة
التأكد أن المجاري الهوائية سالكة ومفتوحة	تمنع حدوث نقص أكسجة
حقن الأدرينالين (الإبنفرين) بشكل فوري: 0.3 – 1.0 مل 1:1000 محلول حقن عضلي IM عند البالغين يُكرر خلال فترة 5–10 دقائق إذا كانت الاستجابة الأولية غير كافية	الحقن بالطريق العضلي مهم لأن الأوعية المحيطة متضيقة حيث يعمل خلال دقائق على رفع ضغط الدم وعكس التضيق القصبي الحاصل
حقن مضاد الهيستامين: كلورفينامين Chlorphenamine 10 ملغ عضلياً IM أو حقن وريدي IV بطيء	يحصر تأثيرات الهيستامين على الخلايا الهدف
حقن القشرانيات السكرية: هيدروكورتيزون Hydrocortisone 200 ملغ وريدياً	تقلل إطلاق السايتوكين وتمنع حدوث أعراض ارتدادية في الحالات الشديدة
تأمين معالجة داعمة: إرذاذ منبهات بيتا–2 سوائل وريدية أوكسيجين	يعاكس التضيق القصبي ويعيد حجم البلازما ويعاكس نقص الأكسجة

التدبير

مبادئ تدبير الحالة الحادة مُلخصة في **الإطار 4.12**. الأفراد الذين تعافوا من نوبة تأقية يجب أن يُحالوا للتقييم التخصصي. الهدف من ذلك هو تحديد العامل المحرِّض وذلك لتثقيف المريض فيما يتعلق بمراقبة وتجنب وتدبير النوبات اللاحقة ولتحديد ما إذا كانت المعالجة الخاصة مثل المعالجة المناعية مُستطبة. وإذا لم يتم تحديد أو تجنب العامل المحرض فإن النكس شائع. المرضى الذين مروا بنوبة تأق سابقة يجب أن يوصف لهم الحاقن الذاتي للأدرينالين (الابنفرين) ويجب أن يتم إرشادهم وإرشاد عائلتهم أو الأشخاص الذين يرعونهم لتعليمات استخدامه (**الإطار 4.13**). إن استخدام إسوارة المنبه الطبية (أو ما شابه) يزيد من احتمالية استخدام الحاقن في الحالات الطارئة. الحساسية لدى المراهقين تتطلب اعتبارات وتدبيرات إضافية، كما هو موضح في **الإطار 4.14**.

جدول 4.13 كيفية وصف علاج الحقن الذاتي للأدرينالين (ابنفرين)

الوصف (عادة يكون من قبل اختصاصي مناعيات أو اختصاصي الحساسية)

- تحديد الاسم التجاري للحاقن الذاتي حيث لها آليات عمل مختلفة
- وصف جهازين

دواعي الاستعمال

- حدوث التأق تجاه مستأرجات صعبة التجنب: سم الحشرات، الأطعمة
- حدوث تفاعل تأقي مجهول السبب
- قصة سابقة لتفاعلات تحسسية شديدة موضعة مع خطر مرتفع لحدوث تأق مستقبلاً: رد فعل للمحسسات النادرة، احتمال تكرار التعرض للمستأرج
- قصة سابقة لتفاعلات تحسسية شديدة مع خطر حدوث نتائج سلبية: ربو غير مضبوط، عدم الوصول إلى الرعاية الإسعافية

تثقيف المريض والعائلة

- معرفة متى وكيفية استخدام الجهاز
- احمل الجهاز في كل الأوقات
- ابحث عن مساعدة طبية فورية بعد استعمال الجهاز
- ارتداء اسوارة أو قلادة تحمل تنبيهاً
- تضمين التعليم المدرسي لمواد تثقيفية للمرضى الصغار

اعتبارات أخرى

- يجب الحذر من حاصرات بيتا عند مرضى الحساسية التأقية لأنها ممكن أن تزيد شدة التفاعل التأقي وتقلل الاستجابة للأدرينالين (الابنفرين)

4.14 الأرجية في المراهقة

- **حل حساسية الأطفال:** معظم الأطفال الذين لديهم حساسية للحليب والبيض وفول الصويا يتخلصون من هذه الحساسية في مرحلة المراهقة، لكن الحساسية للفول السوداني والجوز والسمك والمحار عادة تكون دائمة مدى الحياة.
- **سلوك المخاطرة والحساسية المفرطة القاتلة:** الحساسية الخطيرة شائعة بشكل مرتفع لدى المراهقين ويشكلون المجموعة الأكثر عرضة للوفاة وذلك بالتأق المُحرَّض بالأطعمة، هذا مرتبط بزيادة سلوك المجازفة والمراهقون الذين لديهم حساسية للأطعمة هم أكثر عرضة من البالغين لتناول أطعمة غير آمنة وإنكار أعراض الحساسية وتأخير المعالجة الإسعافية.
- **التأثير العاطفي للحساسية الغذائية:** بعض المراهقين قد يهملون حمل حاقن الأدرينالين الذاتي الموصوف لهم وذلك بسبب الإزعاج المرافق و/أو الشعور بأنه وصمة عار. أظهرت استطلاعات آراء المراهقين الذين يُعانون من حساسية جهازية بأن كثيراً منهم يجازفون بهذا السلوك لأنهم يشعرون أنهم معزولون اجتماعياً بسبب الحساسية التي لديهم.

نقص المناعة

إن نتائج نقص المناعة تتضمن العدوى المتكررة وأمراض المناعة الذاتية نتيجة خلل التنظيم المناعي وزيادة التعرض للأورام الخبيثة وخاصةً الخباثة المنقولة بعدوى فيروسية مثل فيروس ابشتاين بار Epstein_Bar. قد ينشأ نقص المناعة من عيوب جوهرية في الوظيفة المناعية ولكنه أكثر ما يكون تالياً لأسباب ثانوية تتضمن العدوى والمعالجة الدوائية والخباثة والشيخوخة. يقدم هذا القسم نظرة عامة على الأعواز المناعية الأولية. تم وصف أكثر من مئة حالة من هذه الأعواز، معظمها محددة جينياً وتظهر في الطفولة أو المراهقة. يعتمد عرض نقص المناعة على المكون المناعي المعيب (انظر **الإطار 4.5**). ومع ذلك هناك تداخل كبير وتشارك في عمل شبكة المناعة وبعض الأمراض لا يمكن إسقاطها بسهولة على هذا التصنيف.

نقص البلعمة الأولية

إن نقص البلعمة الأولية تتظاهر بشكل نموذجي بعدوى جرثومية وفطرية متكررة، والتي قد تتضمن مواضع غير اعتيادية. يحتاج المرضى المُصابون إلى معالجة صارمة، تتضمن صادات حيوية وريدية وتصريف جراحي للخراجات ووقاية طويلة الأمد وعوامل مضادة للجراثيم والفطور. إن أهم الأمثلة موضحة في **الشكل 4.10** وسيتم مناقشتها فيما يلي:

مرض الورم الحُبيبي المزمن Chronic granulomatous disease

سببه طفرات في الجينات المرمزة لإنزيمات الأوكسيداز NADPH، والذي تظهر نتائجه بفشل في القتل المؤكسدoxidative killing. هذا الخلل يؤدي إلى قابلية الإصابة بالكائنات إيجابية الكاتلاز مثل العنقودية المذهّبة والبوركولديريا وفطر الرشاشيات. إن القتل داخل الخلوي للمتفطرات بواسطة البالعات سيختل أيضاً. إن العدوى الأكثر شيوعاً تتضمن الرئتين والعقد اللمفية والأنسجة الرخوة والعظم والبشرة والسبيل البولي، وهي مميزة نسيجياً بالتكوين الورمي الحُبيبي. معظم الحلات مرتبطة بالصبغي X.

عيوب التصاق الكريات البيض

هذه الاضطرابات النادرة جداً من هجرة البلعمة تحدث بسبب فشل التعبير عن جزيئات الالتصاق على سطح الكريات البيضاء، مؤدية إلى فقدان القدرة على الخروج من مجرى الدم. السبب الأكثر شيوعاً هو طفرات فقدان الوظيفة والتي تؤثر على المورثة ITGB2، والتي ترمز سلسة بيتا2 للانتغرين وهو مكون من مكونات جزيء الالتصاق LFA1. وتتميز بالعدوى الجرثومية المتكررة، لكن مواقع العدوى تفتقر إلى دليل على ارتشاح العدلات، مثل تكون الصديد أو القيح. إن تعداد العدلات في الدم المحيطي قد يكون مرتفعاً جداً أثناء العدوى الحادة بسبب فشل العدلات في الخروج من الأوعية الدموية. الفحوصات المتخصصة تظهر غياب أو قلة التعبير عن جزيئات الالتصاق على العدلات.

عيوب السايتوكينات ومستقبلاتها

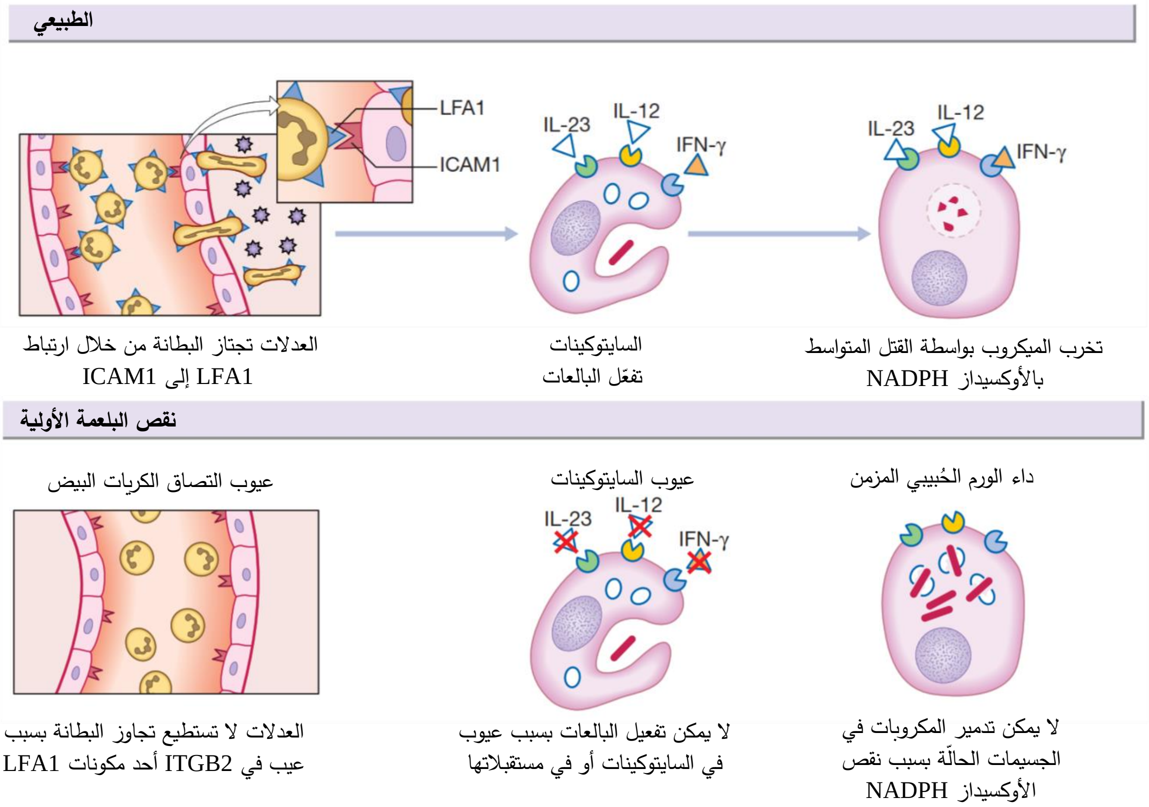
إن الطفرات في المورثات المرمزة للسايتوكينات مثل انترفيرون غاما وانترلوكين 12 وانترلوكين 23 أو مستقبلاتها تتسبب في فشل القتل داخل الخلوي الذي تقوم به البالعات، والأفراد المصابون معرضون بشكل خاص للعدوى بالمتفطرات.

اضطرابات سبيل المتممة

تم التعرّف على طفرات فقد الوظيفة في جميع بروتينات سبيل المتممة تقريباً (**انظر الشكل 4.4**)، وفي حين أن معظم أعواز المتممة هي نادرة، إلا أن عوز الليستين الرابط للمانوز شائعٌ ويصيب حوالي 5% من شعوب أوروبا الشمالية، والعديد منهم لا عرضيين (انظر لأسفل).

المظاهر السريرية

المرضى المصابون بعوز في بروتينات المتممة يظهرون بأعراض مختلفة. إن العرَض المستعلن في معظم الحالات هو العدوى المتكررة بالجراثيم الممحفظة وبشكلٍ خاص النيسيريات، مما يعكس أهمية المعقد الغشائي في الدفاع ضد هذه الكائنات الدقيقة. على أية حال فإن الأعواز الوراثية في سبل المتممة الأساسية (C1,C2,C4) تتظاهر أيضاً على شكل زيادة خطر الإصابة بأمراض المناعة الذاتية وخاصةً الذئب



العدلات تجتاز البطانة من خلال ارتباط LFA1 إلى ICAM1

السايتوكينات تفعّل البالعات

تخرب الميكروب بواسطة القتل المتواسط بالأوكسيداز NADPH

عيوب التصاق الكريات البيض

عيوب السايتوكينات

داء الورم الحُبيبي المزمن

العدلات لا تستطيع تجاوز البطانة بسبب عيب في ITGB2 أحد مكونات LFA1

لا يمكن تفعيل البالعات بسبب عيوب في السايتوكينات أو في مستقبلاتها

لا يمكن تدمير المكروبات في الجسيمات الحالّة بسبب نقص الأوكسيداز NADPH

الشكل 4.10 وظيفة البلعمة الطبيعية وآليات نقص البلعمة الأولية. في الظروف الطبيعية؛ تجتاز العدلات البطانة الوعائية للوصول إلى النسج وذلك من خلال مستضد جزيئي مرتبط بوظيفة الخلايا اللمفاوية ويوجد على سطحها 1(LFA1)، والذي يرتبط إلى جزيء الالتصاق داخل الخلوي 1 ICAM 1 على البطانة الوعائية. وحتى يتسنى للبالعات ابتلاع الميكروبات، فإنها تحتاج للتفعيل بواسطة السايتوكينات وتتطلب أيضاً الأوكسيداز NADPH وذلك لتوليد الجذور الحرة. إن نقص البلعمة الأولية يمكن أن يحدث بسبب عدم قدرة الكريات البيضاء على اجتياز البطانة تبعاً لخلل في LFA1، وذلك بسبب الطفرات في السايتوكينات أو في مستقبلاتها أو بسبب عيوب في الأوكسيداز NADPH.

الحمامي المجموعي SLE. إن معدل حدوث العدوى الجرثومية مرتفع لدى الأفراد المصابين بعوز الليستين الرابط للمانوز إذا كان تعرّضَ الفردُ لسببٍ إضافي لنقص المناعة مثل الخداج أو المعالجة الكيميائية. وقد نوقشت أهمية هذه الحالة على أية حال لأن الدراسات السكانية لم تظهر أي زيادة عامة في الأمراض المعدية أو الوفيات في المرضى الذين يعانون من هذا الاضطراب. إن عوز مثبط البروتين التنظيمي CI غير مرتبط بالعدوى المتكررة ولكن يتسبب بالحدوث المتكرر للوذمة الوعائية العصبية.

الاستقصاءات

إن تقصي عوز المتممة يتضمن عادةً اختبارات وظيفية متخصصة لانحلال الدم المتواسط بالمتممة. هذه الاختبارات تعرّف باختبارات (السبيل الانحلالي الكلاسيكي 50) CH50 و (السبيل البديل 50) AP50 . فإذا كانت النتائج غير طبيعية فإنها تُتبع بقياس مكونات المتممة لدى الفرد.

التدبير

المرضى المصابون بأعواز المتممة يجب أن يتلقوا لقاح ذيفان المكورات السحائية والرئوية ولقاحات المستدمية النزلية B لتعزيز استجاباتهم المناعية التكيفية. ويوجد توصية بأخذ البنسيلين وقائياً مدى الحياة لمنع الإصابة بالمكورات السحائية. وكذلك الوصول المبكر للتقييم الطبي الحاد في حالة الإصابة. يجب أيضاً على المرضى حمل تنبيه طبي أو ما يشبهه. يجب فحص أفراد العائلة المعرضين لخطر الإصابة وذلك لتقصي وجود أعواز المتممة لديهم من خلال فحوصات المتممة الوظيفية. إن تدبير عوز C1 استراز تمت مناقشته في مكان آخر.

الأعواز الأولية للأجسام المضادة

يحدث عوز الأضداد الأولي كنتيجة لشذوذ في وظيفة الخلايا البائية، كما هو موضح في **الشكل 4.11**. تتميز بالعدوى الجرثومية المتكررة خاصةً في السبيلين الهضمي والتنفسي. أشيع الكائنات المسببة هي الجراثيم المحفظة مثل العقدية الرئوية والمستدمية النزلية. عادة ما تظهر هذه الاضطرابات في مرحلة الرضاعة وذلك عندما تتضاءل الفائدة الوقائية التي توفرها الغلوبولينات المناعية للأم المنقولة عبر المشيمة. تمت مناقشة أهم الأسباب بتفصيلٍ أكثر في الأسفل.

عوز الغلوبيولين المناعي المرتبط بالصبغي X

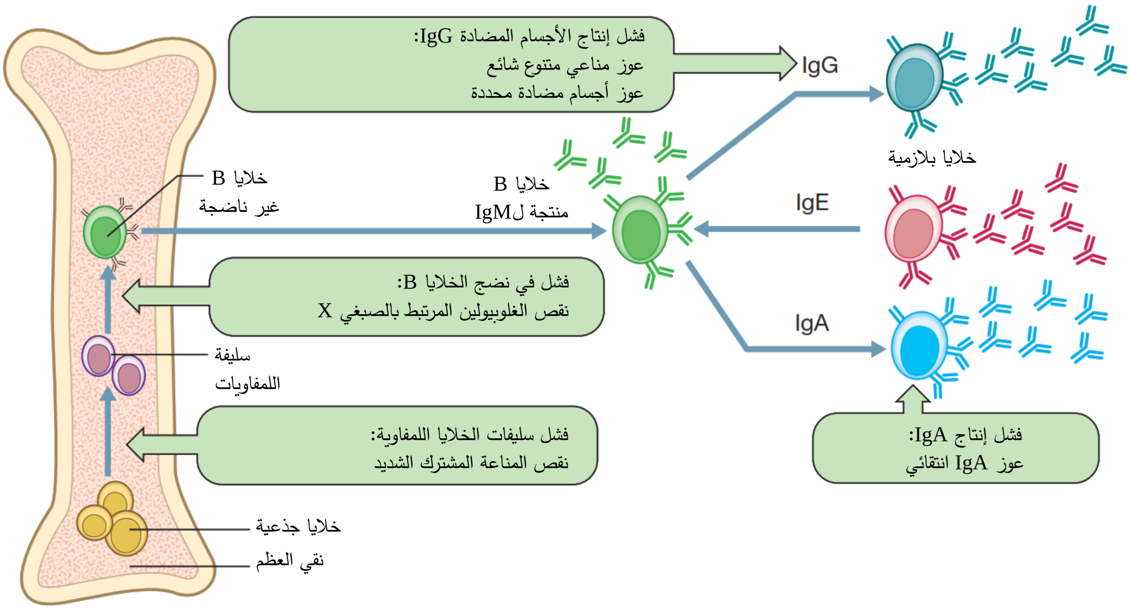
إن سبب هذا الاضطراب النادر هو حدوث طفرات في المورثة BTK التي ترمز لبروتين *بروتون تيروزين كيناز*؛ وهو بروتين إشاري مهم لتطور الخلايا البائية. يتظاهر المرض لدى الذكور البالغين بالعدوى الجرثومية الشديدة في مرحلة الرضاعة. كما يحدث لديهم نقص ملحوظ في أعداد الخلايا البائية وتكون مستويات الغلوبيولينات المناعية منخفضة أو لا يمكن اكتشافها. التدبير يكون بالمعالجة ببدائل الغلوبيولينات المناعية وإعطاء الصادات الحيوية لمعالجة العدوى.

العوز الانتقائي للغلوبيولين المناعي A

وهو عوز الأضداد الأولي الأكثر شيوعاً، يصيب 1:600 من الأوروبيين الشماليين. بالرغم من أن عوز IgA لا عرضي عادةً وليس له مضاعفات سريرية إلا أن 30% من الأفراد يُصابون بعدوى تنفسية وهضمية خفيفة. يتم تأكيد التشخيص بقياس مستويات IgA والتي تكون منخفضة أو لا يمكن اكتشافها (أقل من 0,05 غ/ل). يحدث لدى المرضى ارتفاع معاوض لمستويات IgG في المصل. والمعالجة النوعية غير مطلوبة بشكل عام.

عوز المناعة المتغير المشترك Common variable immune deficiency (CVID)

يتميز CVID بانخفاض مستويات IgG في المصل وفشل الأجسام المضادة بإحداث استجابة ضد العوامل الممرضة الخارجية. وهو ضعف المناعة الأولية المغايرة لسبب غير معروف عند البالغين. تتظاهر الأعراض بالعدوى المتكررة ويحدث توسع القصبات كاختلاط معروف. وتشيع اضطرابات المناعة الذاتية المتواسطة بالأجسام المضادة مثل فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب وفقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي في CVID . كما أن الحالة تترافق بزيادة خطر حدوث الخباثات خاصةً الاضطراب التكاثري اللمفي.


فشل إنتاج الأجسام المضادة IgG:
عوز مناعي متنوع شائع
عوز أجسام مضادة محددة
IgG
خلايا بلازمية
IgE
IgA
خلايا B
غير ناضجة
خلايا B
منتجة لـIgM
فشل في نضج الخلايا B:
نقص الغلوبيولين المرتبط بالصبغي X
سليفة
اللمفاويات
فشل سليفات الخلايا اللمفاوية:
نقص المناعة المشترك الشديد
فشل إنتاج IgA:
عوز IgA انتقائي
خلايا جذعية
نقي العظم

الشكل 4.11 الخلايا اللمفاوية B وعوز الأجسام المضادة الأولي.

جدول 4.15 استقصاءات عوز الأجسام المضادة الأولي

	تراكيز الغلوبيولين المناعي في المصل				أعداد الخلايا المناعية الجائلة		
	IgM	IgG	IgA	IgE	خلايا B	خلايا T	اختبار التحصين
عوز IgA انتقائي	طبيعي	غالباً مرتفع	غائب	طبيعي	طبيعي	طبيعي	غير قابل للتطبيق*
عوز المناعة المتغير المشترك	طبيعي أو منخفض	منخفض	منخفض أو غائب	منخفض أو غائب	متغير	متغير	لا استجابة للجسم المضاد
عوز أجسام مضادة نوعية	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي	لا استجابة للأجسام المضادة بوجود مولدات الضد عديدة السكاريد

*لا يُجرى اختبار التحصين غالباً في عوز IgA ولكن بعض المرضى قد يكون لديهم استجابات ضعيفة.

عوز الأجسام المضادة IgG الوظيفية

وهي حالة غير مميزة بشكل واضح تتسب في حدوث استجابة معيبة للأجسام المضادة ضد مولدات الضد عديدة السكاريد. يعاني بعض المرضى أيضاً من نقص في الفئات الفرعية للأجسام المضادة مثل IgG2 و IgG4، وهذه الحالة كانت تدعى سابقاً ب *نقص الفئات الفرعية لـIgG* . وهنالك تداخلٌ مع عوز الأجسام المضادة النوعي؛ كعوز IgA و CVID وبعض المرضى يتطور لديهم نقص أجسام مضادة كلي بمرور الوقت.

الاستقصاءات

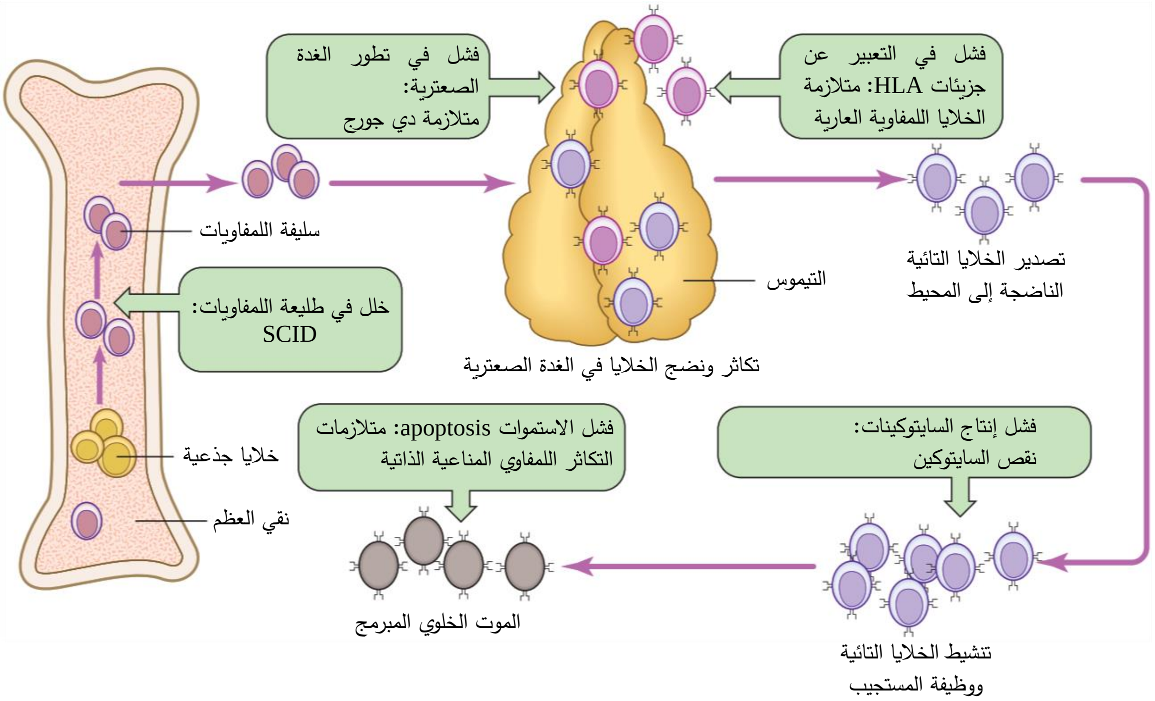
يجب أن يتم قياس تركيز الغلوبيولين المناعي في المصل (الإطار 4.15) بالتزامن مع إجراء اختبار الرحلان الكهربائي على البروتين والبول لاستبعاد الأسباب الثانوية لنقص الغلوبيولين المناعي، كما يجب قياس مستويات المجموعات الفرعية للمفاويات البائية والتائية. يجب أن يتم تقييم استجابة الأجسام المضادة النوعية ضد عوامل ممرضة معروفة وذلك عبر قياس تركيز الأجسام المضادة IgG ضد الكزاز والمستدمية النزلية والعقدية الرئوية (معظم المرضى تعرضوا لها مسبقاً بسبب العدوى أو التطعيم). إذا كانت مستويات الأجسام المضادة النوعية منخفضة فيجب التطعيم بلقاح مقتول مناسب وإتباعه بإعادة قياس تركيز الأجسام المضادة بعد 6–8 أسابيع، ويشير الفشل في حدوث الاستجابة إلى خلل مهم في إنتاج الأجسام المضادة. وحلت هذه الاختبارات الوظيفية بشكل عام محل القياس الكمي لـ IgG الفرعية.

التدبير

يحتاج المرضى المصابون باضطرابات الأجسام المضادة عموماً إلى علاج قوي للعدوى ويمكن أن يُستطبَّ إعطاءُ الصادات الحيوية بشكل وقائي. باستثناء اضطراب نقص IgA حيث لا يتطلب أية معالجة عادةً. إن أساس المعالجة لدى المرضى المصابين باضطرابات الأجسام المضادة هو العلاج ببدائل الغلوبيولين المناعي، وهو مُشتق من البلازما الخاصة بمئات المتبرعين الحاوية على الأجسام المضادة IgG لمجموعة متنوعة من الكائنات الممرضة الشائعة. إن بدائل الغلوبيولين المناعى يمكن أن يتم حقنها وريدياً أو تحت الجلد، وذلك بهدف المحافظة على مستويات IgG (مستويات IgG قبل التسريب مباشرةً) ضمن المجال الطبيعي. وقد ثبت أن هذا العلاج يقلل من تطور أذية الأعضاء الانتهائية ويحسن النتائج السريرية. يمكن أن يتم تطبيق العلاج بشكل ذاتي ويستمر مدى الحياة. إن فوائد التطعيم تصبح محدودة بسبب نقص إنتاج الأجسام المضادة IgG، ويجب تجنب اللقاحات الحية في جميع حالات الاضطرابات المناعية الأولية.

عوز للمفاويات التائية الأولي

وهي مجموعة الاضطرابات التي تتميز بحدوث عدوى فيروسية وفطرية وعدوى بالأوالي متكررة (انظر الإطار 4.5). إن العديد من اضطرابات الخلايا التائية تترافق مع حدوث نقص في إنتاج الأجسام المضادة وذلك بسبب أهمية الخلايا التائية في تأمين المساعدة للخلايا البائية. هذه الاضطرابات تظهر في مرحلة الطفولة بشكل عام. تم تحديد العديد من أسباب


فشل في التعبير عن جزيئات HLA: متلازمة الخلايا اللمفاوية العارية
فشل في تطور الغدة الصعترية: متلازمة دي جورج
سليفة اللمفاويات
التيموس
تصدير الخلايا التائية الناضجة إلى المحيط
خلل في طليعة اللمفاويات: SCID
تكاثر ونضج الخلايا في الغدة الصعترية
فشل إنتاج السايتوكينات: نقص السايتوكين
فشل الاستموات apoptosis: متلازمات التكاثر اللمفاوي المناعية الذاتية
خلايا جذعية
نقي العظم
الموت الخلوي المبرمج
تنشيط الخلايا التائية ووظيفة المستجيب

الشكل 4.12 الوظيفة والخلل في اللمفاويات التائية.

اضطرابات الخلايا التائية، وهي موضحة في الشكل 4.12 ومُناقشة بتفاصيل أكثر في الأسفل.

متلازمة دي جورج DiGeorge syndrome

تحدث بسبب فشل في تطور الجيبين البلعوميين الثالث والرابع، ويحدث ذلك عادةً نتيجة حذف في الصبغي 22q11 . يعود سبب ضعف المناعة إلى فشل نمو الغدة الصعترية، على أية حال يمكن أن يكون ضعف المناعة غير متجانس. تكون أعداد الخلايا التائية الجائلة لدى المرضى المصابين قليلة على الرغم من التطور الطبيعي لنقي العظم. وهي تترافق بحدوث شذوذات تطورية عديدة، مثل أمراض القلب الخلقية وقصور الدريقات والنواسير الرغامية المريئية والشفة المشقوقة والحنك المشقوق.

متلازمات الخلايا اللمفاوية العارية Bare lymphocyte syndromes

هذه الاضطرابات النادرة تحدث بسبب طفرات في العديد من المورثات المسؤولة عن التعبير عن جزيئات HLA أو نواقلها على سطح الخلية. إذا تأثرت جزيئات HLA الصنف الأول فإنّ ذلك سيؤدي إلى فشل في تطور الخلايا اللمفاوية CD8+ بشكل طبيعي، أما غياب التعبير عن جزيئات HLA الصنف الثاني فإنّ ذلك سيؤثر على إنضاج الخلايا اللمفاوية CD4+. بالإضافة إلى حدوث العدوى المتكررة؛ فإن فشل التعبير عن جزيئات HLA الصنف الأول مرتبط أيضاً بحدوث التهاب أوعية دموية جهازية بسبب التفعيل غير المنظم للخلايا القاتلة الطبيعية.

ضعف المناعة الشديد المشترك Severe combined immune deficiency

ضعف المناعة الشديد المشترك (SCID) يحدث بسبب طفرات في عدد من المورثات المسؤولة عن تنظيم تطور اللمفاويات، مع حدوث فشل في إنضاج الخلايا التائية، مع أو بدون ترافقه بخلل في إنضاج الخلايا البائية والقاتلة الطبيعية. إن أشيع سبب هو SCID المرتبط بالصبغي X الناتج عن طفرات فقدان الوظيفة في مورثة مُستقبِل الانترلوكين 2 غاما (IL2RG) . المنتَج الجيني هو أحد مكونات العديد من مستقبلات الانترلوكين والتي تشمل IL-2 و IL-7 و IL-15، وهي ضرورية لتطور كلٍّ من الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، وبالتالي ينتج عنه SCID سلبي للخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية وإيجابي الخلايا البائية. يوجد سبب آخر وهو عوز في إنزيم الأدينوزين نازع الأمين (ADA)، حيث يحدث تراكم لنواتج البيورين السامة داخل الخلايا مسبباً موت الخلايا اللمفاوية،

وبالتالي ينتج عنه SCID سلبي الخلايا التائية والبائية والقاتلة الطبيعية. يؤدي عدم وجود استجابة مناعية تكيفية فعالة إلى حدوث عدوى جرثومية وفطرية وفيروسية متكررة عقب الولادة. إن زرع نقي العظم BMT)) هو الخيار العلاجي الأول. تمت الموافقة على المعالجة الجينية لعلاج المصابين بعوز إنزيم ADA عند عدم وجود متبرعين مناسبين لنقي العظم BMT في حين أن هذه هذه المعالجة لا تزال قيد الدراسة للأسباب الأخرى ل SCID.

الاستقصاءات

الاختبارات المبدئية لاضطرابات الخلايا اللمفية التائية هي العدد الكلي للخلايا اللمفية وقياس مستويات المجموعات الفرعية للخلايا اللمفية بشكل فردي، ويجب أن يتم قياس مستويات الغلوبيولينات المناعية في المصل. أما اختبارات الخط الثاني فهي الاختبارات الوظيفية لتنشيط وانتشار الخلايا التائية. يجب أن يتم تحري الإصابة بفيروس HIV لدى المرضى المشتبه بإصابتهم باضطرابات الخلايا التائية.

التدبير

يجب أن يتم الانتباه لوقاية المرضى الذين يعانون من اضطرابات الخلايا التائية من الإصابة بالمتكيسات الرئوية والوقاية من الفطريات، مع تقديم معالجة صارمة في حال حدوث العدوى. وتُستطب بدائل الغلوبيولينات المناعية في حالة الإنتاج المعيب للأجسام المضادة. إن زرع الخلايا الجذعية والمعالجة الوراثية قد تكون ملائمة في بعض الاضطرابات. عندما تكون هناك قصة عائلية معروفة وفحوصات ما قبل الولادة تؤكد وجود خللٍ محددٍ؛ فإن المعالجة بالخلايا الجذعية قبل حدوث العدوى الشديدة المتكررة من شأنه أن يحسن النتائج.

متلازمة التكاثر اللمفاوي المناعي الذاتي Autoimmune lymphoproliferative syndrome

إن سبب هذا الاضطراب النادر هو الفشل في حدوث الاستموات الطبيعي (الموت الخلوي المبرمج) في الخلايا اللمفاوية، أكثرها شيوعاً تحدث بسبب طفرات في المورثة FAS التي ترمز Fas؛ وهو بروتين إشاري ينظم الموت الخلوي المبرمج في الخلايا اللمفية، وهو ما يؤدي إلى تراكم هائل للخلايا التائية ذاتية النشاط، مما يسبب حدوث فقر دم مناعي ذاتي وحدوث قلة صفيحات وقلة عدلات. وهناك مظاهر أخرى للمرض تتضمن تضخم العقد اللمفية وضخامة طحال وأمراض مناعية ذاتية عديدة، كما يرتفع احتمال الإصابة بالعدوى بسبب قلة العدلات.

اضطرابات المناعة الذاتية الثانوية

وهي أكثر شيوعاً من الاضطرابات المناعية الأولية، تحدث عندما يتم اختراق جهاز المناعة بواسطة عوامل خارجية (**الإطار 4.16**). الأسباب الشائعة تتضمن العدوى مثل الإصابة بفيروس الإيدز والحصبة، والأدوية السامة للخلايا والمثبطة للمناعة، خاصةً التي يتم إعطاؤها عقب عمليات الزرع وفي حالات المناعة الذاتية والأورام. يحدث الضعف المناعي الجسدي في الأعمار المتقدمة حيث يُعرف انخفاض الاستجابة المناعية لدى كبار السن بالشيخوخة المناعية (**الإطار 4.17**). وقد تم وصف تدبير الاضطرابات المناعية الثانوية في عدة فصول متعلقة بالأمراض المعدية (**الفصل 11**)، الإيدز (**الفصل 12**)، اضطرابات الدم (**الفصل 23**)، الأورام (**الفصل 33**).

متلازمات الحمى الدورية

يتظاهر هذا الاضطراب النادر بنوبات متكررة من الحمى والتهابات في الأعضاء مترافقة مع ارتفاع في مشعرات استجابة الطور الحاد.

حمى البحر المتوسط العائلية Familial Mediterranean fever

حمى البحر المتوسط العائلية (FMF) هي الأكثر شيوعاً بين متلازمات الحمى الدورية العائلية، تؤثر في الغالب على سكان البحر الأبيض المتوسط كالعرب والأتراك واليهود السفارديم والأرمن. وهي تنتج عن طفرة في مورثة MEFV التي ترمز بروتين البيرين وهو ينظم الالتهاب المتواسط بالعدلات من خلال التثبيط غير المباشر لإنتاج الإنترلوكين 1. تتظاهر حمى البحر الأبيض المتوسط بنوبات الحمى المؤلمة والمتكررة

الإطار 4.16 أسباب اضطرابات المناعة الذاتية الثانوية

الجسدية

- التقدم بالعمر
- الخداج
- الحمل

العدوى

- العدوى بفيروس الإيدز
- الحصبة
- العدوى بالمتفطرات

علاجي المنشأ

- المعالجة المثبطة للمناعة
- عوامل مضادات الأورام
- القشرانيات السكرية
- زرع الخلايا الجذعية
- الإصابة بالإشعاع
- عوامل مضادة للصرع

الخباثة

- خباثات الخلايا البائية مثل ابيضاض الدم واللمفوما والورم النقوي
- الورم التوتي
- الأورام الصلبة

الاضطرابات الغذائية والكيميائية الحيوية

- سوء تغذية
- القصور الكلوي وغسيل الكلى
- داء السكري
- عوز معادن محددة مثل الزنك والحديد

ظروف أخرى

- الحروق
- انعدام الطحال
- قصور الطحال

المصاحبة لالتهاب كل من الصفاق والجنبة والمفاصل، وتستمر النوبة من عدة ساعات إلى أربعة أيام وترتبط بارتفاع مستويات CRP بشكل ملحوظ. تغيب الأعراض بشكل تام بين النوبات، معظم الأفراد تحدث عندهم أول نوبة قبل سن العشرين. المضاعفات الرئيسية لـFMF هي الداء النشواني AA. إن الكولشيسين يقلل بشكل هام من عدد نوبات لدى 90% من المرضى ولكنه غير فعال أثناء حدوث الهجمة الحادة.

بيلة ميفالونيك الحمضية (نقص فعالية ميفالونات كيناز) Mevalonic aciduria

سابقاً كانت تعرف بمتلازمة فرط IgD وهي اضطراب وراثي جسمي متنحي يسبب نوبات متكررة من الحمى والألم البطني والإسهال وتضخم عقد لمفية وألم مفصلي وآفات جلدية وتقرحات قلاعية. معظم المرضى من سكان أوروبا الغربية خاصةً هولندا وفرنسا الشمالية. تحدث بسبب طفرات فقدان الوظيفة في المورثة المرمزة لميفالونات كيناز التي تشارك في استقلاب الكوليسترول. ولا يزال من غير الواضح دور ذلك في إحداث حمى دورية التهابية. إن مستويات IgD,IgA في المصل ترتفع بشكل مستمر وكذلك ترتفع مستويات CRP خلال الهجمات الحادة. الأدوية المضادة للالتهاب المعيارية مثل الكولشيسين والستيروئيدات القشرية غير فعالة في إيقاف الهجمات، لكن مثبطات IL-1 مثل (anakinra) ومثبطات TNF مثل (etanercept) قد تحسن الأعراض ويمكن أن تسبب شفاء تام لدى بعض المرضى.

4.17 الشيخوخة المناعية

استجابة الخلايا التائية: منخفضة، مع انخفاض استجابات فرط الحساسية من النوع المتأخر.

إنتاج الأجسام المضادة: انخفاض إنتاج الأضداد في مواجهة العديد من المستضدات الخارجية، على الرغم من اكتشاف الأجسام المضادة بشكل متكرر؛ إلا أن أمراض المناعة الذاتية أقل شيوعاً.

الاستجابة للتطعيم: منخفضة، إن 30% من كبار السن الأصحاء قد لا يطورون مناعة واقية بعد التطعيم ضد الإنفلونزا.

الاضطرابات التحسسية ورفض الطعوم: أقل شيوعاً.

قابلية العدوى: مرتفعة، حيث تزداد احتمالية الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع بمقدار ثلاثة أضعاف وعدوى المسالك البولية بمقدار 20 ضعف. قد تحدث إعادة تنشيط العدوى الكامنة، بما في ذلك السل والهربس النطاقي.

مظاهر الالتهاب: قد تكون غائبة مع فقدان ارتفاع الحرارة أو زيادة الكريات البيض.

اضطرابات المناعة الثانوية: شائعة.

المتلازمة الدورية المرتبطة بمستقبلات عامل النخر الورمي TNF receptor-associated periodic syndrome

المتلازمة الدورية المرتبطة بمستقبلات عامل النخر الورمي (TRAPS) تعرف أيضاً بحمى هايبرنيان Hibernian fever، وهي متلازمة صبغية جسدية سائدة سببها طفرات في المورثة TNFRSF1A تتظاهر بنوبات متكررة من الحمى والألم المفصلي والألم العضلي والتهابات المصلية والطفح. النوبات

يمكن أن تستمر حتى أسبوع أو أكثر. تتضمن الموجودات المخبرية خلال الهجمة الحادة: كثرة العدلات وارتفاع مستويات كل من CRP و IgA. يتم تأكيد التشخيص بوجود مستويات منخفضة لمستقبلات TNF من النوع 1 القابل للذوبان في المصل، وكذلك عن طريق فحص الطفرات في المورثة TNFRSF1A. كما في FMF؛ المضاعفات الرئيسية هي الداء النشواني، ويُنصح بإجراء فحص منتظم للبيلة البروتينية. إن النوبات الحادة تستجيب للمعالجة بالستيروئيدات القشرية السكرية الجهازية، والمعالجة بمثبطات IL-1 مثل anakinra يمكن أن تكون فعالة في منع حدوث النوبات.

الداء النشواني

الداء النشواني هو تسمية لمجموعة من الاضطرابات المكتسبة والوراثية التي تتميز بتراكم بروتينات غير قابلة للذوبان خارج الخلايا.

الإمراضية

ينتج الداء النشواني عن حدوث ترسبات تتكون من لييفات بروتين محدد، مرتبط بالغلوكوز أمينو غليكان والبروتيو غليكان وأميلوئيد المصل P. قد يكون تراكم البروتين موضعياً أو جهازياً وتعتمد التظاهرات السريرية على العضو المصاب. تصنف أمراض الأميلوئيد حسب المسببات المرضية ونوع البروتين المترسب (**الإطار 4.18**).

التظاهرات السريرية

قد يكون التظاهر السريري على شكل متلازمة نفروزية واعتلال عضلة القلب أو اعتلال أعصاب محيطية. يجب دائماً اعتبار الداء النشواني تشخيصاً محتملاً لدى المرضى الذين يعانون من هذه الاضطرابات عندما يكون السبب غير واضح.

الاستقصاءات

يتم تأكيد التشخيص عن طريق الخزعة والتي تؤخذ من عضو مصاب مثل المستقيم أو الدهون تحت الجلد. السمة النسيجية الواسمة هي الانكسار الأخضر التفاحي لرواسب الأميلوئيد عند تلوينها بصبغة الكونغو الحمراء عرضها تحت الضوء المستقطب. يمكن أن يحدد التلوين الكيميائي المناعي النسيجي نوع ألياف الأميلوئيد الموجودة. يعد التصوير الومضاني الكمي باستخدام أميلوئيد مصل الدم الموسوم إشعاعياً أداة قيّمة في تحديد الحمل الكلي وتوزع رواسب الأميلوئيد.

التدبير

إن هدف المعالجة هو دعم وظيفة العضو المصاب، ومنع المزيد من ترسب الأميلوئيد في حالات الأميلوئيد المكتسب عبر معالجة السبب الرئيسي. وعندما يكون ذلك ممكناً، قد يحدث تراجع في رواسب الأميلوئيد.

تُعرف المناعة الذاتية على أنها وجود استجابات مناعية ضد نسيج ذاتي. قد تكون هذه الظاهرة لا عرضية، وتُكشف فقط من خلال وجود أضداد ذاتيّة autoantibodies ذات تراكيز منخفضة أو خلايا T ذاتيّة التفعيل autoreactive T cells. ومع ذلك، إذا سبَّبت هذه الاستجابات تلف الأعضاء بشكل كبير، تحدث أمراض المناعة الذاتيّة autoimmune diseases. هذه هي الأسباب الرئيسيّة للمِرَاضَة المُزمنة والعجز، والتي تؤثِّر على ما يصل إلى 1 من كل 30 بالغ في مرحلة ما من الحياة.

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

تنجم أمراض المناعة الذاتيّة Autoimmune diseasesعن فشل التحمُّل المناعي immune tolerance، العمليّة التي من خلالها يتعرَّف الجهاز المناعي immune system ويَقبَل الأنسجة الذاتيّة. يحدث التحمُّل المناعيّ المركزيّ Central immune tolerance أثناء تطور الخلايا اللّمفاويّة lymphocyte developmen، عندما يتم التخلّص من الخلايا اللّمفاويّة التائيّة والبائيّةT and B lymphocytes التي تقوم بالتعرُّف على المستضدات الذاتيّة self-antigens قبل أن تتطوَّر إلى الخلايا المناعيّة بالكاملfully immunocompetent cells . هذه العمليّة هي الأكثر نشاطا في حياة الجنين fetal ولكنَّها تستمر طوال الحياة كلما تكاثرت الخلايا اللّمفاويّة غير النَّاضجة

الجدول 4.18 أسباب الداء النشواني

الاضطراب	الأساس الإمراضيّ	الحالات المؤهبة	سِمات أخرى
الداء النشواني المكتسب			
الداء النشواني الارتكاسيّ (AA)	زيادة إنتاج الأميلويد في الدم كجزء من الاستجابة الالتهابية الحادة المطولة أو المتكررة	انتان مزمن (السلّtuberculosis، توسُّع القصبات، الخرّاج المزمن، التهاب العظم والنقيّ) الأمراض الالتهابية المزمنة (التهاب المفاصل الرثيانيّ غير المعالج، حمى البحر الأبيض المتوسط العائلية)	يتظاهر 90 بالمئة من المرضى مع بيلة بروتينية غير انتقائية أو متلازمة كلائية
الداء النشواني خفيف السلسلة(AL)	زيادة إنتاج سلسلة خفيفة وحيدة النسيلة	اعتلالات الغلوبيولينات المناعية حيدة النسيلة، بما في ذلك الورم النقوي، واعتلال غاما الحميد، والورم البلازميّplasmacytoma	نادراً ما يحدث اعتلال عضلة القلب الحاصر والاعتلال العصبي الذاتي المحيطي، ومتلازمة النفق الرسغيّ، بيلة بروتينية، فرفرية عفوية، وعقيدات ولويحات اميلويد وضخامة لسان ولكنَّ الإنذار سيء
الداء النشواني المرتبط بالديال الكلوي (Aβ2M)	تراكم ميكروغلوبولين–β2 المنتشر بسبب فشل الاستقلاب الكلويّ في الفشل الكلوي	الديال الكلويّ Renal dialysis	متلازمة النفق الرسغيّ، التهاب المفاصل المزمن والكسور المرضية الثانوية لتشكُّل كيسات العظام النشوانيّة، تحدث المظاهر بين 5–10 سنوات بعد بدء الديال الكلويّ
الداء النشواني الجهازي الكهلي	ترسب بروتين ترانستيريتين transthyretin طبيعي في الأنسجة	العمر > 70 سنة	سمة من سمات الشيخوخة الطبيعية (يصيب 90 بالمئة فوق عمر ال 90 سنة) عادة بدون أعراض
الداء النشواني الجهازي الوراثي			
> 20 شكلاً للداء النشواني الجهازي الوراثيّ	إنتاج بروتين غير طبيعي الهيكل الذي يهيئ تشكيل ليفي للأميلويد. الأكثر شيوعًا بسبب الطفرات في مورثة ترانستيريتين	الوراثة الصبغية السائدة	الاعتلال العصبي المحيطي والذاتيّ، اعتلال عضلة القلب، إصابة كلوية غير اعتيادية 10٪ من حاملي المورثات يكونون بدون أعراض طوال الحياة

immature lymphocytes. بعض الخلايا ذاتيّة التنشيط تتهرَّب حتماً من الحذف deletion وتتسلَّل إلى الدَّوران الدمويّ circulation، ومع ذلك، يتم التَّحكّم فيها من خلال آليات التحمُّل المحيطيّة peripheral tolerance mechanisms. تشمل آليات التحمُّل المناعيّ المحيطيّة كبح suppression الخلايا ذاتيّة التنشيط autoreactive cells بواسطة الخلايا التائية التنظيميّة regulatory T cells؛ وتوليد نقص استجابة functional hyporesponsiveness (إستِعطَال anergy) في الخلايا اللّمفاويّة التي تواجه مستضد antigen في غياب إشارات التحفيز co-stimulatory signals المرافقة للالتهاب inflammation؛ وموت الخلية عن طريق الموت الخلويّ المبرمج apoptosis. تتطور أمراض المناعة الذاتيّة عندما تهرب الخلايا اللّمفاويّة ذات التنشيط الذاتيّ من آليات التحمُّل هذه. تساهم العوامل الوراثيّة والبيئيّة المتعدِّدة في تطوّر أمراض المناعة الذاتيّة. إنَّ أمراض المناعة الذاتيّة أكثر شيوعًا لدى النساء منها لدى الرجال لأسباب لا تزال غامضة. يرتبط العديد منها بالاختلافات المورثيّة في موضع HLA مما يعكس أهمية مورثات HLA في تشكيل استجابة الخلايا اللّمفاويّة. تشمل

بعض المورثات المؤثرة الأخرى تلك التي تحدد نشاط السيتوكين cytokine، ومتممات التحفيز co-stimulation (التعبير عن الإشارات الثانية المطلوبة للتنشيط الكامل للخلايا التائية full T-cell activation، انظر الشكل 4.7) والموت الخلويّ. إنَّ العديد من المتغيرات الوراثيّة تكمن وراء تعدُّد اضطرابات المناعة الذاتيّة، مما يعكس إمراضياتها المشتركة (الإطار 4.19). على الرَّغم أنَّ بعض هذه الارتباطات هي أقوى ما تم تحديده في الأمراض الوراثية المعقَّدة، إلَّا أنَّ لها قيمة تنبؤيّة محدودة للغاية وغير مفيدة بشكلٍ عام في تحديد تدبير المرضى الفرديين. قد ترتبط العديد من العوامل البيئية بالمناعة الذاتيّة لدى الأفراد المهيئين وراثيًا، بما في ذلك الانتان والتدخين ومستويات الهرمونات. أكثر هذه العوامل التي تمت دراستها على نطاق واسع هي الانتانinfection، كما يحدث في الحمى الرثوية الحادة acute rheumatic fever التي تلي عدوى المكورات العقديّة streptococcal infection أو التهاب المفاصل الارتكاسيreactive arthritis الذي يتلو العدوى الجرثوميّةbacterial infection. تمَّ ذكر العديد من الآليات لشرح المناعة الذاتيّة التي تحدث بعد محفِّز إنتانيّ، يتضمن ذلك التفاعل المتبادل بين البروتينات التي يُعبِّر عنها العامل المُمرض pathogen والمضيفhost (المحاكاة الجزيئيّةmolecular mimicry) مثل متلازمة غيلان باريه Guillain–Barré syndrome والإصابة بالعُطَيفة Campylobacter infection؛ وإطلاق مُستضِدَّاتantigens محتجزة من الأنسجة التي تضرَّرت خلال الإنتانات التي لا تظهر عادة لجهاز المناعة؛ وإنتاج السيتوكينات الالتهابية inflammatory cytokines التي تطغى على آليات التحكُّم الطبيعيّة التي تمنع الضَّرر المتفاقم. من حين لآخر، قد يكون اعتلال المناعة الذاتيّة عبارة عن تأثير ضارّ لتناول الأدوية. على سبيل المثال، يمكن أن ترتبط المنتجات الاستقلابية لعامل التخدير الهالوثان halothane بإنزيمات الكبد liver enzymes، مما ينتج عنه بروتين جديد هيكليًا يتعرَّف عليه جهاز المناعة كمستضدٍّ أجنبيّ foreign antigen. يمكن أن يؤدي هذا إلى تطوير الأجسام المضادة الذاتيّة autoantibodies والخلايا التائيّة المفعَّلة، والتي يمكن أن تُسبِّبَ نخراً كبدياً hepatic necrosis.

الإطار 4.19 الترابط بين تعدُّد الأشكال لمورثات محدَّدة وأمراض المناعة الذاتيّة

المورثة	الوظيفة	الأمراض
مركب HLA	المحدِّدات المفتاحيّة لتقديم المستضدّ للخلايا التائيّة	معظم أمراض المناعة الذاتيّة
PTPN22	تنظيم إشارات مستقبلات الخلايا التائيّة والخلايا البائيّة	التهاب المفاصل الرثيانيّ، الداء السُّكري من النمط الأول، الذئبة الحمامية الجهازية
CTLA4	جزيء مهمّ في التحفيز المشترك ينقل الإشارات المثبِّطة للخلايا التائيّة	التهاب المفاصل الرثيانيّ، الداء السكري من النمط الأول
IL23R	التحكُّم بالسيتوكين المتواسّط للخلايا التائيّة	داء الأمعاء الالتهابي، الصدفية، التهاب الفقرات المقسط
TNFRSF1A	التحكّم بعامل النخر الورمي	التصلّب المتعدد
ATG5	الالتهام الذاتي	الذئبة الحمامية الجهازية

المظاهر السريرية *Clinical features*

يتنوع التظاهر السَّريريُّ لأمراض المناعة الذاتيّة بشكل كبير، يمكن تصنيف أمراض المناعة الذاتيّة من خلال إصابة الأعضاء أو الآليّة السائدة المسؤولة عن تلف الأنسجة. يعد تصنيف جيل وكومبس Gell and Coombs classification لفرط الحساسيّة hypersensitivity هو الأكثر استخداماً ويميز أربعةَ أنماطٍ من الاستجابة المناعيّة immune response التي تؤدّي إلى تلفِ الأنسجة (الإطار 4.20).

- يُعتبر فرط الحساسيّة من النمط الأول ذا صلةٍ بالأرجيّة allergy ولكنَّهُ غير مرتبطٍ بأمراض المناعة الذاتيّة.
- يُسبِّبُ فرط الحساسيّة من النمط الثاني إصابة نسيجٍ أو عضوٍ واحد وتتواسطه أجسام مضادة ذاتيّة محددةspecific autoantibodies.
- ينتج فرط الحساسيّة من النمط الثالث عن ترسُّب المعقَّدات المناعيّة immune complexes، والتي تبدأ في

الإطار 4.20 تصنيف جيل وكومبس لاعتلالات فرط الحساسية

النمط	الآلية	مثال على استجابة المرض لعامل خارجي	مثال على أمراض المناعة الذاتية
النمط الأول فرط الحساسية المباشر	إزالة تحبّب الخلايا البدينة المتواسط ب IgE	مرض الحساسيّة	لا شيء موصوف
النمط الثاني المتواسط بالأضداد	يؤدي ارتباط الأجسام المضادة IgG أو IgM السامة للخلايا مع المستضدات الموجودة على سطح الخلية إلى قتل الخلية	ارتكاس نقل الدم لزمر ABO الرفض فوق الحاد للطُّعم	فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب مرض Goodpasture's
النمط الثالث المتواسط بالمعقَّدات المناعيّة	ترتبط الأجسام المضادة IgGأو IgM بمستضد قابل للذوبان لتكوين معقدات مناعيّة تؤدي إلى تنشيط شلال المتممة التقليدي	داء المصل رئة المزارع	الذئبة الحمامية الجهازية داء فرط الغلوبيولينات البردية في الدم
النمط الرابع النوع المتأخِّر	تنشيط الخلايا Tالتائية، والبالعات	رفض الزرع الخلوي الحاد فرط الحساسية لنيكل	الداء السكري من النمط 1 التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو

تنشيط شلال المتمِّمة التقليديّ classical complement cascade، بالإضافة إلى تفعيل وتنشيط البالعات phagocytesوالخلايا اللِّمفاويّة CD4^{+} CD4+ lymphocytes، يتحدّد موقع ترسُّب المعقَّد المناعيّ بالكميّة النسبيّة للأجسام المضادة، وحجم المعقدات المناعية، وطبيعة المستضد والهيموديناميكية الموضعية. يؤدي الترسُّب المعمَّم للمعقَّدات المناعيّة إلى ظهور أمراضٍ جهازيّةٍ مثل مرض الذئبة الحماميّة الجهازيّة SLE.

- يتواسط فرط الحساسيّة من النَّمط الرَّابع خلايا تائية وبالعات منشطة activated T cells and macrophages، والتي تُسبِّب معًا تلفاً في الأنسجة.

الاستقصاءات *Investigations*

الأجسام المضادة الذاتية Autoantibodies

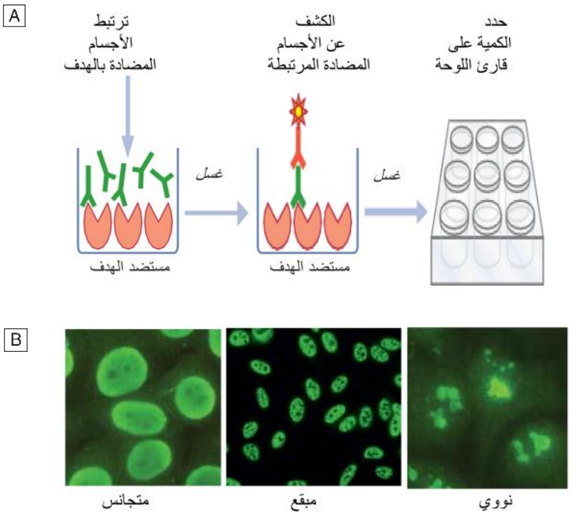
تم تحديد واستخدام العديد من الأضداد الذاتيّة في تشخيص ومراقبة الأمراض المناعيّة الذاتيّة، كما تمَّت مناقشته في مكان آخر في هذا الكتاب. يمكن تحديد كميّة الأجسام المضادة Antibodies إمّا عن طريق المُعايرة (الحد الأقصى لتمديد المصل الذي يمكن من خلاله اكتشاف الجسم المضاد) أو عن طريق تركيز المصل بوحدات معياريّة باستخدام مقايسة المواد المناعيّة المرتبطة بالأنزيم enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) حيث يتم استخدام المستضد لتغليف لوحات الميكروتيتر التي يضاف إليها مصل المريض. (الشكل 4.13*A*). يتم أيضًا استخدام الاختبارات النوعية للأجسام المضادة للنواة التي يتم فيها تسجيل نمط التلون النووي (الشكل 4.13*B*)

المتمِّمة Complement

يمكن أن يكون قياس مكونات المتمِّمة مفيدًا في تقييم الأمراض المناعية المتواسطة بالمعقَّدات immune complex-mediated diseases. يؤدي تنشيط سبيل المتمِّمة الكلاسيكي Classical complement pathway إلى انخفاض في مستويات C4 الجوالة وغالباً ما يترافق أيضاً بانخفاض مستويات C3. إنَّ القياس المتسلسل لـ C3 وC4 هو مقياس بديل مفيد لنشاط المرض في حالات معينة مثل مرض الذئبة الحماميّة الجهازيّة SLE.

الغلوبيولينات البرديّة Cryoglobulins

إنَّ الغلوبيولينات البرديّة هي أجسام مضادة موجهة ضد الغلوبيولينات المناعية الأخرى، وتشكِّل معقَّدات مناعيّة تترسّب في البرد. يمكن أن تؤدي إلى تفاعلات فرط الحساسية


A
ترتبط الأجسام المضادة بالهدف
الكشف عن الأجسام المضادة المرتبطة
حدد الكمية على قارئ اللوحة
غسل
غسل
مستضد الهدف
مستضد الهدف
B
متجانس
مبقع
نووي

الشكل 4.13 : **اختبار الأجسام المضادة.** A قياس مستويات الأجسام المضادة عن طريق مقايسة المواد المناعيّة المرتبطة بالإنزيم ELISA ، يتم استخدام المستضد المحدَّد لملء لوحات الميكروتيتر التي يضاف إليها مصل المريض. في حالة وجود الأجسام المضادة الذاتية، فإنَّها ترتبط بالمستضد المستهدف على لوحة الميكروتيتر. يتم تحديد كمية الأجسام المضادة المرتبطة عن طريق إضافة جسم مضاد ثانوي مرتبط بإنزيم يحول ركيزة عديمة اللون إلى ركيزة ملونة والتي يمكن اكتشافها بواسطة قارئ اللوحة. B التحليل النوعي للأجسام المضادة عن طريق أنماط التلوين النووي. في هذا الاختبار، يضاف مصل المريض إلى الخلايا المستنبتة ويضاف جسم مضاد ثانوي مع واسم مفلور للكشف عن أي جسم مضاد مرتبط. في حالة وجود الأجسام المضادة للنواة، يتم اكتشافها على أنَّها صبغة خضراء فاتحة. يمكن رؤية أنماط مختلفة من الأجسام المضادة للنواة في أنواع مختلفة من اعتلالات النسيج الضام (الفصل 24) B (نووي ومتجانس)، بإذن من جولييت دنفي، عالمة الطب الحيوي، رويال يونايتد هوسبيتال باث، سابقًا في معهد باث للأمراض الرثيانيّة، المملكة المتحدة، بإذنٍ من السيد ريتشارد براون، عالم سريريّ في علم المناعة، خدمات علم الأمراض بجنوب غرب، المملكة المتحدة.

من النمط الثالث type III hypersensitivity reactions، مع مظاهر سريريّة نموذجيّة بما في ذلك الطفح الجلدي الفرفريّ purpuric rash، والذي غالباً ما يصيب الأطراف السفليّة، وآلام مفصليّة arthralgia، واعتلال عصبيّ محيطيّ peripheral neuropathy. تصنَّف الغلوبيولينات البردية إلى ثلاثة أنواع، اعتمادًا على خصائص الغلوبيولين المناعي المحدَّد (الإطار 4.21). يتطلَّب اختبار الغلوبيولينات البرديّة نقل عينة مصل إلى المختبر بدرجة حرارة 37 درجة مئوية. لا ينبغي الخلط بين الغلوبيولينات البردية والراصّات الباردة cold agglutinins. هذه الأخيرة عبارة عن أجسام مضادة ذاتيّة موجهة بشكل خاص ضد مستضد I / i على سطح الخلايا الحمراء، والتي يمكن أن تسبب انحلال الدَّم داخل الأوعية الدَّموية intravascular haemolysis في البرد.

التدبير *Management*

يعتمد تدبير أمراض المناعة الذاتيَّة على الجهاز العضوي المعنيّ، يتضمن علاج أمراض المناعة الذاتيّة استخدام القشرانيات السّكرية glucocorticoids والعوامل المثبِّطة للمناعة immunosuppressive agents، والتي تستخدم بشكل متزايد مع العوامل البيولوجيّة التي تستهدف السيتوكينات الخاصة بمرض معين ومستقبلاتها. ومع ذلك، لا تتطلب جميع الحالات تثبيطاً مناعيّاً. على سبيل المثال، يتضمن تدبير الدَّاء الزلاقي سحب الغلوتين من الحِمية، بينما يتطلب قصور الغدة الدَّرقية المناعيّ الذّاتي مكمّلات التيروكسين thyroxine الملائمة.

الأرجيّة

تعتبر الأرجيّة من الأسباب الشائعة والمتزايدة للمرض illness، حيث تصيب ما بين 15٪ و 20٪ من السكان في وقت ما. وهي تتألف من مجموعة من الاضطرابات من خفيفة إلى مهدِّدة للحياة وتؤثِّر على العديد من الأعضاء. إنَّ التَّأتُّب Atopy هو الميل توليد استجابة مناعيّة مفرطة IgE ل لمواد بيئية غير ضارة، في حين يمكن تعريف الاعتلال التحسسّي allergic disease على أنَّه المظهر السَّريريُّ لهذه الاستجابة المناعيّة غير المناسبة ل IgE.

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

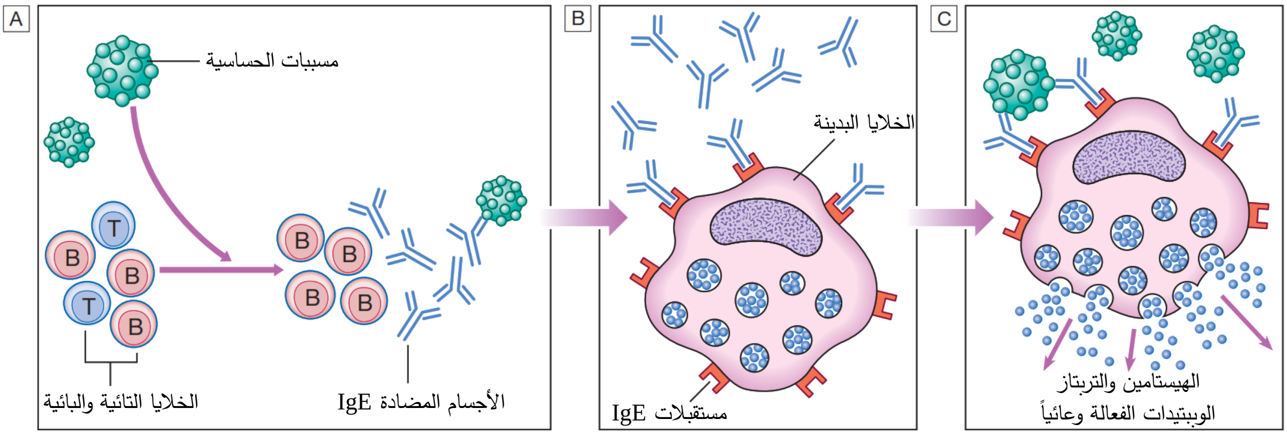
لا يستجيب الجهاز المناعيّ عادة للعديد من المواد البيئية التي يتعرض لها بشكل يومي. ومع ذلك، في الأفراد الذين يعانون من الأرجيّة allergic individuals، يؤدي التعرُّض الأولي لمادة خارجية غير ضارة بشكل طبيعي (تُعرف باسم العامل المحسِّس allergen) لإنتاج أجسام مضادة IgE نوعيّة بواسطة الخلايا البائيّة المنشَّطة activated B cells. ترتبط هذه

الإطار 4.21 تصنيف الغلوبيولين البرديّ

	النوع الأول	النوع الثاني	النوع الثالث
النوعية والنمط الإسوي من الغلوبيولين المناعي (Ig)	بروتين IgMparaprotein أحادي النسيلة المعزول بدون نوعية خاصة	معقدات مناعية تتكون من IgM أحادي النسيلة موجه نحو المنطقة الثابتة من IgG	معقدات مناعية مكونة من IgM أو IgG متعدد النسيلة موجه نحو المنطقة الثابتة من IgG
الانتشار	25%	25%	50%
مرافقات المرض	مرض التكاثر اللمفاوي، وخاصةً داء الغلوبيولينات الكبيرة في الدم ل والدنستروم	العدوى، وخاصة التهاب الكبد الوبائي C؛ مرض التكاثر اللمفاوي	العدوى، وخاصة التهاب الكبد الوبائي C ؛ أمراض المناعة الذاتية، بما في ذلك التهاب المفاصل الرثياني والذئبة الحمامية الجهازية
الأعراض	فرط اللزوجة ظاهرة رينود زراق الأطراف انسداد الأوعية الدموية في الشبكية خثار الدم الشرياني والوريدي	التهاب الأوعية الدموية الصغيرة. الطفح الجلدي الفرفري. الألم المفصلي. اعتلال الأعصاب، تقرح جلدي، تضخم الكبد والطحال، التهاب كبيبات الكلى، ظاهرة رينود Raynauds phenomenon.	التهاب الأوعية الدموية الصغيرة طفح جلدي فرفري، ألم مفصلي تقرح جلدي ضخامة الكبد والطحال، التهاب كبيبات الكلى ظاهرة رينو
الرحلان الكهربائي للبروتين	بروتين أحادي النسيلة IgM	بروتين أحادي النسيلة IgM	لا يوجد بروتين أحادي النسلية
العامل الرثياني	سلبي	ايجابي بقوة	ايجابي بقوة
المتممة	عادة ما تكون طبيعية	C4منخفض	C4 منخفض
لزوجة المصل	مرتفعة	طبيعية	طبيعية

بمستقبلات IgE عالية الألفة على سطح الخلايا البدينة، وهي خطوة لا ترتبط بحد ذاتها بالعقابيل السَّريريّة. ومع ذلك، فإنَّ إعادة التعرُّض للعامل المحسِّس يؤدّي إلى ارتباطه وتصالبه مع IgE المرتبط بالغشاء، والذي ينشِّط الخلايا البدينة، ويطلق مجموعة متنوعة من الوسائط الفعَّالة وعائياً (استجابة الطور الباكر **الشكل 4.14** وانظر **الإطار 4.9**) يشكِّل تفاعل فرط الحساسيّة من النمط الأول أساس الردّ الأرجيّ allergic reaction، والذي يمكن أن يتراوح من العُطَاس sneezing وسيلان الأنف rhinorrhea إلى التَّأقّ anaphylaxis (**الإطار 4.22**). في بعض الأفراد، يتلو استجابة الطور الباكر تنشيطٌ مستمر للخلايا البدينةmast cells، يتجلَّى في التورُّم swelling المستمر والالتهاب الموضعي local inflammation. يُعرف هذا بتفاعل الطور الآجل late phase reaction ويتواسطه مستقلبات الخلايا البدينة mast cell metabolites، والخلايا القاعدية basophils، والحمضات eosinophils، والبالعاتmacrophages. قد يؤدي الالتهاب الأرجيّ طويل الأمد أو المتكرِّر Long-standing or recurrent allergic inflammation إلى استجابة التهابيّة مزمنة chronic inflammatory response تتميز بارتشاح معقّد من البالعات والحمضات والخلايا اللمفاوية التائية، بالإضافة إلى الخلايا البدينة والخلايا القاعدية. بمجرد إثبات ذلك، يكون تثبيط وسائط الخلايا البدينة بمضادات الهيستامين antihistamines غير فعَّال سريريًا بمفرده. أيضاً قد يتم تنشيط الخلايا البدينة بشكل غير نوعيّ من خلال إشارات أخرى، مثل الببتيدات العصبيّة والسُّموم التأقيّة والببتيدات الجرثوميّة.

يتم تفسير تزايد حدوث الاعتلالات الأرجيّة allergic diseases بشكل واسع من خلال نظرية منتشرة ولكن غير مفسَّرة هي "فرضية النظافة hygiene hypothesis". تقترح هذه



الشكل 4.14 النمط الأول (العاجل) من استجابة فرط الحساسية. A بعد التعرض للعامل المحسِّس، تنتج الخلايا البائية الغلوبولين المناعي E (IgE) ضد العامل المحسِّس. B ترتبط الأجسام المضادة IgE النوعية بالخلايا البدينة الدورانية عبر مستقبلات سطح الخلية عالية الألفة لـ IgE. C عند إعادة مواجهة العامل المحسس، يرتبط العامل المحسس بالخلايا البدينة المغلفة بالأجسام المضادة IgE. يؤدي هذا الارتباط المتصالب لـ IgE إلى تنشيط الخلايا البدينة مع إطلاق الوسائط الفعالة وعائياً

الإطار 4.22 المظاهر السريرية للحساسية

الجلدية	
الشرى	أكزيما التماس الأرجية
الأكزيما التأتبية إذا كانت مزمنة	وذمة وعائية
التنفسية	
الربو	التهاب الأنف التأتبي
العينية	
التهاب الملتحمة التحسسي	
الهضمية	
الحساسية الغذائية	
أخرى	
الحساسية تجاه سم الحشرات	التأق
الحساسية الدوائية	

النظرية أنَّ العدوى في الحياة المبكرة لها أهمية حاسمة في نضوج الاستجابة المناعيّة وانحياز جهاز المناعة ضد تطور الأرجيّة؛ إنَّ الانتشار العالي للاعتلالات الأرجيّة يكون نتيجة انخفاض التعرُّض للعدوى الناتجة عن التحسينات في الصرف الصحي والرعاية الصحيّة. كما تساهم العوامل الوراثيّة بقوّة في تطوّر الاعتلالات الأرجيّة. إنَّ القصَّة العائليّة الإيجابيّة شائعة في المرضى الذين يعانون من الحساسيّة، وقد حدَّدت دراسات الترابط الوراثيّ مجموعة واسعة من المتغايرات المؤهِّبة في المورثات التي تتحكم في الاستجابات المناعيّة الفِطريّة innate immune responses، وإنتاج السيتوكين cytokine production، ومستويات IgE وقدرة الحاجز الظهاريّ على الحماية من العوامل البيئيّة. إنَّ التعبير عن الاستعداد الوراثي معقَّد؛ وهو محدَّد بالعوامل البيئية مثل الملوثات والتَّدخين ونسبة الإصابة بعدوى جرثوميّة وفيروسيّة.

المظاهر السريرية *Clinical features*

تمَّ عرض التظاهرات الشائعة لاعتلالات الأرجيّة في الإطار 4.22، تمَّت مناقشة تلك التي تؤثِّر على الجهاز التنفسيّ والجلد في الفصلين 17 و29 على التوالي. سوف نركِّز على المبادئ العامة لمقاربة مريض الأرجيّة، وبعض أنواع الأرجيّة النوعية والتأقِ.

الأرجيّة تجاه سمِّ الحشرات Insect venom allergy

إنَّ التفاعلات الموضعية التي لا تتواسط فيها IgE لِلَسعات الحشرات شائعةٌ ويمكن أن تسبِّب تورُّمًا شديدًا extensive swelling حول الموقع يستمر لمدة تصل إلى 7 أيام. هذا عادةً لا يتطلَّب علاجًا نوعياً. إنَّ التفاعلات السُّمية للسُّم بعد لسعاتٍ متعددةٍ (50–100) متزامنة قد تحاكي التَّأقَ anaphylaxis. بالإضافة إلى ذلك يُحفِّز التعرُّض لكمياتٍ كبيرةٍ من سمِّ الحشرات عادةً إنتاج الأجسام المضادة IgE، وبالتالي قد يتبعها تفاعلات أرجيّة تجاه اللَّسعات المفردة. تختلف التفاعلات الأرجيّة المتواسطة ب IgE Allergic IgE-mediated reactions من خفيفة إلى مهدِّدة للحياة. يمكن أن يقلِّل العلاج المناعيُّ الخاص بالمستضد (إزالة التحسّس، انظر أدناه) باستخدام سمِّ النحل أو الدُّبور من حدوث التأقِ المتكرر من 50–60٪ إلى حوالي 10٪ ولكنَّه يتطلَّب ما يصل إلى 5 سنوات من العلاج.

الأرجيِّة تجاه الفول السودانيّ Peanut allergy

إنَّ الأرجيِّة تجاه الفول السودانيّ هي أكثر أنواع الأرجيِّة المرتبطة بالأغذية food-related allergy شيوعًا. أكثر من 50 ٪ من المرضى يتظاهرون قبل سن 3 سنوات وبعض الأفراد يتفاعلون مع أول تعرُّض معروف للفول السودانيّ، ويعتقد أنَّه ناتج عن الحساسيِّة sensitisation لزيت الأراكيس arachis oil الموجود في الكريمات الموضعية. إنَّ الفول السُّودانيّ واسع الانتشار في النظام الغذائي الغربيّ، وفي كل عام يعاني ما يصل إلى 25٪ من الأشخاص الذين يعانون من حساسيّة تجاه الفول السوداني من ارتكاسٍ نتيجة التعرُّض غير المقصود.

المتلازمة الأرجية الفموية لبيرش Birch oral allergy syndrome

تتميز هذه المتلازمة بمزيج من حمّى القشّ الناتجة عن غبار طلع خشب البتولا وأعراضٍ فمويّة موضعيّة، بما في ذلك الحكَّة والوذمة الوعائيّة، بعد التماس مع بعض الفواكه النيئة والخضروات النيئة والمكسَّرات. يمكن تحمُّل الفواكه والخضروات المطبوخة دون صعوبة. إنّها ناتجة عن العوامل المحسِّسة التشاركية أو التصالبية cross-reactive allergens التي يتم تدميرها عن طريق الطهي أو الهضم، ويمكن تأكيدها عن طريق اختبار وخزة الجلد skin prick testing باستخدام الفاكهة الطازجة. إنَّ التفاعلات الأرجيّة الشَّديدة غير شائعة.

التشخيص *Diagnosis*

عند تقييم مريض لديه شكوى أرجيّة complaint of allergy، من المهمِّ تحديد ما يعنيه المريض بالمصطلح، حيث يصف ما يصل إلى 20٪ من سكان المملكة المتحدة أنفسهم بأنَّهم يعانون من أرجيّة تجاه الطعام food allergy؛ في الواقع، أقلَّ من 1 ٪ لديهم أرجيّة حقيقيّة، وتحديد أنَّها تفاعل فرط حساسيّة متواسط ب IgE IgE-mediated hypersensitivity reaction يُؤكَّد بواسطة اختبار مزدوج التعمية double-blind challenge. يجب تحديد طبيعة الأعراض والمحفزات النوعيّة، بالتزامن مع تحديد إمكانية التنبؤ بحدوث تفاعل، وتحديد الفاصل الزمني بين التعرُّض للعامل المحسِّس المحتمل وظهور الأعراض. يحدث التفاعل الأرجيّ allergic reaction عادةً في غضون دقائق من التعرُّض ويثير أعراضاً يمكن التنبؤ بها وقابلة للتكرار مثل الوذمة الوعائية angioedema والشَّرى urticaria والوزيز wheezing. يجب السؤال بشكل خاص حول أعراض الأرجيّة allergic symptoms الأخرى، في الماضي والحاضر، وحول السَّوابق العائليّة للاعتلالات الأرجيّة allergic disease. يجب تحديد العوامل المحسِّسة المحتملة في المنزل ومكان العمل. يجب دائماً أخذ السَّوابق الدوائيّة بالتفصيل، بما في ذلك تفاصيل الالتزام بالأدوية، والآثار الضارَّة المحتملة واستخدام العلاجات التي لا تستلزم وصفة طبية أو المكمِّلات الغذائيّة.

الاستقصاءات *Investigations*

اختبار وخزة الجلد Skin-prick tests

يعدُّ اختبار وخز الجلد استقصاءاً رئيسيّاً في تقييم المرضى المشتبه في إصابتهم بالأرجيّة allergy. يتم وضع قطرة من العامل المحسِّس المعياري الممدد على الساعد ويتم ثقب الجلد سطحيًا من خلال القطرة باستخدام إبرة وخز معقَّمة. يجب تضمين مواد الشاهد الإيجابية والسَّلبية في التقييم. بعد 15 دقيقة، يشارُ إلى الاستجابة الإيجابيّة من خلال استجابة موضعيّة ممثلة بانتبار weal واتّساع 2 مم أو أكثر من الشَّاهد السَّلبيّ. الميزة الرئيسيّة لاختبار وخز الجلد هي أنَّه يمكن للمريض رؤية النتائج بوضوح، مما قد يكون مفيدًا في اكتساب الالتزام بإجراءات الوقاية. تشمل العيوب الخطر البعيد لرد فعل أرجيّ شديد severe allergic reaction، لذلك يجب أن تكون تجهيزات الإنعاش متاحةً. لا يمكن الاعتماد على النتائج في المرضى الذين يعانون من مرضٍ جلديٍّ منتشر. تثبط مضادات الهيستامين Antihistamines مقدار الاستجابة ويجب إيقافها لمدة 3 أيام على الأقلّ قبل الاختبار؛ لا تؤثِّر

الجرعات المنخفضة من القشرانيات السُّكرية glucocorticoids على نتائج الاختبار. يمكن أن يؤدي عدد من الأدوية الأخرى الموصوفة أيضاً إلى نتائج سلبية كاذبة، بما في ذلك أميتريبتيلينamitriptyline وريسبيريدون risperidone.

اختبارات IgE النوعية Specific IgE tests:

إنَّ أحد البدائل لاختبار وخز الجلد هو تحديد كمية IgE الموجهة ضد العامل المحسِّس المشتبه به. إنَّ حساسيّة sensitivity ونوعيّة specificity اختبارات IgE النوعيّة (المعروفة سابقًا باسم اختبارات الامتصاص الإشعاعي التحسُّسي RAST RAST,radioallergosorbent tests) أقلُّ من تلك الخاصَّة باختبارات وخز الجلد. ومع ذلك، قد تكون اختبارات IgE مفيدةً جدًا إذا كان اختبار الجلد غير ملائم، كما هو الحال في المرضى الذين يتناولون مضادات الهيستامين antihistamines أو أولئك الذين يعانون من مرضٍ جلديٍّ شديد severe skin disease أو من كتوبيّة الجلدdermatographism. يمكن استخدامها أيضًا للتحرّي عن التفاعل التصالبيّ – على سبيل المثال، مع سموم حشراتٍ متعدِّدة، حيث يزداد استخدام اختبارات التشخيص بالمكونات المنحلة component resolved diagnostics، باستخدام العوامل المحسِّسة المأشوبة، بشكل متزايد بدلاً من استخدام مستخلصات العامل المحسِّس الخام. يمكن أيضًا استخدام اختبارات IgE النوعيّة بعد الوفاة لتحديد العوامل المحسِّسة المسؤولة عن التفاعل التأقي القاتل.

التعرُّض المراقب للعامل المحسِّس Supervised exposure to allergen

عادةً ما يتم إجراء الاختبارات التي تتضمن التعرُّض المراقب للعامل المحسِّن في مراكز متخصِّصة على مرضى تمَّ اختيارهم بعناية، وتشمل اختبار تحفيز القصبات الهوائيّة bronchial provocation testing، والتعرّض الأنفيّ nasal challenge، والتعرّض للطّعام أو الدّواء. قد يكون هذا مفيداً بشكلٍ خاصّ في استقصاء الرَّبو المهنيّ occupational asthma أو الأرجيّة الغذائيّة food allergy. يمكن التفكير بإجراء اختبار التعرُّض للمرضى الذين تكون لديهم اختبارات الجلد و / أو اختبارات IgE سلبيّة، حيث يمكن أن تكون مفيدة في استبعاد اعتلالات الأرجيّة allergic disease.

تريبتاز الخلية البدينة Mast cell tryptase

يعتبر قياس تريبتاز الخلايا البدينة في المصل مفيدًا للغاية في استقصاءِ حدثٍ تأقيٍّ محتمل. من الناحية المثاليّة، ينبغي إجراء القياسات في وقت التفاعل بعد الإنعاش المناسب، وبعد 3 ساعات و 24 ساعة لاحقاً. أساس الاختبار هو حقيقة أنَّ المستويات الجوالة من نواتج تحلُّل الخلايا البدينة ترتفع بشكل كبير إلى ذروتها بعد 1–2 ساعة من تفاعل الأرجيّةِ الجهازيّ systemic allergic reaction. إنَّ التريبتاز Tryptase هو الأكثر ثباتًا ويمكن قياسه بسهولة في المصل.

IgE الكلي المصليّ Serum total IgE

لا تُستَطَبُّ قياسات IgE الكليّ في المصل بشكل روتينيّ في استقصاء اعتلالات الأرجيّة allergic disease، بل في المساعدة في تفسير نتائج اختبارات IgE النوعيّة، حيث أنَّ اختبارات IgE النوعيّة الإيجابيّة الكاذبة شائعةٌ في المرضى الذين يعانون من التأتُّبatopy ، والذين غالبًا ما يكون لديهم مستوى IgE كليّ مرتفع. على الرغم أنَّ التأتُّب atopy هو السَّبب الأكثر شيوعًا لارتفاع IgE الكليّ في البلدان المتقدمة، إلّا أنَّ هناك العديد من الأسباب الأخرى، بما في ذلك العدوى بالطفيليات والديدان (الفصل 11)، اللّمفوما lymphoma (الفصل 23)، التفاعلات الدوائيّة والورم الحبيبي الإيوزيني eosinophilic granulomatosis مع التهاب الأوعيّة polyangiitis (المعروف سابقًا باسم التهاب الأوعية لشيرغ ستراوس Churg–Strauss vasculitis الفصل 24). إنَّ مستويات IgE الكليّة الطبيعيّة لا تستبعد اعتلالات الأرجيّة allergic disease.

فرط الحمضات Eosinophilia

إنَّ فرط الحمضات في الدَّم المحيطيّ شائعٌ في الأفراد التأتُّبيين ولكنَّه يفتقر إلى النوعيّة specificity. يجب لفرط الحمضات بنسبة تزيد عن 20٪ أو تعداد الحمضات المطلق أكثر من 1.5×10^9 / لتر أن يجعلنا نبدأ في البحث عن سبب غير تأتّبيّ non-atopic cause، مثل الورم الحبيبي الإيوزيني eosinophilic granulomatosis المصحوب بالتهاب الأوعية

الدُّمويّة polyangiitis أو العدوى الطّفيليّة parasitic infection (الفصل 23).

التدبير *Management*

يمكن استخدام العديد من المقاربات في تدبير الأفراد الذين يعانون من الأرجيّة، كما هو موضح أدناه.

تجنب العوامل المحسِّسة Avoidance of the allergen

يستطب هذا في جميع الحالات ويجب المحاولة بجديّة، مع استشارة أخصائيي التغذيّة والأطباء المهنيّين إذا لزم الأمر.

مضادات الهيستامين Antihistamines

إنَّ مضادات الهيستامين مفيدة في تدبير الأرجيّة لأنَّها تثبط تأثيرات الهيستامين على المستقبلات H1 النسيجية tissue H1 receptors. تُعدُّ المستحضرات طويلة المفعول وغير المهدئة مفيدة بشكل خاص في الوقاية.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids

تعدُّ فعالة للغاية في الاعتلالات الأرجيّة، وإذا تمَّ استخدامها موضعياً يمكن التقليل من الآثار الضارة الخاصة بها.

كروموغليكات الصوديوم Sodium cromoglicate

تعمل كروموغليكات الصوديوم على تثبيت غشاء الخلية البدينة mast cell membrane، مما يمنع إطلاق الوسائط الفعَّالة وعائيّاً. إنَّه فعال كعامل وقائيّ في الرَّبو asthma والتهاب الأنف التحسُّسي allergic rhinitis ولكن ليس له دور في تدبير النوبات الحادة acute attacks. يتمُّ امتصاصه بشكل سيئ وبالتالي فهو غير فعال في تدبير الأرجيّة الغذائيّة food allergies.

العلاج المناعي النوعي للمستضد Antigen-specific immunotherapy

يتضمن ذلك الإعطاء المتسلسل لجرعات متزايدة من مستخلص العامل المحسِّس على مدى فترة طويلة من الزمن. إنَّ آلية العمل ليست مفهومة تماماً ولكنَّها فعَّالة للغاية في الوقاية من التأقِّ بعد التعرُّض لسمِّ الحشرات ومن التهاب الأنف التحسُّسي الثانوي لغبار الطَّلع العشبيّ. إنَّ الطَّريقة التقليديّة للإعطاء هي عن طريق الحقن تحت الجلد subcutaneous injection، والتي تنطوي على خطر حدوث تأقّ ويجب إجراؤها فقط في المراكز المتخصِّصة. كما يستخدم العلاج المناعيّ تحت اللِّسان Sublingual immunotherapy بشكل متزايد. لا تدعم الدراسات السَّريريّة حتى الآن استخدام العلاج المناعيّ للعامل المحسِّس في فرط الحساسيّة تجاه الطعام food hypersensitivity، على الرغم من أن هذا مجال للاستقصاء فعّال.

أوماليزوماب Omalizumab

إنَّ أوماليزوماب هو ضِدّ أحاديُّ النَّسيلة monoclonal antibody موجَّهٌ ضد IgE؛ يمنع ارتباط IgE بالخلايا البدينة والخلايا القاعديّة. تمَّ ترخيصه لعلاج الشَّرى المزمن العفويّ chronic spontaneous urticaria وأيضاً للرَّبو التحسُّسي الشَّديد المستمر severe persistent allergic asthma الذي فشل في الاستجابة للعلاج القياسيّ (الفصل 17). يتم تحديد الجرعة والتكرار بواسطة قيمة IgE القياسيّة (يتم قياسه قبل بدء العلاج) ووزن الجسم. يخضع استخدامه للاستقصاء في حالة التهاب الأنف التحسُّسي ولكن لم تتم الموافقة عليه بعد لهذا الاستطباب.

الأدرينالين (الإبنفرين) Adrenaline (epinephrine)

يمكن أن يكون الأدرينالين الذي يُعطى عن طريق الحقن على شكل جهاز محمَّل مسبقاً بالأدرينالين وقابل للحقن الذاتيّ منقذاً للحياة في التدبير الحاد للتأقّ (انظر الإطار 4.12).

الوذمة الوعائية

الوذمة الوعائية هي تورُّم نوبيٌّ وموضعيٌّ وغيرُ مؤلمٍ للأنسجة تحت المخاطية أو تحت الجلد.

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

تمَّ تلخيص أسباب الوذمة الوعائية في الإطار 4.23. قد تكون مظهراً من مظاهر الأرجيّة أو زوال التحبُّب غير الأرجيّ non-allergic degranulation للخلايا البدينة كاستجابة للأدوية والسُّموم. في هذه الحالات، يكون السَّبب الرئيسيُّ هو تحلُّل

الإطار 4.23 أنواع الوذمة الوعائية

	رد فعل تحسُّسيٍ لمحفزٍ معين	الوذمة الوعائيّة مجهولة السَّبب	الوذمة الوعائيّة الوراثيّة	الوذمة الوعائيّة المرتبطة بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
الآليّة المرضية	تحلُّل الخلايا البدينة المتواسط ب IgE	تحلُّل الخلايا البدينة بغير وساطة IgE	نقص مثبط C1، مما يؤدي إلى زيادة تركيز البراديكينين الموضعيّ	تثبيط تدرُّك البراديكينين
الوسيط الرئيسي	الهستامين	الهستامين	براديكينين	براديكينين
الانتشار	شائع	شائع	اضطرابٌ وراثيّ جسدي سائدٌ نادر	0.1-0.2٪ من المرضى عولجوا بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين
المظاهر السَّريريّة	عادة ما يترافق بالشَّرى إنَّ وجود سوابق من حالات الأرجيّة الأخرى شائع يتبع التعرُّض لعوامل محسِّسة معينة في الطعام أو وبر الحيوانات أو سمُّ الحشرات	عادةً ما تترافق بالإصابة بالشَّرى قد ينجم عن محفزات جسدية مثل الحرارة أو الضغط أو التمرين. كتوبة الجلد شائعة يترافق أحياناً مع إنتان مستبطن أو اعتلال درقيّ	لا يترافق مع شرى أو سمات أرجيّة أخرى لا يسبب تأقاً قد يسبب انسدادًا في الجهاز التنفسيّ يهدد الحياة يمكن أن يسبب ألمًا شديدًا في البطن	لا يترافق مع شرى لا يسبب تأقاً عادة ما يصيب الرأس والرقبة، وقد يسبب انسداداً في الجهاز التنفسيّ مهدداً للحياة يمكن أن يحدث بعد سنوات من بدء العلاج
الاستقصاءات	اختبارات IgE النوعيّة أو اختبارات وخز الجلد	عادةً اختبارات وخز الجلد واختبار IgEالنوعيّ سلبية يجب استبعاد قصور الدَّرق	المتممة C4 (منخفضة دائمًا في الهجمات الحادة) مستويات مثبط C1	لا توجد استقصاءات نوعيّة
العلاج	تجنُّب العوامل المحسِّسة مضادات الهستامين	مضادات الهيستامين هي الدعامة الأساسية للعلاج والوقاية	لا تستجيب لمضادات الهيستامين الستيرويدات البانية ركازة مثبط C1أو إيكاتيبانت للهجمات الحادة	يجب إيقاف مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين يجب تجنب ARBs إن أمكن ما لم يكن هناك استطباب قويٌّ
التفاعلات الدوائيّة المرتبطة	الحساسية لأدوية معينة	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المواد الأفيونية، المواد الظليلة الشعاعيّة		مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ARBs

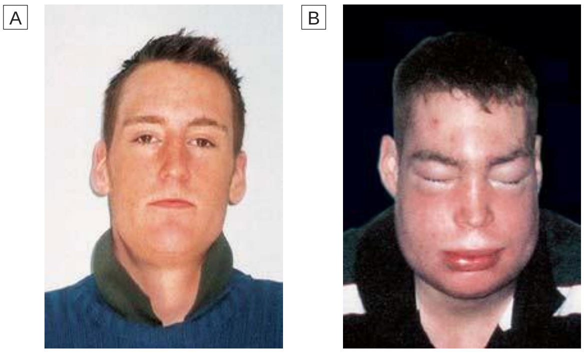
(ACE = إنزيم أنجيوتنسين المحول؛ ARBS = حاصرات مستقبلات أنجيوتنسين2 ؛ NSAIDs = الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيرويدية).

الخلايا البدينة مع إطلاق الهيستامين والوسائط الفعالة وعائيّاً.

في الوذمة الوعائية الوراثية hereditary angioedema، يكون السَّبب هو نقص مثبط C1، مما يؤدي إلى زيادة الإفراز الموضعيّ للبراديكينين bradykinin. تحدث الوذمة الوعائيّة التي يسبِّبها مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أيضاً نتيجة لزيادة مستويات البراديكينين بسبب تثبيط تحلُّلها.

المظاهر السريرية *Clinical features*:

تتميَّز الوذمة الوعائيّة بتورُّم الأنسجة الرَّخوة الذي غالباً ما يؤثِّر على الوجه (الشكل 4.15) ولكنَّه قد يؤثر أيضاً على الأطراف والأعضاء التناسليّة. قد تسبِّب اصابة الحنجرة أو اللسان حدوث انسدادٍ في الجهاز التنفسيّ يهدِّد الحياة، وقد تسبب وذمة الغشاء المخاطي المعويّ ألمًا وانتفاخًا في البطن.



الشكل 4.15. يعاني هذا الشاب من وذمة وعائية وراثية. A منظر طبيعي. B خلال هجمة حادة

الاستقصاءات *Investigations*

يُعدُّ التمييز بين آلية الوذمة الوعائيّة أمرًا مهمًا في تحديد العلاج الأنسب. يمكن أن تعطي السَّوابق السَّريريّة للأرجيّة أو التعرُّض للأدويّة أدلَّة على التشخيص الأساسيّ. إذا لم يمكن تحديد محفِّز واضح، فإنَّ قياس المتممة C4 مفيد في التمييز بين الوذمة الوعائية الوراثيّة والمكتسبة من الأسباب الأخرى. إذا كانت مستويات C4 منخفضة، فيجب إجراء مزيد من الاستقصاءات للبحث عن دليل على نقص مثبِّط C1.

التدبير *Management*

يعتمد التدبير على السَّبب الأساسيّ. تستجيب الوذمة الوعائيّة المرتبطة بالتعرُّض للعامل المحسِّس عمومًا لمضادات الهيستامين antihistamines والقشرانيات السُّكريّة glucocorticoids. بعد التدبير الحادّ للوذمة الوعائيّة الثانويّة للعلاج الدوائيّ، يجب أن يَمنع سحب الدواء من حدوث المزيد من النوبات، على الرَّغم أنَّ الوذمة الوعائيّة التي يسبِّبها مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitor-induced angioedema يمكن أن تستمر لفترة محدودة بعد سحب الدواء. تمَّت مناقشة تدبير الوذمة الوعائيّة المرتبطة بنقص مثبط C1 أدناه.

الوذمة الوعائية الوراثيّة Hereditary angioedema

الوذمة الوعائيّة الوراثيّة (HAE)، والمعروفة أيضاً باسم عوز مثبط C1 الموروث inherited C1 inhibitor deficiency، هي عبارة عن اضطراب وراثيّ جسديّ سائدٍ autosomal dominant disorder ناتج عن انخفاض إنتاج أو نشاط بروتين مثبط C1. يمنع بروتين المتمِّمة التنظيمي هذا التفعيل العفويّ لسبيل المتمِّمة الكلاسيكيّ classical complement pathway (انظر الشكل 4.4). كما أنَّه يعمل كمثبط لشلال الكينين kinin cascade، حيث يؤدي تنشيطه إلى زيادة مستويات البراديكينين الموضعيّ local bradykinin levels، مما يؤدي إلى حدوث ألمٍ موضعيٍ وتورُّم local pain and swelling.

المظاهر السريرية *Clinical features*

قد تكون الوذمة الوعائية في HAE عفويّةً أو ناجمةً عن رضٍ موضعيٍّ أو انتانٍ. قد تتأثر أجزاءٌ متعدِّدةٌ من الجسم، وخاصَّة الوجه والأطراف والمجرى التنفسيّ العلويّ والجهاز الهضميّ. تسبِّب الوذمة في جدار الأمعاء آلاماً شديدةً في البطن ويخضع العديد من المرضى الذين يعانون من HAE غير المشخَّص لفتح بطنٍ استقصائي. الاختلاط الأكثر أهميّة هو انسداد الحنجرة laryngeal obstruction، والذي يترافق غالباً مع الإجراءات السنيّة البسيطة، ويمكن أن يكون قاتلاً. إنَّ نوبات الوذمة الوعائيّة محدَّدة لذاتها self-limiting وعادةً ما تتراجع في غضون 48 ساعة. إنَّ المرضى الذين يعانون من HAE يتظاهرون بشكل عام في سنِّ المراهقة ولكن قد لا يتمَّ تشخيصهم لسنوات عديدة. يمكن تحديد قصَّة عائليّة في 80٪ من الحالات. لا تترافق HAE مع الاعتلالات الأرجيّة وبشكل خاص لا تترافق مع الشَّرى urticaria.

الاستقصاءات *Investigations*

إنَّ النوبات الحادة مصحوبة بمستويات منخفضة من C4؛ لذلك يجب أن يؤدِّي انخفاض مستوى C4 أثناء نوبة الوذمة الوعائيّة إلى إجراء مزيدٍ من الاستقصاءات. يمكن تأكيد التَّشخيص عن طريق قياس مستويات ووظيفة مثبط C1 C1 inhibitor.

التدبير *Management*

يجب معالجة النوبات الحادّة الشَّديدة بركازة مثبط C1 المصفّى purified C1 inhibitor concentrate أو مثبِّط مستقبلات البراديكينين icatibant. يمكن استخدام الستيروئيدات البانيّة Anabolic steroids، مثل دانازول danazol، لمنع الهجمات والعمل عن طريق زيادة الإنتاج الداخليّ لبروتينات المتمِّمة. يمكن أن يكون حمض الترانيكساميك Tranexamic acid مفيدًا

كوقاية عند بعض المرضى. يمكن تعليم المرضى إعطاء العلاج بأنفسهم ويجب نصحهم بحمل MedicAlert أو ما شابه.

الإطار 4.24 أمراض المناعة أثناء الحمل

الاعتلالات الأرجيّة Allergic disease

- **القيود الغذائية للأم أثناء الحمل أو الإرضاع:** لا تدعم الأدلّة الحاليّة هذه القيود للوقاية من أمراض الحساسية.
- **الرضاعة الطبيعية لمدة 4 أشهر على الأقل:** تمنع أو تؤخر حدوث التهاب الجلد التأتبيّ والحساسية تجاه حليب البقر والوزيز في مرحلة الطفولة المبكرة مقارنةً بالحليب الاصطناعيّ الذي يحتوي على بروتين حليب البقر السليم.

أمراض المناعة الذاتية Autoimmune disease

- **الاستجابات المناعية المثبطة للخلايا التائية أثناء الحمل:** قد يعاد تنشيطها فجأة بعد الولادة. قد تتحسن بعض أمراض المناعة الذاتية أثناء الحمل ولكنها تتفعّل فور الولادة. إنَّ الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) استثناء، لأنَّها عرضة للتفاقم أثناء الحمل أو النفاس.
- **النقل المنفعل للأجسام المضادة للأم:** يمكن أن يتوسط أمراض المناعة الذاتية لدى الجنين وحديثي الولادة، بما في ذلك مرض الذئبة الحمامية الجهازية وداء غريفز والوهن العضلي الوخيم.
- **متلازمة الفوسفوليبيد (الفصل 23):** سبب مهم لفقدان الجنين وتحدد النمو داخل الرحم ومقدمة الارتعاج.
- **الاصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أثناء الحمل:** (انظر الفصل 12)

نقص مثبط C1 المكتسب Acquired C1 inhibitor deficiency

لا يمكن تمييز هذا الاضطراب النادر سريريّاً عن HAE ولكنَّه يظهر في أواخر مرحلة البلوغ. يترافق مع أمراض المناعة الذاتيّة والتكاثر اللمفاويّ. تعود معظم الحالات إلى تطوّر الأجسام المضادة الذاتيّة لمثبطC1، ولكن يمكن أن تحدث الحالة أيضًا بسبب الأجسام المضادة الذاتيّة التي تنشط C1. قد يحرض علاج الاضطراب الأساسيّ تخفيف الوذمة الوعائيّة. كما هو الحال مع HAE، يُرى انخفاض C4 خلال النوبات الحادة.

زرع الأعضاء ورفض الطُعم

يؤمن زرع الأعضاء فرصةً أخيرةً لعلاج عضوٍ ما في مراحله المرض الانتهائية، ويعدّ الرفض والسّميّة الدوائية والإنتانات الناجمة عن كبت المناعة مضاعفاتٍ رئيسية لزرع الأعضاء، وقد تحسّنت نتائج الزرع في هذه الأيام نتيجة استعمال مواد مثبطة للمناعة أقلّ سميّةً وضرراً على الإنسان بالإضافة إلى تطور فهمنا لآلية رفض الطُعم. ونُوقشَت آلية زرع الخلايا الجذعية ومضاعفاتها في.

رفض الطُعم Transplant rejection

يُحفّز زرع الأعضاء الصُلبة استجابةً مناعيةً شديدةً وعدوانيةً من قِبل المُتلقّي مالم تكن الزراعة بين توائم أحادية البيضة monozygotic twins. ويتحدد نوع وشدة الرفض من خلال التباين الجيني بين المُتبرِّع والمُتلقّي، والحالة المناعية للمُضيف وطبيعة الأنسجة المزروعة (انظر الإطار 4.25) ويعدّ الاختلاف بين بروتينات الـ HLA للمانح والمُتلقّي المُحدِّدَ الجيني الأكثر أهميةً في ذلك. عدد الاشكال الواسع لهذه البروتينات يعني أن مستضدات HLAالمانح تُفهَم بشكل ثابت تقريباً على أنها أجنبية من جانب الجهاز المناعي المُتَلقي، ما لم تكن هناك محاولة نشطة للتقليل إلى أدنى حد من عدم التوافق.

- ينتج عن الرفض المفرط الحدّة Hyperacute تدمير سريع وغير عكوس للطعم (الإطار 4.25) يتم التوسط فيه من قِبل الأجسام المُضادة للمُتَلقي الموجودة مسبقاً ضد مستضدات HLA المعطي التي تنشأ نتيجة للتعرض السابق من خلال الزرع أو نقل الدم أو الحمل نادرًا ما يُلاحظ في الممارسة السريرية، استخدام فحص الأجسام المضادة لـ HLA ويضمن اختبار التوافق قبل الزرع التحديد المسبق لعدم التطابق بين المانح والمُتلقي.
- الرفض الخلوي الحاد Acute cellular هوالشكل الأكثر شيوعاً لحالات رفض الطُعم، يتم توسطه من قِبَل الخلايا اللمفاوية التائية T المنشَطة وينتج عن ذلك تدهور وظيفة الطُعم وفي حال ترقّي هذا الرفض فقد يسبب الحمى

الإطار 4.25 تصنيف رفض الطعم

النمط	الوقت أو المدة	النتائج المَرَضية	الآلية	التدبير
الرفض مُفرط الحدة hyperacute rejection	خلال دقائق إلى ساعات	خُثار وتنخّر	ينتج عن الأجسام المُضادة مُسبقة التكوين لمستضدات المانح مما يؤدي لتفعيل المتممة (أي تفاعل فرط حساسية من النمط الثاني)	لا يوجد تدبير. ويؤدي إلى خسارة غير عكوسة للطُعم.
الرفض الخلوي الحاد Acute cellular rejection	5–30 يوم	ارتشاح خلوي	بتواسط الخلايا التائية من الأنماط +CD4 و+CD8 (تفاعل فرط حساسية من النمط الرابع)	زيادة كبت المناعة.
الرفض الوعائي الحاد Acute vascular rejection	5–30 يوم	التهاب وعائي	تفعيل المتممة والأضداد.	زيادة كبت المناعة.
فشل الطُعم الخيفي المزمن Chronic allograft failure	>30 يوم	تليّف وتندّب	بآليات مناعية وغير مناعية	التقليل من سُميّة الأدوية والسيطرة على فرط ضغط الدم وفرط الشحوم في الدم.

والألم والمضض فوق مكان الطعم. وعادةً ما يستجيب هذا الرفض لرفع جرعة التثبيط المناعي.

- الرفض الوعائي الحاد Acute vascular يتم توسطه من قِبل الجسم المضاد المكون من جديد بعد الزرع وهو شكل مخفف عن الاستجابة مُفرطة الحدّة بسبب استخدام الكبت المناعي المتداخل ولكنه يترافق أيضاً بانخفاض عُمر الطُعم. وهنا يُستطب العلاج المثبط للمناعة بقوة وكذلك إزالة الأجسام المضادة عبر فصادة البلازما في الحالات المتقدمة. لا تسبب جميع الأجسام المضادة للمانحين بعد الزرع تلف الطُعم؛ وتتحدد النتائج من خلال قدرة ونوعية الجسم المضاد على تحفيز مكونات مناعية أخرى مثل سلسلة المتممة.
- يُعَد فشل الطُعم الخيفيّ المزمن Chronic allograft failure المعروف أيضاً بالرفض المزمن السبب الرئيسيّ لخسارة الطُعم. وهو مرتبط بتكاثر العضلات الملساء الوعائية ضمن الطعم وبالتليف الخلالي والتندب. الألية الإمراضية غير مفهومة بشكل جيد ولكن العوامل المساهمة تتضمن الضرر المناعي الناجم عن الرفض تحت الحاد وفرط ضغط الدم وفرط شحميات الدم وسمية الدواء المزمنة.

الاستقصاءات *Investigations*

اختبار ماقبل الزرع Pre-transplantation testing

إن الأشكال المتعددة من HLA للفرد هو الذي يحدد نوع التنميط المستضدي لـHLA مما يسهل توافق المتبرع والمُتلقي. كما يتم أيضاً فحص مستقبلي الطُعم المحتملين بحثًا عن وجود الأجسام المضادة لـ HLA.حيث يُستبعد المتلقي الذي يحمل هذه الألائل من استقبال هذا الطُعم. اختبار التوافق بين المتبرع والمتلقي هو اختبار وظيفي يختبر بشكل مباشر ما إذا كان مصل المتلقي (والذي قد يحتوي على أجسام مضادة للمانحين) قادرة على ربط و / أو قتل الخلايا اللمفاوية للمانح. وهو اختبار خاص بالزوج (المانح والمتلقيّ) المحتمل ويتم إجراؤه مباشرةً قبل الزرع. اختبار التوافق الإيجابي هو مانع للزرع بسبب خطر الرفض المُفرِط الحِدَّة.

خزعة ما بعد الزرع: تلوين C4d Post-transplant biopsy: C4d staining

C4d عبارة عن جزء من البروتين المتمّم C4 (انظر **الشكل 4.4**). يشير ترسيب C4d في الشعيرات الدموية للطُعم إلى التنشيط المحلي للمسار الكلاسيكي للمتممة ويقدم دليلاً على حدوث أذية متواسطة بالأجسام المضادة. وهذا مفيد في التشخيص المبكر للرفض الوعائي.

مضاعفات التثبيط المناعي للطُعم Complications of transplant Immunosuppression

يحتاج متلقوا الطعوم إلى علاج غير محدد بالعوامل المثبطة

4.26 الأدوية المُثبطة للمناعة المستخدمة في الزرع

الادوية	آلية العمل	التاثيرات الجانبية الرئيسية
عوامل مضادة للتكاثر أزاثيوبرين، ميكوفينولات موفيتيل	منع تكاثر الخلايا اللمفاوية عن طريق منع اصطناع الحمض النووي وقد تكون سامة للخلايا بشكل مباشر عند الجرعات العالية	زيادة التعرض للعدوى قلة الكريات البيض السمية الكبدية
مثبطات الكالسينورين سيكلوسبورين، تاكروليموس	تمنع إشارات الخلايا التائية؛ منع تنشيط الخلايا اللمفاوية؛ منع استنساخ السيتوكين	زيادة التعرض للعدوى ارتفاع ضغط الدم سمية كلوية تُحدِث السُكري (وخاصة تاكروليموس) تضخم اللثة، الشعرانية (سيكلوسبورين)
القشرانيات السكرية	تقليل البلعمة وإطلاق الإنزيمات المحللة للبروتين. تقليل تنشيط الخلايا اللمفاوية وتكاثرها؛ تقليل إنتاج السيتوكين. تقليل إنتاج الأجسام المضادة.	زيادة التعرض للعدوى مضاعفات أخرى متعددة
الغلوبولين المضاد لخلايا الغدة الصعترية(ATG)	تستنفدُ الأجسامُ المضادةُ لبروتينات سطح الخلية الخلايا التائية أو تحصرها	كبت مناعي عميق غير نوعي زيادة التعرض للعدوى
باسيليكسيماب	جسم مضاد أحادي النسيلة يُوجه ضد CD25 (السلسلة IL-2Rα)، المتواجد على الخلايا التائية المُنشطة	زيادة التعرض للعدوى الآثار الجانبية المِعدية المعوية
بيلاتاسيبت	يمنع بشكل انتقائي تنشيط الخلايا التائية من خلال حصار CTLA4	زيادة الاستعداد للعدوى والأورام الخبيثة الآثار الجانبية المعدية المعوية ارتفاع ضغط الدم فقر الدم / قلة الكريات البيض

للمناعة، عموماً يتم استخدام اثنين أو أكثر من الأدوية المثبطة للمناعة في توليفة تآزرية من أجل تقليل التأثيرات الجانبية (الإطار 4.26). المضاعفات الرئيسية لتثبيط المناعة على المدى الطويل هي العدوى والأورام الخبيثة، ويمكن تقليل خطر الإصابة ببعض الأخماج الانتهازية من خلال استخدام الأدوية الوقائية، مثل جانسيكلوفير للوقاية من الفيروس المضخم للخلايا وتريميثوبريم- سلفاميثوكسازول للوقاية من المُتكيّس الرئوي. يُعد التحصين المناعيُّ باللقاحات المقتولة مناسباً، وعلى الرغم من أن الاستجابة المناعية تكون مخففة، ولا ينبغي إعطاء اللقاحات الحية.

يرجعُ خطر الإصابة المتزايدة بالخباثات إلى أنَّ تثبيط الخلايا التائية يسبب فشلاً في السيطرِة على العداوى الفيروسة المتلاقفة مع التحولات الخبيثة. الأورام المرتبطة بالفيروس تشمل اللمفوما (المرتبطة بفيروس إبشتاين بار) وساركوما كابوزي (مرتبط بفيروس الهربس البشري8) وأورام الجلد (المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري). يرتبط التثبيط المناعي أيضًا بزيادة طفيفة في الإصابة بأمراض السرطان الشائعة غير المرافقة للعدوى الفيروسية (مثل سرطان الرئة والثدي القولون)، مما يعكس أهمية الخلايا التائية في مكافحة ومراقبة السرطان.

التبرع بالأعضاء Organ donation

المشكلة الرئيسية في الزرع هي النقص في المتبرعين بالأعضاء. عادةً ما يكون المتبرعون بالأعضاء الجثّثية بصحة جيدة سابقاً قبل تعرضهم لموت الجذع الدماغي، وفي كثير من الأحيان يحصل ذلك بسبب حوادث المرور على الطرق أو الحوادث الدماغية الوعائية. وحتى لو تم الحصول على الأعضاء من جميع المتبرعين الجثّثين المحتملين، مع ذلك

فإن أعداد الأعضاء الممنوحة لن تكون كافية لتلبية الاحتياجات الحالية فالبديل هو استخدام المتبرعين الأحياء. التبرع الغيريّ الحيّ Altruistic living donation الذي عادةً ما يكون من الأقارب المقربين، يستخدم على نطاق واسع في زراعة الكلى. يرتبط التبرع بالأعضاء الحية بشكل حتمي ببعض المخاطر التي يتعرض لها المتبرع ويتم تنظيمه بدرجة عالية لضمان إحاطة مناسبة بالمخاطر التي ينطوي عليها الأمر. بسبب المخاوف بشأن الإكراه والاستغلال إن التبرع بالأعضاء غير الغيريّة (بيع الأعضاء) فهو غير قانوني في معظم البلدان.

المناعة والورم

المراقبة من قبل الجهاز المناعي مهمة للغاية في رصد وإزالة الخلايا التالفة والمتحورة عند ظهورها. تتأثر قدرة الجهاز المناعي على قتل الخلايا السرطانية بشكل فعال من خلال قدرة الورم على توليد المناعة ونوعيتها. يتم التعبير عن العديد من مستضدات السرطان بشكل سيئ ويمكن أن تتحور مستضدات معينة، إما تلقائياً أو استجابة للعلاج، مما قد يؤدي إلى تجنب الاستجابات المناعية. بالإضافة إلى ذلك يمكن أن تسلك الخلايا السرطانية المسارات المثبطة التي تستخدم للحفاظ على التحمل والحد من تلف الأنسجة الرادفة أثناء الاستجابة المناعية المضادة للميكروبات لتفادي تدمير المناعة. وقد أدى التعرف على مسارات نقاط التفتيش المناعية وفهمها إلى تطوير عدد من العلاجات الجديدة للسرطانات التي كانت قبل هذه المعرفة مقاومة للعلاج. على سبيل المثال تم ترخيص الأجسام المضادة لـ CTLA4(وهو جزيء محفز مشترك يشارك عادة في التنظيم الخافض للاستجابات المناعية) في علاج ورم الميلانوما المعند على العلاج، وتستخدم الأجسام المضادة لـ PD1 (بروتين موت الخلية المبرمج 1) في الميلانوما وسرطان الرئة غير صغير الخلايا وسرطان الخلايا الكلوية. تشمل المخاطر المحتملة تطوير المناعة الذاتية، مما يعكس أهمية هذه المسارات في السيطرة على التحمل الذاتي.

لمزيد من المعلومات

allergy.org.au An Australasian site providing information on allergy, asthma and immune diseases.

allergyuk.org UK site for patients and health-care professionals.

anaphylaxis.org.uk Provides information and support for patients with severe allergies.

info4pi.org A US site managed by the non-profit Jeffrey Modell Foundation, which provides extensive information about primary immune deficiencies.

niaid.nih.gov National Institute of Allergy and Infectious Diseases: provides useful information on a variety of allergic diseases, immune deficiency syndromes and autoimmune diseases.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

H Campbell
DA McAllister

5

الصحة السكانية وعلم الوبائيات

العبء العالمي للمرض وعوامل الخطر الكامنة 148
مأمولُ الحَياة (متوسط العمر المتوقع) 148
الأسباب العالمية للوفاة والعجز 148
عوامل الخطر الكامنة وراء المرض 149
المحددات الاجتماعية للصحة 149
التسلسل الهرمي للأنظمة – من الجزيئات إلى البيئة 150
دورة الحياة 150
الطب الوقائي 151
أساسيات في التحري 152
الوبائيات 153
فهم الأسباب والنتائج 154
البيانات الصحيّة\ المعلوماتيّة 156
مزيد من المعلومات 157

تعرِّف كلية الصحة العامة في المملكة المتحدة الصحة العامة بأنها "علم وفن تعزيز وحماية الصحة والرفاهية، الوقاية من اعتلال الصحة وإطالة العمر من خلال الجهود المنظمة للمجتمع". يقر هذا التعريف بأن هناك مسؤولية جماعية عن صحة السكان تتطلب شراكات بين الحكومة والخدمات الصحية وغيرها لتعزيز الصحة وحمايتها والوقاية من الأمراض. وقد تم تعريف صحة السكان على أنها " النتائج الصحية لمجموعة من الأفراد، بما في ذلك توزيع مثل هذه النتائج داخل المجموعة". يمكن للأطباء أن يلعبوا دورًا في كل هذه الجهود لتحسين الصحة من خلال عملهم السريري ودعمهم لتوسيع نطاق العمل مما يسهم في تحسين الصحة العامة.

العبء العالمي للمرض وعوامل الخطر الكامنة

بدأ البنك الدولي تحمُّل العبء العالمي للأمراض (GBD) في عام 1992، مع ظهور التقديرات الأولى في عام 1993. تم نشر أرقام مُحدثة بشكل منتظم منذ ذلك الحين، إلى جانب توقعات عبء المرض في المستقبل. كان الهدف هو إنتاج تقديرات موثوقة ومتسقة داخلياً لعبء المرض لجميع الأمراض والإصابات وتقييم عوامل الخطر الفزيولوجية والسلوكية والاجتماعية، بحيث يمكن إتاحة هذه المعلومات للعاملين الصحيين والباحثين وصانعي السياسات. اعتمد عبء المرض العالمي استخدام مقياس "سنة العمر المعدلة للإعاقة" (DALY) لوصف صحة السكان. يجمع هذا المقياس المعلومات حول الوفيات المبكرة في مجموعة سكانية (تُقاس على أنها سنوات الحياة المفقودة من متوسط العمر المتوقع 'expected') وسنوات العمر التي تُعاش مع إعاقة (سنوات العمر التي تُعاش مع الإعاقة والتي تُرجح بعامل الشدة). يتم اتباع قواعد التصنيف الدولي للأمراض (ICD)، التي تحدد سبباً واحداً لكل حالة وفاة. يتم تقديم جميع التقديرات حسب

والوليديّة والتغذويّة مسؤولة عن حوالي ثلثي الوفيات المبكرة في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى.

فئات العمر والجنس ومناطق العالم. تقوم العديد من البلدان الآن أيضاً بالإبلاغ عن بيانات العبء المرضي الوطنية الخاصة بها.

مَأْمولُ الحَياة (متوسط العمر المتوقع) Life expectancy

ارتفع متوسط العمر المتوقع على الصعيد العالمي عند الولادة من 61.7 سنة في 1980 إلى 71.8 سنة في 2015، بزيادة قدرها 0.29 سنة في السنة التقويمية. يرجع هذا التغيير إلى الانخفاض الكبير في معدل وفيات الأطفال (الناجم بشكل رئيسي عن العدوى الشائعة)، والذي يقابله جزئياً ارتفاع في معدل الوفيات من أمراض البالغين مثل مرض السكري وأمراض الكلى المزمنة. لم تُظهر بعض المناطق هذه الزيادات في متوسط العمر المتوقع عند الرجال، غالباً بسبب الحرب والعنف بين الأشخاص.

الأسباب العالمية للوفاة والعجز Global causes of death and disability

يُظهر (الإطار 5.1) قائمة مرتبة بالأسباب الرئيسية للوفيات المبكرة العالمية في عام 2015. تسببت الأسباب المعديّة والأمومية والوليدية والتغذوية في حوالي ربع الوفيات في جميع أنحاء العالم، منخفضةً من حوالي الثلث في عام 1990، وفي المقابل تزداد أهمية الوفيات الناجمة عن الأمراض غير المعديّة وتشكل الآن حوالي ثلثي جميع الوفيات على مستوى العالم، بما في ذلك حوالي 13 مليوناً من أمراض القلب الإقفارية والسكتة الدماغية، وحوالي 8 ملايين من السرطان. معدلات الوفيات المعيارية حسب العمر لمعظم الأمراض على مستوى العالم آخذة في الانخفاض. ولكن على الرغم من ذلك فإن أعداد الوفيات الناجمة عن العديد من الأمراض آخذة في الارتفاع بسبب النمو السكاني العالمي والتغير في التركيبة العمرية للسكان إلى الأعمار الأكبر، مما يضع عبئاً متزايداً على النظم الصحية. بالنسبة لعدد قليل من الحالات (مثل فيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز والسكري وأمراض الكلى المزمنة)، تستمر معدلات الوفيات المعيارية للعمر في الارتفاع. ضمن هذا النمط العام توجد اختلافات إقليمية مهمة: على سبيل المثال لا تزال الأسباب المعديّة والأمومية

تقدم ال (GBD) أيضاً تقديرات للإعاقة التالية للمرض (الاطار5.2). وقد أدى ذلك إلى زيادة الوعي بأهمية حالات

مثل الاكتئاب وآلام أسفل الظهر وألم الرقبة والربو، والتي تمثل عبئاً كبيراً نسبياً من المرض ولكن عدد الوفيات قليلاً نسبياً، وهذا أدى بدوره إلى إعطاء أولوية أكبر للسياسة الصحية لهذه الحالات. نظراً لأن تركيز السياسات في النظم الصحية الوطنية ينصب بشكل متزايد على الحفاظ على صحة الناس بدلاً من الحد من الوفيات المبكرة فقط، فمن المهم اتخاذ تدابير لهذه النتائج الصحية. ومن الضروري أيضاً إدراك ذلك على الرغم من أن هذه التقديرات تمثل أفضل صورة شاملة لعبء المرض، فهي تستند إلى بيانات غير كاملة. ومع ذلك فإن جودة البيانات الكامنة وراء التقديرات وعمليات النمذجة تتحسن بمرور الوقت وتوفر أساساً قوياً بشكل متزايد للتخطيط الصحي القائم على الأدلة وتحديد الأولويات.

5.2 العجز على الصعيد العالمي: أهم 15 سبب في الترتيب.2015[1.2]

1. آلام أسفل الظهر والرقبة (1)
2. أمراض الأعضاء الحسية (3)
3. اضطرابات الاكتئاب (4)
4. فقر الدم الناجم عن نقص الحديد (2)
5. الأمراض الجلدية (5)
6. مرض السكري (9)
7. الشّقيقة (6)
8. أمراض الجهاز العضلي الهيكلي الأخرى [3] (7)
9. اضطرابات القلق (8)
10. اضطرابات الفم (11)
11. الربو (10)
12. انفصام الشخصية (13)
13. الفُصَال العظمي (19)
14. الدَّاء الرّئويُّ المُسِدُّ المزمن (14)
15. السقوط (12)

[1] حسب سنوات الحياة المُعاشة مع الإعاقة (YLL)، [2]الترتيب في عام 1990 ورد بين قوسين، [3] غير مُصنفة على أنها حالات محددة مثل الفُصال العظمي.

5.3 عوامل الخطر على الصعيد العالمي: 2015[1,3] أهم 15 سبباً في الترتيب.

1. ارتفاع ضغط الدم (3)
2. التعرض للتدخين / التدخين السلبي (5)
3. ارتفاع نسبة غلوكوز الدم الصيامي (10)
4. ارتفاع مؤشر كتلة الجسم (13)
5. نقص الوزن في مرحلة الطفولة (1)
6. تلوث الجسيمات المحيطة (6)
7. ارتفاع الكوليسترول الكلي (12)
8. تلوث الهواء المنزلي (4)
9. تعاطي الكحول (11)
10. تناول كميات كبيرة من الصوديوم (14)
11. انخفاض تناول الحبوب الكاملة (15)
12. ممارسة الجنس الغير الآمن (20)
13. انخفاض تناول الفاكهة (16)
14. المياه الغير آمنة (2)
15. انخفاض معدل الترشيح الكبيبي (21)

[1]بالنسبة المئوية لعبء المرض الذي تسببه، [2]الترتيب في عام 1990 ورد بين قوسين، [3]شكلت جميع عوامل الخطر الغذائية والخمول البدني مجتمعة 10٪ من العبء العالمي للأمراض. احتل النشاط البدني المنخفض المرتبة 21 ونقص الحديد 16 والرضاعة الطبيعية دون المستوى الأمثل 22 في عام 2015

عوامل الخطر الكامنة وراء المرض Risk factors underlying disease

يعرض (الإطار 5.3) قائمة مرتبة بعوامل الخطر الرئيسية التي قامَ عليها عبء المرض العالمي في 2015 وكيف تغير هذا الترتيب في السنوات الأخيرة.

المحددات الاجتماعية للصحة

تنبثق الصحة من تفاعل شديد التعقيد بين الخلفية الجينية للشخص والعوامل البيئية (جوانب البيئات الفيزيائية والبيولوجية (الميكروبات) والبيئات المبنية والاجتماعية، وكذلك التأثيرات البعيدة مثل النظام البيئي العالمي؛ الشكل 5.1)

التسلسل الهرمي للأنظمة – من الجزيئات إلى البيئة The hierarchy of systems – from molecules to ecologies

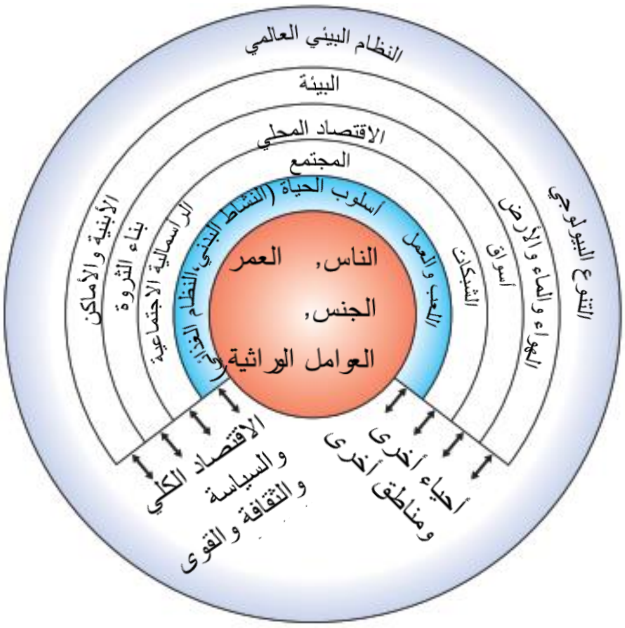
تتواجد الأمور المؤثرة على الصحة على مستويات عديدة وتتجاوز الفرد لتشمل الأسرة والمجتمع والشعب والبيئة. يُظهر الإطار 5.4 مثالاً على ذلك لمحددات أمراض القلب التاجية ويوضح أهمية مراعاة عملية المرض ليس فقط في المريض ولكن أيضًا في سياقه. الرعاية الصحية ليست المحدد الوحيد – وليست في العادة المحدد الرئيسي – للحالة الصحية للسكان، فمفهوم "الصحة العالمية" يعترف بالبعد العالمي للمشاكل الصحية، سواء كانت عدوى ناشئة أو جائحة أو تأثيرات اقتصادية عالمية على الصحة.

دورة الحياة The life course

تعمل محددات الصحة على مدى العمر كله. وللقيم والسلوكيات المكتسبة خلال الطفولة والمراهقة تأثير عميق على النتائج التعليمية وآفاق العمل وخطر الإصابة بالأمراض. يمكن أن يكون لها تأثير قوي على سبيل المثال إذا كان الشاب يتخذ سلوكاً ضاراً مثل التدخين والنشاط الجنسي المحفوف بالمخاطر وإساءة استخدام المخدرات. يمكن أن تعمل التأثيرات على الصحة حتى قبل الولادة. يمكن أن يؤدي انخفاض الوزن عند الولادة إلى زيادة خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم ومرض السكري من النوع 2 لدى الشباب، وأمراض القلب والأوعية الدموية في منتصف العمر. لقد تم اقتراح أن نقص التغذية خلال منتصف إلى أواخر الحمل بشكل دائم تمهّد لأمراض القلب والأوعية الدموية والاستجابات الأيضية ويمكن عبر منظور دورة الحياة تسليط الضوء على تأثيرات كل من التعرض للمرض والظروف البيئية السلبية والسلوكيات الضارة على الصحة.

5.4 "التسلسل الهرمي للأنظمة" المطبق على مرض القلب الإقفاري

المستوى في التسلسل الهرمي	أمثلة على التأثيرات
الجزيئات	فرط كولسترول الدم تسبب ApoBطفرة
الخلية	تتراكم الخلايا الرغوية البالغة في جدار الأوعية
النسيج	تصلب وتجلط الشرايين التاجية
العضو	نقص تروية واحتشاء العضلة القلبية
النظام	فشل القلب
الشخص	القدرة المحدودة على ممارسة التمارين والعمل
العائلة	التدخين السلبي والنظام الغذائي
المجتمع	المتاجر وفرص الترفيه
السكان	انتشار البدانة
رابطة	سياسات التدخين وفحص عوامل الخطر
البيئة	تؤثر الزراعة على محتوى الدهون في النظام الغذائي


النظام البيئي العالمي
البيئة
الاقتصاد المحلي
المجتمع
أسلوب الحياة (النشاط البدني، النظام الغذائي)
الناس, العمر
الجنس,
العوامل الوراثية
اللعب والعمل
الشبكات
أسواق
الهواء والماء والأرض
التنوع البيولوجي
الراسمالية الاجتماعية
بناء الثروة
الأبنية والأماكن
الاقتصاد الكلي والسياسة والثقافة والقوى
أحياء أخرى ومناطق أخرى

الشكل 5.1 التسلسل الهرمي للأنظمة التي تؤثر على صحة السكان.

مُقتبس من نموذج أصلي بواسطة

Whitehead M, Dahlgren G. What can be done about inequalities in health? Lancet 1991; 338:1059–1063

الطب الوقائي Preventive medicine

تعقيد التفاعلات بين المحددات الجسدية والاجتماعية والاقتصادية للصحة يعني أن الوقاية الناجحة غالبًا ما تكون صعبة. علاوة على ذلك يوضح منظور دورة الحياة أنه من الضروري التدخل مبكرًا في الحياة أو حتى قبل الولادة، للوقاية من الأمراض المهمة في وقت لاحق. من المرجح أن تتطلب الوقاية الناجحة العديد من التدخلات عبر دورة الحياة وعلى عدة مستويات في التسلسل الهرمي للأنظمة. الأمثلة أدناه توضح ذلك.

الكحول Alcohol

يعتبر تعاطي الكحول عامل خطر متزايد الأهمية ينطوي عليه عبء المرض العالمي (انظر الإطار 5.3). تختلف أسباب زيادة معدلات الضرر المرتبط بالكحول حسب المكان والزمان ولكنها تشمل انخفاض سعر الكحول (بالقيمة الحقيقية)، ازدياد توفره والتغير الثقافي الذي يعزز مستويات أعلى من الاستهلاك. وأدت المخاوف العامة والمهنية والحكومية الآن إلى فرض حد أدنى للسعر مقابل وحدة من الكحول، وتشديد لوائح الترخيص وتقليص بعض الأنشطة الترويجية في العديد من البلدان. ومع ذلك ستكون هناك حاجة إلى المزيد من تدابير الصحة العامة الأكثر صرامة لعكس مستويات الضرر في السكان. تم وصف نهج المرضى الفرديين الذين يعانون من آثار ضارة للكحول في مكان آخر (على سبيل المثال، **الفصلين 22 و 28**)

التدخين Smoking

يعد التدخين أحد أهم ثلاث عوامل خطر تكمن وراء عبء المرض العالمي (انظر **الإطار 5.3**). وهو مسؤول عن الغالبية العظمى من حالات الدَّاءُ الرِّئَوِيُّ المُسِدُّ المُزْمِن (COPD) وسرطان الرئة، ويموت معظم المدخنين إما بسبب هذه الأمراض أو بسبب أمراض القلب الإقفارية. كما يسبب التدخين سرطانات الجهاز التنفسي العلوي والجهاز الهضمي والبنكرياس والمثانة والكلى ويزيد من مخاطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية المحيطية والسكتة الدماغية والقرحات الهضمية. يُعد تدخين الأم سبباً مهماً لتخلف نمو الجنين. علاوة على ذلك هناك أدلة على أن التدخين السلبي ("غير المباشر") له آثار ضارة على صحة القلب والأوعية الدموية والجهاز التنفسي. تم تحقيق التقليل من التدخين في العديد من البلدان ذات الدخل المرتفع ليس فقط من خلال تحذير الناس من المخاطر الصحية ولكن أيضاً من خلال زيادة الضرائب على التبغ، وحظر الإعلان عن التدخين والتشريعات المضادة للتدخين في الأماكن العامة، ودعم الإقلاع عن التدخين للحفاظ على هذا الانخفاض. ولا تزال معدلات التدخين مرتفعة في الكثير من المناطق الفقيرة وتتزايد بين الشابات. وجدت شركات التبغ في العديد من البلدان النامية، أسواقاً جديدة وأسعارها آخذة في الارتفاع. يتفاعل التسلسل الهرمي المعقد للأنظمة لحث المدخنين على الاستمرار وصون إدمانهم، على المستويين الجزيئي والخلوي، يعمل النيكوتين على الجهاز العصبي لخلق الاعتماد والحفاظ على إدمان التدخين. هناك أيضاً تأثيرات قوية على المستوى الشخصي والاجتماعي، مثل تحفيز المدخنات الشابات على "البقاء نحيفات" أو "الظهور بمظهر جميل" وضغط الأقران عليهنّ. تشمل التأثيرات المهمة الأخرى الترويج للسجائر، حيث تكون ميزانية الإعلان الخاصة بصناعة التبغ أكبر بكثير من ميزانية الخدمات الصحية. تعتبر الاستراتيجيات التي تساعد الأفراد على الإقلاع عن التدخين (مثل العلاج ببدائل النيكوتين والنصائح المضادة للتدخين والدعم السلوكي) إقتصادية وتشكل جزءاً مهماً من الإستراتيجية الشاملة.

البدانة Obesity

تعتبر السمنة من عوامل الخطر ذات الأهمية المتزايدة المُساهمة في الGBD (انظر الإطار 5.3) توزيع الوزن لجميع السكان تقريباً يتجه صعوداً: أصبح النحيف أقل نحافة بينما يزداد البدين بدانةً. في المملكة المتحدة يُترجم هذا إلى زيادة قدرها 1 كغ في الوزن لكل شخص بالغ سنوياً (وسطياً للشخص البالغ). لا يمكن تفسير وباء السمنة الحالي ببساطة من خلال السلوك الفردي وسوء الاختيار، ولكنه يتطلب أيضاً فهم البيئة المسببة للسمنة التي تشجع الناس على تناول المزيد من الطعام وممارسة الرياضة بشكل أقل. وهذا يشمل توافر الأطعمة الغنية بالطاقة الرخيصة والمُسوقة بكثافة، والزيادة في

الأجهزة الموفرة للجهد labour-saving devices (مثل المصاعد وأجهزة التحكم عن بعد) وزيادة النقل غير الفاعل (السيارات بدلاً من المشي أو ركوب الدراجات أو المشي إلى مراكز النقل العام). ولذلك لمكافحة الآثار الصحية للسمنة، نحن لا نحتاج فقط لمكافحة من يعاني من السمنة مسبقاً بل أيضاً نحتاج لتطوير إستراتيجيات تؤثر على كل السكان وتعاكس البيئة المُحدِثة للسمنة.

الفقر والغنى Poverty and affluence

إن العواقب السلبية الصحية والاجتماعية للفقر تم توثيقها بشكل جيد من خلال: معدلات المواليد المرتفعة ومعدلات الوفيات المرتفعة وقصر العمر المتوقع ولكن عادةً ما يكون للدول المُصنِعة نمط متغير كمعدلات المواليد المنخفضة، معدلات الوفيات المنخفضة والعمر المتوقع أطول. بدلاً من العدوى تهيمن الأمراض المزمنة على كبار السن مثل أمراض القلب. أصبحت العواقب الصحية السلبية للثراء المفرط واضحة أيضاً، فعلى الرغم من النمو الاقتصادي المستدام على مدار الخمسين عاماً الماضية فإن الناس في العديد من البلدان الصناعية لا يزدادون سعادة، ولا تزال سلسلة المشاكل قائمة كالمشاكل الاجتماعية والاقتصادية – الجريمة والازدحام وعدم المساواة. تعاني العديد من البلدان الآن من "عبء مزدوج". لديهم عدد كبير من السكان لا يزالون يعيشون في فقر ويعانون من مشاكل مثل الإسهال وسوء التغذية، إلى جانب السكان الأثرياء (غالباً في المدن) الذين يعانون من أمراض مزمنة مثل السكري وأمراض القلب.

تلوث الغلاف الجوي Atmospheric pollution

تَتسبب الانبعاثات الناتجة عن الصناعة ومحطات الطاقة والسيارات من أكاسيد الكبريت وأكاسيد النيتروجين والجزيئات القابلة للاستنشاق والمعادن في تلويث شديد للمدن والبلدات في آسيا وإفريقيا وأمريكا اللاتينية وأوروبا الشرقية. يساهم حرق الوقود الأحفوري ووقود الكُتلَةُ الحيوية، مع إنتاج ملوثات الكربون قصيرة العمر (SLCPs – الميثان والأوزون والكربون الأسود ومركبات الهيدروفلوروكربون)، في زيادة معدلات الوفيات الناجمة عن أمراض الجهاز التنفسي والقلب والأوعية الدموية لدى البالغين المعرضين للخطر، مثل المصابين بأمراض الجهاز التنفسي المزمنة وكبار السن، بينما يعاني الأطفال من زيادة في أعراض التهاب الشعب الهوائية، وتعاني البلدان النامية أيضاً من معدلات عالية من أمراض الجهاز التنفسي نتيجة للتلوث الداخلي الناجم بشكل رئيسي عن التدفئة والطهي باستخدام وقود الكُتلةُ الحيوية.

تغير المناخ والاحتباس الحراري Climate change and global warming

يمكن القول إن تغير المناخ هو أهم قضية تتعلق بالصحة البيئية في العالم. يبدو أن السبب الرئيسي وراء ذلك هو مزيج من تدمير الموائل وزيادة إنتاج ثاني أكسيد الكربون وSLCPs، والتي تسببها الأنشطة البشرية في المقام الأول. ترتفع درجة حرارة الكرة الأرضية، وإذا استمرت بهذا الارتفاع، فمن المتوقع ارتفاع درجات الحرارة بمقدار 4 درجات مئوية بحلول عام 2050. يتأثر المناخ مما يعرض الملايين من الناس لخطر ارتفاع منسوب مياه البحر والفيضانات والجفاف وفشل المحاصيل، وقد أودى هذا بالفعل بحياة الملايين خلال العشرين عاماً الماضية وأثّر سلباً على حياة الكثيرين. كما كانت التكاليف الاقتصادية للأضرار التي لحقت بالممتلكات وتأثيرها على الزراعة والإمدادات الغذائية والازدهار كبيرة. سيشمل الاحتباس الحراري أيضاً تغييرات في النطاق الجغرافي لبعض الأمراض المعدية المنقولة بالنواقل. وفي الوقت الحالي لا يمكن للسياسيين الاتفاق على إطار عمل فعال لمعالجة المشكلة، ولكن الحد من انبعاثات ثاني أكسيد وSLCPs أمر ضروري.

أساسيات في التحري

التحري هو تطبيق اختبار على عدد كبير من الأشخاص الذين لا تظهر عليهم أعراض المرض بهدف الحد من المراضة أو الوفيات الناجمة عن مرض ما. حددت منظمة الصحة العالمية مجموعة من معايير ("ويلسون وجونجنر") لتوجيه الأنظمة الصحية في تحديد الوقت المناسب لتنفيذ برامج التحري. المعايير الأساسية هي:

- هل المرض مشكلة صحية عامة مهمة؟

- هل يتوفر اختبار تقصّي مناسب؟
- هل هناك مرحلة كامنة أو مبكرة يمكن التعرف عليها؟
- هل هناك علاج فعال للمرض في تلك المرحلة يحسن الإنذار؟

اختبار التقصي المناسب هو اختبار رخيص ومقبول وسهل الأداء وآمن ويعطي نتيجة صحيحة من حيث الحساسية والنوعية. ومن أجل اعتماد برامج التقصي يجب دائماً تقييمها في التجارب بحيث يتم تقديم أدلة قوية لصالحها. هذه التقييمات عرضة للعديد من التحيزات كالتحيز للذات والمهلة والزمن وهذه تحتاج إلى أخذها في عين الاعتبار أثناء التحليل. تشمل الأمثلة على البرامج واسعة النطاق في المملكة المتحدة برامج الفحص الوطنية لسرطان الثدي والقولون والمستقيم وعنق الرحم وعدد من اختبارات الفحص التي يتم إجراؤها أثناء الحمل وحديثي الولادة، على سبيل المثال:

- برنامج فحص العين لمرضى السكري
- برنامج فحص تشوهات الجنين
- برنامج فحص الأمراض المعدية أثناء الحمل
- برنامج الفحص البدني لحديثي الولادة والرضع
- برنامج فحص بقعة دم حديثي الولادة
- برنامج فحص سمع حديثي الولادة
- برنامج فحص الخلايا المنجلية والثلاسيميا. وهذه موضحة في **الشكل 5.2**.

تشمل مشكلات الفحص ما يلي:

- الإفراط في التشخيص (لمرض لم يكن مُلفِت للانتباه أو لم يكن ليؤدي إلى الوفاة)
- طمأنة كاذبة
- تحويل الموارد من الاستثمارات التي يمكن أن تتحكم في المرض بتكلفة أكبر.

وكمثال على هذه المشاكل هو استخدام اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) كاختبار تحري لتشخيص سرطان البروستات.

الوبائيات

يدرس علماء الأوبئة المرض في البشر الذين يعيشون بحريّة، ويسعون إلى وصف أنماط الصحة والمرض وفهم كيف تسبب التعرضات المختلفة المرض أو تمنعه (**الإطار 5.5**). غالباً ما توصف الأمراض المزمنة وعوامل الخطر من حيث انتشارها (مثل التدخين والسمنة وما إلى ذلك). الانتشار هو مجرد نسبة: على سبيل المثال يبلغ معدل انتشار مرض السكري بين الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 80 عاماً أو أكثر في البلدان المتقدمة حوالي 10٪. يتم وصف الأحداث مثل الوفيات والاستشفاء والظهور الأول للمرض باستخدام معدلات الإصابة: على سبيل المثال إذا كان هناك 100 حالة جديدة من المرض في عام واحد في عدد من السكان يبلغ 1000، فإن معدل الإصابة هو 105 لكل 1000 شخص – سنة، وليس 100 بسبب تأثير وقت الشخص 'person–time'. وقت الشخص هو مجموع وقت «التعرض» للسكان وفي هذا المثال هو 950 شخص – سنة. السبب في أن وقت الشخص'person–time' أقل من 1000 هو أن 100 شخص قد عانوا من المرض. وسطياً يُفترض أن هؤلاء الأشخاص المائة قد مروا بالمرض في منتصف الفترة الزمنية، مما أدى إلى إزالة 100 × 0.5 شخص – سنة من وقت التعرض (حيث لا يمكن أن يحدث المرض لأول مرة مرتين). ومن ثم فإن معدل الإصابة لكل 1000 شخص – سنة هو 105 وليس 100.

مقياس مماثل هو الحدوث التراكمي أو الخطر وهو نسبة عدد الحالات الجديدة من إجمالي الأشخاص المعرضين للخطر في بداية وقت التعرض. في المثال أعلاه إذا تم متابعة نفس الألف شخص لمدة عام (أي مع عدم انضمام أو مغادرة أي شخص للمجموعة)، فإن خطر السنة الواحدة هو 10٪ (1000/100)، يجب دائماً تحديد الفترة الزمنية، وتُستخدم هذه المعدلات والنسب لوصف كيفية اختلاف الأمراض (وعوامل الخطر) وفقاً للوقت والشخص والمكان. قد يحدث الاختلاف الزمني بشكل موسمي (على سبيل المثال تحدث الملاريا في موسم الأمطار ولكن ليس الجفاف) أو باتجاهات

"مزمنة" طويلة المدى (على سبيل المثال قد تظهر الملاريا مرة أخرى بسبب مقاومة الأدوية). تتضمن مقارنات الأشخاص العمر والجنس والحالة الاجتماعية والاقتصادية والتوظيف وخصائص نمط الحياة. مقارنات المكان تشمل البيئة المحلية (على سبيل المثال الحضرية مقابل الريفية) ومقارنات دولية.

5.5 حساب المخاطر باستخدام علم الأوبئة الوصفي

الانتشار Prevalence

نسبة عدد الأشخاص المصابين بمرض أو حالة طويلة الأجل، في وقت محدد، إلى عدد السكان

الوُقوعIncidence

عدد الأحداث (حالات أو نوبات جديدة) التي تقع بين السكان المعرضين للخطر خلال فترة زمنية محددة

الاختِطار المَعزُوّ Attributable risk

الفرق بين خطر وقوع المرض (أو الحدوث) في السكان المعرضين وغير المعرضين

الجزء المَعزُو Attributable fraction

نسبة الاختطار المَعزُو إلى معدل الوقوع

الاختطار النسبيّ Relative risk

نسبة الخطر (أو الوقوع) بين السكان المعرضين للخطر إلى نسبة الوقوع بين السكان غير المعرضين

فهم الأسباب والنتائج Understanding causes and effect

إن نتائج البحوث الوبائية المُعتمدة على النماذج الحيوانية والخلايا والأنسجة لا تُترجم نتائجها دائماً إلى البشر. على سبيل المثال القليل فقط من اكتشافات الأدوية بعد الأبحاث المخبرية تكون فعالة عند اختبارها على الناس ومع ذلك، فإن تمييز الأسباب عن مجرد الترافقات غير السببية يمثل تحدياً كبيراً لعلم الأوبئة. هذا لأنه يُمكن للباحثين في المختبرات معالجة الظروف بشكل مباشر لعزل وفهم الأسباب، ولكن هذه المقارنات في المجتمعات الحيَّة. طور علماء الأوبئة نهجاً مختلفاً، يعتمد على عدد من تصميمات الدراسة (الإطار 5.6). واختاروا التجارب السريرية الأقرب إلى التجربة المخبرية. يُظهر الشكل5.3 مثالاً مبكراً لتجربة سريرية، جنباً إلى جنب مع "مقاييس التأثير"، والتي تُستخدم لتحديد الفرق في المعدلات والمخاطر. في التجارب السريرية، عادةً ما يتم توزيع المرضى إلى مجموعات علاجية بشكل عشوائي، بحيث تتشابه المجموعات تقريباً، بصرف النظر عن التداخل موضع الدراسة. ومع ذلك بالنسبة لأي تجربة معينة لا سيما التجارب الصغيرة، فإن قوانين الاحتمال تعني أن الاختلافات قد تحدث بالصدفة، ويمكن أن تحد التجارب المصممة أو المنفذة بصورة سيئة من إمكانية المقارنة بين المجموعات أيضاً، وقد لا يكون التخصيص عشوائياً على أرض الواقع (على سبيل المثال بسبب الإخفاء غير الكافي لتسلسل الاختيار العشوائي)، وربما يكون هُناك اختلافات منهجيّة (تحيُّزات)في طريقة مُعاملة أو دراسة الأشخاص المخصّصين لمجموعات مختلفة.

تحدث مثل هذه التحيّزات أيضًا في تصاميم الدراسات الوبائيّة القائمة على المُلاحظة مثل دراسة كوهورت، دراسة الحالات والشواهد والدراسة المستعرضة (الإطار 5,6).

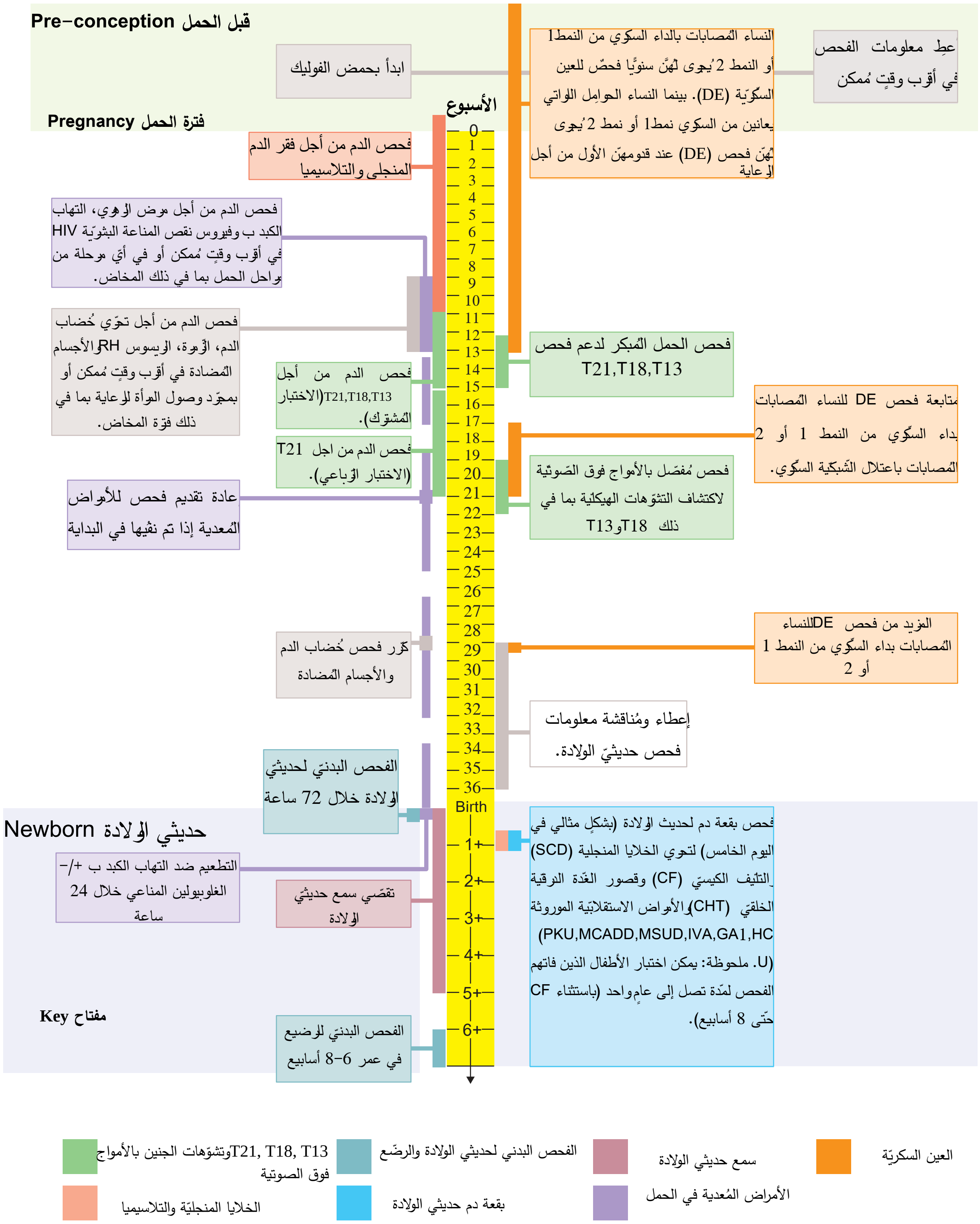
هذه التصاميم هي أيضًا أكثر عرضةً لمشكلة الالتباس مُقارنةً مع التجارب العشوائيّة.

المُربك هو أنَّ العلاقة بين التعرّض والنتائج قد تتأثّر بوجود عامل سَببي آخر. على سبيل المثال، قد يرتبط استهلاك القهوة بسرطان الرئة لأنّ التدخين أكثر شيوعًا بين شاربيّ القهوة. هُنا يُقال أنّ التدخين يُربك العلاقة بين القهوة وسرطان الرئة.

على الرّغم من هذهِ القيود، بالنسبة لمُعظم أسباب الأمراض، فإن التجارب المعشّاة ذات الشواهد غير مُمكنة بسبب الاعتبارات الأخلاقية أو العمليّة في كثير من الأحيان.

لذلك يسعى عُلماء الأوبئة إلى تقليل التحيّز والارتباك عن طريق التحليل والتصميم الجيّدين. يقومون بعد ذلك بعمل استنتاجات سببيّة من خلال موازنة احتمال أن يكون الارتباط المرصود ناتجًا عن الصّدفة وأو التحيّز أو الالتباس مُقابل الاحتمال البديل بأنّ العلاقة سببيّة.

تتطلّب عملية الموازنة هذه فهمًا لتكرار وأهمية المصادر المختلفة للتحيّز والارتباك فضلًا عن الأساس المنطقي العلمي للعلاقة السببيّة المُفتَرَضة


Pre-conception قبل الحمل
ابدأ بحمض الفوليك
النساء المُصابات بالداء السكري من النمط1 أو النمط 2 يُجرى لهُنّ سنويًّا فحصٌ للعين السكّرية (DE). بينما النساء الحوامِل اللواتي يعانين من السكري نمط1 أو نمط 2 يُجرى لهُنّ فحص (DE) عند قدومهنّ الأول من أجل الرعاية
عطِ معلومات الفحص في أقرب وقتٍ مُمكن
الأسبوع
Pregnancy فترة الحمل
فحص الدم من أجل فقر الدم المنجلي والتلاسيميا
فحص الدم من أجل مرض الزهري، التهاب الكبد ب وفيروس نقص المناعة البشريّة HIV في أقرب وقتٍ مُمكن أو في أيّ مرحلة من مراحل الحمل بما في ذلك المخاض.
فحص الدم من أجل تحرّي خُضاب الدم، الزمرة، الريسوس RH والأجسام المُضادة في أقرب وقتٍ مُمكن أو بمجرّد وصول المرأة للرعاية بما في ذلك فترة المخاض.
فحص الدم من أجل T21,T18,T13 (الاختبار المُشترك).
فحص الدم من اجل T21 (الاختبار الرباعي).
عادة تقديم فحص للأمراض المُعدية إذا تم نفيها في البداية
فحص الحمل المُبكر لدعم فحص T21,T18,T13
متابعة فحص DE للنساء المُصابات بداء السكري من النمط 1 أو 2 المُصابات باعتلال الشّبكية السكري.
فحص مُفصّل بالأمواج فوق الصّوتية لاكتشاف التشوّهات الهيكلية بما في ذلك T18 وT13
المزيد من فحص DEللنساء المُصابات بداء السكري من النمط 1 أو 2
كرّر فحص خُضاب الدم والأجسام المُضادة
إعطاء ومُناقشة معلومات فحص حديثيّ الولادة.
الفحص البدنيّ لحديثي الولادة خلال 72 ساعة
0
1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
Birth
1+
2+
3+
4+
5+
6+
Newborn حديثي الولادة
التطعيم ضد التهاب الكبد ب +/- الغلوبيولين المناعي خلال 24 ساعة
تقصّي سمع حديثي الولادة
فحص بقعة دم لحديث الولادة (بشكلٍ مثالي في اليوم الخامس) لتحري الخلايا المنجلية (SCD) التليف الكيسيّ (CF) وقصور الغدّة الدرقيّة الخلقيّ (CHT) والأمراض الاستقلابيّة الموروثة (PKU,MCADD,MSUD,IVA,GA1,HCU). ملحوظة: يمكن اختبار الأطفال الذين فاتهم الفحص لمدّة تصل إلى عامٍ واحد (باستثناء CF حتّى 8 أسابيع).
Key مفتاح
الفحص البدنيّ للرضيع في عمر 6-8 أسابيع
T21, T18, T13 وتشوّهات الجنين بالأمواج فوق الصوتية
الفحص البدني لحديثي الولادة والرضّع
سمع حديثي الولادة
العين السكريّة
الخلايا المنجليّة والتلاسيميا
بقعة دم حديثي الولادة
الأمراض المُعدية في الحمل

الشّكل 5.2 **برامج فحص الحمل وحديثي الولادة في المملكة المُتحدة:** الأوقات المُثلى للاختبار. *GA1= glutaric aciduria type1* = بيلة حمض الغلوتاريك نمط 1

HCU = homocystinuria = بيلة هيموسيستينية *IVA = isovaleric acidaemia* = حموضة الدم المُعتدلة (متساوية القيمة)

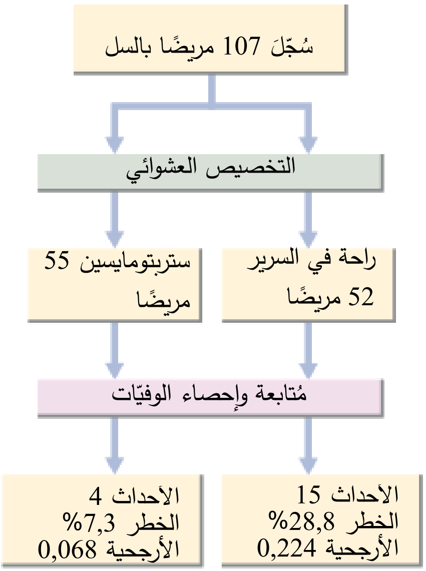
MCADD = medium-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency = نقص نازعة هيدروجين أنزيم أسيل متوسّطة السلسلة

MSUD = maple syrup urine disease = داء البول القيقبي *PKU = phenylketonuria*= بيلة الفينيل كيتون

T13,18,21 = trisomy 13,18,21 = تثلّث الصبغي

5,6 تصاميم الدّراسات الوبائيّة

التصميم	الوصف	مثال
تجربة سريريّة clinical trial	إدراج عيّنة من السكّان في دراسة ومقارنة النتائج بعد الاختيار العشوائي للمرضى إخضاعهم لتدخّل ما.	تجربة مجلس البحوث الطبيّة (MRC)حول الستربتومايسين والتي أظهرت فعالية هذا الدواء في مرض السل
الدراسة الحشدية أو دراسة التعرّض Cohort	يسجل عينة من السكّان ويقارن النتائج وفقًا للتعرّضات	دراسة فرامنغهام Framingham– وهي دراسة عوامل الخطر المُحدثة لأمراض القلب والأوعية الدمويّة
دراسة الحالات والشواهد Case-control	تُدرج الحالات ذات النتائج المعنيّة مع الحالات الشاهدة بدون تلك النتيجة ويقارن التعرّضات بين المجموعات.	Doll R, Hill AB. التدخين وسرطان الرئة Smoking and carcinoma of the lung. المجلة البريطانيّة الطبيّة British Medical Journal 1950. أثبتت أنّ التدخين يُسبّب سرطان الرّئة
الدراسة المُستعرضة أو الدراسة المقطعيّة Cross sectional	بإدراج عيّنة مقطعية (عيّنة sample) من لأشخاص من المجتمع المَعني بالدراسة واستخلاص النتائج والتعرضات وتأثيراتها	المسح الديموغرافي والصحّي لمُنظّمة الصحّة العالميّة – يتناول بيانات عوامل الخطر بطريقة موحّدة عبر العديد من البلدان



مقاييس التأثير Effect measures

نسبة الخطر (الخطر النسبي، RR=relative risk) 0,25
نسبة الأرجحية (OR=odds ratio) 0,30
الحَدّ من الخطر المطلق (ARR) %21,6
الحَدّ من الخطر النسبيّ (RRR) %74,8
العدد المطلوب علاجه لمنع وفاة واحدة (NNT=1/ARR) 4,6

الشّكل 5.3 مثال على تجربة سريريّة: الستربتومايسين مُقابل

الرّاحة في السرير عند مرضى السّل. مُعدّلات الانتشار والمخاطر كلاهُما في الواقع " نِسَبٌ *proportions* " وبالتالي يتمّ التعبير عنها في كثير من الأحيان على أنها احتمالات. أسباب القيام بذلك خارج نطاق هذا النص.

كانَ هذا النهج وبشكلٍ جماعيّ وعلى مدى عدّة سنوات هو الحاسم في حقيقة أنّ التدخين يُسبّب سرطان الرئة بالتالي أمراض القلب.

البيانات الصحيّة\المعلوماتيّة

مع مرور المرضى عبر أنظمة الرّعاية الصحيّة والاجتماعيّة، يتمّ تسجيل البيانات المُتعلّقة بخلفيّتهم الأُسريّة ونمط حياتهم وحالات المرض، الأمر الذي يُحتمَل أن يكون ذا أهمية لمُنظّمات الرعاية الصحيّة التي تسعى لتقديم الخدمات، وصانعيّ السياسات المُهتمّين بتحسين الصحّة، والباحثين العلميين الذين يُحاولون فهم الصحّة، وكذلك الأدوية والمُنظّمات التجاريّة الأُخرى التي تهدف إلى تسويق منتجاتها.

هُناك تُراث طويل في الحفاظ على نظم المعلومات الصحيّة. ففي مُعظم البلدان يشترط القانون تسجيل المواليد والوفيّات

وفي الغالبيّة العُظمى يتمّ أيضًا تسجيل سبب الوفيّات (الشكل 5.4). هُناك العديد من التحديات في ضمان أنّ مثل هذه البيانات مُفيدة، خاصّةً للمُقارنات عبر الزّمان والمكان:

*هُناك حاجة إلى نظام للمُصطلحات المعيارية، مثل التصنيف الدولي للأمراض التابع لمنظّمة الصحّة العالميّة (WHO) (ICD-10) والذي يُوفّر قائمة برموز (codes) التشخيص التي تُحاول تغطية كُلّ كيان تشخيصيّ.

*يجب فهم هذه المُصطلحات على أنّها تُشير إلى نفس الأمراض أو على الأقل مُتشابهة في أماكن مُختلفة.

*مطلوب الوصول إلى مهارات التشخيص والتجهيزات والتسهيلات المساعدة.

*هُناك حاجة إلى بروتوكولات قياسيّة لتعيين التشخيصات السريريّة لرموز ICD-10.

*هُناك حاجة إلى عمليّات مُراقبة الجودة العالية للحفاظ على مستوى مُعيّن من اكتمال البيانات ودقّتها.

تُوَظّف العديد من البلدان أنظمة مُتماثلة للاستشفاء للسماح باسترداد تكاليف الاستفادة من الرعاية الصحيّة وإدارة الخدمات وتخطيطها.

نادرًا ما يتمّ جمع بيانات مُماثلة للرعاية الصحيّة المُجتمعيّة ولا يتمّ تضمين البيانات التفصيليّة حول عمليات الرعاية الصحيّة بشكلٍ عام في أنظمة البيانات الوطنيّة. وبالتالي كان هُناك اهتمام كبير باستخدام البيانات التي تتيحها أنظمة تكنولوجيا المعلومات المُستخدمة لتقديم الرعاية مثل سجل المريض الالكتروني، وقواعد بيانات صرف الأدوية والبرمجيّات الإشعاعية وأنظمة معلومات المُختبرات السريريّة.

وبطبيعة الحال، فإنّ بيانات هذه الأنظمة أقلّ تنظيمًا بكثير من تلك التي يتمّ الحصول عليها من التسجيلات الحيويّة.

علاوةً على ذلك، فإنّ اكتمال مثل هذه البيانات يعتمد بشكلٍ كبير على الأنماط المحليّة لاستخدام الرعاية الصحيّة، وكذلك كيفيّة استخدام الأطباء وغيرهم لأنظمة تكنولوجيا المعلومات ضمن بيئات مختلفة.

على هذا النحو، فإنّ استخلاص معلومات مُفيدة وغير مُتحيّزة من هذه البيانات يُمثّل تحدّيًا كبيرًا.

يهتمّ الكثير من مُختصّي المعلوماتيّة الصحيّة بمُعالجة هذا التحدّي.

كانَ أحد هذه المقاربات هو تطوير أنظمة تصنيف معياريّة شاملة مثلSNOMED-CT، وهي " مُفردات موحّدة ومُتعدّدة اللغات للمصطلحات المُتعلّقة برعاية الفرد "، والتي يتمّ تصميمها لسجلات الرعاية الصحيّة الالكترونيّة.

كانَ البديل هو استخدام الأساليب الإحصائية مثل مُعالجة اللغة الطبيعية لاشتقاق المعلومات تلقائيّا من النص الحرّ (مثل استبعاد التشخيص من التقارير الإشعاعيّة)، أو استخدام " التعلّم الآلي "، حيث يتمّ تطبيق خوارزميّات البرمجيّات على البيانات لاستخلاص أفكار مُفيدة.

هذه الأساليب مُناسبة للبيانات الكبيرة العشوائيَة حيث تكون تكاليف التنظيم باهظة.

ومن المُرجّح أن توفّر هذه الابتكارات خلال السنوات القادمة معلومات مُفيدة لإتمام تلك التي تمّ الحصول عليها من نظم المعلومات الصحيّة الأكثر تقليديّة.

مزيد من المعلومات

GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet .2016; 388:1545–1602

GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. Lancet 2016; .388:1459–1544

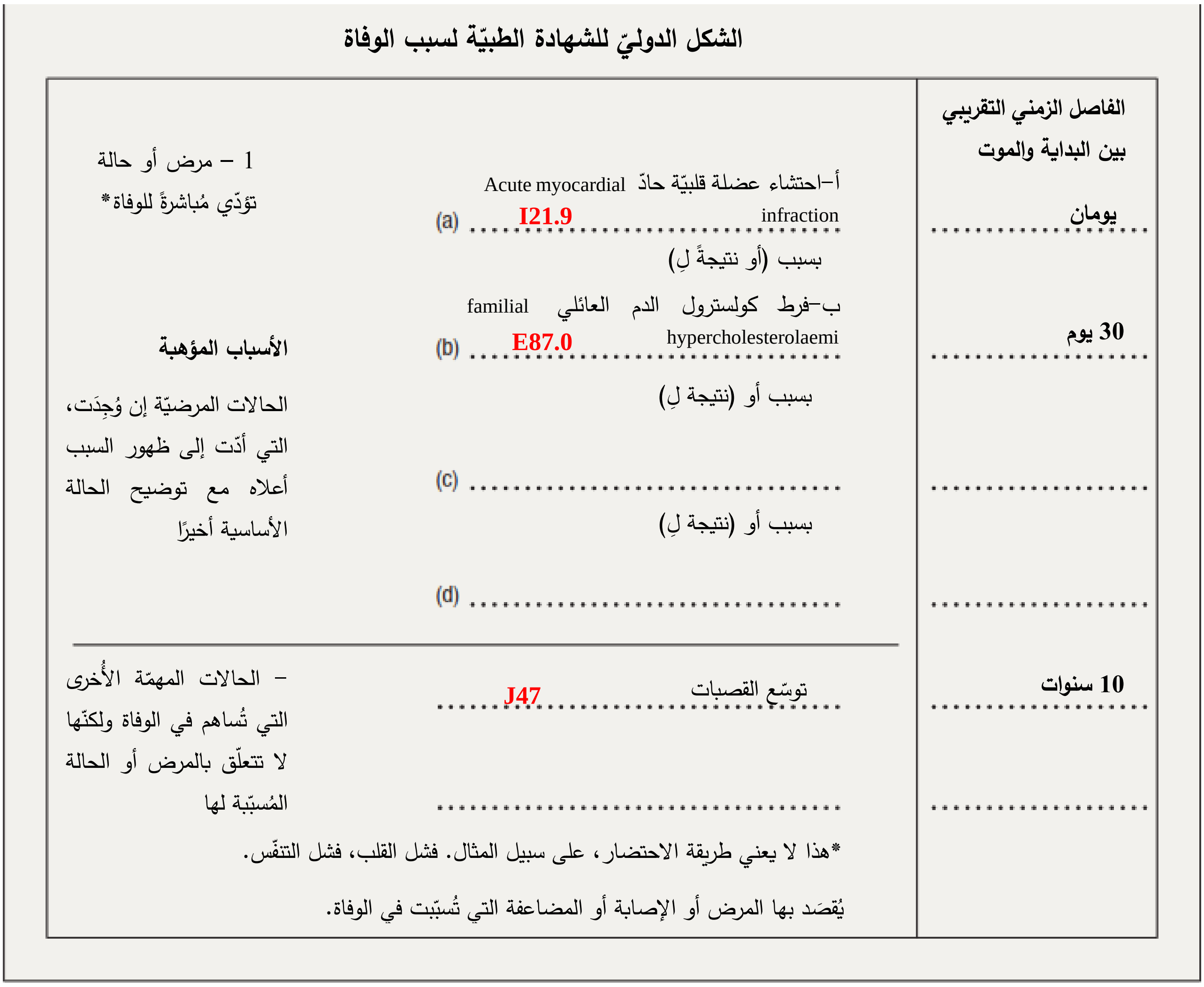
GBD 2015 Risk Factors Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease .Study 2015. Lancet 2016; 388:1659–1724

Kindig D, Stoddart G. What is population health? Am J .Public Health 2003; 93:380–383

Websites

fph.org.uk UK Faculty of Public Health: What is public ?health

gov.uk UK Government: population screening .programmes



الشكل الدوليّ للشهادة الطبيّة لسبب الوفاة

الفاصل الزمني التقريبي بين البداية والموت		
يومان	أ–احتشاء عضلة قلبيّة حادّ Acute myocardial infraction (a) I21.9	1 – مرض أو حالة تؤدّي مُباشرةً للوفاة*
	بسبب (أو نتيجةً لِ)	
30 يوم	ب–فرط كولسترول الدم العائلي familial hypercholesterolaemi (b) E87.0	**الأسباب المؤهبة** الحالات المرضيّة إن وُجِدَت، التي أدّت إلى ظهور السبب أعلاه مع توضيح الحالة الأساسية أخيرًا
	بسبب أو (نتيجة لِ)	
	(c)	
	بسبب أو (نتيجة لِ)	
	(d)	
10 سنوات	توسّع القصبات J47	– الحالات المهمّة الأُخرى التي تُساهم في الوفاة ولكنّها لا تتعلّق بالمرض أو الحالة المُسبّبة لها

*هذا لا يعني طريقة الاحتضار، على سبيل المثال. فشل القلب، فشل التنفّس.

يُقصَد بها المرض أو الإصابة أو المضاعفة التي تُسبّبت في الوفاة.

الشكل 5.4 شهادة وفاة مُكتملة.

التصنيف الدولي للأمراض ICD-10 10 رموز مُميّزة باللون الأحمر.

WHO ICCD-10? Vol.2:1990.

مُتاح على الموقع

.https://commons.m.wikimedia.org/wiki/File:International_form_of_medical_certificate_of_cause_of_death.png

JAT Sandoe
DH Dockrell

6

مبادئ الأمراض الخمجية

العوامل المُعدية 160

النبيت الميكروبي الطبيعي 164

تفاعلات المضيف والعامل الممرض 164

استقصاء الخمج 167

- الكشف المباشر عن العوامل الممرضة 167
- الزرع 169
- الكشف غير المباشر عن العوامل الممرضة 170
- اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات 174

وبائيات العدوى 174

الوقاية من العدوى ومكافحتها 178

- الخمج المرتبط بالرعاية الصحيّة 178
- فاشيات العدوى 181
- التمنيع 181

الإشراف على مضادات الميكروبات 183

علاج الأمراض الخمجية 184

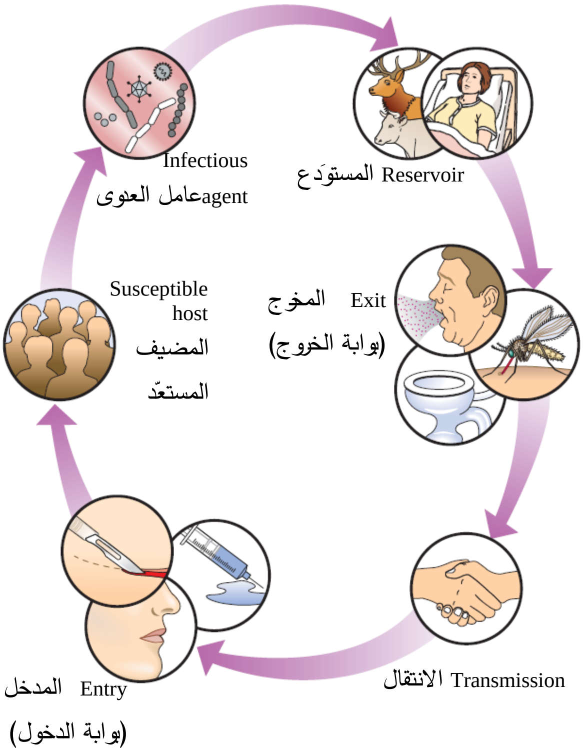
- مبادئ العلاج بمضادات الميكروبات 184
- العوامل المضادة للجراثيم 189
- الصادات الجرثومية 199
- الادوية المضادة للفطور 200
- الأدوية المضادة للفيروسات 202
- الأدوية المضادة للطفيليات 204

للمزيد من المعلومات 207

"العدوى" تَصِفُ بمعناها الدقيق الحالة التي تنشأ فيها الكائنات الحيّة الدقيقة أو العوامِل المُعدية الأُخرى في خلايا أو أنسجة الكائِن الحيّ المُضيف، وتتكاثر وتُسبّب الضرر وتُحفّز استجابة المُضيف. إذا نَجَت الكائنات الحيّة الدقيقة وتكاثرت على سطح الغشاء المُخاطيّ دون التسبب في ضررٍ أو مرضٍ، يُقال أنّ المُضيف "مُستعمَر" من قِبَل ذلك الكائن. إذا نجا كائن حيّ دقيق وظلَّ نائمًا بعد غزو الخلايا أو الأنسجة المُضيفة، يُقال إنّ العدوى "كامِنة". وعندما يكون العامل المُعدي أو استجابة المُضيف لهُ كافية للتسبُّب في مرض أو ضرر، فإنّ العمليّة تُسمّى " مرض مُعدي". مُعظم مُسبّبات الأمراض من (العوامل المُعدية التي يُمكن أن تُسبِّب المرض) هي كائنات دقيقة ولكن بعضها كائنات مُتعدّدة الخلايا. قد تُساعِد مظاهر المرض في انتشار العوامل المُمرضة (على سبيل المثال: الإسهال diarrhoea).

غالبًا ما يُستخدَم مُصطلح " العدوى " بالتبادل مع " الأمراض المعدية " ولكن ليست كُلّ الأخماج " مُعدية " أيّ تنتقل من شخصٍ لآخر. تُسمّى الأمراض المعدية (infectious diseases) التي تنتقل بين العوائل بالأمراض السارية (communicable diseases)، في حين أنّ الأمراض التي تُسبّبها الكائنات الحيّة التي تستعمر العائل مُسبقًا توصَف بأنّها داخليّة المنشأ (endogenous). التمييز غير واضح في بعض الحالات بما في ذلك العدوى المُرتبطة بالرعاية الصحيّة مثل المكوّرات العنقوديّة الذهبية المُقاومة للمتيسلين (MRSA) أو عدوى المطثيّة العسيرة (CDI)، حيث يسبق الاستعمار العدوى، ولكن قد تكون البكتيريا المُستعمرة قد انتقلت مؤخرًا بين المرضى. تَصِفُ سلسلة العدوى (الشكل 6.1) ستّة عناصر أساسيّة لانتقال الأمراض السارية.

على الرّغم من التطوّرات الهائلة في النظافة والتحصين والعلاج بمُضادات الميكروبات، لاتزال العوامل المعدية تُسبّب عبئًا هائلًا في جميع أنحاء العالم. ولاتزال هناك تحديات رئيسية في مُعالجة العدوى في البلدان فقيرة الموارد. الكائنات الحيّة الدقيقة تتحوَّر وتتطوَّر باستمرار، ولذلك فإنّ ظهور عوامل معدية جديدة وكائنات دقيقة مُقاومة لمُضادّات الميكروبات أمر لا مفرّ منه. يَصِفُ هذا الفصل المبادئ البيولوجيّة والوبائيّة للأمراض المُعدية والنهج العامّ للوقاية منها وتشخيصها وعلاجها. تمَ وصف أمراض معدية مُحدّدة في الفصول 11– 13 وفي العديد من الفصول التي تتبع لأعضاء جسدية معينة.



الشكل 6.1 سلسلة العدوى. العامل المُعدي هو الكائن الحيّ الذي يُسبّب المرض. المستودَع هو المكان الذي يتمّ فيه الحفاظ على تعداد العامل المُعدي. بوّابة الخروج هي النقطة التي يُغادر منها العامل المُعديّ المستودَع. الانتقال هي العمليّة التي يتمّ فيها نقل العامل المُعدي من المستودَع إلى المضيف البشريّ، إمّا بشكل مُباشر أو عن طريق ناقل أو مُسبّب عدوى. بوّابة الدخول هي موقع الجسم الذي يتمّ الوصول إليه أوّلًا بواسطة العامل المُعديّ. أخيرًا، لكي يحدث المرض يجب أن يكون الشخص الذي ينتقل إليه العامل المعدي مضيفًا مستعدًا للعدوى.

العوامل المُعدية

أسّس روبرت كوخ مفهوم العامل المُعدي في القرن التاسع عشر (الإطار 6.1). على الرّغم من أن تحقيق " افتراضات كوخ" أصبح معيارًا لتعريف العامل المُعدي، إلّا أنّها تنطبق على الكائنات الحيّة غير القابلة للزراعة (على سبيل المثال: المُتفطِّرة الجذاميّة Mycobacterium leprae، Tropheryma whippleiتروفيريما ويبلي) أو أفراد النبيت المُطاعِم للطبيعي

(على سبيل المثال: الإشريكيّة الكولونيّة E. coli، وأنواع المبيضات Candida spp). يتمّ التعرّف الآن على المجموعات التالية من العوامل المُعدية.

الفيروسات Viruses

الفيروسات غير قادرة لوحدها على النسخ المُتماثل المُستقلّ، بدلًا من ذلك فهي تُفسد العمليات الخلويّة للمضيف لضمان تخليق أحماضهم النوويّة وبروتيناتهم. تتكوّن المادّة الوراثيّة للفيروسات (الجينوم) من DNA أو رنا RNA أُحادي أو مزدوج الجديلة. تقوم الفيروسات القهقريّة بنسخ الحمض النووي الريبي الخاص (RNA) بها إلى الحمض النووي (DNA) في الخلية المُضيفة عن طريق النسخ العكسي. يُحيط بالجينوم طبقة بروتينية فريدة من نوعها (قفيصة capsid) ويشكلان معًا القفيصة النوويّة (nucleocapsid). وفي العديد من الفيروسات يتمّ تغليف القفيصة النووية داخل غلاف دهنيّ. الفيروسات المُغلّفة أقلّ قدرة على البقاء في البيئة وتنتشر عن طريق الجهاز التنفسي أو الجنس أو عن طريق الدم، بما في ذلك الانتقال المُعتمد على المفصليّات. تعيش الفيروسات غير المُغلّفة بشكلٍ أفضل في البيئة وتنتقل في الغالب عن طريق البراز أو الفم أو عن طريق الجهاز التنفّسي في كثير من الأحيان. يُظهر **الشكل 6.1** دورة الحياة العامّة للفيروس. الفيروس الذي يُصيب البكتيريا هو العاثية (phage).

بدائيّات النوى: البكتيريا (بما في ذلك المُتفطرات والشعيّات)

الخلايا بدائية النوى قادرة على تصنيع البروتينات والأحماض النووية الخاصّة بها، وهي قادرة على التكاثر بشكلٍ مُستقلّ على الرغم من أنّها تفتقر للنواة. يُحاط غشاء الخلية البكتيرية بجدار خلويّ من الببتيدوغليكان، وهو سميك (20–80 نانومتر) في الكائنات إيجابية الغرام، ورقيق (5–10 نانومتر) في السلبية الغرام. يُحاط جدار الخلية سلبيّة الغرام بغشاء خارجي يحتوي على عديدات السكاريد الدهنية. المعلومات الجينيّة موجودة في الصبغي (chromosose) ولكن البكتيريا قد تحتوي أيضًا على حلقات من الحمض النووي الصبغي الإضافي DNA، تُعرف بالبلاسميدات plasmids، والتي يُمكن نقلها بين الكائنات الحيّة، دون حاجة الخلايا للانقسام. قد يتم دمج البكتيريا في كبسولة عدية السكاريد، وتجهيز البكتيريا المُتحرّكة بسياط. وعلى الرغم من أنّ العديد من بدائيّات النوى قادرة على الوجود المُستقلّ إلّا أنّ بعضها (على سبيل المثال: المتدثّرة الحثريّة Chlamydia trachomatis، الكوكسيلا البورنيتية Coxiella burnetii) هي مُجبرة داخل خلايا الكائنات الحيّة. يتمّ تصنيف البكتيريا التي يُمكن أن تنمو في وسط الاستزراع الاصطناعي والتعرف عليها باستخدام مجموعة من الخصائص (**الإطار 6.1**): الأمثلة موضّحة **في الشكلين 6.3** و**6.4**.

6.1 تعريف العامل المُعدي – فرضيّات كوخ

1- يجب أن يكون الكائن الحيّ نفسه موجودًا في كلّ حالة من حالات المرض.

2- يجب عزل الكائن الحي عن المُضيف الرميض وزرعه في وسط زرع نقي.

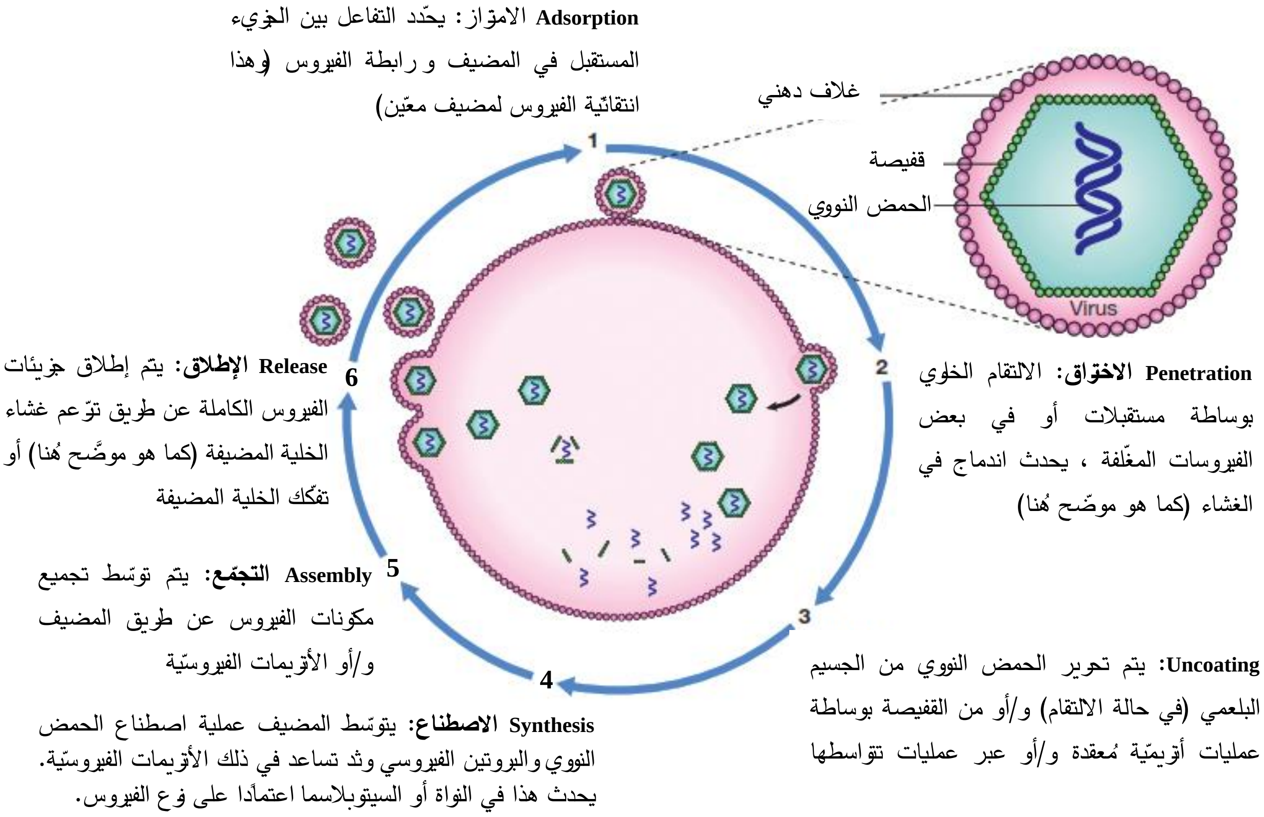
3- يجب أن يسبب العامل المعزول المرض عند تلقيحه في حيوان صحّي وقابل للإصابة (مستعدّ للإصابة)

4- يجب إعادة عزل الكائن الحي عن الحيوان المريض الذي التقط العدوى.

حقيقيّات النوى: الفطريات، الأوليات والديدان الطفيليّة

تحتوي الخلايا حقيقيّة النوى على عضيّات مرتبطة بالغشاء، بما في ذلك النوى والمتقدّرات وجهاز غولجي. حقيقيّات النوى المُمرضة هي كائنات أُحادية الخلية (على سبيل المثال: الفطريات والأوليّات) أو كائنات متعدّدة الخلايا معقّدة (على سبيل المثال: الديدان الاسطوانية nematodes، المثقوبات trematodes، الديدان الشريطية cestodes، **الفصل 11**)

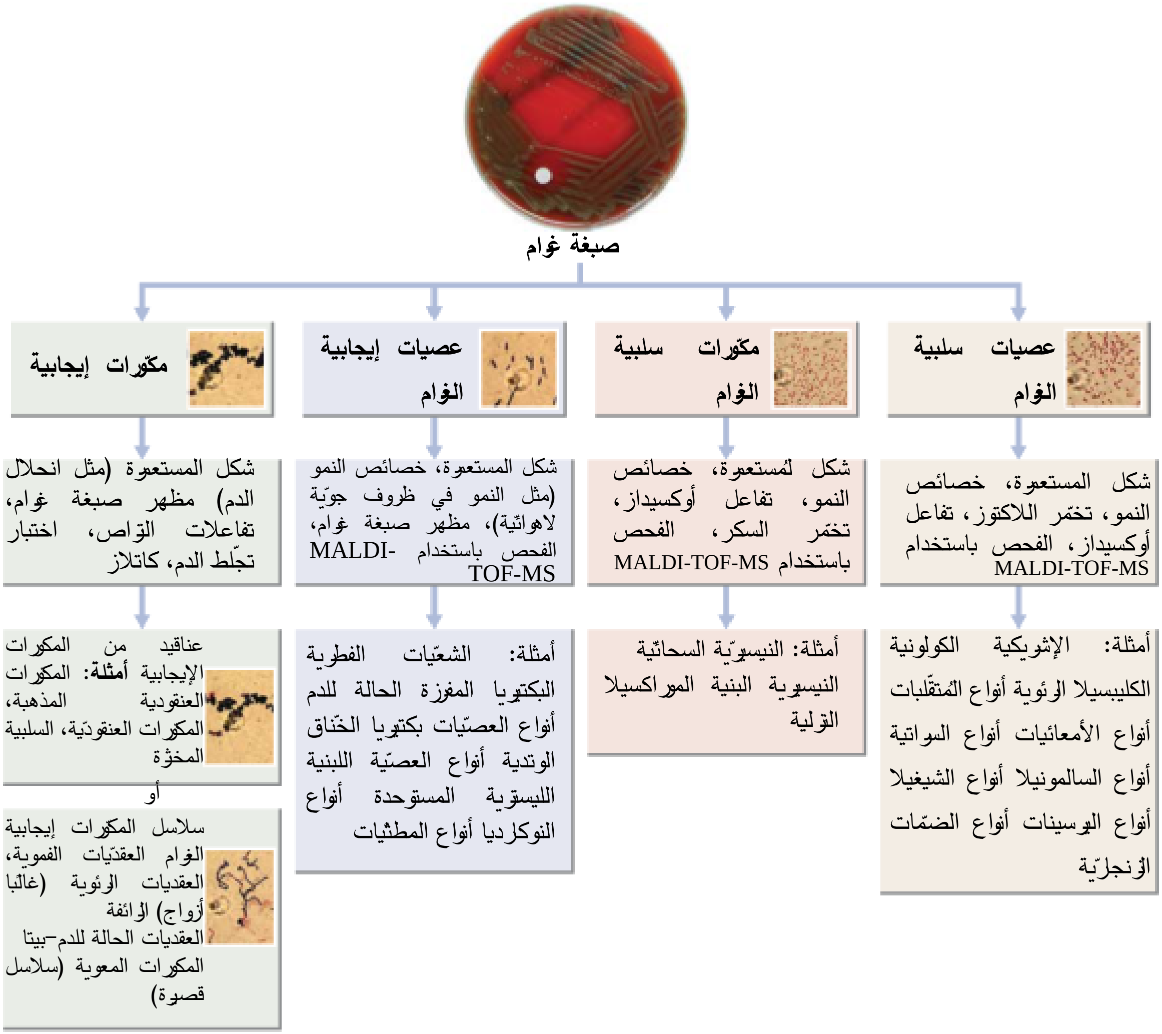
توجد الفطريات إما على شكل قوالب moulds (فطريات خيطية) أو خمائر yeasts. توجد الفطريات ثنائية الشكل في أيّ من الشكلين، اعتمادًا على الظروف البيئيّة (انظر **الشكل 11.59**). يختلف غشاء البلازمي الفطري عن غشاء الخلية البشرية في احتوائه على سيترول، إرغوسيترول.


Adsorption الامتزاز: يحدّد التفاعل بين الجزيء المستقبل في المضيف و رابطة الفيروس (وهذا انتقائيّة الفيروس لمضيف معيّن)
غلاف دهني
قفيصة
الحمض النووي
Virus
1
2
Penetration الاختراق: الالتقام الخلوي بوساطة مستقبلات أو في بعض الفيروسات المغلّفة ، يحدث اندماج في الغشاء (كما هو موضّح هُنا)
3
Uncoating: يتم تحرير الحمض النووي من الجسيم البلعمي (في حالة الالتقام) و/أو من القفيصة بوساطة عمليات أنزيميّة مُعقدة و/أو عبر عمليات تتواسطها
4
Synthesis الاصطناع: يتوسّط المضيف عملية اصطناع الحمض النووي والبروتين الفيروسي وتُ تساعد في ذلك الأنزيمات الفيروسيّة. يحدث هذا في النواة أو السيتوبلاسما اعتمادًا على نوع الفيروس.
5
Assembly التجمّع: يتم توسّط تجميع مكونات الفيروس عن طريق المضيف و/أو الأنزيمات الفيروسيّة
6
Release الإطلاق: يتم إطلاق جزيئات الفيروس الكاملة عن طريق تبرعم غشاء الخلية المضيفة (كما هو موضَّح هُنا) أو تفكّك الخلية المضيفة

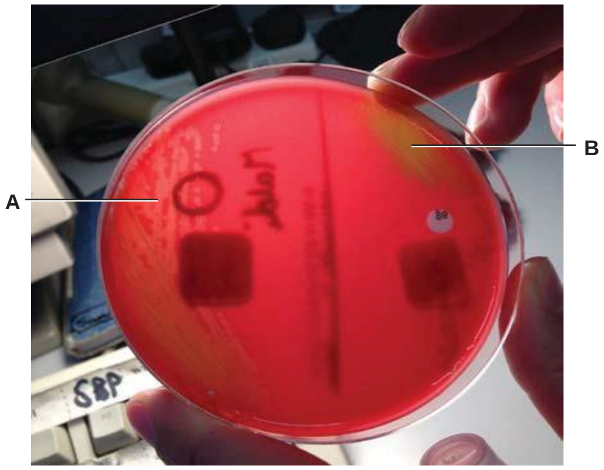
الشكل 6.2 دورة الحياة العامّة للفيروس. مكوّنات دورة الحياة الشائعة لمُعظم الفيروسات هي الارتباط بالخلايا المضيفة واختراقها وإزالة غلاف الفيروس واصطناع الحمض النووي والبروتين وتجميع وإطلاق الفيروسات. يتمّ إطلاق الفيروس إمّا عن طريق التبرعم كما هو موضَّح أو عن طريق تحلّل غشاء الخلية. وتختلف دورات الحياة بين الفيروسات.

6.2 كيف يتمّ التعرّف على البكتيريا

تفاعل صبغة الغرام (انظر الشكل 6، 3)	**الحركة**
موجب الغرام (طبقة ببتيدوغليكان سميكة)، سالب الغرام (ببتيدوغليكان رقيق) أو غير قابل للتلوين	مُتحرّك أو غير مُتحرّك
التوصيف المجهريّ الشكليّ	**الاستجابة للمُضادات الحيويّة**
المكوّرات (خلايا مستديرة) أو العصيّات (خلايا ممدودة) وجود أو عدم وجود كبسولة	يحدّد الكائنات الحية ذات الحساسيّة الثابتة (على سبيل المثال: الاستجابة للأوبتوشين optochin في العقديّات الرئويّة أو للميترونيدازول metronidazole في اللاهوائيّة المُجبرة)
ارتباط الخلية	**تقنية الالتقاط والتأيين الليزري بمُساعدة المِطرس ومقياس الطيف الكتلي (MALDI-TOF-MS)**
الارتباط في مجموعات أو سلاسل أو أزواج	تقنية سريعة تحدّد البكتيريا وبعض الفطريات من خلال تركيبها الجزيئي النوعي
الخصائص الاستعماريّة	**تسلسل جين الحمض النووي الريبوزومي البكتيري 16s**
حجم المستعمرة وشكلها ولونها التأثير على وسط الزرع (على سبيل المثال: انحلال الدم في وسط الآغار الدموي بِفِعلِ العقديّات الحالة للدم بيتا، انظر الشكل 6، 4)	اختبار نوعيّ للغاية لتحديد الكائنات الحيّة في وسط الزرع النقي وفي عيّنات من مواقع مُعقمة بشكلٍ طبيعي
شروط الهواء (الوسط الهوائي) المحيط	**تسلسل الجينوم الكامل**
هوائي صارم (يتطلّب O2)، لاهوائي تمامًا (يتطلّب غياب O2)، هوائيًا اختياريًا (ينمو مع أو بدون O2) أو أليف الهواء القليل (يتطلّب خفض O2)	على الرّغم من أنّه ليس قيد الاستخدام الروتينيّ بَعد، فإنّ تسلسل الجينوم الكامل (WGS) يُوفّر القدرة على تحديد سريع ومُتزامن لكل من الحساسية ونمط الكائنات الحيّة في أوساط الزرع النقيّة و/أو مُباشرةً من العيّنات السريريّة. على هذا النحو، من المرجّح أن يحلّ WGS محل العديد من التقنيات الموضّحة أعلاه خلال السنوات القليلة القادمة
التفاعلات البيوكيميائيّة	
التعبير عن الأنزيمات (أوكسيداز Oxidas ، كاتلاز Catalase، كوأجيوليز (الخميرة المخثّرة) Coagulase) القدرة على التخمّر أو التحلّل المائيّ لمُختلف الركائز البيوكيميائيّة	


صبغة غرام
عصيات سلبية الغرام
مكوّرات سلبية الغرام
عصيات إيجابية الغرام
مكوّرات إيجابية
شكل المستعمرة، خصائص النمو، تخمّر اللاكتوز، تفاعل أوكسيداز، الفحص باستخدام MALDI-TOF-MS
شكل لمُستعمرة، خصائص النمو، تفاعل أوكسيداز، تخمّر السكر، الفحص باستخدام MALDI-TOF-MS
شكل المستعمرة، خصائص النمو (مثل النمو في ظروف جوّية لاهوائيّة)، مظهر صبغة غرام، الفحص باستخدام MALDI-TOF-MS
شكل المستعمرة (مثل انحلال الدم) مظهر صبغة غرام، تفاعلات التراص، اختبار تجلّط الدم، كاتلاز
أمثلة: الإشريكية الكولونية الكليبسيلا الرئوية أنواع المُتقّلبات أنواع الأمعائيات أنواع السراتية أنواع السالمونيلا أنواع الشيغيلا أنواع اليرسينات أنواع الضمّات الزنجارّية
أمثلة: النيسريّة السحائيّة النيسرية البنية الموراكسيلا النزلية
أمثلة: الشعّيات الفطرية البكتيريا المفرزة الحالة للدم أنواع العصيّات بكتيريا الخنّاق الوتدية أنواع العصيّة اللبنية الليسترية المستوحدة أنواع النوكارديا أنواع المطثّيات
عناقيد من المكورات الإيجابية **أمثلة:** المكوّرات العنقودية المذهبة، المكوّرات العنقوديّة، السلبية المخثرة
أو
سلاسل المكوّرات إيجابية الغرام العقدّيات الفموية، العقديات الرئوية (غالبًا أزواج) الزائفة العقديات الحالة للدم-بيتا المكورات المعوية (سلاسل قصيرة)

الشكل 6.3 المُخطّط التسلسلي لتحديد نوع البكتيريا. بما في ذلك مظهرها عبر فيلم غرام على المجهر الضوئي (x100) (تقنية الالتقاط والتأيين الليزري بمُساعدة المِطرس ومقياس الطيف الكتلي =MALDI-TOF-MS)



الشكل 6.4 تنتشر المكوّرات العقديّة الحالّة للدم بيتا (أ) والمكوّرات العقدية الحالّة للدم ألفا (ب) على كل نصف صفيحة آغار الدم (بإضاءة خلفية). هذه الصورة بنصف الحجم الطبيعي، ×0، 5. يجعل انحلال الدم بيتا الآغار شفّافًا حول المستعمرات (أ) ويُضفي انحلال الدم ألفا مسحة خضراء للآغار (ب).

الفطريات لها جدار خلوي يتكوّن من عديد السكاريد والكيتين والبروتينات المانوية. في معظم الفطريات يكون المكوّن الهيكلي الرئيسي لجدار الخلية هو B-1.3-D-glucoseوهو بوليمر غلوكوز.

هذه الاختلافات عن خلايا الثدييات مهمة لأنها تُقدّم أهدافًا علاجيّة مُفيدة. غالبًا ما يُشار إلى الأوليات والديدان الطفيلية بالطفيليات. العديد من الطفيليات لها دورات حياة معقدة ومتعددة المراحل، والتي تشمل مضيفات حيوانية و/أو نباتية بالإضافة إلى البشر.

البريونات Prions

على الرّغم من أن البريونات قابلة للانتقال ولديها بعض خصائص العوامل المعدية، إلّا أنّها ليست كائنات دقيقة ولا

يتمّ تشخيصها في مختبرات علم الأحياء الدقيقة. نوقشت البريونات في الفصل 11.

النبيت الميكروبي الطبيعي

الجسم البشري مُستعمر من قِبَل أعداد كبيرة من الكائنات الحية الدقيقة (يُطلق عليها مجتمعة المجهريات المتعايشة). إنّ الجسم البشري مُستعمر من قبل عدد كبير من العُضيات الدقيقة (والتي تعرف بمحصلتها بالمجهريات المشتدِقَة Human microbiota) ويمكن لهذه البكتريا المستوطِنة والتي يشار اليها باسم "النبيت الطبيعي normal flora"أن تتكاثر على الجلد والأسطح المخاطية. ويشكل السبيل الهضمي والفم الموقعان الأكثر استعماراً في الجسم، وتختلف المكروبات الخاصة بهما من حيث التركيب والوظيفة. يجب معرفة مناطق الجسم الغير معقمة والنبيت الطبيعي لها لمراعاة ذلك في استراتيجيات اخذ العينات الميكروبيولوجية وتفسير نتائج الزرع (الشكل 6.5).

The microbiome النبيت الميكروبي المُتعايش: هو الحصيلة الإجمالية للكائنات الحية الدقيقة و جيناتها وتفاعلاتها البيئية, وأصبح معترف بها الآن بان له تأثير كبير على صحة الانسان و المرض. المحافظة على النبيت الطبيعي للجسم مفيد للصحة، على سبيل المثال: بكتريا السبيل الهضمي (المعدي المعوي) السفلي تعمل على تركيب وافراز الفيتامينات مثل (فيتامينk و B12). وجود النبيت الطبيعي يؤمن "مقاومة ضد غزو واستيطان العضيات المُمرضة colonisation resistance" عن طريق تغيير البيئة المحلية مثل (خفض درجة الحموضة) وانتاج عوامل مضادة للبكتريا مثل (الببتيدات\البروتينات الصغيرة المضادة للميكروبات البكتيرية) والأحماض الدهنية ومنتجات النفايات الايضية وتحريض المضيف host على انتاج الأجسام المضادة التي تتفاعل بشكل متصالب مع الكائنات المسببة للأمراض.

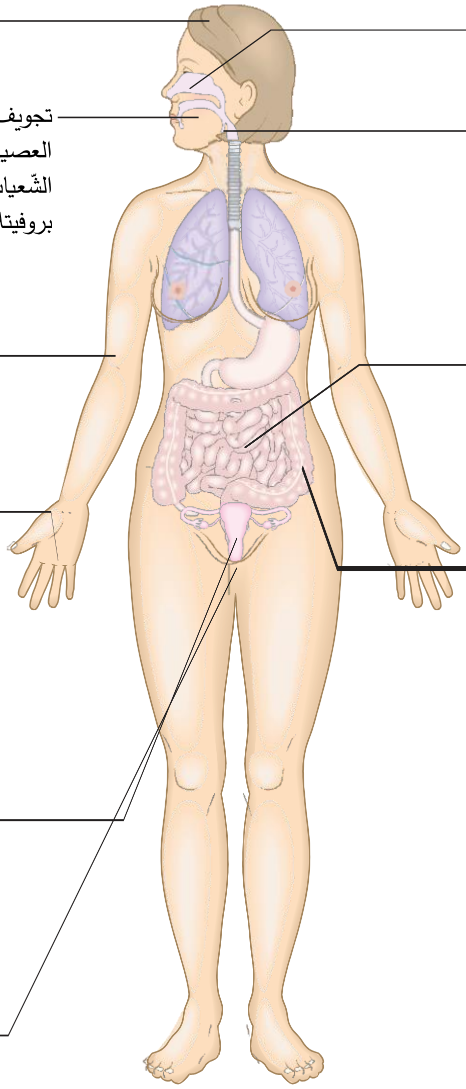
على العكس من ذلك، يجب أن تحافظ مناطق الجسم العقيمة على عقامتها، حيث ينقل المِصعَد الهدبي المخاطي المواد البيئية العالقة في الجهاز التنفسي الى البلعوم الانفي كما تمنع العضلة العاصرة للإحليل التدفق الراجع من مجرى الإحليل غير المعقم الى المثانة العقيمة. تحافظ الحواجز الفيزيائية، بما في ذلك الجلد وبطانة الجهاز الهضمي والأغشية المخاطية الأخرى على عقامة الأنسجة تحت المخاطية والمجرى الدموي والتجويف البريتواني والجنبي، على سبيل المثال.

يساهم النبيت الطبيعي في الإصابة بالأمراض داخلية المنشأ بشكل رئيسي عن طريق الانتقال الى موقع عقيم, لكن النمو المفرط في الموقع الطبيعي (التكاثر الزائد)ممكن ان يسبب المرض أيضا، يتجلى ذلك في تسوس الاسنان، السلاق المهبلي (vaginal thrush) ومتلازمة العروة المغلقة "blind loop".ينتج الانتقال من الانتشار على طول السطح او الاختراق من خلال سطح مُستعمر، على سبيل المثال: عدوى المسالك البولية التي يسببها النبيت الجرثومي للعجان او النبيت الجرثومي المعوي, التهابات المكان الجراحي خاصةً بوجود المواد والبدائل الصنعية prosthetic materials التي يسببها النبيت الجرثومي للجلد مثل المكورات العنقودية .تساهم الفلورا الطبيعية أيضا في المرض عن طريق العدوى المتصالبة cross-infection حيث أن الكائنات الحية التي تستوطن الفرد بشكل طبيعي قد تسبب المرض عند انتقالها الى فرد اخر اكثر عرضة للإصابة . تتوضح مع الوقت أهمية الحد من الاضطرابات التي تصيب الكائنات المجهرية الدقيقة للجسم microbiota عبر استخدام المضادات الميكروبية.

المُعينات الحيوية probiotics: هي ميكروبات او خليط من الميكروبات التي يتم اعطاؤها للمريض لمنع او علاج العدوى وتهدف الى استعادة الجانب المفيد للكائنات المتعايشة الدقيقة وعلى الرغم من استخدام المُعينات الحيوية في عدد من الحالات(الظروف) إلا أنّ إثبات فوائدها يبقى موضوعاً للنقاش.

تفاعلات المضيف والعامل الممرض

الامراضيةpathogenicity: هي قدرة العُضية على إحداث المرض. ,الفوعةvirulence: هي مدى قدرة العامل الممرض على احداث المرض. العوامل الممرضة تنتج بروتينات



المِنخَرَان Nares: المكورات العنقودية الذهبية، المكورات العنقودية سلبية المختراز .

البلعوم pharynx: المستدمية النزلية، الموراكسيلة النزلية، أنواع من النيسرية تتضمن النيسرية السحائية، المكورات العنقودية المذهبة، العقديات الرئوية، العقديات المقيحة المجموعة A، العقديات الفموية (الحالة للدم α).

الأمعاء الدقيقة small bowel: في قسمها البعيد، تتزايد أعداد البكتيريا التي تصدرها الأمعاء الغليظة بشكل مستمر . أنواع من المبيضات.

الأمعاء الغليظة large bowel: الأمعائيات: الاشريكية الكولونية، أنواع من الكلبسيلا، أنواع من الإمعائيات، أنواع من المتقلبة، المكورات المعوية: معوية البراز ، المكورات المعوية البرازية، مجموعة العقدية الذُباحِيَّة: عقدية ذُباحِيَّة، العقدية المُتوسطة، العقدية الكوكبية، العصيات اللاهوائية إيجابية الغرام: أنواع من المطثيات، العصيات اللاهوائية سلبية الغرام: أنواع من العصوانيات، أنواع من بريفوتيلا، أنواع من المبيضات.

فروة الرأسScalp: كما في الجلد.

تجويف الفم oral cavity: عقديات فموية (حالة للدم α، العصيات اللاهوائية إيجابية الغرام: تتضمن أنواع من الشّعيات، العصيات اللاهوائية سلبية الغرام: أنواع من بروفيتلا، أنواع من المغزليات، أنواع من المبيضات.

الجلد skin: المكورات العنقودية سلبية المختراز ، المكورات العنقودية الذهبية، أنواع من الوتدية، أنواع من البروبيونية، أنواع من المالاسيزا.

اليدينhand: الفلورا العابرة المقيمة (المقيمة الدائمة): كما في الجلد.

الفلورا العابرة المؤقتة: نبيت الجلد (تتضمن المقاومة للميتيسيلين والعقديات المذهبة الأخرى) نبيت الأمعاء (يتضمن المطثيات العسيرة، أنواع من المبيضات، الأمعائيات)

المهبلvagina: أنواع من العصية اللبنية، المكورات العنقودية الذهبية، أنواع من المبيضات، العقدية القاطعة للدر "عقديات المجموعة

العجان perineum: كما في الجلد وكما في الأمعاء الغليظة.

الشكل 6.5 الفلورا الطبيعية والمواقع غير العقيمة في جسم الإنسان.

وعوامل أخرى تدعى "عوامل الفوعة virulence factors" والتي تساهم في حدوث المرض.

- العوامل الممرضة الأولية: هي التي تسبب الامراض في نسبة من الافراد الذين يتعرضون لها بغض النظر عن الحالة المناعية للمضيف.
- العوامل الممرضة الانتهازية: تسبب الامراض فقط في الافراد الذين تتعرض دفاعات عائلهم للانهيار على سبيل المثال: عن طريق قثطرة داخل الاوعية الدموية او عندما يتضرر جهاز المناعة بسبب الاستعداد الجيني أو العلاج المثبط للمناعة.

خصائص العوامل الممرضة الناجحة characteristics of successful pathogens

تمتلك العوامل الممرضة الناجحة عدداً من السمات المؤثرة، حيث تتنافس مع الخلايا المضيف ومع الفلورا الطبيعية بطرق مختلفة، منها مصادرة العناصر الغذائية وإنتاج الذيفانات البكتيرية. وتمكن الحركة mortalityالعواملَ الممرضةَ من الوصول الى موقع العدوى، وغالبا ما تكون أماكن عقيمة التي لا تستطيع اليها البكتريا المُتعايشة الوصول إليها مثل الطرق الهوائية البعيدة. تستخدم العديد من الكائنات الحية الدقيقة بما في ذلك الفيروسات "المواد اللاصقة adhasins"لتلتصق

بالخلايا المضيفة في البداية. يمكن لبعض العوامل الممرضة ان تغزو الانسجة. تحدث العديد من الأخماج البكتيرية والفطرية عبر ما يعرف بالأغشية الحيائية biofilms بعد الالتصاق الاولي بسطح العائل، تتكاثر البكتريا في الاغشية الحيوية لتشكيل هياكل ثلاثية الابعاد معقدة ومحاطة بلحمة matrix من العائل والمنتجات البكتيرية التي توفر الحماية للمستعمرة وتحد من فعالية مضادات الميكروبات. قد يكون من الصّعب بشكل خاص معالجة الاغشية الحيائية التي تتكون على الأجهزة الطبية التي يصنعها الانسان مثل القثطرة الوعائية او الطعوم.

قد تنتج العوامل الممرضة سموم وجزيئات ميكروبية تسبب اثار ضارة على الخلايا المضيفة، إما في موقع الإصابة او أماكن أبعد بعد انتقالها عبر مجرى الدم. الذيفان الداخلي endotoxin: هو الجزء السم للغشاء عديد السكريات الشحمي للبكتريا سلبيةالغرام، يتم إطلاقه عند تلف الخلايا البكتيرية وله تأثيرات التهابية عامة. الذيفان الخارجي exotoxins هو بروتينات تطلقها البكتيريا الحية التي غالباً ما يكون لها تأثيرات محددة على الأعضاء المستهدفة (**الإطار 6.3**).

العوامل الممرضة داخل خلوية تتضمن: الفيروسات، وبعض الجراثيم مثل"السالمونيلا، الليستريا المستوحدة، المُتفطرة السلية"، الطُفيليات مثل "اللشمانيا" والفطريات مثل "histoplasma capsulatum" النسوجة المغمدة" جميعها قادرة على البقاء على قيد الحياة في البيئات داخل الخلايا، بما في ذلك بعد البلعمة بواسطة البلاعم. تُطور البكتريا المسببة للأمراض جينات مختلفة مُعتمدةً على تغيرات الشِدّة البيئية (درجة الحموضة، عوز الحديد، عوز الأوكسجين....) والموقع التشريحي.

يعزز التنوع الجيني القدرة المسببة للأمراض للبكتريا. توجد بعض جينات عوامل الفوعة في البلازميدات أو في العاثيات ويتم تبادلها بين سلالات وأنواع مختلفة. تزيد القدرة على اكتساب الجينات من مجموعة الجينات لجميع سلالات الأنواع (the bacterial supragenome الجينوم البكتيري الشامل) من التنوع وإمكانية حدوث الامراض. تستغل الفيروسات تكاثرها السريع وقدرتها على تبادل الحمض النووي مع الخلايا المضيفة لتعزيز التنوع. بمجرد أن تكتسب السلالة مجموعة فعالة بشكل خاص من جينات الفوعة، فقد تصبح سلالة وبائية، مسؤولة عن مجموعة فرعية كبيرة من الأخماج في منطقة معينة. هذه الظاهرة مسؤولة عن أوبئة الانفلونزا(انظر **الإطار 6.10**)

الإطار 6.3 الأمراض الجرثومية المُتواسِطة بالذيفان الخارجي

المرض	المتعضي\الكائن الحي
الاسهال المرتبط بالصادات الحيوية\ التهاب القولون الغشائي الكاذب	المطثية العسيرة
التسمم الوشيقي	المطثية الوشيقية
الكوليرا	ضمات الكوليرا
الخناق	الوتدية الخناقية
انحلال الدم اليوريميائي	الاشريكية الكولونية المنزفة للأمعاء E.coli 0157 والسلالات الأخرى
الالتهاب الرئوي الناخر	المكورات العنقودية الذهبية
الكزاز	المطثية الكزازية
متلازمة الصدمة السمية	المكورات العنقودية الذهبية العقديات المقيحة

استجابة المضيف The Host Response

تَمَّت مُراجعة الاستجابات المناعية والالتهابية الفطرية (الغريزية) والتكيفية (المكتسبة) والتي يستخدمها الانسان للتحكم بالتَّبيت الجرثومي الطبيعي والاستجابة للعوامل الممرضة في **الفصل الرابع**.

الإمراضية في الأمراض المعدية pathogenesis of infectious disease

تتعلق التظاهرات الضارة للعدوى بالتأثير المُتبادل لكلٍ من ضراوة الكائن الحي واستجابة العائل للعدوى. على الرغم من الفوائد الواضحة للاستجابة السليمة للمضيف، فإن الاستجابة المفرطة غير مرغوب بها. تساهم السيتوكينات و العوامل المضادة للميكروبات في أذية الأنسجة في موقع الإصابة, وقد تؤدي الاستجابة الالتهابية المفرطة إلى انخفاض ضغط الدم

واختلال وظائف الأعضاء. تتجلى مساهمة الاستجابة المناعية في مظاهر المرض في متلازمة إعادة التكوين المناعي IRIS, ويظهر هذا على سبيل المثال في عدوى فيروس نقص المناعة البشريةHIV,أو قلة العدلات بعد الزرع أو السل (الذي يتسبب في كبت وظيفة الخلايا التائية). هناك تفاقم متناقض للحالة السريرية عِند تصحيح الخلل المناعي عن طريق استجابة التهابية غزيرة ولكن غير منتظمة.

الاستجابة بالحمّى The febrile response

يتم تغيير التنظيم الحراري في الأمراض المُعدية، والتي تسبب ارتفاع الحرارة "حمى" وانخفاض درجة حرارة الجسم. تحدث الحمى بشكل رئيسي عن طريق السيتوكينات المُولدة للحرارة pyrogenic cytokines (مثال انترولوكينات 6−IL-1,IL وعامل النخر الورمي ألفا TNFα) والتي يتم اطلاقها استجابة للمنبهات المناعية المختلفة بما في ذلك تنشيط مستقبلات التعرف على الأنماط (PRRs) عن طريق البيروجينات الميكروبية (مثل عديدات السكاريد الدهنية) والعوامل التي تطلقها الخلايا المصابة. يتمثل تأثيرها النهائي في تحفيز تشكيل البروستاغلاندين 2E الذي يرتبط بمستقبلات محددة في النواة أمام التصالبة البصرية في منطقة ما تحت المهاد (مركز التنظيم الحراري)، مما يؤدي إلى ارتفاع درجة الحرارة الأساسية.

تعتبر النوافض Rigors من الأعراض السريرية (أو علامة سريرية في حال شُوهدت من قبل الفاحص). إذا كانت تتميز بالشعور بالبرودة الشديدة "القشعريرة" والرعشة التي لا يمكن السيطرة عليها، وعادةً ما يتبعها الحمى والتعرق. تحدث النوافض عندما يحاول مركز التنظيم الحراري تصحيح درجة الحرارة الأساسية إلى مستوى أعلى من خلال تحفيز نشاط العضلات والهيكلية والارتعاش. هناك معلومات تدعم الفرضية القائلة بأن ارتفاع درجة حرارة الجسم يتعارض مع تكاثر و\أو فوعة مسببات الأمراض ومع ذلك، فإن الآليات والدور الوقائي المحتمل لانخفاض درجة الحرارة الناجم عن الخمج غير مفهومة جيداً وتتطلب المزيد من الدراسة.

استقصاء الخمج

تتمثل أهداف الاستقصاء في حالة مريض مشتبه في إصابته بالخمج في تأكيد وجود الخمج، وتحديد العوامل الممرضة النوعية وتحديد مدى استجابتها (حساسيتها) لمضادات ميكروبية معينة لضمان معالجة مُثلى. يمكن اقتراح وجود العدوى عن طريق كشف البروتينات التي يتم انتاجها استجابة للعوامل الممرضة كجزء من استجابات المرحلة الحادة والمناعة الفطرية. يمكن الكشف عن العوامل الممرضة مباشرةً (على سبيل المثال: عن طريق زروع مواقع الجسم التي يفترض أن تكون عقيمة في الحالة الطبيعية) أو الاستدلال على وجودها من خلال تحديد استجابة المضيف للكائن الحي، (الكشف غير المباشر **الإطار 6.4**)، يزيد أخذ العينات بدقة من احتمالية التشخيص (**الإطار 6.5**) ويجب تفسير نتائج الزرع في ضوء معرفة النبيت الجرثومي الطبيعي في موقع العينة (انظر **الشكل 6.5**). يعتمد مدى دعم نتيجة الاختبار الميكروبيولوجي أو استبعاده لتشخيصٍ معين على أدائه الإحصائي (مثل الحساسية والنوعية والقيمة التنبؤية الإيجابية والقيمة التنبؤية السلبية). تختلف الحساسية والنوعية حسب الوقت بين توقيت الإصابة والاختبار , وتعتمد القيمة التنبؤية الإيجابية و السلبية على انتشار الحالة في مجتمع الاختبار , تم توضيح التعقيدات المرتبطة بتفسير الاختبار في (**الشكل 6.8**) أدناه, والذي يوضح (نوافذ الفرصة windows of opportunity) التي توفرها طرق الاختبار المختلفة. نظراً لهذا التعقيد فإن التواصل الفعّال بين الطبيب واختصاصي الأحياء الدقيقة أمر ضروري لضمان تفسير دقيق للاختبار.

الكشف المباشر عن العوامل الممرضة Direct detection of pathogens

توفر بعض طرق الكشف المباشر نتائج سريعة وتمكن من اكتشاف الكائنات الحية التي لا تنمو بسهولة على وسط الزرع الاصطناعي، مثل أنواع من الكلاميديا; ويمكنها أيضاً تقديم معلومات حول الحساسية للمضادات الميكروبية، على سبيل المثال: المتفطرة السليّة.

6.4 الاختبارات المستخدمة لتشخيص الخمج

واسمات الالتهاب أو الخمج غير النوعية

- تعداد الكريات البيضاء في عينة الدم WBC والبروتين C التفاعلي في البلازما CRP وطليعة الكالسيتونين ولاكتات المصل وتعداد الخلايا في البول والسائل الدماغي الشوكي وكمية البروتين والسكر في السائل الدماغي الشوكي CSF.

الكشف المباشر عن الكائنات الدقيقة أو مكوناتها

- المجهر
- الكشف عن مكونات الكائن الحي (مثل: ذيفان أو مستضد)
- تضخيم الحمض النووي (مثل تفاعل البلمرة المتسلسلة PCR)

زرع الكائنات الحية الدقيقة

- (+/−) اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات

اختبار الاستجابة المناعية النوعية للمضيف

- الكشف عن الأجسام المضادة
- مقايسات إطلاق الانترفيرون غاما IGRA

الكشف عن كامل العضيات الممرضة Detection of whole organisms

يلزم المجهر لكشف الكائنات الحية المرضة بشكلها الكامل عبر فحص سوائل الجسم البيولوجية.

- حيث يستخدم المجهر ذو الساحة الساطعة Bright field microscopy تلوينات معينة لتعزيز التباين البصري بين الكائن الحي وخلفية العينة، من هذه التلوينات: تلوين غرام وتلوين زيل نيلسون وتلوين الأورامين لكشف العصيات المقاومة للحمض والكحول (AAFB) كما في السل.
- يحتاج تلوين الأورامين مصدراً للأشعة فوق البنفسجية.
- وإنَّ استخدام التلوينات المتعددة قي الفحص النسيجي للعينات النسيجية لا يفيد فقط في إثبات وجود العضيات الممرضة وإنما في كشف المزايا المرضية للعينة.
- أمّا المجهر ذو الساحة المظلمة Dark field microscopy والذي يشتت الضوء ليجعل الكائنات المجهرية تبدو ساطعة على خلفية سوداء) فهو يستخدم على سبيل المثال لفحص سائل القرحة التناسلية في حال الاشتباه بمرض السلفس (الزهري).

6.5 طريقة الحصول على عينات الفحص الميكروبيولوجي

التواصل مع المختبر

- تواصل مع طاقم المختبر بشأن العينات التي تحتاج فحصاً عاجلاً أو التي تحتوي على عوامل ممرضة خطرة أو غير عادية قبل أخذ العينات.
- التواصل هو مفتاح التشخيص المجهري إذا كان هناك شك حول أي جانب من جوانب أخذ العينات، فمن الأفضل بكثير مناقشته مع طاقم المختبر مسبقاً بدلاً من المخاطرة بالتأخير في التشخيص عن طريق أخذ غير ملائم للعينات أو التعامل مع العينات بشكل غير مناسب.

أخذ العينات بناءً على التشخيص السريري:

- إنَّ أخذ العينات بدون دليل سريري نادراً ما يكون مناسباً كما هو الحال في جمع البول أو البلغم.

استخدام الحاويات المناسبة

- تتطلب بعض الاختبارات (مثل اختبارات الكشف عن الحمض النووي والمستضدات) معدات خاصة لجمع العينات.

اتبع إجراءات جمع العينات

- يمكن أن يؤدي عدم اتباع تعليمات جمع العينة بدقة إلى نتائج إيجابية خاطئة (مثل تلوث عينات زرع الدم) أو نتائج سلبية خاطئة (مثل جمع الدم غير الكافي للزرع)

قم بتسمية العينة واستمارة الطلب بشكل صحيح

- تسمية حاويات العينات واستمارات الطلب وفقاً للسياسات المحلية والخصائص الديموغرافية ونوع العينة والوقت/ التاريخ الذي تم جمعها فيه.
- قم بتضمين التفاصيل السريرية في استمارات الطلب.
- حدد العينات التي تحمل مخاطر عالية للإصابة (مثل الدم الذي قد يحتوي على فيروس ينتقل عن طريق الدم) مع ملصق تحذير بالخطر.

استخدام العبوات المناسبة

- أغلق حاويات العينات بإحكام وغلّفها بإحكام (عادةً في أكياس بلاستيكية محكمة الإغلاق).
- ارفاق استمارات الطلب بالعينات ولكن ليس في نفس الظرف (لتجنب التلوث في حالة حدوث تسرب).

إدارة التخزين والنقل

- نقل العينات إلى مختبر الأحياء الدقيقة بسرعة.
- إذا كان التخزين قبل النقل مطلوباً، فإن الظروف (مثل التبريد والحضانة والتخزين في درجة حرارة الغرفة) تختلف باختلاف نوع العينة.
- إبلاغ المختبر المستلم قبل وصول العينات غير العادية أو المستعجلة، لضمان معاملة العينات في الوقت المناسب.

- يمكن استخدام المجهر الالكتروني لفحص البراز والسائل الحويصلي للكشف عن الفيروسات المعوية وفيروس الهربس على التوالي، لكن تم استبداله لحد كبير بالكشف المباشر عن الحمض النووي (انظر أدناه).
- يمكن استخدام مقياس التدفق الخلوي Flow cytometry لتحليل العينات السائلة (مثل البول) لكشف الجسيمات بناءً على خصائص معينة مثل الحجم والمقاومة ودرجة تشتت الضوء. يمكن لهذه التقنية اكتشاف البكتيريا ولكنها قد تخطئ في التعرف على الجسيمات الأخرى كما تخطئ في التعرف على البكتريا أيضاً.

الكشف عن مكونات الكائنات الحية Detection of components of organisms

تشتمل مكونات الكائنات الحية الدقيقة المكتشفة لغرض التشخيص على الأحماض النووية وجزيئات الغشاء الخلوي والذيفانات والمستضدات الأخرى. من الأمثلة شائعة الاستخدام تحري مستضد الفيلقية المستروحة ذات النمط المصلي الأول في البول ومستضد عديد سكاريد خاص بالمستخفيات في السائل الدماغي الشوكي (CSF). تعتمد معظم طرق كشف المستضد على تفاعل الارتباط المختبري لمولد ضد/مستضد محدد وتم وصفه أدناه. يمكن استخدام طرق أخرى، مثل الزراعة النسيجية لتحري ذيفان المطثية العسيرة حيث أنّ تحري الذيفان في الأمراض المحدثة بسبب الذيفانات يكون أكثر فائدةً من تحري الكائن الحي بحد ذاته (مثل التحري عن ذيفان المطثية العسيرة في البراز).

اختبارات تضخيم الحمض النووي Nucleic acid amplification tests

في اختبارات تضخيم الحمض النووي NAAT يتم تحديد تسلسلات محددة من الحمض النووي الميكروبي DNA و RNA باستخدام أساس تمهيدي أو بادئ primer للحمض النووي يتم تضخيمه أسياً بواسطة الأنزيمات لإنتاج نسخ متعددة من تسلسل نيكليوتيدي محدد. أكثر طرق التضخيم شيوعاً هي تفاعل البلمرة المُتسلسل PCR)؛ انظر الشكل 3.11). يُستخدم تفاعل البلمرة المتسلسل الخاص بالنسخ العكسي RT للكشف عن ال RNA في فيروسات RNA (مثل فيروس التهاب الكبد C وفيروس HIV−1). حالياً يتم استخدام الواسمات المتألقة في التفاعل للكشف عن الحمض النووي المتضخم. ويعتمد التقدير الكمي على مبدأ أن الوقت المستغرق للوصول إلى عتبة الكشف يتناسب مع العدد الأولي لنسخ تسلسل الحمض النووي المحدد، أما في اختبارات PCR المتعدد، فإن أزواجاً متعددة من البوادئ primer تستخدم لاكتشاف العديد من الكائنات الحية الدقيقة المختلفة في وقت واحد.

إنَّ معرفة تسلسل من النكلوتيدات في جين (أو جينات) ثابتة لسلالة ميكروبية معينة يساعد في كشف العضيات الممرضة ويساعد في العلاج والإنذار، على سبيل المثال: في عدوى التهاب الكبد C (الفصل 22)، ويمكن اكتشاف الجينات ذات الصلة بالإمراضية، مثل جينات الذيفانات (أو مقاومة المضادات الميكروبية على سبيل المثال: يُستخدم جين mecA لفحص MRSA).

يعد اختبار تضخيم الحمض النووي NAAT أكثر طرق الكشف المباشر حساسيةً وسريع نسبياً، ويُستخدم على نطاق واسع في علم الفيروسات، حيث أن إمكانية الحصول على نتائج إيجابية كاذبة (خاطئة) بسبب الاستعمار أو التلوّث بالكائنات الحية الدقيقة ضئيلة. ويتم تطبيق مثل هذه الاختبارات على عينات الدم والجهاز التنفسي والبراز والبول. في علم الجراثيم، يُستخدم تفاعل البلمرة المتسلسل لفحص السائل الدماغي الشوكي والدم والأنسجة والعينات من الأعضاء التناسلية، ويتم تطوير تفاعل البلمرة المتسلسل المتعدد لاستخدامه في فحص عينات البراز. PCR مفيد خاصةً للكائنات الحية الدقيقة التي لا يمكن زرعها بسهولة، على سبيل المثال Tropheryma Whipplei، يُستخدم بشكل متزايد من دراسة الفطريات والطفيليات.

الزرع Culture

يمكن الكشف عن الكائنات الحية الدقيقة ودراسة خصائصها عبر زرع عينات متنوعة (مثل الأنسجة والمسحات وسوائل الجسم).

- استُخدم الزرع خارج الجسم الحي على نطاق واسع (زرع الأنسجة أو الخلايا) في عزل الفيروسات ولكن استُبدل إلى حدٍ كبير بواسطة NAAT.
- يُستخدم الزرع في المختبر (في أوساط الزرع الاصطناعية) للبكتيريا والفطريات لتأكيد وجود العوامل الممرضة، والسماح بالتعرّف عليها، واختبار الحساسية للمضادات الميكروبية ونوع الكائن الحي لأهداف وبائية.

وللزرع محددات: منها النتائج ليست فورية، حتى بالنسبة للكائنات سهلة النمو، ونادراً ما تستبعد نتائج الزرع السلبية الخمج. كما أنّ الكائنات الحية مثل المتفطرة السليّة بطيئة النمو، وعادةً ما تستغرق أسبوعين على الأقل، حتى في أوساط الزرع السريعة. أما بعض الكائنات الحية، مثل المتفطرة الجُذامية و Tropheryma whipplei، فلا يمكن زراعتها على أوساط زرع اصطناعية، والبعض الآخر (مثل أنواع من الكلاميديا والفيروسات) تنمو فقط في أوساط خاصة حيث أنها بطيئة النمو وتتطلب جهداً مكثفاً.

زرع الدّم Blood Culture

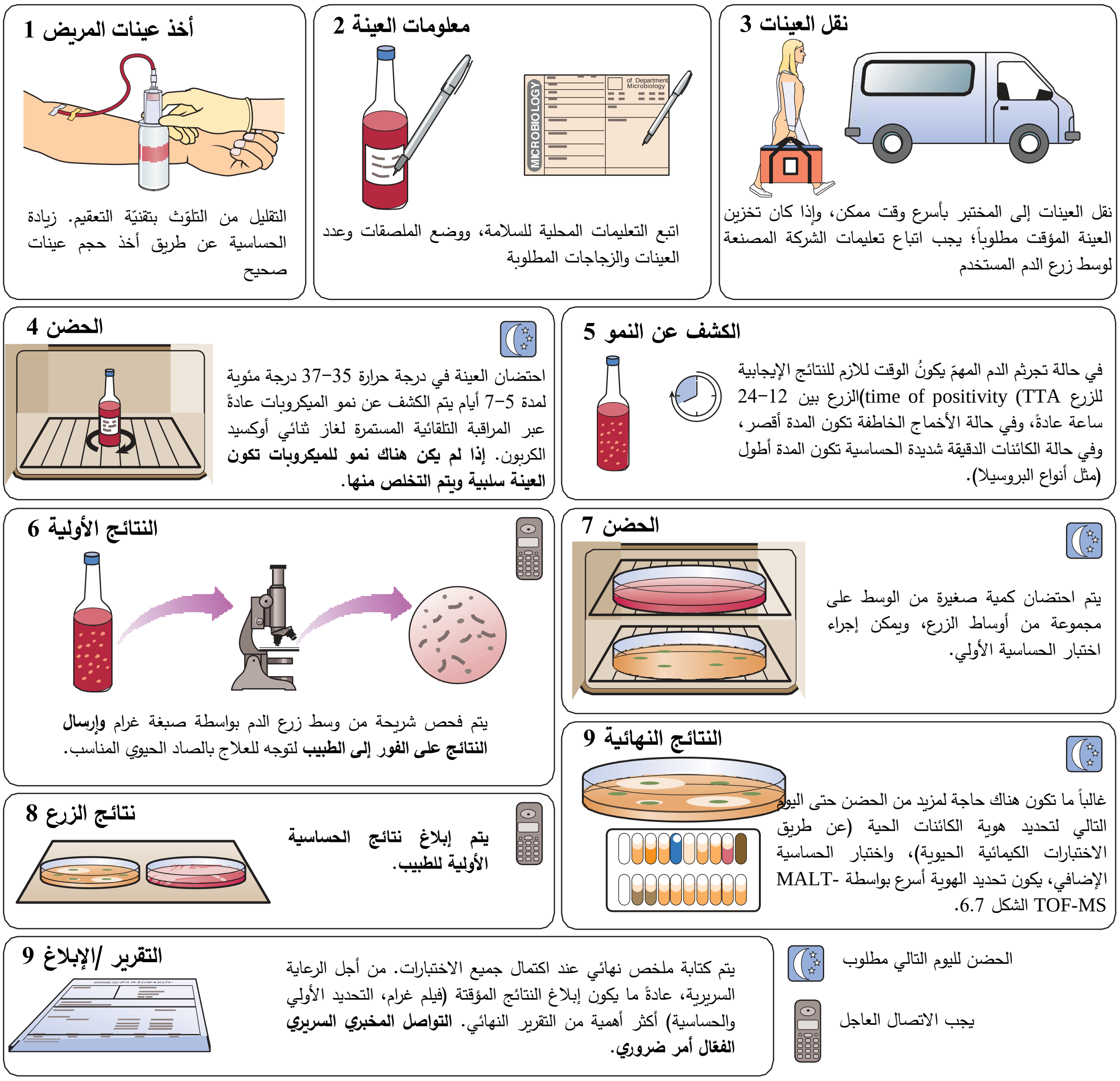
يصف المصطلحان "تجرثم الدم "becteraemia" و "وجود الفطريات في الدم "fungemia" وجود البكتيريا والفطريات في المجرى الدموي. أما مصطلح "خمج المجرى الدموي" ص225 هو ارتباط تجرثم الدم / وجود الفطريات في الدم مع الدليل السريري للخمج. يمكن تحديد وجود تجرثم الدم / الفطريات في الدم عبر تخضيب وسط الزرع السائل بدمٍ مسحوب حديثاً، ويتم احتضانه في نظام يُراقب باستمرار لكشف نمو الكائنات الحية الدقيقة (مثل: عن طريق الكشف عن منتجات التنفس الميكروبي باستخدام التألق الشكل 6.6)، وفي حال تم الكشف عن نمو الكائنات الحية الدقيقة يتم تحديدها وإجراء اختبار الحساسية. تقليدياً، يتم تحديد العضيات عبر صبغة غرام والتفاعلات الكيميائية الحيوية، ومع ذلك؛ يتم استخدام اختبار التأيُّن /والالتقاط الليزري بمساعدة المطرس ومقياس الطيف الكتلي "matrix assisted laser desorption \ionisation time-of-flight mass spectroscopy"(MALD-TOF-MS؛ انظر الإطار 6.2) بشكل متزايد لتحديد الكائنات الحية. ينتج MALD-TOF-MS بيانات لبروتينات ذات أحجام مختلفة من الكائن الحي المستهدف ويستخدم قواعد بيانات لكشف الأحياء الدقيقة (الشكل 6.7)، وهو سريع ودقيق، ويسمح بأخذ عينات دم متعددة للزرع في أوقات مختلفة للتمييز بين تجرثم الدم العابر (عينة أو عينتان إيجابيتان) والمستمر (غالبية العينات إيجابية) وهذا مهم سريرياً في تحديد مصدر الخمج.

الكشف غير المباشر عن العوامل الممرضة Indirect detection of pathogens

يمكن عبر الاختبارات اكتشاف استجابة مناعة المضيف (الأضداد) لكائن حي دقيق معين، ويمكن أن تساعد في تشخيص الخمج بالكائنات التي يصعُب اكتشافها بطرق أخرى أو لم تعد موجودة في جسم المضيف. يصف مصطلح "علم الأمصال serology" الاختبارات التي تُجرى على مصل الدم والتي تشملُ كلاً من اكتشاف المستضد (مباشر) والضد (غير مباشر).

الكشف عن الأضداد Antibody detection

يُطبق الكشف عن الأجسام المضادة الخاصة بشكل أساسي على الدم (الشكل 6.8). يتم التعبير عن النتائج عادةً على شكل عيار يعكس التحديد الأعلى الذي يتم كشف الأضداد فيه (مثال: الكشف عند تمديد المصل بنسبة 1:64 يعكُسُ تركيز 64). يُعرَّف الانقلاب المصلي بأنّه إما تغيير نتيجة الاختبار من السلبي إلى الإيجابي أو زيادة تركيز الأضداد بمقدار أربعة أضعاف بين عينات الطور الحاد وعينات فترة النقاهة، عادةً تؤخذ العينة الحادة خلال الأسبوع الأول من المرض وعينة النقاهة بعد 2–4 أسابيع. ويمكن التشخيص المبكر عن طريق الكشف عن الاجسام المضادة من النمط IGM. والتي تُنتج مبكراً في الخمج. يتمثل أحد قيود هذه الاختبارات في أن انتاج الأضداد يتطلب السلامة الوظيفية التامة للجهاز المناعي للمضيف، لذلك قد تكون هناك نتائج سلبية خاطئة في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. أيضاً، عدا عن حالات الخمج المزمن واكتشاف IGM، فإنّ اختبارات الأضداد توفر عادةً تشخيصاً راجعاً.



1 أخذ عينات المريض

التقليل من التلوّث بتقنيّة التعقيم. زيادة الحساسية عن طريق أخذ حجم عينات صحيح

2 معلومات العينة

اتبع التعليمات المحلية للسلامة، ووضع الملصقات وعدد العينات والزجاجات المطلوبة

3 نقل العينات

نقل العينات إلى المختبر بأسرع وقت ممكن، وإذا كان تخزين العينة المؤقت مطلوباً؛ يجب اتباع تعليمات الشركة المصنعة لوسط زرع الدم المستخدم

4 الحضن

احتضان العينة في درجة حرارة 35–37 درجة مئوية لمدة 5–7 أيام يتم الكشف عن نمو الميكروبات عادةً عبر المراقبة التلقائية المستمرة لغاز ثنائي أوكسيد الكربون. **إذا لم يكن هناك نمو للميكروبات تكون العينة سلبية ويتم التخلص منها.**

5 الكشف عن النمو

في حالة تجرثم الدم المهمّ يكونُ الوقت للازم للنتائج الإيجابية للزرع (TTA time of positivity)الزرع بين 12–24 ساعة عادةً، وفي حالة الأخماج الخاطفة تكون المدة أقصر، وفي حالة الكائنات الدقيقة شديدة الحساسية تكون المدة أطول (مثل أنواع البروسيلا).

6 النتائج الأولية

يتم فحص شريحة من وسط زرع الدم بواسطة صبغة غرام **وإرسال النتائج على الفور إلى الطبيب** لتوجه للعلاج بالصاد الحيوي المناسب.

7 الحضن

يتم احتضان كمية صغيرة من الوسط على مجموعة من أوساط الزرع، ويمكن إجراء اختبار الحساسية الأولي.

8 نتائج الزرع

يتم إبلاغ نتائج الحساسية الأولية للطبيب.

9 النتائج النهائية

غالباً ما تكون هناك حاجة لمزيد من الحضن حتى اليو التالي لتحديد هوية الكائنات الحية (عن طريق الاختبارات الكيميائية الحيوية)، واختبار الحساسية الإضافي، يكون تحديد الهوية أسرع بواسطة MALT-TOF-MS الشكل 6.7.

9 التقرير/ الإبلاغ

يتم كتابة ملخص نهائي عند اكتمال جميع الاختبارات. من أجل الرعاية السريرية، عادةً ما يكون إبلاغ النتائج المؤقتة (فيلم غرام، التحديد الأولي والحساسية) أكثر أهمية من التقرير النهائي. **التواصل المخبري السريري الفعّال أمر ضروري.**

الحضن لليوم التالي مطلوب

يجب الاتصال العاجل

الشكل 6.6 **لمحة عامة عن معالجة مزارع الدم.** "المختبرات المجهزة ب MALD-TOF-MS، يمكن تحديد سريع نهائي للكائن في المرحلة 6 و /أو المرحلة 8.

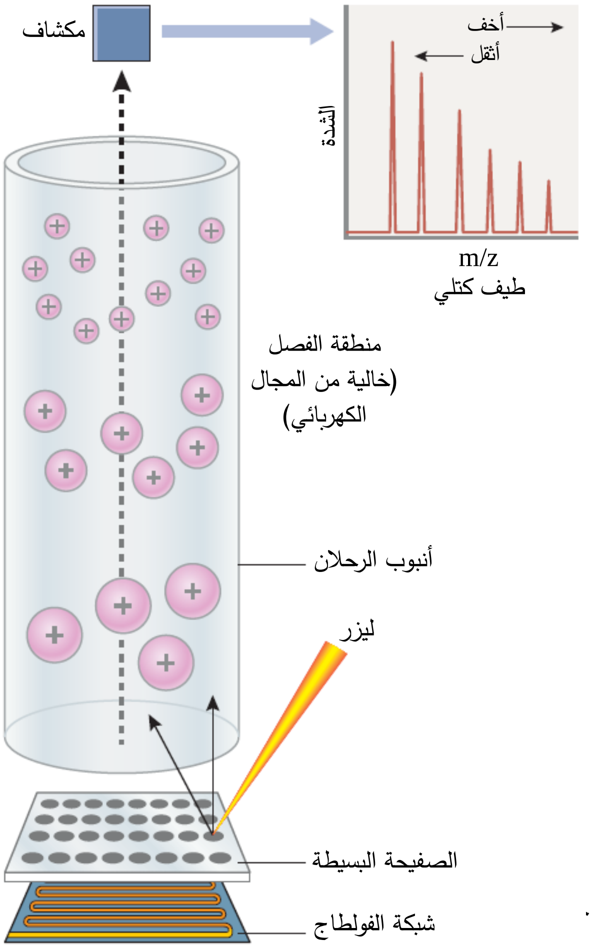
فيما يلي وصف طرق اكتشاف الأضداد (تمَّ وصف طرق اكتشاف المستضد أيضاً هنا لأنها تشترك في منهجية مماثلة).

مُقايسة المُمتز المناعي المرتبط بالأنزيم Enzyme-Linked immunosorbent assay

تم توضيح مبادئ مُقايسة المُمتز المناعي المرتبط بالأنزيم (ELISA,EIA) في **الشكل 6.9**. تعتمد هذه الاختبارات على ربط الأضداد بأنزيم يولد تغيّراً في اللون عند التعرض لركيزة مولّدة للون. تسمح التكوينات المختلفة باكتشاف المستضدات أو أنواع فرعية معينة من الغلوبيولين المناعي مثل IgA,IgM,IgG. يمكن أيضاً تكييف ELISA للكشف عن منتجات PCR. باستخدام تقنيات تهجين النكليوتيدات الثابتة وأنظمة الكشف المختلفة.

اللطخة المناعية /لطخة ويسترن في التحليل المناعي immunoblot/western blot

يتم فصل البروتينات الميكروبية وفقاً للوزن الجزيئي عن طريق الرحلان الكهربائي المعتمد على هُلام بولي اكريلاميد PAGE



الشكل 6.7 **طرق عمل مطياف الكتلة التأيني باستخدام المصفوفة الليزرية (MALDI-TOF MS).** مقتبس من Sobin K، Hameer D، Ruparel T . التنميط الجيني الرقمي باستخدام التقارب الجزيئي وقياس الطيف الكتلي. Nature Rev Genet 2003 ؛ 4: 1001–1008.

ويتم نقلها (تمشيتها) إلى غشاء النيتروسيللوز المحتضن مع مصل المريض. يتم الكشف عن ارتباط جسم مضاد محدد عبر اقتران (أنزيم مع مضاد للغلوبيولين المناعي). بشكل مشابه لذلك المستخدم في ELISA، ويتم تأكيد النوعية من خلال موقعه على الغشاء. اختبارات اللُّطخ المناعية immunoblotting هي اختبارات عالية الدّقة، يمكن استخدامها لتأكيد نتائج الاختبارات الأقل دقة مثل ELISA (كما في داء لايم الفصل 11).

اختبار التألق المناعي Immunoflurescence assay

تكتشف مقايسات التألق الناعي غير المباشر IFAs الأجسام المضادة عن طريق احتضان عينة مصل مع مستضد ثابت (مثل الخلايا المصابة بالفيروس على شريحة زجاجية)، يرتبط أي جسم مضاد خاص بالفيروس موجود في المصل بالمستضد ومن ثم يتم اكتشافه باستخدام أضداد للغلوبيولين البشري الموسوم بمادة متألقة (جسم مضاد ثانوي). يتم التصوير المتألق باستخدام المجهر. يمكن لهذه الطريقة أيضاً اكتشاف الكائنات الحية في العينات السريرية (عادةً الأنسجة أو الخلايا المُثقلة) باستخدام جسم مضاد محدد بدلاً من المستضد الثابت لتوضيح الالتقاط.

اختبار تثبيت المتممة

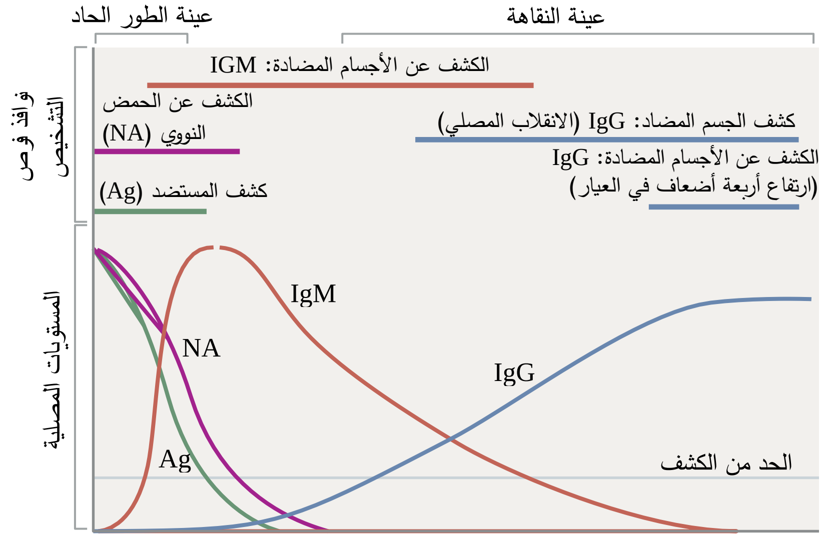
في اختبار تثبيت المتممة (CFT)، يتم معالجة مصل المريض بالحرارة لتعطيل المتممة وخلطها مع مستضد الاختبار. أي جسم مضاد محدد في المصل سوف يشكل معقد مع المستضد. ثم تضاف المتممة إلى التفاعل. إذا كانت معقدات الضد – مستضد موجودة، فستكون المتممة "ثابتة" (مستهلكة). تتم إضافة كريات الدم الحمراء للأغنام، المغلفة بجسم مضاد لكريات الدم الحمراء. تعكس درجة تحلل كرات الدم الحمراء كمية المتممة المتبقية وتتناسب عكسيًا مع كمية معقد الجسم الضد – مستضد المحدد الموجود.

اختبارات التراص

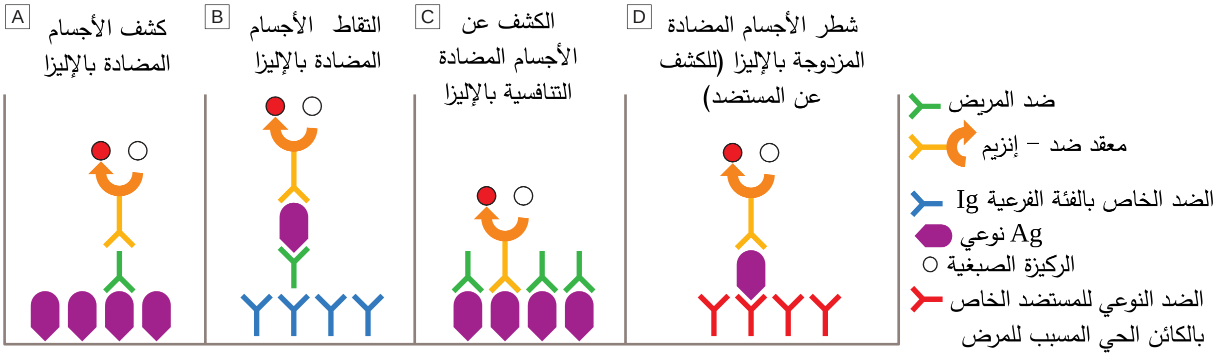
عندما تكون المستضدات موجودة على سطح الجسيمات (مثل الخلايا أو جزيئات اللاتكس أو الكائنات الدقيقة) ومترابطة مع الأجسام المضادة، يحدث التكتل المرئي (أو "التراص").

- في التراص المباشر، يضاف مصل المريض إلى معلق للكائنات الحية التي تعبر عن مستضد الاختبار.

  على سبيل المثال، في اختبار Weil – Felix، إذا كان مصل المريض يحتوي على أجسام مضادة لأنواع الريكتسيا، فإنها تسبب التراص عند التعرض للمتقلبة الشائعة Proteus spp. تتم إضافة مستضدات السطح (O) لأن الأجسام المضادة تتفاعل مع مستضدات Proteus. يفتقر الاختبار إلى الحساسية والنوعية ولكنه لا يزال يستخدم لتشخيص عدوى الريكتسيا في الأماكن محدودة الموارد. يستخدم تفاعل اختبار Widal معلقًا من السالمونيلا التيفية Salmonella typhi و S. paratyphi



الشكل 6.8 الكشف عن المستضد والحمض النووي والأجسام المضادة في الأمراض المعدية. عادة ما يتم أخذ العينة الحادة خلال الأسبوع الأول من المرض، وعينة النقاهة بعد 2–4 أسابيع. تختلف حدود الكشف ومدة قابلية الكشف بين الاختبارات والأمراض، على الرغم من أنه في معظم الأمراض يمكن اكتشاف الغلوبولين المناعي M (IgM) خلال أول أسبوع إلى أسبوعين.



A
كشف الأجسام المضادة بالإليزا
B
التقاط الأجسام المضادة بالإليزا
C
الكشف عن الأجسام المضادة التنافسية بالإليزا
D
شطر الأجسام المضادة المزدوجة بالإليزا (للكشف عن المستضد)
ضد المريض
معقد ضد – إنزيم
الضد الخاص بالفئة الفرعية Ig
Ag نوعي
الركيزة الصبغية
الضد النوعي للمستضد الخاص بالكائن الحي المسبب للمرض

الشكل 6.9 كشف الأجسام المضادة (Ab) والمستضد (Ag) عن طريق مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA). يمكن تكوين هذا بطرق مختلفة. A يرتبط ضد المريض بالمستضد المعين المحدد ويتم اكتشافه عن طريق إضافة مركب مضاد للجلوبيولين المناعي – الإنزيم المتقارن والركيزة الصبغية. B يرتبط ضد المريض بـ ig المحدد للفئة الفرعية ويتم اكتشافه عن طريق إضافة Ag محدد، متبوعًا بجسم مضاد – إنزيم متقارن وركيزة صبغية. C يرتبط ضد المريض والجسم المضاد – الإنزيم المتقارن بـ Ag المعين المعطل. يتناسب حجم تفاعل تغير اللون عكسياً مع تركيز ضد المريض. D يرتبط Ag المريض بـ Ab الثابت ويتم اكتشافه عن طريق إضافة الأجسام المضادة – الإنزيم المتقارن والركيزة الصبغية. في A، يكون المترافق Ab محددًا للجلوبيولين المناعي البشري. في B-D، يكون خاصًا بـ Ag من الكائن الحي المسبب للمرض.

"A" و "B"، ويتم معالجتهما للاحتفاظ بمستضدات "O" و "H" فقط. يتم الاحتفاظ بهذه المستضدات للكشف عن الأجسام المضادة المقابلة في المصل من مريض يشتبه في إصابته بحمى التيفوئيد. الاختبار ليس نوعياً ولكنه لا يزال مستخدمًا في بعض أنحاء العالم.

- في التراص غير المباشر (المنفعل)، يتم ربط مستضد معين بسطح الجسيمات الحاملة، والتي تتراكم عند اختلاطها مع عينات المريض التي تحتوي على أجسام مضادة محددة.
- في التراص السلبي العكسي (اختبار كشف المستضد)، يتم تغليف الجسيم الحامل بجسم مضاد بدلاً من مستضد.

اختبارات أخرى

يتضمن الانتشار المناعي انتقال الأجسام المضادة والمستضد من خلال المواد الهلامية، بمساعدة أو بدون مساعدة من الرحلان الكهربائي، وتشكيل مجمعات غير قابلة للذوبان حيث تلتقي. ينظر إلى المجمعات المتلونة على أنها "عصابات مترسبة". يُستخدم الانتشار المناعي في تشخيص الفطريات

ثنائية الشكل (الفصل 11) وبعض أشكال داء الرشاشيات (الفصل 17).

تستخدم تفاعلات الاستشراب المناعي للكشف عن المستضد. يتكون النظام من شريط اختبار مسامي (مثل غشاء النيتروسليلوز)، في أحد طرفيه يوجد جسم مضاد فريد الهدف، مرتبط مع جزيئات دقيقة ملونة. يتم تجميد الجسم المضاد المحدد الإضافي في خط ضيق عرضي عند بعض المسافة على طول الشريط. تضاف مادة الاختبار (مثل الدم أو البول) إلى معقدات الأجسام المضادة والجسيمات، والتي تنتقل بعد ذلك على طول الشريط بفعل الشبكة الشعرية. إذا كانت محملة بالمستضد، فسيتم تجميدها بواسطة الجسم المضاد المحدد وتصور كخط عرضي عبر الشريط. إذا كان الاختبار سالبًا، فإن معقدات الأجسام المضادة والجسيمات سترتبط بخط من الأجسام المضادة للجلوبيولين المناعي التي تم تثبيتها على طول الشريط، والتي تعمل كعنصر تحكم سلبي. الاختبارات المناعية الاستشرابية سريعة ورخيصة نسبيًا في الأداء، وهي مناسبة للاختبارات السريعة أثناء تقديم الرعاية، كاستخدامها في فيروس نقص المناعة البشرية 1 والملاريا.

الاختبارات المناعية النوعية غير المعتمدة على الأجسام المضادة:

يتم استخدام مقايسة إطلاق الإنترفيرون جاما (IGRA) بشكل متزايد لتشخيص عدوى السل الكامنة (LTBI). تمت مناقشة المبدأ الكامن وراء IGRA في الفصل 17. لا يمكن لـ IGRA التمييز بين عدوى السل الكامنة والنشطة، وبالتالي فهي مناسبة للاستخدام فقط في البلدان التي يكون فيها معدل الإصابة بالسلّ منخفضًا.

اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات

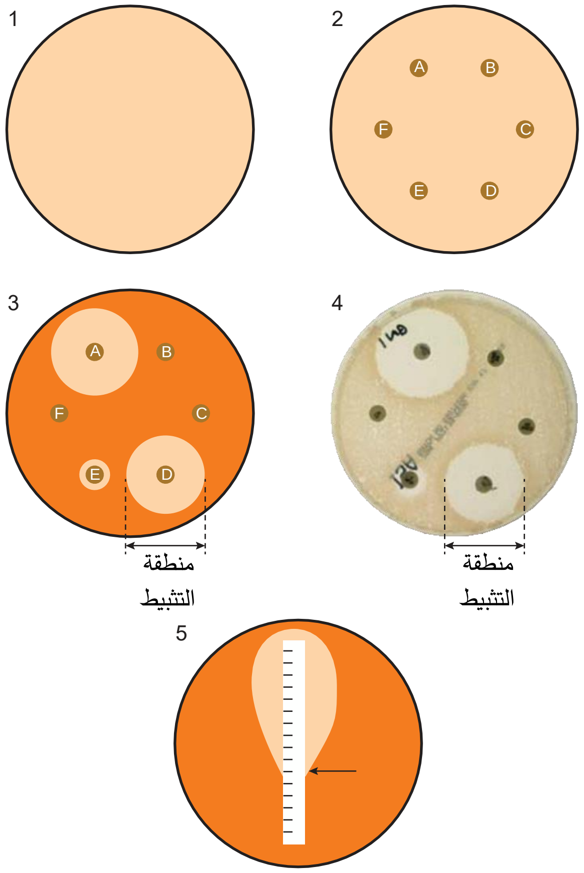
إذا تم إعاقة نمو الكائنات الحية الدقيقة في المزرعة عن طريق إضافة عامل مضاد للميكروبات، فإن الكائن الحي يعتبر حساساً لذلك المضاد. العوامل الجرثومية المثبطة. تسبب تثبيط عكسي للنمو وتسبب العوامل القاتلة للجراثيم موت الخلايا؛ يتشابه استخدام مصطلحات مثبط النمو ومُبيد الفطريات بالنسبة للإصابات الفطرية، ويتشابه مصطلح مثبط الفيروسات ومبيدات الفيروسات بالنسبة للعوامل المضادة للفيروسات. أقل تركيز للعامل المضاد للميكروبات يتم عنده تثبيط النمو هو الحد الأدنى للتركيز المثبط (MIC)، وأقل تركيز يسبب موت الخلايا هو أقل تركيز مبيد للجراثيم (MBC). إذا كانت MIC أقل من أو تساوي عتبة توقف محددة مسبقًا، فإن الكائن الحي يعتبر حساسًا، وإذا كان MIC أكبر من نقطة التوقف، فهو مقاوم.

يتم تحديد نقاط التوقف لكل عامل مضاد للميكروبات من مجموعة الحرائك الدوائية والبيانات السريرية. العلاقة بين حساسية مضادات الميكروبات في المختبر والاستجابة السريرية معقدة، حيث تعتمد الاستجابة أيضًا على الحالة المناعية، وتغير الحرائك الدوائية، والأمراض المصاحبة التي قد تؤثر على الحرائك الدوائية أو الديناميكا الدوائية، وجرعات المضادات الحيوية، وكذلك MIC / MBC. وبالتالي، على الرغم من أن علاج المريض وفقًا لنتائج اختبار الحساسية يزيد من احتمالية الشفاء، إلا أنه لا يضمن نجاح العلاج.

غالبًا ما يتم إجراء اختبار الحساسية عن طريق أقراص الانتشار (الشكل 6.10). توضع أقراص الترشيح المشبعة بالمضادات الحيوية على ألواح أغار تحتوي على بكتيريا؛ ينتشر المضاد الحيوي في الأغار، مما يؤدي إلى تدرج تركيزي انطلاقاً من القرص. لا تستطيع البكتيريا النمو حيث يتجاوز تركيز المضاد الحيوي MIC، والذي يمكن استنتاجه بالتالي من حجم منطقة التثبيط. يتم قياس MIC بشكل شائع في مختبرات التشخيص باستخدام "شرائط الانتشار".

وبائيات العدوى

تقتضي سراية المرض المعدي أنّه حالما يشخِّص الطبيب مرضاً مُعدياً فعليه أخذ التعرُّض المُحتمَل لمرضى آخرين بعين الاعتبار. قد يتطلَّب المريض فصلاً عن المرضى الآخرين ('عزل')، أو قد تحتاج فاشية المرض أن تُستقصى في المجتمع (الفصل 5). سيكون النهج المُتبَّع نوعياً للمكروبات المسببة للمرض (الفصول 11–13) لكن تمّ إجمال المبادئ في الأسفل.



الشكل 6.10 اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات عن طريق انتشار القرص (اللوحات 1–4) والتركيز المثبط الأدنى (MIC)، اللوحة 5). 1. ينتشر كائن الاختبار على سطح صفيحة أغار. 2. يتم وضع أقراص مشربة بمضادات الميكروبات (A - F) على السطح ويتم حضن الطبق (على سبيل المثال بين عشية وضحاها). 3–4. بعد الحضانة، يمكن رؤية مناطق تثبيط النمو. يعتبر الكائن الحي عرضة للإصابة إذا تجاوز قطر منطقة التثبيط عتبة محددة مسبقًا. 5. في اختبار "شريط الانتشار"، يتم تشريب الشريط بمضادات الميكروبات بتدرُّج تركيزي يتناقص بثبات من أعلى إلى أسفل. تم تصميم النظام بحيث تكون قيمة MIC هي النقطة التي يقطع عندها القطع الناقص مقياسًا على الشريط (السهم). 4، تم اقتباسها بعد اذن من شارلوت سيمز.

الطِراز الجغرافي والزماني للعدوى

المرض المتوطِّن

يمتلك المرض المتوطِّن وجوداً مستمراً ضمن المنطقة الجغرافية المُفترَضة أو عند السكّان. قد يكون لدى العامل المُعدي مستودعاً أو ناقلاً أو مضيفاً وسيطاً يجعله محصوراً جغرافياً أو قد يكون بحد ذاته مُقيّداً بالمتطلبات البيئية (مثل مجال درجة الحرارة والرطوبة). قد يكون السكّان المتأثرون معزولين جغرافياً أو يمكن أن يكون المرض محدداً بالسكّان غير الممنعين. تشمل العوامل التي تكسر التقييد الجغرافي المكاني:

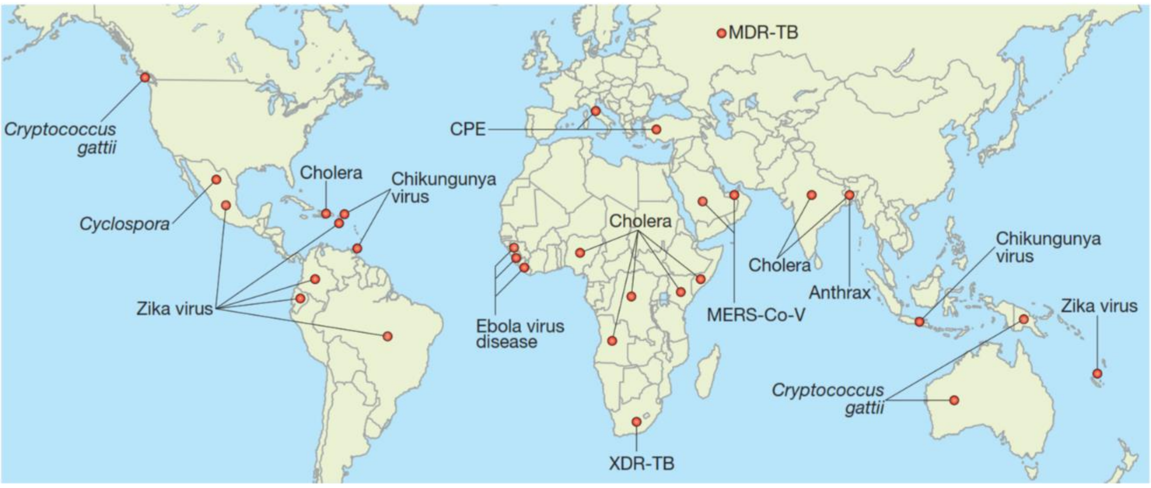
- انتشار لمستودعٍ حيوانيّ (مثل داء لايم Lyme disease من زرع الغابات)
- هروب العامل الناقل (مثل ملاريا المطار)
- توسيع نطاق المضيف (مثل داء البلهارسيات Schistosomiasis من بناء السدّ)
- الهجرة البشرية (مثل الكليبسيلا الرئوي المنتجة للكاربابينيماز carbapenemase-producting Klebsiella pneumoniae)
- تعطُّل خدمات الصحة العامة (مثل الخُناق diphtheria في المناطق غير الممنعة)
- تغيُّرات المناخ (مثل فيروس الدنك dengue virus وحمى الصَّادِع Rift valley fever).

المرض الناشئ والعائد في الظهور

المرض المعدي الناشئ هو الذي ظهر حديثاً عند عددٍ من السكّان، أو كان معروفاً لبعض الوقت لكنه آخذ في الازدياد في الحدوث أو النطاق الجغرافي. إذا كان المرض معروفاً سابقاً ويُعتقَد أنه تمّ القضاء عليه أو استئصاله فهو بذلك يُعتبَر عاود الظهور. تنجم العديد من الأمراض الناشئة عن الكائنات الحيّة التي تخمج الحيوانات وتخضع لتلاؤم يجعلها قادرة على خمج البشر، مثل ال HIV-1 الذي يُعتقَد أنه بُدِئ في الرئيسيات العُليا في أفريقيا. عُرِض النمط الجغرافي لبعض الأخماج الناشئة حديثاً والعائدة في الظهور في الشكل 6.11.

مستودعات العدوى

تعرّف مراكز مكافحة الأمراض في الولايات المتحدة الأمريكية (CDC) مستودع العدوى على أنه أي شخص أو كائن حي آخر أو بيئة أو مزيج من هذا يمكِّن العامل المُعدي من العيش والتكاثر والذي يعتمد عليه هذا العامل من أجل بقائه حيّاً. ينتقل العامل المُعدي من هذا المستودع إلى مضيف مستعد.



الشكل 6.11 **المواقع الجغرافية لبعض فاشيات الأمراض المُعدية، مع أمثلة على الأمراض الناشئة والعائدة في الظهور.** (CPE = الأمعائيات المنتجة للكاربابينيماز، MDR-TB = التدرُّن المقاوم لأدوية عديدة، MERS-Co-V = الفيروس التاجي المُحدِث للمتلازمة التنفسية الشرق أوسطية، XDR-TB = التدرُّن المقاوم لأدوية على نطاقٍ واسع).

المستودعات البشرية

يمكن أن يلعب كلٌّ من الأفراد المستعدين وأولئك المصابين بالخمج دوراً كمستودعات، مثل المكورات العنقودية الذهبية (بما فيها المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للمتسللين MRSA) والعقديات المقيّحة والمطثيات الصعبة. حتى يلعب البشر المخموجون دوراً كمستودعات، يجب على الأخماج المسببة أن تبقَ لوقتٍ طويلٍ عند نسبة من هؤلاء المصابين على الأقل لضمان استمرارية الانتقال (مثل التدرُّن والأخماج المنتقلة بالجنس). يمثِّل البشر مستودع لبعض الأخماج فقط (مثل الحصبة measles).

المستودعات الحيوانية

تعرِّف منظمة الصحة العالمية (WHO) المرض الحيواني المصدر على أنّه 'مرض أو خمج ينتقل بشكلٍ طبيعي من الحيوانات الفقارية إلى البشر'. يمكن أن تكون الحيوانات المخموجة لاعرضيّة. قد تنتقل العوامل حيوانية المصدر عبر أي من الطُرق الموصوفة أدناه. قد تتابع العدوى الأوليّة بالأمراض حيوانية المصدر بالانتقال قُدُماً بين البشر، مسببةً مرضاً ثانوياً (مثل حمى Q وداء البروسيلات والإيبولا).

المستودعات البيئية

تُكتسَب العديد من العوامل الممرضة المُعدية من مصدرٍ بيئي. على أي حال، يُحافَظ على بعض هذه العوامل الممرضة في المستودعات البشرية أو الحيوانية، وعندئذٍ تلعب البيئة دوراً كمجرى للعدوى فقط.

انتقال الخمج

يمكن أن تنتقل الأمراض السارية عبر واحد أو أكثر من الطُرق التالية:

- الطريق التنفسي: الاستنشاق
- الطريق البرازي الفموي: ابتلاع المادة الناشئة من البراز
- الأخماج المنتقلة بالجنس: التماس المباشر بين الأغشية المخاطية
- الأخماج المنقولة بالدم: تلقيح مباشر للدم أو سوائل الجسم
- التماس المباشر: تكون قلّة صغيرة من الكائنات الحيّة قادرة على إحداث الخمج بالتماس المباشر عند كون الجلد سليماً. تحتاج معظم الأخماج بهذه الطريقة إلى وجود جلد متأذٍ (مثل الشق الجراحي)
- عبر ناقل أو أداة العدوى: يزيل الناقل/أداة العدوى الثغرة بين المضيف المخموج أو المستودع والمضيف غير المخموج. تكون النواقل حيّة وتشمل البَعوض في الملاريا، وخمج فيروس الدنك، والزيكا، والبراغيث في الطاعون، والبشر في ال MRSA). قد تكون أدوات العدوى أشياء غير حيّة مثل قبضات الأبواب وصنابير المياه ومسابر الإيكو التي تترافق بشكلٍ خاص مع الخمج المرتبط بالرعاية الصحية (HCAI).

الإطار 6.6 فترات الحضانة للأخماج المهمة[1]

الخمج	فترة الحضانة
فترات الحضانة القصيرة	
الجمرة الخبيثة الجلدية[3]	9 ساعات إلى أسبوعين
الجمرة الخبيثة الاستنشاقية[3]	2 يوم[2]
الزُحار العصوي[5]	1–6 أيام
الكوليرا[3]	ساعتان إلى 5 أيام
حمى الدنك النزفية[6]	3–14 يوم
الخُناق[6]	1–10 أيام
داء السيلان[4]	2–10 أيام
النزلة الوافدة[5]	1–3 أيام
إنتان الدم بالمكورات السحائية[3]	2–10 أيام
فيروس النورو[1]	1–3 أيام
الفيروسة المكللة SARS[3]	2–7 أيام
الحمى القرمزية[5]	2–4 أيام
فترات الحضانة المتوسطة	
داء الأميبات[6]	1–4 أسابيع
داء البروسيلات[4]	5–30 يوم
الحُماق[5]	11–20 يوم
حمى لاسا[3]	3–21 يوم
البرداء[3]	10–15 يوم
الحصبة[5]	6–19 يوم
النُكاف[5]	15–24 يوم
شلل الأطفال[6]	3–35 يوم
الداء البَبَّغائي[4]	1–4 أسابيع
الحصبة الألمانية[5]	15–20 يوم
التيفية[5]	5–31 يوم
الشاهوق (السعال الديكي)[5]	5–21 يوم
فترات الحضانة الطويلة	
التهاب الكبد A[5]	3–7 أسابيع
التهاب الكبد B[4]	6 أسابيع إلى 6 أشهر
داء الليشمانيات الجلدية[6]	أسابيع إلى أشهر
داء الليشمانيات الحشوية[6]	أشهر إلى سنوات
الجُذام (داء هانسن)[3]	5–20 سنة
داء الكَلَب[4]	2–8 أسابيع
الخمج بالمثقبية البروسية الغامبية[6]	أشهر إلى سنوات
التدرُّن[5]	1–12 شهر

[1] فترات الحضانة هذه تقريبية وقد تختلف حسب الإرشادات المحلّية أو الوطنية. [2] أطول فترة حضانة تمّ الإعلان عنها. [3] منظمة الصحة العالمية. [4] وكالة حفظ الصحة (حالياً حفظ الصحة في أنجلترا). [5] Richardson M, Elliman D,Maguire H, et al. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:380–388. [6] مراكز السيطرة على الأمراض، الولايات المتحدة الأمريكية. (SARS = المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة)

يعتمد احتمال الخمج التالي لانتقال العامل الممرض على العوامل الحيّة (الفوعة) واستعداد المضيف. يمثِّل دور الحضانة الوقت بين التعرُّض وظهور الأعراض، بينما تمثِّل فترة الإعداء الفترة بعد التعرُّض التي يكون خلالها المريض قادراً على نقل العدوى للآخرين. تُعدّ معرفة فترات الحضانة وفترات الإعداء مهمة في السيطرة على انتشار المرض، على الرغم من أنّ تقدير هذه الفترات للعديد من الأمراض غير دقيق (الأُطُر 6.6 و6.7).

الإطلاق المُتعمَّد Deliberate release

يُعرَف الإطلاق المُتعمَّد للعوامل الممرضة بقصد التسبب بالمرض بالحرب البيولوجيّة أو الإرهاب البيولوجي، معتمداً بذلك على المقياس والسياق. شملت حوادث الإطلاق المُتعمَّد 750 شخصاً في فاشية السلمونيلة التيفيّة الفأرية Salmonella typhimurium الناجمة عن تلوُّث السَلَطة عام 1984

الإطار 6.7 فترات الإعداء للأمراض الخمجية الشائعة في الطفولة

المرض	فترة الإعداء
الحُماق[1]	من 4 أيام قبل حتى 4 أيام بعد ظهور الطفح (يُعدّ الانتقال قبل 48 ساعة السابقة لبدء الطفح نادراً)
الحصبة[2]	من 4 أيام قبل إلى 4 أيام بعد بدء الطفح
النُكاف[3]	من 2–3 أيام قبل إلى 5 أيام بعد بدء المرض
الحصبة الألمانية[3]	من 10 أيام قبل حتى 15 يوم بعد بدء الطفح، لكن الأكثر إعداءً أثناء المرض البادري
الحمى القرمزية[1]	غير معروفة[6]
السعال الديكي[1]	غير معروفة[6,7]

[1] From Richardson M, Elliman D, Maguire H, et al. Pediatr Infect Dis J 2001; 20:380–388. [2] مراكز السيطرة على الأمراض، الولايات المتحدة الأمريكية؛ cdc.gov/measles/hcp/. [3] Bennett JE, Dolin R, Blaser MJ. Mandell, Douglas and Bennett's Principles and practice of infectious diseases, 8th edn. Philadelphia: Elsevier; 2015. [4–6] باستثناء التماس مع الأشخاص غير المنيعين وناقصي المناعة ل 5 أيام من [4] بدء الطفح، [5] بدء التهاب النكفية، أو [6] بدء العلاج بالمضاد الحيوي. [7] يُستبعَد 3 أسابيع إن لم يتم العلاج.

هذه الفترات تقريبية وتختلف بين مصادر المعلومات، وقد تختلف هذه التوصيات حسب الإرشادات المحلية أو الوطنية.

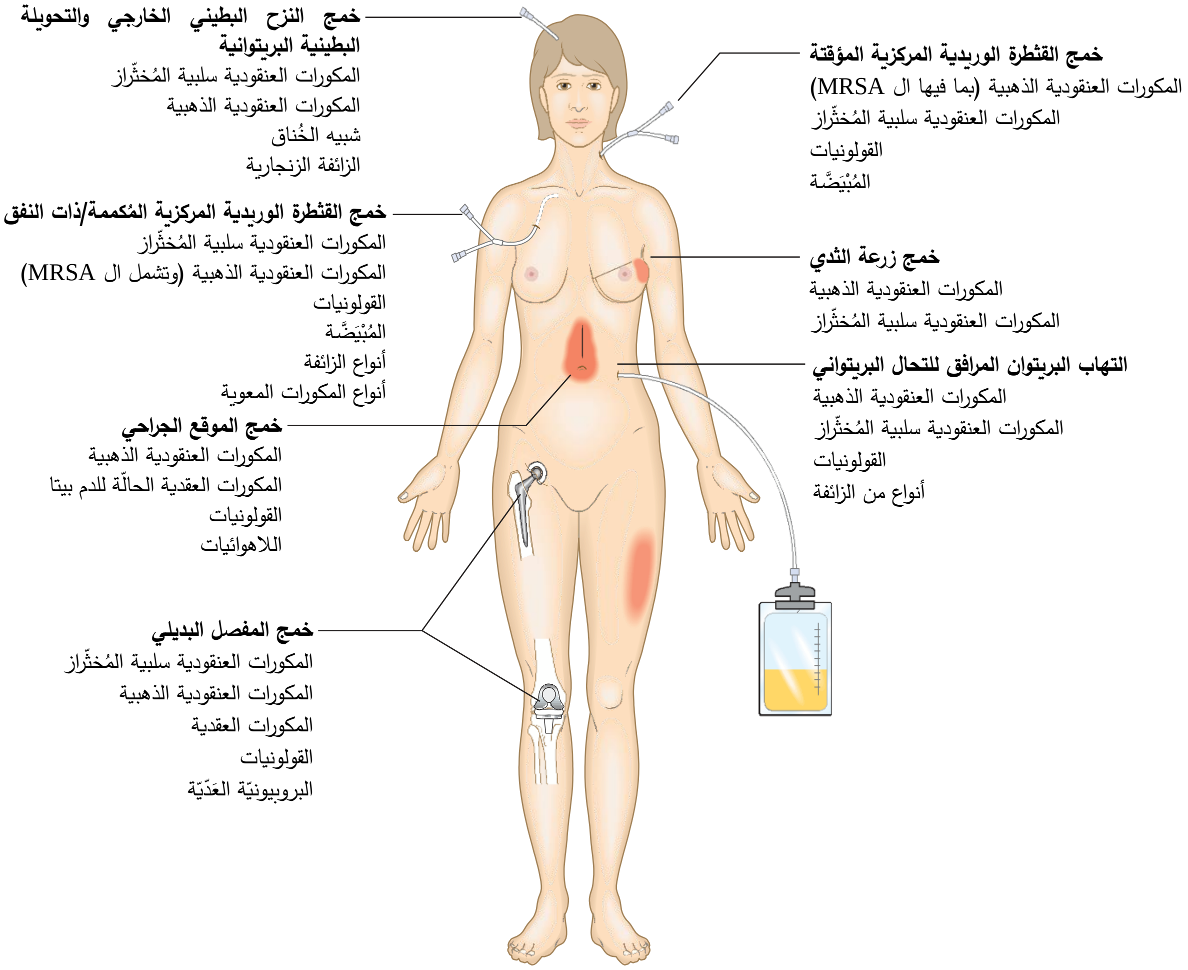
(أوريغون، الولايات المتحدة الأمريكية) و22 حالة من الجمرة الخبيثة (خمس حالات مميتة) من إرسال مسحوق ناعم بالبريد (مُسلَّح) بأبواغ الجمرة الخبيثة عام 2001 (نيوجيرسي، الولايات المتحدة الأمريكية). تشمل الأمراض التي لديها احتمالية عالية للإطلاق المُتعمَّد الجمرة الخبيثة والطاعون والتولاريميا والجدري والتسمم الوشيقي (من خلال إطلاق الذيفان).

الوقاية من العدوى ومكافحتها

تصف الوقاية من العدوى ومكافحتها (IPC) التدابير المُطبَّقة على السكان بهدف كسر سلسلة العدوى (انظر الشكل 6.1).

الخمج المرتبط بالرعاية الصحيّة

يبلغ خطر الإصابة بالخمج التالي للقبول في مِرفَق للرعاية الصحية (الخمج المرتبط بالرعاية الصحية، HCAI) في الدول المتطورة حوالي 10%. تنجم العديد من الأخماج الجرثومية المستشفوية عن الكائنات الحيّة المقاومة للعديد من المضادات الحيوية (الجراثيم متعددة المقاومة)، وتشمل ال MRSA والبيتا لاكتاماز واسعة الطيف (ESBLs) والأمعائيات المنتجة للكاربابينيماز (CPE) والمكورات المعوية المقاومة للغليكوببتيد (GRE). تشمل الأخماج الأخرى ذات الأهمية الخاصة في المستشفيات المطثية الصعبة وفيروس النورو). عُرِضَت بعض الأمثلة في الشكل 6.12.


خمج النزح البطيني الخارجي والتحويلة البطينية البريتوانية
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
المكورات العنقودية الذهبية
شبيه الخُناق
الزائفة الزنجارية
خمج القثطرة الوريدية المركزية المؤقتة
المكورات العنقودية الذهبية (بما فيها ال MRSA)
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
القولونيات
المُبْيَضَّة
خمج القثطرة الوريدية المركزية المُكممة/ذات النفق
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
المكورات العنقودية الذهبية (وتشمل ال MRSA)
القولونيات
المُبْيَضَّة
أنواع الزائفة
أنواع المكورات المعوية
خمج زرعة الثدي
المكورات العنقودية الذهبية
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
التهاب البريتوان المرافق للتحال البريتواني
المكورات العنقودية الذهبية
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
القولونيات
أنواع من الزائفة
خمج الموقع الجراحي
المكورات العنقودية الذهبية
المكورات العقدية الحالّة للدم بيتا
القولونيات
اللاهوائيات
خمج المفصل البديلي
المكورات العنقودية سلبية المُختَّراز
المكورات العنقودية الذهبية
المكورات العقدية
القولونيات
البروبيونيّة العَدّيّة

الشكل 6.12 الأخماج الشائعة المرتبطة بالرعاية الصحيّة (HCAIs) والعوامل التي تؤهِّب لها.

الإطار 6.8 التدابير المُستخدَمة في الوقاية من العدوى ومكافحتها (IPC)

المؤسسات (المنشآت)

- معاملة النفايات الطبية وتخزينها والتخلص منها
- احتواء الدم وسوائل الجسم المنسكبة وإزالتها بأمان
- نظافة البيئة والمعدات الطبية
- التهوية المتخصصة (مثل الجريان الصفائحي وترشيح الهواء والتحكُّم في مدروج الضغط)
- تعقيم وتطهير الأجهزة والمعدات
- حفظ صحة الغذاء
- تدبير الغسيل

طاقم الرعاية الصحية

- التثقيف
- نظافة اليدين، بما في ذلك غسل اليدين (انظر **الشكل 6.13**)
- تدبير الأدوات الحادة والتخلص منها
- استخدام معدات الوقاية الشخصية (الأقنعة والقفازات المعقمة وغير المعقمة والسرابيل والمآزر)
- مسح الأمراض عند العاملين الصحيين (مثل التدرن وفيروس التهاب الكبد B و MRSA)
- التمنيع والوقاية بعد التعرُّض

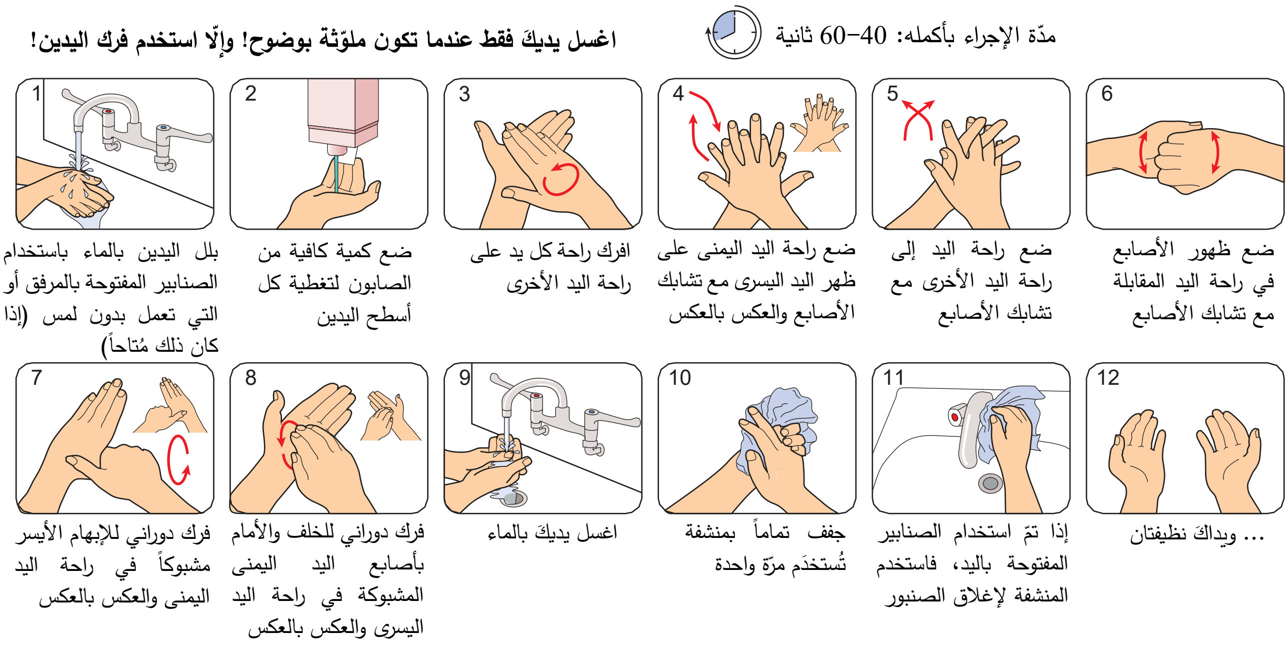
الممارسة السريرية

- الإشراف على المضادات الحيوية
- التقنية العقيمة
- الوقاية بمضادات الميكروبات ما حول الجراحة
- اختبار تقصّي المرضى المرض للكشف عن الاستعمار أو الخمج (مثل MRSA و GRE و CPE)

الاستجاب للأخماج

- الترصُّد لكشف فاشيات الكائنات الحية المنذرة (انظر النص) والمقاومة لمضادات الميكروبات
- الوقاية الكيميائية بالمضادات الحيوية عند مخالطة المرض المُعدي إن لزم الأمر (انظر **الإطار 6.18**)
- العزل (انظر **الإطار 6.9**)
- القضاء على المستودع
- ضبط العامل الناقل

(CPE = الأمعائيات المنتجة للكاربابينيماز، GRE = المكورات المعوية المقاومة للغليكوببتيد، MRSA = العنقوديات الذهبية المقاومة للمتسللين)



مدّة الإجراء بأكمله: 40–60 ثانية

اغسل يديكَ فقط عندما تكون ملوّثة بوضوح! وإلّا استخدم فرك اليدين!

1 بلل اليدين بالماء باستخدام الصنابير المفتوحة بالمرفق أو التي تعمل بدون لمس (إذا كان ذلك مُتاحاً)

2 ضع كمية كافية من الصابون لتغطية كل أسطح اليدين

3 افرك راحة كل يد على راحة اليد الأخرى

4 ضع راحة اليد اليمنى على ظهر اليد اليسرى مع تشابك الأصابع والعكس بالعكس

5 ضع راحة اليد إلى راحة اليد الأخرى مع تشابك الأصابع

6 ضع ظهور الأصابع في راحة اليد المقابلة مع تشابك الأصابع

7 فرك دوراني للإبهام الأيسر مشبوكاً في راحة اليد اليمنى والعكس بالعكس

8 فرك دوراني للخلف والأمام بأصابع اليد اليمنى المشبوكة في راحة اليد اليسرى والعكس بالعكس

9 اغسل يديك بالماء

10 جفف تماماً بمنشفة تُستخدَم مرّة واحدة

11 إذا تمّ استخدام الصنابير المفتوحة باليد، فاستخدم المنشفة لإغلاق الصنبور

12 ... ويداك نظيفتان

الشكل 6.13 غسل اليدين. تشمل النظافة الجيدة لليدين سواء باستخدام الصابون/ الماء أو الفرك بالكحول المناطق التي غالباً ما يتم إغفالها مثل نهايات الأصابع وأحياز الوترات الجلدية والتغضنات الراحيّة وظهر اليدين. مُقتبَس من عنوان 'How to handwash' :*URL* *who.int/gpsc/5may/How_To_Handwash_Poster.pdf © World Health Organization 2009.* جميع الحقوق محفوظة.

الإطار 6.9 أنماط الوقاية بالعزل[1]

الانتقال المنقول بالهواء	الانتقال بالتماس	الانتقال بالقطيرات
التدابير الوقائية		
غرفة الضغط السلبي مع استنزاف الهواء خارجياً أو أقنعة N95 المفلترة أو أجهزة التنفس الشخصية للطاقم، تجنب استخدام الطاقم غير المنيع	تُفضَّل الغرفة الخاصة (خلافاً لذلك، التباعد بين المرضى ≤ 1 متر) قفازات وسرابيل للطاقم الذي هو بتماس مع المريض أو المناطق الملوثة	تفضَّل الغرفة الخاصة (خلافاً لذلك، التباعد بين المرضى ≤ 1 متر) أقنعة جراحية للطاقم الذين هم بتماس قريب مع المريض
الأخماج التي يتم تدبيرها بهذه التدابير الوقائية		
الحصبة التدرن الرئوي أو الحنجري المؤكّد أو المشكوك به	الأخماج الفيروسية المعوية عند الأطفال الصغار (المرتدون للحفّاض أو المصابون بسلس البول) فيروس النورو[2] الكائنات الحية المقاومة لأدوية عديدة (مثل MRSA و ESBL و GRE و VRSA والعقديات الرئوية المقاومة للبنسلين)[3] نظيرة النزلة الوافدة عند الرضّع والأطفال الصغار فيروس الروتا ال RSV عند الرضّع والأطفال ومنقوصي المناعة التهاب الملتحمة الفيروسي الحاد	الخُناق البلعومي خمج المستدمية النزلية نمط B فيروس الحلأ البسيط المنتشر أو الشديد النزلة الوافدة الخمج بالمكورات السحائية النكاف التهاب الرئة بالمفطورات فيروس البارفو (erythrovirus) B19 (الحمامى العدوائية، المرض الخامس) السعال الديكي الطاعون الرئوي/ الدبلي الحصبة الألمانية العقديات المقيحة (المجموعة A) البلعومية
الأخماج التي يتم تدبيرها بتدابير وقائية متعددة		
الجدري، جدري القرود، VZV (الحُماق أو الداء المنتشر)[4]		
	الالتهاب الرئوي بالفيروسة الغُدّانية	
SARA، الحمى الفيروسية النزفية[2]		

[1] تستند التوصيات على إرشادات ال CDC 2007 لاحتياطات العزل. قد تختلف عن التوصيات المحلية أو الوطنية. [2] ليست توصية ال CDC. [3] تخضع لتقييم الخطر المحلي. [4] أو عند أي مريض منقوص المناعة حتى استبعاد احتمال انتشار العدوى. (ESBL = البيتا لاكتاماز واسعة الطيف، GRE = المكورات المعوية المقاومة للغيكوببتيد، MRSA = العنقوديات الذهبية المقاومة للمتسللين، RSV = الفيروس المخلوي التنفسي، SARS = المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة، VRSA = العنقوديات الذهبية المقاومة للفانكومايسين، VZV = الفيروس الحماقي النطاقي)

وُصِفَت تدابير الوقاية من العدوى ومكافحتها في الإطار 6.8، وأهمها المحافظة على النظافة الجيدة لليدين (الشكل 6.13).

يُعدّ تطهير اليدين (باستخدام هلام الكحول أو الغسيل على سبيل المثال) إلزامياً قبل وبعد التماس مع كل مريض. يكون التطهير باستخدام جِل الكحول كافياً عادةً إلّا أنّ غسل اليدين (بالماء الساخن والصابون السائل وتجفيفهما بالكامل) يُطلَب بعد أي إجراء ينطوي على أكثر من تماس جسدي عابر، أو إذا كانت اليدان ملوّثتين بوضوح. في الحالات التي تنتشر فيها المطثية العسيرة بشكلٍ عالٍ (كما في الفاشيات المحليّة)، فيُعدّ التطهير بهلام الكحول بين مخالطات المريض غير كافٍ لأنّه لا يقتل أبواغ المطثية العسيرة ويجب عندها غسل اليدين.

تتطلب بعض الأخماج تدابير إضافية للوقاية من انتقال العدوى (الإطار 6.9). يجب تنفيذ الإجراءات الغازية باستخدام طريقة عقيمة صارمة لتقليل خطر العدوى.

فاشيات العدوى

تمّ تعريف المصطلحات الوصفية في **الإطار 6.10**. يتطلّب تأكيد فاشية المرض المُعدي عادةً دليلاً من 'التنميط' على أنّ الكائنات الحيّة المسببة لها نمط ظاهري و/أو ميزات جينية متماثلة. إذا وُجِد أنّ الحالة ليست كذلك، عندها يُستخدَم مصطلح الفاشية الكاذبة. عندما يُشتبَه بفاشية العدوى، يتم الإقرار بتعريف الحالة، ومن ثمّ يتم تقييم عدد الحالات التي تقابل تعريف الحالة عبر كشف الحالات باستخدام طرائق تتراوح من إدارة الاستبيانات إلى أنظمة التقارير الوطنية. يشمل كشف الحالات عادةً اختبارات مكروبيولوجية في المراحل الباكرة من الفاشية على الأقل. تُلاحَظ التغيُّرات الزمنية في الحالات من أجل تخطيط منحنى الفاشية وتُجمَع التفاصيل الديموغرافية لتحديد المصادر المُحتملة للعدوى. يمكن أن تتولى دراسة الحالة–الشاهد والتي يُقارَن فيها الأنشطة الحديثة (التعرُّضات المُحتمَلة) 'للحالات' المُصابة بتلك 'الشواهد' غير المُصابة تأكيد مصدر الفاشية، وتُؤخَذ الإجراءات لتدبير الفاشية والسيطرة على انتشارها. يُعدّ التواصل الجيّد بين العاملين ذوي الصلة الوثيقة بالموضوع خلال وبعد الفاشية مهماً للإبلاغ عن الفاشيات في المستقبل.

الإطار 6.10 مصطلحات في فاشيات العدوى

المصطلح	التعريف
تصنيف الحالات ذات الصلة بالأمراض المُعدية*	
الجماعة cluster	مجموعة الحالات المرضية المجمَّعة بشكلٍ وثيق في الزمان والمكان ويمكن أن تتجاوز أو لا تتجاوز العدد المُتوقَّع
الوباء epidemic	حدوث حالات من المرض أكثر من المتوقع في منطقة معينة أو بين مجموعة نوعية من الأشخاص خلال فترة زمنية معينة
الفاشية outbreak	مصطلح مرادف للوباء، إلا أنها تكون محليّة على نقيض الوباء المعمم
الجائحة pandemic	وباء ينتشر في منطقة واسعة جداً (عدّة دول أو قارات) وتؤثر عادةً على نسبة كبيرة من السكان
تصنيف المرضى المصابين (الحالات)	
الحالة الدّالّة	الحالة الأولى التي تمّ تحديدها في الفاشية
الحالات الأوليّة	الحالات المكتسبة من مصدر معين للعدوى
الحالات الثانوية	الحالات المكتسبة من الحالات الأوليّة
أنماط الفاشيات	
الفاشية من مصدر مشترك	التعرُّض لمصدر مشترك للعدوى (مثل برج تبريد الماء وأفراد الطاقم الطبي المعرّضة لل MRSA. سوف تظهر حالات أولية جديدة إلى حين غياب المصدر
الفاشية من مصدر نُقطي	التعرُّض لمصدر واحد للعدوى في نقطة معينة من الزمن (مثل طعام ملوث في حفلة). سوف تحدث حالات أوليّة من المرض بشكلٍ متزامن
الانتشار من شخص لشخص	: فاشية بكلا الحالات الأوليّة والثانوية. قد يعقّد المصدر النقطي أو المصدر المشترك الفاشية

* مُقتبَس من cdc.gov. (MRSA = العنقوديات الذهبية المقاومة للمتسللين)

يضمن الترصُّد أنّ فاشيات المرض إمّا مُنِعَت أو حُددت باكراً. يتم توعية الطاقم في المستشفيات لعزل الكائنات الحيّة المنذرة التي لها ميل لإحداث الفاشيات والظروف المنذرة التي من المُحتمَل أن تحدث بمثل هذه الكائنات الحيّة. يتم استخدام أنظمة مماثلة وطنياً، تنشر العديد من الدول قائمة بالكائنات الحيّة والأمراض التي يجب الإبلاغ عنها لسلطات الصحة العامة (الأمراض الواجب التبليغ عنها) إن كُشِفَت (أو تمّ الاشتباه بها). عُرِضَت أسباب تصنيف المرض على أنه قابل للإبلاغ عنه في **الإطار 6.11**.

التمنيع

يمكن أن يكون التمنيع منفعلاً أو فاعلاً. يتم تحقيق التمنيع المنفعل من خلال إعطاء الأجسام المضادة الموجَّهة لعامل ممرض نوعي. يتم الحصول على الأجسام المضادة من الدم، لذلك فهي تحمل بعض المخاطر المرتبطة بمنتجات الدم (**الفصل 23**). تُعدّ الحماية الممنوحة بالتمنيع المنفعل فورية إلّا أنها قصيرة المدّة (لأسابيع قليلة أو أشهر)، إذ يتم استخدامها لمنع أو تخفيف العدوى قبل أو بعد التعرُّض (**الإطار 6.12**).

التلقيح

يتم تحقيق التمنيع الفاعل عن طريق التلقيح بكامل الكائن الحي أو بمكونات منه (**الإطار 6.13**).

الإطار 6.11 أسباب تضمين مرض معدٍ في قائمة إقليمية/ وطنية للأمراض الواجب التبليغ عنها

سبب التضمين	أمثلة
مرض متوطّن/ محلّي مع إمكانية الانتشار و/ أو إحداث فاشيات	النزلة الوافدة، السالمونيلا، التدرن
مرض مستورد مع ميل للانتشار و/ أو إحداث فاشيات	التيفية، الكوليرا (بالاعتماد على الوبائيات المحليّة)
دليل على انهيار مُحتمَل في حماية الصحة/ وظائف الصحة العامة	الفيلقية، خفيّة الأبواغ
دليل على انهيار مُحتمَل في ممارسات الأمن الغذائي	التسمم الوشيقي، الإشريكية القولونية المفرزة لذيفان الفيرو
دليل على فشل مُحتمَل لبرنامج التلقيح	الحصبة، شلل الأطفال، السعال الديكي
مرض مع احتمال كونه يشكّل تهديداً جديداً أو متزايداً على الصحة البشرية	SARS، MERS-CoV، الجراثيم متعددة المقاومة
دليل لاتساع مجال المستودع/ الناقل	داء لايم، داء الكَلَب، التهاب الدماغ النيلي الغربي
دليل لاحتمال الإطلاق المُتعمَّد	الجمرة الخبيثة، التولاريمية، الطاعون، الجدري، التسمم الوشيقي

* تختلف أنظمة الإبلاغ بين المناطق والولايات والدول نظراً للتنوع الجغرافي للأمراض الفردية والاختلافات الوطنية الواسعة في خدمات الصحة العامة وبرامج التلقيح وتوافر الموارد. يتم الإبلاغ عن العديد من الأمراض لأكثر من سبب. (MERS-CoV = المتلازمة التنفسية الشرق أوسطية بالفيروسة التاجيّة، SARS = المتلازمة التنفسية الحادة الوخيمة)

الإطار 6.12 استطبابات الوقاية بالغلوبولينات المناعية بعد التعرُّض

الغلوبولين المناعي البشري الطبيعي (الغلوبولين المناعي التجميعي)

- التهاب الكبد A (المخالطون غير الملقحين*)
- الحصبة (طفل مُعرّض مصاب بمرض قلبي أو رئوي)

الغلوبولين المناعي البشري النوعي

- التهاب الكبد B (الشركاء الجنسيون، إصابات التلقيح، الرضّع المولودون لأمهات مصابين)
- الكزاز (الجروح عالية الخطورة أو حالات التمنيع غير الكاملة أو غير المعروفة)
- داء الكَلَب
- الحُماق (الأطفال البالغون مكبوتو المناعة، النساء الحوامل)

* يفضَّل التمنيع الفاعل في حال كان التماس مع المريض في غضون أسبوع من بدء اليرقان.

أنماط اللقاح

تتكون لقاحات الخلايا الكاملة من ميكروبات حيّة أو معطّلة (مقتولة). تحتوي لقاحات المكونات على مكونات مُستخلَصة أو مُصطنعَة للمكروبات فقط (مثل عديدات السكاريد أو البروتينات). تحتوي اللقاحات الحيّة على كائنات حيّة ذات فوعة مُضعَفة (مقللة)، والتي تسبب أعراضاً خفيفة فقط لكن تحفِّز استجابات الخلايا اللمفاوية التائية والخلطية وبناءً على ذلك فهي تعطي مناعة أكثر من لقاحات الخلايا الكاملة المُعطّلة. لا يوصى عموماً باستخدام اللقاحات الحيّة عند الأفراد منقوصي المناعة لكن يمكن استخدامها من قِبَل الاختصاصيين بعد تقييم المخاطر/الفوائد. تُعدّ لقاحات المكونات المؤلفة من عديدات السكاريد فقط مثل لقاح المكورات الرئوية عديدة السكاريد (PPV) منشطات ضعيفة للخلايا اللمفاوية التائية وتنتج استجابة بالأضداد لفترة قصيرة بدون ذاكرة طويلة الأمد. ينشّط اقتران عديد السكاريد إلى بروتين مثل لقاح المستدمية النزلية نمط B (Hib) ولقاح المكورات الرئوية المقترن بالبروتين (PCV) الخلايا اللمفاوية التائية والتي تنتج استجابة معززة وذاكرة مناعية. الذوفانات toxoids هي الذيفانات الجرثومية التي تمّ تعديلها لإنقاص السُميّة مع الحفاظ على إنتاج الأجسام المضادة. يمكن تحسين استجابة اللقاح من خلال الإعطاء المترافق مع مساندات طليعة للالتهاب بشكلٍ معتدل مثل هيدروكسي الألمنيوم.

استخدام اللقاحات

يمكن تطبيق التلقيح على كامل السكّان أو على مجموعة من السكّان معرّضة لخطر محدد خلال السفر أو العمل أو النشاطات الأخرى. في التلقيح الحلقي، يتم تلقيح السكّان المُحيطين بالحالة أو في فاشية المرض المُعدي فوراً لتقليل الانتشار الإضافي. يهدف التلقيح بشكلٍ أساسي إلى الوقاية من المرض المُعدي. على أيّ حال، تمّ إدخال التلقيح ضد الفيروس الحليمومي البشري (HPV) للوقاية من سرطان عنق

الإطار 6.13 اللقاحات في الاستخدام السريري الحالي

اللقاحات الحية المُضعَفة

- الحصبة، النكاف، الحصبة الألمانية (MMR)
- لقاح شلل الأطفال الفموي (OPV، لا يُستخدَم في المملكة المتحدة)
- فيروس الروتا
- التدرن (عصيات كالميت–غيران، BCG)
- التيفية (لقاح التيفية الفموي)
- فيروس الحُماق النطاقي

لقاحات الخلايا الكاملة المعطّلة (المقتولة)

- الكوليرا
- التهاب الكبد A
- النزلة الوافدة
- شلل الأطفال (فيروس شلل الأطفال المعطّل، IPV)
- داء الكَلَب

لقاحات المكونات

- الجمرة الخبيثة (مستضدات مُستخلَصة مُمْتَزّة)
- الخناق (ذوفان ممتز)
- التهاب الكبد B (المستضد السطحي لالتهاب الكبد B الممتز المأشوب، HBsAg)
- المستدمية النزلية نمط B (عديد السكاريد المحفظي المقترن)
- المكورات السحائية، رباعي التكافؤ A, C, Y, W135 (عديد السكاريد المحفظي المقترن)
- المكورات السحائية، الزمرة المصلية C (عديد السكاريد المحفظي المقترن)
- الشاهوق (المستضدات المُستخلَصة الممتزة)
- المكورات الرئوية المقترنة (PCV، عديد السكاريد المحفظي المقترن، 13 زمرة مصلية)
- عديد سكاريد المكورات الرئوية (PPV، عديد السكاريد المحفظي المُنقّى، 23 زمرة مصلية)
- الكزاز (الذوفان الممتز)
- التيفية (عديد السكاريد VI المنقّى)

الرحم والسرطانات الأخرى التي تظهر كمضاعفات لخمج ال HPV. عُرِضَت الدلائل الإرشادية للتلقيح من أجل الأفراد في **الإطار 6.14**.

الإطار 6.14 الدلائل الإرشادية للتلقيح ضد الأمراض المُعدية

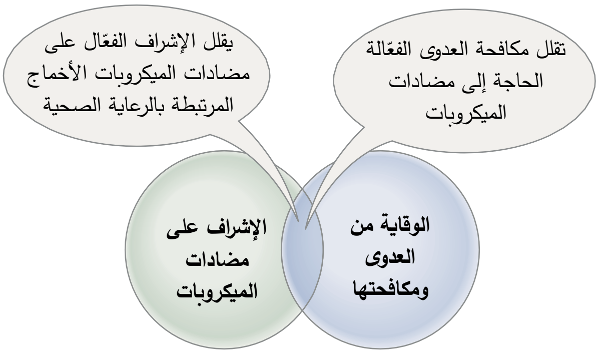
- مضادات الاستطباب الرئيسة للقاحات المعطّلة هي الاستجابة التأقية لجرعة سابقة أو لأحد مكونات اللقاح
- لا تُعطى اللقاحات الحيّة أثناء الخمج الحاد أو للنساء الحوامل أو لمكبوتي المناعة باستثناء كون الكبت المناعي خفيف والفوائد تفوق المخاطر
- عندما يكون هناك حاجة إلى استعمال لقاحين حييَن، يجب إعطاؤهما إمّا في الذراعين المتعاكسين معاً أو بفاصل 4 أسابيع بشكلٍ منفرد
- لا ينبغي إعطاء اللقاحات الحيّة لمدة 3 أشهر بعد حقنة الغلوبولين المناعي البشري الطبيعي (HNI)
- لا ينبغي إعطاء ال HNI لمدة أسبوعين بعد اللقاح الحي
- لا تُعدّ حمى القش والربو والإكزيما وداء الخلايا المنجلية والعلاج الموضعي بالقشرانيات السكرية والعلاج بالمضادات الحيوية والخداج والأمراض القلبية والرئوية المزمنة مضادات استطباب للتلقيح

يصبح التلقيح ناجحاً حالما ينخفض عدد الأثوياء المستعدين في السكّان تحت المستوى المطلوب للحفاظ على الانتقال المستمر للكائن الحي المُستهدَف (مناعة القطيع). تمّ الإعلان عن استئصال الجدري المُكتسَب طبيعياً في جميع أنحاء العالم في عام 1980 من خلال التلقيح الشامل. عقدت منظمة الصحة العالمية عام 1988 العزم لاستئصال شلل الأطفال عن طريق التلقيح، فانخفض عدد الحالات في جميع أنحاء العالم منذ ذلك الحين من 350000 سنوياً إلى 74 تقريباً في عام 2015. تختلف جداول التلقيح الموصى بها بين البلدان. بالإضافة إلى جداول التلقيح المعيارية، تُعيَّن جداول التتبُّع للأفراد الذين ينضمّون لبرامج التلقيح في وقت لاحق من العمر الموصى به.

الإشراف على مضادات الميكروبات

يشير مصطلح الإشراف على مضادات الميكروبات (AMS) إلى الأنظمة والعمليات المُطبّقة على السكّان لتحسين استخدام الأدوية المضادة للميكروبات. قد يكون السكّان المُشار إليهم هنا شعب أو إقليم أو مستشفى أو وحدة داخل منظمة الرعاية الصحيّة (مثل الجناح أو العيادة). تهدف ال AMS إلى تحسين نتائج المريض وتقليل المقاومة لمضادات الميكروبات (AMR). يكمِّل ال IPC وAMS بعضهما الآخر (الشكل

6.14). تشمل عناصر ال AMS إرشادات العلاج وكتيّب الوصفات لمضادات الميكروبات وجولات الجناح من قِبَل اختصاصيي العدوى.


تقل مكافحة العدوى الفعّالة الحاجة إلى مضادات الميكروبات
يقلل الإشراف الفعّال على مضادات الميكروبات الأخماج المرتبطة بالرعاية الصحية
الوقاية من العدوى ومكافحتها
الإشراف على مضادات الميكروبات

الشكل 6.14 العلاقة بين الوقاية من العدوى ومكافحتها (IPC) والإشراف على مضادات الميكروبات (AMS).

علاج الأمراض الخمجية

المكونات الرئيسة لعلاج الخمج هي:

- تحسين العلاج بمضادات الميكروبات مع تقليل اختيار مقاومة مضادات الميكروبات وأثرها على النبيت المُطاعِم
- معالجة العوامل المؤهبة مثل السيطرة على سكّر الدم في الداء السكري والسيطرة على الحِمل الفيروسي في الخمج الانتهازي المرتبط بال HIV-1
- أخذ العلاج المُساعد بعين الاعتبار مثل إزالة أي جهاز طبي مخموج أو أي نسيج متنخّر
- تدبير المُضاعفات مثل الإنتان الوخيم (متلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية أو SIRS، الفصل 10) والإصابة الكلوية الحادة (الفصل 15).

بالنسبة للأمراض السارية، يجب الأخذ في الحسبان معالجة مخالطي المريض المخموج وقد تشمل تدّخلات ال IPC مثل العزل والوقاية بمضادات الميكروبات والتلقيح واقْتِفاء الملامسين.

مبادئ العلاج بمضادات الميكروبات

من المهم في بعض الحالات (مثل الالتهاب الرئوي) البدء فوراً بالعلاج المناسب بمضادات الميكروبات، بينما في حالاتٍ أخرى يُفضَّل التأكيد المُسبَق للتشخيص والعامل الممرض. تمت مناقشة المبادئ التي يقوم عليها اختيار الدواء (الأدوية) المضادة للميكروبات أدناه. تُعدّ حملة 'الأسبوع العالمي للتوعية بالمضادات الحيوية' التي تنظمها منظمة الصحة العالمية حدثاً سنوياً يهدف إلى تسليط الضوء على أهمية الوصفات المتأنيّة لمضادات الميكروبات (انظر 'المزيد من المعلومات').

تأثير مضادات الميكروبات وطيفها

يمكن للأدوية المضادة للميكروبات أن تقتل أو تثبّط المكروبات من خلال استهداف العمليات الخلوية الأساسية أو غير الأساسية على التوالي. ويجب مراعاة مجال أو طيف الميكروبات المقتولة أو المُثبطة عن طريق دواء مضاد ميكروبات معيّن عند انتقاء العلاج. سُجّلَت آليات عمل الأصناف الرئيسة للأدوية المضادة للميكروبات في الإطار 6.15 كما عُرِضَت الأدوية المناسبة لبعض الكائنات الحيّة الخامجة الشائعة في الإطار 6.16. من المُعتاد استخدام الأدوية المبيدة للجراثيم في حالات الخمج الشديد أو عند المرضى منقوصي المناعة وتكون مُفضَّلة على الأدوية الكابحة للجراثيم.

العلاج التجريبي مقابل العلاج المُستهدف

يتم اختيار العلاج التجريبي بمضادات الميكروبات لعلاج الخمج المُشتبَه به (مثل التهاب السحايا) قبل معرفة السبب المكروبيولوجي، بينما يُوصَف العلاج المستهدف أو 'الموجَّه' عندما يكون العامل الممرض (العوامل الممرضة) معروفاً. يحتاج النظام التجريبي بمضادات الميكروبات أن يمتلك فعّالية ضد طيف من العوامل الممرضة التي يمكن أن تسبب الخمج المدروس لأنّ الأدوية واسعة الطيف تؤثر على عددٍ من البكتريا أكثر مما هو مطلوب ويتم اختيارها عند خشية مقاومة مضادات الميكروبات. يصف مبدأ 'ابدأ بذكاء–ثمّ ركّز' (الشكل 6.15) التحوُّل من العلاج التجريبي إلى العلاج المستهدف ضيق الطيف. يعتمد العلاج التجريبي الأمثل على

الإطار 6.15 هدف وآلية عمل الأدوية المضادة للميكروبات الشائعة

الأمينوغليكوزيدات، الكلورامفينيكول، الماكروليدات، اللينكوزاميدات، الأوكسازوليدينون

- تثبيط اصطناع البروتين الجرثومي عن طريق الارتباط بوحدات فرعية من الريباسات الجرثومية

التتراسيكلينات

- تثبيط اصطناع البروتين عن طريق منع انتقال الرنا المرتبط بالريباسات

البيتا لاكتاماز

- تثبيط اصطناع الببتيدوغليكان في جدار الخلية عن طريق المنافسة على تثبيط الترانس ببتيداز transpeptidases ("بروتينات ربط البنسلين")

الببتيد الشحمي الحلقي (دابتومايسين)

- إدخال الذيل المحب للشحم داخل غشاء البلازما مسبباً إزالة الاستقطاب وموت الخلايا

الغليكوببتيدات

- تثبيط اصطناع الببتيدوغليكان في جدار الخلية عن طريق تشكيل معقدات مع بقايا الد–ألانين على طلائع الببتيدوغليكان

النيتروإيميدازولات

- يسبب الشكل المُختزَل من الدواء حدوث انكسارات في طاقي الدنا

الكينولونات

- تثبيط تنسّخ الدنا عن طريق الارتباط بالدنا توبو إيزوميراز DNA topoisomerases (DNA gyrase and topoisomerase IV) مانعاً الالتفاف الفائق وفك التفاف الدنا

الريفامايسين

- تثبيط اصطناع الدنا عن طريق تثبيط بوليميراز الرنا المعتمد على الدنا

السلفوناميدات والتريميتوبريم

- تثبيط اصطناع الفولات عن طريق تثبيط ثنائي هيدروبتروت سينثاز (السلفوناميدات) وتثبيط ثنائي هيدروفولات ريدكتاز (التريميتوبريم)

موضع الخمج وخصائص المريض وأنماط المقاومة المحليّة لمضادات الميكروبات. تُستخدَم الدلائل الإرشادية الوطنية أو المحلية غالباً للإعلام بقرارات وصف مضادات الميكروبات.

العلاج التشاركي Combination therapy

من المناسب أحياناً الجمع بين الأدوية المضادة للميكروبات:

- عندما يكون هناك حاجة لزيادة الفعّالية السريرية (مثل أخماج البكتريا التي تلتصق بالأسطح biofilm infection)
- عندما لا يغطي طيف دواء واحد كل العوامل الممرضة المُحتمَلة (مثل الخمج متعدد الميكروبات)
- عندما يكون هناك حاجة لإنقاص تطوير مقاومة لمضادات الميكروبات في العامل الممرض المستهدف، إذ سيحتاج الكائن الحي إلى تطوير مقاومة لأدوية متعددة معاً (مثل العلاج الكيميائي المضاد للتدرُّن، **الفصل 11** والعلاج بمضادات الفيروسات القهقرية (ART)، **الفصل 12**).

مقاومة مضادات الميكروبات

تطوّرت الميكروبات في وجود المضادات الحيوية الموجودة طبيعياً ولذلك طوَّرت آليات مقاومة (مُصنّفة في **الشكل 6.16**) لجميع أصناف الأدوية المضادة للميكروبات (المضادات الحيوية ومُشتقاتها). تُعدّ المقاومة داخلية المنشأ ميزة طبيعية للميكروب، بينما تنشأ المقاومة المُكتسَبة من خلال الطفرة العفوية أو الانتقال الأفقي للمادة الوراثية من كائن حي إلى آخر (على سبيل المثال عن طريق البلازميد، الصفحة 100). تشفّر البلازميدات غالباً المقاومة لمضادات حيوية متعددة. يقوم جين mecA بتشفير البروتين الرابط للبنسلين والذي له ألفة منخفضة للبنسلينات ولهذا السبب يمنحه مقاومة للمضادات الحيوية بيتا لاكتام في المكورات العنقودية. تُشفَّر البيتا لاكتاماز واسعة الطيف (ESBLs) بشكلٍ متكرر على البلازميدات، والتي تُنقَل بسهولة نسبياً بين الجراثيم، بما فيها الأمعائيات. تمّ اكتشاف الكاربابينيماز المُشفَّر بالبلازميد عند ذراري الكليبسيلا الرئوية (مثل نيودلهي بيتا لاكتاماز الفِلِزي 1، NDM-1). قللت ذراري ال MRSA الموصوفة أيضاً من الحساسية للغليكوببتيدات من خلال تطوير جدار خلوي كتيم نسبياً.

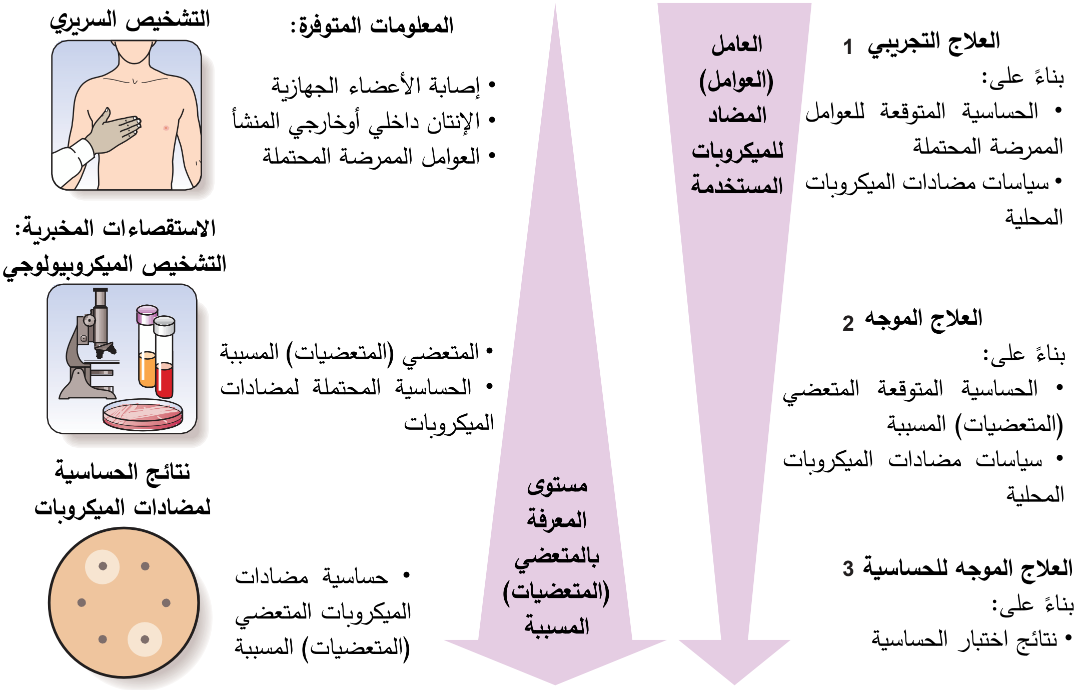
تشمل العوامل التي تعزز مقاومة مضادات الميكروبات : الاستخدام غير المناسب للصادات الحيوية (على سبيل المثال لعلاج الإنتانات الفيروسية) والجرعة غير الكافية أوالعلاج المطول غير الضروري واستخدام مضادات الميكروبات كمحفزات للنموفي الزرع. على أية حال، قد يقلل العلاج المركب بمضادات الميكروبات من ظهور المقاومة في العامل الممرض المستهدف وليس في الفلورا الطبيعية التي يؤثر عليها

الجدول 16.6. خيارات مضادات الميكروبات للجراثيم الممرضة الشائعة

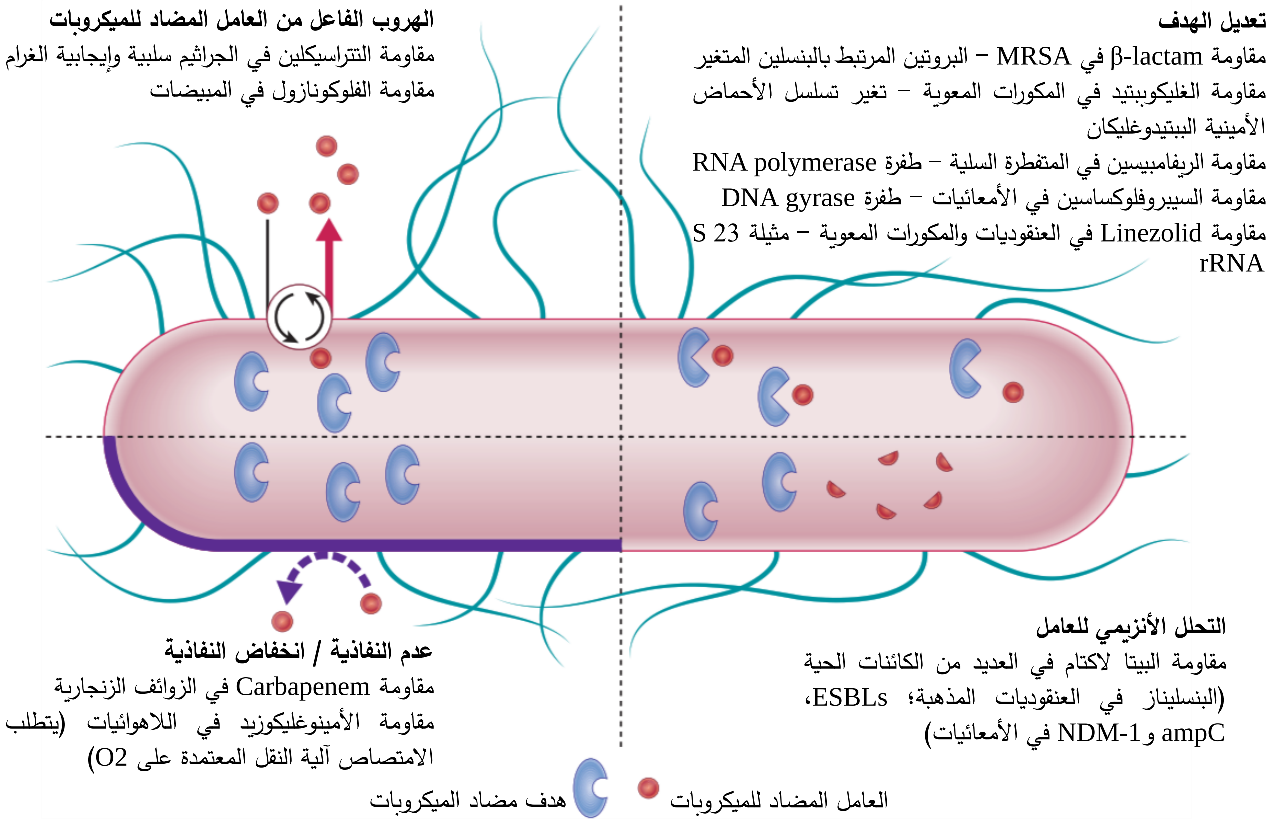
الكائن الحي	خيارات مضادات الميكروبات*
المتعضيات إيجابية الغرام	
المكورة المعوية البرازية	Ampicillin, vancomycin/teicoplanin
المكورة المعوية الغائطية	Vancomycin/teicoplanin, linezolid
المكورة المعوية المقاومة للببتيد السكري	Linezolid, tigecycline, daptomycin
MRSA	Clindamycin, vancomycin, rifampicin (never used as monotherapy), linezolid, daptomycin tetracyclines, tigecycline, co-trimoxazole
العنقوديات المذهبة	Flucloxacillin, clindamycin
العقيدات المقيحة	Penicillin, clindamycin, vancomycin
العقيدات الرئوية	Penicillin, cephalosporins, levofloxacin, vancomycin
المتعضيات سلبية الغرام	
الإشريكيا الكولونية، "الكولونويات" (العصيات سلبية الغرام المعوية)	Amoxicillin, trimethoprim, cefuroxime, ciprofloxacin, co-amoxiclav
الأمعائية المذرقية، الليمونية	Ciprofloxacin, meropenem, ertapenem, aminoglycosides
الأمعائيات المنتجة لـ ESBL	Ciprofloxacin, meropenem, ertapenem (if sensitive), temocillin, aminoglycosides
الأمعائيات المنتجة لـ Carbapenemase	Ciprofloxacin, aminoglycosides, tigecycline, colistin
المستدمية النزلية	Amoxicillin, co-amoxiclav, macrolides, cefuroxime, cefotaxime, ciprofloxacin
الليجونيلا المستروحة	Azithromycin, levofloxacin, doxycycline
النيسيريا البنية	Ceftriaxone/cefixime, spectinomycin
النيسيريا السحائية	Penicillin, cefotaxime/ceftriaxone, chloramphenicol
الزائفة الزنجارية	Ciprofloxacin, piperacillin–tazobactam, aztreonam, meropenem, aminoglycosides, ceftazidime/cefepime
السالمونيلا التيفية	Ceftriaxone, azithromycin (uncomplicated typhoid), chloramphenicol (resistance common)
المتعضيات اللاهوائية المُجبَرة	
العصوانية	Metronidazole, clindamycin, co-amoxiclav, piperacillin–tazobactam, meropenem
المطثية الصعبة	Metronidazole, vancomycin (oral), fidaxomicin
المطثية الحاطمة	Penicillin, metronidazole, clindamycin
المغزلية	Penicillin, metronidazole, clindamycin
المتعضيات الأخرى	
الكلاميديا التراخمية	Azithromycin, doxycycline
اللولبية الشاحبة	Penicillin, doxycycline

* يعتمد اختيار الصادات الحيوية على عوامل متعددة، بما في ذلك أنماط الحساسية المحلية، والتي تختلف اختلافاً كبيراً بين المناطق الجغرافية. هناك العديد من البدائل المناسبة لتلك المدرجة. (ESBL= β-lactamase واسع الطيف؛ MRSA = العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين).

أيضاً. على الرغم من استخدام العلاج المركب للمتفطرة السلية (M. tuberculosis)، إلا أن السل متعدد المقاومة الدوائية (MDR-TB، المقاوم للأيزونيازيد والريفامبيسين) والسل شديد المقاومة الدوائية (XDR-TB، مقاوم للإيزونيازيد والريفامبيسين، أي فلوروكينولون وعامل واحد على الأقل مضاد للسل عن طريق الحقن) تم الإبلاغ عنه في جميع أنحاء


العلاج التجريبي 1
بناءً على:
• الحساسية المتوقعة للعوامل المرضة المحتملة
• سياسات مضادات الميكروبات المحلية
العلاج الموجه 2
بناءً على:
• الحساسية المتوقعة المتعضي (المتعضيات) المسببة
• سياسات مضادات الميكروبات المحلية
العلاج الموجه للحساسية 3
بناءً على:
• نتائج اختبار الحساسية
العامل (العوامل) المضاد للميكروبات المستخدمة
مستوى المعرفة بالمتعضي (المتعضيات) المسببة
المعلومات المتوفرة:
• إصابة الأعضاء الجهازية
• الإنتان داخلي أوخارجي المنشأ
• العوامل المرضة المحتملة
• المتعضي (المتعضيات) المسببة
• الحساسية المحتملة لمضادات الميكروبات
• حساسية مضادات الميكروبات المتعضي (المتعضيات) المسببة
التشخيص السريري
الاستقصاءات المخبرية:
التشخيص الميكروبيولوجي
نتائج الحساسية لمضادات الميكروبات

الشكل 6.15 مراحل اختيار وصقل العلاج المضاد للميكروبات: "ابدأ بذكاء – ثم ركز".


تعديل الهدف
مقاومة β-lactam في MRSA – البروتين المرتبط بالبنسلين المتغير
مقاومة الغليكوبيتيد في المكورات المعوية – تغير تسلسل الأحماض الأمينية البيتيدوغليكان
مقاومة الريفامبيسين في المتفطرة السلية – طفرة RNA polymerase
مقاومة السيبروفلوكساسين في الأمعائيات – طفرة DNA gyrase
مقاومة Linezolid في العنقوديات والمكورات المعوية – مثيلة 23 S rRNA
الهروب الفاعل من العامل المضاد للميكروبات
مقاومة التتراسيكلين في الجراثيم سلبية وإيجابية الغرام
مقاومة الفلوكونازول في المبيضات
التحلل الأنزيمي للعامل
مقاومة البيتا لاكتام في العديد من الكائنات الحية (البنسليناز في العنقوديات المذهبة؛ ESBLs، ampC وNDM-1 في الأمعائيات)
عدم النفاذية / انخفاض النفاذية
مقاومة Carbapenem في الزوائف الزنجارية
مقاومة الأمينوغليكوزيد في اللاهوائيات (يتطلب الامتصاص آلية النقل المعتمدة على O2)
العامل المضاد للميكروبات
هدف مضاد الميكروبات

الشكل 6.16. أمثلة على آليات مقاومة مضادات الميكروبات. (CAT= chloramphenicol acetyltransferase؛ ESBLs= β-lactamases واسع الطيف؛ MRSA= العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين؛ NDM-1= New Delhi metallo-β-lactamase 1).

العالم، كما يزداد معدل حدوثه.

تمت صياغة مصطلح "عصر ما بعد الصادات الحيوية" لوصف المستقبل الذي سيكون فيه اكتساب الجراثيم للمقاومة واسع النطاق بحيث يصبح العلاج بالصادات الحيوية عديم الفائدة. السيناريو الأكثر واقعية، الذي يتم تجربته حالياً، هو تطور تدريجي عنيد للمقاومة، مما يستلزم استخدام مضادات جرثومية أكثر سمية وباهظة الثمن.

مدة العلاج Duration of therapy

تعكس مدة العلاج شدة العدوى وإمكانية وصول العوامل المضادة للميكروبات إلى الموقع المصاب. بالنسبة لمعظم حالات العدوى، هناك أدلة محدودة متاحة لدعم مدة العلاج المحددة (الإطار 6.17). اعتماداً على الاستطباب، غالباً ما يمكن تحويل العلاج الوريدي الأولي إلى العلاج الفموي بمجرد أن يتحسن المريض. في حالة عدم وجود إرشادات محددة، يجب إيقاف العلاج بمضادات الميكروبات عند عدم وجود أي دليل سريري على الإصابة.

الحرائك الدوائية والديناميكا الدوائية Pharmacokinetics and pharmacodynamics

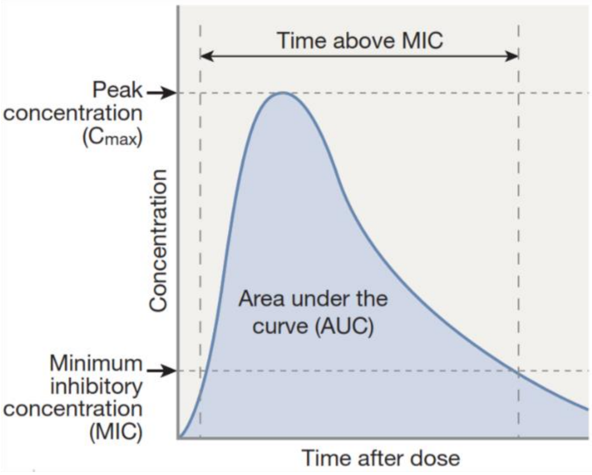
تحدد الحرائك الدوائية للعوامل المضادة للميكروبات ما إذا تمّ الحصول على تراكيز كافية في مواقع الإنتان. غالباً ما يعاني المرضى المصابين بإنتان من ضعف امتصاص الجهاز الهضمي، لذا فإن الطريقة الأولية المفضلة للعلاج هي الحقن الوريدي. إنّ معرفة تراكيز الأدوية المضادة للميكروبات المتوقعة في مواقع الإصابة أمر بالغ الأهمية. على سبيل المثال، تحقيق المستوى الدموي "العلاجي" من الجنتاميسين (gentamicin) قليل الاستخدام العملي في علاج التهاب السحايا، حيث إن نفوذية CSF للدواء ضعيفة. وكذلك فإنّ معرفة طرق تصفية مضادات الميكروبات أمر بالغ الأهمية أيضاً؛ على سبيل المثال، تُعالج عدوى المسالك البولية بشكل مثالي بدواء يُطرح في البول دون تغيير.

تَصف الديناميكا الدوائية العلاقة بين تركيز مضادات الميكروبات والقتل الميكروبي. بالنسبة للعديد من العوامل، يمكن تصنيف التأثير المضاد للميكروبات على أنه "معتمد على التركيز" أو"معتمد على الوقت". يوضح (الشكل 6.17) تركيز مضادات الميكروبات التي تحقق بعد جرعة واحدة. يُعدّ Cmax أقصى تركيز تم تحقيقه، ومقياس التعرض الكلي هو المنطقة الواقعة تحت المنحنى (AUC). تزداد فعالية

الإطار 6.17 مدة العلاج بمضادات الميكروبات لبعض أنواع الإنتانات الشائعة*

الإنتان	مدة العلاج
الإنتانات الفيروسية	
التهاب الدماغ بالحلأ البسيط	2 – 3 أسابيع
الإنتانات الجرثومية	
داء السيلان	جرعة مفردة
التهاب الشغاف الإنتاني (العقديات، الصمام الأصلي)	4 أسابيع ± جنتاميسين لأول مرة
التهاب الشغاف الإنتاني (الصمام الاصطناعي)	أسبوعين
ذات العظم والنقي	6 أسابيع
ذات الرئة (المكتسبة بالمجتمع، الشديدة)	7 – 10 أيام (عدم تحديد المتعضي)، 14 – 21 يوم (العنقوديات المذهبة أوالليجونيلا)
التهاب المفاصل الإنتاني	2 – 4 أسابيع
إنتان السبيل البولي (الرجال)	أسبوعين
إنتان السبيل البولي، السبيل العلوي، غير المختلط (النساء)	7 أيام
إنتان السبيل البولي، السفلي (النساء)	3 أيام
إنتانات المتفطرات	
السل (السحائي)	12 شهر
السل (الرئوي)	6 أشهر
الإنتانات الفطرية	
داء الرشاشيات الرئوي الغازي	حتى التحسن السريري/ الشعاعي وانعكاس الأهبة
المبيضات الدموية (المنتشرة) الحادة	بعد أسبوعين من آخر زرع دم إيجابي وزوال الأعراض والعلامات

* جميع التوصيات إرشادية. تأخذ المدة الفعلية بعين الاعتبار العوامل المؤهبة والمتعضيات النوعية والحساسية لمضادات الميكروبات والعلاجات المساعدة والإرشادات الحالية والاستجابة السريرية.



الشكل 6.17 الديناميكا الدوائية لمضادات الميكروبات. يمثل المنحنى تراكيز الدواء بعد جرعة واحدة من العامل المضاد للميكروبات. العوامل التي تحدد القتل الميكروبي هي نسبة Cmax:MIC (القتل المعتمد على التركيز)، الوقت فوق MIC (القتل المعتمد على الوقت) ونسبة AUC: MIC.

العوامل المضادة للميكروبات التي يعتمد قتلها على التركيز (مثل الأمينوغليكوزيدات) مع زيادة الكمية التي يتجاوز بها Cmax الحد الأدنى للتركيز المثبط (نسبة Cmax: MIC). لهذا السبب، أصبح من المعتاد إعطاء الأمينوغليكوزيدات (مثل الجنتاميسين) بجرعات عالية (على سبيل المثال 7 مغ/ كغ) بدلاً من الجرعات المنخفضة المتكررة، مما يعطي ميزة إضافية تتمثل في تقليل السمية عن طريق تقليل احتمالية تراكم الدواء. على العكس من ذلك، فإن الصادات الحيوية من زمرة β-lactam والفانكومايسين (vancomycin) تظهر القتل المعتمد على الوقت، وفعاليتها تعتمد على تجاوز Cmax لـ MIC لفترة معينة (والتي تختلف بين العوامل). ينعكس هذا الأمر في فترة جرعات البنزيل بنسلين (benzylpenicillin)، والتي تُعطى عادة كل 4 ساعات في حالات العدوى الشديدة (مثل التهاب السحايا بالمكورات السحائية)، كما يمكن إعطاؤها بالتسريب المستمر. بالنسبة للعوامل الأخرى المضادة للميكروبات، تكون العلاقات الديناميكية الدوائية أكثر تعقيداً، وغالباً ما تكون أقل فهماً. في بعض العوامل، يستمر التثبيط الجرثومي بعد التعرض لمضادات الميكروبات (تأثيرات ما بعد الصادات الحيوية وما بعد الصادات الحيوية الفرعية – MIC).

مراقبة الأدوية العلاجية Therapeutic drug monitoring

تُستخدم مراقبة الأدوية العلاجية للتأكد من أن مستويات العوامل المضادة للميكروبات ذات المشعر العلاجي المنخفض (مثل الأمينوغليكوزيدات) ليست مفرطة، وأن مستويات العوامل ذات التباين الدوائي الملحوظ (مثل الفانكومايسين [vancomycin]) كافية. تعتمد التوصيات المحددة للمراقبة على الظروف السريرية الفردية؛ على سبيل المثال، يوصى باستخدام مستويات مختلفة من الجنتاميسين (gentamicin) قبل الجرعة وبعدها، اعتماداً على ما إذا كان يتم استخدامه بجرعات مقسمة تقليدية، مرة واحدة يومياً أو للتآزر في التهاب الشغاف.

الوقاية بمضادات الميكروبات Antimicrobial prophylaxis

الوقاية بمضادات الميكروبات هي استخدام العوامل المضادة للميكروبات لمنع حدوث الإنتان. تُستخدم الوقاية الأولية لتقليل خطر الإنتان التالي لإجراءات طبية معينة (مثل استئصال القولون أوتركيب مفصل اصطناعي) وبعد التعرض لعامل ممرض محدد (مثل البورديتيلا الشاهوقية [Bordetella pertussis]) أوفي حالات محددة مثل استئصال الطحال (الإطار 6.18)؛ يجب أن يترافق ذلك مع الحد الأدنى من التأثيرات الضارة. في حالة التعرض، يمكن مشاركته مع التمنيع السلبي (انظر الإطار 6.12). يتم استخدام العلاج الوقائي الثانوي عند المرضى الذين تم علاجهم بنجاح من عدوى ولكنهم يبقون عرضة لها. يتم استخدامه عند مرضى الأورام الدموية في سياق العدوى الفطرية وعند مرضى HIV المصابين بعدوى انتهازية حتى يتم تحقيق مستوى محدد من إعادة بناء المناعة.

العوامل المضادة للجراثيم Antibacterial agents

للحصول على تفاصيل حول استخدام مضادات الجراثيم في الحمل والشيخوخة، انظر إلى (الإطاران 6.19 و6.20).

الصادات الحيوية من فئة البيتا – لاكتام Beta-lactam antibiotics

تحتوي هذه الفئة على هيكل حلقة البيتا لاكتام، وتقوم بعمل

الإطار 6.18 توصيات للوقاية بمضادات الميكروبات عند البالغين*

خطر الإنتان	مضاد المكروبات الموصى به
الجرثومي	
الدفتيريا (الوقاية من الأسباب الثانوية)	Erythromycin
الغنغرينا الغازية (بعد بتر شديد أورض كبير)	Penicillin or metronidazole
جراحة الجهاز الهضمي السفلي	,Cefuroxime + metronidazole gentamicin + metronidazole, or co-amoxiclav (single dose only)
مرض المكورات السحائية (الوقاية من الحالات الثانوية)	Rifampicin or ciprofloxacin
الحمى الرثوية (الوقاية من النكس)	Phenoxymethylpenicillin or Sulfadiazine
السل (الوقاية من الحالات الثانوية)	Isoniazid ± rifampicin
السعال الديكي (الوقاية من الحالات الثانوية)	Erythromycin
الفيروسي	
فيروس نقص المناعة البشرية، التعرض المهني (إصابة حادة)	Combination tenofovir/ emtricitabine and raltegravir. Modified if index case's virus known to be resistant
الأنفلونزا A (الوقاية من الحالات الثانوية عند البالغين المصابين بأمراض تنفسية، قلبية وعائية أو كلوية مزمنة، تثبيط مناعي أو الداء السكري)	Oseltamivir
الفطري	
داء الرشاشيات (عند مرضى أمراض الدم المعرضين لخطورة مرتفعة)	Posaconazole (voriconazole or itraconazole alternatives if intolerant)
ذات الرئة بالمتكيسات الرئوية (الوقاية عند مرضى HIV وحالات تثبيط المناعة الأخرى)	Co-trimoxazole, pentamidine or Dapsone
الأوالي	
الملاريا (الوقاية من الأمراض المرتبطة بالسفر)	تعتمد مضادات الملاريا النوعية على خط سير الرحلة (الفصل 11)

* تستند إلى الممارسات الحالية في المملكة المتحدة. قد تختلف التوصيات محلياً أووطنياً. لا ينصح حالياً في المملكة المتحدة بالوقاية بمضادات الميكروبات من التهاب الشغاف الإنتاني أثناء الإجراءات السنية.

الإطار 6.19 العوامل المضادة للميكروبات أثناء الحمل[1]

مضادات الاستطباب

- الكلورامفينيكول: متلازمة "الطفل الرمادي" الوليدي – الانخماص، انخفاض ضغط الدم والزرقة
- الفلوكونازول: ماسخ عند الجرعات العالية
- الكينولونات: اعتلال المفاصل في الدراسات على الحيوانات
- السلفوناميدات: انحلال الدم الوليدي وميثيموغلوبين الدم
- التتراسيكلين، glycylcyclines: التشوهات الهيكلية عند الحيوانات في الثلث الأول؛ تغير لون أسنان الجنين والسمية الكبدية عند الأمهات عند إعطاء جرعات كبيرة حقناً في الثلث الثاني أوالثالث من الحمل
- التريميثوبريم: ماسخ في الثلث الأول من الحمل

مضادات الاستطباب النسبية

- الأمينوغليكوزيدات: أذية محتملة للأعصاب السمعية والدهليزية للجنين في الثلث الثاني والثالث من الحمل.
- الميترونيدازول: يوصى بتجنب الجرعات العالية[2]

غير معروف إذا كانت مؤذية؛ تستخدم فقط عند الضرورة

- Aciclovir
- Glycopeptides
- Cephalosporins
- Linezolid
- Clarithromycin
- Meropenem
- Clindamycin
- Penicillins
- Erythromycin

[1] البيانات المستخرجة من لجنة الوصفات المشتركة. الوصفات الوطنية البريطانية (عبر الإنترنت). لندن: مجموعة BMJ and Pharmaceutical Press؛ (medicinecomplete. com) [تم الدخول في 16 آذار/ مارس 2013]. [2] الخطر النظري للتأثير المسخي، غير مدعوم بالأدلة السريرية المتاحة.

مبيد للجراثيم عن طريق تثبيط الأنزيمات المشاركة في تخليق جدار الخلية (بروتينات ربط البنسلين، PBPs). مُصنفة في (الإطار 6.21).

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يتم الوصول إلى مستويات دوائية جيدة في الرئة والكلية والعظام والعضلات والكبد وفي السوائل الجنبية والزليلية والتامورية والصفاقية.
- مستويات CSF منخفضة، إلا في حالة التهاب السحايا.
- لا يتم تثبيط النشاط في الخراج (على سبيل المثال، انخفاض pH وPO2 أو ارتفاع البروتين أو العدلات).

الإطار 6.20 مشاكل العلاج بمضادات الميكروبات في الشيخوخة

- الإنتان بالمطثية الصعبة: جميع الصادات الحيوية تؤهب لها إلى حد ما، خاصة الجيل الثاني والثالث من السيفالوسبورينات و-co amoxiclav والفلوروكينولونات (مثل السيبروفلوكساسين).
- تفاعلات فرط الحساسية: زيادة الحدوث نتيجة زيادة التعرض السابق.
- القصور الكلوي: قد يكون مهماً في الشيخوخة، على الرغم من مستويات الكرياتينين "الطبيعية" (ص. 386).
- السمية الكلوية: تكون الأكثر احتمالاً، على سبيل المثال الجيل الأول من السيفالوسبورينات، الأمينوغليكوزيدات.
- تراكم الصادات الحيوية من فئة البيتا لاكتام: قد يؤدي إلى رمع عضلي أونوبات صرع أوغيبوبة.
- انخفاض إنتاج الحمض المعدي: ارتفاع pH المعدة، مما يؤدي إلى زيادة امتصاص البنسلين.
- انخفاض الاستقلاب الكبدي: يؤدي إلى زيادة مخاطر السمية الكبدية المرتبطة بالإيزونيازيد.
- الكينولونات: تترافق مع الهذيان وقد تزيد من خطر حدوث الاختلاجات.

- تخضع بيتا لاكتام لـ "تأثير اللقاح" – ينخفض النشاط في وجود حمل عضوي مرتفع (ينخفض تعبير PBP من خلال الكثافة العالية للمتعضي).
- آمن بشكل عام أثناء الحمل (باستثناء الإيميبينيم [imipenem]/ السيلاستاتين [cilastatin]).

التأثيرات الجانبية Adverse effects

الارتكاسات الفورية الأرجية (متواسطة ب IgE) نادرة ولكنها مهددة للحياة. حوالي 90% من المرضى الذين يبلغون عن حساسية تجاه البنسلين لا يعانون من حساسية حقيقية متواسطة ب IgE. إنّ الارتكاسات الأخرى مثل الطفح الجلدي والحمى والتأثيرات الدموية (مثل انخفاض عدد الكريات البيضاء) عادة ما تتلو العلاج طويل الأمد (أكثر من أسبوعين). نسبة كبيرة من المرضى الذين لديهم كثرة وحيدات إنتانية يطورون طفحاً جلدياً إذا تم إعطاؤهم aminopenicillins؛ ذلك لا يعني وجود حساسية دائمة. إنّ العلاقة بين الحساسية للبنسلين والحساسية للسيفالوسبورين تعتمد على السيفالوسبورين المستخدم؛ إذ إنّ هناك تفاعل متصالب كبير مع الجيل الأول من السيفالوسبورينات، ولكن التفاعل المتبادل مع الجيل الثاني/ الثالث من السيفالوسبورينات أقل شيوعاً. ومع ذلك، يوصى بتجنب السيفالوسبورينات عند المرضى الذين لديهم حساسية تجاه البنسلين متواسطة ب IgE. من النادر حدوث تفاعل متصالب بين البنسلين والكاربابينيمات (carbapenems) (حوالي 1% عن طريق اختبار الجلد) ويمكن إعطاء الكاربابينيمات (carbapenems) إذا لم تكن هناك بدائل مناسبة مع توافر أدوات إنعاش مناسبة. إن aztreonam أحادي الباكتام هو β-lactam الأقل احتمالاً للتفاعل المتصالب عند المرضى الذين لديهم حساسية تجاه البنسلين.

الإطار 6.21 الصادات الحيوية من فئة البيتا – لاكتام.

Penicillins

- Natural penicillins: benzylpenicillin, phenoxymethylpenicillin
- Penicillinase-resistant penicillins: meticillin, flucloxacillin, nafcillin
- oxacillin
- Aminopenicillins: ampicillin, amoxicillin
- Carboxy- and ureido-penicillins: ticarcillin, piperacillin, temocillin

Cephalosporins

انظر الإطار 6.22

Monobactams

- Aztreonam

Carbapenems

- Imipenem, meropenem, ertapenem, doripenem

من الشائع حدوث إسهال واضطرابات في الجهاز الهضمي، كما يمكن مشاهدة التهاب الكبد الخفيف العكوس مع العديد من أنواع β-lactam. يمكن ملاحظة أشكال أكثر شدة من التهاب الكبد مع الفلوكلوكساسيللين (flucloxacillin) والأموكسيلاف (co-amoxiclav). قد يحدث قلة الكريات البيض ونقص الصفيحات وعيوب التخثر والتهاب الكلية الخلالي وزيادة الأذية الكلوية المتواسطة بالأمينوغليكوزيد (aminoglycoside). تم الإبلاغ عن حدوث اختلاجات واعتلال دماغي، خاصة مع الجرعات العالية بظل وجود

قصور كلوي. يحدث التهاب الوريد الخثاري عند حوالي 5% من المرضى الذين يتلقون بيتا لاكتام عن طريق الحقن.

التفاعلات الدوائية Drug interactions

يحدث التآزر عند المشاركة مع الأمينوغليكوزيدات (aminoglycosides) في المختبر. يقلل الأمبيسلين (Ampicillin) من التأثير البيولوجي لمانعات الحمل الفموية، كما تتأثر كامل الفئة بشكل كبير عند الإعطاء المتزامن للبروبينسيد (probenecid)، مما ينتج عنه زيادة بمقدار 2–4 أضعاف في ذروة التركيز المصلي.

البنسلينات Penicillins

البنسلينات الطبيعية فعالة في المقام الأول ضد المتعضيات إيجابية الغرام (باستثناء المكورات العنقودية، التي ينتج معظمها البنسليناز) والمتعضيات اللاهوائية. بقيت العقديات المقيحة حساسة للبنسلينات الطبيعية في جميع أنحاء العالم. وفقاً لشبكة مراقبة مقاومة مضادات الميكروبات الأوروبية (EARS-Net)، فإن انتشار عدم الحساسية للبنسلين عند العقديات الرئوية في أوروبا في عام 2014 تباينت بشكل كبير من 0% (قبرص) إلى 46.7% (رومانيا).

البنسلينات المقاومة للبنسليناز هي الدعامة الأساسية لعلاج الإنتانات بالعنقوديات المذهبة، بخلاف MRSA. على أية حال، تشير بيانات EARS-Net من عام 2014 إلى أن معدلات MRSA في أوروبا تختلف بشكل كبير من 0.9% (هولندا) إلى 56% (رومانيا).

يمتلك الأمينوبنسلين (Aminopenicillins) نفس طيف البنسلين الطبيعي، مع فعالية إضافية ضد الأمعائيات. يتمتع الأموكسيسيلين (Amoxicillin) بامتصاص فموي أفضل من الأمبيسيلين (ampicillin). لسوء الحظ، فإن مقاومة هذه العوامل منتشرة على نطاق واسع (57.1% من الإشريكية القولونية على مستوى أوروبا في 2014، تتراوح بين 34.7 – 73%)، لذلك لم تعد مناسبة للاستخدام التجريبي في حالات الإنتان بسلبيات الغرام. في العديد من المتعضيات، تكون المقاومة ناتجة عن إنتاج البيتا لاكتاماز، والذي يمكن التغلب عليه بإضافة مثبطات بيتا لاكتاماز (حمض الكلافولانيك أوالسولباكتام).

الكاربوكسيبينيسيلينات (Carboxypenicillins) (مثل التيكارسيلين [ticarcillin]) والإريدوبنسلين (ureidopenicillins) (مثل البيبراسيلين [piperacillin]) فعالة بشكل خاص ضد الكائنات سلبية الغرام، وخاصة الزوائف المقاومة للأمينوبنسلينات. يمكن إضافة مثبطات البيتا لاكتاماز لتوسيع نطاق نشاطها (على سبيل المثال البيبراسيلين – التازوباكتام). يشتق التيموسيللين (Temocillin) من التيكارسيلين (ticarcillin)؛ يمتلك نشاط جيد ضد الأمعائيات، بما في ذلك تلك التي تنتج أنزيمات ESBL، ولكنه يمتلك نشاطاً ضعيفاً ضد الزوائف الزنجارية والجراثيم سلبية الغرام.

السيفالوسبورينات والسيفاميسين Cephalosporins and cephamycins

السيفالوسبورينات هي عوامل واسعة الطيف. لسوء الحظ، يرتبط استخدامها بـ CDI. باستثناء ceftobiprole، ليس للمجموعة أي نشاط ضد المكورات المعوية. فقط السيفاميسينات لها نشاط مضاد للاهوائيات. يتم تعطيل جميع السيفالوسبورينات بواسطة ESBL. يتم ترتيب السيفالوسبورينات في "أجيال" (**الإطار 6.22**).

- تمتلك مركبات الجيل الأول نشاطاً ممتازاً ضد الكائنات إيجابية الغرام وبعض النشاط ضد سلبيات الغرام.
- أدوية الجيل الثاني تحتفظ بالنشاط ضد إيجابية الغرام ولكنها تزيد من النشاط ضد سلبيات الغرام. يكون السيفاميسين (Cephamycins) (مثل السيفوكسيتين [cefoxitin]) الموجود في هذه المجموعة، فعالاً ضد العصيات اللاهوائية سلبية الغرام.
- يعمل الجيل الثالث على تحسين الغطاء ضد سلبيات الغرام. بالنسبة للبعض (مثل السيفتازيديم [ceftazidime])، يتم تمديد هذا النشاط ليشمل الزوائف الزنجارية. يمتلك السيفوتاكسيم (Cefotaxime) والسيفترياكسون (ceftriaxone) نشاطاً ممتازاً ضد سلبيات

الإطار 6.22 السيفالوسبورينات

الجيل الأول

- Cefalexin, cefradine (oral)
- Cefazolin (IV)

الجيل الثاني

- Cefuroxime (oral/IV)
- Cefoxitin (IV)
- Cefaclor (oral)

الجيل الثالث

- Cefixime (oral)
- Ceftriaxone (IV)
- Cefotaxime (IV)
- Ceftazidime (IV)

الجيل الرابع

- Cefepime (IV)

الجيل الخامس

- Ceftobiprole (IV)
- Ceftaroline (IV)

الغرام ويحتفظان بنشاط جيد ضد العقديات الرئوية والعقديات الحالة للدم بيتا. يتم إعطاء السيفترياكسون (Ceftriaxone) مرة واحدة يومياً، وبالتالي فهوعامل مناسب للعلاج بمضادات الميكروبات عن طريق الوريد (بالحقن) في العيادات الخارجية (OPAT).

- تمتلك عوامل الجيل الرابع، على سبيل المثال cefepime، طيف نشاط واسع، بما في ذلك المكورات العقدية وبعض سلبيات الغرام، بما في ذلك الزوائف الزنجارية.
- عوامل الجيل الخامس، مثل ceftobiprole و ceftaroline، لها طيف نشاط مُحسَّن ضد العضيات إيجابية الغرام التي تتضمن MRSA، ولها أيضاً نشاط ضد الجراثيم سلبية الغرام؛ يكون البعض مثل ceftobiprole فعالاً ضد الزوائف الزنجارية.

أحادية الحلقة البيتالاكتامية Monobactams

Aztreonam هو monobactam الوحيد المتاح، وهوفعال ضد الجراثيم سلبية الغرام، باستثناء المتعضيات المنتجة لـ ESBL، كما أنه غير فعال ضد المتعضيات إيجابية الغرام أواللاهوائيات. يعطى فقط عن طريق الحقن، ويمكن استخدامه بأمان عند معظم المرضى المتحسسين تجاه البنسلين بخلاف المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه السيفتازيديم (ceftazidime)، والذي يشترك في سلسلة جانبية مشتركة مع الأزتريونام (aztreonam).

Carbapenems

تمتلك هذه العوامل الوريدية أوسع طيف من بين الصادات الحيوية من فئة البيتالاكتام، حيث أنها تغطي معظم الجراثيم الهامة سريرياً، بما في ذلك اللاهوائيات (مثل الإيميبينيم [imipenem] والميروبينيم [meropenem] والإرتابينيم [ertapenem]).

الصادات الحيوية من فئة الماكروليدات واللينكوساميد Macrolide and lincosamide antibiotics

الماكروليدات (مثل الإريثرومايسين [erythromycin]، الكلاريثرومايسين [clarithromycin] والأزيثرومايسين [azithromycin]) واللينكوزاميدات (مثل الكليندامايسين [clindamycin]) عوامل كابحة للجراثيم. ترتبط كلا الفئتين بنفس مكون الريبوسوم، لذلك لا يتم إعطاؤهما معاً. تستخدم الماكروليدات في حالات الإنتان بالليجيونيلا (Legionella) والميكوبلازما (Mycoplasma) والكلاميديا (Chlamydia) والبورديتيلا (Bordetella). يستخدم الأزيثرومايسين (azithromycin) بجرعة وحيدة/ شوط قصير لعلاج الإنتانات البولية التناسلية بالكلاميديا/ الميكوبلازما. يستخدم الكليندامايسين (clindamycin) في المقام الأول لإنتانات الجلد والأنسجة الرخوة والعظام والمفاصل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

الماكروليدات

- التوافر البيولوجي متغير (تتوفر المستحضرات الوريدية والفموية).
- تواتر الإعطاء: يتم إعطاء الإريثرومايسين 4 مرات يومياً، الكلاريثرومايسين مرتين يومياً، الأزيثرومايسين مرة واحدة يومياً.
- رابطة بروتينية عالية.
- تراكم ممتاز داخل الخلايا.

اللينكوساميدات (مثل الكليندامايسين)

- التوافر البيولوجي الفموي جيد.

- الطعام ليس له تأثير على الامتصاص.
- نفوذية جيدة في العظام/ المفاصل؛ نفوذية محدود في CSF.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

- اضطرابات الجهاز الهضمي، خاصة عند الشباب (الإريثرومايسين 30%).
- اليرقان الركودي مع إستولات الإريثرومايسين.
- تطاول فترة QT يمكن أن يسبب torsades de pointes (الفصل 16).
- الكليندامايسين يهيئ لـ CDI.

الأمينوغليكوزيدات والسبيكتينومايسين
Aminoglycosides and spectinomycin

تعتبر الأمينوغليكوزيدات فعالة بشكل رئيسي في الإنتانات بسلبيات الغرام، وبالتالي فهي تستخدم بشكل شائع في تدابير الإنتانات داخل البطن. تعتبر بعض الأمينوغليكوزيدات، على سبيل المثال الأميكاسين (amikacin)، مكونات مهمة في علاج MDR-TB. نظراً لأنها تعمل بشكل تآزري مع الصادات الحيوية من فئة β-lactam، يتم استخدامها في مشاركات لعلاج إنتانات الأغشية الحيوية، بما في ذلك التهاب الشغاف الإنتاني (infective endocarditis) وإنتانات زرع العظام. تسبب هذه الأدوية تهيج موضعي قليل جداً في مواقع الحقن واستجابات أرجية لا تذكر. يجب تجنب السمية الكلوية والأذنية من خلال مراقبة وظائف الكلية ومستويات الأدوية واستخدام نظم العلاج القصيرة. لا تخضع الأمينوغليكوزيدات لتأثير اللقاح وكلها تظهر تأثير ما بعد الصادات الحيوية.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

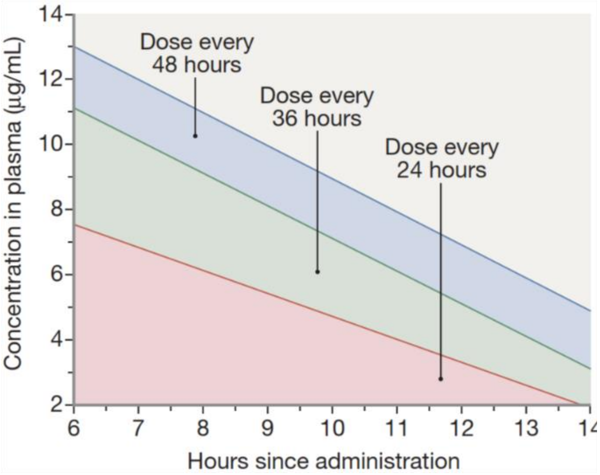
- الامتصاص الفموي ضئيل.
- محبة للماء، وبالتالي نفوذية ممتازة للسائل خارج الخلوي في تجاويف الجسم والسوائل المصلية.
- نفوذية خلوية ضعيفة جداً (باستثناء خلايا الشعر في القوقعة وخلايا القشرة الكلوية).
- نفوذية ضئيلة في CSF والقرنية وقد تتطلب إعطاء الدواء داخل القراب أثناء إنتانات الجراحة العصبية.
- ذروة المستويات البلازمية بعد 30 دقيقة من التسريب.
- مراقبة المستويات العلاجية المطلوبة.

جرعات الجنتامايسين Gentamicin dosing

- باستثناء بعض أشكال التهاب الشغاف (endocarditis) والحمل والحروق الشديدة والقصور الكلوي الانتهائي والمرضى الأطفال، يُعطى الجنتامايسين بجرعة 7 مغ/ كغ من وزن الجسم. يعتمد الفاصل الزمني المناسب للجرعة على تصفية الدواء ويتم تحديده بالرجوع إلى مخطط هارتفورد المعياري (الشكل 6.18).
- في التهاب الشغاف بالمكورات العقدية والمكورات المعوية، يتم استخدام الجنتاميسين مع العامل المنشط لجدار الخلية (عادة β-lactam)، لتوفير التآزر. الجرعات المعتادة هي 1 مغ/ كغ 2–3 مرات يومياً لالتهاب الشغاف بالمكورات المعوية و3 مغ/ كغ مرة واحدة يومياً لمعظم سلالات المكورات العقدية الفموية. المستويات المستهدفة قبل الجرعة وبعدها هي < 1 مغ/ لتر و3– 5 مغ/ لتر، على التوالي، عند تناول الجنتاميسين 3 مرات يومياً.
- عند عدم استخدامه وفقاً لنظام هارتفورد أولالتهاب الشغاف (endocarditis)، يتم إعطاء الجنتاميسين مرتين أوثلاث مرات يومياً بمعدل 3–5 مغ/ كغ/ يوم. المستويات المستهدفة قبل الجرعة وبعدها هي < 1 مغ/ لتر و5– 10 مغ/ لتر (7– 10 مغ/ لتر للكائنات الأقل حساسية، على سبيل المثال الزوائف الزنجارية)، على التوالي.
- بالنسبة للأمينوغليكوزيدات الأخرى، استشر التوجيهات المحلية.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

- السمية الكلوية (عادة ما تكون عكوسة) التي تزيد من حدتها عوامل أخرى سامة للكلية.
- تزداد احتمالية حدوث سمية أذنية (دائمة) عند كبار السن وذوي الطفرات الجينية المؤهبة في المتقدرات.
- الحصار العصبي العضلي بعد التسريب الوريدي السريع



الشكل 6.18 جرعات الأمينوغليكوزيدات باستخدام مخطط هارتفورد. يُستخدَم الرسم البياني لتحديد فترة الجرعة لجرعات تبلغ 7 ملغ من الجنتامايسين أوالتوبرامايسين، باستخدام قياسات مستويات الدواء في البلازما بعد 6- 14 من أول جرعة.

(تعززه حاصرات قنوات الكالسيوم والوهن العضلي الشديد ونقص مغنزيوم الدم).

السبيكتينومايسين Spectinomycin

مشابه كيميائياً للأمينوغليكوزيدات ويُعطى عن طريق الحقن العضلي، تم تطوير السبيكتينومايسين (Spectinomycin) لعلاج سلالات النيسريا البنية المقاومة للصادات الحيوية من فئة البيتالاكتام. لسوء الحظ، فإن مقاومة السبيكتينومايسين شائعة جداً. استطبابه الوحيد هوعلاج التهاب الإحليل بالمكورات البنية أثناء الحمل أولدى المرضى الذين لديهم حساسية تجاه البيتالاكتام.

الكينولونات والفلوروكينولونات Quinolones and fluoroquinolones

تعتبر عوامل فعالة مبيدة للجراثيم وجيدة التحمل بشكل عام. تمتلك الكينولونات فقط نشاط ضد سلبيات الغرام، في حين تعتبر الفلوروكينولونات عوامل واسعة الطيف (الإطار 6.23). يمتلك السيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin) نشاطاً مضاداً للزوائف؛ إلا أنّ المقاومة تظهر بسرعة. في عام 2014، أظهرت المراقبة الأوروبية أن مقاومة الإشريكيا القولونية للفلوروكينولونات تراوحت بين 7.8% (آيسلندا) و46.4% (قبرص). تستخدم الكينولونات والفلوروكينولونات لعلاج مجموعة متنوعة من الإنتانات الشائعة، بما في ذلك إنتانات السبيل البولي وذات الرئة والحالات الأقل شيوعاً مثل MDR-TB.

الإطار 6.23 الكينولونات والفلوروكينولونات

العامل	طريقة الإعطاء	الطيف النموذجي لمضاد الميكروبات
Quinolones		
Nalidixic acid	فموي	العصيات المعوية سلبية الغرام (وليس الزائفة الزنجارية)
Fluoroquinolones		
Ciprofloxacin	فموي/ وريدي	العصيات المعوية سلبية الغرام، الزائفة الزنجارية، المستدمية النزلية، العوامل المرضة التنفسية "غير النمطية" *
Norfloxacin	فموي	
Ofloxacin	فموي/ وريدي/ موضعي	
Levofloxacin (L-isomer of Ofloxacin)	فموي/ وريدي	المستدمية النزلية، المكورات الرئوية، العوامل الممرضة التنفسية "غير النمطية" *
Moxifloxacin	فموي	المكورات الرئوية، العنقوديات المذهبة، العوامل الممرضة التنفسية "غير النمطية" *، المتفطرات واللاهوائيات

* تشمل العوامل الممرضة "غير النمطية" الليجونيلا والمفطورات الرئوية. الفلوروكينولونات لها نشاط متغير ضد المتفطرة السلية والمتفطرات الأخرى.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يُمتص بشكل جيد بعد الإعطاء الفموي، ولكنه يتأخر مع الطعام ومضادات الحموضة وكبريتات الحديدي والفيتامينات المتعددة.
- حجم الانتشار واسع؛ التراكيز النسيجية ضعف تلك الموجودة في المصل.
- نفوذية جيد داخل الخلايا، مع التركز في البالعات.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

- التأثيرات الجانبية المعدية المعوية عند 1 – 5%.
- ارتكاسات جلدية نادرة (سمية ضوئية).
- التهاب الأوتار وتمزق وتر آشيل، خاصة عند كبار السن.
- تأثيرات الجهاز العصبي المركزي (الهذيان، الرعاش، الدوخة، النوبات العرضية بنسبة 5–12%)، خاصة عند كبار السن.
- يقلل من تصفية الكزانثين (xanthines) والثيوفيلين (theophyllines)، مما يمكن أن يسبب الأرق ويزيد احتمال حدوث النوبات.
- تطاول فترة QT على ECG، اضطرابات النظم.
- يرتبط استخدام السيبروفلوكساسين (Ciprofloxacin) باكتساب MRSA وظهور النوع الربيي للمطثية الصعبة الفصل 11.

البتيدات السكرية Glycopeptides

تكون البيبتيدات السكرية (Vancomycin و teicoplanin) فعالة ضد المتعضيات إيجابية الجرام فقط، وتستخدم ضد MRSA والمكورات المعوية المقاومة للأمبيسيلين. تظهر بعض المكورات العنقودية والمكورات المعوية حساسية أومقاومة متوسطة. يجب تقييد استخدام Vancomycin للحد من ظهور السلالات المقاومة. teicoplanin غير متوفر في جميع البلدان. لا يتم امتصاص أي من العقارين بعد إعطاءه عن طريق الفم، ولكن يتم استخدام Vancomycin عن طريق الفم لعلاج CDI.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

Vancomycin

- تعطى عن طريق التسريب الوريدي البطيء، يكون التوزيع النسيجي جيداً ونصف العمر قصيراً.
- يدخل CSF فقط في حالة وجود التهاب وقد يتطلب إعطاءه داخل القراب أثناء إنتانات الجراحة العصبية.
- يوصى بالمراقبة العلاجية للفانكومايسين الوريدي للحفاظ على مستويات ما قبل الجرعة > 10 مغ/ لتر (15– 20 مغ/ لتر في حالات الإنتانات الخطيرة بالمكورات العنقودية).

Teicoplanin

- يسمح نصف العمر الطويل بإعطاء الجرعة مرة واحدة في اليوم.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

- يؤدي إطلاق الهيستامين بسبب تسريب الفانكومايسين السريع إلى حدوث ارتكاس "الرجل الأحمر" (نادر مع المستحضرات الحديثة).
- السمية الكلوية نادرة ولكنها قد تحدث مع الاستخدام المتزامن للأمينوغليكوزيدات، وكذلك السمية الأذنية.
- يمكن أن يسبب التيكوبلانين طفحاً جلدياً وتشنجاً قصبياً وفرط حمضات وتأق.

البيبتيدات الشحمية Lipopeptides

الدابتومايسين (Daptomycin) هوببتيد شحمي حلقي يمتلك نشاطاً مبيداً للجراثيم ضد المتعضيات إيجابية الغرام (بما في ذلك MRSA وGRE) وليس سلبيات الغرام. لا يتم امتصاصه عن طريق الفم، ويستخدم عن طريق الوريد لعلاج الإنتانات إيجابية الغرام، مثل إنتانات الأنسجة الرخوة والتهاب الشغاف الإنتاني بالعنقوديات المذهبة. الدابتومايسين غير فعال في علاج ذات الرئة المكتسبة في المجتمع. يمكن أن يترافق العلاج مع زيادة مستويات الكرياتين كيناز وذات الرئة بالحمضات.

البوليميكسينات Polymyxins

الكوليستين (Colistin) هوصاد حيوي بوليميكسيني يربط ويعطل غشاء الخلية الخارجي للجراثيم سلبية الغرام، بما في ذلك الزوائف الزنجارية و Acinetobacter baumannii. زاد استخدامه مع ظهور وانتشار الجراثيم سلبية الجرام متعددة المقاومة، بما في ذلك CPEs. يمكن إعطاؤه بشكل فموي أو وريدي أو عن طريق الإرذاذ. تشمل التأثيرات الجانبية الكبيرة السمية العصبية مثل اعتلال الدماغ والسمية الكلوية.

مناهضات حمض الفوليك Folate antagonists

هي مضادات جراثيم قاتلة للجراثيم. يشيع استخدام مشاركة السلفوناميد (sulphonamide) وإما التريميثوبريم (trimethoprim) أوالبيريميثامين (pyrimethamine)، والذي

يتداخل مع خطوتين متتاليتين في المسار الاستقلابي. تشمل التركيبات المتاحة التريميثوبريم (trimethoprim)/ السلفاميثوكسازول (sulfamethoxazole) (كوتريموكسازول) والبيريميثامين (pyrimethamine) مع إما السلفادوكسين (sulfadoxine) (يستخدم لعلاج الملاريا) أوالسلفاديازين (sulfadiazine) (يستخدم في داء المقوسات). يعتبر الكوتريموكسازول (Co-trimoxazole) الخط العلاجي الأول للإنتان بالمتكيسة الرئوية، وهوالخط العلاجي الثاني لعلاج والوقاية من السعال الديكي، كما يستخدم لمجموعة متنوعة من الإنتانات، مثل العنقوديات المذهبة. يستخدم الدابسون (Dapsone) لعلاج الجذام (مرض هانسن) وللوقاية من داء المقوسات (toxoplasmosis) والمتكيس الرئوي (pneumocystis) عندما لا يتحمل المرضى بقية الأدوية. يجب إعطاء حمض الفوليك لمنع تثبيط نقي العظم إذا تم استخدام هذه الأدوية على المدى الطويل أو بشكل لا مفر منه في بداية الحمل.

الحرائك الدوائية Pharmacokinetics

- يمتص جيداً عن طريق الفم.
- السلفوناميدات مادة محبة للماء، جيدة التوزع في السائل خارج الخلية.
- Trimethoprim محبة للدهون مع تراكيز نسيجية عالية.

التأثيرات الجانبية Adverse effects

- Trimethoprim جيد التحمل بشكل عام، مع وجود القليل من التأثيرات الجانبية.
- قد تسبب السلفوناميدات والدابسون انحلال الدم في عوز الغلوكوز – 6 – فوسفات ديهيدروجيناز (ص. 948).
- تسبب السلفوناميدات والدابسون ارتكاسات جلدية وجلدية مخاطية، بما في ذلك متلازمة ستيفنز جونسون ومتلازمة الدابسون (طفح جلدي، حمى، واعتلال عقد لمفية).
- يسبب الدابسون ميتهيموغلوبينيّة الدّم methaemoglobinaemia (الفصل 7) واعتلال عصبي محيطي.

التتراسيكلينات والجليسيلسيكلينات

من هذا الصنف الرئيسي للصادات الحيوية، تظهر الأدوية الأحدث الدوكسيسيكلين والمينوسكلين امتصاص وتوزيع أفضل من الأدوية القديمة. العديد من المكورات العقدية والبكتيريا سلبية الغرام مقاومة الآن، ويعود ذلك جزئياً إلى استخدامها في الحيوانات (وهو أمر محظور في أوروبا). يستطب التتراسكلين في أنواع الميكوبلازما، الكلاميديا ، الريكتسيا، والكوكسيلا، والبارتونيلا، والبوريليا، والملتوية البوابية، واللولبية الشاحبة والالتهابات الفطرية اللانمطية. يمكن أيضاً استخدام التتراسيكلين للوقاية من الملاريا.

حركية الدواء

- أفضل امتصاص بالطريق الفموي يكون في حالة الصيام (يتم امتصاص الدوكسيسيكلين بنسبة 100٪ ما لم ترتفع حموضة المعدة) ويتم تثبيط الامتصاص بواسطة الكاتيونات، على سبيل المثال الكالسيوم أو الحديد، والتي لا ينبغي أن تؤخذ في نفس الوقت.

التأثيرات الضائرة

- جميع التتراسيكلينات ماعدا الدوكسيسيكلين يمنع استعمالها في حالات الفشل الكلوي.
- الدوخة مع مينوسكلين.
- يتسبب الارتباط بالأيونات المعدنية في العظام والأسنان في تغير اللون (يتم تجنبها في الأطفال والحمل) ونقص تنسج المينا.
- التهاب المريء/تقرحات المريء مع الدوكسيسيكلين.
- تفاعلات جلدية سامة ضوئية.

Glycylcyclines (tigecycline)

لقد أدى التعديل الكيميائي للتيتراسيكلين إلى إنتاج tigecycline، وهو مضاد حيوي واسع الطيف يستخدم بالحقن فقط مع نشاط ضد العضيات المقاومة إيجابية الغرام وسلبية الغرام، مثل MRSA وESBL (ولكن باستثناء الزوائف Pseudomonas spp). أظهرت إعادة تحليل بيانات التجربة معدل وفيات زائدة بعد العلاج بالتيجيسيكلين على عكس المضادات الحيوية المقارنة، لذلك يجب استخدام التيجيسيكلين فقط عندما يكون هناك تقييم كافٍ للمخاطر مقابل الفائدة.

النتروإيميدازول Nitroimidazoles

النتروإيميدازول Nitroimidazoles فعّالة جداً ضد الجراثيم اللاهوائية، وخاصة العصوانيات الهشة Bacteroides fragilis وC. المطثيات الصعبة وClostridium spp. لديهم أيضاً فعالية كبيرة مضادة للأوالي ضد الأميبات والجيارديا اللمبلية.

الحرائك الدوائية

- يمتص بشكل كامل تقريباً بعد تناوله عن طريق الفم (60٪ بعد الإعطاء عن طريق المستقيم).
- توزيعه جيد، وخاصة للدماغ وCSF.
- آمن في الحمل.

التأثيرات الضارة

- طعم معدني (يعتمد على الجرعة).
- القيء الشديد إذا تم تناوله مع الكحول – "مضاد استطباب".
- اعتلال الأعصاب المحيطية مع الاستخدام لفترات طويلة.

الفينيكولات

الكلورامفينيكول هو المثال الوحيد في الاستخدام السريري. في البلدان المتقدمة، يُستخدم بشكل خاص في حالات الخمج الشديد والمهدد للحياة عندما تكون المضادات الحيوية الأخرى إما غير متوفرة أو غير عملية، إلى حد كبير بسبب المخاوف بشأن السمية. وهو مثبط للجراثيم في معظم الكائنات الحية ولكنه على ما يبدو مبيد للجراثيم كجرثومة المستدمية النزلية والعقديات الرئوية والنيسرية السحائية. له طيف واسع جداً من النشاط ضد الكائنات الحية الهوائية واللاهوائية، اللولبيات، الريكتسيا، الكلاميديا وأنواع الميكوبلازما. إنه يتنافس مع الماكروليدات واللينكوساميدات في مواقع الارتباط الريبوزومية، لذلك لا ينبغي استخدامه مع هذه العوامل. الآثار الضائرة الكبيرة ومنها متلازمة "الطفل الرمادي" عند الرضع (زرقة واضطراب الدورة الدموية بسبب عدم القدرة على اقتران الدواء وإفراز الشكل الفعال في البول)؛ تثبيط نقي العظم المعتمد على الجرعة القابل للعكس عند البالغين الذين يتلقون جرعات تراكمية عالية؛ وفقر الدم اللاتنسجي الوخيم في 1 من كل 25000–40000 حالة تعرض (لا علاقة لها بالجرعة أو مدة العلاج أو طريق الإعطاء).

اوكسازوليدينون Oxazolidinones

من أمثلتها لينزوليد Linezolid وتيديزوليد tedizolid وفعالة جداً ضد إيجابيات الغرام أي أنها تستخدم غالباً لعلاج التهابات الجلد والأنسجة الرخوة. يمكن استخدامها أيضاً في الأخماج التي تسببها الجراثيم إيجابية الغرام المقاومة، بما في ذلك MRSA وGRE. قد يكون التدبير فموياً أو عن طريق الوريد. تشمل التأثيرات الضائرة الشائعة للينزوليد اضطراب الجهاز الهضمي الخفيف وتغير لون اللسان. يمكن أن يحدث خلل التنسج النقوي والاعتلال العصبي المحيطي والبصري مع الاستخدام المطول. يحتوي Linezolid على فعالية مثبطة للأوكسيداز أحادي الأمين (MAOI)، ويجب تجنب العلاج بالمشاركة مع مثبطات MAOIs الأخرى أو مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين، لأن هذا قد يؤدي إلى حدوث "متلازمة السيروتونين".

عوامل أخرى مضادة للجراثيم

حمض الفوسيديك

هذا المضاد الحيوي، الفعال ضد الجراثيم إيجابية الغرام، متوفر في تركيبات وريدية أو فموية أو موضعية. قابل للذوبان في الدهون ويوزع بشكل جيد على الأنسجة. فعاليته المضادة للبكتيريا لا يمكن التنبؤ بها فهو يستخدم في تركيبة عادةً مع البنسلينات المضادة للمكورات العنقودية، أو MRSA مع الكليندامايسين أو الريفامبيسين. ويتداخل مع مشتقات الكومارين وموانع الحمل الفموية.

نيتروفورانتوين Nitrofurantoin

هذا الدواء له تصفية كلوية سريعة للغاية وهو فعال ضد الجراثيم الهوائية سلبية الغرام وإيجابية الغرام، بما في ذلك المكورات المعوية. يتم استخدامه فقط لعلاج أخماج المسالك البولية، حيث يكون آمناً بشكل عام أثناء الحمل والطفولة. ومع ذلك، مع العلاج المطول، يمكن أن يسبب ارتشاح الحمضات في الرئة، والحمى، والتليف الرئوي، والاعتلال العصبي

المحيطي، والتهاب الكبد وفقر الدم الانحلالي، لذلك يجب موازنة استخدامه بعناية ضد المخاطر.

فيداكسوميسين Fidaxomicin

الفيداكسوميسين مثبط لتخليق الحمض النووي الريبي، واستخدِم لعلاج CDI في عام 2012. في CDI غير الحاد لن يكون أقل فعالية من فانكومايسين عن طريق الفم ويرتبط بمعدل نكس أقل. لم يتم تقييم فعاليتها في CDI شديدة.

فوسفوميسين Fosfomycin

يعمل عن طريق تثبيط تخليق جدار الخلية. فعال ضد الجراثيم سلبية الغرام وأيضاً إيجابية الغرام ويمكن أن يظهر تآزراً في المختبر ضد MRSA عند دمجه مع مضادات الميكروبات الأخرى. يتم استخدامه لعلاج التهابات المسالك البولية ولكن يمكن استخدامه في حالات أخرى ضد الجراثيم المقاومة المتعددة.

الصادات الجرثومية

الإيزونيازيد

إيزونيازيد قاتل للجراثيم في حال كانت متكاثرة ومثبط bacteriostatic للجراثيم غير المتكاثرة. يتم تفعيله بواسطة mycobacterial catalase-peroxidase (KatG) ويثبط منتج جين InhA، وهو اختزال يشارك في تخليق حمض الميكوليك. تؤدي الطفرات في KatG أو InhA إلى مقاومة الايزونيازيد، والتي تم الإبلاغ عنها في 15٪ من حالات الإصابة بالمتفطرة السلية M. tuberculosis على مستوى العالم في عام 2013. يمتص Isoniazid جيداً عن طريق الفم ويتم استقلابه بالأستلة في الكبد. الآثار الجانبية الرئيسية هي التهاب الكبد، والاعتلال العصبي (يتم تخفيفه عن طريق الاعطاء المشترك للبيريدوكسين) وتفاعلات فرط الحساسية.

الريفامبيسين

يثبط الريفامبيسين بوليميراز الحمض النووي الريبي المعتمد على الحمض النووي DNAوهو قاتل للجراثيم المتكاثرة. كما أنه فعّال في البؤر النخرية، حيث تكون المتفطرات في مستويات منخفضة من التكاثر، وبالتالي فهي مهمة في التعقيم وتحويل البلغم من سلبي الى ايجابي. غالباً ما تتضمن المقاومة الوحدة الفرعية β لبوليميراز الحمض النووي الريبي وغالباً ما تحدث مع السل المقاوم للأدوية المتعددة المقاوم للايزونيازيد. يُمتص الريفامبيسين جيداً عن طريق الفم. يتم استقلابه في الكبد عن طريق نظام السيتوكروم P450 الميكروسومي وهو أحد المحرضات الأكثر فاعلية للعديد من الإنزيمات المتشابهة P450، لذلك فهو يخضع لتفاعلات دوائية واسعة. تشمل الآثار الجانبية الشائعة التهاب الكبد والأعراض الشبيهة بالإنفلونزا وتفاعلات فرط الحساسية. من المتوقع حدوث تلون برتقالي في البول وإفرازات الجسم.

البيرازيناميد Pyrazinamide

آلية عمل بيرازيناميد غير محددة بشكل كامل ولكنها تتضمن تثبيط الانزيم المصنع للأحماض الدهنية والترجمة العابرة الريبوسومية. غالباً ما يكون Pyrazinamide مثبطاً للجراثيم ولكنه يمكن أن يكون مبيداً للجراثيم وهو فعال ضد الجراثيم شبه الهاجعة في بيئة منخفضة الحموضة. المقاومة الأولية نادرة ولكن سلالات السل المقاوم للأدوية المتعددة غالباً ما تكون مقاومة للبيرازيناميد والمقاومة الذاتية هي سمة من سمات سلالات المتفطرة البقريّة. يمتص Pyrazinamide جيداً عن طريق الفم ويتم استقلابه في الكبد. تشمل الآثار الجانبية الغثيان والتهاب الكبد وارتفاع حمض البول اللاعرضي والألم عضلي.

الإيثامبوتول

صاد جرثومي يثبط ترانسفيراز أرابينوسيل، الذي يشارك في تخليق أرابينوغالاكتان، وهو أحد مكونات جدار خلية المتفطرة. تظهر المقاومة عادة عند وجود مقاومة لعوامل أخرى مضادة للجراثيم، على سبيل المثال في سلالات السل المقاوم للأدوية المتعددة. يتم امتصاصه عن طريق الفم، ولكن على عكس عوامل الخط الأول الموصوفة أعلاه، فإن اختراقه للسائل الدماغي الشوكي ضعيف ويطرح عن طريق الكلى. التأثير الجانبي الرئيسي هو التهاب العصب البصري مع فقدان تمييز اللون الأحمر والأخضر وضعف حدة البصر. يمكن أن يسبب أيضاً التهاب كبد.

الستربتومايسين

أمينوغليكوزيد آلية عمله وآثاره الجانبية مشابهة لتلك الخاصة بأمينوغليكوزيدات أخرى. يُعطى حقناً عضلياً.

العوامل الأخرى المضادة للتدرن

عوامل الخط الثاني المستخدمة في سلالات MDR أو XDR تشمل أمينوغليكوزيد (أميكاسين، كابريوميسين أو كاناميسين) والفلوروكينولونات (موكسيفلوكساسين أو ليفوفلوكساسين)، التي تمت مناقشتها أعلاه. عوامل الخط الثاني الثابتة الأخرى التي يتم تناولها عن طريق الفم هي السيكلوسيرين (الذي يسبب آثاراً جانبية عصبية)؛ إيثيوناميد أو بروثيوناميد (وهما غير فعالين مع مقاومة جين InhA ولكن لهما اختراق جيّد للسائل الدماغي الشوكي؛ وتشمل الآثار الجانبية اضطرابات الجهاز الهضمي والسمية الكبدية والسمية العصبية)؛ وحمض بارامينوساليسيليك (الذي يسبب الطفح الجلدي واضطراب الجهاز الهضمي). يمكن أيضاً استخدام لينزوليد Linezolid وله اختراق جيّد في CSF، كما يتم وصف الميروبينم Meropenem مع كو–أموكسيكلاف co-amoxiclav أحياناً. تشمل الأدوية الجديدة المطورة من أجل السل الشديد المقاومة للأدوية delamanid و bedaquiline؛ وتشمل آثارها الضارة تطاول QT وعدم انتظام ضربات القلب. ولذلك فإن إعطاءها المشترك مع عوامل أخرى لها نفس الآثار الجانبية (مثل الفلوروكينولونات) تتطلب تقييماً دقيقاً للمخاطر.

كلوفازيمين

يستخدم كلوفازيمين ضد المتفطرة الجذامية والسلالات المقاومة للمتفطرة السلية. قد يتضمن أسلوب عملها تحريض الشدة التأكسدية وهو مبيد ضعيف للجراثيم. الامتصاص عن طريق الفم متغير ويُطرح في الصفراء. تشمل الآثار الجانبية اضطراب الجهاز الهضمي، وجفاف العينين والجلد، وتصبغ الجلد، وخاصة أصحاب الجلد المصطبغ.

الادوية المضادة للفطور

انظر **الإطار 6.24**

6.24 الأدوية المضادة للفطور

الدواء	طريق التطبيق	الطيف المضاد للفطور ذو المردود السريري
الايميدازول		
ميكونازول		
ايكونازول	موضعي	المبيضات الجلدية
كلوتريمازول		
كيتوكونازول	موضعي–فموي	ملاسيزية جلدية والورم الفطري
تريازولات		
فلوكوونازول	فموي–وريدي	خمائر (المبيضات والمستخفيات)
اتراكونازول	فموي–وريدي	خمائر – الفطور الجلدية وثنائية الشكل والرشاشيات
فوريكونازول	فموي–وريدي	الخمائر ومعظم الفطور الخيطية (تتضمن الفطور العفنية)
بوزاكونازول	فموي–وريدي	الخمائر والعديد من الفطور الخيطية (تتضمن الفطور العفنية)
ايزافوكونازول	فموي–وريدي	الخمائر والعديد من الفطور الخيطية (تتضمن الفطور العفنية متغيرة النشاط)
ايكنوكاندين		
اندولافونجين		المبيضات والرشاشيات (ليس لها فعالية ضد المستخفيات والفطور العفنية)
كاسبوفونجين	وريدي فقط	
ميكافونجين		
بوليئات		
امفوتيريسين ب	وريدي	الخمائر ومعظم الفطور ثنائية الشكل والخيطية (متضمنة الفطور العفنية)
نيستاتين	موضعي	
أخرى		
5- فلوروسيتوزين	فموي–وريدي	خمائر
غريزوفولفين	فموي	الفطور الجلدية
تيربينافين	موضعي–فموي	الفطور الجلدية

مركبات الآزول المضادة للفطور

تمنع الأزولات (إيميدازول وتريازول) تخليق إرغوستيرول، وهو أحد مكونات غشاء الخلية الفطرية. تختلف الآثار الجانبية ولكنها تشمل اضطراب الجهاز الهضمي والتهاب الكبد والطفح

الجلدي. الآزولات عبارة عن مثبطات لإنزيمات السيتوكروم P450، لذلك تميل إلى زيادة مستويات أدوية السيتوكروم P450 المستقلبة.

إيميدازول

إنّ الميكونازول وإيكونازول وكلوتريمازول وكيتوكونازول سامة نسبياً وبالتالي تُستخدم موضعياً. يستخدم كلوتريمازول على نطاق واسع لعلاج الالتهابات الفطرية السطحية. يستخدم الترايازول جهازياً لأنه أقل سمية.

الترايازول Triazoles

يعتبر فلوكونازول Fluconazole فعالاً ضد فطور (المبيضات البيضCandida والمستخفيات Cryptococcus spp.) وله عمر نصفي طويل (حوالي 30 ساعة) وهامش أمان ممتاز. هذا الدواء قابل للذوبان في الماء بدرجة عالية ويوزع على نطاق واسع إلى جميع مواقع وأنسجة الجسم، بما في ذلك السائل الدماغي الشوكي. الإيتراكونازول محب للدهون وينتشر على نطاق واسع، بما في ذلك أظافر القدمين والأظافر. اختراقه للسائل الدماغي الشوكي ضعيف. الامتصاص الفموي جيّد لكنه متغيّر، لذا يلزم مراقبة الجرعة العلاجية المطلوبة. يتم امتصاص فوريكونازول Voriconazole بشكل جيّد عن طريق الفم ولكن التباين في المستويات يتطلب مراقبة الجرعات العلاجية. يستخدم بشكل رئيسي في داء الرشاشيات (ص 596). تشمل الآثار الجانبية الحساسية للضوء والتهاب الكبد والتسمم الشبكي العابر. يعتبر كل من بوزاكونازول Posaconazole وإيزافوكونازول isavuconazole من الأزولات واسعة الطيف، مع فعالية ضد المبيضات البيض Candida spp والرشاشيات Aspergillus spp. وبعض الفُطار العفني. إيزافوكونازول ليس أقل شأناً من فوريكونازول في تدبير داء الرشاشيات الغازية ويمكن اعتباره بديلاً عندما لا يستجيب مع فوريكونازول.

إيكينوكاندين Echinocandins

يثبط إيكينوكاندين اصطناع 1،3-β-جلوكان في جدار الخلية الفطرية. يملك القليل من الآثار السلبية الكبيرة. يتم استخدام Caspofungin و anidulafungin و micafungin لعلاج داء المبيضات الجهازي، كما يستخدم الكاسبوفنجن في داء الرشاشيات.

البوليئنات Polyenes

يسبب الأمفوتيريسين ب ديكوسيكولات Amphotericin B deoxycholate (AmB) موت الخلايا عن طريق الارتباط بالأرغوستيرول ergosterol وإتلاف الغشاء السيتوبلازمي الفطري. تم استبدال استخدامه في البلدان الغنية بالموارد إلى حد كبير بعوامل أقل سمية. تستخدم مرة واحدة يومياً لطول عمرها النصفي. اختراق السائل الدماغي الشوكي ضعيف. تشمل التأثيرات الضائرة فرط الحساسية العاجل والتفاعلات الأخرى المرتبطة بالتسريب والسمية الكلوية. قد تكون السمية الكلوية كافية ليستطب التحال وتحدث في معظم المرضى الذين يتناولون جرعات كافية. يمكن تخفيفه عن طريق التسريب المصاحب لمحلول ملحي عادي. تحدث السمية الكلوية التي لا رجعة فيها مع الجرعات التراكمية الكبيرة من AmB.

يمتلك النيستاتين طيفاً مماثلاً لـAmB في الفعالية المضاد للفطريات. سميته تقصره على الاستخدام الموضعي، على سبيل المثال في داء المبيضات الفموي والمهبلي.

تم تطوير تركيبات دهنية للأمفوتريسين لتقليل سمية AmB واستبدلت AmB deoxycholate في العديد من المناطق. وهي تتكون من AmB مغلف بالجسيمات الشحمية (liposomal AmB، L-AmB) أو معقد مع الفوسفوليبيدات (AmB lipid complex، ABLC). يصبح الدواء فعالاً عند الانفصال عن مكونه الدهني. تتشابه التأثيرات الضائرة مع تأثيرات AmB deoxycholate، ولكنها أقل تكراراً منها، والفعالية مماثلة. تستخدم التركيبات الدهنية من AmB في الأمراض الفطرية الغازية، كعلاج تجريبي في المرضى الذين يعانون من الحمى قليلة العدلات، وكذلك في داء الليشمانيات الحشوي (الفصل 11).

عوامل أخرى مضادة للفطريات

الفلوسيتوزين Flucytosine

٥-فلوروسيتوزين (5-fluorocytosine) له نشاط خاص ضد

الفطور. عند استخدامه كعلاج وحيد، تتطور المقاومة المكتسبة بسرعة، لذلك يجب أن يتم تناولها مع دواء مضاد للفطور آخر. تشمل التأثيرات الضائرة تثبيط نقي العظم واضطراب الجهاز الهضمي والتهاب الكبد.

غيرزوفولفين Griseofulvin

تم استبدال Griseofulvin إلى حد كبير بتيربينافين وإيتراكونازول لعلاج الأخماج الفطرية الجلدية، باستثناء الأطفال، حيث تبقي هذه الأدوية غير مرخصة إلى حد كبير. يتم ترسيبه في خلايا سلائف الكيراتين، والتي تصبح مقاومة للغزو الفطري.

تيربينافين Terbinafine

يتوزع Terbinafine بتركيز عالٍ في الزهم والجلد، مع عمر نصف يزيد عن أسبوع. يتم استخدامه موضعياً للالتهابات الجلدية والفموية الفطرية. التأثير الضار الرئيسي هو السمية الكبدية (حوالي 1: 50000 حالة). لا ينصح بتيربينافين للأمهات المرضعات.

الأدوية المضادة للفيروسات

تشفى معظم الأخماج الفيروسية لدى الأفراد المؤهلين مناعياً بشكل عفوي. الأدوية المضاد للفيروسات متوفرة لعدد محدود من الأخماج فقط (**الإطار 6.25**).

الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية

هذه الأدوية التي تستخدم في الغالب ضد فيروس نقص المناعة البشرية المكتسب، تمت مناقشتها في.

الأدوية المضادة لفيروس الحلأ

أسيكلوفير وفالاسيكلوفير وبينسيكلوفير وفامسيكلوفير.

امتصاص الأسيكلوفير سيء فموياً. يتم تحقيق مستويات أفضل عن طريق الوريد أو عن طريق استخدام عقار فالاسيكلوفير. فامسيكلوفير Famciclovir دواء أولي لبينسيكلوفير. يتم التوسط في المقاومة بواسطة TK الفيروسي أو طفرات البلمرة. يسمح التعديل الكيميائي للغانسيكلوفير Ganciclovir بالفسفرة التفضيلية بواسطة بروتين كيناز الفيروس المضخم للخلايا (CMV) وفيروسات الهربس الأخرى (مثل فيروس الهربس البشري 6/7 (HHV)) وبالتالي تثبيط أكبر لبوليميراز الحمض النووي، ولكن على حساب زيادة السمية. يتم إعطاء Ganciclovir عن طريق الوريد أو كدواء أولي (valganciclovir) عن طريق الفم.

سيدوفوفير Cidofovir

يثبط بوليميراز الحمض النووي الفيروسي مع نشاط قوي ضد CMV، بما في ذلك CMV المقاوم لل ganciclovir. كما أن له فعالية ضد فيروس الهربس البسيط المقاوم للأسيكلوفير (HSV) وفيروس الحماق النطاقي (VZV)، وHHV6 وأحياناً الفيروسات الغدية أو فيروس الجدري أو فيروس الورم الحليمي أو فيروس الورم المتعدد، ويمكن استخدامه لعلاج هذه الأخماج لدى مثبطي المناعة.

فوسكارنت Foscarnet

وهو مضاهئ للبيروفوسفات غير العضوي يعمل كمثبط غير تنافسي لـ HSV أو VZV أو HHV6 / 7 أو CMV DNA polymerase. لا يتطلب الأمر فسفرة كبيرة داخل الخلايا وبالتالي قد تكون فعالة عندما تكون مقاومة فيروس الهربس البسيط أو الفيروس المضخم للخلايا ناتجة عن الفسفرة الدوائية المتغيرة. لديه اختراق متغير لل CSF.

الأدوية المضادة للإنفلونزا

زاناميفير Zanamivir واوسلتاميفير oseltamivir

هذه الأدوية تثبط مستضدات نورامينيداز الإنفلونزا A وB، وهو أمر ضروري لإطلاق الفيروس من الخلايا المصابة (انظر **الشكل 6.2**). يتم استخدامها في علاج الانفلونزا والوقاية منها. يؤدي التدبير في غضون 48 ساعة من ظهور المرض إلى تقليل مدة الأعراض بحوالي 1–1.5 يوم. في المملكة المتحدة، يقتصر استخدامها بشكل أساسي على

6.25 مضادات الفيروسات

الدواء	طرق استعماله	الاستطباب	التأثيرات الجانبية الشائعة
علاج الفيروسات القهقرية			
(ART الفصل 12)	فموي	الخمج بال HIV (يتضمن الايدز)	اعراض عصبية مركزية، فقر دم حثل شحمي
الادوية المضادة لفيروسات الحلأ			
أسيكلوفير	موضعي/فموي/وريدي	داء المنطقة الجدري (خاصة عند المثبطين مناعيا) أخماج الحلأ البسيط: التهاب الدماغ (حصرا وريدي) السبيل التناسلي–فموي–عيني	نادرة التهاب الكبد–الاعتلال الكلوي والسمية العصبية الناكسة نادرة
فالاسيكلوفير	فموي	داء المنطقة الحلأ البسيط	مثل الاسيكلوفير
فامسيكلوفير	فموي	داء المنطقة الحلأ البسيط (تناسلي)	مثل الاسيكلوفير
بينسيكلوفير	موضعي	الحلأ الابسيط القطني	حساسية موضعية
غانسيكلوفير	وريدي	العلاج والوقاية من CMV عند مثبطي المناعة	اعراض معدية معوية–اعتلال كبدي–سمية عصبية–اعتلال كلوي–حرارة–طفح–التهاب الوريد بمواقع التسريب المشوهة المحتملة
فالغانسيكلوفير	فموي	العلاج والوقاية من CMV عند مثبطي المناعة	مثل غانسيكلوفير لكن نقص العدلات هو المسيطر
سيدوفوفير	وريدي/موضعي	CMV المرتبط بالHIV وفيروسات أخرى	اعتلال كلوي–نقص العدلات
فوسكارنيت	وريدي	CMV و HSV المقاوم للاسيكلوفير و VZV عند المثبطين مناعيا	اعراض معدية معوية–اعتلال كلوي–اضطراب الشوارد– قرحات الأعضاء التناسلية
الادوية المضادة للانفلونزا			
زاناميفير	انشاق	انفلونزا أ و ب	تفاعل تحسسي (نادر جدا)
اوسيلتاميفير	فموي	انفلونزا أ و ب	تأثيرات جانبية معدية معوية–طفح–التهاب كبد (نادر جدا)
بيراميفير	وريدي/عضلي		
امانتادين،ريمانتادين	فموي	انفلونزا أ (لكن انظر للنص)	اعراض عصبية مركزية–غثيان
أدوية تستخدم ضد أخماج فيروسية أخرى			
ريبافيرين	فموي/وريدي/انشاق	حمى لاسا(وريدي) أخماج RSV عند الأطفال (انشاق)	فقر دم انحلالي والسعال وضيق النفس والتشنج القصبي وتهيج العين (عند الانشاق)

تمت مناقشة العوامل المضادة للفيروسات المستخدمة في التهاب الكبد الفيروسي في الفصل 22.

(RSV = الفيروس المخلوي التنفسي؛ VZV = فيروس الحماق النطاقي)

البالغين المصابين بأمراض الجهاز التنفسي أو الكلى المزمنة، أو أمراض القلب والأوعية الدموية، أو مثبطي المناعة أو داء السكري، أثناء الفاشيات المعروفة. تم تطوير Peramivir كتركيبة كيميائية مميزة، مما يعني أنه يحتفظ بنشاط ضد بعض السلالات المقاومة للأوسيلتاميفير والزناميفير. لديه ضعف في التوافر الحيوي عن طريق الفم وقد تم تطويره كتركيبة وريدية أو عضلية لعلاج الحالات الشديدة من الأنفلونزا، على سبيل المثال في وحدات العناية المركزة. تمت الموافقة عليه الآن للاستخدام في البالغين في عدد من البلدان. كما يتم تطوير تركيبة وريدية من الزاناميفير للمرضى المصابين بأمراض خطيرة. تمت الموافقة على لانيناميفير Laninamivir كتركيبة داخل الأنف في اليابان.

أمانتادين Amantadine وريمانتادين rimantadine

هذه الأدوية تقلل من تكرار الإنفلونزا A عن طريق تثبيط وظيفة قناة أيون بروتين M2 الفيروسية، وهو أمر ضروري لفك الالتصاق (انظر الشكل 6.2). تتطور المقاومة بسرعة وتنتشر على نطاق واسع، ولا ينبغي استخدام الأمانتادين والريمانتادين إلا إذا كان انتشار المقاومة محلياً معروفاً بانخفاضه. لم يعد يُنصح باستخدامها للعلاج أو الوقاية في المملكة المتحدة أو الولايات المتحدة الأمريكية، بعد أن حلت محلها زاناميفير وأوسيلتاميفير. ومع ذلك، لا يزال من الممكن وصفها لعلاج الأنفلونزا أ المقاومة للأوسيلتاميفير في المرضى غير القادرين على تناول الأوسيلتاميفير (مثل المرضى الذين يخضعون للتهوية الآلية).

الأدوية الأخرى المستخدمة لعلاج الفيروسات

تمت مناقشة الأدوية المضادة للفيروسات المستخدمة في علاج فيروس التهاب الكبد B و C في الفصل 22، وتلك المستخدمة ضد فيروس HIV-1 في الفصل 12.

ريبافارين Ribavirin

هو نظير غوانوزين يثبط تخليق الحمض النووي في مجموعة متنوعة من الفيروسات. يتم استخدامه بشكل خاص في علاج فيروس التهاب الكبد C ولكنه يستخدم أيضاً ضد بعض أنواع الحمى النزفية الفيروسية، على سبيل المثال حمى لاسا، على الرغم من أنها لم تكن مفيدة ضد فيروس الإيبولا.

الأدوية المضادة للطفيليات

الأدوية المضادة للملاريا

مشتقات الأرتيميسينين

مشتقات الأرتيميسينين من عشب (العلقم الحلو، Artemisia annua)، والذي كان يستخدم في الطب الصيني لعلاج الحمى. تم تطوير مشتقاته، أرتيميثير وأرتيسونات، لاستخدامها في الملاريا في السبعينيات. آلية عملها غير معروفة. يتم استخدامها في علاج الملاريا، ولكن ليس الوقاية منها، وعادة ما تستخدم مع مضادات الملاريا الأخرى، وتكون فعالة ضد سلالات البلازميديوم Plasmodium spp التي تقاوم مضادات الملاريا الأخرى. الأرتيميثير منحل في الدهون ويمكن إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي والفموي. الأرتيسونات منحل في الماء وتُعطى عن طريق الوريد أو عن طريق الفم. الآثار الضارة الخطيرة غير شائعة. النصيحة الحالية الخاصة بالملاريا أثناء الحمل هي أنه ينبغي استخدام مشتقات الأرتيميسينين لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة في الثلث الثاني والثالث من الحمل، ولكن لا ينبغي وصفها في الثلث الأول من الحمل حتى تتوفر المزيد من المعلومات.

أتوفاكوون Atovaquone

يثبط وظيفة الميتوكوندريا. وهو عامل فموي، يستخدم في العلاج والوقاية من الملاريا، بالاشتراك مع البروغوانيل (انظر أدناه)، والذي بدونه يكون غير فعال. كما أنه يستخدم في علاج الحالات الخفيفة من الالتهاب الرئوي بالمتكيسات الرئوية، حيث يوجد عدم تحمل الكوتريموكسازول. التأثيرات الضارة الكبيرة غير شائعة.

مثبطات تخليق الفولات (بروغوانيل، بيريميثامين – سلفادوكسين)

البروغوانيل يثبط إرجاع ثنائي هيدرو فولات ويستخدم للوقاية من الملاريا. يمكن استخدام Pyrimethamine-sulfadoxine في علاج الملاريا.

المركبات المحتوية على الكينولين

يعتقد أن المركبات المحتوية على الكينولين Chloroquine والكينين تعمل عن طريق التثبيط داخل الطفيليات لبلمرة الدم، مما يؤدي إلى تراكم السموم داخل الخلايا. قد تختلف آليات عمل الأدوية الأخرى في هذه المجموعة (كينيدين، أمودياكين، ميفلوكين، بريماكين، إلخ). ويتم استخدامهم في علاج الملاريا والوقاية منها. يستخدم بريماكين لعلاج جذري للملاريا بسبب المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية (القضاء على الأشكال الهاجعة hypnozoites في الكبد). يمكن أيضاً إعطاء الكلوروكين لداء الأميبات خارج الأمعاء. يمكن أن يسبب الكلوروكين حكة كافية للتخلي عن الالتزام بالعلاج. إذا استخدم بجرعات كبيرة وطويلة الأمد، فإنه يسبب اعتلال الشبكية اللاعكوس. تؤدي الجرعة الزائدة إلى سمية القلب التي تهدد الحياة. تتضمن الآثار الجانبية للميفلوكين تأثيرات عصبية نفسية تتراوح من تغير المزاج والكوابيس والهيوجة إلى الهلوسة والذهان. قد يسبب الكينين نقص سكر الدم وسمية قلبية، خاصة عند أخذه بالحقن. يتسبب البريماكين في انحلال الدم لدى الأشخاص المصابين بنقص هيدروجيناز الجلوكوز 6 فوسفات (ص 948)، والذي يجب استبعاده قبل العلاج. يعتبر الكلوروكين آمناً أثناء الحمل ولكن يجب تجنب الميفلوكين في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

لوميفانترين

يستخدم لوميفانترين مع مادة أرتيميثر لعلاج الملاريا المنجلية غير المعقدة، بما في ذلك السلالات المقاومة للكلوروكين. آلية عملها غير معروفة. التأثيرات الضارة الكبيرة غير شائعة.

الأدوية المستخدمة في داء المثقبيات

بنزنيدازول

بنزنيدازول دواء فموي يستخدم لعلاج داء المثقبيات في أمريكا الجنوبية (داء شاغاس، الفصل 11). تشمل الآثار الضارة الكبيرة والشائعة الاعتلال العصبي المحيطي المرتبط بالجرعة والطفح الجلدي البرفري ونقص المحببات.

إيفلورنيتين Eflornithine

يثبط التخليق الحيوي للبولي أمينات عن طريق تثبيط اورنيتين ديكاربوكسيلاز ornithine decarboxylase، ويستخدم في داء المثقبيات في غرب إفريقيا (عدوى T. brucei gambiense) للجهاز العصبي المركزي. يتم إعطاؤه على شكل تسريب في الوريد 4 مرات يومياً، والذي قد يكون صعباً من الناحية اللوجستية في المناطق الجغرافية المتأثرة بهذا المرض. من الشائع حدوث آثار ضارة كبيرة وتشمل التشنجات واضطراب الجهاز الهضمي وتثبيط نقي العظم.

ميلارسوبرول

هو دواء زرنيخي، يستخدم لعلاج التهابات الجهاز العصبي المركزي في شرق وغرب أفريقيا من داء المثقبيات (T. brucei rhodesiense and gambiense). يُعطى عن طريق الوريد. يرتبط العلاج بالميلارسوبرول Melarsoprol بالاعتلال العصبي المحيطي والاعتلال الدماغي التفاعلي بالزرنيخ (RAE)، والذي يؤدي إلى وفيات كبيرة.

نيفورتيموكس Nifurtimox

يُعطى Nifurtimox فموياً لعلاج داء المثقبيات في أمريكا الجنوبية (داء شاغاس). الآثار الضارة المعدية المعوية والعصبية شائعة. كما يوصف في الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية. يتم إعطاؤه عن طريق الوريد أو العضل. هو دواء سام نسبياً، وعادة ما يسبب طفح جلدي واعتلال كلوي وانخفاض شديد في ضغط الدم الشديد (خاصة عند التسريب السريع)، واضطرابات الكهارل، واضطراب دموي، ونقص سكر الدم.

سورامين Suramin

مشتق من صبغة النفثالين، يستخدم لعلاج داء المثقبيات في شرق إفريقيا (T. brucei rhodesiense). يُعطى وريدياً. التأثيرات الضارة شائعة وتشمل الطفح الجلدي واضطراب الجهاز الهضمي واضطراب الدم واعتلال الأعصاب المحيطية والاعتلال الكلوي.

أدوية أخرى مضادة للأوالي

الأنتيمون خماسية التكافؤ

ستيبوغلوكونات الصوديوم ومضادات الميغلومين تمنع تحلل

السكر الأولي عن طريق تثبيط فسفوفركتوكيناز. يتم استخدامها عن طريق الحقن (عن طريق الوريد أو العضل) لعلاج داء الليشمانيات. تشمل التأثيرات الضارة ألم المفاصل والألم العضلي وارتفاع ناقلات الأمين الكبدية والتهاب البنكرياس وتغيرات في تخطيط القلب الكهربائي. السمية القلبية الشديدة التي تؤدي إلى الوفاة شائعة.

ديلوكسانيد فوروات Diloxanide furoate

يستخدم هذا العامل فموياً للقضاء على الكيسات اللمعية بعد علاج داء الأميبات المعوي أو في الكيسات المفرزة اللاعرضية. يتم امتصاص الدواء ببطء (مما يؤدي إلى استمرار اللمعة) وليس له أي تأثير في داء الأميبات الكبدي. هو دواء غير سام نسبياً، وأهم تأثير ضار هو انتفاخ البطن.

إيدوكينول Iodoquinol (di-iodohydroxyquinoline)

هو مشتق من الكينولين له نشاط ضد أكياس الأمبيا Entamoeba الحالة للنسج والجوازات. يتم استخدامه عن طريق الفم لعلاج الكيسات المفرزة اللاعرضية أو بالاشتراك مع مبيد أميبي آخر (مثل ميترونيدازول)، لعلاج داء الأميبات خارج الأمعاء. لا ينصح باستخدام هذا الدواء لفترة طويلة، حيث تشمل الآثار السلبية العصبية التهاب العصب البصري والاعتلال العصبي المحيطي.

نيتازوكسانيد Nitazoxanide

مثبط لاستقلاب الطاقة اللاهوائية المعتمدة على بيروفات – فيفيروكسين في الأوليات. وهو دواء واسع الطيف، نشط ضد الممسودات المختلفة، الديدان الشريطية والمثقوبة والأوليات المعوية. يحتوي نيتازوكسانيد أيضاً على فعالية ضد بعض الجراثيم اللاهوائية والفيروسات. يتم أخذه فموياً في داء الجيارديات وداء خفيّات الأبواغ. عادة ما تكون التأثيرات الضارة خفيفة وتقتصر على الجهاز الهضمي (مثل الغثيان والإسهال وآلام البطن).

باروموميسين

هو أمينوغليكوزيد الذي يستخدم لعلاج داء الليشمانيات الحشوي وداء الأميبات المعوي. لا يُمتص بشكل كبير عند تناوله عن طريق الفم، وبالتالي يُعطى عن طريق الفم لداء الأميبات المعوي وعن طريق الحقن العضلي لداء الليشمانيات. لقد أظهر نتائج واعدة مبكرة في علاج داء خفيّات الأبواغ المرتبط بفيروس العوز المناعي البشري، لكن التجارب اللاحقة أظهرت أن هذا التأثير محدود.

الأدوية المستخدمة ضد الديدان الطفيلية

البنزيميدازول (ألبيندازول، ميبيندازول)

تعمل هذه الأدوية عن طريق تثبيط امتصاص الغلوكوز في الديدان الطفيلية، مما يتسبب في استنفاد مخازن الغليكوجين، وإرجاع الفومارات. يستخدم ألبيندازول في علاج الديدان الشصية وداء الصفّر والدودة الخيطية وعدوى الأسطونيات وداء المشعرات وداء الشريطية الوحيدة (داء الكيسات المذنبة) والداء العداري. يستخدم ميبيندازول في علاج الديدان الخطافية وداء الاسكارس والدودة الخيطية والدودة السوطية. تؤخذ الأدوية عن طريق الفم. الامتصاص ضعيف نسبياً ولكنه يزداد بتناول وجبة دسمة. التأثيرات الضارة الكبيرة غير شائعة.

بيتيونول Bithionol

يستخدم Bithionol لعلاج الخمج بالمتورقة الكبدية. يمتص جيداً عن طريق الفم. التأثيرات الضارة خفيفة (مثل الغثيان والقيء والإسهال والطفح الجلدي) ولكنها شائعة نسبياً (حوالي 30٪).

داي إيثيل كاربامازين Diethylcarbamazine (DEC)

دواء فموي يستخدم لعلاج داء الفيلاريات وداء اللوائيات. غالباً ما يتبع علاج داء الفيلاريات الحمى والصداع والغثيان والقيء وآلام المفاصل والإعياء. يحدث هذا بسبب استجابة المضيف للميكروفيلاريا الميتة لا للدواء، ويمكن تخفيفه بالمعالجة المسبقة بالغلوكوكورتيكويد.

ايفرمكتين

يربط الايفرمكتين بالقنوات الأيونية للخلايا العضلية والعصبية للديدان الطفيلية، مما يسبب زيادة نفوذية الغشاء. وهو دواء فموي يستخدم في أخماج الأسطونيات وداء الفيلاريات وداء كلابية الذنب. الآثار الجانبية الهامة غير شائعة.

نيكلوساميد

يمنع نيكلوساميد الفسفرة التأكسدية، مما يسبب شلل الديدان الطفيلية. وهو دواء فموي، ويستخدم في أخماج الشريطية العزلاء والمسلحة T. solium المعوية. الامتصاص الجهازي ضئيل وله آثار جانبية قليلة.

بيبرازين Piperazine

يثبط وظيفة الناقل العصبي، مما يتسبب في شلل عضلي للديدان الطفيلية. وهو دواء فموي، يستخدم في داء الصفّر والأقصور (السرمية الدويدية Enterobius vermicularis). التأثيرات الضارة الكبيرة غير شائعة ولكنها تشمل تفاعلات عصبية نفسية مثل الدوار والهذيان والتشنجات.

برازيكوانتيل

يزيد برازيكوانتيل من نفاذية الغشاء للكالسيوم، مما يسبب تقلصاً عنيفاً للعضلات الدودية. وهو الدواء المفضل لداء البلهارسيات ويستخدم أيضاً في الشريطية العزلاء T. saginata والشريطية المسلحة T. solium (داء الكيسات المذنبة) وعدوى المثقوبة (متفرعة الخصى Clonorchis، جانبية المناسل Paragonimus) وفي داء المشوكات. يُؤخذ فموياً ويتم امتصاصه جيداً. عادة ما تكون التأثيرات الضارة خفيفة وعابرة، وتشمل الغثيان وآلام البطن.

بيرانتيل باموات

هذا الدواء يسبب الشلل التشنجي لعضلة الديدان الطفيلية بشكل مشابه لعمل السوكساميثونيوم. يتم استخدامه عن طريق الفم في داء الصفر والسرمية الدويدية. الامتصاص الجهازي ضعيف والآثار السلبية غير شائعة.

تيابيندازول Thiabendazole

يثبط إرجاع الفومارات، وهو مطلوب لإنتاج الطاقة في الديدان الطفيلية. يؤخذ فموياً في أخماج الأسطونيات وموضعياً لعلاج اليرقات الجلدية الهاجرة. التأثيرات الضارة الكبيرة غير شائعة.

للمزيد من المعلومات

المواقع الإلكترونية cdc.gov Centers for Disease Control and Prevention، Atlanta، USA. تقدم معلومات عن جميع جوانب الأمراض المعدية، بما في ذلك الوقاية من الملاريا.

يقدم dh.gov.uk وزارة الصحة البريطانية.

قسم المنشورات توصيات المملكة المتحدة الحالية للتحصين.

المركز الأوروبي للوقاية من الأمراض ومكافحتها. ecdc.europa.eu يتضمن بيانات عن انتشار مقاومة المضادات الحيوية في أوروبا.

/gov.uk/government/organisations الصحة العامة في إنجلترا.public-health-england يوفر معلومات عن الأمراض المعدية المتعلقة بشكل أساسي بإنجلترا ، بما في ذلك مكافحة العدوى في المجتمع.

جمعية الأمراض المعدية الأمريكية. idsociety.org ينشر أحدث المبادئ التوجيهية القائمة على الأدلة.

يوفر موقع who.int منظمة الصحة العالمية. معلومات محدثة عن الجوانب العالمية للأمراض المعدية، بما في ذلك تحديثات تفشي المرض. يحتوي أيضًا على معلومات حول حملة "الأسبوع العالمي للتوعية بالمضادات الحيوية".

تم ترك هذه الصفحة فارغة

SHL Thomas

7

التسمّم

التقييم الشامل للمريض المسموم 210
المقاربة العامة للمريض المسموم 213
الفرز و الإنعاش 213
التقييم السريري و الاستقصاءات 214
التقييم النفسيّ 215
التدبير العام 215
التسمم بعوامل صيدلانية نوعية 219
المسكنات 219
مضادات الاكتئاب 221
الأدوية القلبية الوعائية 223
الحديد 224
العقاقير المضادة للذهان 224
العوامل المضادة للداء السكري 225
عوامل صيدلانية يتم تناولها بشكل أقل شيوعاً في حالات التسمم 226
عقاقير يُساء استعمالها 226
العقاقير المثبطة 226
المنبهات والإنتاكتوجينات 228
المهلوسات 229
العقاقير المسببة للفصام 230
المواد الطيّارة 230
عمال الرَّزم والإخفاء وعمال الحشو 230
الكيماويات والمبيدات الحشرية 231
أحادي أوكسيد الكربون 231
مبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية وعوامل (غازات) الأعصاب 232
المبيدات الحشرية الكرباماتيّة 235
الباراكوات 235
الميثانول والإيثيلين غليكول 235
المواد الأَكَّالة 236
فوسفيد الزنك والألمونيوم 237
كبريتات النحاس 237
المواد الكيميائية الأقل شيوعاً في حالات التسمم 237
عوامل الحرب الكيميائية 237
التسمم البيئي 237
التسمّم المُرتبط بالأغذية 239
التسمم بالنباتات 241
للاستزادة/ لِمعلومات إضافيّة 241

التقييم الشامل للمريض المسموم

1 الطريق الهوائي، التنفس، الدوران

معدل التنفس، الإشباع الأكسجيني، النبض، الضغط الشرياني، اضطراب النظم

2 مستوى الوعي

وجود نوبات اختلاجية، هذيان، هياج أو ذُهان

3 الصدّر

دليل على الإرتشاف الاستنشاقي (aspiration)، تضيّق القصبات

4 الحركة و العضلات

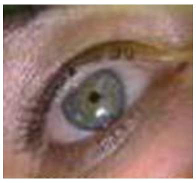
التوتّر، التحزُّم، الرَمع العضليّ، الرعاش، الشلل، الرُنَّح

5 المنعكسات

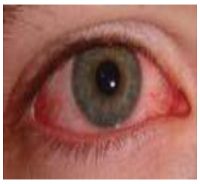
المنعكسات الوترية، الاستجابات الأخمصية، الرَمع المُحرّض

6 العيون

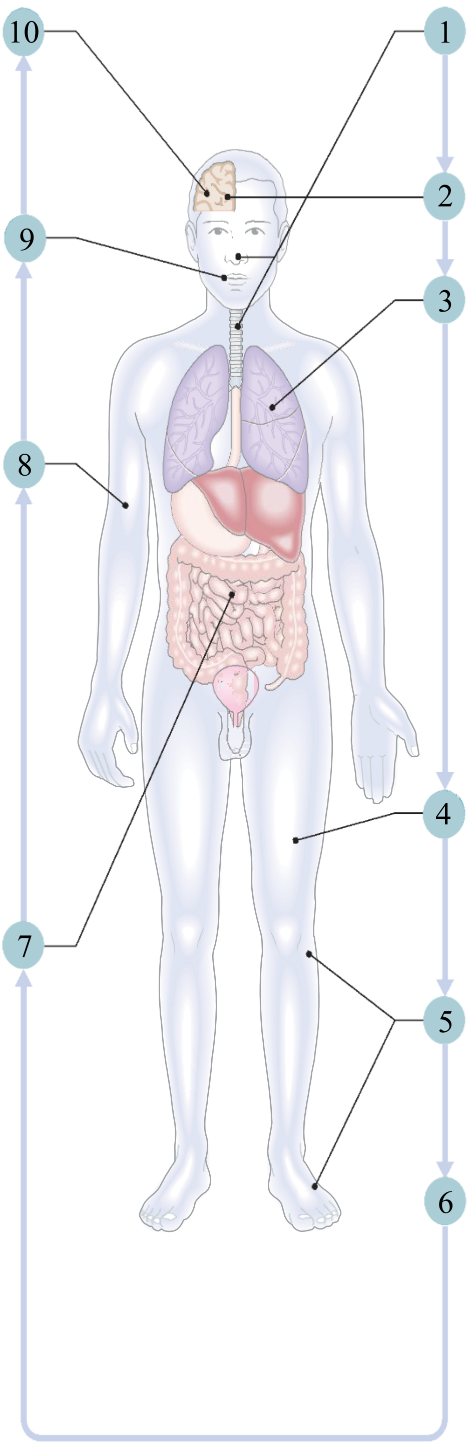
تَقبُّض الحدقة أو توسّع الحدقة، الشّفع أو الحول، الدُّماع



▲ الحدقة الدبوسية



▲ الملتحمة المُحتقنة



10 التقييم النفسي

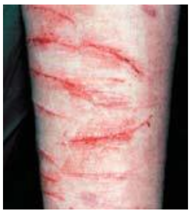
علامات المرض النفسي، القدرة العقلية

9 الفم

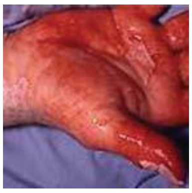
جفاف الفم، فرط اللعاب

8 الجلد

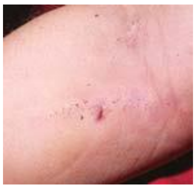
درجة الحرارة، الزرقة، التَبيّغ، التعرق، النُفاطات، مناطق الضغط، الانتصاب الشعري، دليل على أذيّة ذاتيّة



▲ أذية ذاتية



▲ الحرق الكيميائي

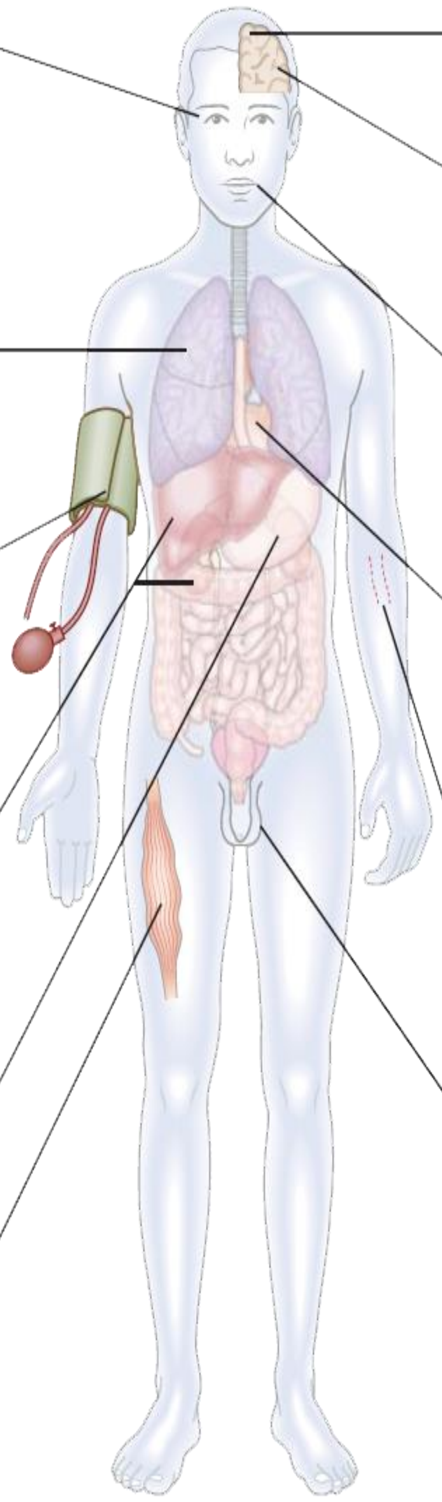


▲ أثر الإبرة

7 البطن

الإيلام الكبدي أو الشرسوفي، العلوص، المثانة المجسوسة

Insets (Self-cutting) From Douglas G, Nicol F, Robertson C (eds). Macleod's Clinical examination, 11th edn. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2005. (Chemical burn) www.firewiki.net. (Needle tracks) www.deep6inc.com. (Pinpoint pupil) http://drugrecognition.com/images. (Injected conjunctiva) http:// knol.google.com



العلامات المخيخية

بعض مضادات الاختلاج، الكحول

العلامات خارج الهرمية

الفينوثيازينات، الهالوبيريدول، الميتوكلوبراميد

الزرقة

أي دواء أو عامل مثبّط للجهاز العصبي المركزي (ملاحظة: فكر بميثيموغلوبين الدم الناجم عن الدابسون، نتريت الأميل، إلخ)

معدل القلب

تسرع القلب أو اضطراب النظم التسارعي: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الثيوفيلين، الديجوكسين، مضادات الهيستامين.

بطء القلب أو اضطراب النظم التباطؤي: الديجوكسين، حاصرات بيتا، حاصرات قنوات الكالسيوم، المواد الأفيونية، الفوسفور العضوي

آثار الحقن

سوء استخدام الأدوية : المواد الأفيونية و ما إلى ذلك.

درجة حرارة الجسم:

ارتفاع الحرارة و التعرق: النشوة ecstasy، مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين، الساليسيلات

انخفاض حرارة: أي دواء مثبط للجهاز العصبي المركزي، المواد الأفيونية، الكلوربرومازين

حجم الحدقة

الصغير : المواد الأفيونية، الكلونيدين، مركبات الفوسفور العضوي

الكبير : مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الأمفيتامينات، الكوكائين

معدل التنفس

منخفض: المواد الأفيونية، البنزوديازيبينات

مرتفع: الساليسيلات

ضغط الدم

انخفاض ضغط الدم: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، الهالوبيريدول

ارتفاع ضغط الدم: الكوكائين، شادات مستقبلات ألفا الأدرينالينية

إيلام الزاوية الكلوية/ الربع الأيمن العلوي

السمية الكبدية بالباراسيتامول، التسمم الكلوي

الإيلام الشرسوفي

الساليسيلات، NSAIDs

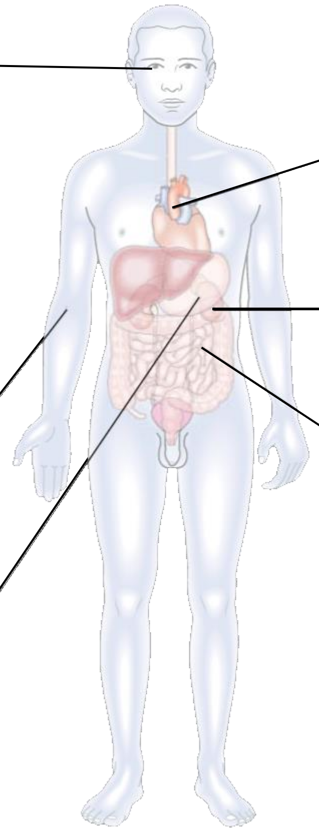
انحلال الربيبدات

الأمفيتامين، الكافئين

العلامات السريرية للتسمم بالمستحضرات الدوائية والاستخدام السيء للادوية

أخذ قصة في حالة التسمم

- ما هو السم (السموم) الذي تم تناوله ومقداره؟
- في أي وقت أُخذ وبأي طريق؟
- هل تم تناول الكحول أو أي مادة أخرى (أو مواد، بما في ذلك الأدوية التي يُساء استخدامها)؟
- الحصول على تفاصيل من الشهود (مثل: العائلة، الأصدقاء، وموظفي الإسعاف) عن ظروف تناول الجرعة الزائدة.
- تقييم مخاطر الانتحار المباشرة عند الأشخاص الذين لديهم أذية ذاتية واضحة (تقييم نفسي كامل عندما يتعافى المريض جسدياً)
- تقييم القدرة على اتخاذ القرارات بشأن قبول العلاج أو رفضه.
- أخذ قصة طبيّة سابقة وقصة دوائية وأرجية، وقصة اجتماعية وعائلية.
- تسجيل جميع المعلومات بعناية



تعزيز الإزالة

الدم

الديال الدموي

الترشيح الدموي

الكليتين

القلونة البولية

السبيل الهضمي

جرعات عديدة من الفحم الفعّال

إزالة التلوث الخارجي

التماس المباشر للعين

غسل العين – إزالة العدسات اللاصقة

اغسل العينين جيداً لمدة 15 دقيقة على الأقل بمحلول ملحي نظامي أو بالماء

قم بإزالة الجزيئات من شقوق الجفن

إذا استمر الألم، قم بإعطاء قطرات الفلورسين مع إجراء فحص بالمصباح الشقي لتحري أذية القرنية

ملامسة الجلد (المواد الكيميائية الخطرة / المبيدات الحشرية)

انزع الملابس

غسلها بكميات وفيرة من الماء والصابون

إزالة التلوث الهضمي

جرعة فموية وحيدة من الفحم الفعّال

غسيل المعدة

إزالة التلوث وتعزيز الإطراح. أحد الجوانب الرئيسية في تقييم المريض المصاب بالتسمم هو تحديد ما إذا كان إزالة التلوث و/أو تعزيز الإطراح مطلوباً.

التسمّم الحاد شائع الحدوث، حيث يُشكل حوالي 1% من حالات دخول المستشفيات في المملكة المتحدة. السبب الأكثر شيوعاً لحدوثه في البلدان المتقدمة هو التناول المتعمد لجرعة دوائية زائدة في سياق الإيذاء الذاتي؛ غالباً ما تشمل الأدوية الموصوفة أو "التي لا تستلزم وصفة طبية". يتم عَرض المواد الشائعة أو المهمة الأخرى في **(الإطار 7.1)**. التسمم العرضي شائع أيضاً، خاصة عند الأطفال وكبار السن **(الإطار 7.2)**. تحدث السمية أيضاً نتيجة تناول الكحول أو المواد الترفيهيةrecreational substance، أو بعد التعرض المهني أو البيئي. يعتبر التسمّم سبب رئيسي للوفاة عند الشباب، على الرغم من أنّ معظم الوفيات تَحدث قبل وصول المرضى إلى العناية الطبيّة، كما تكون الوفيات منخفضة (<1%) عند المرضى الذين يدخلون إلى المستشفى.

7.1 المواد المهمّة المسبّبة للتسمم

في المملكة المتحدة

- المسكنات: الباراسيتامول ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)
- مضادات الاكتئاب: مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (TCAs)، مثبطات عودة امتصاص السيروتونين الانتقائية، والليثيوم
- العوامل القلبية الوعائية: حاصرات β، حاصرات قنوات الكالسيوم، و الغليكوزيدات القلبية
- سوء استخدام الأدوية: مثبطات (مثل المواد الأفيونية والبنزوديازيبينات)، المنشطات والمواد الحركية (مثل الأمفيتامينات، MDMA، الميفيدرون، والكوكائين)، المواد المهلوسة (مثل الحشيش، شادات مستقبلات الكانابينويد الاصطناعية، وLSD)
- أول أكسيد الكربون
- الكحول

في جنوب وجنوب شرق آسيا

- المبيدات الحشرية العضوية الفوسفورية و الكربامات
- الألمنيوم و فوسفيد الزنك
- الدفلى
- المواد المسببة للتآكل
- سموم الأفاعي (الفصل 8)

(LSD = ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك؛ MDMAت= 4،3− ميثيلين ديوكسي ميثامفيتامين، ecstasy)

7.2 التسمم عند كبار السن.

- **الأسباب:** قد تنجم عن التسمم العرضي (على سبيل المثال بسبب الهذيان أو الخرف) أو التسمم الدوائي نتيجة لضعف الوظيفة الكبدية أو الكلوية أو التداخل الدوائي. من المرجح أن تكون الأدوية السمية التي تستلزم وصفة طبية متاحة.
- **الأمراض النفسية:** الأذية الذاتية أقل شيوعاً من البالغين الأصغر سناً، ولكنها تترافق في كثير من الأحيان مع الاكتئاب والأمراض النفسية الأخرى، فضلاً عن الأمراض المزمنة و الألم. هناك خطر أكبر للانتحار اللاحق.
- **شدة التسمم:** زيادة المراضة والوفيات نتيجة لانخفاض الوظيفة الكبدية والكلوية، انخفاض الاحتياطي الوظيفي، زيادة الحساسية للعوامل المهدئة، والأمراض المرافقة الناكسة.

في البلدان النامية، من الصعب تقدير تواتر الأذية الذاتية. تعد المنتجات المنزلية والزراعية، مثل المبيدات الحشرية ومبيدات الأعشاب، مصادر شائعة للتسمم ولها معدل وفيات مرتفع بسبب توافرها واستخدامها على نطاق واسع. في الصين وجنوب شرق آسيا، تسبب المبيدات الحشرية حوالي 300000 حالة انتحار كل عام. تعتبر لدغة الأفعى وأشكال السموم الأخرى أيضاً أسباب مهمة للمراضة والوفيات على المستوى الدولي وتناقش في **الفصل 8**.

المقاربة العامة للمريض المسموم

تم عرض المقاربة العامة في بداية الفصل. تتوفر مراكز السموم في العديد من البلدان لتقديم المشورة بشأن تدبير حالات التسمم المشتبه بها بمواد معينة، كما تتوفر المعلومات أيضاً على الإنترنت (نهاية الفصل).

الفرز و الإنعاش Triage and resuscitation:

يجب تحديد المرضى الذين لديهم تسمم خطير بشكل باكر حتى لا يتأخر التدبير المناسب. ويشمل الفرز:

- التقييم الفوري للعلامات الحيوية.
- تحديد السم (السموم) المُسبب والحصول على معلومات كافية عنه.

- تحديد المرضى المعرضين لزيادة خطر محاولات إيذاء الذات وإزالة أي مخاطر متبقية.

يجب أن يخضع المرضى الذين لديهم تلوث خارجي محتمل بالسموم الكيميائية أو البيئية لعملية إزالة التلوث المناسبة، كما يجب إنعاش المرضى المصابين بأمراض حرجة. يستخدم مقياس غلاسكو للغيبوبة (GCS) بشكل شائع لتقييم مستوى الوعي، على الرغم من عدم التحقق من صحته بشكل خاص في حالات التسمّم. يُعدُّ مقياس AVPU (التنبيه/ الصوت/ الألم/ عدم الاستجابة) أيضاً طريقة سريعة وبسيطة. يجب إجراء تخطيط القلب الكهربائي (ECG) وبدء المراقبة القلبية عند جميع المرضى الذين لديهم علامات قلبية وعائية أو عند الاشتباه في التعرض للمواد السامة للقلب. يجب معرفة وزن المرضى الذين قد يحتاجون إلى الترياقantidotes إن أمكن، بحيث يمكن إعطاء الجرعات المناسبة المرتبطة بالوزن. يجب تحديد المواد التي لا يحتمل أن تكون سامة عند البشر بحيث يتم تجنب القبول والتداخل غير المناسبين (الإطار 7.3).

7.3 مواد ذات سمية منخفضة للغاية.

- المواد الكتابية/ التعليمية، على سبيل المثال قلم الرصاص وأقلام تلوين والطباشير
- منتجات التزيين، على سبيل المثال الطلاء المستحلب ومعجون ورق الجدران
- منتجات التنظيف / الحمام (باستثناء أقراص غسل الأطباق وكبسولات منظفات الغسيل السائلة، والتي يمكن أن تكون مسببة للتآكل)
- المستحضرات الصيدلانية: موانع الحمل الفموية، ومعظم المضادات الحيوية (ولكن ليس التتراسيكلين أو الأدوية المضادة للسل)، الفيتامينات B و C و E والبريدنيزولون والمطريات وكريمات البشرة الأخرى، وغسول الأطفال
- متفرقات: البلاستيسين وهلام السيليكا ومعظم النباتات المنزلية وأغذية النباتات وأغذية الحيوانات الأليفة، والتربة

التقييم السريري و الاستقصاءات:

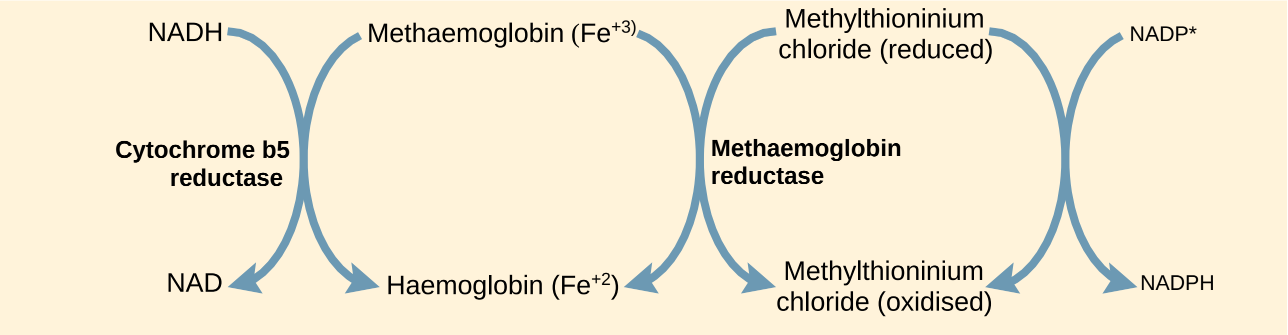
تم وصف القصة المرضية والفحص السريري في بداية الفصل. في بعض الأحيان، قد يكون المرضى غير مدركين أو مرتبكين بشأن ما تناولوه، أو قد يبالغون (أو أقل شيوعاً، يقللون) من حجم الجرعة الزائدة، ولكن نادراً ما يتم تضليل الطاقم الطبي بشكل مُتعمّد. في مناطق العالم التي يكون فيها التسمم الذاتي غير قانوني، قد يكون المرضى متحفظين بشأن إعطاء قصة مرضية.

الأسباب السميّة للعلامات الجسدية غير الطبيعية موضحة في بداية الفصل. قد يكون لدى المريض مجموعة من المظاهر السريرية ("toxidrome") التي توحي بالتسمم بنوع معيّن من الأدوية، على سبيل المثال مجموعات علامات الأدوية المضادة للكولين، السيروتونينية المفعول (انظر الإطار 7.10)، المنشّطة، المهدّئة، الأفيونية (انظر الإطار 7.12)، أو الكولينية (انظر الإطار 7.14) feature clusters. يعتبر التسمّم سبب شائع للغيبوبة، خاصة عند الشباب، و لكن من المهم استبعاد الأسباب المحتملة الأخرى.

يجب قياس البولة والشوارد والكرياتينين عند جميع المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بالتسمم الجهازي. يجب فحص غازات الدم الشرياني عند المرضى الذين يعانون من ضعف شديد في الجهاز التنفسي أو الدوراني، أو بعد التسمم بمواد يُحتمل أن تؤثر على الحالة الأساسية – الحمضية (الإطار 7.4). قد يُساعد حساب الفجوات الأسمولية والأنيونية في توجيه التشخيص والتدبير (الإطار 7.5)، كما قد تؤدي العوامل المؤكسدة القوية إلى حدوث ميتهيموغلوبينية الدم، مع تلوّن الجلد والدّم باللون الأزرق وانخفاض توصيل الأكسجين إلى الأنسجة (الشكل 7.1).

بالنسبة لبعض المواد، يمكن تسهيل التدبير عن طريق قياس كمية السم في الدم. إن فحوصات البول النوعية للسموم المحتملة، بما في ذلك مجموعات اختبار المريض القريب، لها دور سريري محدود

الأسباب	النتائج	العلاج
غير السمية: • ميتهيموغلوبينية الدم الخلقية السامة (العوامل المؤكسدة) • النتريت العضوي • النترات • البنزوكاين • الدابسون • الكلوروكين • أصباغ الأنيلين • الكلوروبنزين • النفثالين • كبريتات النحاس	• انحراف منحنى تفكك الهيموغلوبين – الأكسجين نحو اليسار (انظر الشكل 23.5) • نقص إيصال الأكسجين إلى الأنسجة • وجود "زرقة" واضحة • حدوث ضيق تنفس، تعب، صداع، وألم في الصدر • قد يحدث هذيان، تدني الوعي، ونوبات صرع في الحالات الشديدة	• كلوريد ميثلثيونينيوم ("أزرق الميثيلين") 1 - 2 مغ/كغ (وريدياً) • يقلل من الميثيموغلوبين (انظر أدناه) • يستخدم عند المرضى العرضيين الذين لديهم أعراض ميثيموغلوبين الدم الشديد (على سبيل المثال> 30%) • قد يحتاج المرضى المصابون بفقر الدم أو الأمراض المرافقة الأخرى إلى العلاج بتراكيز منخفضة


NADH
Methaemoglobin (Fe^{+3})
Methylthioninium chloride (reduced)
NADP*
Cytochrome b5 reductase
Methaemoglobin reductase
NAD
Haemoglobin (Fe^{+2})
Methylthioninium chloride (oxidised)
NADPH

الشكل 7.1

الإطار 7.4 أسباب الحماض عند المريض المسموم

الأسباب	اللاكتات طبيعية	اللاكتات مرتفعة
سميّ	الساليسيلات الميثانول إيثيلين الغلايكول البارالدهيد	الميتفورمين الحديد سيانيد الصوديوم الفالبروات أول أكسيد الكربون
أخرى	الفشل الكلوي الحماض الكيتوني الإسهال الشديد	الصدمة

*ما لم تكن هناك صدمة دورانية، عندما تكون مرتفعة في أي حالة.

التقييم النفسيّ

يجب أن يخضع المرضى الذين تناولوا جرعة دوائية زائدة في حالة الأذية الذاتية لتقييم نفسي من قبل أخصائي صحي مع التدريب المناسب قبل التخريج من المستشفى (الفصل 28). يجب أن يحدث هذا الأمر بعد الشفاء من التسمم، ما لم تكن هناك مشكلة ملحّة، مثل الشك بقدرتهم على رفض العلاج الطبي.

التدبير العام:

يجب أن يَخضع المرضى المصابون بتلوث العين/ الجلد لإجراءات إزالة التلوث الموضعية.

الإطار 7.5 الفجوات الأسمولية والأنيونية في التسمم.

	فجوة الأنيون	فجوة الأسمول
الحساب	$[NA^{+} + K^{+}] - [CL^{-} + HCO_3^{-}]$	[الأسمولية المقاسة] − [(Na × 2) + البولة+ الغلوكوز][1]
المجال المرجعي	12−16 mmol/L	10 >
الأسباب السمية الشائعة للارتفاع	الإيثانول الإيثيلين غليكول الميثانول الساليسيلات الحديد السيانيد	الإيثانول الإيثيلين غليكول الميثانول

[1] يجب أن تكون جميع الوحدات بالمليمول/ لتر، باستثناء الأسمولية، والتي يجب أن تكون بالأسمول/ كغ. بالنسبة للوحدات التي لا تتبع النظام الدولي للوحدات، فإن الصيغة المقابلة هي [الأسمولية المقاسة (بالأسمول/ كغ)] − [(2 × Na (مكرو/ لتر)) + البولة/ 2.8 (مغ/ دل) + الغلوكوز/ 18 (مغ/ دل)].

[2] يذكر **الصندوق 14.19** الأسباب غير السمية.

إزالة تلوث السبيل الهضمي:

يستطب إزالة تلوث السبيل الهضمي عند المرضى الذين تناولوا كميات مهددة للحياة من السموم إذا كان التسمم حديث.

الفحم الفعّال Activated charcoal

يُعطى الفحم الفعّال بشكل مُعلّق فموي، ويقوم بامتصاص السموم في الأمعاء نتيجة لمساحة سطحه الكبيرة. يمكن أن يمنع امتصاص نسبة كبيرة من الجرعة السمية المتناولة، ولكن فعاليته تقل بمرور الوقت ولا تشجع الإرشادات الحالية على استخدامه بعد أكثر من ساعة واحدة من تناول الجرعة الزائدة، ما لم يتم تناول مستحضر مستمر التحرر أو يتأخر إفراغ المعدة. يكون استخدامه غير فعّال في بعض السموم التي لا ترتبط به (**الإطار 7.6**). عند المرضى الذين يعانون من ضعف في البلع أو انخفاض مستوى الوعي، فإن الفحم الفعال، حتى عن طريق الإنبوب الأنفي المعدي، يحمل خطر الإصابة بذات الرئة الاستنشاقية aspiration pneumonitis، والذي يمكن تقليله (و لكن لا يتم التخلص منه) عن طريق حماية مجرى الهواء باستخدام أنبوب رغامي ذي بالون. قد تؤدي الجرعات المتعدّدة من الفحم الفعّال الفموي (50 غ 6 مرات يومياً للبالغين) إلى تعزيز التخلّص من بعض المواد في أيّ وقت بعد التسمم (**الإطار7.7**)، مما يُعيق الدوران المعوي الكبدي أو يقلّل من تركيز الدواء الحر في لمعة الأمعاء إلى الحد الذي ينتشر فيه الدواء من الدم الراجع إلى الأمعاء ليتم امتصاصه من قبل الفحم ("الديال المعدي المعوي"). عادةً ما يتم إعطاء مُلين مع الفحم الفعال لتقليل خطر الإمساك أو الانسداد المعوي نتيجة تشكل "قالب" من الفحم الفعّال في لمعة الأمعاء. تشير الدلائل إلى أن الجرعات المفردة أو المتعددة من الفحم الفعال لا تحسن النتائج السريرية بعد التسمم بالمبيدات الحشرية أو نبتة الدُفلى (oleander).

الإطار 7.6 المواد ضعيفة الامتصاص من قبل الفحم الفعال.

الطبية	
• الحديد	• الليثيوم
الكيميائية	
• الأحماض*	• الإيثانول
• القلويات*	• الإيثيلين غلايكول
• الزئبق	• نواتج تكرير البترول*
• ميثانول	

*الغسيل المعدي مضاد استطباب

الرحض المعوي الكامل Whole bowel irrigation

يتضمن إعطاء كميات كبيرة من محلول الشوارد والبولي إيثيلين غلايكول المتوازن تناضحياً (1−2 لتر/ ساعة للبالغين)، عادة عن طريق أنبوب أنفي معدي، حتى يصبح الجريان المستقيمي صافي. يُستطب أحياناً لتعزيز التخلّص من رزم الأدوية غير المشروعة أو الحبوب بطيئة التحرر مثل الحديد والليثيوم التي لا يمتصها الفحم الفعال. تشمل مضادات الاستطباب عدم كفاية حماية مجرى الهواء وعدم الاستقرار الهيموديناميكي والعلوص والانسداد والنزف الهضمي. قد يؤدي الرحض

7.7 يتم التخلص من السموم بشكل فعَّال بواسطة جرعات متعددة من الفحم المنشط، الديال الدموي، أو الترشيح الدموي.

جرعات متعددة من الفحم المنشط

- الكاربامازيبين
- الدابسون
- الفينوباربيتال
- الثيوفيلين
- الكينين

الديال الدموي

- الإيثيلين غلايكول
- الساليسيلات
- الأيزوبروبانول
- فالبروات الصوديوم
- الميثانول
- الليثيوم

الترشيح الدموي

- الثيوفيلين
- الفينوباربيتال
- الفينيتوين
- الأموباربيتال
- الكاربامازيبين

الكامل إلى حدوث الغثيان، الإقياء، والآلام البطنية، واضطرابات الشوارد.

قلونة البول Urinary alkalinization

يتأثر إفراز الأحماض والأسس الضعيفة في البول ب pH البول، مما يُغيّر مدى تأيُّنها. تمر الجزيئات عالية التأين بشكل سيئ عبر الأغشية الدهنية، وبالتالي يَحدُث القليل من إعادة الامتصاص الأنبوبي ويزداد إطراحها في البول. إذا تم قلونة البول (pH > 7.5) عن طريق إعطاء بيكربونات الصوديوم (على سبيل المثال 1.5 لتر من بيكربونات الصوديوم بنسبة 1.26% خلال ساعتين)، فإن الأحماض الضعيفة (مثل الساليسيلات والميثوتريكسات) تكون عالية التأين، مما يؤدي إلى زيادة إطراحها في البول. يُوصى حالياً بإجراء قلونة البول عند المرضى الذين يُعانون من تسمّم هامّ سريرياً بالساليسيلات عندما لا يتم استيفاء معايير الديال الدموي (انظر أدناه)، كما أنه يُستخدم أحياناً في حالة التسمم بالميثوتريكسات. تشمل المضاعفات قلونة الدم، نقص بوتاسيوم الدم، وأحياناً تكزز قلائي (الفصل 14). قد يحدث نقص كالسيوم الدم ولكنه نادر الحدوث.

الديال الدموي والترشيح الدموي Haemodialysis and haemoperfusion

يمكن أن تُعزّز هذه التقنيات إزالة السموم التي لها حجم توزيع صغير وعُمر نصف طويل بعد تناول الجرعة الزائدة؛ يكون الاستخدام مناسب عندما يكون التسمم شديد بدرجة كافية. يجب أن يكون السم صغير بما يكفي لعبور غشاء الديال (الديال الدموي) أو يجب أن يرتبط بالفحم المنشط (الترشيح الدموي) (انظر الإطار 7.7). يمكن للديال الدموي أيضاً أن يُصحّح الاضطرابات الحمضية – الأسسية والاستقلابية المرتبطة بالتسمم.

العلاج بمُستحلب الدهون Lipid emulsion therapy

يستخدم العلاج بمُستحلب الدّهون بشكل متزايد في حالة التسمم بالعوامل القابلة للذوبان في الدهون، مثل التخدير الموضعي، مضادّات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، حاصرات قنوات الكالسيوم، ومُناهضات مُستقبلات بيتا الأدرينالية القابلة للذوبان في الدهون (حاصرات بيتا) مثل البروبرانولول. يتضمن التسريب الوريدي لمستحلب الدهون 20% (على سبيل المثال Intralipid، الجرعة الأولية المقترحة 1.5 مل/ كغ، متبوعة بالتسريب المستمر بمقدار 0.25 مل/ كغ/ دقيقة حتى يحدث تحسن سريري). يُعتقد أن السموم القابلة للذوبان في الدهون تنقسم إلى دهون داخل الوريد، مما يقلل من تراكيز الأنسجة المستهدفة. قد يكون لارتفاع تراكيز الأحماض الدهنية الحرة في عضلة القلب تأثيرات مفيدة على استقلاب العضلة القلبية وأدائها من خلال مقاومة تثبيط أكسدة الأحماض الدهنية للعضلة القلبية التي تنتجها بعض السموم القلبية، مما يتيح زيادة تركيب الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) وإنتاج الطاقة. اقترحت بعض الدراسات التي أجريت على الحيوانات وجود فعالية لها وكانت تقارير الحالة للاستخدام في حالات التسمم البشري مشجّعة أيضاً، حيث تم الإبلاغ عن شفاء الوهط الدوراني circulatory collapse في الحالات التي لم تنجح فيها طرق العلاج الأخرى. لم يتم إجراء أي تجارب ذات شواهد لهذه التقنية، ولكن على أية حال، تبقى الفعالية غير مؤكدة.

7.8 مضاعفات السموم وتدبيرها

المضاعفة	أمثلة للعوامل المسببة	التدبير
السبات	العوامل المهدئة	حماية مناسبة للمجرى الهوائي ودعم التهوية مراقبة مستمرة للإشباع الأكسجيني وغازات الدم. العناية بمناطق الضغط والمثانة كشف وعلاج ذات الرئة الاستنشاقية
النوبات	NSAIDs مضادات الاختلاج TCAs الثيوفيلين	حماية مناسبة للمجرى الهوائي ودعم التهوية البنزوديازيبين الوريدي (مثل الديازيبام 10–20 مغ، اللورازيبام 2–4 مغ) تصحيح نقص الأكسجة، الاضطرابات الحمضية – الأسسية والاستقلابية
خلل التوتر الحاد	مضادات الذهان النموذجية الميتوكلوبراميد	البروسيكليدين، البنزاتروبين، أو الديازيبام
هبوط الضغط		
بسبب التوسع الوعائي	خافضات ضغط الدم الموسعة للأوعية العوامل المضادة للكولين TCAs	السوائل الوريدية مقبضات الأوعية (نادراً ما تُستطب)
بسبب تثبيط العضلة القلبية	حاصرات بيتا حاصرات قنوات الكالسيوم TCAs	تحسين الحالة الحجمية العوامل المؤثر في التقلص العضلي
تسرع القلب البطيني		
أحادي الشكل، مرتبط بتطاول QRS	حاصرات قنوات الصوديوم	تصحيح الاضطرابات الحمضية – الأسسية والشاردية ونقص الأكسجة بيكربونات الصوديوم (على سبيل المثال 50 مل محلول 8.4%، يُكرر إذا لزم الأمر)
Torsades de pointes، مرتبط بتطاول QTc	الأدوية المضادة لاضطراب النظم (الكينيدين، الأميودارون، السوتالول) مضادات الملاريا المبيدات الحشرية العضوية الفوسفاتية العوامل المضادة للذهان مضادات الاكتئاب الصادات الحيوية (الإريترومايسين)	تصحيح الاضطرابات الحمضية – الأسسية والشاردية ونقص الأكسجة كبريتات المغنيزيوم، 2 غ وريدي خلال 1–2 دقيقة، يُكرر إذا لزم الأمر

(NSAID = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؛ TCAs = مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة)

الرعاية الداعمة

بالنسبة لمعظم السموم، فإن الترياق وطرق تسريع الإزالة غير مناسبة وغير متوفرة أو فعّالة جزئياً. تعتمد النتيجة على التمريض والرعاية الداعمة المناسبين، وكذلك علاج المضاعفات (الإطار 7.8).

الترياق

يتوافر الترياق لبعض السموم وهو يعمل بآليات مختلفة (الإطار 7.9). يتم وصف استخدام بعضها في تدبير السموم النوعية الموصوفة أدناه.

7.9 الترياقات النوعية المستخدمة لعلاج التسمم.

آلية العمل	أمثلة على الترياق	التسمم المعالج
الحفاظ على الغلوتاثيون	الأسيتيل سيستئين الميثيونين	الباراسيتامول
مناهضات المستقبلات	النالوكسون	البنزوديازيبينات
	الفلومازينيل	مركبات الفوسفور العضوي
	الأتروبين الأفيونات	الكربامات
مثبطات نازعة الكحول	الفوميبزول الإيثانول	الإيثيلين غلايكول الميثانول
العوامل الخالبة	الديسفريوكسامين	الحديد
	الهيدروكسوكوبالامين	السيانيد
	الإيديت ثنائية الكوبالت	
	DMSA	الرصاص
	إيديت الكالسيوم الصوديوم	
العوامل المختزلة	كلوريد الميثيل ثيونينيوم	النتريت العضوي
منشطات الكولين أستيراز	البراليدوكسيم	مركبات الفوسفور العضوي
شدف الأضداد	شدف الديجوكسين	الديجوكسين

(DMSA = حمض ثنائي ميركابتو سكسينيك)

التسمم بعوامل صيدلانية نوعية

المسكنات

الباراسيتامول

الباراسيتامول (أسيتأمينوفين) هو العِقار الأكثر شيوعاً من حيث الاستخدام بجرعة مفرطة في المملكة المتحدة. السمية يسببها مُستقلَب تفاعلي متوسط يرتبط بشكل تساهمي مع البروتينات الخلوية مسبباً موت الخلية. هذا يؤدي إلى قصور كبدي وفي حالات قليلة إلى قصور كلوي. بالجرعات العلاجية، المُستقلَب السام تُزال سميته عبر تفاعلات تتطلب الغلوتاثيون، لكن بالجرعات المفرطة، تصبح مخازن الغلوتاثيون مُستنفَدة.

التدبير

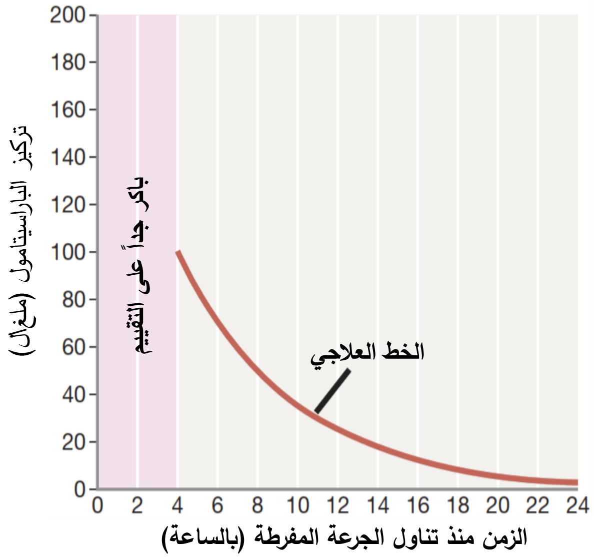
يمكن استخدام الفحم المُنشَّط عند المرضى الذين يحضرون خلال ساعة واحدة. مواد الترياق للباراسيتامول تعمل عبر تجديد الغلوتاثيون الكبدي وينبغي إعطاؤها لكل المرضى ذوي التسمم الحاد وذوي تراكيز باراسيتامول فوق ‘الخط العلاجي’ المُعطى في مخططات التسمم بالباراسيتامول (الشكل 7.2). العتبة المُستخدمة لهذه المخططات تتنوع بين الدول، عموماً، وينبغي اتباع التوصيات المحلية. أستيل السيستئين المُعطى وريدياً (أو فموياً في بعض الدول) يكون فعالاً بشكل عالٍ إذا أُعطي خلال 8 ساعات من الإفراط في الجرعة. على أية حال، فعاليته تقل بعد ذلك، لذلك ينبغي ألّا يتأخر الإعطاء عند المرضى الذين يحضرون بعد 8 ساعات بانتظار نتيجة تحليل تركيز الباراسيتامول في الدم. الترياق يمكن إيقافه إذا ظهرت تراكيز الباراسيتامول تحت الخط العلاجي الوارد في المخططات. ينبغي أيضاً تحليل الوظيفة الكبدية والكلوية والنسبة المعيارية الدولية (INR) والبيكربونات الوريدية. ينبغي تقييم غازات الدم الشريانية واللاكتات عند المرضى ذوي البيكربونات المنخفضة أو الشذوذات الشديدة للوظيفة الكبدية؛ ويشير الحماض الاستقلابي إلى تسمم شديد.

الارتكاسات شبه التأقية هي التأثيرات السلبية الأكثر أهمية للأستيل سيستئين وهي تُعزى إلى إطلاق الهيستامين الذي يتعلق بالجرعة. السمات الشائعة هي الحكة والشرى، وفي الحالات الشديدة، تشنّج القصبات وهبوط الضغط. معظم الحالات يمكن تدبيرها عبر الإيقاف المؤقت للأستيل سيستئين وإعطاء مضادات الهيستامين.

يوجد ترياق بديل هو الميثيونين 2.5 غ فموياً (جرعة البالغين) كل أربع ساعات حتى نصل إلى إجمالي 4 جرعات، لكن قد يكون أقل فعاليةً، خاصة بعد الحضور المتأخر

للمريض. زرع الكبد ينبغي أخذه بعين الاعتبار في حالة التسمم بالباراسيتامول ذي القصور الكبدي المهدد للحياة (الفصل 22).

إذا تم تناول الباراسيتامول مراتٍ متعددة خلال عدة ساعات ("فرط الجرعة المجدول") أو أيام (مثل الإفراط العلاجي المزمن)، ربما يُستطَب الأستيل سيستئين؛ توصيات العلاج النوعي تتنوع بين الدول.



الشكل 7.2 مخطط العلاج بالباراسيتامول (المملكة المتحدة). فوق الخط العلاجي، فوائد العلاج ترجح على الخطر. تحته، مخاطر العلاج ترجح على الفوائد.

الساليسيلات (الأسبرين)

الملامح السريرية

الإفراط في جرعة الساليسيلات يسبب بشكل شائع الغثيان والإقياء والتعرق والطنين والصمم. التنبيه المباشر لمركز التنفس يسبب فرط التهوية والقلاء التنفسي. يحدث توسُّع الأوعية المحيطية ذي النبضات القافزة والتعرق الغزير في الحالات متوسطة الشدة. التسمم الخطير يرتبط مع الحماض الاستقلابي ونقص البروثرومبين في الدم، وفرط سكر الدم، وفرط السخونة، والقصور الكلوي، ووذمة الرئة، والصدمة، والوذمة الدماغية. ربما يحدث الهياج والهذيان والسبات والاختلاجات، خاصة عند الأطفال. السمية تتعزز بالحماض، والذي يزيد نقل الساليسيلات عبر الحاجز الدماغي الدموي.

التدبير

ينبغي إعطاء الفحم المُنشَّط إذا حضر المريض خلال ساعة واحدة. ربما تعزز الجرعات المتعددة إقصاء الساليسيلات لكن لا يُنصح بها بشكل روتيني.

ينبغي قياس التراكيز البلازمية للساليسيلات على الأقل بعد ساعتين (للمرضى العرضيين) أو 4 ساعات (للمرضى غير العرضيين) من الإفراط في الجرعة وينبغي تكرار القياس في التسمم الخطير المشتبَه به، لأن التراكيز ربما تستمر في الارتفاع لعدة ساعات. الحالة السريرية، على أية حال، هي أكثر أهمية من تركيز الساليسيلات عند تقييم شدة الحالة.

ينبغي تصحيح التجفاف بعناية بسبب خطر وذمة الرئة. الحماض الاستقلابي ينبغي علاجه عبر بيكربونات الصوديوم الوريدية (8.4%)، وذلك بعد تصحيح بوتاسيوم المصل. تُستطَب قلونة البول للبالغين مع تراكيز للساليسيلات فوق 500 ملغ/ل.

التحال الدموي فعال جداً في إزالة الساليسيلات وتصحيح شذوذات توازن السوائل والتوازن الحمضي القلوي المرتبطة بذلك. ينبغي أخذه بعين الاعتبار عندما تكون التراكيز المصلية فوق 700 ملغ/ل عند البالغين مع ملامح سمية شديدة، أو المرضى الذين لديهم قصور كلوي، أو وذمة رئة، أو سبات، أو اختلاجات، أو حماض معنِّد.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

الملامح السريرية

الإفراط في الجرعة بالنسبة لمعظم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عادةً يسبب فقط انزعاجاً بطنياً خفيفاً و/أو إقياءً و/أو إسهالاً، لكن يمكن أن تحدث اختلاجات في أحيانٍ قليلةٍ، خاصةً في حالة حمض الميفيناميك. السبات والاختلاجات المطوَّلة وانقطاع النَّفَس وسوء الوظيفة الكبدية والقصور الكلوي ربما تتبع الجرعة المفرطة الهامة لكنها نادرة. ملامح السمية من المحتمل أن تتطور عند المرضى غير العرضيين لمدة تزيد عن 6 ساعات بعد الإفراط في الجرعة.

التدبير

ينبغي التحقق من الشوارد، واختبارات الوظائف الكبدية، وتعداد

الدم الكامل في كل الحالات ما عدا ذات الأهمية الأقل. ربما يُعطى الفحم المُنشَّط إذا حضر المريض خلال ساعة واحدة. ربما تكون هناك حاجة للعلاج العرضي للغثيان والتهيُّج المعدي المعوي.

مضادات الاكتئاب

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات

الإفراط في جرعة مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (تُعرف اختصاراً TCAs) يحمل إمراضية ووفيات عاليتين بسبب تأثيراتها الحاصرة لقنوات الصوديوم، والمضادة للفعل الكوليني، والحاصرة لمستقبلات ألفا الأدرينالية.

الملامح السريرية

تكون التأثيرات المضادة للفعل الكوليني شائعةً (الإطار 7.10). الاختلاطات الشديدة تشمل الاختلاجات، والسبات، واضطرابات النظم القلبية (التسرع البطيني والرجفان البطيني وبشكل أقل شيوعاً حصار القلب). هبوط الضغط ينتج عن التوسُّع الوعائي غير المناسب أو القلوصية المضطربة للعضلة القلبية. الاختلاطات الخطيرة تبدو أشيع مع dosulepin وأميتريبتيلين.

التدبير

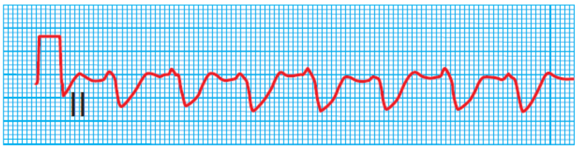
ينبغي إعطاء الفحم المُنشَّط إذا حضر المريض خلال ساعة واحدة. ينبغي أخذ تخطيط قلب ذي 12 مسرى وينبغي الحفاظ على مراقبة مستمرة للقلب لمدة تصل لِ 6 ساعات على الأقل. تطاول الفترة الزمنية لـ QRS (خاصةً إذا كان أكبر من 0.16 ثانية) يشير لحصار شديد لقنوات الصوديوم ولخطر عالٍ لاضطرابات النظم (الشكل 7.3). ربما يحدث أيضاً تطاول للفترة QT. ينبغي قياس غازات الدم الشريانية في التسمم الشديد المشتبه به.

عند المرضى المصابين باضطرابات النظم، أو التطاول الهام لـ QRS أو QT، أو الحماض، ينبغي إعطاء بيكربونات الصوديوم الوريدية (50 مل من محلول 8.4%) وينبغي تكرارها لتصحيح pH. إن تصحيح الحماض وحمل الصوديوم الناتج ربما يحقق تحسناً سريعاً في ملامح تخطيط القلب

7.10 عناقيد المظاهر المضادة للفعل الكوليني والسيروتونينية المفعول

	المضادة للفعل الكوليني	**المتلازمة السيروتونينية**
الأسباب الشائعة	البنزوديازيبينات مضادات الذهان TCAs مضادات الهيستامين السكوبولامين البنزاتروبين Belladonna بعض النباتات والفطور (انظر الإطار 7.18)	SSRIs MAOIs TCAs الأمفيتامينات التريبتامينات Buspirone Bupropion (خاصة بالمشاركة)
الملامح السريرية		
القلبية الوعائية	تسرع القلب، فرط الضغط الشرياني	تسرع القلب، فرط أو هبوط الضغط الشرياني
الجهاز العصبي المركزي	الهذيان، الإهلاسات، التهدئة	الهذيان، الإهلاسات، التهدئة، السبات
العضلية	الرمع العضلي	الارتعاش، الرعاش، الرمع العضلي، ارتفاع الكرياتين كيناز
الحرارة	الحمى	الحمى
العيون	الشفع، توسع الحدقة	حجم طبيعي للحدقة
البطن	العلوص، مثانة مجسوسة	إسهال، إقياء
الفم	جاف	
الجلد	تبيُّغ، حار، جاف	تبيُّغ، تعرُّق
الاختلاطات	النوبات	النوبات انحلال العضلات المخططة القصور الكلوي الحماض الاستقلابي اعتلالات التخثر

(MAOI = monoamine oxidase inhibitor; SSRI = selective serotonin re-uptake inhibitor; TCA = tricyclic antidepressant)



الشكل 7.3 **تخطيط القلب في تسمم شديد بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات.** شريط النظم هنا يُظهِر مركب QRS عريض بسبب تأذي التوصيل.

واضطرابات النظم. ينبغي أيضاً تصحيح نقص الأكسجة وشذوذات الشوارد. العقاقير المضادة لاضطرابات النظم ينبغي فقط إعطاؤها بناءً على استشارة الأخصائيّ. النوبات المطولة ينبغي علاجها بدايةً عبر البنزوديازيبينات الوريدية (انظر **الإطار 7.8**).

مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورأدرينالين الانتقائية

مضادات الاكتئاب مثبطات إعادة قبط السيروتونين الانتقائية (تُعرف اختصاراً SSRI) (مثل fluoxetine، paroxetine، fluvoxamine، سيرترالين، سيتالوبرام، escitalopram) تُستخدم بشكل متزايد لعلاج الاكتئاب وهي أقل سميةً عند الإفراط في جرعتها من TCAs. أما مثبطات إعادة قبط السيروتونين والنورأدرينالين (تُعرف اختصاراً SNRIs) المرتبطة بالموضوع، مثل venlafaxine وduloxetine، أيضاً تُستخدم بشكل شائع لكنها أكثر سمية من SSRIs عند الإفراط في جرعتها.

الملامح السريرية والتدبير

الإفراط في جرعة SSRIs ربما يُحدِث الغثيان والإقياء، والرعاش، والأرق، والتسرع القلبي الجيبي. الهياج، والنعاس، والاختلاجات تحدث بشكل غير متكرر وربما تتأخر لعدة ساعات. ربما تحدث متلازمة السيروتونين (**انظر الإطار 7.10**)، خاصةً إذا أُخذت SSRIs بالمشاركة مع العوامل الأخرى ذات المفعول السيروتونيني. تحدث اضطرابات النظم القلبية بشكل غير متكرر ومعظم المرضى يتطلبون الرعاية الداعمة فقط. التأثيرات السمية لـ SSRIs متشابهة لكن التسرع القلبي، وفرط الضغط الشرياني أو هبوطه، والتبدلات على تخطيط القلب (تطاول QRS و QT) ربما تكون أكثرها ظهوراً ويمكن أيضاً أن تنشأ حالة من الهبوط في سكر الدم.

الليثيوم

إن التسمم الشديد بالليثيوم غير شائع بعد الجرعة المفرطة الحادة المقصودة لكن نواجهه في كثيرٍ من الأحيان عند المرضى الذين يتناولون الجرعات العلاجية منه، بشكل متكرر كنتيجة للتداخلات الدوائية مع عقاقير مثل المدرات البولية أو NSAIDs. ويعدّ التسمم الشديد أشيع بعد الجرعة المفرطة الحادة عند المرضى الذين يتناولون مسبقاً العلاج المزمن (التسمم ’الحاد على أرضية مزمنة‘).

الملامح السريرية

الغثيان، والإسهال، وتعدد البيلات، والدوخة، والرعاش ربما تتطور إلى الضعف العضلي، والنعاس، والهذيان، والرمع العضلي، والارتجافات الحزمية، والكنع الرقصي، والقصور الكلوي. وعند التسمم الشديد ربما يحدثُ السبات، والاختلاجات، والرنح، وسوء الوظيفة النظمية للقلب مثل الحصار القلبي، واضطرابات ضغط الدم، والقصور الكلوي.

التدبير

إنّ الفحم المُنشَّط غير فعال. غسيل المعدة الباكر ذو فائدة نظرية، لكن حبوب الليثيوم من المحتمل أن تبقى سليمة في المعدة وربما تكون كبيرة جداً على أن تُرتشَف عبر أنبوب الغسيل. الإرواء الكلي للأمعاء يُستخدم غالباً بعد الجرعة المفرطة الهامة لكن الفعالية ليست مثبتة. ينبغي قياس تراكيز الليثيوم فوراً (للمرضى العرضيين) أو بعد 6 ساعات على الأقل (للمرضى غير العرضيين) تلوَ الجرعة المفرطة الحادة. المدى العلاجي الاعتيادي هو 0.4–1.0 ممول/ل. ينبغي الحفاظ على إماهة كافية عبر السوائل الوريدية. ينبغي علاج الاختلاجات كما في **الإطار 7.8**.

ينبغي أخذ التحال الدموي بعين الاعتبار عند التسمم الشديد المرتبط بتراكيز عالية لليثيوم (مثل >4.0 ممول/ل بعد التسمم المزمن أو الحاد على أرضية مزمنة، أو >7.5 ممول/ل بعد التسمم الحاد). تنخفض تراكيز الليثيوم بشكل هام أثناء التحال،

لكن قد تحدث زيادات ارتدادية في تركيزه بعد توقف التحال ويتطلب الأمر عدة جلسات تحال دموي.

الأدوية القلبية الوعائية

على الرغم من عدم شيوع الإفراط في جرعة العقاقير القلبية الوعائية فهو محط الاهتمام لأن مظاهر التسمم تكون غالباً شديدة.

حاصرات بيتا

المظاهر الكبرى للتسمم هي بطء القلب وهبوط الضغط الشرياني؛ يحدث حصار القلب، ووذمة الرئة، والصدمة قلبية المنشأ في التسمم الشديد. تلك العقاقير ذات التأثيرات الحاصرة قنوات الصوديوم الإضافية (مثل بروبرانولول، أسيبوتولول، كارفيديلول) ربما تسبب الاختلاجات، والهذيان، والسبات، بينما السوتالول، الذي يحصر أيضاً قنوات البوتاسيوم، ربما يسبب تطاول QT_C وانقلاب الذرى torsades de points (**الإطار 7.8** و**الفصل 16**).

التدبير

السوائل الوريدية ربما تعاكس هبوط الضغط وتعطى بحذر لتجنب وذمة الرئة. بطء القلب وهبوط الضغط ربما يستجيبان للجرعات العالية من الأتروبين (ما يصل إلى 3 ملغ عند البالغ) أو لتسريب إيزوبروتيرينول. الغلوكاغون (5–10 ملغ خلال 10 دقائق، ثم 1–5 ملغ/سا عبر التسريب) يقيم تضاداً لحصار بيتا عبر تنبيه إنتاج الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي داخل الخلوي (cAMP) وهو الآن يُستخدم بشكل أشيع. في الحالات الشديدة، بات يُستخدم 'العلاج إسوي سكر الدم مفرط أنسولين الدم'، كما تم وصفه تحت عنوان حاصرات قنوات الكالسيوم في الأسفل. أمّا فعالية العلاج بمستحلب الدسم في التسمم الشديد بحاصرات بيتا الذوّابة بالدسم، مثل بروبرانولول، وكافيديلول، وأوكسبرينولول، فهي غير أكيدة.

حاصرات قنوات الكالسيوم

الشكل L من حاصرات قنوات الكالسيوم تكون سامة بشكل عالٍ عند الإفراط في جرعتها. الديهدروبيريدينات (مثل نيفيديبين، أملوديبين) تسبب التوسع الوعائي، بينما ديلتيازيم وفيراباميل لها تأثيرات قلبية أكثر، والتي تشمل بطء القلب وتناقص قلوصية العضلة القلبية.

الملامح السريرية

هبوط الضغط الشرياني بسبب التوسُّع الوعائي أو إضعاف العضلة القلبية هو أمر شائع وربما يحدث أيضاً بطء القلب وحصار قلبي، خاصة بسبب الفيراباميل والديلتيازيم. وقد تحدث الاضطرابات المعدية المعوية، والهذيان، والحماض الاستقلابي، وفرط سكر الدم، وفرط بوتاسيوم الدم.

التدبير

ينبغي تصحيح هبوط الضغط بالسوائل الوريدية، مع توخي الحذر لتجنب وذمة الرئة. هبوط الضغط المستمر ربما يستجيب لغلوكونات الكالسيوم الوريدية (10 ملغ وريدياً خلال 5 دقائق، مع التكرار عند الحاجة).وقد يفيد استخدام إيزوبروتيرينول والغلوكاغون. الاستخدام الناجح للأنسولين الوريدي مع الغلوكوز (10–20% ديكستروز مع أنسولين بدايةً عند 0.5–2.0 وحدة/كغ/سا، يزداد إلى 5–10 وحدة/كغ/سا تبعاً للاستجابة السريرية)، أو ما يُسمى 'العلاج إسوي سكر الدم مفرط أنسولين الدم'، تم توثيق فائدته في المرضى غير المستجيبين للخطط الأخرى. تبقى آلية عمله غير مشروحة بشكل كامل، لكن في حالات الصدمة يتحول استقلاب العضلة القلبية من استخدام الحموض الدسمة الحرة إلى الغلوكوز.كما يترافق التسمم بحاصرات قنوات الكالسيوم بنقص أنسولين الدم ومقاومة الأنسولين، الأمر الذي يعيق قبط الغلوكوز من قبل الخلايا العضلية. الجرعات العالية من الأنسولين تثبط انحلال الدسم وتزيد قبط الغلوكوز وكفاءة استخدام الغلوكوز. ربما نصل لمرحلة الحاجة للإنظام القلبي في الحالات الشديدة غير المستجيبة من بطء القلب أو حصار القلب. العلاج بمُستحلَب الدسم بات يُستخدم أيضاً في التسمم الشديد مع فائدة جليّة، على الرغم أن البراهين سردية بشكل كبير.

الديجوكسين والدَّفْلَى

التسمم بالديجوكسين يكون عادةً عارضاً، ينشأ من وصفة طبية ذات جرعة مفرطة، أو من تأذي الوظيفة الكلوية، أو من

التداخلات الدوائية. في جنوب آسيا، يشيعُ تسميم الذات المُتعمَّد بالدَّفْلَى الصفراء (تسمى Thevetia peruviana)، والتي تتضمن غليكوزيدات قلبية.

الملامح السريرية

التأثيرات القلبية تشمل اضطرابات النظم التسرعية (إما أذينية أو بطينية) وحالات بطء القلب، مع أو بدون الحصار الأذيني البطيني.إن شيوع مثنوية النبض البطيني وتسرع القلب الأذيني مع دليل على الحصار الأذيني البطيني يقترح التشخيص بقوة. التسمم الشديد يرتبط غالباً بفرط بوتاسيوم الدم. التظاهرات غير القلبية تشمل الهذيان، والصداع، والغثيان، والإقياء، والإسهال، و(نادراً) رؤية متبدلة للألوان. التسمم بالديجوكسين يمكن إثباته عبر التراكيز البلازمية المرتفعة (المدى العلاجي الاعتيادي 1.3–2.5 ممول/ل). بعد التعرض المزمن، التراكيز >5 ممول/ل تقترح تسمماً خطيراً.

التدبير

يُعطى الفحم المُنشَّط بشكل شائع للمرضى الذين يحضرون فوراً بعد التناول الحاد، على الرغم أننا نفتقر إلى دليل على فائدته. ينبغي قياس البولة، والشوارد، والكرياتينين، وإجراء تخطيط للقلب ذي 12 مسرى، والبدء بالمراقبة القلبية. نقص الأكسجة، ونقص بوتاسيوم الدم (أحياناً يسببه الاستخدام المتزامن للمدرات البولية)، ونقص مغنزيوم الدم، والحماض تزيد خطر اضطرابات النظم وينبغي تصحيحها. الحالات الهامة من بطء القلب ربما تستجيب للأتروبين، على الرغم أننا نحتاج الإنظام المؤقت أحياناً. اضطرابات النظم البطينية ربما تستجيب للمغنزيوم الوريدي (انظر الإطار 7.8). وينبغي إعطاء شدف الأضداد النوعية للديجوكسين حال توافرها وعند حصول حالات بطء قلب أو اضطرابات نظم بطينية معندة شديدة. وهي فعالة للتسمم بكلا الديجوكسين والدفلى الصفراء.

الحديد

الإفراط في جرعة الحديد يمكن أن يسبب تسمماً شديداً وأحياناً قاتلاً، وتتعلق سمية مستحضرات الحديد للأفراد بمحتوى الحديد العنصري فيها.

الملامح السريرية

تتضمن المظاهر الباكرة اضطراباً معدياً معوياً مع تمرير براز رمادي أو أسود،وفي الحالات الشديدة يتطور الأمر إلى فرط سكر الدم، وكثرة الكريات البيض، وإقياء دموي، ونزف مستقيمي، ونعاس، واختلاجات، وسبات، وحماض استقلابي، ووهط قلبي وعائي. الأعراض الباكرة ربما تتحسن أو تتلاشى خلال 6–12 ساعة، لكن التنخر الخلوي الكبدي يمكن أن يتطور بعد 12–24 ساعة من الإفراط في الجرعة وفي أحيانٍ قليلة يتطور إلى قصور كبدي. تشكل التضيقات المعدية المعوية اختلاطاتً متأخرةً.

التدبير

إنّ الفحم المُنشَّط غير فعال لكن غسيل المعدة ربما يُؤخذ بعين الاعتبار عند المرضى الذين يحضرون عاجلاً بعد الجرعة المفرطة الهامة، على الرغم أن الفعالية غير معروفة. وينبغي قياس تركيز حديد المصل على الأقل بعد 4 ساعات من الإفراط في الجرعة أو أبكر من ذلك إذا كانت هناك مظاهر للسمية. الدواء desferrioxamine يخلب الحديد وينبغي إعطاؤه حالاً عند المرضى ذوي المظاهر الشديدة، بدون انتظار تراكيز حديد المصل، بالإضافة للمرضى العرضيين ذوي التراكيز العالية لحديد المصل (مثل >5 ملغ/ل). وقد يسبب دواء desferrioxamine هبوط الضغط الشرياني، وتفاعلات أرجية وفي حالات قليلة وذمة رئوية.و فيما عدا ذلك، يكون العلاج داعماً وموجهاً نحو الاختلاطات.

العقاقير المضادة للذهان Antipsychotic drugs

توصف العقاقير المضادة للذهان (الفصل 28) غالباً للمرضى ذوي الخطر العالي لإيذاء الذات أو الانتحار وتُؤخَذ غالباً بجرعة مفرطة.

الملامح السريرية

تشملُ السمات المضادة للفعل الكوليني (انظر الإطار 7.10) النعاس، وتسرع القلب، وهبوط الضغط، والتي تكون شائعة وربما تحدث الاختلاجات. حالات عسر التوتر الحاد، التي تشمل نوبة تدوير المقلة، والصَّعَر، والضَّزَز، ربما تحدث بعد

الإفراط في جرعة مضادات الذهان النموذجية مثل هالوبيريدول وكلوربرومازين. تطاول الفترة QT وانقلاب الذرا يمكن أن يحدثا مع بعض العوامل النموذجية (مثل هالوبيريدول) وغير النموذجية (مثل quetiapine، amisulpride، ziprasidone).

التدبير

ربما يحمل الفحم المُنشَّط فائدةً إذا أُعطي باكراً. وينبغي إجراء المراقبة القلبية لمدة 6 ساعات على الأقل. والتدبير داعم بشكل كبير، مع علاج موجَّه نحو الاختلاطات (انظر الإطار 7.8).

العوامل المضادة للداء السكري Antidiabetic agents

يكون الإفراط في الجرعة غير شائع لكن التأثيرات السمية يمكن أن تكون شديدة.

الملامح السريرية

تسبب السلفونيل يوريا، والميغليتيندات (مثل nateglinide، repaglinide) والأنسولين الوريدي نقصاً في سكر الدم عندما يتم أخذها بجرعة مفرطة، على الرغم أن الأنسولين ليس ساماً إذا تم تناوله عبر الفم. مدة نقص سكر الدم تعتمد على عمر النصف أو خصائص الإطلاق للمستحضر وربما تتطاول على مدى عدة أيام مع العوامل مديدة المفعول مثل glibenclamide، أو مستعلق الأنسولين زنك، أو الأنسولين غلارجين.

مظاهر نقص سكر الدم تتضمن الغثيان، والهياج، والتعرق، والعدوانية، والهذيان، وتسرع القلب، وهبوط الحرارة، والنعاس، والاختلاجات، والسبات (الفصل 20). التأذي العصبي الدائم يمكن أن يحدث إذا طالت مدة نقص سكر الدم. نقص سكر الدم يمكن تشخيصه باستخدام شرائط الغلوكوز بجانب سرير المريض لكن ينبغي أيضاً إرسال الدم الوريدي من أجل التأكيد المخبري.

يرتبط الميتفورمين بشكل غير شائع بنقص سكر الدم. التأثير السمي الرئيسي له هو الحماض اللبني، والذي يمكن أن يكون ذا وفيات عالية، وهو شائع بشكل خاص عند المرضى الأكبر سناً وأولئك ذوي الأذيات الكلوية أو الكبدية، أو عندما يتم تناول الإيثانول بشكل مرافق له. المظاهر الأخرى للإفراط في جرعة الميتفورمين هي الغثيان، والإقياء، والإسهال،

7.11 الملامح السريرية والعلاج النوعي للعقاقير الأقل تسبُّباً بحالات التسمم

المادة	الملامح السريرية	العلاج
مضادات الاختلاج		
الكاربامازيبين، الفينيتوئين	العلامات المخيخية الاختلاجات اضطرابات النظم القلبية السبات	الفحم المُنشَّط بجرعات متعددة (الكاربامازيبين)
فالبروات الصوديوم	السبات الحماض الاستقلابي	التحال الدموي في حالة التسمم الشديد
الإيزونيازيد	اعتلال الأعصاب المحيطية الاختلاجات	الفحم المُنشَّط البيريدوكسين وريدياً
الثيوفيللين	اضطرابات النظم القلبية الاختلاجات السبات	الفحم المُنشَّط بجرعات متعددة
العقاقير المضادة للملاريا		
الكلوروكين	الحماض ونقص بوتاسيوم الدم فقدان الرؤية الاختلاجات، السبات تبدلات ECG واضطرابات النظم القلبية	تصحيح pH (لكن ليس البوتاسيوم) مراقبة وعلاج النظم القلبي الديازيبام بجرعة عالية مع التهوية الآلية
الكينين	الرُّعاش، الطنين، الصمم، الرَّنَح، الاختلاجات، السبات انحلال الدم تبدلات ECG واضطرابات النظم القلبية السمية لشبكية العين	تصحيح pH (لكن ليس البوتاسيوم) مراقبة وعلاج النظم القلبي الفحم المُنشَّط بجرعات متعددة لا يوجد علاج فعال لفقدان الرؤية

والألم البطني، والنعاس، والسبات، وهبوط الضغط الشرياني، والوهط القلبي الوعائي.

هناك تجارب محدودة حول الجرعة المفرطة لبعض العوامل والتي تتضمن الثيازوليدينيديون (مثل البيوغليتازون) ومثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز-4 (DPP-4) (مثل سيتاغليبتين) لكن نقص سكر الدم الهام غير محتمل الحدوث لدى استخدامها.

التدبير

ينبغي أخذ الفحم المُنشَّط بعين الاعتبار للجرعات المفرطة الهامة الحديثة.و ينبغي قياس غلوكوز الدم الوريدي والبولة والشوارد مع تكرار القياس بانتظام. ويصحح نقص سكر الدم باستخدام الغلوكوز الفموي أو الوريدي (50 مل من ديكستروز 50%)؛ ربما يكون تسريب ديكستروز 10–20% مطلوباً لمنع التكرار. الغلوكاغون العضلي يمكن استخدامه كبديل، خاصةً إذا كان الوصول للوريد غير متاح. الفشل في استعادة الوعي خلال بضع دقائق من إسواء سكر الدم يمكن أن يشير إلى أنه تم تناول مادة مخمِّدة للجهاز العصبي المركزي (CNS) أيضاً، أو أن نقص سكر الدم طالت مدته، أو أنه يوجد سبب آخر للسبات (مثل النزف الدماغي أو الوذمة الدماغية).

ينبغي إجراء غازات الدم الشريانية وتحليل اللاكتات البلازمية بعد الجرعة المفرطة من الميتفورمين؛ ويجب تصحيح الحماض عبر بيكربونات الصوديوم الوريدية (250 مل من محلول 1.26% أو 50 مل من محلول 8.4%، مع التكرار عند الضرورة). في الحالات الشديدة، يتم استخدام التحال الدموي أو الترشيح التحالي الدموي.

عوامل صيدلانية يتم تناولها بشكل أقل شيوعاً في حالات التسمم

يظهر الإطار 7.11 مراجعة عامة للملامح السريرية والعلاج النوعي في بعض العقاقير التي قلّما تسبب التسمم.

عقاقير يُساء استعمالها

العقاقير التي يُساء استعمالها هي أسباب شائعة للسمية التي تتطلب القبول في المشفى. التدبير أصبح مؤخراً أكثر تعقيداً بسبب ظهور ’مواد جديدة ذات تأثير نفسي‘ (تُعرف اختصاراً NPS). وهي غالباً متعلقة كيميائياً بعقاقير تقليدية يُساء استعمالها، لكن مع تعديلات بنيوية تُجرى للتهرب من المراقبة القانونية. إن مكونات منتجات NPS ذات العلامات التجارية غالباً غير معروفة والمعرفة محدودة حول الملامح السريرية والتدبير للسمية بمواد NPS.

العقاقير المثبطة Depressants

تُحدث هذه العقاقير تثبيطاً الجهاز العصبي المركزي، والذي يشمل النعاس، والرنح، والهذيان، والسبات، أحياناً مع تثبيط تنفسي، وانسداد في الطرق الهوائية، وذات رئة استنشاقية، وتوقف التنفس (الإطار 7.12). الاختلاطات الأخرى للسبات تشمل نفاطات الضغط أو القرحات وانحلال العضلات المخططة. التأثيرات تشتدّ بواسطة المثبطات الأخرى للجهاز العصبي المركزي ومنها الكحول.

الرعاية الداعمة الأساسية مشروحة بالتفصيل في الإطار 7.8. تتوفر مواد الترياق لبعض المثبطات.

البنزوديازيبينات

البنزوديازيبينات (مثل ديازيبام) والمواد المرتبطة بها (مثل زوبيكلون) ذات سمية منخفضة عندما تُؤخذ لوحدها بجرعة مفرطة لكن يمكنها أن تعزز التثبيط العصبي المركزي والتنفسي عندما تُؤخذ مع العوامل المهدِّئة الأخرى، مثل الكحول. وهي أكثر خطورةً عند المسنين وعند ذوي المرض العصبي العضلي أو الرئوي المزمن (انظر الإطار 7.12).

الضادّ النوعي للبنزوديازيبينات فلومازينيل (0.5 ملغ وريدياً، مع التكرار عند الحاجة) يزيد مستوى الوعي عند المرضى ذوي الجرعة المفرطة من البنزوديازيبينات، لكنه يحمل خطر الاختلاجات وله مضاد استطباب عند المرضى الذين يتناولون مواد محرضة للاختلاجات (مثل TCAs) وعند ذوي السوابق الصرعية.

7.12 المظاهر المترافقة مع فرط جرعة المنبّهات والمهدّئات والأفيونيّات

	المادة المنبّهة	المادة المنوّمة المهدِّئة	المادة الأفيونيَّة
الأسباب الشائعة	الأمفيتامينات	البنزوديازيبينات	الهيروئين
	MDMA ('ecstasy')	الباربيتورات	المورفين
	الإيفيدرين	الإيثانول	الميثادون
	الإيفيدرين الكاذب	GHB	الفيتانيل ومشتقاته
	الكوكائين		الأوكسي كودون
	القنب الهندي		ثنائي هيدرو الكودئين
	Phencyclidine		الكودئين
	الكاثينونات (مثال الميفيدرون)		البيثيدين
	البنزيل بيبيرازين		Buprenorphine
			Dextropropoxyphene
			الترامادول
الملامح السريرية			
التنفسية	تسرّع التنفس	تناقص معدل التنفس والتهوية[1]	تناقص معدل التنفس والتهوية
القلبية الوعائية	تسرّع القلب، فرط الضغط الشرياني	هبوط الضغط الشرياني[1]	هبوط الضغط الشرياني، بطء القلب النسبي
الجهاز العصبي المركزي	التململ، القلق، القهم، الأرق	الهذيان، الإهلاسات، تداخل الكلام	الهَذيان، الإهلاسات، تداخل الكلام
	الإهلاسات	التهدئة، السبات[1]	التهدئة، السبات[2]
العضلية	الرُّعاش	الرَّنح، تناقص التوتر العضلي	الرَّنح، تناقص التوتر العضلي
درجة الحرارة	الحمى	هبوط الحرارة	هبوط الحرارة
العيون	توسُّع الحدقة	الشَّفع، الحَوَل، الرأرأة	تقبُّض الحدقة
		حجم طبيعي للحدقة	
البطن	الألم البطني، الإسهال	–	العلوص
الفم	جاف	–	–
الجلد	انتصاب الشعر	النفاطات، قرحات الضغط	آثار الإبر[2]
الاختلاطات	النوبات	القصور التنفسي[1]	القصور التنفسي[2]
	احتشاء العضلة القلبية	الاستنشاق	وذمة الرئة غير قلبية المنشأ
	سوء الوظيفة النظمية للقلب		الاستنشاق
	انحلال العضلات المخططة		
	القصور الكلوي		
	النزف أو الاحتشاء داحل المخ		

[1] Especially barbiturates. [2] IV use.
(GHB = gamma hydroxybutyrate; MDMA = 3,4-methylene-dioxymethamphetamine)

المواد أفيونيّة المفعول

ربما تنتج السمية من سوء استعمال العقاقير غير المشروعة مثل الهيروئين أو من الإفراط المقصود أو غير المقصود في جرعة الأفيونيّات الطبية. الهيروئين الوريدي أو كدخان يعطي شعوراً سريعاً وممتعاً بشكل شديد، غالباً مصحوبةً بإثارة جنسية عالية. ويحدث الاعتماد البدني خلال بضعة أسابيع من الاستخدام المنتظم عالي الجرعة. السحب يمكن أن يبدأ خلال 12 ساعة، مسبباً شهوة شديدة، وسيلان أنفي، ودماع، وتثاؤب، وتعرُّق، وارتعاش، وانتصاب الشعر، والإقياء، والإسهال، والتشنُّجات البطنية. الفحص يُظهِر تسرع القلب،

وفرط الضغط الشرياني، وتوسُّع الحدقة، وتبيُّغ الوجه.

المواد الأفيونيّة التي نقابلها بصورة شائعة والملامح السريرية للتسمم تظهر في الإطار 7.12. آثار الإبر ربما تكون مرئية عند مستخدمي الحقن الوريدي وربما تشاهد المعدات المتعلقة بالعقاقير .وقد يسبب الميثادون أيضاً تطاول QTc وانقلاب الذرى. مظاهر التسمم بالمواد الأفيونية يمكن أن تطول مدتها لتصل إلى 48 ساعة بعد استخدام العوامل مديدة المفعول مثل الميثادون أو أوكسي كودون.

استعمال الضادّ النوعي للأفيونيّات النالوكسون (0.4–2 ملغ وريدياً عند البالغ، مع التكرار عند الضرورة) ربما يُجنِّب الحاجة للتنبيب. رغم أن الجرعات الزائدة قد تسرِّع حدوث السحب الحاد عند المستخدمين المزمنين للأفيونيّات وحدوث نوبة ألمية عند أولئك الذين يتلقَّون الأفيونيّات لتدبير الألم.وغالباً نحتاج الجرعات المتكررة أو التسريب لأن العمر النصفي للترياق هو قصير مقارنة بنظيره لمعظم الأفيونيّات، خاصةً أولئك ذوي الإطراح المطول للدواء. المرضى ينبغي مراقبة المرضى لمدة 6 ساعات على الأقل بعد آخر جرعة من النالوكسون. الاختلاطات النادرة للعلاج بالنالوكسون تشمل النوبات، واضطرابات النظم البطينية، ووذمة الرئة.

غاما هيدروكسي بوتيرات

غاما هيدروكسي بوتيرات (تُعرف اختصاراً GHB)، والمركبات المرتبطة بها غاما بوتيرولاكتون (GBL) و1،4 بوتانيديول هي سوائل مهدِّئة ذات تأثيرات مُخِلَّة نفسية وتأثيرات جسدية ابتنائية.

إضافة إلى السمات المنومة المهدِّئة (انظر الإطار 7.12)، فقد ينتج عن التسمم بها: الغثيان، والإسهال، والدوار، والرعاش، والرمع العضلي، والعلامات خارج الهرمية، والنشوة، وبطء القلب، والاختلاجات، والحماض الاستقلابي، ونقص بوتاسيوم الدم، وفرط سكر الدم. السبات عادةً يزول بصورة مفاجئة خلال بضع ساعات لكن في أحيانٍ قليلة يستمر لعدة أيام. الاعتماد ربما يتطور في المتعاطين المنتظِمين، الذين يُقاسُون تأثيرات سحب شديدة ومطوَّلة إذا توقف الاستعمال فجأةً.

التدبير داعم بشكل كبير. كل المرضى ينبغي مراقبتهم لمدة حدها الأدنى ساعتان وحتى تتلاشى الأعراض، مع مراقبة ضغط الدم، ومعدل ضربات القلب، ومعدل التنفس، والأكسجة. أعراض السحب ربما تتطلب العلاج بجرعات عالية جداً من البنزوديازيبين.

المنبهات والإنتاكتوجينات Stimulants and entactogens

هذه المواد هي أمينات محاكية للودي وسيروتونينية المفعول ولها مظاهر سريرية متراكبة، بالاعتماد على التوازن بين تأثيراتها المنبِّهة (انظر الإطار 7.12) والسيروتونينية (انظر الإطار 7.10). إضافة إلى العقاقير التقليدية مثل الكوكائين، والأمفيتامينات، والعقاقير المسماة ecstasy، فإن المجموعة تضم العديد من المواد ذات التأثير النفسي وغير المألوفة والتي ظهرت في الآونة الأخيرة، وتشمل الكاثينونات (مثل ميفيدرون)، والبيبيرازينات (مثل بنزيل البيبيرازين)، والبيبيرادينات (مثل إيتيل فينيدات)، والبنزوفورانات (مثل 5– أمينو بروبيل بنزوفوران)، ومركبات NBOMe (مثل 25I–NBOMe).

الكوكائين

الكوكائين متاح كمسحوق لملح هيدروكلوريد ذوّاب بالماء مناسب للإنشاق الأنفي (’النشقة‘)، أو كـ’قطع‘ خالية من الأساس وغير ذوّابة (تُسمى ‘crack’ cocaine) وهي بخلاف ملح الهيدروكلوريد، تتبخر عند درجة حرارة عالية ويمكن أن يتم تدخينها، معطيةً تأثيراً أسرع وأشد.

التأثيرات تظهر بصورة سريعة بعد الإنشاق وبصورة شديدة بعد التدخين. التأثيرات المنبِّهة المحاكية للوديّ هي السائدة (انظر الإطار 7.12). الاختلاطات الخطيرة تحدث عادةً خلال 3 ساعات من الاستخدام وتشمل تشنُّج الشرايين الإكليلية، مما يؤدي إلى إقفار العضلة القلبية أو احتشائها، وهبوط الضغط الشرياني، واضطرابات النظم البطينية. التسمم بالكوكائين ينبغي أخذه بعين الاعتبار عند البالغين الأصغر سناً الذين يحضرون مع ألم صدري إقفاري. وقد يحصل ارتفاع حرارة ، وانحلال العضلات المخططة، والقصور الكلوي الحاد، والتخثر المنتشر داخل الأوعية. ينبغي البدء بتخطيط القلب ذي 12

مسرى وبمراقبة تخطيط القلب. ارتفاع الشدفة ST ربما يحدث في غياب احتشاء العضلة القلبية وتكون قياسات التروبونين T هي الواسمات الأكثر حساسية ونوعية لتأذي العضلة القلبية.وتفيد البنزوديازيبينات والنترات الوريدية بتدبير المرضى ذوي الألم الصدري أو فرط الضغط. ويجب تصحيح الحماض واستخدام إجراءات التبريد البدنية لفرط الحرارة. حاصرات بيتا ربما يكون لها مضاد استطباب بسبب خطر التنبيه غير المُعاكَس لمستقبلات ألفا الأدرينالية، واستخدامها يبقى مثار للجدل. التصوير الوعائي الإكليلي يجب أخذه بالاعتبار عند مرضى احتشاء العضلة القلبية أو المتلازمات الإكليلية الحادة.

الأمفيتامينات والكاثينونات Amphetamines and cathinones

المركبات المنسوبة إلى الأمفيتامينات تشمل سلفات الأمفيتامين (المسمّاة ‘speed’)، وميتيل الأمفيتامين (المسمّى ‘crystal meth’)، و3،4–ميتيلين ديوكسي ميثأمفيتامين (تُعرف اختصاراً MDMA، يسمى ‘ecstasy’). الكاثينونات الصنعية تشمل ميفيدرون وميتيلين ديوكسي بيروفاليرون. التحمل في هذه المواد شائع، مؤدياً بالمتعاطين المنتظِمين إلى طلب جرعات أعلى من أي وقت سبق.

تحدث مظاهر السمية عادةً خلال بضع دقائق من الاستخدام وتستمر 4–6 ساعات، أو أطول بصورة هامة وذلك بعد جرعة مفرطة كبيرة. التأثيرات المنبِّهة المحاكية للودي أو السيروتونينية المفعول شائعة (انظر الإطارات 7.10 و7.12). بعض المتعاطين يتطور لديهم نقص صوديوم الدم كنتيجة للشرب المفرط للماء أو الإفراز غير الملائم للفازوبريسين (الهرمون المضاد للإدرار، ADH).كما تم ذكر أعراض اخرى مثل الصمل العضلي، والألم وصرير الأسنان (كَزَم الفك)، وفرط السخونة، وانحلال العضلات المخططة، والحماض الاستقلابي، والقصور الكلوي الحاد، والتخثر المنتشر داخل الأوعية، وتنخر الخلية الكبدية، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS)، والوهط القلبي الوعائي بشكل تال لاستخدام MDMA.كما تم الإبلاغ عن الاحتشاء والنزف الدماغي، خاصةً بعد الاستخدام الوريدي للأمفيتامين.

التدبير داعم وموجه نحو الاختلاطات (انظر الإطار 7.8).

المهلوسات Hallucinogens

القنب الهندي (الحشيش)

يُشتق من الأوراق والأزهار المجففة لنبات Cannabis sativa، القنب الهندي يُحدث النشوة، والتبدلات الإدراكية، واحتقان الملتحمة، يتبع ذلك شهيةٌ متعززةٌ، وارتخاء، وفي أحيانٍ قليلة فرط الضغط الشرياني، وتسرع القلب، وتداخل الكلام، والرنح. التأثيرات تحدث بعد 10–30 دقيقة من التدخين أو بعد 1–3 ساعات من الابتلاع، وتستمر 4–8 ساعات. الجرعات العالية ربما تُحدث القلق، والهذيان، والإهلاسات، والذهان. يكون الاعتماد النفسي شائعاً، لكن أعراض التحمل والسحب هي غير شائعة. يُعتقَّد أن الاستخدام طويل الأمد يزيد خطر الذهان على مدى الحياة. التسمم الحاد الخطير غير شائع والعلاج الداعم هو المطلوب.

الشادّات الصنعية لمستقبلات الكانابينوئيد

هناك أعداد كبيرة من الشادّات الصنعية لمستقبلات الكانابينوئيد (تُعرف اختصاراً SCRAs)، وهي مركبات صنعية أحياناً يُشار إليها بشكل جماعي باسم ‘spice’، هي تُستخدم الآن كبدائل قانونية للقنب؛ الأمثلة تشمل PB-22 و5F-PB-22 و5F-AKB-48 وSTS-135 و5F-ADB وMDMB-CHMICA. يتم إرذاذها عادةً على مزيج تدخين عشبي ويتم رزمها على أنها منتجات للتدخين مع أسماء تجارية جذّابة. هذه ربما تحتوي أكثر من واحد من مركبات SCRAs وربما يتغير المحتوى مع الزمن.

التأثيرات السمية لمركبات SCRAs تختلف عن نظيرتها للقنب، وتكون بصورة عامة أوضح وتتضمن الهياج، والهلع، والهذيان، والإهلاسات، وتسرع القلب، وتبدلات تخطيط القلب، وفرط التوترية، والزلة التنفسية، والإقياء. تم الإخبار أيضاً عن السبات، والحماض التنفسي، والاختلاجات، ونقص بوتاسيوم الدم، وخلل وظيفة الكلية. يكون علاج التسمم داعماً.

التريبتامينات Tryptamines

هي مواد شادة لِ 5–هيدروكسي تريبتامين (يُعرف اختصاراً 5-HT، السيروتونين؛ خاصةً 5-HT2a) مع تأثيرات منبِّهة مرافقة. المظاهر السريرية النموذجية تتضمن الإهلاسات،

والهياج، والهذيان، وفرط الضغط الشرياني، وتسرع القلب، والتعرق، والقلق، والصداع. المتلازمة السيروتونينية ربما تحدث (انظر **الإطار 7.10**)، خاصةً إذا تمَّ استخدام التريبتامينات بالمشاركة مع العوامل سيروتونينية الفعل الأخرى. توجد أمثلة من الطبيعة مثل السيلوسين والسيلوسايبين،حيث يوجدان في ’الفطور السحرية‘، وثنائي ميتيل التريبتامين (يُعرف اختصاراً DMT) المتواجد في المشروبات المخمرة ayahuasca التقليدية. التريبتامينات الصنعية، مثل ألفا–ميتيل التريبتامين (يُعرف اختصاراً AMT)، باتت تواجهنا مؤخراً.

d–حمض الليسرجيك ثنائي إيتيل الأميد

d–حمض الليسرجيك ثنائي إيتيل الأميد (يُعرف اختصاراً LSD) هو إرغولين صنعي عادةً يتم تناوله بمقادير صغيرة من أوراق ماصَّة مُشرَّبة (غالباً يتم طباعتها بتصميم مميَّز) أو كـ ’نقط دقيقة ‘microdots. هذا العِقار يسبب تأثيرات إدراكية، مثل إدراك إبصاري عالٍ للألوان أو تشوه الصور. الإهلاسات ربما تكون ممتعة أو مرعبة (’الهفوة السيئة bad trip‘). المظاهر الأخرى هي الهذيان، والهياج، والعدوانية، والحدقات المتوسعة، وفرط الضغط الشرياني، والسخونة، والحماض الاستقلابي. وقد يستمر الذهان أحياناً لعدة أيام.

المرضى ذوو الارتكاسات الذهانية أو تثبيط الجهاز العصبي المركزي ينبغي مراقبتهم في المشفى، ويفضَّل في غرفة هادئة وباهتة الإضاءة كي يتم تقليل التنبيه الخارجي. وقد يكون استخدام البنزوديازيبين للتهدئة مطلوباً، مع تجنب مضادات الذهان إن أمكن، لأنها ربما تحرض حدوث الوهط القلبي الوعائي أو الاختلاجات.

العقاقير المسببة للفصام

مشتق الكيتامين، ذو الزمرة N–إيتيل الميثوكسيتامين وفينسايكليدين (الآن نادراً ما نواجههما) يُحدثان إحساساً بالانفصال عن الواقع، غالباً ما يترافقان مع تشوهات بصرية وسمعية.وقد يُحدِّثان فقدان الذاكرة، وتأذي الوعي، والهياج، والإهلاسات، والرعاش، والخدر أيضاً. استخدام الكيتامين طويل الأمد (ومن المحتمل الميثوكسيتامين) يمكن أن يسبب التهاب مثانة مزمن شديد مع عسر تبول، وبيلة متكررة، و إلحاح، وبيلة الدموية، وسَلَس بولي .و يكون علاج التسمم داعماً.

المواد الطيَّارة

استنشاق النتريتات الطيَّارة (مثل أميل نتريت، إيزوبوتيل نتريت)، غالباً تُباع في زجاجات أو قوارير كـ ’poppers‘ (مصطلح إنكليزي يعني القوارير التي تحوي المواد السابقة)، تم الإخبار أنه يُحدث شعوراً بالمتعة والدفء، وأنه يُرخي المصرة الشرجية، أنه يطيل هزة الجماع. هذه الموسعات الوعائية ذات القدرة تُحرِّض بشكل شائع الصداع، والدوخة، وهبوط الضغط الشرياني، وتسرع القلب. وتسبب أيضاً تأكسد خضاب الدم مما ينتج حالة من ميتهيموغلوبينية الدم، مع زلة تنفسية وهذيان ناتجين عن ذلك. يتم معالجة الحالات الشديدة عبر كلوريد ميتيل ثيونينيوم (’الميثيلين الأزرق‘، انظر **الشكل 7.1**).

العديد من المواد المذيبة الطيَّارة الموجودة في المنتجات المنزلية، مثل البروبان، والبوتان، والتولويين، وثلاثي كلورو الإيتيلين، لها تأثير مُنشِي (من النشوة) خفيف إذا تم استنشاقها. التأثيرات السمية الخطيرة يمكن أن تحدث، وتشمل المستوى المتدني من الوعي، والاختلاجات، واضطرابات النظم القلبية؛ يوجد أيضاً خطر الاختناق عند اتباع بعض أساليب الاستنشاق.

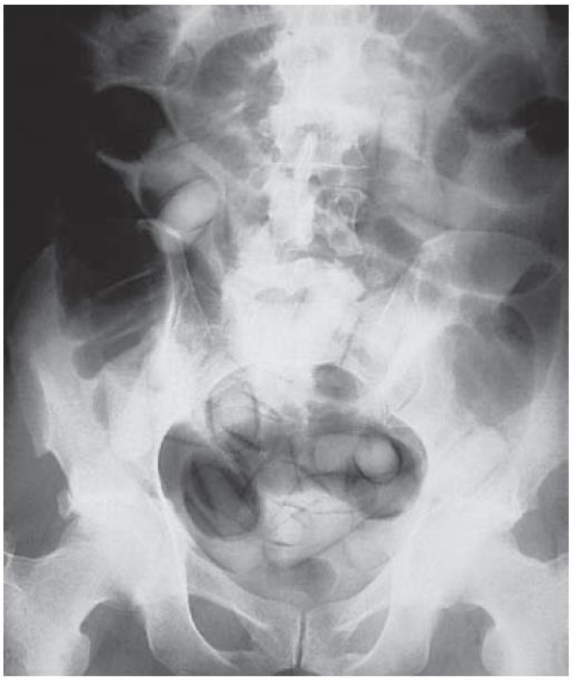
أوكسيد النتروز هو غاز مخدِّر، لكن العلب الصغيرة منه تُباع للإنتاج المحلي للمرهم الرغوي ويمكن أن يتم نقل محتوياتها إلى بالونات من أجل استنشاقها. هذا الغاز له تأثيرات مُنشِية (’غاز الضحك‘)، لكن المخاطر تتضمن الاختناق جراء الاستنشاق بدون أوكسجين، أو إلغاء تنشيط الفيتامين B12 جراء الاستخدام المزمن مما يؤدي إلى فقر الدم كبير الأرومات، وذهان، وعقابيل عصبية أخرى.

عمال الرَّزم والإخفاء وعمال الحشو

عمال الرزم (’البغال‘) يحاولون تهريب عقاقير غير مشروعة (عادةً الكوكائين، أو الهيروئين، أو الأمفيتامينات) عبر تناول رُزَم صغيرة متعددة مغلَّفة بعدة طبقات من غشاء الحفظ أو بعوازل condoms. عمال الحشو هم أولئك الذين تناولوا مواد

غير مرزومة أو ضعيفة التغليف، غالباً لتجنب الاعتقال. كلتا المجموعتين هما في خطر السمية الشديدة إذا تمزقت الرُّزَم. هذا أكثر احتمالاً لعمال الحشو، الذين ربما يطوِّرون أعراض التسمم خلال 8 ساعات من التناول. خطر التسمم يعتمد على نوعية التغليف، والكمية ونوع العقار المُتناوَل. الكوكائين، على سبيل المثال، يقدِّم خطراً أعلى بكثير من الهيروئين بسبب سميته العالية ونقص الترياق النوعي.

المرضى الذين يُشتبَه بقيامهم بالرزم أو الحشو الجسدي ينبغي قبولهم من أجل المراقبة. من المهم أخذ قصة شخصية بصورة دقيقة، لكن لأسباب واضحة قد يخفي المرضى تفاصيل عن العقاقير المستخدمة. يجب فحص الفم، والمستقيم، والمهبل كأماكن ممكنة للعقاقير المخفية. التحري السمي للبول المُجرَى على فترات ربما يعطي دليلاً على التسرُّب، رغم أن النتائج الإيجابية ربما تعكس استخدام عقاقير في وقت سابق. الرُّزَم ربما تكون مرئية على الأفلام البسيطة للبطن (الشكل 7.4) لكن الأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب (CT) هما أكثر حساسية. أحد هذه الاستقصاءات (ويُفضَّل CT) ينبغي إجراؤه عند كل عمال الرزم المشتبه بهم.



الشكل 7.4 الأشعة السينية للبطن لعامل رزم تظهر عوازل condoms متعددة مليئة بالعقاقير.

الكيماويات والمبيدات الحشرية

أحادي أوكسيد الكربون

أحادي أوكسيد الكربون (CO) هو غاز لا لون له، ولا رائحة له يَنتج عن الأدوات التي تحرق الوقود العضوي بشكل مضطرب. كما يوجد أيضاً في أدخنة عوادم المركبات وأحياناً في الدخان من نار البيوت. هو يرتبط مع خضاب الدم والسيتوكروم أوكسيداز، مقلّلاً إيصال الأوكسجين للأنسجة ومثبطاً للتنفس الخلوي. CO هو سبب شائع للموت بالتسمم ومعظم المرضى يموتون قبل الوصول للمشفى.ويعدُّ CO هو سبباً شائعاً للموت بالتسمم ومعظم المرضى يموتون قبل الوصول للمشفى.

الملامح السريرية

الملامح الباكرة تتضمن صداع، غثيان، تهيُّجيَّة، ضعف وتسرع نفس. قد لا يكون السبب الكامن وراء هذه السمات غير النوعيّة واضحاً، في حال كان التعرض خفيّ (لم تتم ملاحظته)، على سبيل المثال التعرض لغاز أحادي أوكسيد الكربون CO من جهاز منزلي معيب. قد يحدث لاحقاً رنح ورأرأة ونعاس ويمكن أن يتطور فرط انعكاسيّة hyper-reflexia ويمكن أن يدخل المريض بغيبوبة وتشنجات/اختلاجات Convulsions وانخفاض ضغط الدم وتثبيط تنفسي ووَهط قَلبيّ وِعائِيّ cardiovascular collapse والموت. قد ينتج عن إقفار عضلة القلب لا نظميات أو احتشاء العضلة القلبيّة. تعد الوذمة الدماغيّة شائعة في هذا السياق وقد يسبب انحلال العضلات المخططة بيلة ميوغلوبين وقصور كلوي. تكون التأثيرات العصبيّة النفسيّة طويلة الأمد_ كتبدّل الشخصيّة وفقدان الذاكرة وضعف التركيز_شائعة لدى المرضى الذين يتعافون من الانسمام الحاد. قد تحدث أيضاً تأثيرات خارج هرمية وسلس بول أو براز واضطراب في المَشية. قد يسبب التسمّم أثناء الحمل نقص أكسجة الجنين وموت الجنين داخل الرحم.

التدبير

يجب إبعاد المرضى المرضى عن مكان التعرض في أسرع وقت ممكن وإنعاشهم حسب الحاجة. يجب إعطاء تركيز عالي

من الأكسجين عن طريق قناع وجه ملائم ومحكم؛ مما يقلل من عمر النصف للكاربوكسي هيموغلوبين من 4–6 ساعات إلى حوالي 40 دقيقة. تفيدنا معايرة كربوكسي هيموغلوبين في تأكيد التعرض؛ حيث تشير المستويات> 20% إلى تعرض كبير ولكنها لا تتناسب جيداً مع شدة التسمم، ويعود ذلك جزئياً لانخفاض التركيز بسرعة بعد إبعاد المريض عن مصدر التعرض، خاصّة إذا تم التزويد بأكسجين داعم.

يجب إجراء تخطيط القلب الكهربائي ECG لجميع المرضى الذين يعانون من الانسمام الحاد بأول أكسيد الكربون، وخاصّة أولئك الذين يعانون من أمراض قلبيّة موجودة مسبقاً ويجب تحليل غازات الدم الشرياني لدى المصابين بتسمم حرج/خطِر. قد يزوّد قياس الأكسجة النبضي بمعلومات مضلِّلة عن إشباع الخضاب بالأكسجين وذلك لأنه يقيس كلاً من الكربوكسي هيموغلوبين والأوكسي هيموغلوبين. يجب تجنّب الإعطاء المفرط للسوائل الوريديّة، خاصة عند كبار السن، بسبب خطر التسبب بوذمة رئويّة ودماغيّة. يجب ضبط التشنجات/الاختلاجات Convulsions بواسطة الديازيبام diazepam.

العلاج بالأكسجين عالي الضغط أمر مثير للجدل. عند الضغط الجوي 2.5 أتموسفير، يقلل هذا من عمر النصف للكاربوكسي هيموغلوبين إلى حوالي 20 دقيقة ويزيد كمية الأكسجين المُنحل في البلازما 10 أضعاف، ولكن المراجعات المنهجية لا تُبدي _بشكل ثابت_ نتائج تحسن سريري. إنّ الصعوبات اللوجستية _التي تتم مواجهتها أثناء نقل المرضى إلى غرف الضغط العالي وتدبيرهم فيها_ كبيرة وبالغة.

مبيدات الحشرات الفوسفورية العضوية وعوامل (غازات) الأعصاب

تُستخدم مركبات الفسفور العضوي Organophosphorus(OP) (الإطار 7.13) على نطاق واسع كمبيدات حشريةinsecticides، خاصّة في البلدان النامية. نسبة الوفيات الناجمة عن الابتلاع المُتعمَّد مرتفعة (وتبلغ 5–20%). العوامل العصبيّة Nerve agent (مواد ذات تأثير على الأعصاب) –المعدّة للحرب الكيميائية–مُشتقة من المبيدات الحشرية عضوية الفوسفور OP وتفوقها سميّةً بكثير. يتم تصنيفها عادةً إلى عوامل G (تم تصنيعها في الأصل في ألمانيا) وعوامل V ("سامة"). العوامل "G"، مثل السارين sarin والتابون tabun والسومان soman، هي مواد طيّارة، ويتم امتصاصها عن طريق الاستنشاق أو عن طريق الجلد، وتتبدد بسرعة بعد الاستخدام. العوامل "V"، مثل VX، هي سموم تماسيّة ما لم يتم رشّها/إرذاذها، وتلوّث الأرض لأسابيع أو أشهر.

تتشابه كل من "السمُوميّات Toxicology وطرق التدبير" الخاصّة بالتسممات بالعوامل العصبيّة والمبيدات الحشرية.

آليّة السُمِّيّة

تعمل مركبات الفوسفور العضوية (OP) على تثبيّط الأستيل كولين إستيراز acetylcholinesterase (AChE)، مِمَّا يؤدي إلى تراكم الأستيل كولين acetylcholine (ACh) في المشابك الكولينيّة (الشكل 7.5). في البداية، تسمح الحلمهة العفويّة لمُعقَّد OP_إنزيم بإعادة تنشيط الإنزيم، ولكن فيما بعد يؤدي فقدان مجموعة كيميائيّة من معقَّد OP_إنزيم إلى منع المزيد من إعادة تنشيط الإنزيم. وبعد حدوث هذه العمليّة (المسماة "الهَرَم ageing")، يجب أن يُصنع إنزيم جديد قبل استعادة الوظيفة. يعد معدل "الهرم ageing" مُحَدِّداً مهماً للسُمِّيَّة ويكون أسرع مع مركبات ثنائي الميثل dimethyl (3.7 ساعة) مما هو في مركبات ثنائي الإيثيل diethyl (31 ساعة) (الإطار 7.13) وسريع بشكلٍ خاص بعد التَّعرض لعوامل عصبيّة

7.13 مركبات الفسفور العضويّ والعوامل العصبيّة

العوامل العصبية

- العوامل G
- العوامل VX, VE: V

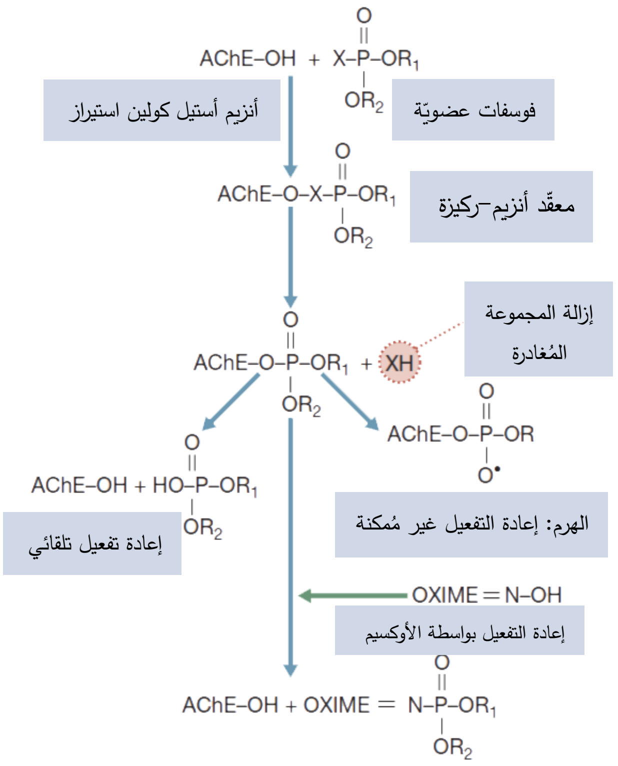
المبيدات الحشريّة

المركبات ثنائيّة الميثيل

- ثنائيّ الكلورفوس Dichlorvos
- فنتيون Fenthion
- ملاثيون Malathion
- ميثاميدوفوس Methamidophos

المركبات ثنائيّة الإثيل

- كلوربيريفس Chlorpyrifos
- ديازينون Diazinon
- إثيل الباراثيون Parathion-ethyl
- كينالفوس Quinalphos


O
AChE–OH + X–P–OR1
OR2
فوسفات عضويّة
أنزيم أستيل كولين استيراز
O
AChE–O–X–P–OR1
OR2
معقّد أنزيم–ركيزة
إزالة المجموعة المُغادرة
O
AChE–O–P–OR1 + XH
OR2
O
AChE–O–P–OR
O•
O
AChE–OH + HO–P–OR1
OR2
إعادة تفعيل تلقائي
الهرم: إعادة التفعيل غير مُمكنة
OXIME = N–OH
إعادة التفعيل بواسطة الأوكسيم
O
AChE–OH + OXIME = N–P–OR1
OR2

الشكل 7.5 آلية سميّة مركبات الفوسفور العضويّة والعلاج بالأوكسيم.

المظاهر السريريَّة والتَّدبير

يسبب التَّسمُّم بالـ OP حالة كولينيّة حادة، والتي قد تُتبع أحياناً بالمتلازمة الوسيطة the intermediate syndrome أو اعتلال الأعصاب المُتأخِّر الناجم عن الفوسفات العضويّ organophosphate-induced delayed polyneuropathy (OPIDN). يعتمد ظهور التَّسمُّم وشدّته ومدّته على طريقة التَّعرض والعامل المُسبب له.

المتلازمة الكولينيّة الحادة Acute cholinergic syndrome

تبدأ هذه المتلازمة عادة في غضون بضع دقائق من التعرض ويمكن أن تظهر السمات النيكوتينة أو المسكارينية (الإطار 7.14). يعتبر الإقياء والإسهال الغزير نموذجياً بعد الابتلاع. قد يؤدي تضيّق القصبات والثرّ القَصَبِيّ bronchorrhoea والإلعاب لِحدوث قصور في الجهاز التنفسي. يعتبر كل من التعرّق المفرط وتقبّض الحدقة من السمات المميزة وتوحي–عند وجود التحزُّم العضلي–بقوّة للتشخيص، إلا أنّ هذه الميزة غالباً ما تكون غائبة، حتّى في حالات التسمم الخطير. لاحقاً، قد يتطور شلل رخو معمّم ويؤثّر على عضلات العين والجهاز التنفسيّ مؤدياً لِقصور تنفسيّ. قد يحدث رنح وغيبوبة واختلاجات/تشنجات convulsions وشذوذات إعادة استقطاب العضلة القلبية وظاهرة تورسادو دي بوانت torsades de pointes.

7.14 السمات الكولينية في التسمم *

	المسكارينيّة	النيكوتينيّة
الجهاز التنفسي	ثر قصبي وتَضَيُّق قَصَبِي	انخفاض التهوية
الدوران	بُطْء القَلْبِ وانخفاض ضغط الدم	تَسَرُّعُ القَلْبِ وارتفاع ضغط الدم
الوظائف العقلية العليا	القلق والهذيان والذهان	
العضلات	–	ارْتِجافٌ حُزْمِيٌّ وشلل
درجة الحرارة	حمى	–
العينين	شفع وتقبض الحدقة ودُماع	اتساع حدقة العين
البطن	إقياء وإسهال غزير	–
الفم	إلْعاب	–
الجلد	تعرّق	–
المضاعفات	غيبوبة ونوبات اختلاجية وتثبيط الجهاز التنفسي	

* تحدث كل من السمات المسكارينية والنيكوتينية في حالات التسمم بمركبات الفوسفور العضوي OP. تحدث السمات النيكوتينية في حالات التسمم بالنيكوتين ولسعات عنكبوت الأرملة السوداء. تُشاهد السمات الكولينية أحياناً مع بعض أنواع الفطور.

التدبير

يجب أن يتم تنظيف الطرق الهوائية من الإفرازات الزائدة وتقييم الدوران والتنفس وإعطاء الأكسجين عالي التدفق وتأمين مدخل وريدي. التطهير الخارجي الملائم مطلوب. يمكن التفكير بغسيل المعدة أو الفحم النشط في حال قدُم المريض في وقت مبكر بما فيه الكفاية. يجب معالجة النوبات الصرعيّة على

النحو الموصوف في **الإطار 7.8**. يجب مراقبة تخطيط القلب ECG وإشباع الأكسجين وغازات الدم ودرجة الحرارة والبولة والشوارد والأميلاز وسكر الدم عن كثب.

يمكن لِاستعمال الجرعات كافية من الأتروبين وبشكل مبكر أن يُنقذ حياة المرضى الذين يعانون من سميّة شديدة. يعاكس الأتروبين التشنج القصبي والثرّ القصبي وبطء القلب وانخفاض ضغط الدم الناجم عن الأستيل كولين ACh. عندما يكون التشخيص غير مؤكَّد، فإن الزيادة الملحوظة في معدل ضربات القلب والمصحوبة بتبيّغ الجلد بعد جرعة 1mg من الأتروبين وريديا تجعل التسمم بمركبات الفوسفور العضوي OP تشخيصاً غير محتمل. في حالات التسمم بمركبات الفوسفور العضوي OP، يجب إعطاء الأتروبين (2mg وريدياً) ويجب أن تُضاعف هذه الجرعة كل 5–10 دقائق حتّى يحدث تحسن سريري. بعد ذلك يجب إعطاء جرعات على شكل دفعات وريدية فورية حتّى يتم ضبط الإفرازات ويصبح الجلد جافاً وضغط الدم ملائماً ومعدل ضربات القلب> 80 ضربة في الدقيقة. قد تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة، ولكن الجرعات الزائدة قد تسبب تأثيرات مضادة للكولين (انظر **الإطار 7.10**).

في حالات التسمم الشديد التي تتطلب الأتروبين، يوصى عموماً باستخدام أوكسيم Oxime –مثل كلوريد البراليدوكسيم pralidoxime chloride أو أوبيدوكسيم obidoxime–في حال توفرها، على الرغم من أن فعاليتها أمرٌ مثيرٌ للجدل. قد يؤدي هذا إلى معاكسة أو منع الضعف العضلي أو التشنجات/الاختلاجات convulsions أو الغيبوبة، خاصّة إذا تم إعطاؤها بسرعة بعد التعرض. تعيد مركبات الأوكسيم Oximes تنشيط أنزيم الأستيل كولين أستيراز AChE الذي لم يخضع لِعملية"الهَرَم "ageing" وبالتالي يعّد أقل فعالية مع مركبات ثنائي ميثيل dimethyl والعوامل العصبيّة، خاصّة السومان. قد تحرض مركبات الأوكسيم Oximes انخفاض ضغط الدم، خاصّة إذا تم إعطاؤها بسرعة. تم الإبلاغ عن فائدة سلفات المغنيسيوم وريدياً في زيادة البُقيا في الحيوانات وفي دراسات بشرية مصغرّة وذلك بالنسبة لحالات التسمم بمركبات الفوسفور العضويOP؛ ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الأدلة التجريبيّة السريريّة قبل التوصية بها بشكل روتيني.

يجب إجراء دعم التنفس الصناعي قبل أن يصاب المريض بفشل في الجهاز التنفسي. يمكن استخدام البنزوديازيبينات لعلاج الهياج والارتجافات الحزمية fasciculations والنوبات الصرعيّة ولتركين المصاب أثناء التهوية الميكانيكية.

يتم تأكيد التعرّض Exposure عن طريق قياس فعالية إنزيم الكولين إستراز في البلازما أو في كريات الدم الحمراء، ولكن لا ينبغي تأخير استخدام الترياق antidote ريثما تظهر النتائج. تكون سرعة نقصان إنزيم الكولين إستراز في البلازما أكبر مقارنة مع كريات الدم الحمراء ولكنّه أقل نوعية مقارنة بالأنزيم الخاص بها (الخاص بالكريات الحمراء). ترتبط القيم بشكل ضعيف مع شدة المظاهر السريرية ولكنها عادة ما تكون أقل من 10% في حالات التسمم الشديد، وتتراوح بين 20–50% في حالات التسمم المعتدل و> 50% في حالات التسمم تحت السريري. عادة ما تدوم الحالة الكولينية الحادة من 48 حتّى 72 ساعة، حيث يحتاج معظم المرضى إلى دعم قلبي تنفسي ومراقبة مكثّفين. بالنسبة لبعض العوامل الذوابّة بالدسم، قد تدوم المظاهر/السمات الكولينية عدة أسابيع.

المتلازمة الوسيطة Intermediate syndrome

يعاني حوالي 20% من مرضى التسمم بمركبات الفوسفور العضوي OP من ضعف ينتشر بسرعة من عضلات العين إلى عضلات الرأس والرقبة والقسم الداني في الأطراف وعضلات التنفّس، مما يؤدي إلى قصور/فشل التهوية ventilatory failure. تتطور هذه "المتلازمة الوسيطة Intermediate syndrome" بشكل عام بعد 1–4 أيام من التعرض، وغالباً بعد حلّ(علاج) متلازمة الكولين الحادة، وقد تدوم 2_3 أسابيع. لا يوجد علاج نوعيّ ونحتاج لِعناية داعمة، بما فيها صيانة (الحفاظ على سلامة) مجرى الهواء والتهوية.

اعتلال الأعصاب المتأخر الناجم عن الفوسفات العضوي
Organophosphate-induced delayed polyneuropathy

يعد اعتلال الأعصاب المتأخر الناجم عن الفوسفات العضوي (OPIDN) من المضاعفات النادرة التي تحدث عادةً بعد 2–3 أسابيع من التعرض الحاد. وهو عبارة عن اعتلال الأعصاب مُختلط حسي_حركي، ويؤثر على العصبونات الميالينية الطويلة بشكل خاصّ ويبدو أنه ناجم عن تثبيط

إنزيمات أخرى مختلفة عن أنزيم الأستيل كولين إستيراز AChE. إنها سمة من سمات التسمم ببعض مركبات الفوسفور العضوي OPs مثل فُسفاتٌ ثُلاَثِيَّةُ الأُورْثوكرِيزِيل triorthocresyl phosphate ولكنّه أقل شيوعاً مع العوامل العصبية nerve agents. المظاهر السريرية المبكرة عبارة عن تشنجات cramps عضليّة متبوعة بخدر وتنميل، وصولاً إلى الشلل الرخو في الأطراف السفلية والعلوية لاحقاً، مع هبوط قدم ومعصم ومشية "عالية الخطى high-stepping gait" تتطور إلى شلل نصفي paraplegia. قد يكون فقدان الحس موجوداً أيضاً ولكنه متبدّل. في البداية، يمكن أن تضعُف المنعكسات الوترية أو أن يتم فقدانها ولكن قد يحدث شناج spasticity خفيف لاحقاً.

المبيدات الحشرية الكرباماتيّة Carbamate insecticides

المبيدات الحشرية الكرباماتية كَ بنديوكارب bendiocarb وكاربوفيوران carbofuran وكارباريل carbaryl وميثوميل methomyl تثبّط مجموعة من أنزيمات الإستراز النسيجية بما في ذلك أنزيم الأستيل كولين إستيراز AChE. تتشابه مع مركبات الفوسفور العضوي من حيث الآلية والمظاهر السريرية وتدبير التسمّم. إلا أنّ المظاهر السريرية عادة ما تكون أقل حدة وأقصر زمناً، لأن مركب (الكاربامات-AChE) يتفكك بسرعة، مع عمر نصف يتراوح بين 30-40 دقيقة، ولا يخضع لعملية الهرم ageing. كما أنه يتصف بنفوذ ضعيف إلى الجملة العصبية المركزية CNS. المتلازمة الوسيطة Intermediate syndrome واعتلال الأعصاب المتأخر الناجم عن الفوسفات العضوي OPIDN ليست سمات شائعة للتسمم بالكاربامات. على الرغم من ذلك، يمكن أن يكون مُعَدَّلُ إماتَةِ الحالاَت (بالمرض) case fatality مرتفعاً بالنسبة لبعض مركبات الكربامات، اعتماداً على تركيبتها.

يمكن إعطاء الأتروبين وريدياً كما في حالة التسمم بمركبات الفوسفور العضويOP. يمكن استخدام الديازيبام لتخفيف القلق anxiety. ويعد استخدام مركبات الأوكسيم oximes غير ضروري.

الباراكوات paraquat

الباراكوات هو مبيد أعشاب يستخدم على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم، على الرغم من حظره في الاتحاد الأوروبي وبعض البلدان الأخرى منذ عدّة سنوات. يصبح شديد السمية إذا تم تناوله، ويسبب مظاهر سريرية تشمَل الحروق الفموية والإقياء والإسهال والتفاقم نحو التهاب رئويّ pneumonitis وتليف رئوي وفشل/قصور أعضاء متعدد.

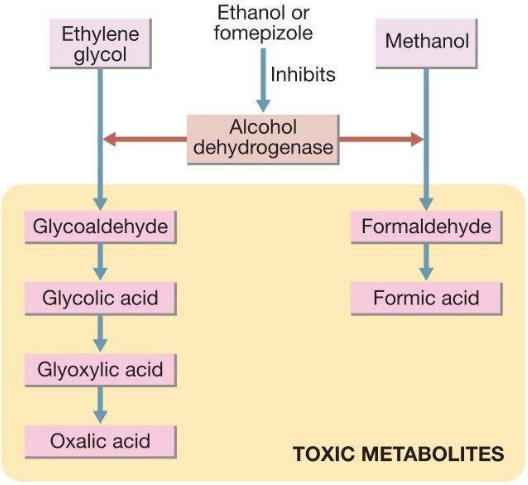
يمكن تأكيد التعرض عن طريق اختبار الديثيونيت البولي urinary dithionite test، بينما يدّل تركيز الباراكوات paraquat البلازميّ على الإنذار. لا يوجد ترياق محدد ولكن يتم إعطاء الفحم النشط activated charcoal بشكل شائع. يستخدم الكبت المناعيّ Immunosuppression –بواسطة الستيروئيدات القشرية السكريّة والسيكلوفوسفاميد cyclophosphamide– أحياناً ولكن الأدلة التي تدعم فائدته ضعيفة. بغض النظر عن العلاج، الموت هو أمر شائع وقد يحدث في غضون 24 ساعة في حالة التسمّم الشديد أو بعد1–2 أسبوع مع الجرعات الأقل.

الميثانول والإيثيلين غليكول Methanol and ethylene glycol

يتواجد على الإيثيلين غليكول (1،2–إيثانيديول) في مانع التجمد وسوائل المكابح (الفرامل) وبتراكيز منخفضة في السوائل الملمّعة للزجاج. يوجد الميثانول في بعض منتجات موانع التجمد والمذيبات الصناعية المتوفرة تجارياً، وبتراكيز منخفضة في بعض غسولات زجاج السيارة والكحوليات المُمتَيلة. قد يكون أيضاً مادة مَشُوبة للكحول المنتج بشكل غير قانوني (محظور). كلاهما يتم امتصاصه بسرعة بعد الابتلاع. ليس لكل من الميثانول والإيثيلين غليكول سميّة عالية داخليّة المنشإ ولكن يتم تحويلهما عن طريق أنزيم نازعة الهيدروجين الكحولي إلى مستقلبات سامّة والتي تعد مسؤولة إلى حد كبير عن آثارها السريرية (الشكل 7.6).

المظاهر السريرية

تضم السمات المبكرة للتسمم بالميثانول أو الإيثيلين غليكول الإقياء والرنح والنعاس والرّتة والرَأْرَأَة. قد يتطور حماض



الشكل 7.6 استقلاب الميثانول والايتيلين غليكول.

استقلابي وتسرُّع تنفس وغيبوبة ونوبات اختلاجية، لدى تشكُّل المستقلبات السامة.

تضم التأثيرات السامّة للإيثيلين غليكول شَلَلُ العَينِ وشلول الأعصاب القحفية وضَعْفُ المُنْعَكَسات والرمع العضلي. يحدث الألم الكلوي والنخر الأنبوبي الحاد بسبب التَرَسُّب الكلوي لأوكسالات الكالسيوم. من الشائع حدوث نقص كالسيوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم.

يسبب التسمّم بالميثانول كل من الصداع والهَذَيان والدوار. يتطور ضعف البصر ورهاب الضوء، المرتبطَين بوذمة القرص البصري والشبكية وضعف منعكسات الحدقة. قد يكون فقدان البصر دائماً، رغم أنه قد يحدث بعض التعافي خلال عدّة أشهر. كما تم الإبلاغ عن حالات من التهاب البنكرياس وشذوذات الوظائف الكبدية.

التدبير

يجب قياس كل من البولة والشوارد والكلور والبيكربونات والغلوكوز والكالسيوم والمغنيزيوم والألبومين وأُسمُولية البلازما وغازات الدم الشرياني في جميع المرضى المُشتبه بوجود انسمام بالميثانول أو الإيثيلين غليكول لديهم. يجب حساب فجوات الأسمولية والصواعد (انظر الإطار 7.5). في البداية، يقترن التسمم بزيادة الفجوة الأسمولية، ولكن مع إنتاج المستقلبات السامة، تتطور فجوة صواعد متزايدة، مرتبطة بالحماض الاستقلابي. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق قياس تراكيز الإيثيلين غليكول أو الميثانول ولكن الفحوص/المعايرات غير متاحة على نطاق واسع.

يجب أن يتم إعطاء الترياق fomepizole– يشكل الترياق المثالي إلا أن الإيثانول ethanol يشكل خياراً آخر–لجميع المرضى المشتبه بتعرضهم بشكل بليغ أثناء انتظار نتائج الفحوصات المخبرية. تعمل هذه الأدوية على حصار (إعاقة عمل) نازعة هيدروجين الكحول وتأخير تشكُّل المستقلبات السامّة حتى يتم التخلص من الدواء الأصلي (السّم) في البول أو عن طريق التحال. يجب أن يستمر إعطاء الترياق حتى تصبح تراكيز الإيثيلين غليكول أو الميثانول غير قابلة للكشف. يجب تصحيح الحماض الاستقلابي بواسطة بيكربونات الصوديوم وريدياً (على سبيل المثال 250 ml من محلول 1.26%، تُعاد حسب الضرورة). يجب أن تُعالج التشنجات/الاختلاجات بواسطة البنزوديازيبين benzodiazepine وريدياً. في حالات التسمم بالإيثيلين غليكول، يجب أن يّصحح نقص كالسيوم الدم فقط في حالة وجود مظاهر خطيرة على مخطط القلب الكهربائي ECG أو في حالة حدوث نوبات اختلاجية، حيث قد يؤدي ذلك إلى زيادة تشكّل بلورات أوكسالات الكالسيوم. في حالات التسمم بالميثانول، يجب إعطاء حمض الفولينيك لتعزيز عملية التمثل الأيضي (استقلاب) للمُستقَلب السام وهو حمض الفورميك.

يجب استخدام التحال الدموي أو ترشيح الدم في حالات التسمم الشديد، خاصّة إذا كان القصور الكلوي موجوداً أو في حال وجود فقدان بصري في سياق التسمم بالميثانول. يجب أن تستمر هذه الإجراءات حتى تصبح تراكيز الإيثيلين غليكول/الميثانول غيرقابلة للكشف، وتغيب السمات الانسماميّة الحادة.

المواد الأكّالة Corrosive substance

يمكن أن يتم تناول المنتجات التي تحتوي على أحماض قويّة (مثل حمض كلور الماء أو حمض الكبريت) أو قلويات (مثل هيدروكسيد الصوديوم وكربونات الكالسيوم) –سواء تمّ الأمر مصادفةً أو عمداً–مما يؤدي لِألم وتقرح ونخر في الجهاز الهضمي، مع خطر حدوث الانثقاب.

يجب إجراء التطهير الخارجي –إذا لزم الأمر–بعد الإنعاش المبدئي. لا ينبغي محاولة القيام بغسيل المعدة كما يجب عدم استخدام المواد الكيميائية المُعادِلة بعد ابتلاع كميات كبيرة من

هذه المواد (الأكَّالة) بسبب خطر تضرّر الأنسجة الناجم عن إطلاق الحرارة. تعد المراقبة القلبية التنفسية أمراً ضرورياً كما يجب إجراء تعداد دم كامل ووظائف الكلية وتقييم الحالة الخثارية والتوازن الحامضي–القلوي. يجب إجراء صورة بسيطة للصدر X-ray بوضعية الوقوف في حالة الاشتباه بحدوث انثقاب حيث قد تَظهَر عليها علامات التهاب المنصف mediastinitis أو غاز تحت الحجاب الحاجز. يجب أن يتم إعطاء المسكنات القوية من أجل الألم.

قد يشير الألم الصدري أو البطني الشديد وتمدد البطن والصدمة أو الحماض إلى حدوث انثقاب ويتطلب الأمر حينها إجراء تصوير مقطعي محوسب CT عاجل لكل من الصدر البطن مع استقصاء جراحي. في حال عدم وجود –انثقاب أوسيلان لُعاب أوعسر البلع أوصرير stridor أو حروق فموية بلعومية–تشير إلى احتمال وجود تلف/تأذّي شديد في المريء، ينبغي حينها وضع التنظير المبكر بِيَد طبيب تداخلي ذو خبرة بعين الاعتبار. قد يحمِل التنظير المتأخر بطياته (على سبيل المثال: بعد عدة أيام) خطر أعلى لِحدوث الانثقاب.

فوسفيد الزنك والألمونيوم

تعتبر مبيدات القوارض والمبخرات (أبخرة مطهّرة) هذه، وسيلة شائعة للتسمم الذاتي self-poisoning في شمال الهند. قُدِّر معدل الوفيات الناجمة عن ابتلاع فوسفيد الألومنيوم aluminium phosphide بنسبة 60%، يبدو أنّ تناول فوسفيد الزنك zinc phosphide أقل سمّيّة، حيث أن معدّل الوفيات حوالي 2%. عند تناولِهما، يتفاعل كلا المركبين مع حمض المعدة لتشكيل مركب الفوسفين phosphine، وهو عبارة عن مادة شديدة السميّة الرئوية والهضمية. تضم المظاهر السريرية كل من الاضطرابات الهضمية الشديدة وضيق الصدر والسعال وعُسْرُ/انقطاع التَّنَفُّس الذي يتطور إلى متلازمة الضائقة التنفسية عند البالغين وقصور التنفس والرعاش والمَذَل والتشنجات/الاختلاجات والغيبوبة وتسرّع القلب والحماض الاستقلابي واضطرابات الشوارد ونقص سكر الدم والتهاب العضلة القلبيّة وقصور الكبد والكلية وقِلَّة الكُرَيَّاتِ البِيْض. يمكن لِتناول بضعة أقراص أن يكون قاتلاً. العلاج داعم وموجه نحو تصحيح اضطرابات الشوارد وعلاج المضاعفات؛ لا يوجد ترياق محدد. أحياناً يُستخدم غسيل المعدة المبكر، غالباً مع الزيت النباتي لتقليل إطلاق الفوسفين السام، لكن الفائدة غير مؤكدة.

كبريتات النحاس

يستخدم هذا المركب كمبيد للفطريات. تضم المظاهر السريرية للانسمام –في حال تمّ تناوله–كل من الغثيان والإقياء والألم البطني والإسهال والإفرازات متغيُرة اللون (زرقاء/خضراء) وتأثيرات تآكلية في السبيل الهضمي وقصور الكبد أو الكلية والميتهيموغلوبينميا وانحلال الدم وانحلال العضلات المخططة والتشنجات/الاختلاجات والغيبوبة. العلاج هنا يماثل ما هو بالنسبة للمواد الأكَّالة الأخرى (انظر أعلاه) كما يجب علاج المضاعفات، بما في ذلك استخدام أزرق المثلين methylthioninium chloride من أجل الميتهيموغلوبينميا (انظر الشكل 7.1). من غير المحتمل أن يكون العلاج بالاستخلاب Chelation مفيداً بعد التعرض الحاد.

المواد الكيميائية الأقل شيوعاً في حالات التسمم

تجد في **الإطار 7.15** نظرة عامة عن المظاهر السريرية وتدابير المواد الكيميائية التي يعد تورطها في حالات التسمم أقل شيوعاً.

عوامل الحرب الكيميائية

تم تطوير بعض السموم لاستخدامها كعوامل حرب كيميائية. تم تلخيصها في **الإطار 7.16**.

التسمم البيئي

التسمم بالزرنيخ Arsenism

تم الإبلاغ عن التعرض المزمن للزرنيخ Arsenism عبر مياه الشرب في العديد من البلدان، وخاصّة الهند وبنغلاديش ونيبال وتايلاند وتايوان والصين والمكسيك وأمريكا الجنوبية، حيث تمتلك نسبة كبير من مياه الشرب (المياه الجوفية) محتوى

7.15 المظاهر السريرية والتدابير النوعية للمواد الكيميائية الأقل تورّط في إحداث التسمم

المادة	المظاهر السريرية	التدبير
الرصاص على سبيل المثال التعرض المهني المزمن، الطلاء الحاوي على الرصاص (الرصاصي)، المياه الملوثة بواسطة أنابيب الرصاص، استخدام مستحضرات التجميل (الكُحل)	ألم بطني فقر الدم صغير الكريات مع تَرَقُّط قاعدي basophilic stippling الصداع واعتلال الدماغي اعتلال الأعصاب الحركية سميّة كلوية ارتفاع ضغط الدم نقص كالسيوم الدم	منع المزيد من التعرض قياس تركيز الرصاص في الدم وإجراء تعداد دم كامل وصيغة دموية وقياس تركيز البولة والشوارد واختبارات وظائف الكبد وتركيز الكالسيوم في الدم صورة أشعة سينية (بسيطة) X-ray للبطن عند الأطفال للكشف عن وَحَم (شَهْوَة) أكل المواد الغريبة pica صورة أشعة السينية للعظام Bone X-ray من أجل "خطوط الرصاص" العلاج بالاستخلاب بواسطة DMSA (Dimercaptosuccinic acid) أو إيدِيتات كالسيوم صوديوم sodium calcium edetate
مشتقات النفط Petroleum distillates على سبيل المثال الغول الأبيض (مشتق بترولي) White spirit، والكيروسين kerosene	الإقياء التهاب رئوي استنشاقي	غسيل المعدة مضاد استطباب الفحم النشط غير فعّال أكسجين وبخاخات موسعة للقصبات صورة أشعة سينية X-ray للصدر لتقييم التأثيرات الرئوية
الكلورينات العضوية Organochlorines على سبيل المثال DTT، ليندين lindane، ديلدرين dieldrin، إندوسلفان endosulfan	غثيان وإقياء ارْتِجافٌ حُزْمِيٌّ Fasciculation مذل (الوجه والأطراف) تشنجات/اختلاجات غيبوبة تثبيط الجهاز التنفسي لانظميات قلبية ارتفاع الحرارة انحلال العضلات وذمة رئوية تخثر منتثر داخل الأوعية DIC	الفحم المنشط Activated charcoa (مع رشف أنفي معدي للمستحضرات السائلة) خلال ساعة واحدة من الابتلاع مراقبة قلبية
المبيدات الحشرية البيروثريدية Pyrethroid insecticides على سبيل المثال سايبرمثرين Cypermethrin، بيرميثرين permethrin، إيميبروثرين imiprothrin	ملامسة الجلد: التهاب الجلد، مَذَل جلدي ملامسة العين: دُماع، رهاب الضوء وتوذم الأجفان الاستنشاق: ضيقُ النَّفَس(زُلَّة)، غثيان، صداع الابتلاع: ألم شرسوفي، غثيان، إقياء، صداع، غيبوبة، تشنجات/اختلاجات، وذمة رئوية	عناية داعمة وعرضية غسل الجلد الملوّث يجعل التهيج أسوأ

المادة	المظاهر السريرية	التدبير
مُبيدُات القَوارِض المضادة للتخثّر		
على سبيل المثال بروديفاكوم Brodifacoum، بروماديالون bromadialone والوارفارين warfarin	نزف شاذّ (مطوّل)	مراقبة INR/ زمن البروثرومبين فيتامين K1 حقن وريدي بطيء إذا كان هناك اعْتِلاَلٌ خَثْرِيّ بلازما طازجة مجمّدة أو عوامل تخثّر نوعيّة من أجل النزف
(DMSA = dimercaptosuccinic acid)		

عالي من الزرنيخ، واضعة بذلك عدد كبير من السكان في خطر. القيمة الاسترشادية لِمحتوى الزرنيخ في مياه الآبار الأنبوبية هو 10 μg/L، وذلك حسب منظمة الصحة العالمية (WHO).

يوضح **الإطار 7.17** الآثار الصحية المرتبطة بالتعرض المزمن للزرنيخ عبر مياه الشرب. في الأفراد المعرضين، توجد تراكيز عالية من الزرنيخ في العظام والشعر والأظافر. لا تفيد العلاجات النوعيّة في التسمم المزمن بالزرنيخ، وبالنسبة لاعتلال الأعصاب المحيطي، قد لا يكون التعافي تاماً على الإطلاق، لذا يجب أن يكون التأكيد على الوقاية.

التسمّم بالفلور Fluorosis

يمكن أن ينجم التسمم بالفلور عن التعرض لكميات زائدة من الفلور (< 10 ppm (جزء في المليون)) في مياه الشرب، أو التعرض الصناعي لِمسحوق الفلور أو استهلاك شاي القوالب. تشمل المظاهر السريرية ظهور بقع صفراء وتنقُّر (تَوَهُّد) pitting على الأسنان الدائمة وتَصَلُّبُ العظام وتكلس الأنسجة الرخوة والتشوهات (مثل الحداب kyphosis) وقَسَط مفصلي (التِحَام المَفَاصِل). قد تؤدي التغيرات في عظام القفص الصدري إلى صَمَلٌ rigidity يسبب زلَّة تنفسية جهديّة. قد تسبب الجرعات العالية جداً من الفلورايد ألماً بطنياً وغثياناً وإقياءً ونوباتٍ اختلاجية seizures وتشنجاً عضلياً. تتّضِح – لدى الأطفال الذين يعانون من عوز/نقص كالسيوم–التأثيرات السامة للفلورايد حتى عند التعرض للفلورايد بتراكيز حدية.

في المناطق الموبوءة، كالأردن وتركيا وتشيلي والهند وبنغلاديش والصين والتبت، يعتبر التسمم بالفلور مشكلة صحية خطيرة ومنتشرة، لا سيما في المجتمعات المُنهكة بالأنشطة الزراعية أو الصناعية الشاقّة جسدياً. يعتبر تَسَمُّمُ الأَسْنَانِ بالفلُور (تَبَقُّعُ الميناء) Dental fluorosis من الأمراض المستوطنة في شرق إفريقيا وبعض دول غرب إفريقيا.

التسمّم المُرتبط بالأغذية

التسمم الشللي بالمحار Paralytic shellfish poisoning

يحدث التسمم الشللي بالمحارعن طريق استهلاك الرخويات ذات الصدفتين (مثل بلح البحر والمحار الملزمي والجَنْدُوفلي والأصداف البحرية والمحار المروحي "اسقالوب") الملوثة بالساكسيتوكسينات saxitoxins (توكسين المحار المُشل)، والتي تتركز في المحار نتيجة للترشيح المستمر للطحالب السامة أثناء تكاثر الطحالب ("كالمد الأحمر"). تظهر الأعراض في غضون 10–120 دقيقة من تناول المحار الملوث والتي تتضمن اضطرابات معدية معوية وتنميل حول الفم أو في الأطراف ورنح وتغيرات في الحالة العقلية وعسرة بلع. في الحالات الشديدة، يمكن أن يتطور شلل وقصور تنفسي. لا يوجد ترياق محدد والعلاج داعم. وتزول (تنتهي) معظم الحالات خلال بضعة أيام.

التَسَمُّمُ بالأَسْماكِ المَدارِيَّة Ciguatera poisoning

يتم إنتاج ذيفان سيغاتيرا Ciguatera والسموم ذات الصلة عن طريق العوالق ذات السياط التي تلتصق بالطحالب والأعشاب البحرية. تتراكم هذه (السموم) في الأسماك الاستوائية العاشبة التي تتغذى عليها ومفترسيها الأكبر حجماً (مثل سمك النهاش

7.16 عوامل الحرب الكيميائية

أمثلة	التأثيرات السريرية	الترياق*
العوامل العصبيّة		
التابون Tabun السارين Sarin السومان Soman VX	راجع الإطار 7.13	الأتروبين Atropine مركبات الأوكسيم Oximes
عوامل لاذعة (مُنَفِّطة للجلد)		
النيتروجين/ الكبريت الخَرْدَل لِويسيت (كلوروفينيل داي كلوروارسين)	العينين: دُماع وتشنج أجفان وتقرّح القرنية الجلد: حمامى وتقرّح الجهاز التنفسي: سعال وبحة في الصوت وضيق النفس والتهاب رئوي	لايوجد
عوامل الاختناق		
كلورين Chlorine فوسجين Phosgene	العينين: دُماع وتشنج أجفان وتقرّح القرنية الجهاز التنفسي: سعال وبحة في الصوت وضيق النفس والتهاب رئوي	لايوجد
عوامل مسمّمة للدم (مسمّمات الدم)		
السيانيد	قلبيّة وعائيّة: دوار ، صدمة الجهاز التنفسي: ضيق النفس، زُرقة الجهاز العصبي المركزي: قلق وصداع وهذيان وتشنجات/اختلاجات والغيبوبة وحدقات مُتسعة ثابتة أخرى: إقياء وحُماض لبني	Dicobalt edetate Hydroxocobalamin هيدروكسوبالامين

*يُعد كل من الإنعاش المُلائم والتطهير (إزالة التلوث) والرعاية الداعمة إجراءاتٍ ضروريةٍ بعد التعرض لجميع عوامل الحرب الكيميائية. استخدم معدّات الحماية الشخصية المناسبة.

7.17 المظاهر السريرية للتسمم المزمن بالزرنيخ

الجهاز الهضمي

- قَهَم (فقدان الشهية) وإقياء وفقدان الوزن والإسهال وإلعاب متزايد وطعم معدني

العصبي

- اعتلال الأعصاب المحيطية (الحسيّة والحركيّة) مع هزال عضلي وارْتِجافٌ حُزْمِيٌ Fasciculation ورنح

الجلد

- فرط تصبغ وتقران راحي وأخمصي وثعلبة وأورام ظهارية متعددة وخطوط Mee’s (خطوط بيضاء معترضة على الأظافر)

العينين

- التهاب الملتحمة وتنخّر وتقرح القرنية

نقي العظام

- فقر الدم اللاتنسجي

غير ذلك

- حمى منخفضة الدرجة وتشنج وعائي وموات (غنغرينا) ويرقان وضخام كبد وطحال

زيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة

- الرئة والكبد والمثانة والكلية والحنجرة والجهاز اللمفاوي

وسَمك البَرَكُودا)، خاصّة في المحيط الهادئ ومنطقة البحر الكاريبي. يحدث التعرّض البشري من خلال تناول الأسماك الملوثة، حتى لو تم طهيها جيداً. يتطور الغثيان والإقياء والإسهال وآلام البطن في غضون ساعات قليلة، ويليها تنميل ورنح وتَغَيُّمُ الرُّؤيَة (الرؤية الضبابية) ورنح مع رُعاش. يمكن أن تحدث التشنجات/الاختلاجات والغيبوبة، إلا أنّ الموت غير شائع. يمكن أن يكون التعب واعتلال الأعصاب المحيطي آثاراً بعيدة المدى. لا يوجد علاج نوعي. في جنوب المحيط الهادئ ومنطقة البحر الكاريبي، هناك ما يقارب 50000 حالة سنوياً، مع معدل وفاة 0.1%.

التسمم بذيفان الإسْقُمْرِيَّات Scombrotoxic fish poisoning

في ظل ظروف التخزين السيئة، قد يتم تحويل الهيستدين في

7.18 بعض النباتات والفطريات السامة وآثارها السريرية

الأنواع (الاسم الشائع)	السموم	المظاهر الهامة للانسمام
قُلْقُل (عين العفريت)	أبرين Abrin	تأثيرات هضمية، نعاس، هذيان، تشنجات/اختلاجات، قصور أعضاء متعدد
الخروع الشائع (نبات زيت الخروع)	ريسين Ricin	
البيش/خانق الذئب (بيش، خانق الذئب، قلنسوة الراهب) البيش البرية (البيش الهندي، خانق الذئب الهندي)	أكونيت/ البيش Aconite	تأثيرات هضمية، تتميل، تشنجات/اختلاجات، تسرع قلب بطيني
نبات ست الحسن (البلادونا السامة) الداتورا الصفراوية (جوز ماثل، حشيشة السحرة) الكولونيا. (بوق الملاك)	الأتروبين Atropine، سكوبولامين scopolamine، هيوسيامين hyocyamine	متلازمة التسمم بمضادات الكولين (انظر **الإطار 7.10**)
نبات اللحلاح (زعفران الخريف)	الكولشيسين Colchicine	تأثيرات هضمية، انخفاض ضغط الدم، صدمة قلبية
الشَّوكَرانُ الأَبْقَع (الشَّوكَرانُ)	قلويدات النيكوتين السامة Toxic nicotinic alkaloids	فرط الإلعاب، تأثيرات هضمية، يليها شلل عضلي
الدِّيجيتالُ الأُرْجُوانِيّ (قفّازُ الثّعْلَب) نبات الدفلة (الدفلة الوردية) الحبن الأصفر (الدفلة الصفراء)	الغليكوزيدات القلبية Cardiac glycosides	الانسمام بالغليكوزيدات القلبية
الأبنوس الكاذب (اللابُورنَم)	السيتوزين Cytosine	تأثيرات هضمية؛ تشنجات/اختلاجات في الحالات الشديدة
الطقسوس التوتي (الطَّقسوس)	قلويدات التاكسان Taxane alkaloids	انخفاض ضغط الدم، بطء القلب، تثبيط تنفسي، تشنجات/اختلاجات، غيبوبة، لانظميات
الفطور		
الأمانيت الفالوسياني (فطر قبعة الموت)	أماتوكسين Amatoxins	تأثيرات هضمية، تتطور إلى قصور كبدي
فطر الخِتّير Cortinarius spp	أوريلانين Orellanine	تأثيرات هضمية، حمى، تتطور إلى قصور كلوي
فطر عيش الغراب (الفطر السحري)	سيلوسيبين Psilocybin، سيلوسين psilocin	هلوسات

أسماك الإسْقُمْريَّات (مثل التونة والإسْقُمْرِيّ (السَّمَكُ الأَنْمَش) والبونيتو والوثاب واللحوم الداكنة المعلبة من السردين) بواسطة البكتيريا إلى الهيستامين ومواد كيميائية أخرى. في غضون دقائق من الاستهلاك، قد يحدث تبيّغ وتهيّج (حرقان) وتعرق وشرى وحكة وصداع ومغص وغثيان وإقياء وإسهال وتشنج قصبي وانخفاض ضغط الدم. يتم التدبير عن طريق السالبوتامول (بخاخ) ومضادات الهيستامين الوريدية وأحياناً يتم إعاضة سوائل عن طريق الوريد.

التسمم بالنباتات

يمكن لِعدد كبير من النباتات والفطريات أن تكون سامّة إذا تمّ استهلاكها، مع أنماط تسمم تعتمد على توزيعها الجغرافي. بعض الأمثلة السامّة والسمات السريرية للانسمام موضّحة في **الإطار 7.18**.

للاستزادة/ لِمعلومات إضافيّة

Books and journal articles

Bateman DN, Jefferson R, Thomas SHL, et al. (eds). Oxford desk reference: toxicology. Oxford: Oxford University Press; 2014.

Benson BE, Hoppu K, Troutman WG, et al. Position paper update: gastric lavage for gastrointestinal decontamination. Clin Toxicol 2013; 51:140–146.

Chyka PA, Seger D, Krenzelok EP, et al. Position paper: single-dose activated charcoal. Clin Toxicol 2005; 43:61–87. Thompson JP, Watson ID, Thanacoody HK,

et al. Guidelines for laboratory analyses for poisoned patients in the United Kingdom. Ann Clin Biochem .2014; 51:312–325

Websites

curriculum.toxicology.wikispaces.net/ Free access to educational material related to poisoning. toxbase.org Toxbase, the clinical toxicology database of the UK National Poisons Information Service. Free for UK health professionals but registration is required. Access for overseas users by special arrangement. Low-cost .smartphone app available

toxnet.nlm.nih.gov US National Library of Medicine's Toxnet: a hazardous substances databank, including Toxline for references to literature on drugs and other chemicals.

who.int/gho/phe/chemical_safety/poisons_centres/en/ World directory of poisons centres held by the WHO, .including interactive map and contact detail

J White

8

الانسمام بلسع الحشرات

تقييم شامل للمريض المصاب بالسم 244

التوزع الجغرافي للأفاعي السامة 245

فحوصات بجانب السرير للمريض المصاب بالسموم 245

نظرة عامة على السموم 246

السم 246

الحيوانات السامة 246

الأعراض السريرية 246

المقاربة العامة للمريض المصاب بالسم 252

إسعافات أولية 252

التقييم والتدبير في المستشفى 252

التدبير العلاجي 254

المتابعة 256

التسمم عبر حيوانات خاصة 256

الأفاعي السامة 256

العقارب 257

العناكب 258

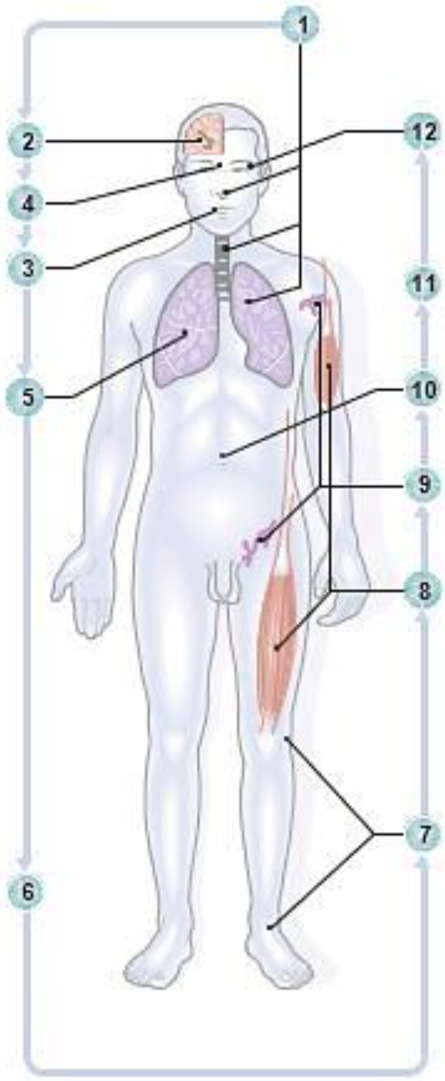
شلل القراد 258

الحشرات السامة 258

الحيوانات السامة والسموم البحرية 259

معلومات أُخرى 259

تقييم شامل للمريض المصاب بالسم



1 الطرق الهوائية،التنفس،الدوران

ضغط الدم
نبض
معدل التنفس
تشبع الاوكسجين
خلل النظم

2 مستوى الوعي

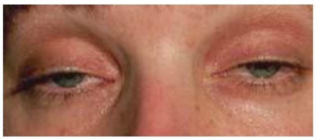
التخليط
الهياج
الاختلاجات

3 الفم،اللثة

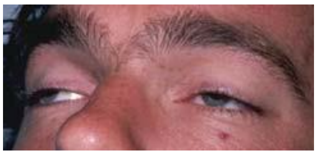
دليل على النزيف
زيادة افراز اللعاب
سيلان اللعاب

4 الأعصاب القحفية

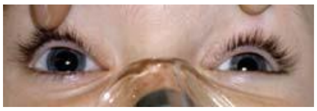
سيلان اللعاب
تلعثم
عسر البلع
أنسداد المجرى الهوائي العلوي



▲ تدلي الجفون الخفيف الثنائي



▲ تدلي الجفون وشلل العين الجانبي



▲ أتساع حدقة العين الثابتة

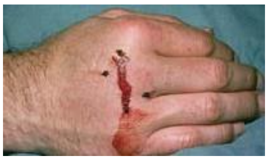
5 الصدر

وذمة رئة

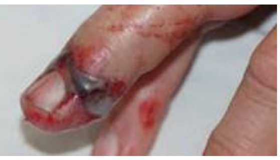
قلة التنفس

6 مكان العضة/ اللدغة

ألم
تورم
كدمات
تغير في اللون
تنخر



▲ نزف موضعي



▲ نزف محلي، نفَط

7 المنعكسات

انخفاض أو غياب المنعكسات

8 العضلات

ضعف
ألم
إيلام

9 العقد اللمفاوية

العقد مؤلمة أو متضخمة تصرف منطقة اللدغة

10 البطن

إمراضية داخل البطن أو خلف الصفاق أو الكلي
زيادة العرض الموضعي*

11 الجلد

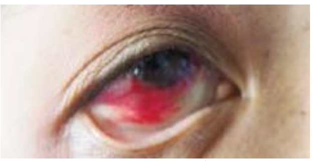
بالإضافة إلى (6)
انتصاب الشعر
حمامى
تقرح
عدوى

▲ ازدياد التعرق الموضعي

12 العينين

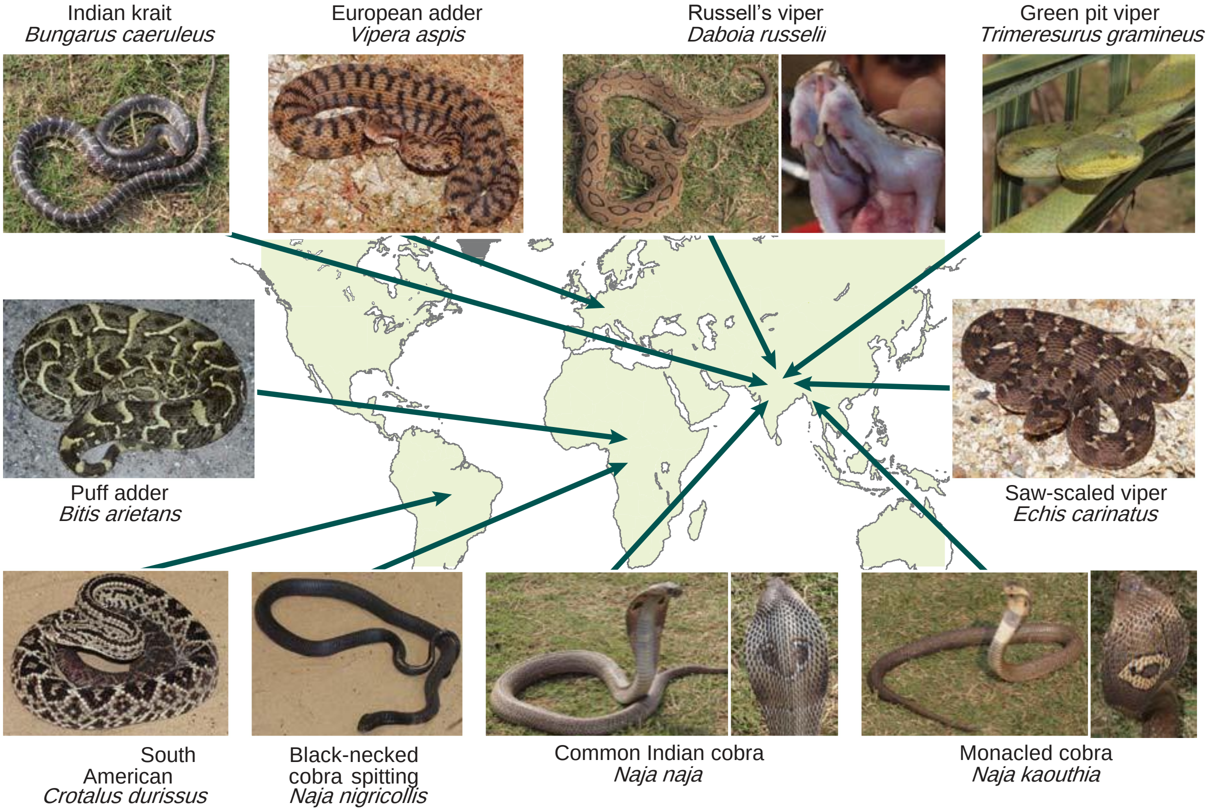
تقبض الحدثة او توسع حدقة العين

زيادة الدمع إصابة القرنية (إصابة بصقة السمّ)



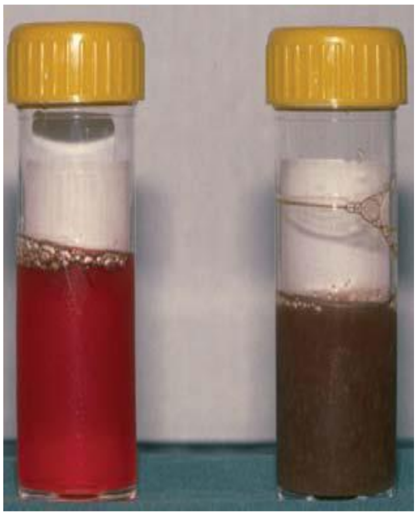
▲ تكدّم- يمكن أن يشير إلى المتلازمة التسرب الشعري

التوزع الجغرافي للأفاعي السامة

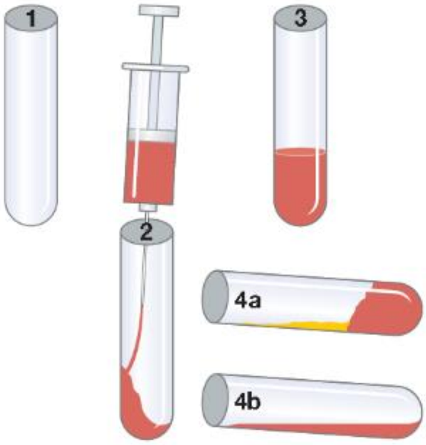

Indian krait
Bungarus caeruleus
European adder
Vipera aspis
Russell's viper
Daboia russelii
Green pit viper
Trimeresurus gramineus
Puff adder
Bitis arietans
Saw-scaled viper
Echis carinatus
South American
Crotalus durissus
Black-necked cobra spitting
Naja nigricollis
Common Indian cobra
Naja naja
Monacled cobra
Naja kaouthia

الموقع الجغرافي للدغات الأفاعي والذي يحدد نوع الحيوانات المتورطة وطبيعة ومخاطر السم

فحوصات بجانب السرير للمريض المصاب بالسموم



فحص البول. قد تشير بيلة دموية إلى اعتلال تخثر الدم. يشير البول الداكن إلى وجود بيلة عضلية، وهي علامة على انحلال الربيدات واسع النطاق.



1 احصل على وعاء **زجاجي** نظيف (أنبوب أو زجاجة اختبار) سواء كان جديداً أو تم غسله بالماء فقط (وليس منظف / صابون).

2 ضع 2–3 مل من الدم الوريدي في وعاء زجاجي.

3 اتركه واقفاً وهادئاً لمدة 20 دقيقة.

4 اقلب / اقلب الحاوية الزجاجية برفق للتحقق من وجود جلطة دموية.

4 a وجود الجلطة = اختبار سلبي (لا يوجد اعتلال تخثر الدم).

4 b غياب الجلطة = اختبار إيجابي (وجود اعتلال تخثر الدم).

اختبار تخثر الدم الكامل لمدة عشرين دقيقة (20WBCT). يعد وجود تجلط الدم مؤشراً رئيسياً على حدوث تسمم رئيسي ببعض الأنواع. في حين أن دراسات التخثر المخبرية الكاملة قد تكون مثالية، فقد ظهر اختبار WBCT20 كاختبار بسيط معياري بجانب السرير لاعتلال التخثر، ويمكن تطبيقه حتى في المناطق ذات المرافق الصحية المحدودة.

نظرة عامة على السموم

يحدث التسمم عندما يقوم حيوان سام بحقن سم كافٍ عن طريق لدغة أو لسعة في فريسة الهدف أو مفترس محسوس لإحداث تأثيرات موضعية و / أو جهازية ضارة. يتم تعريف هذا على أنه لمرض المحرض بالسمّ (VID).

تستخدم الحيوانات السامة سمها بشكل عام للحصول على الفريسة، وفي بعض الحالات، قبل هضمها، مع الاستخدام الدفاعي كوظيفة ثانوية للعديد من الأنواع. تتكرر المواجهات مصادفة بين الحيوانات السامة والبشر، لا سيما في المناطق المدارية الريفية، حيث تحدث الملايين من حالات اللدغات واللسعات السامة سنوياً. على الصعيد العالمي، يتم الاحتفاظ بعدد متزايد من الحيوانات السامة الغريبة بشكل خاص، لذلك قد تحضّر حالات التسمم إلى المستشفيات حيث لا يمتلك الأطباء معرفة كافية الحالات المقدمة التي يحتمل أن تكون معقدة. لذلك يجب أن يكون الأطباء في كل مكان على دراية بالمبادئ الأساسية لتدبير التسمم وكيفية طلب دعم المختصين. من المهم للأطباء معرفة أنواع الحيوانات السامة التي يحتمل أن تحدث في منطقتهم الجغرافية (المناطق النائية عن المستشفى) وأنواع التسمم التي قد تسببها.

السم

السم هو مزيج معقد من مكونات متنوعة (لا سيما الذيفانات)، وغالباً ما يكون كعدد من السموم المنفصلة التي يمكن أن تسبب آثاراً ضارة على البشر، ويمكن أن يكون لكل منها تأثيرات متعددة (**الإطار 8.1**).

يتم إنتاج السم بقدرة استقلابية كبيرة، لذلك يتم استخدامه بشكل معتدل؛ وبالتالي فإن بعض لدغات / لسعات الحيوانات السامة فقط تؤدي إلى تسمم كبير، والباقي هو "لدغات جافة". يعتبر مفهوم اللدغات الجافة مهماً في فهم مناهج الإسعافات الأولية والتدابير الطبية.

الحيوانات السامة

هناك العديد من المجموعات الحيوانية التي تحتوي على أنواع سامة (**الإطار 8.2**).

تعكس التقديرات الوبائية أهمية الأفاعي والعقارب كأسباب للتسمم الشديد أو المميت، ولكن ثمة طريقة تفصيلية للبيانات. بالنسبة للثعابين، اقترحت الدراسات الحديثة تقديرات متباينة على نطاق واسع للتأثير الوبائي، ولكن حتى التقديرات الأعلى قد تكون منخفضة للغاية.

أشارت دراسة شاملة حديثة في الهند إلى أن هناك ما لا يقل عن 45000 حالة وفاة مرتبطة بلدغات الأفاعي في هذا البلد سنوياً، وهي أعلى بكثير من الأرقام الحكومية والتقديرات السابقة. في العديد من المناطق المدارية الريفية الفقيرة، تكون الموارد الصحية محدودة وهناك عدد قليل من الحالات السمية إما يتم رؤيتها أو تسجيلها داخل نظام المستشفى الرسمي، مقارنة بالعبء الحقيقي للمرض على المجتمع.

في حين أن الحالات المميتة قد تحظى بأكبر قدر من الاهتمام، فإن الإعاقة طويلة المدى الناجمة عن التسمم تؤثر بشكل كبير على عدد أكبر من الناس ولها تكلفة اجتماعية واقتصادية كبيرة. قد تسبب لسعات الحشرات المجتمعية مثل النحل والدبابير أيضاً الحساسية المفرطة القاتلة. قد تسمم الحيوانات السامة الأخرى البشر بشكل شائع ولكنها تسبب في الغالب تأثيرات غير مميتة. نادراً ما تسمم بعض الحيوانات البشر ولكن لديها إمكانية عالية للتسمم الشديد أو المميت.

وتشمل هذه قناديل البحر المكعبة، والقواقع المخروطية، الأخطبوط أزرق الحلقات الهلالي، والقراد الشللي، عنكبوت القمع الوتراء الاسترالي.

ضمن أي مجموعة معينة وخاصة الثعابين، قد يكون هناك مجموعة واسعة من المظاهر السريرية.

يتم وصف بعضها هنا ولكن لمزيد من المناقشة التفصيلية لأنواع الحيوانات السامة وسمومها وتأثيراتها على البشر، راجع toxinology.com.

الأعراض السريرية

باستثناء اللدغات الجافة، حيث لا تحدث تأثيرات سامة كبيرة، يمكن أن تؤدي اللدغات / اللسعات السامة إلى ثلاث فئات واسعة من التأثير .

8.1 آثار السم الرئيسية

مكون السم	التأثيرات السريرية	نوع الحيوان السام
السم العصبي		
الشللي	الشلل الرخو	بعض الثعابين، والقراد الشللي، والقواقع المخروطية، والأخطبوط ذو الحلقات الزرقاء.
مثير	الإثارة العصبية: العاصفة الذاتية (ودية ونظيرة ودية)، السمية القلبية، الوذمة الرئوية.	بعض العقارب والعناكب وقناديل البحر (متلازمة إيروكاندجي irukandji)
السموم العضلية	انحلال عضلي جهازي أو موضعي	بعض الثعابين
السموم القلبية	السمية القلبية المباشرة أو غير المباشرة: انهيار القلب والصدمة.	بعض الثعابين والعقارب والعناكب وقناديل البحر (قناديل البحر المكعبة)
سموم جهاز تخثر الدم	يتراوح من تجلط الدم السريع والنزيف إلى تجلط الدم والتخثر الوريدي العميق والصمات الرئوية.	العديد من الثعابين وبعض العقارب (Hemiscorpius) اليرقات البرازيلية (Lonomia)
السموم النزفية	تلف الأوعية الدموية الموضعية، تسرب السوائل، ظهور تقرحات، كدمات، صدمة.	بشكل رئيسي بعض أنواع الثعابين
السموم الكلوية	أذية كلوية.	بعض الثعابين، ولسعات النحل والدبابير.
سموم نخرية	إصابة الأنسجة الموضعية / نخر، صدمة.	بعض الثعابين، وبعض العقارب (Hemiscorpius)، والعناكب (العناكب المنعزلة)، وقنديل البحر، وسمك الراي اللساع.
سموم تحسسية	تحريض الاستجابة التحسسية الحادة (المباشرة وغير المباشرة)	جميع السموم تقريباً ولكن بشكل خاص سموم الحشرات المتواجدة في المجتمع (مثل النحل والدبابير والنمل).

*جميع مكونات السم لها إمكانات قاتلة.

8.2 الحيوانات السامة وتسميم الإنسان

الشعبة	مجموعات الحيوانات السامة الرئيسية	العدد التقديري لحالات البشرية / السنة	العدد المقدر للوفيات البشرية / سنة
الحبليات	الأفاعي	2.5 مليون >	100,000 >
	السمكة الشوكية	100,000 > ؟	قريب من الصفر
	سمك راي اللاسع	100,000 > ؟	10 < ؟
مفصليات الأرجل	العقارب	1 مليون >	5000 < ؟
	العناكب	100,000 > ؟	100 < ؟
	القراد الشللي	1000 > ؟	10 < ؟
	الحشرات	1 مليون > ؟	1000 > ؟
الرخويات	القواقع المخروطية	1000 < ؟	10 < ؟
	الأخطبوط أزرق الحلقات الهلالي	100 < ؟	10 < ؟
أمعائيات الجوف	القناديل	1 مليون > ؟	10 < ؟

8.3 التأثيرات الموضعية والجهازية للتسمم

التأثيرات الموضعية

- ألم
- قرحات
- حمامى
- التعرق
- نزيف وكدمات
- التنخر
- تورم
- صدمة كبيرة للأنسجة الرخوة المباشرة (مثل إصابات الراي اللاسعة).

تأثيرات جهازية غير محددة

- صداع.
- وجع بطن.
- دوخة.
- غثيان.
- تسرع القلب أو بطء القلب.
- انهيار.
- صدمة
- القيء والإسهال.
- وذمة رئوية.
- تشنجات.
- توقف القلب.
- ارتفاع ضغط الدم أو انخفاض ضغط الدم.

تأثيرات جهازية محددة

- شلل رخو عصبي (تنازلي أو تصاعدي).
- السمية العصبية الاستثارية (شبيهة بالعواصف الكاتيكولامينية وما شابهها).
- انحلال الربيدات (جهازي أو موضعي).
- تجلط الدم (محفز للتخثر / حال الفبرين أو مضاد للتخثر أو مخثر أو مضاد للصفيحات).
- السمية القلبية (انخفاض / خلل في وظائف القلب أو عدم انتظام ضربات القلب أو توقف القلب).
- إصابة الكلى الحادة (بوال أو قلة البول أو انقطاع البول أو الكرياتينين المرتفع المعزول / اليوريا).

التأثيرات الموضعية

وهذه تختلف من طفيفة إلى شديدة (**الإطار 8.3**).

قد تكون هناك تأثيرات موضعية قليلة أو معدومة مع بعض لدغات الأفاعي (ولا حتى الألم)، ومع ذلك قد لا يزال التسمم الجهازي القاتل موجوداً. بالنسبة للأنواع الأخرى، تسود التأثيرات الموضعية على الجهازية، وبالنسبة للبعض، مثل بعض الثعابين، كلاهما مهم.

عادة ما تسبب بعض الأنواع نخراً موضّعاً، ولا سيما بعض الثعابين والعناكب ذات اللون البني والعقرب الإيراني (Hemiscorpius lepturus) وبعض سمك الراي اللساع.

التأثيرات الجهازية العامة

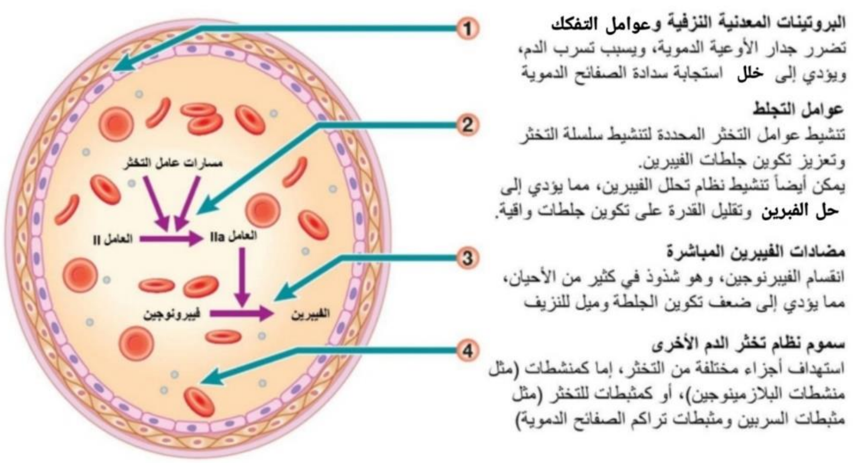
بحكم التعريف، فهي غير محددة (**الإطار 8.3**).

الصدمة هي أحد المضاعفات المهمة للتسمم الموضعي الرئيسي من قبل بعض أنواع الثعابين، وإذا لم يتم علاجها بشكل كافٍ، يمكن أن تكون قاتلة، خاصة عند الأطفال.

تأثيرات جهازية محددة

هذه مهمة في كل من التشخيص والعلاج.

- يمكن أن يتطور الشلل الرخو السام للأعصاب بسرعة كبيرة، حيث يتطور من ضعف خفيف إلى شلل تنفسي كامل في أقل من 30 دقيقة (لدغة الأخطبوط الحلقية الزرقاء، لسعة الحلزون المخروطي)، أو قد يتطور بشكل أبطأ بكثير، على مدار ساعات (بعض الثعابين) إلى أيام (القراد الشللي). بالنسبة إلى الثعابين السامة للأعصاب، عادةً ما تصاب الأعصاب القحفية أولاً، مع تدلي الجفون كعلامة أولية شائعة، وغالباً ما تتطور إلى شلل العين الجزئي ثم الكامل لاحقاً، والحدقات المتوسعة الثابتة، وسيلان اللعاب وفقدان الحماية لمجرى العلوي التنفسي. من هنا، قد يمتد الشلل إلى الأطراف، مع ضعف وفقدان انعكاسات الأوتار العميقة، الرقبة (علامة "كسر الرقبة")، ثم أخيراً شلل تنفسي يؤثر على الحجاب الحاجز.
- تسبب السموم العصبية المثيرة "العاصفة الذاتية"، غالباً مع تعرق غزير، وتأثيرات قلبية متغيرة وفشل قلبي، وأحياناً مع وذمة رئوية (لا سيما، لدغة عنكبوت القمع الوتراء الاسترالي، وبعض العقارب مثل العقرب الأحمر الهندي). يمكن أن يكون هذا النوع من التسمم مميتاً بسرعة (العديد من العقارب وعناكب القمع الوتراء)، أو قد يسبب أعراضاً مؤلمة ولكنه يشكل خطراً أقل للوفاة (عناكب الأرملة وعناكب الموز).
- يمكن أن تكون السمية العضلية موضعية في الطرف الملدغ، أو جهازية، وتؤثر في الغالب على عضلات الهيكل العظمي. يمكن أن يكون التسمم صامتاً في البداية، ثم يظهر مع ألم عضلي عام، ومضض، وبيلة ميوغلوبينية وارتفاع كبير في كيناز الكرياتين في الدم (CK). يمكن للفشل الكلوي الثانوي أن يعجل بفرط بوتاسيوم الدم القاتل.
- غالباً ما تكون السمية القلبية ثانوية ولكن الأعراض والعلامات تكون غير محددة في معظم الحالات. بالنسبة لبعض العقارب، يمكن أن يسبب التسمم بالسم تأثيرات قلبية مباشرة، بما في ذلك انخفاض النتاج القلبي، وعدم انتظام ضربات القلب، والوذمة الرئوية.
- تسبب سموم جهاز تخثر الدم مجموعة متنوعة من التأثيرات، اعتماداً على نوع السم (الصورة التالية). قد يظهر تجلط الدم على شكل كدمات ونزيف من موقع اللدغة، واللثة وأماكن الأوردة. التدخلات الجراحية عالية الخطورة في مثل هذه الحالات. تسبب السموم الأخرى تجلط الدم، وعادة ما تظهر على شكل خثار وريدي عميق (DVT)، أو صمة رئوية أو سكتة دماغية (خاصة أفاعي الكاريبي / مارتينيك).
- تسبب السموم النزفية تلف الأوعية الدموية، خاصة في الطرف المصاب، مع تسرب السوائل وأحياناً الصدمة



البروتينات المعدنية النزفية وعوامل التفكك
تضرر جدار الأوعية الدموية، ويسبب تسرب الدم، ويؤدي إلى **خلل** استجابة سدادة الصفائح الدموية

عوامل التجلط
تنشيط عوامل التخثر المحددة لتنشيط سلسلة التخثر وتعزيز تكوين جلطات الفيبرين.
يمكن أيضاً تنشيط نظام تحلل الفيبرين، مما يؤدي إلى **حل الفبرين** وتقليل القدرة على تكوين جلطات واقية.

مضادات الفيبرين المباشرة
انقسام الفيبرنوجين، وهو شذوذ في كثير من الأحيان، مما يؤدي إلى ضعف تكوين الجلطة وميل للنزيف

سموم نظام تخثر الدم الأخرى
استهداف أجزاء مختلفة من التخثر، إما كمنشطات (مثل منشطات البلازمينوجين)، أو كمثبطات للتخثر (مثل مثبطات السربين ومثبطات تراكم الصفائح الدموية)

الشكل 8.1 مواقع عمل السموم على جهاز التخثر

8.4 مجموعة مختارة من الحيوانات السامة المهمة في آسيا

الاسم العلمي	اسم شائع	التأثيرات السريرية	مضادات السموم / الترياق / العلاج
شبه القارة الهندية			
Bungarus spp. (E)	كريتس / القِرَاطط	شلل رخو[2،3]، انحلال عضلي[4]، نقص صوديوم الدم[5].	PV الهندي او محدد
Naja spp. (E)	الكوبرا	شلل رخو[3]، نخر / تقرح موضعي، صدمة	PV الهندي او محدد
Ophiophagus hannah (E)	ملك الكوبرا	شلل رخو[3]، نخر موضعي، صدمة	PV الهندي او محدد
Echis spp. (Vv)	أفعى الطفى المنشارية	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن (المحفز للتخثر)، نخر موضعي / تقرحات، فشل كلوي	PV الهندي او محدد
Daboia russelii (Vv)	أفعى راسل	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، نخر / تقرح موضعي، انحلال عضلي، فشل كلوي، صدمة، شلل رخو[2].	PV الهندي او محدد
Hypnale spp. (Vc)	أفعى سنام الأنف	تجلط الدم، والصدمة، والفشل الكلوي	نحاول بال PV الهندي
Trimeresurus[6] spp. (Vc)	أفى الحفرة الخضراء	تجلط الدم، نخر موضعي، صدمة	PV الهندي او محدد
Hottentotta spp. (Sc)	العقارب الهندية	الإستثارة العصبية، السمية القلبية	المضاد السمي الهندي، بارازوسين
شرق اسيا			
Bungarus spp. (E)	كريتس / القِرَاطط	الشلل الرخو[2،3].	مضاد سم معين من البلد.
Naja spp. (E)	الكوبرا (بعضها باصقة)	شلل رخو[3]، نخر / تقرح موضعي، صدمة.	مضاد سم معين من البلد.
Ophiophagus hannah (E)	ملك الكوبرا	شلل رخو[3]، نخر موضعي، صدمة.	مضاد السم لملك الكوبرا.
Calloselasma rhodostoma (Vc)	أفعى الحفرة الملايو.	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، نخر/ تقرح موضعي، فشل كلوي ، صدمة	مضاد سم معين من البلد.
Daboia siamensis (Vv)	أفعى راسل.	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، نخر / تقرح موضعي، فشل كلوي، صدمة	مضاد سم معين من البلد.
Gloydius spp. (Vc)	الماموسى، أفعى الحفرة	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، نخر / تقرح موضعي، صدمة، فشل كلوي، الشلل الرخو[2].	مضاد سم معين من البلد.
Trimeresurus[6] spp. (Vc)	أفاعي الحفرة الخضراء، هبوس	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، نخر / تقرح موضعي، صدمة.	مضاد سم معين من البلد.

أسماء العائلات: C: Colubridae ← الحنشيات (في الغالب "غير سام" ؛ تخضع لمراجعات تصنيفية رئيسية) / E: Elapidae ← عرابيد (كلها سامة) / SC: Scorpionidae ← العقارب / VC: Viperidae ← الأفاعي ذوات الجرس (أفاعي العالم الجديد والآسيوية) / Vv: Viperidae viperinae ← الأفاعي المقرنة (أفاعي العالم القديم) / 2: ما قبل المشبكي / 3: ما بعد المشبكي / 4: تم الإبلاغ حتى الآن فقط عن B. candidus و B. niger و B. Caeruleus / 5: تم الإبلاغ حتى الآن فقط عن B. multicinctus و B. candidus / 6: يخضع الجنس لتغيير تصنيفي كبير (مقسم إلى ثمانية أجناس على الأقل).
PV: متعدد التكافؤ. يتوفر مزيد من المعلومات من إرشادات WHO-SEARO لتدبير لدغات الثعابين ومن موقع toxinology.com.

8.5 مجموعة مختارة من الحيوانات السامة المهمة في الأمريكتين وأستراليا

الاسم العلمي[1]	اسم شائع	التأثيرات السريرية	مضادات السموم / الترياق / العلاج
أمريكا الشمالية			
Crotalus spp. (Vc)	الأفاعي الجرسية	اعتلال تخثر الدم الناجم العامل الثامن، تنخر / تقرح موضعي (نادراً شلل رخو[2])، صدمة.	مضاد سمي CroFab أو مضاد سمي انتيفيبيمين بيكلون
Sistrurus spp. (Vc)	أفعى ماساسوغاس	اعتلال تخثر الدم الناجم العامل الثامن، تنخر / تقرح موضعي، صدمة.	مضاد سمي CroFab أو مضاد سمي انتيفيبيمين بيكلون
Agkistrodon spp. (Vc)	أفعى نحاسية الرأس وأفعى الموكاسين	اعتلال تخثر الدم الناجم العامل الثامن، تنخر / تقرح موضعي، صدمة.	مضاد سمي CroFab أو مضاد سمي انتيفيبيمين بيكلون
Micrurus spp. (E)	ثعابين المرجان	الشلل الرخو[3].	مضاد سمي كورالماين بيكلون.
Latrodectus mactans	الأرملة السوداء	الاستثارة العصبية.	مضاد سمي للارملة السوداء MSD.
Centruroides sculpturatus	أريزونا النباح العقرب	الاستثارة العصبية.	مضاد سمي اناسكورب بيكلون.
أمريكا الوسطى والجنوبية			
Crotalus spp. (Vc)	الأفاعي الجرسية	الشلل الرخو[2]، التحلل العضلي ، اعتلال التخثر الناجم عن العامل الثامن، الصدمة، الفشل الكلوي.	مضاد سم معين من البلد.
Bothrops spp. (Vc)	أفعى لانسهيد	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، تنخر / تقرح موضعي، صدمة، فشل كلوي.	مضاد سم معين من البلد.
Bothriechis spp. (Vc)	أفعى الحفرة ذات الرموش.	الصدمة والألم والتورم.	مضاد سم معين من البلد.
Lachesis spp. (Vc)	سيدة الأدغال.	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، صدمة، فشل كلوي، تنخر / تقرح موضعي.	مضاد سم معين من البلد.
Micrurus spp. (E)	ثعابين المرجان.	شلل رخو[2،3]، انحلال عضلي، فشل كلوي	مضاد سم معين من البلد.
Tityus serrulatus	العقرب البرازيلي	الاستثارة العصبية والصدمة.	مضاد سم العقرب من معهد بوتانتان.
Loxosceles spp	العنكبوت الناسك	تنخر موضعي.	مضاد سم العنكبوت من معهد بوتانتان.
Phoneutria nigriventer	عنكبوت الموز	الاستثارة العصبية والصدمة.	مضاد سم العنكبوت من معهد بوتانتان.
Potamotrygon Dasyatis spp	الراي اللساع في المياه العذبة.	تنخر منطقة العضة والصدمة والألم الشديد والوذمة.	لا يوجد مضاد سمي، عناية جيدة بالجرح.
استراليا			
Pseudonaja spp. (E)	الأفعاي البنية.	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، والفشل الكلوي، والشلل الرخو[2] (نادر)	مضاد سمي للأفعى البنية CSL أو PVAV.
Notechis spp. (E)	أفعى النمر .	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، انحلال عضلي، شلل رخو[2،3]، فشل كلوي.	مضاد سمي لأفعى النمر CSL أو PVAV.
Oxyuranus spp. (E)	ثعبان التايبان.	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، شلل رخو، انحلال عضلي، فشل كلوي.	مضاد سمي لأفعى التايبان CSL أو PVAV.
Acanthophis spp. (E)	ثعبان الموت.	شلل رخو[3].	مضاد سمي لثعبان الموت CSL أو PVAV.
Pseudechis spp.	الثعابين السوداء والمولغا	اعتلال تخثر الدم المضاد للتخثر، انحلال عضلي، فشل كلوي.	مضاد سمي للثعبان الأسود CSL أو PVAV.
Enhydrina schistosa	ثعابين البحر (جميع الأنواع على مستوى العالم)	شلل رخو و / أو انحلال عضلي.	مضاد سمي لثعابين البحر CSL.
Atrax, Hadronyche spp.	العنكبوت القمعية الوتراء.	الاستثارة العصبية والصدمة.	مضاد سمي لعنكبوت القمعية الوتراء CSL.
Latrodectus hasseltii	العنكبوت الأحمر .	الاستثارة العصبية، والألم، والتعرق.	مضاد سمي للعنكبوت الأحمر CSL.
Chironex fleckeri	قناديل البحر المكعبة.	الاستثارة العصبية، والسمية القلبية، والتنخر الموضعي.	مضاد سمي لقناديل البحر المكعبة CSL.
Synanceia spp	سمك الحجر	ألم موضعي شديد.	مضاد سمي لسمك الحجر CSL.

[1] بالنسبة لاسم العائلة ، انظر **الإطار 8.4** / [2] قبل مشبكي / [3] بعد مشبكي. PAVA: مضاد سمي متعدد التكافؤ.

8.6 مجموعة مختارة من الحيوانات السامة المهمة في أفريقيا وأوروبا

الاسم العلمي[1]	اسم شائع	التأثيرات السريرية	مضادات السموم / الترياق / العلاج
أفريقيا			
Naja spp. (E)	كوبرا		
	غير الباصقة	شلل رخو[3] ± تنخر / تقرح موضعي	PV جنوب أفريقيا أو مضاد سمي FavAfrica من سانوفي باستور.
	الباصقة	تنخر / تقرح موضعي، (شلل رخو غير شائع).	PV جنوب أفريقيا أو مضاد سمي FavAfrica من سانوفي باستور.
Dendroaspis spp. (E)	ثعابين المامبا	شلل مامبا الرخو السام للأعصاب والتقلصات الحزمية للعضلات والصدمة والتنخر (غير شائع).	PV جنوب أفريقيا أو مضاد سمي FavAfrica من سانوفي باستور.
Hemachatus	أفعى الرينكالز	شلل رخو، تنخر موضعي[3] صدمة	PV جنوب أفريقيا.
Atheris spp. (Vv)	أفعى بوش	تجلط الدم، والصدمة، والألم والتورم.	لا وجود لمضاد سمي (ممكن تجربة المضاد السمي الجنوب أفريقي).
Bitis spp. (Vv)	الأفعى النفاثة، إلخ	اعتلال التخثر الناجم عن العامل الثامن، الصدمة، السمية القلبية، تنخر / تقرح موضعي.	PV جنوب أفريقيا أو مضاد سمي FavAfrica من سانوفي باستور.
Causus spp. (Vv)	أفعى الليل	ألم وتورم.	لا يوجد مضاد سمي.
Echis spp. (Vv)	أفعى السجادة	اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن، صدمة، فشل كلوي، تنخر / تقرح موضعي.	مضاد سمي محدد لأفعى السجادة في الأنواع/ والمناطق الجغرافية أو مضاد سمي FavAfrica.
Cerastes spp. (Vv)	أفاعي الصحراء ذات القرن	تجلط الدم، تنخر موضعي، صدمة.	مضاد سمي محدد أو متعدد يغطي الثعبان المقرن من البلد الأصل.
Dispholidus typus (C)	أفعى حية الشجر	تجلط الدم، الصدمة	مضاد سمي لأفعى حية الشجر.
Androctonus spp.	عقارب جنوب أفريقيا	الاستثارة العصبية.	مضاد سمي محدد للعقرب (الجزائر، تونس، ScorpiFav سانوفي باستور).
Lelurus quinquestriatus	العقرب الأصفر	الاستثارة العصبية، الصدمة.	مضاد سمي محدد للعقرب (الجزائر، تونس، ScorpiFav سانوفي باستور).
أوروبا			
Vipera spp. (Vv)	الثعابين والأفاعي	صدمة ، نخر موضعي / تقرحات ، اعتلال تخثر الدم الناجم عن العامل الثامن (شلل رخو[2] نادر)	مضاد سمي أقراص Vipera أو زاغريب أو سانوفي باستور ViperFav.

1: بالنسبة لاسم العائلة، انظر **الإطار 8.4** / 2: قبل مشبكي / 3: بعد مشبكي.

يتوفر مزيد من المعلومات من إرشادات منظمة الصحة العالمية للوقاية من لدغات الأفاعي وتدابيرها السريرية في إفريقيا ومن موقع toxinology.com.

الخافضة للضغط؛ هذه مشكلة مرتبطة ببعض لدغات الأفاعي.

- إن دور هذه السموم في التسبب في تأخر تطور متلازمة التسرب الشعيري، المرتبطة مرة أخرى ببعض لدغات الأفاعي (لا سيما أفعى راسل)، غير مؤكد.

- يكون الضرر الكلوي في التسمم ثانوياً في الغالب، على الرغم من أن بعض الأنواع، مثل أفاعي راسل، يمكن أن تسبب تلفاً كلوياً أولياً.

يتشابه التظاهر السريري في كلتا الحالتين، مع تغيرات في إخراج البول (بوال، قلة البول أو انقطاع البول) أو ارتفاع في الكرياتينين واليوريا.

في حالات انحلال الدم داخل الأوعية الدموية، من المحتمل حدوث تلف كلوي ثانوي. التأثيرات السريرية لحيوانات معينة في مناطق مختلفة من العالم موضحة في **الإطارين 8.4–8.6**.

المقاربة العامة للمريض المصاب بالسم

إسعافات أولية

يمكن أن تكون الإسعافات الأولية حاسمة في تحديد النتيجة للمرضى المصابين بالسموم، ولكن في كثير من أنحاء العالم يتم تقديم الإسعافات الأولية غير المناسبة والخطيرة في كثير من الأحيان. يتم نقل نسبة كبيرة من السم من مكان اللدغة / اللدغة عبر الجهاز اللمفاوي، خاصة بالنسبة للسموم التي تحتوي على سموم ذات وزن جزيئي أكبر، مثل العديد من سموم الثعابين.

من المستحسن بالنسبة لمعظم أشكال التسمم، أن يبقى المريض ساكناً، والطرف المصاب مثبتاً بجبيرة ودعم الاجهزة الحيوية، عند الحاجة. يجب ضمان المجاري التنفسية العلوية على وجه التحديد وتوفير الدعم التنفسي، إذا لزم الأمر.

بالنسبة لبعض الحيوانات، ولا سيما الثعابين في مناطق معينة، يوصى باستخدام ضمادة ضغط محلية فوق موقع اللدغة (ميانمار) أو ضمادة تثبيت الضغط (أستراليا، غينيا الجديدة). لا ينبغي استخدام الإسعافات الأولية غير الفعالة أو الخطيرة، مثل أجهزة الشفط، "القطع والامتصاص"، والمواد الكيميائية الموضعية، وأحجار الثعابين (حجارة من نوع ما توضع فوق لدغة الأفعى) وعاصبات. العاصبات، على وجه الخصوص، لديها القدرة على التسبب في إصابات كارثية في الأطراف القاصية في لدغات الأفاعي عند تطبيقها بشكل ضيق للغاية أو محكم للغاية، أو تركها لفترة طويلة جداً.

نقل المرضى

حيثما أمكن، يجب نقل المريض. من الضروري أيضاً الحصول على التقييم الطبي والتدخل في أقرب فرصة، ومع ذلك، يجب تجنب أي تأخير في نقل المريض إلى منشأة طبية.

قد يصاب المرضى المصابون بالسموم بشدة بمشاكل تهدد الحياة، مثل الصدمة أو فشل الجهاز التنفسي، أثناء النقل، لذلك من الأفضل أن تسمح طريقة النقل المستخدمة بتدبير هذه المشاكل في الطريق. في البيئات فقيرة الموارد، تم استخدام حلول بسيطة للنقل السريع بنجاح، مثل الدراجات النارية أو ما شابه ذلك مع دعم المريض بين السائق أمام المريض وشخص آخر خلف المريض.

ومع ذلك، لا يمكن لهذه الطريقة التعامل مع المريض الذي يعاني من خلل في مجرى الهواء أو فشل في الجهاز التنفسي، مثل تطور السمية العصبية.

التقييم والتدبير في المستشفى

عند الوصول إلى محطة صحية أو مستشفى، هناك أولويتان فوريتان:

- تحديد وعلاج أي مشاكل تهدد الحياة (مثل صدمة الدورة الدموية، فشل الجهاز التنفسي، انظر **الفصل 16**).
- تحديد ما إذا كان التسمم موجوداً وما إذا كان ذلك يتطلب علاجاً عاجلاً.

تقييم وتدبير المشاكل التي تهدد الحياة

يجب تحديد المرضى المصابين بسموم خطيرة في وقت مبكر حتى لا يتأخر التدبير المناسب.
يجب إنعاش المرضى المصابين بأمراض خطيرة وهذا له الأسبقية على إعطاء أي مضاد للسم.

يجب أن يبحث الأطباء عن علامات:

- صدمة / انخفاض ضغط الدم.
- مجرى الهواء و / أو اختراق الجهاز التنفسي (من المحتمل أن يكون ثانوياً لشلل رخو).
- نزيف كبير، بما في ذلك النزيف الداخلي (خاصة داخل الجمجمة).
- خسارة وشيكة للأطراف بسبب الإسعافات الأولية غير المناسبة (على سبيل المثال،استخدام عاصبة) – لذا احذر من التسمم المفاجئ عند إزالة عاصبة.

في مريض يعاني من شلل رخو شديد بسبب السمية العصبية، والذي لا يزال قادراً على الحفاظ على وظيفة تنفسية كافية للبقاء على قيد الحياة، قد يشير التقييم السريري إلى إصابة دماغية غير قابلة للإصلاح (حدقة متوسعة ثابتة، وردود فعل غائبة، وعدم استجابة انسحاب للمنبهات المؤلمة، وعدم وجود حركة للأطراف، ونظرة ثابتة إلى الأمام مع تدلي الجفون الإجمالي) بينما يكون المريض واعياً في الواقع.

تقييم لأدلة التسمم

كما هو الحال في مجالات الطب الأخرى، يتطلب التقييم الشامل للمريض الذي تعرض للعض / لدغة حيوان سام أخذ قصة جيدة، وفحصاً دقيقاً وموجهاً، وعند الحاجة، تجرى الفحوص "المخبرية" (على الرغم من أن هذا الأخير قد يتكون فقط من اختبارات بسيطة بجانب السرير يتم إجراؤها بواسطة الطبيب).

يجب تحديد الحيوانات التي من غير المحتمل أن تسبب تسمماً خطيراً في البشر بحيث يتم تجنب الإدخال والتدخل غير المناسبين. من حين لآخر، قد يكون المرضى غير مدركين أنهم تعرضوا للعض / اللدغة، وبالتالي يقدمون قصة مرضية مضلّلة.

في مناطق العالم التي يكون فيها الاحتفاظ بالحيوانات السامة أو التعامل معها أمراً غير قانوني، قد يكون المرضى متحفظين في إعطاء تاريخ حقيقي.

من المرجح أن تتسبب اللدغات أو اللسعات المتعددة في حدوث تسمم كبير. يجب طرح الأسئلة الرئيسية التالية:

- متى تعرض المريض للدغة / اللسعة السامة؟
- هل شوهد الكائن الحي الذي تسبب في ظهورها وكيف كان شكله (الحجم واللون)؟
- ما هي الظروف (على الأرض، في الماء وما إلى ذلك)؟
- هل كان هناك أكثر من لدغة واحدة؟
- ما هي الإسعافات الأولية التي تم استخدامها ومتى وإلى متى؟
- ما هي الأعراض التي ظهرت على المريض (موضعية وجهازية)؟
- هل هناك أعراض تشير إلى تسمم جهازي (شلل، انحلال الربيدات، تجلط الدم، إلخ)؟

- هل هناك أيّ قصة طبية سابقة مهمة واستخدام أدوية؟
- هل هناك أيّ تعرّض سابق لمضادات السموم أو السموم أو تفاعلات تحسسية؟

تأكد من دقة المعلومات إذا ذكر المرضى أنهم تعرّضوا للسع من قِبَل نوع معين.

قد لا يكون لدى حراس الحيوانات السامة معرفة دقيقة بما يقومون بحراسته، ويمكن أن يكون للتعرّف الخاطئ على الثعبان، أو العقرب، أو العنكبوت عواقب رهيبة إذا تم استخدام المضاد الخاطئ.

يظهر موجز لبعض النتائج الرئيسية المتعلّقة بدراسة المريض المسموم في **مقدمة هذا الفصل**.

قد يكون لدى المريض مجموعة من الملامح السريرية التي توحي بنوع معين من التسمم (**انظر الإطار 8.1**).

حتى بعض اللدغات/اللسعات لدى الحيوانات السامة الخطيرة ستكون لدغات جافة ولن تتطلب مضادات سموم.

يتغيّر الوقت اللازم لظهور الأعراض والعلامات الأولى للتسمم، اعتماداً على العوامل الخاصة بالمريض والحيوان.

قد تتراوح من بضع دقائق بعد اللدغة/اللسعة إلى 24 ساعة تالية في بعض الحالات.

بعض أنواع التسمم لن تسبب أعراض أو علامات مطلقاً، أو قد تظهر متأخرة جداً، بعد مرور الوقت الأمثل للعلاج.

قد يصبح دليل التسمم واضحاً فقط من خلال الفحوص المخبرية.

الاستقصاءات المخبرية

إنّ الاختبارات الخاصة للسم متاحة حالياً تجارياً فقط للدغات الأفاعي الأسترالية، ولكن من المحتمل أن يتم تطويرها للدغات الأفاعي في مناطق أخرى. وهي غير متوفرة لأنواع أخرى من التسمم، حيث تكون تركيزات السم منخفضة.

يتضمن المسح عن التسمم بلدغات الأفاعي تعداد الدم الشامل، واختبارات التخثر، والبولة والشوارد، والكرياتينين، و ck وتخطيط القلب الكهربائي(ECG) .

قد تُستطبّ اختبارات وظائف الرئة، بقياس الأكسجة المحيطة وغازات الدم الشرياني في الحالات التي تعاني من فشل تنفسي مشخص أو وشيك.

من المفيد إجراء اختبار تخثر الدم الكامل لمدة 20 دقيقة (20WBCT) في المناطق التي لا يمكن فيها الوصول إلى الفحوص المخبرية الروتينية.

التدبير العلاجي

يجب إعطاء مضاد السموم، بمجرّد تشخيص التسمم المحتمل. ومع ذلك، قد لا يكون مضاد السموم هو العلاج الحاسم والوحيد، فبالنسبة للدغات بعض أنواع الأفاعي المميتة مثل أفعي Russell قد يكون لدى المريض تأثيرات موضعية مع وذمة، وقرحات، ونخور، وتبدلات في محتوى الجسم من السوائل بحيث تحدث الصدمة، وفي نفس الوقت تكون التأثيرات الجهازية مثل القيء المعنّد، والاعتلال الخثري، والشلل والفشل الكلوي الثانوي.

ستكون هناك حاجة لعلاجات خاصة بمضادات السموم لمنع اعتلالات التخثر وقد يمنع تفاقم الشلل ويقلل من القيء، ولكن لن يؤثر بشكل كبير على ضرر الأنسجة الموضعية أو الفشل الكلوي أو الصدمة. وهذا الأخير يتطلب علاج بالسوائل الوريدية، وربما دعم الجهاز التنفسي، وغسيل الكلى، والعناية بالجروح الموضعية باستخدام الصادات الحيوية.

كلّ سم يسبب نمطاً معيناً من التسمم، مما يتطلب استجابة خاصة.

إن سرد كل هذه الأمور خارج نطاق هذا الفصل (انظر "المزيد من المعلومات" أدناه).

مضادات السموم Antivenom

توصف مضادات السموم أحياناً وبشكل غير مناسب بأنها مضاد سم الثعبان (ASV)، وهو أهم أداة في علاج التسمم. يتم صنعها عبر فرط تمنيع الحيوانات، عادةً الخيول، لإنتاج أجسام مضادة ضد السم. بمجرّد تكريرها، ترتبط بالسموم السامة وتثبطها أو تسمح بإزالتها بسرعة.

8.7 استطبابات مضادات السموم

الاستطبابات العامة

- صدمة/وهط قلبي
- قصور الجهاز التنفسي
- زيادة سرعة التورم في الطرف المصاب
- نزف فعّال
- الأعراض المعنّدة غير المحددة، بما فيها القيء المعنّد

الاستطبابات الخاصة

- تطور ملامح الشلل (إطراق ...إلخ)
- تطور انحلال العضلات المخططة
- تطور الفشل الكلوي
- تطور التسمم المنبه العصبي
- تطور تخثر الدم

Copyright © Julian White.

مضاد السموم متاح فقط لبعض الحيوانات السامة ولا يمكن عكس جميع أنواع السموم. مع استثناءات قليلة، يجب أن تعطى عن طريق الوريد، مع الأدرينالين (إيبنفرين) جاهز في حالة الحساسية المفرطة.

يجب استخدامه فقط عندما يُستطب بوضوح، وستختلف استخداماته بين الحيوانات السامة (الإطار 8.7).

من المهم أن نستخدم مضاد السموم الصحيح بالجرعة المناسبة. وتختلف الجرعات بشكل واسع بين مضادات السموم.

في بعض الحالات (مثل شبه القارة الهندية)، قد يقلل العلاج المسبق بالأدرينالين تحت الجلد من فرصة الحساسية المفرطة لمضادات السموم.

يمكن لمضادات السموم أحياناً عكس الشلل السّمي العصبي في الغشاء بعد المشبكي (السموم العصبية الشبيهة ببنغاروتوكسين ألفا) ولكن لن يحدث عادة عكس الشلل قبل المشبكي (السموم العصبية الشبيهة ببنغاروتوكسين بيتا)، لذلك يجب أن تُعطى قبل حدوث الشلل الكبير (الشكل 8.2).

من الأفضل عكس اعتلالات التخثر بمضادات السموم، ولكن حتى بعد تحييد كل السم، قد يكون هناك تأخير لساعات قبل استعادة التخثر الطبيعي.

لا يجب أن تعطى المزيد من مضادات السموم لأن اعتلال التخثر يفشل في استعادة طبيعته تماماً في أول 1_3 ساعات (إلا في ظروف خاصة جداً).

قد يستمر نقص الصفيحات لعدة أيام، على الرغم من مضادات السموم.

إن دور مضادات السموم في عكس انحلال العضلات المخططة الراسخ والفشل الكلوي غير مؤكد.

قد يساعد مضاد السموم في الحد من أذية النسج الموضعية أو إصابة الطرف الملدوغ لكن هذا متغير تماماً ويعتمد على الوقت.

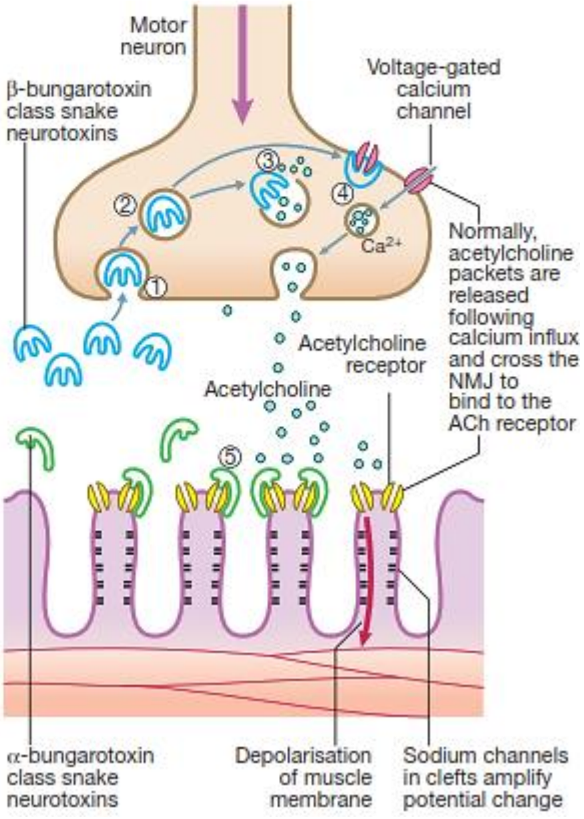
يمكن أن يستجيب التسمم العصبي بشكل جيد جداً لمضادات السموم (لدغات عنكبوت القمعيّة الوتراء الأسترالية والمكسيكية، ولسعات العقرب الجنوبية الهندية والأمريكية) لكن هناك جدل حول فعالية مضادات السموم لبعض الأنواع (بعض العقارب في شمال إفريقيا والشرق الأوسط).

إن دور مضادات السموم في الحد من آثار السم الموضعية، التي تتضمن النخر، هو أيضاً مثير للجدل ومن المتوقع أن تكون فعّالة عندما تعطى في وقت باكر.

جميع المرضى الذين يتلقون مضادات السموم معرّضون لخطر ردود الفعل السلبية الباكرة والمتأخرة، المتضمنة للحساسية التأقية (الباكرة، ليست دائماً متعلّقة بالغلوبولين المناعي E (IgE)) ولِمرض المصل (المتأخرة).

العلاجات غير المضادة للسموم Non-antivenom treatments

تستخدم مضادات الكولينستراز كعلاج مساعد للشل بعد المشبكي. يستخدم البرازوسين (مضاد لمستقبلات الأدرينالين ألفا) في علاج ارتفاع الضغط أو الوذمة الرئوية في السمية القلبية لسعة العقرب، خاصة بالنسبة للسعات العقرب الأحمر الهندي، على الرغم من أن مضادات السموم هي العلاج المفضل الآن.


Motor neuron
β-bungarotoxin class snake neurotoxins
Voltage-gated calcium channel
①
②
③
④
⑤
Ca^{2+}
Normally, acetylcholine packets are released following calcium influx and cross the NMJ to bind to the ACh receptor
Acetylcholine receptor
Acetylcholine
α-bungarotoxin class snake neurotoxins
Depolarisation of muscle membrane
Sodium channels in clefts amplify potential change

الشكل8.2 تعمل السموم العصبية لسم الأفاعي بشكل رئيسي على الوصل العصبي العضلي (NMJ). ترتبط السموم العصبية قبل المشبكية (تشبه سموم البنغاروتوكسين بيتا) بغشاء الخلية للمحور النهائي (1)، وتشكل جسيم مشبكي (2) وتدخل الخلية، حيث تثبط إنتاج الأستيل كولين (*Ach*) (3) وتخرب البُنى بين الخلايا، بما فيها القنوات الأيونية (4). عند الدخول لأول مرة، تسبب إطلاق زائد من الأستيل كولين، ويليها توقف تام لإطلاقه، مسببة شلل غير عكوس حتى يتم ترميم الخلية (بعد أيام لأسابيع). ترتبط السموم العصبية بعد المشبكية (تشبه سموم البنغاروتوكسين ألفا) بمستقبلات الأستيل كولين المجاورة على السطح الخارجي للصفيحة العضلية وتثبط ارتباط الأستيل كولين (5)، وبالتالي توقف النقل العصبي.ولأن هذا الفعل يحدث خارج الخلية ولا يسبب ضرر للخلايا، فمن المحتمل أن يحدث شلل عكوس.

المضادات الحيوية ليست مطلوبة بشكل روتيني لمعظم اللدغات/اللسعات وعلى الرغم من وجود عدد قليل من الحيوانات، مثل بعض أفاعي الحفر Pit Vipers في أمريكا الجنوبية وStingrays، التي تسبب بشكل متكرر إنتان جروح أو خراج. الكزاز هو خطر في بعض أنواع اللدغات واللسعات، مثل لدغة الأفعى، ولكن لا يجب إعطاء الذيفان العضلي حتى يتم عكس تخثر الدم. التهوية الميكانيكية أمر حيوي لقصور الجهاز التنفسي الثابت الذي لم ينعكس بمضادات السموم وقد تكون مطلوبة لفترات طويلة (تصل لعدة أشهر في بعض الحالات). إنّ الإفراط في استخدام بضع اللفافة في علاج متلازمة الحجرات وتورم الطرف الشديد وغالباً ما يكون تداخلاً كارثياً في لدغات الأفاعي ويرتبط بنتائج وظيفية سيئة. يجب حجزه للعلاج كملاذ أخير واستخدامه فقط في الحالات التي يتم فيها تأكيد متلازمة الحجرات عبر قياس الضغط داخل الحيّز وبعد تجربة رفع الطرف ومضادات السموم لأول مرة، والتأكد من حلّ أي تخثر.

المتابعة

يجب متابعة الحالات ذات التسمم الكبير وتلك التي تتلقى مضادات التسمم للتأكد من حلّ أيّة مضاعفات وتحديد أي تسمم متأخر.

التسمم عبر حيوانات خاصة

الأفاعي السامة Venomous snakes

تمثل الأفاعي السامة السبب الوحيد الأكثر أهمية للتسمم العالمي، والذي يؤثر على ملايين البشر سنوياً وسبّب أعداد كبيرة من الوفيات ومرضى ذوي إعاقة طويلة الأمد. من بين أكثر من 3000 نوع من الأفاعي، يكون أكثر من 1000 نوع إما ساماً أو تنتج سماً من الفم. أهم عائلات الأفاعي السامة هي الأفعويات Viperidae (الأفاعي): تشمل الأفاعي النموذجية (فصيلة الأفعويات) وأفاعي الحفر، بأعضاء حفر استشعار الحرارة (الفصيلة الفرعية لكروتالين Crotalinae) والعرابيد Elapidae(الكوبرا Cobra، والقِرِطاط Kratis، والخرَّاش Mambas، والأفاعي المرجانية، والأفاعي الأسترالية). ومع ذلك، يوجد أيضاً أنواع خطيرة بين الأفاعي المغزلية Astractaspididae (أفاعي الحفر ذات الأنياب الجانبية في إفريقيا والشرق الأوسط) والحنش ذات الأنياب غير الأمامية (أفاعي NFFC: تتضمن العديد من العائلات مثل أفعى الشجر "ذات الأنياب الخلفية" وأفعى الكرمة في

إفريقيا وكيلياك في آسيا). تم تضمين مجموعة مختارة من الأنواع المهمة في (**الإطارات 8.4_8.6**).

الملامح السريرية والتدبير العلاجي

يتّبع علاج لدغات الأفاعي إرشادات التقييم القياسية الموضحة سابقاً كما هو الحال مع الأشكال الأخرى من التسمم. على سبيل المثال إن مخاطر لدغات الأفاعي الكبيرة في شبه القارة الهندية قادمة من "الأربعة الكبار"، الكوبرا، والقِرطاط، وأفعى راسل وأفاعي ذات المنشار . هذه القائمة مضلّلة، كونها تحذف الأفاعي الأخرى، التي تتضمن الأفاعي ذات الأنف الحدباء، والكوبرا السلطاني وأفاعي الحفر الخضراء، وكلها يمكن أن تسبب تسمماً شديداً أو مميتاً وقد لا تغطيها مضادات السموم الهندية الحالية. قد يكون هناك اختلاف جغرافي كبير في السم وملامح التسمم حتى بالنسبة لتلك الأفاعي المعروفة بسميتها. يمكن ان تسبب العينات السريلانكية لأفعى راسل (Daboia spp)، انحلال العضلات المخططة وشلل رخو، بالإضافة إلى اعتلال تخثر شديد، ونزف، وإصابة موضعية في مكان اللدغة وإصابة كلوية حادة (AKI). لا تترافق لدغات المجموعات الهندية من نفس الأفعى بانحلال العضلات أو الشلل، ولكن قد تُسبب نزيف النخامة الأمامية و/أو متلازمة تسرب الشعيرات الدموية (صدمة خافضة للضغط بالإضافة إلى تسرب وعائي مما يسبب وذمة رئة) في أجزاء من جنوب الهند. تصادف متلازمة تسرب الشعيرات الدموية أيضاً مع مجموعات من أفعى راسل البورمية (ميانمار Myanmar)، حيث تكون AKI شائعة وشديدة بشكل خاص. غالباً ما يكون مضاد السم المستخدم ضد سم مجموعة واحدة من الأفاعي ضعيفاً في مكافحة لدغات الأفاعي من مناطق أخرى. وبالمثل، انتشرت أنواع عديدة من الأفاعي ذات المنشار (الحارية Echis spp) من غرب إفريقيا عبر الشرق الأوسط إلى شبه القارة الهندية، المتضمنة سيرلانكا، لديها سموم خاصة قد لا يتم تحييدها بواسطة مضادات السموم الأخرى التي أُثيرت ضد الأجناس الأخرى. مضادات السموم الهندية غير فعّالة ضد الأنواع الإفريقية. من المهم للغاية اختيار مضاد السم المناسب في علاج تسممات لدغات الأفاعي، وفهم أن هذا قد لا يشمل كل مضاد للسم يدعي أنه يغطي نوعاً معيناً. ليس من الحكمة افتراض أن كل شيء معروف حول التسمم بالأفاعي بسبب ظهور معلومات سريرية ومتلازمات مع إجراء دراسات أكثر تفصيلاً. على سبيل المثال، لدغات القِرطاط (الغَضوب Bungarus spp)، المرتبطة منذ فترة طويلة باللدغات "غير المؤلمة"، والتطور المتأخر للشلل الرخو المدمر وارتفاع معدل الوفيات، من المعروف الآن أن لديها بعض التنوع في السم. يمكن أن تسبب بعض الأنواع على الأقل انحلال العضلات و/أو نقص صوديوم شديد، وبينما قد تكون اللدغات غير مؤلمة، يمكن أن يسبب التسمم الجهازي ألماً شديداً في البطن في بعض المرضى على الأقل.

التقسيم السابق بين لدغات الكوبرا، غير النافذة للسموم العصبية والنافذة للسموم العصبية بشكل أقل والتي تسبب نخر موضعي أقل وضوحاً. من المعروف الآن أن الأشكال غير النافذة (مثل Naja Kaouthia في غرب البنغال) قد تسبب نخراً موضعياً بالإضافة لشلل. المؤشرات التشخيصية الواضحة سابقاً للتسمم بأنواع معينة من الأفاعي، مثل أفاعي راسل وأفاعي ذات المنشار الكبير التي تسبب تخثر دم، أصبحت أيضاً أقل تأكيداً، حيث أصبح من المعروف الآن أن الأفاعي الأخرى، مثل الأفاعي ذات الأنف الحدباء (Hypnale spp) وأفاعي الحفر الخضراء (مقبضية الذيل Trimeresurus spp)، وجدت في مناطق مشابهة، يمكن أن تسبب أيضاً تخثر دم ملحوظ ومع ذلك غالباً لا تغطيها مضادات السموم المتاحة. القدرة على التسبب في اعتلال تخثر الدم المهدد للحياة، والمرتبط بالأفاعي التي كانت تعتبر غير ضارة، مثل Keelbacks في آسيا (Rhabdophis spp)، تؤدي إلى زيادة تعقيد عمليات التشخيص والعلاج، يتوفر مضاد للسم ضد هذه الأفاعي حالياً فقط باليابان.

العقارب Scorpions

تأتي العقارب في المرتبة الثانية بعد الأفاعي في تأثيرها السام على البشر. معظم العقارب المهمة طبياً هي من عائلة Buthidae ولها سموم عصبية معقدة نوعية للأقنية الشاردية. تسبب لسعات هذه العقارب (بعض الأجناس الرئيسية المدرجة في **الإطارات 8.4–8.6**) ألماً موضعياً معتدلاً إلى شديد وتسمم

جهازي سريع الظهور مع تطور متلازمة تشبه عاصفة الكاتيكولامين كما حال السموم التي تستهدف الجهاز العصبي. قد يكون هناك تسرّع قلب أو بطء قلب، وفرط أو انخفاض ضغط الدم، وتعرّق غزير، وإفراز اللعاب، ووهط قلبي ووذمة رئوية.

يمكن أن يحدث وهط قلبي، وخاصة عند الأطفال. قد تختلف الملامح السريرية الأخرى، اعتماداً على نوع العقرب.

يسبب العقرب الإيراني، Hemiscorpius Lepturus (جنوب غرب إيران بشكل أساسي)، مظاهر مختلفة تماماً، بلسعة خفيفة في البداية، تليها تطور تدريجي لموقع اللدغة أو نخر الطرف واحتمال التسمم الجهازي القاتل، والذي يتميز بانحلال الدم داخل الأوعية، والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)، والفشل الكلوي الثانوي والصدمة.

الملامح السريرية والتدبير العلاجي

تختلف طريقة العلاج باختلاف الأنواع والمنطقة. يتم استخدام مضادات السموم الخاصة بشكل روتيني في أمريكا اللاتينية، وتترافق بتحسن النتائج وانخفاض كبير بمعدل الوفيات.

تم استبدال الاعتماد السابق على البرازوسين في الهند، باستخدام مضادات السموم الخاصة، ومرة ثانية تحسنت النتائج.

في المقابل، تم استبدال الاعتماد السابق على مضادات السموم في أجزاء من شمال إفريقيا، باستخدام دعم القلب وسبب نتائج سيئة.

يتم علاج H. Lepturus بمضادات السموم في إيران، على الرغم من تأخر التظاهرات لأن اللدغة تكون في البداية خفيفة، وأما دور مضادات السموم فهو غير واضح.

العناكب Spiders

هناك أعداد هائلة وتنوع كبير في أنواع العناكب، مع مجموعتين تصنيفيتان واسعتان:

Mygalomorphs الأكثر بدائية (العديد من الأنواع مهمة طبياً، وخاصة عناكب القمعية الوتراء الاسترالية (العنكبوت الاسترالي Atrax،Hadronyche، iiiawarra))

وAraneomorphs الأكثر تنوعاً (الأنواع الرئيسية المهمة سريرياً في أجناس الزُّوَع Latrodectus (عناكب الأرملة السوداء Widow Spiders)، والعَصلاء Loxosceles (العناكب البنية المهملة Brown recluse spiders) وPhoneutria (عناكب الموز banana أو العناكب الجوّالة wandering)).

الملامح السريرية والتدبير العلاجي

في حين أن العناكب ولدغات العناكب شائعة، إلا أن تلك الأجناس المذكورة أعلاه فقط تسبب تأثيرات مهمة طبياً.

في معظم الحالات يكون التسمم مثيراً للأعصاب، ويشبه أحياناً التسمم الشديد بلدغة العقرب (وهذا ملاحظ في عناكب القمعية الوتراء الأسترالية)، ولكن تسبب العناكب المهملة غالباً لدغات غير مؤلمة تتطور إلى نخر جلدي موضعي وأحياناً مرض جهازي مشابه لذلك الذي يسببه العقرب الإيراني HLepturus، مع إمكانات قاتلة مماثلة. يبقى مضاد السموم العلاج الأساسي لمعظم هذه العناكب وينقذ الحياة في بعض الحالات. تشير الدراسات الحديثة إلى أنه لم يتم تأكيد أن مضادات السموم الخاصة بعناكب الزُّوَع غير فعالة عبر الدراسات المستقلة وهي تتناقض مع عقود من الخبرة السريرية الإيجابية.

شلل القراد paralysis ticks

معظم أشكال القراد هي ناقلات للأمراض، ولكن عدد قليل من الأنواع في استراليا، وأمريكا الشمالية وأجزاء من إفريقيا قد تسبب شللاً رخواً، لا يوجد مضاد سم لشلل القراد.

يعتمد العلاج على إزالة جميع القراد والمعالجة الداعمة، متضمنة التنبيب والتهوية عند الحاجة.

يزول الشلل عادة بعد حوالي 48 ساعة من إزالة جميع القراد.

الحشرات السامة Venomous insects

يوجد عدد من الحشرات السامة، ولكن يسبب عدد قليل جداً تسممات مهمة في البشر.

حرشفيات الأجنحة السامة Venomous lepidopterans

لدى اليسروع Lonomia في أمريكا الجنوبية، وخاصة البرازيل العديد من الأشواك السامة الواقية التي تتصل فيها مع الجلد، وتتمكن

من إطلاق سم تخثر الدم القوي الذي يمكن أن يسبب اعتلال تخثري استهلاكي تدريجي مميت ويحدث نزف انتهائي و/أو فشل عضوي. يتضمن العلاج استخدام مضاد السم الخاص البرازيلي والعلاج الداعم.

غشائية الأجنحة السامة Venomous hymenopterans

تم تعديل موضع البيوض في العديد من النحل، والدبابير، والزنبور وبعض النمل في البطن ليعمل بشكل إبر لسع، وتلصق على الغدد السامة. إن كمية السم التي يتم حقنها في لدغة واحدة غير كافية للتسبب في تسمم كبير، ولكن نظراً لأن العديد من هذه السموم مسببة للحساسية بشكل قوي، فإنها يمكن أن تسبب أحياناً حساسية مفرطة شديدة ومميتة لدى الأشخاص الذين لديهم حساسية.

يمكن أن تسبب اللسعات الكثيرة من قِبَل فئات من هذه الحشرات في سرب تسمم جهازي مهدد للحياة، مع انحلال دم داخل الأوعية، وDIC، وصدمة، وفشل العديد من الأعضاء.

يشكل النحل الإفريقي خطراً خاصاً لمثل هذه الهجمات في أمريكا الجنوبية والآن في أجزاء من أمريكا الشمالية.

تسبب الزنابير والدبابير العملاقة في آسيا تسممات جهازية مشابهة بهجمات متعددة.

يستعمر النمل الغازي مثل القَنَوِيَّات Solenopsis، مناطق جديدة ويمكن أن يسبب ردود فعل تحسسية وردود فعل موضعية مزعجة.

الحيوانات السامة والسموم البحرية Marine venomous and poisonous animals

تسيطر الحيوانات على البيئة البحرية، وتستخدم العديد من الأنواع السموم، إما المنتجة ذاتياً أو المأخوذة من البيئة، بهدف استخداما لحماية أنفسهم إما للدفاع أو الافتراس.

يمكن أن تسبب العديد من هذه الحيوانات آثار ضارة في البشر، إما كتأثير مباشر للسم عبر اللدغات/اللسعات (الأسماك الشوكية السامة، وأفاعي البحر، وstingrays، وقنديل البحر، وقنافذ البحر، وبعض نجم البحر، والقواقع المخروطية والاخطبوطات المختارة...إلخ)، أو عبر التسمم إذا أُكلت (الينفوخ Fugu، وتسمم بالأسماك المدارية ciguatera، وإسقمري scombroid، وأنواع عديدة من تسممات المحار).

يتوفر مضاد للسم فقط لأفاعي البحر بالنسبة للحيوانات البحرية السامة، والتي يمكن أن تسبب انحلال العضلات المخططة وشلل عصبي سمي، وتسبب قناديل البحر الصندوقية وهطاً قلبياً سريعاً جداً، كما تسبب الأسماك الصخرية ألماً شديداً في موقع اللدغة.

تستجيب السموم البحرية بشكل عام للحرارة، وبالتالي فإن الغمر بالماء الساخن أو الدش (حوالي 45درجة مئوية) فعّال في تقليل الألم الموضعي، خاصة بالنسبة لقناديل البحر والأسماك اللادغة و stingray اللادغة.

قد يسبب سم stingray اللاسعة ضرر في الأنسجة الموضعية من خلال صدمة اللدغة وتأثير السم، تكون الجروح التي تخترق البطن أو الصدر قاتلة، ويجب اكتشاف الجروح وتنظيفها بشكل كاف والسماح لها بالشفاء بالمقصد الثاني.

يمكن أن يسبب السم سريع المفعول للدغات الأخطبوط ذي الحلقة الزرقاء وللسعات القواقع المخروطية، وهطاً قلبياً وعائياً وشللاً رخواً.

تكون الرعاية الداعمة أمر بالغ الأهمية في ضمان البقاء على قيد الحياة من هذه التي يحتمل أن تكون قاتلة وتبدو أنها جروح موضعية طفيفة.

يمكن أن تؤدي جروح قنفذ البحر ونجم البحر السام إلى اختراق أشواك متعددة، والتي تسبب الألم وتعمل بمثابة بؤرة مرضية للعدوى الثانوية، ولكن استئصال الأشواك قد يكون صعباً وغير مفيد.

معلومات أُخرى

الكتب ومقالات المجلات

Meier J, White J. Handbook of clinical toxicology of animal venoms and poisons. Boca Raton: CRC Press; 1995.

World Health Organisation, Regional Office for Africa. Guidelines for the prevention and clinical management of snakebite in Africa; 2010 (afro.who.int).

World Health Organisation, Regional Office for South-East Asia. Guidelines for the management of snake-bites; 2010 (searo.who.int).

مواقع ويب

toxinology.com Clinical toxinology guide from the University of Adelaide

تم ترك هذه الصفحة فارغة

9

M Byers

طِبُّ البيئة

التعرّض للإشعاع 262

درجات الحرارة الشديدة 263

المرتفعات العالية 268

تحت الماء 271

الأزمات الإنسانية 274

معلومات إضافية 276

يُعنى طبُّ البيئة Environmental medicine بالتفاعل بين البيئة وصِحَّة الإنسان. بينما كان يهتم في السابق بالسيطرة على الأمراض المعدية بشكل أساسي، وأصبح يركّز حالياً على العوامل الفيزيائيّة، والكيميائيّة، والبيولوجية والاجتماعية المتعددة التي تشكل خطر على صحّة الإنسان.

كما تلعب كل من التبدلات المستمرة للبيئة، سواءً بالنمو السكاني، والتطور الاقتصادي أو التغيرات المناخيّة دوراً مهماً في التسبب بالأمراض والذي يزداد مع مرور الوقت.

يتناول هذا الفصل بشكل أساسي الآثار الحادة للمخاطر البيئية على الأفراد ويجب قراءتها بالتزامن مع الفصول المتعلّقة بالتسمم (**الفصل 7**) والطبّ الحاد والأمراض الحرجة (**فصل 10**). يتناول **الفصل 5** المزيد من التأثيرات العامة للعوامل البيئية على صحة السكان.

التعرّض للإشعاع

يشمل الإشعاع الإشعاعات المؤينة (**الشكل 9.1**) والإشعاعات غير المؤينة (الأشعة فوق البنفسجية UV، والضوء المرئي، والليزر، والأشعة تحت الحمراء والميكروويف).

أثارَ التصنيع العالمي وتوليد الفلوروكربونات قلقاً حول فقدان طبقة الأوزون، هذا يؤدي إلى زيادة التعرّض للأشعة فوق البنفسجية، كما أنّ كوراثاً مثل انفجار محطتي الطاقة النووية لـChernobyl و Fukushima أظهرت ضرر الإشعاع المؤين، ومن المهم أن نتذكر أنه يمكن استخدامها لتحقيق فائدة طبيّة. يُستخدم الإشعاع المؤين في الأشعة السينية، والتصوير المقطعي المحوسب CT، والمسح بالنكليوتيدات المشعّة، والعلاج الشعاعي، والأشعة فوق البنفسجية UV غير المؤينة للعلاج في الأمراض الجلديّة والعلاج بالليزر لاعتلال الشبكيّة السكري.

أنواع الإشعاع المؤيّن Types of ionizing radiation

وتشمل الجسيمات تحت الذرية ألفا وبيتا المشحونة، وغير المشحونة أو الإشعاعات الكهرطيسية عالية الطاقة مثل الأشعة السينية وأشعة غاما. يتم إطلاق الطاقة عندما تتفاعل مع الذرات، ويمكن أن يؤدي التأين الناتج إلى ضرر جزيئي.

تعتمد الآثار السريرية لأشكال الإشعاع المختلفة على مداها في اختراق الهواء والأنسجة (**الشكل9.1**).

الجرعة والتعرّض

تعتمد جرعة الإشعاع على الطاقة التي تمتصها وحدة كتلة الأنسجة وتقاس بالغراي Gray (GY)، حيث 1GY= 1JlKg.

تستخدم عوامل الترجيح لإنتاج وحدة جرعة فعّالة مراعاة لأنواع مختلفة من الإشعاع والاختلافات في حساسية الأنسجة المختلفة، وتقاس بالسيفرات SV.

تعكس هذه القيمة الجرعة الممتصة المرجحة والآثار الضارّة لشكل معين من الإشعاع وهو الأكثر قيمة في تقييم الآثار طويلة الأمد للتعرّض

يشير "إشعاع الخلفية" إلى تعرّضنا للنشاط الإشعاعي الطبيعي (مثل غاز الرادون والإشعاع الكوني).

ينتج عن هذا متوسط جرعة فردية سنوية تبلغ حوالي 2.6 ميلي سيفرات في السنة، على الرغم من أن هذا الرقم يختلف باختلاف الجيولوجيا الموضعية.

آثار التعرّض للإشعاع

تصنّف التأثيرات على الفرد على أنها إما حتميّة أو عشوائيّة.

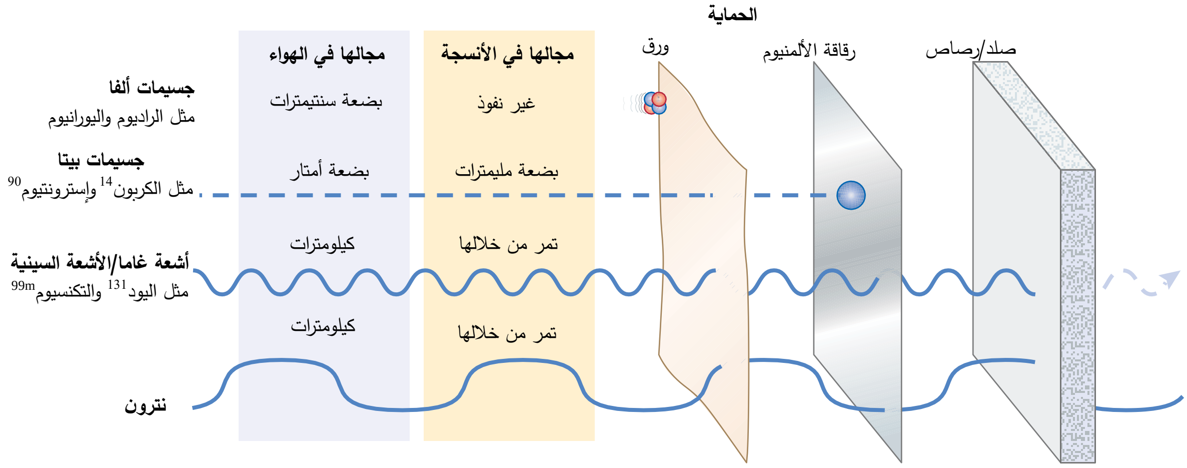
التأثيرات الحتميّة *Deterministic effects*

تحدث التأثيرات الحتميّة (العتبَة) بزيادة شدة ارتفاع جرعة الإشعاع فوق مستوى العتبة.

إنّ الأنسجة ذات الخلايا المنقسمة النشيطة، مثل نقي العظم والغشاء المخاطي المعدي المعوي، حساسة بشكل خاص للأشعة المؤينة.

يشكل نضوب الخلايا اللمفاوية العلامة الأكثر حساسية لإصابة نقي العظم، ويكون عدم تنسج النقي سبباً شائعاً للوفاة بعد التعرّض لجرعة قاتلة.

ومع ذلك، قد تسبب سميّة الغشاء المخاطي المعدي المعوي الوفاة باكراً بسبب الإسهال الشديد، والقيء، والتجفاف والإنتان. كما أنّ الغدد التناسليّة شديدة الحساسيّة للإشعاع وقد يؤدي الإشعاع إلى عقم مؤقت أو دائم.


الحماية
ورق
رقاقة الألمنيوم
صلد/رصاص
مجالها في الأنسجة
مجالها في الهواء
جسيمات ألفا
مثل الراديوم واليورانيوم
غير نفوذ
بضعة سنتيمترات
جسيمات بيتا
مثل الكربون^{14} وإسترونتيوم^{90}
بضعة مليمترات
بضعة أمتار
أشعة غاما/الأشعة السينية
مثل اليود^{131} والتكنسيوم^{99m}
تمر من خلالها
كيلومترات
نترون
تمر من خلالها
كيلومترات

الشكل 9.1 خصائص الإشعاعات المؤينة المختلفة

يمكن أن يؤدي تعرّض العين إلى الساد ويكون الجلد عرضة للحروق الإشعاعيّة. قد يؤدي تشعيع الرئة إلى حدوث تفاعلات التهابية حادة أو تليف رئوي، وقد يسبب تشعيع الجهاز العصبي المركزي عجز عصبي دائم. يحدث تنخر العظام والتليّف اللمفاوي بشكل وصفي بعد التشعيع الناحي، وخاصة بالنسبة لسرطان الثدي. الغدة الدرقية غير حساسة بطبيعتها لكن قدرتها على تركيز اليود تجعلها عرضةً للتلفِ بعد التعرّض لجرعات منخفضة نسبياً من نظائر اليود المشعّ، مثل تلك التي أُطلقت من Chenobyl.

التأثيرات العشوائيّة *Stochastic effects*

تحدث التأثيرات العشوائية (الصدفة) مع زيادة احتمال زيادة جرعة الإشعاع. يمثل التسرطن تأثير عشوائي. قد تنشأ اللوكيميا مع التعرّض الحاد بعد حوالي 5-2 سنوات وتظهر الأورام الصلبة بعد حوالي 20-10سنة. يرتفع بعد ذلك معدل الإصابة مع الوقت. يعتمد خطر إصابة الفرد بالسرطان على الجرعة المتلقاة، والوقت اللازم لتجميع الجرعة الإجمالية والفاصل الزمني التالي للتعرّض.

علاج التعرّض للإشعاع

يجب إزالة الأشخاص المعرّضين للتعرّض المستمر (ادخل إلى الداخل، ابقَ في الداخل)، ويجب خلع الملابس المصابة والاستحمام لوقف المزيد من التلوث. يجب استهلاك المياه المعبأة في زجاجات والطعام في أوعية محكمة الإغلاق، إذا حدث تلوث لإمدادات الغذاء والماء. المشاكل الرئيسية بعد التعرّض لجرعات كبيرة هي في المحافظة على التميّه الكافي، والسيطرة على الإنتان وعلاج عدم تنسج النقي. تحتاج الإصابات المرافقة مثل الحروق الحرارية إلى علاج تخصصي في غضون 48 ساعة من الإنعاش الفعّال. يجب معالجة التعرّض الداخلي للنظائر المشعّة بعوامل خالبة مثل (الأزرق البروسي المستخدم في تخليب السيزيوم 137 بعد ابتلاعِهِ). قد يلزم علاجياً تحفيز مستعمرة الخلايا البيضاء وزرع الخلايا الجذعية المكونة للدم لعلاج عدم تنسج النقي.

درجات الحرارة الشديدة

تنظيم الحرارة Thermoregulation

يتم توليد حرارة الجسم عبر النشاط الاستقلابي وحركة العضلات، وتُفقد عبر التوصيل (وهو أكثر فعاليّة في الماء منه في الهواء)، والحمل الحراري، والتبخّر والإشعاع (الأهم في درجات الحرارة المنخفضة عندما تحافظ الآليات الأخرى على الحرارة) (الإطار 9.1). يتم التحكم في درجة حرارة الجسم في الوطاء، وهو حساس بشكل مباشر للتغيرات في درجة الحرارة المركزية ويستجيب بشكل غير مباشر للخلايا العصبية الحساسة لدرجة الحرارة في الجلد. يتم ضبط النقطة المعيارية لدرجة حرارة الجسم المركزية الطبيعية بإحكام في حدود 37+/− 5 درجة مئوية، وهو أمر ضروري للحفاظ على الوظائف

الطبيعية للعديد من الإنزيمات والعمليات الاستقلابية. يتم زيادة مستوى هذه النقطة المعيارية استجابةً للعدوى.

تشمل آليات الحماية في البيئة الباردة، كلاً من تقبّض الأوعية الجلدية والارتعاش، ومع ذلك، قد يعزز أي نشاط عضلي يتطلب حركة فقدان الحرارة عن طريق زيادة فقدان الحمل الحراري من الجلد، وفقدان الحرارة من الجهاز التنفسي عبر تحفيز التهوية. التعرّق في البيئة الحارّة هو الآلية الرئيسية لزيادة فقدان الحرارة، وهذا يحدث عندما ترتفع درجة الحرارة المحيطة فوق 32.5C أو خلال التمارين.

انخفاض درجة حرارة الجسم Hypothermia

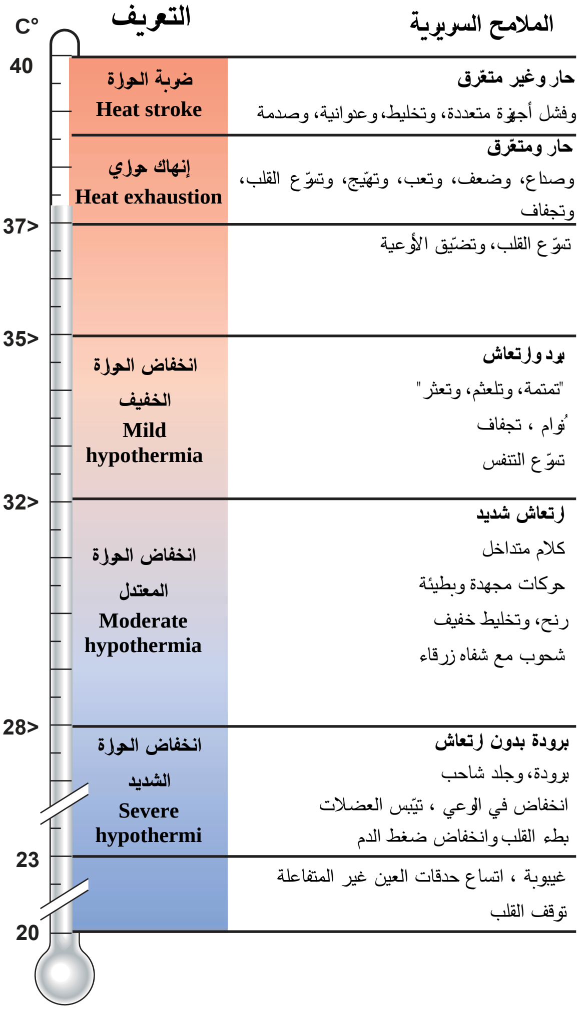
يحدث انخفاض في درجة حرارة الجسم عندما تكون آليات التنظيم الحراري الطبيعية للجسم غير قادرة على الحفاظ على الحرارة في بيئة باردة وتنخفض درجة حرارة الجسم المركزية إلى أقل من 35 درجة مئوية (الشكل 9.2).

9.1 التنظيم الحراري: الاستجابات للبيئة الحارّة والباردة

	الآليات	البيئة الحارّة	البيئة الباردة
إنتاج الحرارة	الاستقلاب الأساسي	←	↓في انخفاض درجة الحرارة
	معدّل نشاط العضلات	↓عبر التكاسل	↑في الارتعاش ↓شديد في درجة الحرارة
فقدان الحرارة	التوصيل*	↑عبر توسع الأوعية	↓عبر تضيّق الأوعية ↑في الماء< 31C°
	التوصيل*	↑عبر توسع الأوعية ↓عبر الخمول والتكاسل	↓عبر تضيّق الأوعية ↑في الرياح والحركة
	التبخّر*	↑↑بالتعرّق ↓في الرطوبة العالية	↑عبر فرط التهوية
	الإشعاع	↑عبر توسع الأوعية	↓عبر تضيّق الأوعية (لكن هذا هو أسلوب انقاص الحرارة الرئيسي في البرد الجاف)

*تعتمد هذه الخسائر على درجات الحرارة المحيطة ودرجة حرارة الجلد النسبية.

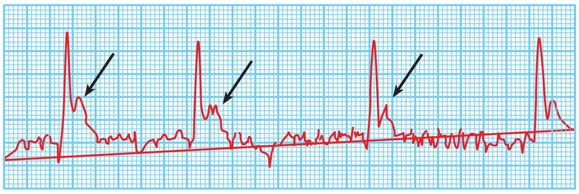
يحدث انخفاض درجة الحرارة المعتدل إلى أقل من 32 درجة مئوية وانخفاض درجة الحرارة الشديد إلى أقل من 28 درجة مئوية. تعرّف أجهزة أخرى انخفاض في درجة الحرارة على أساس الأعراض بدلاً من درجة الحرارة المطلقة. يكون الرّضع عرضة لانخفاض في درجة حرارة الجسم بسبب ضعف التنظيم الحراري وارتفاع مساحة سطح الجسم نسبة إلى الوزن، وكبار السن هم الأكثر عرضة للخطر (الإطار 9.2). غالباً مايكون قصور الدرق عاملاً مساهماً في انخفاض درجة حرارة الجسم عند المسنين.


C°
التعريف
الملامح السريرية
40
ضربة الحرارة
Heat stroke
حار وغير متعّرق
وفشل أجهزة متعددة، وتخليط، وعدوانية، وصدمة
إنهاك حراي
Heat exhaustion
حار ومتعّرق
وصداع، وضعف، وتعب، وتهّيج، وتسوّع القلب، وتجفاف
37>
تسوّع القلب، وتضيّق الأوعية
35>
انخفاض الحرارة الخفيف
Mild hypothermia
برد وارتعاش
"تمتمة، وتلعثم، وتعثر"
نُوام ، تجفاف
تسوّع التنفس
32>
انخفاض الحرارة المعتدل
Moderate hypothermia
ارتعاش شديد
كلام متداخل
حركات مجهدة وبطيئة
رنح، وتخليط خفيف
شحوب مع شفاه زرقاء
28>
انخفاض الحرارة الشديد
Severe hypothermi
برودة بدون ارتعاش
برودة، وجلد شاحب
انخفاض في الوعي ، تيّبس العضلات
بطء القلب وانخفاض ضغط الدم
23
غيبوبة ، اتساع حدقات العين غير المتفاعلة
توقف القلب
20

الشكل 9.2 الملامح السريرية لدرجة حرارة الجسم المركزية غير الطبيعية. يحافظ الوطاء عادةً على درجة الحرارة المركزية عند 37 درجة مئوية، ولكن يتم تغيير نقطة التضبيط هذه، على سبيل المثال، الحمى، وقد تضيع في أمراض الوطاء. في هذه الظروف قد تكون الصورة السريرية عند درجة حرارة مركزية معينة مختلفة.

9.2 التنظيم الحراري في الأعمار المتقدمة

- **التبدلات المرافقة للتقدم بالعمر:** ضعف في الوظيفة العضلية في جدر الأوعية الدموية والاستجابة في العضلات الهيكلية والتعرق تعني أن كبار السن يتفاعلون بشكل أبطأ مع تغيرات درجة الحرارة.
- **ازدياد المراضة المشتركة:** يزداد احتمال مشاكل التنظيم الحراري في وجود أمراض مثل تصلب الشرايين وقصور الغدة الدرقية والأدوية مثل المهدئات والمنومات.
- **انخفاض حرارة الجسم:** قد يكون بدئيًّا، ولكنه يسبب مضاعفات حالات حادة أخرى، مثل ذات الرئة أو السكتة الدماغية أو الكسر.
- **درجة الحرارة المحيطة:** قد تؤدي الضغوط المالية والآلات القديمة إلى تدفئة غير كافية في الطقس البارد.



الشكل 9.3 تخطيط القلب الكهربائي مُظهراً موجات *J* (الأسهم) عند مريض ناقص الحرارة.

غالباً ما يكون قصور الغدة الدرقية عاملاً مساهماً في الأعمار المتقدمة، في حين أن الكحول والأدوية الأخرى (مثل الفينوثيازينات phenothiazines) عادة ما تعيق استجابة التنظيم الحراري لدى الشباب. في حالاتٍ نادرةٍ، يكون انخفاض حرارة الجسم ثانوياً لقصور الغدة الدرقية أو عدم كفاية القشرانيات السكرية أو السكتة الدماغية أو فشل الكبد أو نقص سكر الدم. يحدث انخفاض حرارة الجسم عند الأفراد الأصحاء الذين تكون آليات تنظيم الحرارة لديهم سليمة أيضاً ولكنها غير كافية للتعامل مع الشدة الحرارية. تشمل الأمثلة النموذجية الغمرَ في الماء البارد حيث تنخفض درجة الحرارة المركزية بسرعة (انخفاض درجة حرارة الجسم الحاد) والتعرض للمناخات القاسية مثل المشي على التلال (انخفاض درجة حرارة الجسم تحت الحاد) وانخفاض درجة حرارة الجسم ببطء كما يحدث في كبار السن المُقعدين (انخفاض درجة حرارة الجسم تحت المزمن). هذا التصنيف مهم لأنه يحدد طريقة إعادة التدفئة.

المظاهر السريرية

يعتمد التشخيص على تحديد الظروف البيئية وقياس درجة حرارة الجسم (عن طريق المستقيم). تعتمد المظاهر السريرية على درجة انخفاض حرارة الجسم (الشكل 9.2). في حالة المريض البارد، من الصعب جداً تأكيد الوفاة بشكل موثوق بالوسائل السريرية. تم اقتراح هذه المعايير؛ حيث من المحتمل في الظروف البيئية القاسية وجود انخفاض حرارة لا رجعي إذا توقف الانقباض (لا يوجد نبض في الشريان السباتي لمدة دقيقة واحدة)، وصلابة الصدر والبطن، ودرجة حرارة مركزية أقل من 13 درجة مئوية والبوتاسيوم في الدم أعلى من 12 mmol/L. ومع ذلك، يجب أن تستمر الإجراءات الإنعاشية حتى تصبح درجة الحرارة المركزية طبيعية بشكلٍ عامٍ وعندها فقط ينبغي وضع تشخيص موت الدماغ في الاعتبار.

الاستقصاءات

يُعد كل من قياس غازات الدم وتعداد الدم الكامل وقياس الشوارد وصورة الصدر البسيطة و ECG من الفحوصات الأساسية. يُعتبر تكثّف الدم والحماض الاستقلابي شائعين، وقد يُظهر ECG موجات J المشخصة، والتي تحدث عند تلاقي مركب QRS والمسافة ST (الشكل 9.3). قد تحدث لانظميات قلبية بما في ذلك الرجفان البطيني. على الرغم من كون ضغط الأكسجين الشرياني طبيعياً عند قياسه في درجة حرارة الغرفة فإن PO2 الشرياني في الدم ينخفض بنسبة 7٪ مقابل كل درجة مئوية واحدة ناقصة في درجة الحرارة المركزية. قد يرتفع تركيز إنزيمي ناقلة أمين الأسبارتات وكرياتين كيناز في الدم بشكل ثانوي لتلف العضلات وغالباً ما يكون أميلاز المصل مرتفعاً بسبب التهاب البنكرياس تحت السريري. إذا كان سبب انخفاض حرارة الجسم غير واضحٍ، يجب إجراء استقصاءاتٍ إضافيةٍ لقصور الغدد الدرقية والنخامية والكظرية ونقص سكر الدم وإمكانية السمية الدوائية.

التدبير

بعد الإنعاش، تتمثل أهداف التدبير في إعادة تدفئة المريض بطريقة مضبوطة أثناء علاج نقص الأكسجة المرافق (عن طريق الأوكسجين والتهوية إذا لزم الأمر) واضطراب السوائل والشوارد والاضطراب القلبي الوعائي وخاصةً اللانظميات القلبية. يعتبر التعامل الحذر أمراً ضرورياً لتجنب تعجيل هذا الأخير. طريقة إعادة التدفئة لا تعتمد على درجة الحرارة المركزية المطلقة بل على الحالة الديناميكية الدموية ووجود أو عدم وجود نتاج قلبي فعال.

انخفاض الحرارة الخفيف *Mild hypothermia*

في الهواء الطلق، يتم منع فقدان الحرارة المستمر عن طريق حماية المريض من البرد واستبدال الملابس المبللة وتغطية الرأس وعزله عن الأرض. في حال وجود نتاج قلبي فعال وبمجرد دخوله المستشفى فإنه عادةً ما يكون كل من تدفئة الهواء القسري ووضع عبوات حرارية في الإبطين والمنطقة الأربية وحول البطن واستنشاق الهواء الدافئ وتصحيح اضطرابات السوائل والشوارد إجراءات كافية وحتى في حال وجود انخفاضٍ شديدٍ في درجة حرارة الجسم. تعد معدلات إعادة التدفئة من درجة إلى درجتين مئويتين في الساعة فعالةً في تحقيق عودة تدريجية وآمنة إلى الحالة الفيزيولوجية الطبيعية. يجب معالجة الحالات البدئية على الفور (مثل قصور الغدة الدرقية بواسطة ثلاثي يودوثيرونين الوريدي 10μg ثلاث مرات في اليوم).

انخفاض الحرارة الشديد *Severe hypothermia*

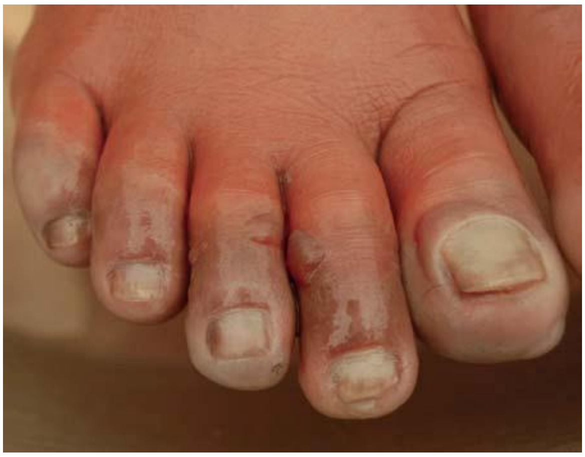
في حالة انخفاض درجة حرارة الجسم الشديد (أقل من 28 درجة مئوية) والمرضى الذين يعانون من توقف القلب والرئة (نمط غير مناسب لتروية الجسم) أو أولئك الذين يعانون من عدم الاستقرار القلبي (ضغط الدم الانقباضي أقل من 90mmHg أو اللانظميات البطينية) فإن الهدف هو استعادة التروية وتحقيق تدفئة سريعة بمعدل أعلى من درجتين مئويتين في الساعة. وأفضل طريقة لتحقيق ذلك هي المجازة القلبية الرئوية أو إيصال الأكسجين عبر غشاء خارج الجسم Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). وفي حال عدم توفرها فيمكن استبدالها ترشيح الدم الوريدي الوريدي أو الغسيل البريتواني أو الصدري أو عن طريق المثانة بالسوائل الدافئة. يجب استخدام مصادر حرارية مباشرة بحذر مثل الماء الساخن أو كمادات حرارية حيث يمكن أن تؤدي إلى اللانظميات القلبية أو أن تسبب الحروق. من الضروري مراقبة انتظام معدل ضربات القلب وغازات الدم الشريانية بما في ذلك تركيز شوارد الهيدروجين (pH). قد يتطلب الحماض الكبير تصحيحاً.

أذية البرد Cold injury

عضة الصقيع *Freezing cold injury (frostbite)*

يمثل هذا التجميد المباشر لأنسجة الجسم وعادةً ما يصيب الأطراف: على وجه الخصوص أصابع اليدين والقدمين والأذنين والوجه. تشمل عوامل الخطر التدخين وأمراض الأوعية الدموية المحيطية والتجفاف واستهلاك الكحول. قد تتخدَّر الأنسجة قبل التجميد ولذلك غالباً لا تُكشَف الإصابة في البداية. يكون النسيج المصاب بعضَّة الصقيع في البداية شاحباً وعجينيّاً عند اللمس وغير مؤلمٍ (الشكل 9.4). تصبح الأنسجة صلبة بمجرد تجميدها.

لا ينبغي أن تحدث إعادة التدفئة حتى يمكن تحقيقها بسرعة في حمام مائي. مع إعطاء الأكسجين والأسبرين 300mg في أسرع وقت ممكن، ويجب تدفئة الأطراف المصابة بعضّة الصقيع في ماء دافئ عند 37–39 درجة مئوية مع إضافة مطهر. التسكين الكافي ضروري لأن إعادة التدفئة مؤلمة للغاية. ثبت أن موسعات الأوعية الدموية مثل البنتوكسيفيلين pentoxifylline (أحد مثبطات الفوسفوديستيراز phosphodiesterase) يحافظ على الأنسجة. كما يجب عدم تعريض الجزء المصاب للبرد مرة أخرى بمجرد إذابته والتأكيد على ضرورة ارتداء الملابس والراحة. بينما قد يكون تنضير الجرح ضرورياً فيجب تأخير البتر لمدة 60–90 يوماً حيث قد يحدث الشفاء الجيد على مدى فترة طويلة. يحتاج دور الأكسجين بالضغط العالي في علاج عضة الصقيع مزيداً من البحث حتى الآن.



الشكل 9.4 عضة الصقيع عند إمرأة من شعب شيربا الإيفرست.

قدمُ الغَمر (الخَنادِق) *Non-freezing cold injury (trench or immersion foot)*

تنتج هذه الحالة عن التعرض المطول للظروف الباردة والرطبة. يبدو الطرف (عادة القدم) بارداً وناقص التروية وخدراً لكن لا يوجد تجمد للأنسجة. يظهر الطرف منقشاً عند إعادة التدفئة وبعد ذلك يصبح مليئاً بالدم ومنتفخاً ومؤلماً. قد يستغرق الشفاء عدة أشهر وخلال هذه الفترة قد يتظاهر بألمٍ مزمنٍ وحساسيةٍ للبرد. لا تزال الآلية النسيجية للمرض غير مؤكدة ولكنها ربما تنطوي على إصابة بطانة الأوعية. يرافق إعادة التدفئة التدريجية ألمٌ أقل من إعادة التدفئة السريعة. يصعب السيطرة على الألم وما يرافقه من مذل باستخدام المسكنات التقليدية وقد يتطلب أميتريبتيلين (50mg ليلية) ويفضَّل أن يطبَّق مبكراً. يتعرض المريض لخطر زائد من الأذية عند التعرض اللاحق للبرد.

الشَّرثُ أو التثليج *Chilblains*

الشرث هو أذية جلدية مؤلمة وحمراء أو أرجوانية تحدث في البرد والرطوبة. غالباً ما تُرى في راكبي الخيل وراكبي الدراجات والسباحين وهي أشيع عند النساء من الرجال. ليست خطيرةً في العادة ولا تستمر طويلاً ورغم أنها مؤلمة.

المرض المرافق للحرارة Heat-related illness

ترتفع درجة الحرارة المركزية عندما يتجاوز توليد الحرارة قدرة الجسم على تبديدها. يحدث مرض الحرارة غير الجهدية Non-exertional heat illness (NEHI) مع ارتفاع درجة الحرارة البيئية لدى أولئك الذين لديهم آليات تنظيم حراري ضعيفة مثل كبار السن أو الصغار أو الذين يعانون من أمراض مرافقة أو أولئك الذين يتناولون الأدوية التي تؤثر على التنظيم الحراري (خاصة الفينوثيازينات ومدرات البول والكحول). بينما يحدث مرض الحرارة الجهدي Exertional heat illness (EHI) عادةً عند الرياضيين عندما يتجاوز توليد الحرارة قدرة الجسم على تبديدها.

تتضمن آليات التأقلم مع حرارة البيئة المحيطة تفعيل آلية التّعرّق مع زيادة حجم العرق وانخفاض محتوى الصوديوم في العرق وفرط الألدوستيرونية الثانوية للحفاظ على توازن الصوديوم في الجسم. ينخفض خطر الإصابة بالأمراض المرافقة للحرارة مع حدوث التأقلم. يمكن الوقاية من أمراض الحرارة إلى حد كبير عن طريق التعويض الملائم للملح والماء ومع ذلك يجب تجنب الإفراط في تناول الماء وحده بسبب خطر نقص صوديوم الدم بالتمديد. تحدث مجموعة من الأمراض بشكل مرافق للحرارة (انظر **الشكل 9.2**). عادة ما يكون السبب واضحاً ولكن يجب أخذ التشاخيص التفريقية في الاعتبار (**الإطار 9.3**).

معص الحر *Heat cramps*

تحدث هذه التقلّصات العضلية المؤلمة بعد ممارسة التمارين الرياضية الشديدة والتعرق الغزير في الطقس الحار. لا يوجد ارتفاع في درجة الحرارة المركزية. الآلية المرضية هي استنفاذ للصوديوم خارج الخلوي نتيجة التعرق المستمر والذي يتفاقم بسبب تعويض الماء دون الملح. عادةً ما تستجيب الأعراض بسرعة للإماهة بأملاح معالجة التجفاف الفموية أو المحاليل الملحية الوريدية.

9.3 التشاخيص التفريقية للمرضى الذين لديهم ارتفاع في درجة حرارة الجسم المركزية

- أمراض الحرارة (الإجهاد الحراري أو ضربة الشمس)
- الإنتان الدم بما فيه إلتهاب السحايا
- جرعة مخدر/دواء زائدة
- متلازمة السيروتونين
- فرط الحرارة الخبيث
- العاصفة الدرقية

الإغماء الحراري *Heat syncope*

هذا مشابه للنوبة (الغشي) الوعائية المبهمية ويرتبط بتوسع الأوعية المحيطية في الطقس الحار.

الإجهاد (الإنهاك) الحراري *Heat exhaustion*

يحدث الإجهاد الحراري مع المجهود المطول في الطقس الحار والرطب والتعرق الغزير وعدم كفاية تعويض الملح والماء. يوجد ارتفاع في درجة الحرارة الأساسية (المستقيمية) إلى ما بين 37 درجة مئوية و 40 درجة مئوية مما يسبب المظاهر السريرية الموضحة في الشكل 9.2. قد تظهر تحاليل الدم دليلاً على التجفاف مع ارتفاع طفيف في اليوريا والصوديوم والهيماتوكريت في الدم. يشمل التدبير إبعاد المريض عن الحرارة والتبريد بالتبخير النشط باستخدام البخاخات الفاترة والتهوية ("تعرية – رذاذ – مروحة"). يتم استبدال فقد السوائل إما بمخاليط معالجة التجفاف فموية أو بمحلول ملحي وريدي متساوي التوتر. قد يتطلب الأمر ما يصل إلى 5 لترات من توازن السوائل الإيجابي في الـ 24 ساعة الأولى. قد يتطور الإجهاد الحراري إلى ضربة شمس إذا لم يتم علاجه.

ضربة الشمس أو الضربة الحرارية *Heat stroke*

تحدث ضربة الشمس عندما ترتفع درجة حرارة الجسم الأساسية عن 40 درجة مئوية وهي حالة مهددة للحياة. تتطور أعراض حالة الإجهاد الحراري لتشمل أعراضها الصداع والغثيان والتقيؤ. تشمل المظاهر العصبية رعشة وخشونة في العضلات وتشوشاً وهيجاناً أو فقداناً للوعي. يشعر المريض بأن جلده حارٌّ بشدّة وغالباً ما يكون التعرق غائباً بسبب فشل آليات التنظيم الحراري. تشمل المضاعفات صدمة نقص حجم الدم والحماض اللبني والتخثر المنتشر داخل الأوعية وانحلال الربيدات (انحلال العضلات المخططة الهيكلية) والفشل الكلوي والكبدي والوذمة الرئوية والدماغية. مدة ارتفاع الحرارة هي مفتاح النتيجة ويجب أن يبدأ التبريد الفوري في الموقع قبل النقل إلى المستشفى. يجب أن يكون الهدف هو خفض درجة الحرارة الأساسية بمقدار أعلى من 0.2 درجة مئوية في الدقيقة إلى حوالي 39 درجة مئوية مع تجنب زيادة التبريد وانخفاض درجة الحرارة. يجب إنعاش المريض بالتبخير أو التبريد بتبادل الحرارة. يجب إجراء إنعاش بالسوائل الوريدية البلورية ويجب تجنب المحاليل التي تحتوي على البوتاسيوم.

قد يكون من الضروري إعطاء الدكستروز وريدياً، حيث يمكن أن يَحدُث نقص سكر دم. تُعدّ المراقبة المناسبة لتوازن السوائل، بما في ذلك الضغط الوريدي المركزي، أمراً مهماً حيث أنَّ الإفراط في إعاضة السوائل قد يؤدي إلى حدوث وذمة رئوية أو مزيد من الاضطرابات الاستقلابية. تشمل الاستقصاءات الخاصة بالمضاعفات فحص الدم الروتيني والفحوصات الكيميائية الحيوية وتقصّي عوامل التَّخثر وإنزيمات ناقلات الأمين الكبدية (ناقلة أمين الأسبارتات وناقلة أمين الألانين) والكرياتين كيناز وصورة الصدر البسيطة. بمجرد القيام بالعلاج الإسعافي، يتم تدبير مرضى ضربة الحرارة بشكل أفضل في العناية المُركَّزة.

تُعدّ ضربة الحرارة حالة إسعافية، وذات مُعدَّل وفيات كبير. ومع ذلك، عندما يكون بالإمكان خفض درجات الحرارة إلى أقلّ من 40 درجة مئوية خلال 30 دقيقة من الصدمة (الوهط)، ويمكن أن تقترب معدلات الوفيات من الصفر. يجب مراقبة المرضى الذين لديهم درجات حرارة أساسية تزيد عن 40 درجة مئوية بعناية قبل التَّخريج من المستشفى وذلك لظهور انحلال العضلات المخططة والأذية الكلوية والمضاعفات الأخرى في وقت متأخر. وتعدّ النصائح الواضحة لتجنُّب الحرارة والتمارين الشَّاقة أثناء فترة النقاهة أمراً هاماً.

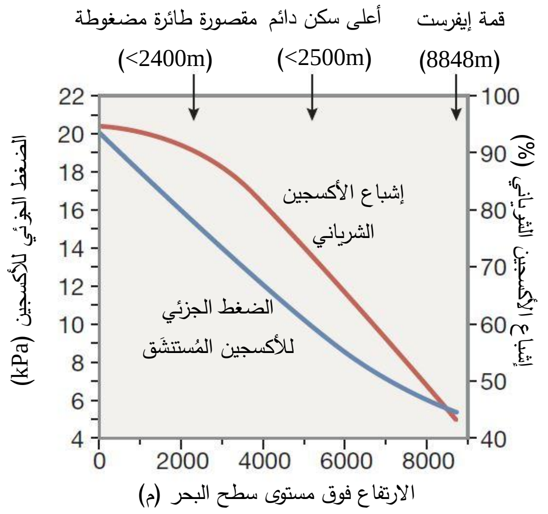
المرتفعات العالية

تعتبر التأثيرات الفيزيولوجية للمرتفعات العالية مهمة. على جبل إيفرست، ينخفض الضغط الجوي عن مستوى سطح البحر بحوالي 50٪ في قاعدة المرتفع (5400 م) وحوالي 70٪ عند القمة (8848 م). لا تتغيَّر نسب الأكسجين والنيتروجين وثاني أكسيد الكربون في الهواء مع انخفاض الضغط ولكن ينخفض ضغطها الجزئي بما يتناسب مع الضغط الجوي (الشكل 9.5). يتم تقليل توتُّر الأكسجين داخل الأسناخ الرئوية بشكل أكبر في المرتفعات لأن الضغط الجزئي لبخار الماء يتعلّق بدرجة حرارة الجسم وليس الضغط الجوي، وبالتالي يكون أكبر نسبياً في المرتفعات، حيث يمثل 6٪ فقط

من الضغط الجوي عند مستوى سطح البحر ولكنّه يُشكل 19٪ عند 8848 م.

التأثيرات الفيزيولوجية للمرتفعات العالية Physiological effects of high altitude

يؤدي انخفاض توتُّر الأكسجين إلى انخفاض نسبة إشباع الأكسجين الشرياني (الشكل 9.5). يتفاوت هذا بشكل كبير بين الأفراد على شكل منحنى تفارق أكسجين – هيموغلوبين سيني الشكل (انظر الشكل 23.5) والاستجابة التنفسية. إنَّ التأقلم مع نقص أكسجة الدم عند المرتفعات العالية يشتمل على الانحراف في منحنى التَّفارق هذا (يعتمد على 2،3– ثنائي فوسفوغليسيرات (2,3- DPG))، وتكوين الكريات الحمر، وتركيز الدم (haemoconcentration)، وفرط التَّهوية النَّاتج عن نقص الأكسجة، والذي يستمر بعد ذلك على الرغم من نقص الكربمية عن طريق استعادة درجة الحموضة (pH) في السائل الدماغي الشوكي إلى وضعها الطبيعي في نقص الأكسجة لفترات طويلة. تستغرق هذه العملية عدة أيام، لذلك يحتاج المسافرون إلى التخطيط وفقاً لذلك.



الشكل 9.5 التغير في توتر الأكسجين المُستنشَق وإشباع الدم بالأكسجين في المرتفعات. يُظهِر المنحنى الأزرق تغيرات في توافر الأكسجين عند المرتفعات، ويُظهِر المنحنى الأحمر التغيرات الناتجة النموذجية في إشباع الأكسجين الشرياني عند الشخص السليم. يختلف إشباع الأكسجين بين الأفراد وفقاً لشكل منحنى تفارق أكسجين– هيموغلوبين والاستجابة التنفسية لنقص أكسجة الدم. (لتحويل *kPa* إلى *mmHg* اضرب ب 7،5).

الأمراض عند المرتفعات العالية Illnesses at high altitude

إنَّ الصعود إلى ارتفاعات تصل إلى 2500 متر أو السفر في مقصورة طائرة مضغوطة غير ضار للأشخاص الأصحاء. قد تحدث الأمراض على ارتفاع يزيد عن 2500 متر في الأشخاص الأصحاء سابقاً، وتصبح هذه الأمراض شائعة عند ارتفاع يبلغ أكثر من 3500 متر. قد يؤدي الصعود المفاجئ إلى ارتفاعات تزيد عن 6000 متر، كما تمَّ تجريبه من قبل الطيارين وراكبي المناطيد ورواد الفضاء، إلى حدوث مرض تخفيف الضغط (decompression illness) وذلك بنفس التَّظاهرات السريرية التي تظهر عند الغواصين (انظر أدناه)، أو حتى فقدان الوعي. ومع ذلك، فإن معظم أمراض المرتفعات تحدث عند المسافرين ومُتسلّقي الجبال.

داء الجبال الحاد *Acute mountain sickness*

داء المرتفعات الحاد (AMS) هو متلازمة تتكون بشكل أساسي من الصداع، إلى جانب التعب وفقدان الشهية والغثيان والإقياء وصعوبة النوم أو الدوار. قد يكون هناك رنح ووذمة محيطية. لم يتم فهم مسببات AMS تماماً ولكن يُعتقد أن نقص أكسجة الدم يزيد من التدفق الدموي الدماغي وبالتالي يزيد الضغط داخل القحف. تحدث الأعراض خلال 6–12 ساعة من الصعود وتتفاوت في شدتها من بسيطة إلى عجز تام. قد يكون معدل الإصابة في المسافرين إلى 3000 متر 40–50 ٪ اعتماداً على مُعدَّل الصّعود.

يتكون علاج الحالات الخفيفة من الراحة وتسكين الألم البسيط. عادةً ما تختفي الأعراض بعد 1–3 أيام على ارتفاع ثابت، ولكنها قد تتكرَّر مع مزيد من الصعود. قد يكون هناك أحياناً تطور للوذمة الدماغية. تشير الأعراض المستمرة إلى الحاجة إلى النزول لارتفاع أقل ولكنها قد تستجيب للأسيتازولاميد، وهو مثبط لإنزيم كربونيك أنهيدراز الذي يُحرّض حدوث الحماض الاستقلابي ويحفز التَّهوية؛ يمكن أيضاً استخدام الأسيتازولاميد كوقاية إذا تمَّ التخطيط لصعود سريع.

الوذمة الدماغية في المرتفعات العالية *High-altitude cerebral oedema*

إنَّ الأعراض الأساسية للوذمة الدماغية في المرتفعات العالية (HACE) هي الرنح وتبدُّل الوعي. تُعدّ (HACE) نادرة، ومهددة للحياة وعادة ما تُسبَق بداء الجبال الحاد (AMS). بالإضافة إلى ميزات AMS، يعاني المريض من التخليط الذهني وفقدان الإدراك والاضطراب البصري والخمول وفقدان الوعي في النهاية. تكون الوذمة الحليمية والنزف الشبكي شائعَين وقد يكون هناك علامات عصبية بؤرية.

يكون العلاج مُوجَّهاً لتحسين الأكسجين. يُعدّ النزول إلى مرتفع أقل ضرورياً ويجب إعطاء ديكساميتازون (8 ملغ على الفور و4 ملغ 4 مرات يومياً). إذا كان النزول مستحيلاً، فقد يكون العلاج بالأكسجين في كيس مضغوط قابل للحمل مفيداً

الوذمة الرئوية في المرتفعات العالية *High-altitude pulmonary oedema*

الوذمة الرئوية في المرتفعات العالية (HAPE) هي حالة مُهدّدة للحياة وتحدث عادةً في الأيام الأربعة الأولى بعد الصعود فوق 2500 متر. على عكس HACE، قد تحدث HAPE من جديد بدون العلامات السابقة لداء الجبال الحاد (AMS). يكون التَّظاهر السريري مصحوباً بأعراض السعال الجاف وضيق التنفس الجهدي والتعب الشديد. لاحقاً، يصبح السعال رطباً وقد يتلطخ القشع بالدم. يحدث تسرع قلب وتسرع تنفس أثناء الراحة ويمكن غالباً سماع فرقعات في الساحتين الرئويتين. قد يكون هناك نقص شديد في أكسجة الدم وارتفاع ضغط الدم الرئوي وأدلة شعاعية على وذمة سنخية منتشرة. من غير المعروف ما إذا كانت الوذمة السنخية ناتجة عن إجهاد ميكانيكي على الشعيرات الدموية الرئوية الذي يتعلَّق بارتفاع الضغط الشرياني الرئوي، أو ناتجة عن تأثير نقص الأكسجة على نفوذية الشعيرات الدموية. لا يعتبر انخفاض إشباع الأكسجين الشرياني تشخيصياً ولكنه علامة على تطور المرض.

العلاج مُوجَّه لعكس نقص الأكسجة بالنزول الفوري لارتفاع أقل وإعطاء الأكسجين. يجب إعطاء نيفيديبين (20 ملغ 4 مرات يومياً) لتقليل الضغط الشرياني الرئوي، ويجب استخدام العلاج بالأكسجين في كيس مضغوط قابل للحمل إذا تأخَّر النزول.

داء الجبال المزمن (داء مونغ) *Chronic mountain sickness (Monge's disease)*

يحدث هذا عند التعرض طويل الأمد للمرتفعات وقد تم الإبلاغ عنه في سكان كولورادو وأمريكا الجنوبية والتبت. يتظاهر المرضى بالصداع وضعف التركيز وعلامات أخرى لكثرة الحمر. يكون تركيز الهيموغلوبين مرتفعاً (> 200 غ / لتر) وترتفع نسبة الهيماتوكريت (> 65٪). يكون لدى الأفراد المصابين زرقة وغالباً ما يكون لديهم تبقرط أصابع.

النزف الشبكي في المرتفعات العالية *High-altitude retinal haemorrhage*

يحدث هذا في أكثر من 30٪ من الرَّحالة على ارتفاع 5000 متر. تكون النزوف عادةً لا عرضية وتختفي عفوياً. يمكن أن تحدث عيوب بصرية مع نزف في اللطخة ولكن لا يوجد علاج نوعي.

الخثار الوريدي *Venous thrombosis*

تم الإبلاغ عن هذا على ارتفاعات > 6000 م. تشمل عوامل الخطر التجفاف والخمول والبرد. يجب التَّفكير بعناية في استخدام حبوب منع الحمل الفموية في المرتفعات العالية، لأن هذا يشكل عامل خطر إضافي.

السُّعال المُعنّد *Refractory cough*

يُعد السُّعال في المرتفعات العالية أمراً شائعاً وعادةً ما يكون حميداً. قد يكون بسبب تنفس الهواء الجاف والبارد وزيادة التَّنفس الفموي، مع ما يترتب على ذلك من جفاف الغشاء المخاطي للفم. قد لا يمكن تمييز هذا عن العلامات الباكرة للوذمة الرئوية في المرتفعات العالية (HAPE).

السَّفر الجوي **Air travel**

تسافر الطائرات التجارية عادةً على ارتفاع 10000–12000 متر، مع ضغط المقصورة بما يعادل 2400 متراً تقريباً. عند هذا الارتفاع، يبلغ الضغط الجزئي للأكسجين 16 كيلو باسكال (120 ملم زئبقي)، مما يؤدي إلى ضغط جزئي للأكسجين (PaO_2) في الأشخاص الأصحاء من

7,0–8,5 كيلو باسكال (53–64 ملم زئبقي). يتم أيضاً تقليل إشباع الأكسجين ولكن بدرجة أقل (انظر **الشكل 9.5**). على الرغم من أنَّ الأشخاص الأصحاء يتحمَّلون جيداً، إلا أن هذه الدرجة من نقص الأكسجة قد تكون خطيرة لدى المرضى الذين يعانون من الأمراض التَّنفسية.

نصائح للمرضى المصابين بالأمراض التنفسية *Advice for patients with respiratory disease*

نشرت جمعية أمراض الصدر البريطانية إرشادات حول تدبير المرضى الذين يعانون من الأمراض التنفسية والذين يرغبون في السفر جواً. يُنصح بإجراء تقييم مُتخصّص قبل الرحلة لجميع المرضى الذين يعانون من نقص أكسجة الدم (إشباع الأكسجين <95٪) عند مستوى سطح البحر، ويتضمن مقياس التنفس (spirometry) واختبار تحدي نقص الأكسجين مع 15٪ أكسجين (يتم إجراؤه في المستشفى). قد يتعيَّن تجنب السفر الجوي أو القيام به فقط من خلال العلاج بالأكسجين الإنشاقي أثناء الرحلة. يجب نصح مرضى الربو بحمل أجهزة الاستنشاق في حقائب اليد الخاصة بهم. بعد استرواح الصدر، يجب تجنُّب الطيران بينما يبقى الهواء في الجوف الجنبي، ولكن يمكن التفكير فيه بعد حل مُثبَت أو علاج نهائي (جراحي).

نصائح للمرضى الآخرين *Advice for other patients*

تتطلب الظروف الأخرى التي يكون فيها المرضى أكثر عرضة للإصابة بنقص الأكسجة تقييماً فردياً. وتشمل اللانظميات القلبية ومرض فقر الدم المنجلي وأمراض القلب الإقفارية. ترفض معظم شركات الطيران نقل النساء الحوامل بعد الأسبوع السادس والثلاثين من الحمل. في حالات الحمل المُختلِطة، قد يكون من المستحسن تجنُّب السفر الجوي في مرحلة مُبكِّرة. يجب على المرضى الذين خضعوا لجراحة في البطن مؤخراً، بما في ذلك تنظير البطن، تجنُّب الطيران حتى يتم امتصاص كل الغازات داخل البريتوان. يجب ألا يطير الغواصون لمدة 24 ساعة بعد توقف الغوص الذي يتطلب تخفيف الضغط.

تكون آلام الأذن والجيوب الأنفية بسبب التغيرات في حجم الغازات شائعة ولكنها عادة ما تكون خفيفة، على الرغم من أنَّ المرضى الذين يعانون من التهاب الجيوب الأنفية المزمن والتهاب الأذن الوسطى قد يحتاجون إلى تقييم مُتخصّص. يوحي غشاء الطبل المُتحرّك السليم عادةً أثناء مناورة فالسالفا إلى أنَّ نفير أوستاش سالك. في الرحلات الطويلة، قد يحتاج مرضى السكري إلى تعديل جرعات الأنسولين أو جرعات خافضات سكر الدم الفموية وفقاً لتوقيت الرحلة والوجبات اللاحقة. تتوفر المشورة من موقع Diabetes UK ومواقع أخرى على شبكة الإنترنت. يجب أن يكون المرضى قادرين على تقديم أدلة مُوثَّقة على الحاجة إلى حمل الإبر والأنسولين.

الخثار الوريدي العميق *Deep venous thrombosis*

يمتلك المسافرون جواً خطراً متزايداً للإصابة بالخثار الوريدي، بسبب مجموعة من العوامل، بما في ذلك فقدان التفريغ الوريدي بسبب عدم الحركة لفترات طويلة (نقص النشاط العضلي) وانخفاض ضغط الأكسجين في الأنسجة، إلى جانب تركيز الدم (haemoconcentration) كنتيجة للوذمة وربما درجة من إدرار البول الناجم عن نقص الأكسجة.

من المحتمل أنَّه يمكن الوقاية من الخثار الوريدي عن طريق تجنُّب التجفاف وفرط تناول الكحول، ومن خلال تمرين العضلات أثناء الرحلة. لا يمكن التوصية بالوقاية بالأسبرين أو الهيبارين بشكل روتيني، بدون تحليل واضح للتكلفة والفائدة, ولكن يمكن التَّفكير فيها في الحالات عالية الخطورة.

تحت الماء

الغرق وشبه الغرق Drowning and near-drowning

يُعرَّف الغرق بأنه الموت بسبب الاختناق بعد الغمر في سائل، بينما يُعرَّف شبه الغرق على أنه البقاء على قيد الحياة لمدة تزيد عن 24 ساعة بعد الاختناق بالغمر. يبقى الغرق سبباً شائعاً للوفاة العرَضية (accidental) في جميع أنحاء العالم وهو شائع بشكل خاص بين الأطفال الصغار (**الإطار 9.4**). في حوالي 10٪ من الحالات، لا يدخل الماء إلى الرئتين ويكون الموت تالياً لتشنج الحنجرة الشديد (الغرق "الجاف").

يؤدي الغمر طويل الأمد في الماء البارد، مع أو بدون استنشاق الماء، إلى انخفاض سريع في درجة حرارة الجسم المركزية وانخفاض درجة حرارة الجسم.

بعد استنشاق الماء يبدأ سريعاً اختلال التوازن بين التهوية والتروية مع نقص أكسجة الدم، وتطور الوذمة الرئوية المنتشرة. تُعد المياه العذبة منخفضة التوتر، وعلى الرغم من امتصاصها السريع عبر الأغشية السنخية، فإنها تضعف وظيفة العامل الفاعل بالسطح surfactant، مما يؤدي إلى انخماص سنخي وحدوث تحويلة (شنت) تنقل الدم غير المؤكسج من اليمين إلى اليسار. يمكن أن يؤدي امتصاص كميات كبيرة من السائل ناقص التوتر إلى انحلال الدم. يُعد الماء المالح مفرط التوتر واستنشاقه يُحرض حدوث الوذمة السنخية، لكن التأثير السريري العام مشابه لنظيره لدى الغرق بالمياه العذبة.

المظاهر السريرية

إن الأشخاص الأحياء الذين يتم إنقاذهم من (الغرق شبه الكامل near-drowning) غالباً ما يكونون فاقدين للوعي ولا يتنفسون. يعتبر نقص أكسجة الدم والحماض الاستقلابي من التظاهرات التي لا مفر من حدوثها. عادةً ما تزول إصابة الرئة الحادة بسرعة خلال 48-72 ساعة، في حال لم يحدث الإنتان (**الشكل 9.6**). تشمل المضاعفات كلاً من الجفاف وانخفاض ضغط الدم والنفث الدموي وانحلال الربيدات rhabdomyolysis والفشل الكلوي واللانظميات القلبية. يُطور عدد قليل من المرضى، وخاصة المريضين بشدة، الإصابة لمرحلة تصل لحدوث متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS).

9.4 الأسباب الأكثر شيوعاً للغرق حسب العمر

الرضع / الأطفال الصغار
- الحمامات المنزلية
- حمامات السباحة للحدائق

المراهقون
- حمامات السباحة
- الأنهار والبحر وما إلى ذلك

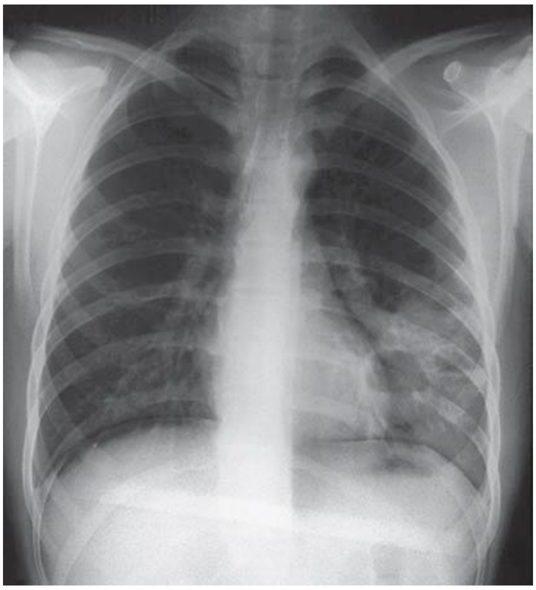
البالغون
- الرياضات المائية والقوارب وصيد الأسماك
- مهني

كبار السن
- الحمامات المنزلية

بعد البقاء على قيد الحياة ممكناً بعد الغمر immersion لمدة تصل إلى 30 دقيقة في ماء شديد البرودة، لأن التطور السريع لانخفاض درجة حرارة الجسم بعد الغمر قد يلعب دوراً وقائياً، خاصة عند الأطفال. يعتمد الإنذار طويل الأمد Long-term outcome على شدة إصابة الدماغ بنقص الأكسجة والتي يتم التنبؤ بها من خلال مدة الغمر والتأخر في الإنعاش وشدة الحماض ووجود توقف قلبي.

التدبير

يتطلب التدبير الأولي تطبيق الإنعاش القلبي الرئوي CPR مع إعطاء الأكسجين وضمان استمرار الدورة الدموية. من المهم تنظيف مجرى الهواء من الأجسام الغريبة وحماية العمود الفقري الرقبي. يجب ان نأخذ بعين الاعتبار



الشكل 9.6 الغرق شبه الكامل. صورة صدر بسيطة لمزارع يبلغ من العمر 39 عاماً، بعد أسبوعين من الغمر في حفرة مياه عذبة ملوثة لمدة 5 دقائق قبل أن يتم إنقاذه. نلاحظ وجود تكثفات رئوي وتجاويف في الفص السفلي الأيسر والتي تعكس حدوث ذات رئة ثانوية بالمكورات العنقودية وتشكل خراجات.

تطبيق ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر (CPAP) لدى المرضى الذين يتنفسون تلقائياً وإشباع الأكسجين لديهم أقل من 94%. المراقبة مطلوبة لمدة لا تقل عن 24 ساعة. المضادات الحيوية الوقائية مطلوبة فقط في حال التعرض لمياه ملوثة بشكل واضح.

الأمراض المرتبطة بالغوص Diving-related illness

إن البيئة تحت الماء عدائية للغاية. بخلاف الغرق، ترتبط معظم أمراض الغوص بالتغيرات في الضغط الجوي barometric pressure وتأثيره على سلوك الغاز.

يزداد الضغط المحيط بالشخص تحت الماء بمقدار 101 كيلو باسكال (1 أتموسفير ، 1ata) لكل 10 أمتار تحت سطح مياه البحر (msw) أو 33 feet قدم عميقاً تحت مياه سطح البحر (fsw). مع نزول الغواصين، تزداد الضغوط الجزئية للغازات التي يتنفسونها (الإطار 9.5)، وترتفع تركيزات الغازات المذابة في الدم والأنسجة وفقاً لذلك. يُعد النيتروجين عامل تخدير ضعيف، وفي حال سمح الشهيق بزيادة ضغط النيتروجين فوق 320 كيلو باسكال (3.2ata ، أي بعمق 30 متر تحت سطح مياه البحر تقريباً)، فإنه ينتج عنه " تخدير"، مما يؤدي إلى ضعف الوظيفة الإدراكية والبراعة اليدوية manual dexterity، لا يختلف هذا عن التسمم الكحولي. لهذا السبب، يمكن استخدام الهواء المضغوط فقط للغوص الضحل.

يعتبر الأكسجين ساماً أيضاً لدى استنشاقه بضغوط تزيد عن 40 كيلو باسكال (0.4 ata)؛ يحرض حدوث القلق وارتعاش العضلات والشّمق euphoria والتعرق وطنين الأذن والغثيان والدوار)، لذلك لا يمكن استخدام الأكسجين بنسبة 100% كبديل. للغطس على عمق أكثر من حوالي 30 متر تحت سطح البحر، يتم استخدام مخاليط من الأكسجين مع النيتروجين و/ أو الهيليوم. في حين أن الغرق لا يزال السبب الأكثر شيوعاً للوفاة المرتبطة بالغوص، فإن مجموعة أخرى مهمة من الاضطرابات تظهر عادةً بمجرد عودة الغواص إلى السطح: داء تخفيف الضغط decompression illness (DCI) والرضح الضغطي (barotrauma).

المظاهر السريرية

داء تخفيف الضغط DCI

وهذا يشمل داء تخفيف الضغط decompression sickness (DCS) والانصمام الشرياني الهوائي arterial gas embolism (AGE). في حين أن الغالبية العظمى من أعراض DCI تظهر خلال 6 ساعات من الغوص، يمكن أيضاً تحريض حدوثها بالطيران (مزيد من تخفيف الضغط)، وبالتالي قد يأتي المرضى طلباً للخدمات الطبية في مواقع بعيدة عن مكان الغوص. يؤدي تعرض الأفراد لضغوط جزئية متزايدة من النيتروجين إلى انحلال نيتروجين إضافي في أنسجة الجسم؛ حيث تعتمد الكمية المنحلة على العمق / الضغط ومدة الغوص. عند الصعود (بعد الغطس)، تصبح الأنسجة مفرطة

i 9.5 فيزياء تنفس الهواء المضغوط أثناء الغوص في مياه البحر

العمق	حجم الرئة	الضغط الجوي	PiO2	PiN2
سطحي	%100	101 كيلو باسكال(1 أتموسفير)	21 كيلو باسكال (0.21 أتموسفير)	79 كيلو باسكال (0.78 أتموسفير)
10 متر	%50	202 كيلو باسكال(2 أتموسفير)	42 كيلو باسكال (0.42 أتموسفير)	159 كيلو باسكال (1.58 أتموسفير)
20 متر	%33	303 كيلو باسكال (3 أتموسفير)	63 كيلو باسكال (0.63 أتموسفير)	239 كيلو باسكال (2.34 أتموسفير)
30 متر	%25	404 كيلو باسكال (4 أتموسفير)	84 كيلو باسكال (0.84 أتموسفير)	319 كيلو باسكال (3.12 أتموسفير)

9.6 تقييم مريض يعاني من داء تخفيف الضغط *

تطور الداء

- مترقٍ
- ثابت
- انتكاس
- تحسن عفوي

التظاهرات

- الألم: في كثير من الأحيان ضمن المفاصل الكبيرة، على سبيل المثال الكتف ("الانحناءات")
- العصبية: أي عجز عصبي ممكن الحدوث
- السمعي البصري: دوار، طنين الأذن، رأرأة. قد تحاكي الرضح الضغطي ضمن الأذن الداخلية
- الرئة: ألم صدري، سعال، نفث الدم، ضيق في التنفس. قد يكون بسبب انصمام الشريان الغازي (AGE)
- جلدي: حكة، طفح جلدي حمامي
- اللمفاوية: مضض عقد لمفاوية، وذمة
- بنيوية: صداع، إرهاق، توعك عام

توصيف الغوص

- العمق
- نوع الغاز المستخدم
- مدة الغوص

* المعلومات التي يطلبها اختصاصيو الغوص لتحديد العلاج المناسب.

التشبع بالنيتروجين، وهذا يعرض الغواص لخطر إنتاج كمية حرجة من الغاز (الفقاعات) في الأنسجة إذا كان الصعود سريعاً جداً. قد يتسبب الغاز المتشكل على هذا النحو في ظهور أعراض موضعية، محيطية بسبب مرور الفقاعات عبر السرير الوعائي الرئوي (الإطار 9.6) أو عن طريق الانصمام في موضع آخر. قد يحدث الانصمام الشرياني إذا كان الحمل الغازي في الجهاز الوريدي يتجاوز قدرة الرئتين على تصفية النيتروجين، أو عندما تمر الفقاعات عبر الثقبة البيضية السالكة (غير عرضية لدى 25–30% من البالغين). على الرغم من أنه لا يمكن التمييز بين DCS و AGE، إلا أن علاجهما المبكر هو ذاته.

الرضح الضغطي Barotrauma

أثناء مرحلة الصعود التالية للغوص، يتمدد الغاز في رئتي الغواص بسبب تناقص الضغط. لذلك يجب أن يصعد الغواص ببطء ويتنفس بانتظام؛ إذا كان الصعود سريعاً أو كان الغطاس يحبس أنفاسه، فقد يتسبب تمدد الغاز في تمزق الرئة (الرضح الضغطي الرئوي pulmonary barotrauma). يمكن أن يؤدي هذا إلى استرواح المنصف أو استرواح الصدر أو انصمام شرياني غازي نتيجة مرور الغاز مباشرة إلى الجهاز الوريدي الرئوي. قد تتعرض تجاويف الجسم الأخرى المبطنة بالهواء للرضح الضغطي، بما في ذلك الأذن والجيوب الأنفية.

التدبير

تتم رعاية المريض بوضعية أفقية حيث يتم تقييم مجرى الهواء والتنفس والدورة الدموية. يشمل العلاج ما يلي:

- يتم إعطاء الأكسجين عالي الجريان بواسطة قناع محكم مع كيس إعادة التنفس. يساعد هذا في التخلص من الغازات الخاملة الزائدة (النيتروجين) وقد يقلل من مدى نقص الأكسجة الموضعي في الأنسجة الناتج عن الأذية الانصمامية البؤرية.
- استبدال السوائل (فموياً أو وريدياً) ويُصَححُ فُقدانَ السوائلِ داخل الأوعية الدموية الناتج عن كلٍّ من إصابة الفقاعات للبطانة الوعائية والجفاف المرتبط بالغمر. يُعد الحفاظ على دوران محيطي مناسب أمراً مهماً لطرح الغاز المذاب الزائد.
- إعادة الضغط Recompression وهو العلاج الأساسي. قد يتم النقل إلى مرفق إعادة الضغط عبر الطريق البري أو الجوي، بشرط أن يظل الارتفاع منخفضاً (أقل من 300 متر) وأن يستمر المريض في تنفس الأكسجين بنسبة 100%. تقلل إعادة الضغط من حجم الغاز داخل الأنسجة (قانون بويل Boyle's law)، وتجبر النيتروجين على العودة إلى المحلول ويتبعه تخفيف الضغط ببطء، مما يسمح بتصفية حمل النيتروجين. يتعافى غالبية المرضى تماماً مع العلاج، على الرغم من أن نسبة صغيرة منهم ولكنها مهمة تبقى مع إعاقة عصبية.

الأزمات الإنسانية

تُعد الأزمات الإنسانية شائعة. إذا كان على مهنة الطب المساعدة، فيجب أن تفهم أن العلاج الطارئ لعدد قليل من المرضى والمصابين ليس دائماً هو الأولوية وأن هناك

مجموعة من الاحتياجات الأساسية التي يجب تلبيتها من أجل تحقيق أقصى استفادة.

يمكن أن تتخذ الأزمات الإنسانية عدة أشكال: كارثة بيئية، أو هجرة جماعية بسبب الجفاف أو الصراع أو المجاعة أو تفشي مرض أو أي حدث من الأحداث الطبيعية أو التي من صنع الإنسان. عندما يتغلب هذا الحدث على قدرة موارد حكومة البلد المتضرر، فغالباً ما يتدخل المجتمع الدولي للمساعدة. على الرغم من أن الفحص الكامل للموضوع يتجاوز نطاق هذا الكتاب، إلا أن هناك بعض المبادئ الأساسية لإدارة الأزمة الإنسانية.

يتم تقسيم الاستجابة إلى أربع مراحل:

1. التعرف (الأسبوع الأول)
2. الاستجابة للطوارئ (الشهر الأول)
3. مرحلة التوطيد (لحل الأزمات أو احتواء الأزمة)
4. التسليم والانسحاب.

التعرُّف Recognition

قد يكون التعرف على الكارثة واضحاً في حدث مفاجئ مثل الزلزال أو موجة المد tidal wave، ولكنه أقل وضوحاً في حوادث تفشي مرض أو عندما ينشأ عن صراع داخلي. تكون مرحلة الاعتراف خاصة بالدولة المضيفة وليس المجتمع الدولي، وستأتي طلبات الدعم من حكومة الدولة المتضررة.

الاستجابة الطارئة Emergency response

خلال مرحلة الطوارئ، سيقوم المستجيبون (سواء كانوا دوليين أو حكوميين أو قطاع خيري) بإجراء تقييم أولي للاحتياجات وتحديد الأهداف وتعبئة الموارد والتنسيق مع الوكالات الأخرى والانتشار نحو موقع الأزمة من أجل تقديم استجابة أولية.

مرحلة التوطيد Consolidation phase

تتضمن مرحلة التوطيد مطابقة الموارد مع الاحتياجات، والتعامل مع الأزمة وتعزيز المرونة ودعم البنية التحتية (البشرية والمادية) وإنشاء أنظمة لإدارة الاحتياجات الصحية المستمرة للسكان.

التسليم والانسحاب Handover and withdrawal

بمجرد أن تتم السيطرة على الأزمة ويكون البلد قادراً على إدارتها في حدود الموارد، يمكن أن يحدث انسحاب تدريجي.

أولويات الرعاية الصحية Health-care priorities

عندما تفشل البنية التحتية العادية لبلد أو منطقة، يكون السكان معرضين للخطر، سواء أكانوا يؤوون في مكانهم أو أنهم قد هربوا، مما يؤدي إلى الهجرة الجماعية. على عكس اللوجستيين أو فرق الإنقاذ أو قوات الأمن فبالنسبة لفرق الرعاية الصحية هناك أولويات محددة جيداً، والتي يجب أن تكون في مكانها (الإطار 9.7). يجب أن يحدث كل هذا خلال مرحلة الطوارئ ويتبعه تنفيذ نظام مراقبة الصحة العامة والإبلاغ وتعبئة الموارد البشرية المحلية، وتدريبها ونشرها خلال مرحلة التوطيد من أجل الاستعداد لمرحلة التسليم إلى السلطة المختصة المحلية والانسحاب.

9.7 الأولويات في الأزمات الإنسانية

1. تقييم احتياجات السكان
2. المياه الأمنة والصرف الصحي
3. الغذاء والتغذية
4. المأوى والتدفئة
5. الرعاية الصحية الطارئة
6. تمنيع الفئات المعرضة للخطر
7. مكافحة الأمراض المعدية
8. المراقبة الصحية المستمرة والإبلاغ
9. تدريب ونشر العاملين في مجال الرعاية الصحية من السكان الأصليين
10. تسليم المسؤولية إلى السلطات المحلية

معلومات إضافية

المواقع *Websites*

altitude.org A website written by doctors with expertise and experience of expedition and altitude medicine and critical care.

diversalertnetwork.org Advice on the clinical management of diving illness and emergency assistance services.

emergency.cdc.gov/radiation/ The Centers for Disease Control and Prevention provides information and links on all forms of radiation for patients and professionals.

msf.org Information and advice about all aspects of responding to humanitarian crises around the world.

أرقام الهاتف

يمكن لمنظمتين تقديم المشورة المحلية والدولية حول طوارئ الغوص ومرافق إعادة ضغط الغازات recompression facilities:

- داخل المملكة المتحدة، خط المساعدة المحلي لحوادث الغوص على+44 (0)7831 151523 (24 ساعة).
- خارج المملكة المتحدة، اتصل بالخط الساخن الدولي للطوارئ التابع لشبكة تنبيه الغواصين +1-919-684-9111.

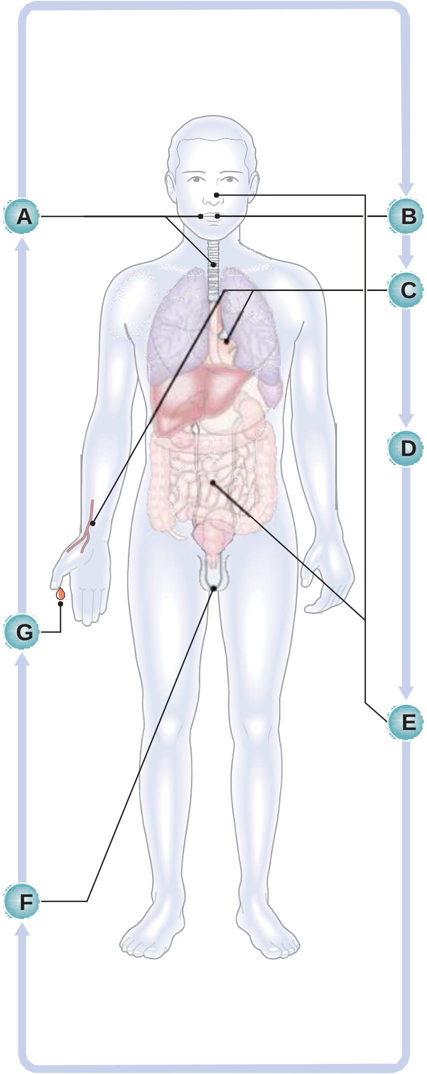
VR Tallentire
MJ MacMahon

10

الطب الحاد والأمراض الخطيرة

الفحص السريري في الرعاية الحرجة 278
المراقبة 279
طب المرض الحاد 280
قرار القبول بالمشفى 280
الرعاية الجوّالة 280
المشاكل التي تتظاهر في طب المرض الحاد 281
الألم الصدري 281
عسر التنفس الحاد 286
الغشي / ما قبل الغشي 288
الهذيان 292
الصُداع 294
تحديد وتقييم التدهور 299
نتائج الإنذار المبكر ودور فريق الطوارئ الطبي 299
التقييم الفوري للمريض المتدهور 300
اختيار الموقع المناسب للتدبير المستمر 302
الأعراض الشائعة للتدهور 302
سرعة التنفس 302
نقص تأكسج الدم 304
تسرع القلب 305
انخفاض ضغط الدم 307
ارتفاع ضغط الدم 308
انخفاض مستوى الوعي 309
انخفاض إنتاج البول / تدهور وظائف الكلى 311
الاضطرابات المسببة للأمراض الخطيرة 312
الإنتان والاستجابة الالتهابية الجهازية 312
متلازمة الضائقة التنفسية الحادة 316
فشل الدورة الدموية الحاد (صدمة قلبية) 317
بعد السكتة القلبية 319
أسباب أخرى لقصور الأعضاء المتعدد 320
طب العناية الحرجة 321
قرارات حول قبول العناية المركزة 321
استقرار وتأسيس دعم العضو 322
الدعم التنفسي 322
الدعم القلبي الوعائي 326
الدعم الكلوي 331
الدعم العصبي 331
التدبير السريري اليومي في وحدة العناية المركزة 332
المراجعة السريرية 332
التسكين والتركين 332
الهذيان في العناية المركزة 333
الفطام عن الجهاز التنفسي الداعم 334
نزع الأنبوب 334
فغر الرغامى 335
التغذية 335
الإجراءات الأساسية الأخرى في العناية المركزة 336
المضاعفات والنتائج المترتبة عن الأمراض الخطيرة 336
النتائج العصبية السلبية 337
المشاكل طويلة الأمد الأخرى 338
المرضى الأكبر سنًا 340
سحب العلاج الفعال والموت في وحدة العناية المركزة 340
التخريج من وحدة العناية المركزة 341
الأنظمة الحرزية في مرضى الرعاية الحرجة 342
معلومات إضافية 343

الفحص السريري في الرعاية الحرجة



A الطريق الهوائي Airway

هل الطريق الهوائي سالك؟

هل مخطط غاز CO2 بنهاية الزفير طبيعي؟

هل توجد أية علامات على انسداد الطرق التنفسية؟

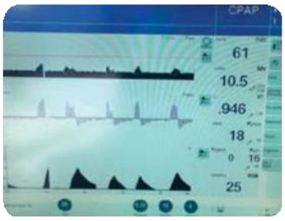
B التنفس Breathing

هل الوظائف طبيعية (الإشباع الأوكسجيني SpO_2، معدل التنفس، الحجم المدّي tidal volume)؟

ما هو مستوى الدعم؟

هل توجد أية علامات غير طبيعية في فحص الصدر؟

انتبه لإعدادات المَنفَسة ولغازات الدم الشرياني ولأي صورة صدر بسيطة أُجريت مؤخراً



C الدوران Circulation

هل الوظائف طبيعية (معدل ضربات القلب، ضغط الدم، الحرارة المحيطيّة، حمض اللبن lactate، النتاج البولي)؟

ما هو مقدار الدعم المطلوب (معدلات القلوصية inotopre، مضيّقات الاوعية vasopressor)؟

D العجز Disability

مستوى الاستجابة

تحرّي الهذيان

تفاعلات الحدقة

جرعات الأدوية المهدّئة

E الوظيفة المعوية/التعرية Enteral/exposure

نظام الإطعام

عدد مرات التغوُّط

الإيلام البطني/ وجود الأصوات المعوية؟

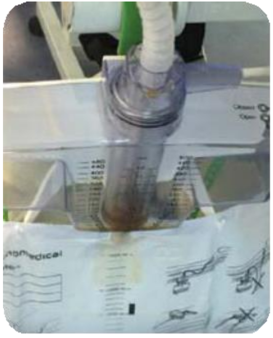
F السوائل والشوارد والجهاز الكلويّ

ما هو ميزان السوائل؟

حجم البول ولونه؟

هل توجد أية وذمة؟

انتبه للمقاييس الكميائية الحيوية البولية ومستويات الشوارد



G سكر الدم Glucose

ما هو مستوى سكر الدم؟

هل يتم إعطاء الإنسولين؟

H الدمويات Haemotology

ما هي مستويات خضاب الدم/الصفيحات

هل توجد أية علامات على النزف؟

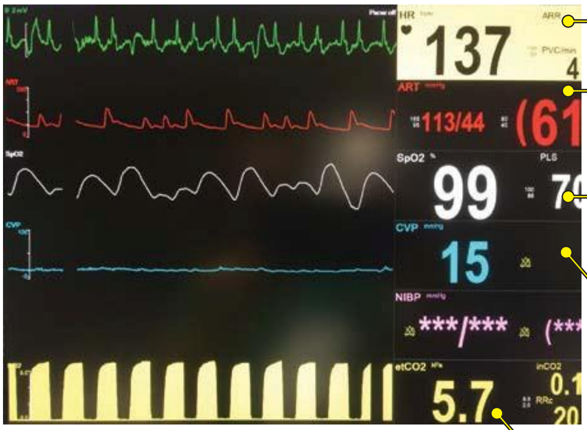
I الخمج Infection

ما هي درجة الحرارة؟

انتبه لأي واسمات خمجية أو لأي ميل للخمج حصل مؤخراً

ما هي الصادات الحيوية التي أُعطيت وما هي مدة العلاج؟

المراقبة



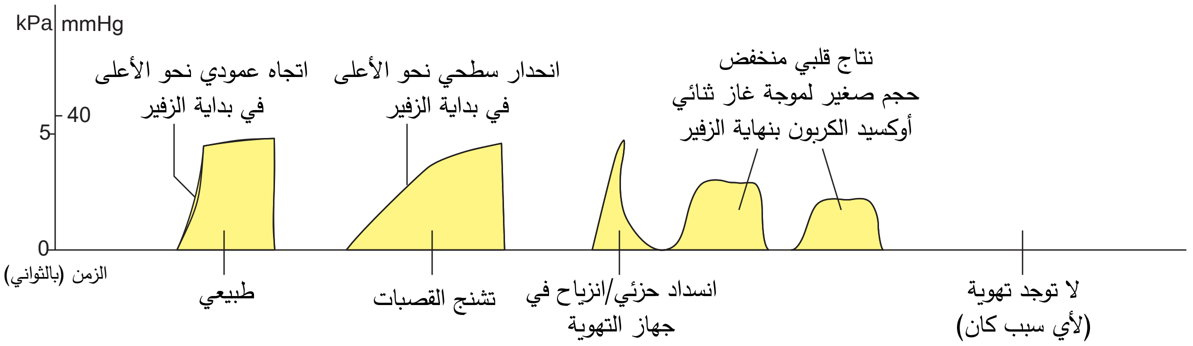
تخطيط كهربيّة القلب Electrocardiography
معدل ضربات القلب والنظم وشكل مركب QRS

مخطط الجريان الشرياني Arterial line trace
يكون حجم المنطقة تحت الانحناء متناسباً مع حجم القذفة
تشير القمم الضيقّة لحجم قذفي صغير كما يظهر هنا

الإشباع الأوكسجيني Oxygen saturation
يُقاس إشباع الخضاب بالأوكسجين بواسطة تخطيط التحجُّم plethysmography ويرمز له (SpO_2)، يدل هذا المقياس على كفاية الأكسجة كما يمكن أيضاً استنتاج جودة تروية الانسجة− يشير القياس المسطح إلى تروية محيطية ضعيفة

قياس الضغط الوريدي المركزي Central venous pressure trace
يعد مشعراً غير نوعي للحجم داخل الأوعية ووظيفة البطين الأيمن، تتواجد القيم المرتفعة في زيادة حمل السوائل وقصور البطين الأيمن

مخطط ثنائي أوكسيد الكربون Capnography
تكون القيم الرقمية لغاز CO2 بنهاية الزفير end-tidal CO_2 (ETCO2) أقل من الضغط الجزئي الشرياني لغاز ثنائي أوكسيد الكربون ($PaCO_2$) arterial PCO_2 بمقدار متغيّر، يمكن أن يدل حجم القياس على انسداد/انزياح الطرق الهوائية أو على التشنج القصبي bronchospasm أو على نتاج قلبي منخفض (كما يظهر في الأسفل)



البيانات الوظيفية الشائعة التي تتم مشاهدتها عند المريض في سريره من ضمن إعدادات وحدة العناية المركزة

تخطيط التحجُّم Plethysmography (SpO_2)

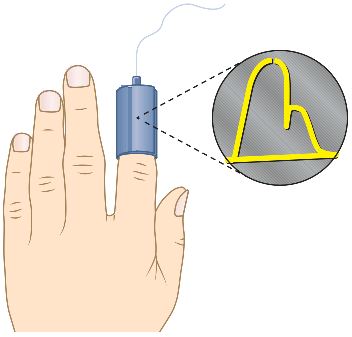
المبادئ الأساسية

- يَستخدم نماذج مختلفَ امتصاص الأشعة الحمراء وتحت الحمراء من قبل الخضاب المؤكسج oxyhaemoglobin والخضاب المنزوع الأكسجة deoxyhaemoglobin وذلك لتقدير إشباع الخضاب المؤكسج الشرياني (SaO_2)
- يقيس فقط الامتصاص النبضي

يرتبط القياس الضعيف بالتروية الضعيفة

مصادر الخطأ

- يتماثل نموذج امتصاص الخضاب المرتبط بأحادي أوكسيد الكربون Carboxyhaemoglobin مع نموذج امتصاص الخضاب المؤكسج؛ مما يشير لارتفاع كاذب في إشباع الأوكسجين الشرياني SpO_2
- عند ارتفاع ميتخضاب الدم Methaemoglobinaemia يميل إشباع الأوكسجين الشرياني لأن يصبح 85%
- تطبيق المسبار محيطياً بشكل خاطئ/ضعيف أو قصور الصمام مثلث الشرف الشديد (جريان وريدي نابض)؛ يشير لانخفاض كاذب في إشباع الأوكسجين الشرياني SpO_2
- تنخفض الدقة عندما يصبح الإشباع أقل من 80%
- لا يؤثر ارتفاع بيليروبين الدم على إشباع الأوكسجين الشرياني SpO_2



يميل طب المشفى لأن يصبح أكثر تخصصاً كلما أصبح الناس يعيشون لفترة أطول حتى مع زيادة أعداد الأمراض المزمنة التي يتم تشخيصها، وبدلاً من انمحاء دور الطبيب العام فإن هذه العوامل–وبشكل غريب– أوجدت الحاجة لوجود خبراء بالتظاهرات غير المميزة، يدعى مثل هؤلاء الأطباء بالمملكة المتحدة "الأطباء العامون general physicians" بينما يُدعَون في الولايات المتحدة الأمريكية "أخصائيو المشفى hospitalists".

يمكن أن يتظاهر المرض الحاد بمجموعة كبيرة من التظاهرات المختلفة وذلك اعتماداً على طبيعة المرض وصحة الأفراد المستبطنة وخلفيتهم الدينية والثقافية، تعتمد مهارات التشخيص الفوري والتزويد بالمعالجة المناسبة على تكامل المعلومات المستقاة من كل المصادر المتوافرة إلى جانب أخذ المشاكل الصحية المستبطنة المزمنة بعين الاعتبار . يشكل المرضى الذين يتدهورون بالمشفى مجموعة صغيرة لكن هامة، وإذا تم تدبيرهم بشكل جيد فإن معدلات حصول توقف القلب ضمن المشفى ستكون منخفضة، يتم إنجاز ذلك عن طريق التأثير المشترك للإنعاش الفوري واتخاذ قرارات إنقاذ الحياة المناسبة، يعد كلّ من الكشف الباكر للتدهور بواسطة فرق الأقسام والتدبير البدئي الذي يقوم به أخصائيو العناية الصحية ضمن نظام استجابة سريع فعّال المبادئ المركزية لأي نظام مصمم لتحسين إنذار مرضى الأقسام المتدهورين.

لقد تطوّر طب العناية المركزة إلى اختصاص بارز يعدّ جوهرياً للعمل الآمن ضمن أي مشفى حديث للأمراض الحادة، أدَّت المساعي العلمية لفهم أفضل للفيزيولوجيا المرضية الجزيئية لأمراض مثل الإنتان ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة والتي تتسبب بالكثير من الوفيات المبكرة في كل أنحاء العالم.

طب المرض الحاد

هو الجزء من الطب العام الذي يُعنى بالتدبير الفوري والباكر للمرضى الذين يتطلبون رعاية ملحّة، يصنف كاختصاص طبي بأنه قريب من طب الطوارئ وطب العناية المركزة لكنه يرتبط بشدة في الأصل بالطب العام، يدبر الأطباء الممارسون للطب الحاد الحالات الطبية عند البالغين ويقودون عملية تطوير أساليب الرعاية الحادة التي تهدف لإنقاص التباين وتحسين الرعاية وتقليل قبولات المشفى.

قرار القبول بالمشفى The decision to admit to hospital

يجب تقييم كل مريض يحضر إلى المشفى من قبل طبيب ممارس يكون قادراً على تحديد الحاجة للقبول بالمشفى من عدمها، يتم تحديد متطلبات القبول بالعديد من العوامل والتي تتضمن: شدة المرض ومخزون المريض الفيزيولوجي والحاجة للاستقصاءات الملحّة وطبيعة العلاجات المقترحة وظروف المريض الاجتماعية، في العديد من الحالات يكون واضحاً بشكل باكر في عملية التقييم بأن المريض يحتاج للقبول بالمشفى، في مثل هذه الحالات يجب تيسير عملية نقل المريض إلى وحدة الاستقبال الطبي –تدعى غالباً وحدة القبولات الطبية medical admissions unit (MAU) أو وحدة الطب الحاد acute medical unit (AMU) حالما يكتمل التقييم البدئي ويتم البدء بالاستقصاءات الملحة و/أو العلاجات، في المستشفيات التي لا توجد فيها مثل هذه الوحدات سيحتاج المرضى لأن يُنقلوا إلى القسم مع بقية المرضى حالما يتم البدء بعلاجهم ويتم اعتبارهم مستقرين بشكل كافٍ، بعد التقييم البدئي من الممكن تخريج المرضى المستقرين إلى المنزل مع خطة للمتابعة الباكرة (إتاحة سريعة لموعد في عيادة أخصائي).

الرعاية الجوّالة Ambulatory care

في بعض المشافي من الممكن بشكل متزايد أن يتم تنسيق رعاية المريض بالأسلوب الجوّال (خارج المشفى) وذلك بعد نفي الحاجة لأن ينام المريض في المشفى، يمكن توظيف الرعاية الجوالة في مجال الطب الحاد للحالات التي تُعتبر من قبل المريض أو الطبيب الذي قام بإحالته بأنها تحتاج تقييماً سريرياً فورياً من قبل طبيب يتخذ قراراته بكفاءة ويُتاح له موارد تشخيصية مناسبة، يمكن أن يعود المريض في العديد من المناسبات من أجل الاستقصاء أو المراقبة أو الاستشارة أو

العلاج، في بعض التظاهرات كما في الساق المتورمة وحيدة الجانب. يتم اللجوء مؤقتاً لهذا النوع من التدبير (الإطار 10.1)، يمكن ترتيب إجراء التصوير بالأمواج فوق الصوتية الدوبلرية عند استطبابها وعند تأكيد الإصابة بالخثار الوريدي العميق يمكن أن يوضع المريض على مضادات التخثر خارج المشفى. تتطلب الرعاية الجوالة الناجحة اختياراً حذراً للمريض؛ مع أن العديد من المرضى يمكن أن يحبذوا فكرة النوم بالمنزل فهناك آخرون يمكن أن يجدوا الزيارات المتكررة للمشفى أو العيادة صعبة جداً بسبب الضعف والهشاشة أو ضعف الحركة أو صعوبات النقل.

المشاكل التي تتظاهر في طب المرض الحاد

الألم الصدري Chest pain

يعد الألم الصدري عرضاً شائعاً عند المرضى الذين يحضرون للمشفى، يعد التشخيص التفريقي واسعاً (الإطار 10.2) وتعد القصة المفصلة والفحص السريري الشامل أمرين مهمين للضمان بأن المسار التشخيصي اللاحق سيكون مناسباً

التظاهر

يعد "ألم" الصدر ظاهرة شخصية بشكل واضح ويمكن أن يوصف من قبل المرضى بمجموعة من الطرق المختلفة، عندما يصف المريض "ألماً" أو "عدم راحة" أو "ضغطاً" في الصدر فيجب استنباط بعض الملامح الهامة من القصة

المكان والانتشار

يتوضع الألم الناتج عن نقص التروية القلبية نموذجياً في منتصف الصدر، يمكن أن ينتشر إلى العنق أوالفك أو إلى أعلى أو حتى إلى أسفل الذراعين، يمكن أن يتم الشعور به أحياناً في أماكن الانتشار فقط أو في الظهر، يتم الشعور بالألم الناتج عن التهاب العضلة القلبية أو التهاب التامور بشكل مميز خلف القص أو إلى يسار القص أو في الكتف الأيمن أو الأيسر، يكون الألم الشديد الناتج عن تسلُّخ الأبهر نموذجياً مركزياً مع انتشار إلى الظهر، يمكن أن يحدث ألم الصدر المركزي أيضاً بسبب الأورام التي تصيب المنصف أو أمراض المري أو أمراض الأبهر الصدري.

10.1 مجموعات المرضى المحتمل أنها مناسبة لإجراء الرعاية الجوّالة

المجموعة	المثال (الأمثلة)	مشاكل الجودة والأمان
مجموعة الاستبعاد التشخيصي	الألم الصدري–احتشاء عضلة قلبية محتمل عسر تنفس–صمة رئوية محتملة	حتى عندما يتم استبعاد حالة معينة ماتزال هناك حاجة لتفسير أعراض المريض خلال العملية التشخيصية
مجموعة التصنيف منخفضة الخطر	النزف الهضمي العلوي غير دوالي المنشأ مع نتيجة منخفضة لمشعر بلاتشفورد Blatchford ذات الرئة المكتسبة بالمجتمع مع نتيجة منخفضة لمشعر CURB-65	يجب وضع خطط علاجية مناسبة
مجموعة الإجراء النوعي	استبدال أنبوب فغر المعدة بالتنظير عبر الجلد (PEG) نزح الانصباب الجنبي/الحبن	مفتاح التطبيق هو كيفية إجراء الرعاية الجوالة لهذه المجموعة من المرضى عندما يتظاهرون خارج أوقات تقديم الخدمة
مجموعة المرضى خارج المشفى مع بنية تحتية داعمة	الخثار الوريدي العميق (DVT) التهاب الهَلَل	تعد هذه الحالات مميزة عما سبق لأن البنية التحتية المطلوبة لتدبيرها مختلفة تماماً

10.2 التشخيص التفريقي للألم الصدري

مركزي

قلبي

- نقص التروية القلبية (الخناق)
- احتشاء العضلة القلبية
- التهاب العضلة القلبية
- التهاب التامور
- متلازمة انسدال الصمام التاجي

أبهري

- تسلّخ الأبهر
- أم دم أبهرية

مريئي

- التهاب المري
- تشنج المري
- متلازمة مالوري–وايس Mallory-Weiss syndrome
- انثقاب المري (متلازمة بورهاف Boerhaave's syndrome)

منصفي

- الخباثة

القلق/العواطف[1]

محيطي

الرئتين/الجنب

- احتشاء رئوي
- ذات الرئة
- الريح الصدرية
- الخباثة
- السل
- اضطرابات النسيج الضام

عضلي هيكلي[2]

- كسر/أذية ضلعية
- كسر فقريّ حاد
- الألم العضلي الوبائي (داء بورنهولم Bornholm disease)
- الفُصال العظمي
- التهاب الغضاريف الضلعية (متلازمة تيتز Tietze's syndrome)
- أذية العضلات الوربية

عصبية

- تدلّي القرص بين الفقرتين
- متلازمة مخرج الصدر
- الهِربس النطاقي

[1] يمكن أن تسبب أيضاً ألماً صدرياً محيطياً، [2] يمكن أن تسبب أحياناً ألماً صدرياً مركزياً

من غير المحتمل أن يكون الألم المتوضع فوق الجانب الأمامي الأيسر من الصدر والذي ينتشر وحشياً بسبب نقص التروية القلبية ويمكن أن يكون له أسباباً أخرى تتضمن: اضطرابات الرئة أو الجنب أو المشاكل العضلية الهيكلية أو القلق، في حالات نادرة يمكن أن يكون الألم الصدري الحاد في الجهة اليسرى والذي يقترح مشكلة عضلية هيكلية ملمحاً لانسدال الصمام التاجي.

الخصائص

إن التهاب الجنب Pleurisy والذي يتميز بألم صدر حاد أو "آسر catching" والذي يزداد بالتنفس العميق أو السعال يعد مؤشراً للآلية المرضية التنفسية وخصوصاً الخمج الرئوي أو الاحتشاء، ومع ذلك فإن الألم الذي يحدث بسبب التهاب العضلة القلبية أو التهاب التامور يوصف غالباً بأنه "حاد" ويمكن أن "يأسر" أثناء الشهيق أو السعال أو الاستلقاء الكامل، تختلف شدته نموذجياً حسب الحركة ومرحلة التنفس، يمكن أن يسبب الورم الخبيث الذي يجتاح جدار الصدر أو الأضلاع ألماً موضعياً مستمراً قارضاً gnawing. في الحالة النموذجية يكون ألم نقص تروية العضلة القلبية كليلاً dull أو حاصراً أو خانقاً أو "ثقيلاً" وعادةً ما يتم وصفه بأنه عاصر أو محطِّم أو حارق أو موجع، يؤكد المرضى غالباً بأن ذلك الاحساس هو عدم انزعاج وليس ألماً، يحدث الخناق عادةً خلال (ليس بعد) الإجهاد ويختفي فورياً (خلال أقل من 5 دقائق) بالراحة، يمكن أيضاً أن يُسبق أو يُثار بالعواطف لكنه أكثر ميلاً للحدوث خلال الإجهاد أو بعد وجبة كبيرة أو عند التعرض لرياح باردة، يمكن أن يحدث في الخناق المتدهور أو غير المستقر ألم مشابه يسبق بجهد خفيف أو يحدث أثناء الراحة، يمكن أيضاً أن تكون الزيادة في العود الوريدي أو الحمل القبلي الناتجين عن الاستلقاء كافيين للتسبُّب بالألم عند المرضى سريعي التأثر (خناق الاستلقاء decubitus angina). يمكن أيضاً أن يصف المرضى المصابين بانسداد عكوس في الطرق الهوائية كما في الربو asthma ضيقاً إجهادياً في الصدر يُزال بالراحة، يمكن أن يكون تمييز ذلك صعباً عن نقص تروية العضلة القلبية، يمكن أن يترافق التشنج القصبي بالوزيز wheeze والتأهب للأرجية atopy والسعال. يعد الألم الصدري الناتج عن أسباب عضلية هيكلية متنوعاً في مكان حدوثه وشدته لكنه لا يتظاهر عادةً بأي من النماذج الموصوفة سابقاً، يمكن أن يختلف الألم حسب الوضعية أو حركة القسم العلوي من الجسم أو يمكن أن يرتبط بحركة معينة (الانحناء، التمدد، الالتفات). يمكن أن ترتبط العديد من الإصابات البسيطة بالنسج الرخوة بالنشاطات اليومية كالقيادة والعمل اليدوي والرياضة.

البدء

يأخذ الألم المرتبط باحتشاء العضلة القلبية myocardial infarction (MI) عدة دقائق أو أكثر ليتطور لشدته العظمى وبشكل مشابه فإن الخناق يتطور تدريجياً وذلك نسبة لشدة الإجهاد، يكون الألم الذي يحدث بعد –وليس أثناء– الإجهاد عادةً ألماً عضلياً هيكلياً أو نفسي المنشأ، يكون بدء الألم الناتج عن تسلُّخ الأبهر (شديد و "ممزِّق") أو الصمة الرئوية الكبيرة massive pulmonary embolism (PE) أو الريح الصدرية عادةً مفاجئاً جداً، تميل الأسباب الأخرى للألم الصدري لأن تتطور بشكل تدريجي أكثر وذلك على مدى ساعات أو حتى أيام.

الملامح المرافقة

يترافق غالباً ألم احتشاء العضلة القلبية أو الصمة الرئوية الكبيرة أو تسلُّخ الأبهر باضطراب عصبي مستقل يتضمن التعرق والغثيان والإقياء، يصف بعض المرضى إحساساً بالموت الوشيك والذي يدعى "ذعر الموت angor animi". يعد عسر التنفس الناتج عن الاحتقان الرئوي الذي ينشأ من خلل وظيفي إقفاري عابر في البطين الأيسر في الغالب ملمحاً بارزاً لنقص تروية العضلة القلبية، يمكن ربط عسر التنفس أيضاً بأي من الأسباب التنفسية للألم الصدري ويمكن أن يرتبط بالسعال أو الوزيز أو أي أعراض تنفسية أخرى. يمكن أن يصف المرضى المصابين بالتهاب العضلة القلبية أو التهاب التامور مرضاً فيروسياً بادرياً. يمكن أن تتظاهر الاضطرابات المعدية المعوية كالقلس المعدي المريئي أو القرحة الهضمية بألم في الصدر يكون تمييزه صعباً عن نقص تروية العضلة القلبية؛ حتى أنه يمكن أن يتحرض بالتمارين ويزول عند إعطاء النترات nitrates، على أية حال من الممكن عادةً استنباط قصة تربط الألم الصدري مع وضعية الاستلقاء أو تناول الطعام أو الشرب أو القلس المريئي، ينتشر الألم الناتج عن القلس المعدي المريئي إلى الناحية بين الكتفين غالباً كما يمكن أن تكون عسرة البلع dysphagia موجودة، إن الألم الصدري الشديد الذي ينشأ بعد التهوُّع retching أو الإقياء أو بعد استعمال الأدوات ضمن المري يثير احتمالية الانثقاب المريئي. يمكن أن يترافق الألم الصدري المحرَّض بالقلق مع عسر التنفس (بدون نقص أكسجة) وتضيق الحلق throat tightness والوخز حول الفموي perioral tingling ودلائل أخرى على الشدة العاطفية، على أية حال من المهم التذكر بأن الألم الصدري بحد ذاته يمكن أن يكون تجربة مرعبة جداً ولذلك غالباً ما يترافق بملامح عضوية ونفسية، يمكن أن يضاعف القلق تأثيرات المرض العضوي وبالتالي يمكن أن تنتج صورة سريرية مربكة.

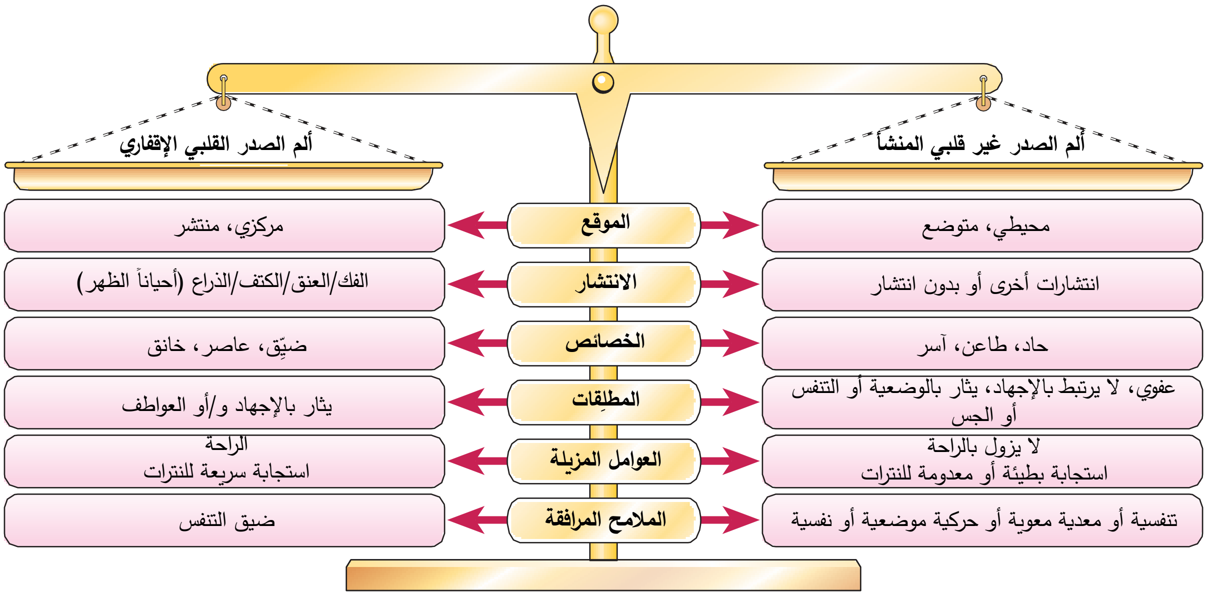
تعد القصة المفصلة والواضحة مفتاح تضييق التشخيص التفريقي للألم الصدري. يظهر **الشكل 10.1** كيف أن ملامح معينة في القصة وخصوصاً عند اجتماعها يمكن أن ترجح الكفة تجاه أو بعيداً عن الألم الصدري القلبي الإقفاري.

التقييم السريري

يمكن أن يكشف الفحص القلبي التنفسي علامات سريرية يمكن أن تساعد في توجيه الاستقصاءات الجارية، يجب إجراء مخطط كهربية القلب (ECG) ذو 12 اتجاه في الوقت الذي يجرى فيه الفحص السريري عند المرضى الذين يأتون بقصة تتناسب مع الإصابة بنقص تروية العضلة القلبية، عند وجود ألم صدري مستمر مع ملامح سريرية للصدمة أو الوذمة الرئوية أو دلائل على مخطط كهربية القلب على اضطراب النظم البطيني ventricular arrhythmia أو على حصار قلبي تام فإن ذلك يستدعي تقييماً قلبياً فورياً وإحالة لمستوى أعلى من العناية.

إن الألم الصدري الذي يترافق مع دلائل سريرية لارتفاع الضغط داخل القلب (وخصوصاً عند وجود ضغط وريد وداجي مرتفع) يزيد من أرجحية الإصابة بنقص تروية العضلة القلبية أو الصمة الرئوية الكبيرة، يجب فحص الساقين من أجل كشف وجود أي دلائل سريرية على الخثار الوريدي العميق.

يجب أن تكون الريح الصدرية الواسعة واضحة بالفحص السريري وذلك عند ملاحظة غياب الأصوات التنفسية وزيادة الطبلية بالقرع في الجانب المصاب، إن وجود علامات صدرية أخرى وحيدة الجانب كالتنفس القصبي أو الخراخر crackels



ألم الصدر غير قلبي المنشأ		ألم الصدر القلبي الإقفاري
محيطي، متوضع	**الموقع**	مركزي، منتشر
انتشارات أخرى أو بدون انتشار	**الانتشار**	الفك/العنق/الكتف/الذراع (أحياناً الظهر)
حاد، طاعن، آسر	**الخصائص**	ضيِّق، عاصر ، خانق
عفوي، لا يرتبط بالإجهاد، يثار بالوضعية أو التنفس أو الجس	**المطلِقات**	يثار بالإجهاد و/أو العواطف
لا يزول بالراحة استجابة بطيئة أو معدومة للنترات	**العوامل المزيلة**	الراحة استجابة سريعة للنترات
تنفسية أو معدية معوية أو حركية موضعية أو نفسية	**الملامح المرافقة**	ضيق التنفس

الشكل 10.1 التعرف على الألم القلبي الإقفاري، "ميزان" الأدلة.

تشير في الغالب لخمج في الطرق التنفسية ويجب عندها أن تُجرى صورة صدر بسيطة بالأشعة السينية بسرعة.

يمكن أن يترافق التهاب التامور بالحكة التامورية pericardial friction rub، يمكن أن يحدث الغشي أو العجز العصبي في تسلُّخ الأبهر، يمكن أن يظهر الفحص نبضاً غير متناظر أو ملامح لمتلازمة مارفان Marfan's syndrome غير مشخصة أو نفخة انبساطية باكرة جديدة تشير لقصور في الصمام الأبهري.

يمكن أن يحدّ أي مرض يصيب الجنبة من حركة الأضلاع كما يمكن أن تُسمع الحكة الجنبية في الجانب المصاب، من المحتمل أن يشير الإيلام الموضعي في جدار الصدر لألم عضلي هيكلي لكن يمكن أن يوجد أيضاً في الاحتشاء الرئوي. إن الآلية المرضية الالتهابية تحت الحجابية كما في الخراج الكبدي liver abscess أو التهاب المرارة cholecystitis أو التهاب الطرق الصفراوية الصاعد ascending cholangitis يمكن أن تقلِّد ذات الرئة بإحداثها الحمى والألم الصدري الجنبي وانصباب جنبي ارتكاسي بسيط على الجانب الأيمن عادة، وبشكل مماثل فإن التهاب البنكرياس الحاد Acute pancreatitis بأعراض صدرية وعندها يجب طلب إجراء قياس لمستويات الأميلاز amylase أو الليباز lipase إذا كان الوضع مناسباً، إنه أمرٌ محتّمٌ أن يتم فحص البطن بشكل روتيني عند المرضى الذين يتظاهرون بألم صدري جنبي.

الاستقصاءات البدئية

تلعب كل من صورة الصدر البسيطة بالأشعة السينية chest X-ray ومخطط كهربية القلب (ECG) والواسمات الحيوية (مثل التروبونين troponin ود–دايمر D-dimer) الدور الجوهري في تقييم الألم الصدري، ومع ذلك فإن الطلب الأعمى لمثل هذه الاستقصاءات يمكن أن يؤدي لارتباك تشخيصي وللمبالغة في الاستقصاء، يرتبط اختيار الاستقصاء/الاستقصاءات بشكل وثيق مع القصة وموجودات الفحص، يجب إجراء صورة الصدر البسيطة ومخطط كهربية القلب ذي 12 اتجاه عند الغالبية العظمى من المرضى الذين يحضرون بألم في الصدر، لا يعد الحمل مضاد استطباب لإجراء صورة الصدر البسيطة لكن في هذه الحالة يجب الأخذ بعين الاعتبار كون المعلومات التشخيصية الإضافية التي سنحصل عليها تبرر تعريض الصدر للإشعاع.

يمكن أن تؤكد صورة الصدر البسيطة التشخيص المشكوك به وخصوصاً في حالة ذات الرئة، يمكن تفويت استرواح الصدر البسيط بسهولة ويحدث ذلك أيضاً مع الكسور الضلعية أو الترسبات النقائلية الصغيرة مما يتوجب أخذ هذه الحالات

بعين الاعتبار كلّاً على حدى عند قراءة صورة الصدر. يشير اتساع المنصف لتسلُّخ أبهري حاد لكن لا تستبعد صورة الصدر الطبيعية هذا التشخيص. يمكن أن تظهر صورة الصدر البسيطة في حالة تمزق المري عند إجرائها بعد أكثر من ساعة من بدء الألم نفاخاً تحت الجلد subcutaneous emphysema أو ريحاً منصفية pneumomediastinum أو انصباباً جنبياً pleural effusion.

يتطلب المرضى الذين يأتون بقصة تتناسب مع نقص التروية القلبية إجراءً عاجلاً لمخطط كهربية القلب ذي 12 اتجاه، إن الألم الصدري الحاد مع تغيرات على مخطط كهربية القلب تشير لاحتشاء عضلة قلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) يقترح أن يستفيد المريض من المعالجة الفورية المعيضة للتروية، يجب أخذ معلومات معينة تتعلق بتعاطي الكوكائين cocaine أو الأمفيتامين amphetamine بعين الاعتبار وخصوصاً عند المرضى بأعمار صغيرة، عندما يظهر مخطط كهربية القلب في سياق نفس القصة تغيرات إقفارية لا تتوافق مع معايير احتشاء العضلة القلبية مع ارتفاع القطعة ST (STEMI) يجب إجراء مخطط كهربية القلب بشكل متكرر وتقديم المعالجة لاحتشاء العضلة القلبية دون ارتفاع القطعة ST (NSTEMI)/الخناق غير المستقر، يكون قياس تركيز التربونين المصلي عند القبول مفيداً غالباً عند وجود شك بالتشخيص وإن وجود نتيجة سلبية يحث دائماً على أخذ عينة أخرى بعد 6–12 ساعة من الألم الأعظمي. يمكن تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة بثقة عند المرضى الذين يأتون بقصة مقنِعة من الألم الإقفاري (**الشكل 10.1**) مع وجود إما دلائل على نقص التروية على مخطط كهربية القلب أو ارتفاع التربونين المصلي، إذا وجد فقط ارتفاع في التربونين المصلي عند مريض مع قصة لانموذجية وذي خطر منخفض للإصابة بالداء القلبي الإقفاري فيجب عندها أخذ الأسباب الأخرى لارتفاع التربونين بعين الاعتبار (**الإطار 10.3**). لقد تمت مناقشة تدابير أخرى للمتلازمات الإكليلية الحادة في **الفصل 16**. عند غياب وجود دلائل مقنعة في مخطط كهربية القلب على الإصابة بنقص التروية القلبية فإنّ أسباباً أخرى مهددة للحياة للألم الصدري مثل: تسلُّخ الأبهر والصمة الرئوية الكبيرة وتمزق المري يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار، يجب أن يحث الاشتباه بتسلُّخ الأبهر (قصة لارتفاع ضغط الدم أو رض أو حمل أو جراحة سابقة على الأبهر) إجراء تصوير مقطعي محوسب (CT) عاجل للصدر أو تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر المري، يظهر غالباً مخطط كهربية القلب عند الإصابة بالصمة الرئوية الكبيرة تسرعاً جيبياً في القلب فقط لكن يمكن أن يظهر انحرافاً أيمناً جديداً لمحور القلب أو حصاراً في الغصن الأيمن أو موجة R بارزة على الاتجاه V_1 وتكون الموجودات الكلاسيكية والتي يعبر عنها بـ $S_1Q_3T_3$ (موجة S عميقة في الاتجاه I مع موجة Q وانقلاب في موجة T في الاتجاه III) نادرة. إذا تم الاشتباه بالصمة الرئوية الكبيرة وكان المريض غير مستقر هيموديناميكياً فإن إجراء تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية عبر الصدر للبحث عن إجهاد القلب الأيمن ولاستبعاد تشاخيص أخرى كالسطام tamponade يكون مفيداً للغاية.

إذا تم اعتبار المريض ذا خطر منخفض لأن يكون مصاب بالصمة الرئوية PE فإن اختبار د–دايمر يمكن أن يزودنا بالمعلومات، حيث أن النتيجة السلبية تستبعد بفعالية التشخيص، يُجرى اختبار د–دايمر فقط عند وجود شك سريري بالصمة الرئوية لأن النتائج الإيجابية الكاذبة يمكن أن تقود لاستقصاءات غير ضرورية، إذا كان د–دايمر إيجابياً أو إذا كان هناك شك سريري كبير أو إذا وجدت دلائل مقنعة أخرى على الإصابة بالصمة الرئوية (كملامح إجهاد القلب الأيمن على مخطط كهربية القلب) يجب التجهيز لإجراء التصوير الفوري (**الشكل 17.67**).

10.3 أسباب ارتفاع التربونين المصلي غير المتلازمة الإكليلية الحادة

أسباب قلبية تنفسية

- الوذمة الرئوية الحادة
- اضطرابات النظم التسرُّعيّة
- التهاب العضلة القلبية/التهاب عضل القلب والتامور
- تسلَّخ الأبهر
- الرض القلبي
- جراحة/استئصال القلب
- الانصمام الرئوي

أسباب غير قلبية تنفسية

- انخفاض ضغط الدم المطوَّل
- الإنتان الشديد
- الحروق الشديدة
- السكتة
- النزف تحت العنكبوتية
- الداء الكلوي الانتهائي

عسر التنفس الحاد Acute breathlessness

في عسر التنفس الحاد، القصة مع الفحص السريري السريع والحذِر سيشيران عادة للتشخيص الذي يمكن تأكيده بالاستقصاءات الروتينية التي تتضمن: صورة الصدر البسيطة بالأشعة السينية ومخطط كهربية القلب ذي 12 اتجاه والاعتيان لإجراء غازات الدم الشرياني arterial blood gas (ABG).

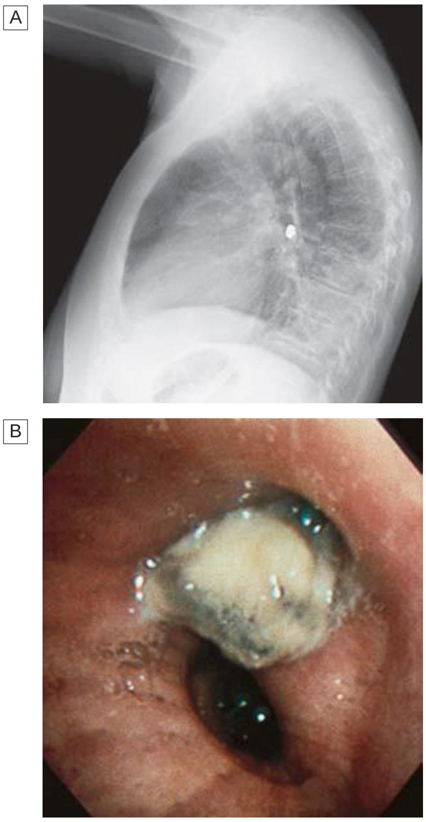
التظاهر

تعد سرعة بدء عسر التنفس ملمحاً مفتاحياً في القصة، يمتلك عسر التنفس الحاد الشديد (على مدى دقائق أو ساعات) قائمة من التشخيصات التفريقية تميزه عن عسر التنفس المزمن الإجهادي. إن ترافق عسر التنفس مع أعراض قلبية وعائية (الألم الصدري والخفقان والتعرق والغثيان) أو أعراض تنفسية (السعال، الوزيز، النفث الدموي haemoptysis، الصرير stridor) يمكن أن يضيق التشخيص التفريقي لحد أبعد. يعد وجود قصة سابقة لخلل وظيفة البطين الأيسر أو الربو أو سَورات الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) أمراً هاماً. من الممكن أن يكون ضرورياً عند المريضين بشدة الحصول على القصة من المرافقين. عند الأطفال، يجب أن تُؤخذ احتمالية استنشاق جسم أجنبي (الشكل10.2) أو التهاب لسان المزمار الحاد acute epiglottis دائماً بعين الاعتبار. يوجد غالباً أكثر من تشخيص مستبطن؛ لذلك يجب أن يستمر التقييم الشامل حتى بعد الوصول إلى التشخيص المحتمل وخصوصاً عندما لا يتم تفسير شدة الأعراض بشكل مناسب، لقد تمت تغطية أسباب عسر التنفس الحاد الشديد هنا أما عسر التنفس المزمن فقد تمت مناقشته بتوسع في الفصل 17.

التقييم السريري

يتطلب كل من انسداد الطريق الهوائي والتَّأَق والريح الصدرية الموترة الكشف الفوري والعلاج، فإذا تم الاشتباه بأيٍّ منها يجب عدم تأجيل العلاج عند إجراء الاستقصاءات الإضافية ومن المحتمل أن يكون الدعم التخديريّ مطلوباً، في ظل غياب وجود سبب مباشر مهدد للحياة فيجب تقييم وتوثيق الأمور التالية:

- مستوى الوعي
- درجة الزرقة cyanosis المركزية
- العمل التنفسي (المعدل، العمق، النمط، استخدام العضلات المساعدة)
- كفاية الأكسجة (SpO_2)
- القدرة على الكلام (كلمات مفردة أو جمل)
- الحالة القلبية الوعائية (معدل ضربات القلب والنظم والضغط الدموي (BP) والتروية المحيطية).



الشكل10.2 جسم أجنبي مستنشق A تظهر صورة الصدر البسيطة سنّاً مغروزاً ضمن القصبة الرئيسية. B المظهر بالذي يُشاهد بالتنظير القصبي للجسم الأجنبي (سن) مع وجود طبقة مخاطية رقيقة تغطيه.

يشير ارتفاع ضغط الوريد الوداجي والكَركرة crackles القاعدية ثنائية الجانب أو الوزيز wheeze المنتشر إلى وجود وذمة رئة pulmonary oedema، بينما يتّسم الربو asthma أو الداء الرئوي السادّ المزمن COPD بالوزيز وتطاول الزفير، حيث يشير وجود نصف صدر مفرط الرنين مع غياب أصوات التنفس إلى زيادة احتمال وجود استرواح الصدر pneumothorax، في حين أن ضيق التنفس الشديد مع أصوات تنفس طبيعية قد يشير إلى الإصابة بالـ PE، وقد يشير تورم الساق إلى قصور القلب أو خُثار وريدي إذا كان غير متناظر.

لا يدلّ وجود الوزيز دائماً على تشنج قصبي bronchospasm، في قصور القلب الأيسر الحاد تؤدي الزيادة في الضغط الانبساطي البطيني الأيسر إلى ارتفاع الضغط في الأذين الأيسر والأوردة الرئوية والشعيرات الدموية الرئوية، وعندما يتجاوز الضغط الهيدروستاتيكي للشعيرات الدموية الرئوية الضغط الجِرمي للبلازما (حوالي 25–30 مم زئبق) ينتقل السائل من الشعيرات الدموية إلى النسيج الخلالي، وهذا ينبّه التنفس من خلال سلسلة من ردود الفعل اللاإرادية ممّا ينتج عنه تنفس سريع وسطحي، وقد يتسبّب احتقان مخاطية القصبات في حدوث وزيز (يُعرف أحياناً باسم الربو القلبي)، وقد يوفّر الجلوس أو الوقوف بعض الراحة من خلال المساعدة في تقليل الاحتقان عند قمّتي الرئتين، وقد يشعر المريض بالضيق ويكون غير قادر على التكلّم كما يكون متهيّجاً ومتعرّقاً وشاحباً عادةً، يكون التنفس سريعاً مع استخدام إضافي recruitment للعضلات التنفسية المساعدة والسعال والوزيز، قد يكون البلغم sputum غزيراً أو مزبداً ومختلطاً بالدم أو وردياً، تكون الخراخر المنتشرة والغطيط rhonchi مسموعة في الصدر عادةً وقد تكون هناك علامات على قصور القلب الأيمن أيضاً.

قد يسبّب أي اضطراب في نظم القلب حدوث ضيق في التنفس ولكن يحدث ذلك فقط إذا كان هناك شذوذٌ بنيويٌّ في القلب عادةً، كما هو الحال مع ظهور الرجفان الأذيني في مريض مصاب بتضيّق في الصمام التاجي، في مثل هذه الحالات يمكن سماع النفخة الكلاسيكية المدمدمة rumbling في منتصف الانبساط مع اشتداد ما قبل الانقباض، يصف المرضى أحياناً ضيق الصدر بأنه "عسر التنفس breathlessness"، ومع ذلك قد يؤدي إقفار العضلة القلبية أيضاً إلى حدوث عسر تنفّس حقيقي عن طريق إثارة خلل وظيفي عابر في البطين الأيسر، وعندما يكون عسر التنفس هو السمة السائدة أو الوحيدة لإقفار العضلة القلبية فإنه يُعرف باسم "مكافئ الذبحة الصدرية angina equivalent"، ويجب البحث عن قصة ضيق في الصدر أو ارتباط وثيق مع التمرين.

الاستقصاءات الأولية

كما هو مبين في **الإطار 10.4**، فإنّ دمج القصة الواضحة والفحص السريري الشامل باستخدام صورة الصدر الشعاعية البسيطة ونتائج مخطط كهربية القلب و غازات الدم الشرياني ABG ستشير إلى السبب الرئيسي لضيق التنفس عادةً، وفي حالة الاشتباه في حدوث تشنج قصبي فإن قياس ذروة تدفق الزفير peak flow سيساعد في تقييم الشدة ويجب إجراؤه كلما أمكن ذلك، يوفر ABG معلومات إضافية زيادةً عن قياس SpO2 لوحده، لا سيما إذا كان هناك دليل سريري (نعاس أو هذيان delirium أو لا ثباتية asterixis) أو احتمال قوي لفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم hypercapnia، سيؤدي الارتفاع الحاد في $PaCO_2$ إلى زيادة HCO3- بكمية قليلة فقط مما يؤدي إلى عدم كفاءة الجملة الدارئة واحمضاض الدم، ستستغرق المعاوضة الكلوية والارتفاع الكبير في HCO3- 12 ساعة على الأقلّ، وفي النوع الثاني من قصور التنفس الحاد فإنّ معدل ارتفاع PaCO2 هو أفضل مؤشر على الخطورة من قيمتِهِ المطلقة.

يعد قياس غازات الدم الشرياني ABG ضرورياً في سياق استنشاق الدخان لقياس مستوى الكربوكسي هيموغلوبين carboxyhaemoglobin وهو أساسي لتحديد الحماض الاستقلابي أو تشخيص فرط التهوية نفسي المنشأ (**الإطار 10.4**)، إذا اشتبه في مكافئ الذبحة الصدرية قد يساعد الدليل الموضوعي لإقفار العضلة القلبية عبر اختبار الجهد في تحديد التشخيص.

الغشي syncope / ما قبل الغشي presyncope

يشير مصطلح "الغشي" إلى فقدان مفاجئ للوعي بسبب انخفاض التروية الدماغية، ويشير مصطلح "ما قبل الغشي" إلى الدوخة بحيث يعتقد المرء أنه قد "يفقد وعيه"، إنّ الدوخة وما قبل الغشي شائعان بشكلٍ خاص في الشيخوخة (الإطار 10.5)، وتؤدي الأعراض إلى إعاقة وتقويض الثقة والاستقلالية ويمكن أن تؤثر على قدرة الشخص على العمل أو القيادة.

10.4 الملامح السريرية في عسر التنفس الحادّ

الحالة	القصّة	العلامات	صورة الصدر الشعاعية البسيطة X-ray	غازات الدم الشرياني ABG	مخطط كهربية القلب ECG
وذمة رئة	ألم صدري، خفقان، زلّة اضطجاعية، سوابق قلبية*	زرقة مركزية، ↑JVP، تعرّق، برودة أطراف، كَركرة قاعدية*	ضخامة قلبية، وذمة أو انصباب جنب* pleural effusions	$\downarrow PaO_2$ $\downarrow PaCO_2$	تسرع قلب جيبي، إقفار*، اضطراب نظم
صمة رئوية جسيمة massive pulmonary embolus	عوامل خطورة، ألم صدري، التهاب الجنبة pleurisy، غشي*، دوخة*	زرقة مركزية، ↑JVP*، غياب العلامات في الرئة*، صدمة (تسرّع القلب، هبوط الضغط)	طبيعية غالباً بروز أوعية نقيرية hilar، نقص كثافة الرئة	$\downarrow PaO_2$ $\downarrow PaCO_2$	تسرع قلب جيبي، RBBB، نمط $S_1Q_3T_3$ $\uparrow T(V_1\text{-}V_4)$
ربو حاد شديد	قصة ربو، أدوية ربو، وزيز*	تسرع القلب، نبض عجائبي، زرقة (متأخرة)، JVP→*، ذروة التدفق الزفيري↓، وزيز*	فرط انتفاخ فقط (مالم يختلط بالريح الصدرية) *	$\downarrow PaO_2$ $\downarrow PaCO_2$ ($\uparrow PaCO_2$ في الحالات الحرجة)	تسرع قلب جيبي (بطء قلب bradycardia في الحالات الحرجة)
سَورة حادّة acute exacerbation أو COPD	نوبات سابقة*، تدخين، قد يميل للنوم في حال وجود قصور تنفس نمط ثاني	زرقة، فرط انتفاخ، علامات احتباس CO2 (رُعاش خافق، نبض قافز) *	فرط انتفاخ*، فقاعات bullae، تختلط بالريح الصدرية	↓ أو $\downarrow\downarrow PaO_2$ $\uparrow PaCO_2$ في النمط الثاني من القصور مع أو بدون $\uparrow H^+$، $\uparrow HCO_3^-$ في النمط الثاني من القصور المزمن	طبيعي، أو علامات إجهاد بطين أيمن
ذات رئة	أعراض بادرية*، حمى*، صَمَل* rigors، التهاب جنبة*	حمى، هذيان، احتكاك جنبي pleural rub*، تصلّد*، زرقة (في الحالات الشديدة)	تصلّد الرئة*	$\downarrow PaO_2$ $\downarrow PaCO_2$ (↑ في الحالات الحرجة)	تسرع قلب
حُماض استقلابي	دليل على الإصابة بالداء السكري أو داء كلوي أو أخذ أسبرين أو جرعة مفرطة من الإيثيلين غليكول	النفَس الخلوني، فرط تهوية بدون علامات قلبية أو رئوية*، تجفاف*، تعطّش للهواء	طبيعية	PaO_2 طبيعي $\downarrow\downarrow PaCO_2$، $\uparrow H^+$ $\downarrow HCO_3^-$	
نفسي المنشأ	نوبات سابقة، فقدان الإحساس بالأصابع أو محيط الفم	لا وجود للزرقة أو للعلامات القلبية والرئوية، تشنّج كفّيّ قدميّ	طبيعية	PaO_2 طبيعي* $\downarrow\downarrow PaCO_2$، $\downarrow H^+$*	

*ملامح مميّزة ذات قيمة

(ABG= atrial blood gas غازات الدم الشرياني، COPD= chronic obstructive pulmonary disease الداء الرئوي السادّ المزمن، JVP= jugular venous pressure ضغط الوريد الوداجي، RBBB= right bundle branch block حصار حُزَيمة يمنى)

هناك ثلاث آليات رئيسية تكمن وراء الغشي أو الغشي المتكرّر:

- الغشي القلبي نتيجة خلل ميكانيكي في القلب أو اضطرابات النظم
- الغشي العصبي القلبي (المعروف أيضاً باسم الغشي الوعائي المبهمي أو مُنعكس الغشي)، حيث يتسبّب المنعكس اللاإرادي الغير الطبيعي في بطء القلب مع أو بدون انخفاض الضغط
- هبوط الضغط الانتصابي، الذي يحدث فيه شذوذ في تضيق الأوعية المحيطة الفيزيولوجي عند الوقوف مما يؤدي إلى هبوط ضغط الدم.

ومع ذلك فإنّ هناك أسباب أخرى لفقدان الوعي، وتمييز الغشي عن الاختلاجات يمثل تحدياً خاصّاً. إن الغشية blackout نفسية المنشأ (المعروفة أيضاً باسم النوبات غير الصرعية أو النوبات الكاذبة) يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار كتشخيص تفريقي.

عرض المشكلة

إنَّ أخذ القصة من المريض والشاهد هو مفتاح تشخيص، وتختلف المصطلحات المستخدمة لوصف الأعراض المرتبطة بالغشي كثيراً بين المرضى بحيث لا ينبغي اعتبارها أمراً مفروغاً منه، يستخدم بعض المرضى مصطلح "الغشية blackout" لوصف أعراض بصرية بحتة بدلاً من فقدان الوعي، وقد يفهم البعض "الدوخة dizziness" على أنها إدراك غير طبيعي للحركة (دوار vertigo) والبعض يعتبر هذا الشعور إغماء والبعض الآخر يعتبره عدم ثبات، وبالتالي يحتاج الطبيب إلى توضيح الطبيعة الدقيقة للأعراض التي يعاني منها المريض، يظهر في **الشكل 10.3** التشخيصات التفريقية المحتملة للغشي وما قبل الغشي على أساس الأعراض الموصوفة.

إنَّ أخذ القصة من المريض والشاهد هو مفتاح تشخيص، وتختلف المصطلحات المستخدمة لوصف الأعراض المرتبطة بالغشي كثيراً بين المرضى بحيث لا ينبغي اعتبارها أمراً مفروغاً منه، يستخدم بعض المرضى مصطلح "الغشية blackout" لوصف أعراض بصرية بحتة بدلاً من فقدان الوعي، وقد يفهم البعض "الدوخة dizziness" على أنها إدراك غير طبيعي للحركة (دوار vertigo) والبعض يعتبر هذا الشعور إغماء والبعض الآخر يعتبره عدم ثبات، وبالتالي يحتاج الطبيب إلى توضيح الطبيعة الدقيقة للأعراض التي يعاني منها المريض، يظهر في الشكل 10.3 التشخيصات التفريقية المحتملة للغشي وما قبل الغشي على أساس الأعراض الموصوفة.

يجب أن تُستكمل القصة دائماً ببيان شاهد عيان مباشر إذا كان متاحاً وتُحدد القصة الدقيقة مع التأييد ما إذا كان هناك وعي كامل أو وعي متغيّر أو دوار أو فقد ذاكرة عابر أو أي شيء آخر عادة، ويجب الانتباه إلى المثيرات المحتملة (كالأدوية أو التبوّل أو الجهد أو الوقوف لفترات طويلة)، ومظهر المريض (مثل اللون أو نشاط النوبة) ومدة النوبة وسرعة الشفاء (**الإطار 10.6**)، يحدث الغشي القلبي بشكلٍ مفاجئ عادةً ولكن يمكن أن يرتبط بدوخة مُنذِرة أو خفقان أو حسّ عدم الراحة في الصدر، وتكون الغَشية قصيرة الأمد وسريعة التعافي عادةً، ويمكن أن يكون الغشي المُحرّض بالتمرين ملمحاً لعدد من الأمراض الخطيرة (كاعتلال العضلة القلبية الضخامي السادّ أو اضطرابات النظم المحرّضة بالتمرين) والتي تتطلّب المزيد من الاستقصاءات دائماً،

10.5 الدوخة في الشيخوخة

- **الانتشار**: شائعة، تُصيبُ حوالي 30% من الأشخاص في عمر > 65.
- **الأعراض**: الوصف الأكثر شيوعاً للأعراض هو مزيج من عدم الثبات والدوخة.
- **الأسباب الأكثر شيوعاً**: هبوط الضغط الانتصابي والآفات القلبية الوعائية، حيث أن لدى العديد من المرضى أكثر من سبب مستبطِن.
- **اضطرابات النظم**: يمكن أن تظهر مع دوخة أثناء الراحة أو النشاط.
- **القلق**: يترافق مع الدوخة بشكلٍ شائع ومن النادر أن يكون السبب الوحيد.
- **السقوط**: يجب إشراك فريق متعدّد التخصّصات في حال أدّى الغشي إلى السقوط.

10.6 الملامح النموذجية للغشي القلبي والغشي العصبي القلبي والاختلاجات

	الغشي القلبي	الغشي العصبي القلبي	الاختلاجات
الأعراض المُنذِرة	غير موجودة غالباً دوخة خفقان ألم صدري عسر تنفّس	غثيان دوخة تعرّق	هذيان فرط استثارة هَلَس شمي (أورة) Olfactory hallucination (Aura)
فترة غياب الوعي	شحوب شديد (كالموت)	شحوب	غياب وعي مستمرّ (>1 دقيقة) نشاط نوبي حركي* عضّ اللسان سَلس بولي
الشفاء	سريع (<1 دقيقة) تبيّغ flushing	بطيء غثيان دوخة	هذيان مستمرّ (>5 دقائق) صُداع علامات عصبية بؤرية

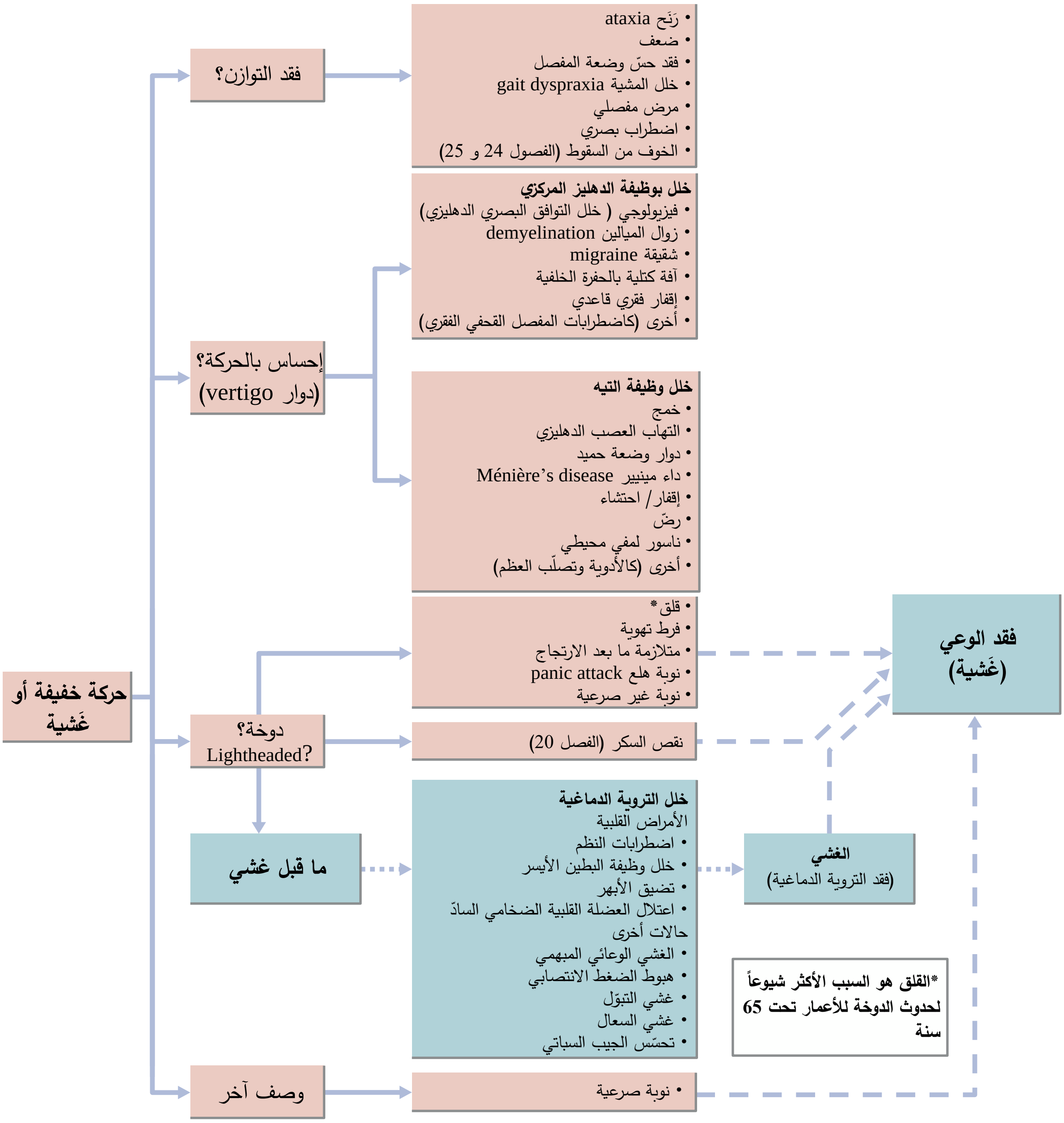
***ملاحظة**: يمكن أن يسبّب الغشي القلبي الاختلاجات بتحريضه لنقص أكسجة الدماغ

يكون الإغماء العصبي القلبي مرتبطاً بمثيرات متعلّقة بمواقف معينة (مثل الألم أو العاطفة) غالباً، وقد يعاني المريض من التبيّغ والغثيان والتوعُّك والتعرّق لعدة دقائق بعد ذلك، ويكون التعافي سريعاً وبدون هذيان لاحق عادةً بشرط أن يتّخذ المريض وضعية الاستلقاء، وقد يكون هناك تيبّس قصير الأمد ونفضة الأطراف عادةً ممّا يتطلّب تفريق ذلك عن الحركات الشبيهة بالاختلاج، ومن النادر أن يتسبّب الغشي في إصابة أو فقد الذاكرة بعد استعادة الوعي، وإنّ المرضى الذين يعانون من النوبات لا يظهر عليهم الشحوب وقد يبدون حركات غير طبيعية و يستغرق الأمر أكثر من 5 دقائق للتعافي عادةً وغالباً ما يتم الخلط فيها، ذُكرت جوانب القصة التي يمكن أن تساعد في التمييز بين الاختلاج والغشي في **الإطار 10.7**. قد يتم اقتراح تشخيص الغَشية نفسية المنشأ (المعروفة أيضاً باسم النوبة غير الصرعية أو النوبة الكاذبة أو النوبة النفسية) من خلال مثيرات عاطفية محددة أو حركات دراماتيكية أو النطق أو حدوثها لمدة طويلة جداً (ساعات)، وإنّ قصة دوار دوراني يوحي بوجود اضطراب تيهي أو دهليزي، ويكون هبوط الضغط الانبساطي واضحاً من القصة عادةً مع حدوث ما قبل الغشي أو حدوث الغشي في غضون ثوانٍ قليلة من الوقوف بشكلٍ أقلّ شيوعاً، ويجب أن تتضمّن القصّة استفساراً عن الأدوية المؤهّبة (كالمدرات والموسعات الوعائية ومضادات الاكتئاب) والحالات المرضية (كداء السكري وداء باركنسون Parkinsons' disease).

التقييم السريري

قد يكون فحص المريض طبيعياً تماماً ولكن قد تقود العلامات السريرية إلى تمييز شكلٍ واحدٍ من الغشي، حيث تعدّ النفخات الانقباضية لتضيق الأبهر أو لاعتلال العضلة القلبية الضخامي السادّ من الموجودات المهمة خاصةً إذا ترافقت مع قصة غشي أو إغماء عند الجهد، و يجب أن يُقاس ضغط الدم بوضعية الاستلقاء ثم بعد دقيقة و 3 دقائق من الوقوف، وعندما يترافق ذلك مع أعراض قد يوفر دليلاً قوياً على هبوط الضغط الانتصابي العَرَضي.

تتوجّب المراقبة الفورية لتخطيط القلب وضغط الدم أثناء ضغط الجيب السباتي عند الاشتباه السريري في متلازمة فرط تحسّس الجيب السباتي carotid sinus hypersensitivity syndrome (حساسية مستقبلات الضغط السباتي للضغط الخارجي مثل طوق ضيق) بشرط عدم وجود لغط bruit في


حركة خفيفة أو غَشية
فقد التوازن؟
• رَنَح ataxia
• ضعف
• فقد حسّ وضعة المفصل
• خلل المشية gait dyspraxia
• مرض مفصلي
• اضطراب بصري
• الخوف من السقوط (الفصول 24 و 25)
إحساس بالحركة؟ (دوار vertigo)
خلل بوظيفة الدهليز المركزي
• فيزيولوجي (خلل التوافق البصري الدهليزي)
• زوال الميالين demyelination
• شقيقة migraine
• آفة كتلية بالحفرة الخلفية
• إقفار فقري قاعدي
• أخرى (كاضطرابات المفصل القحفي الفقري)
خلل وظيفة التيه
• خمج
• التهاب العصب الدهليزي
• دوار وضعة حميد
• داء مينيير Ménière's disease
• إقفار / احتشاء
• رضّ
• ناسور لمفي محيطي
• أخرى (كالأدوية وتصلّب العظم)
دوخة؟ Lightheaded?
• قلق *
• فرط تهوية
• متلازمة ما بعد الارتجاج
• نوبة هلع panic attack
• نوبة غير صرعية
نقص السكر (الفصل 20)
فقد الوعي (غَشية)
ما قبل غشي
خلل التروية الدماغية
الأمراض القلبية
• اضطرابات النظم
• خلل وظيفة البطين الأيسر
• تضيق الأبهر
• اعتلال العضلة القلبية الضخامي السادّ
حالات أخرى
• الغشي الوعائي المبهمي
• هبوط الضغط الانتصابي
• غشي التبوّل
• غشي السعال
• تحسّس الجيب السباتي
الغشي (فقد التروية الدماغية)
*القلق هو السبب الأكثر شيوعاً لحدوث الدوخة للأعمار تحت 65 سنة
وصف آخر
• نوبة صرعية

الشكل 10.3 التشخيصات التفريقية للغشي وما قبل الغشي

الشريان السباتي أو قصة أمراض وعائية دماغية، تُعرَّف إيجابية الاستجابة لتثبيط القلب بأنها توقف الجيب لمدة 3 ثوانٍ أو أكثر، وتُعرَّف إيجابية الاستجابة لخفض التوتر الوعائي على أنها هبوط في الضغط الانقباضي لأكثر من 50 مم زئبق، حيث ينتج عن ضغط الجيوب السباتية موجودات إيجابية في حوالي 10% من كبار السن ولكن أقلّ من 25% منهم يحدث لديهم غشي عفوي، لذلك لا ينبغي أن تُعزى الأعراض إلى متلازمة فرط حساسية الجيب السباتي ما لم يتم إحداثها بضغط الجيب السباتي.

10.7 كيفية تفريق الاختلاجات عن الغشي

	النوبة الاختلاجية	الغشي
أورة (شمية على سبيل المثال)	+	−
زرقة	+	−
عضة لسان على الجانب الوحشي	+	−/+
هذيان تالٍ للنشبة	+	−
فقد ذاكرة تالٍ للنشبة	+	−
صداع تالٍ للنشبة	+	−
الشفاء السريع	−	+

الاستقصاءات الأولية

يعد مخطط كهربية القلب ذو الاثنا عشر اتّجاهاً ضرورياً لجميع المرضى الذين يعانون من الغشي أو ما قبل الغشي، قد يحدث الإغماء في العديد من حالات اضطرابات النظم ولكن تحدث الغَشية (نوبات ستوكس–آدمز Stokes attack–Adams) بسبب بطء القلب العميق أو اضطراب النظم التسرّعي البطيني الخبيث عادةً، وقد يُظهر مخطط كهربية القلب دليلاً على حدوث مرض جهازي (مثل بطء القلب الجيبي والحصار الأذيني البطيني وإحصار الحُزيمة) والذي قد يهيئ لحدوث بطء القلب لدى المريض، ولكن المفتاح لتحديد التشخيص هو الحصول على تخطيط القلب أثناء وجود الأعراض، ويجب أن تحدث الأعراض في نفس وقت حدوث اضطراب النظم المسجل قبل إجراء التشخيص نظراً لأن اضطرابات النظم الطفيفة شائعة عند كبار السن خاصةً، وإنّ مخطط كهربية القلب الجوّال مفيدٌ فقط في حالة حدوث الأعراض عدّة مرات في الأسبوع، وتُعدّ مخططات كهربية القلب التي يتمّ تفعيلها من قبل المريض مفيدة لفحص نظم المرضى الذين يعانون من دوخة متكررة ولكنها لا تساعد في تقييم حالات الغَشية الفجائية، عندما تفشل هذه الاستقصاءات في تحديد السبب لدى المرضى الذين يعانون من الغشي أو ما قبل الغشي يمكن وضع مخطط القلب الكهربي القابل للزرع تحت الجلد فوق الجزء العلوي الأيسر من الصدر، حيث يسجل هذا الجهاز باستمرار نظم القلب وسيتفعّل تلقائياً في حال حدوث بطء قلب أو تسرع قلب شديد، يمكن للمريض تمييز ذاكرة مخطط كهربية القلب أيضاً باستخدام مفعّل يدوي كشكل من أشكال "مذكرة الأعراض"، ويمكن الوصول إلى أجهزة تخطيط كهربية القلب المخزّنة بواسطة مركز الزرع باستخدام جهاز قياس عن بعد في عيادة أو باستخدام نظام مراقبة منزلي عبر رابط عبر الشابكة.

إنّ اختبار الطاولة المائلة والرأس للأعلى هو اختبار مثير يستخدم لتحديد تشخيص الغشي الوعائي المبهمي، ويتضمّن وضع المريض مستلقياً على طاولة مائلة بزاوية 60–70 درجة لمدة تصل إلى 45 دقيقة بينما تتم مراقبة استجابات تخطيط القلب وضغط الدم، حيث يكون الاختبار إيجاباً عند وجود بطء القلب (استجابة مثبطة للقلب) مع أو بدون هبوط الضغط (استجابة خافضة للتوتر الوعائي) المترافق بأعراض نموذجية.

الهذيان

الهذيان هو متلازمة خلل إدراكي عابر وعكوس ويكون أكثر شيوعاً لدى المسنين، وهو مرتبط بارتفاع معدلات الوفيات والاختلاطات ومكوث المرضى في المشافي مع فترات إقامة أطول، إنّ عوامل الخطر المعروفة للهذيان موضحة في **الإطار 10.8**.

تقديم المشكلة

يتجلّى الهذيان كاضطراب في التيقّظ مع ضعف عام في الوظيفة العقلية ممّا يسبب النعاس مع عدم التوجّه وخلل الإدراك و تشوش التفكير، حيث يمكن التمييز بين الأنواع الفرعية الثلاثة للهذيان – قاصر النشاط ومفرط النشاط والمختلط – على أساس التغيرات الحركية النفسية، ويكون المرضى الذين يعانون من الهذيان مفرط النشاط متهيّجين وقلقين في حين يميل مرضى الهذيان قاصر النشاط للنوم والهدوء وغالباً ما يتم تشخيصه بشكل خاطئ على أنه اكتئاب أو خَرَف، يكون التموّج نموذجياً وغالباً ما يكون الهذيان أسوأ في الليل حيث يواجه أولئك المرضى صعوبات كبيرة في

10.8 عوامل خطر الهذيان

العوامل المؤهّبة

- التقدم بالسن
- الخَرَف
- الضعف frailty
- الخلل الحسي
- تعدد استخدام الأدوية
- القصور الكلوي

العوامل المحرّضة

- داء داخِل intercurrent illness
- الجراحة
- تغيّر البيئة أو جناح المشفى
- حسّ الحرمان (كالظلام) أو الإفراط (كالهدوء)
- أدوية (كالأفيونات أو الأدوية النفسية التأثير)
- الإمساك
- القثطرة البولية
- الاحتباس البولي الحادّ
- نقص الأكسجة
- الحمى
- سحب الكحول
- التجفاف
- الألم

10.9 كيفية إجراء تشخيص الهذيان: الـ4AT

1- اليقظة Alertness

تتضمّن المرضى الذين قد يعانون من النعاس بشكلٍ ملحوظ (كالصعوبة في الاستيقاظ مع أو بدون النعاس الواضح أثناء التقييم) أو الهياج أو فرط النشاط، قمْ بمراقبة المريض، فإذا كان نائماً حاول إيقاظه بالكلام أو التربيت الخفيف على كتفه، واسأل المريض عن اسمه وعنوانه للمساعدة في التقييم:

• طبيعي (متيقّظ بشكلٍ تامّ ولكن ليس متهيّجاً خلال التقييم)	**0**
• نعاس خفيف لأقل من 10 ثوانٍ بعد الاستيقاظ ثمّ يكون طبيعياً	**0**
• غير طبيعي أبداً	**4**

2- AMT4

العمر وتاريخ الولادة والمكان (تسمية المشفى أو البناء) والسنة الحالية:

• لا يوجد أخطاء	**0**
• خطأ واحد فقط	**1**
• خطأين أو أكثر أو غير قابل للتقييم	**2**

3- الانتباه Attention

قلْ للمريض "من فضلك قمْ بإخباري بأشهر السنة بالترتيب العكسي بدءاً من شهر كانون الأول"، يكون استخدام جملة "ما هو الشهر السابق لكانون الثاني" مسموحاً للمساعدة في إجراء التقييم الأولي:

• يذكر سبعة أشهر أو أكثر بشكلٍ صحيح	**0**
• يبدأ بذكر الأشهر، ولكن يذكر أقلّ من سبعة أشهر أو يرفض البدء	**1**
• غير قابل للتقييم (لا يبدأ بسبب المرض أو النعاس أو عدم الانتباه)	**2**

4- تغيّر حادّ أو تقلّب بالسلوك

دليل على تغيّر هامّ أو تقلّب في اليقظة أو الإدراك أو الوظائف العقلية الأخرى (كالزَّوَر paranoia أو الهَلَس hallucination) التي ظهرت خلال الأسبوعين الماضيين ولازالت واضحة في الأربع وعشرين ساعة الأخيرة:

• لا	**0**
• نعم	**1**

نقاط 4AT الكلية (الحد الأعلى 12 نقطة)

4 أو أكثر: هذيان محتمل مع أو بدون خلل في الإدراك

نقطة إلى ثلاث نقاط: خلل إدراكي محتمل

ولا نقطة: استبعاد الهذيان والخلل الإدراكي الشديد (ولكن الهذيان يبقى محتملاً إذا كانت المعلومات في 4 غير مكتملة)

(الاختبار العقلي المختصر AMT4= Abbreviated mental test 4)

العلاج، إنّ الاضطرابات العاطفية (كالقلق أو التهيج أو الاكتئاب) شائعة، ويكون أخذ القصة من مريض الهذيان أمراً مستحيلاً عادةً ويجب بذل كل جهد للحصول على قصة جانبية من قريب أو صديق مقرّب، ونظراً لأن الهذيان شائع بشكل خاص لدى مرضى الخرف يجب أن يُسأل في القصة الجانبية على وجه التحديد عن بداية الهذيان ومساره إلى جانب أي عواقب وظيفية مقارنةً بسلوك المريض.

التقييم السريري

إنّ الخطوة الأولى من أجل تدبير الهذيان بشكل فعال هي إجراء التشخيص، حيث يمكن استخدام أدوات مثل 4AT (**الإطار 10.9**) أو طريقة تقييم الارتباك (CAM) لاكتشاف الهذيان وتمييزه عن الخرف، ويجب تطبيق أدوات الفحص هذه على جميع المرضى المسنين المقبولين في المشفى، وبمجرد تأكيد تشخيص الهذيان يجب بذل محاولات لتحديد جميع العوامل المؤهبة القابلة للعكس، ويجب الأخذ بعين الاعتبار الأعراض التي توحي بمرض جسدي مثل الخمج أو السكتة الدماغية، ويكون أخذ القصة الدوائية وسوابق شرب الكحول مطلوباً للتأكد مما فيما إذا تم إيقاف أو بدء أي دواء مؤخراً (انظر **الشكل 10.4** للأدوية الشائعة المتّهمة)، ويجب محاولة إجراء فحص سريري كامل لجميع مرضى الهذيان على الرغم من عدم إمكانية إجرائه في بعض الأحيان مع ملاحظة مايلي على وجه الخصوص:

- الحمى وأي علامات للخمج في الصدر أو الجلد أو البطن أو البول (اختبار الغميسة).
- إشباع الأكسجين وعلامات احتباس ثاني أكسيد الكربون.
- علامات سحب الكحول أو تعاطي مخدرات نفسيّة المفعول مثل الرعاش أو التعرق.
- أيّة علامات عصبية بؤرية.

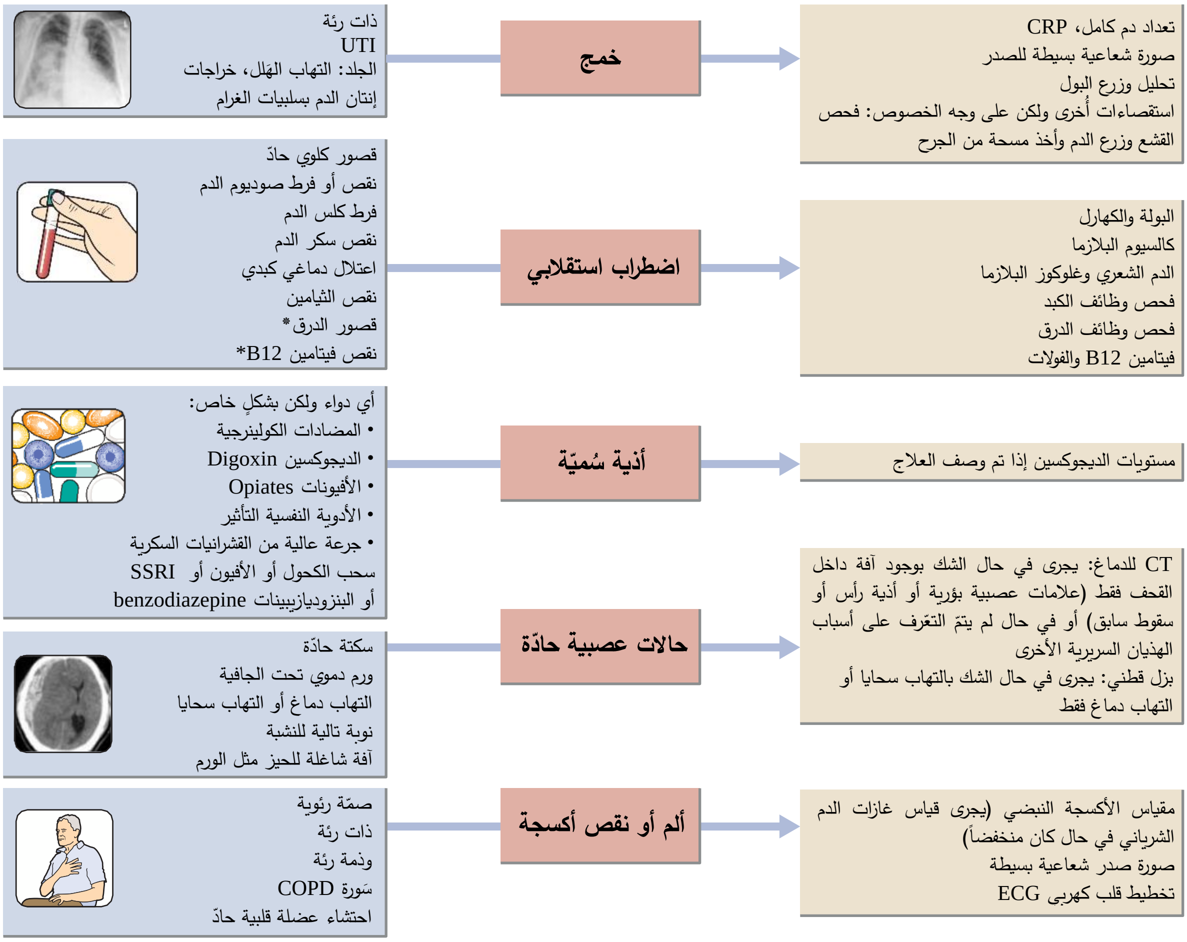
يمكن بسهولة أن تختلط حالات نفسية معينة مثل الخرف الكاذب الاكتئابي والاضطراب التفارقي مع الهذيان، ويعد فحص الحالة العقلية ضرورياً للبحث عن دليل على اضطراب المزاج المصاحب أو الهلس أو الوُهام أو الشذوذات السلوكية، ويجب أن يشمل الفحص أيضاً على اختبار للمعرفة باستخدام أداة مثل فحص الحالة العقلية المصغّر (MMSE) أو تقييم مونتريال المعرفي (MoCA).

الاستقصاءات و التدبير

يوضح **الشكل 10.4** الأسباب الشائعة للهذيان مع طرق الاستقصاء المناسبة، يجب محاولة تقليل حدوث الهذيان وعدم التوجّه من خلال توفير بيئة ذات إضاءة جيدة وهادئة مع توفر المساعِدات السمعية والنظارات إلى جانب الاستقصاءات ومعالجة الأسباب الكامنة، هناك حاجة إلى التمريض الجيد للحفاظ على التوجّه ومنع حدوث قرحات الضغط والنكس وتأمين التغذية والإماهة وحَصر البول، قد تؤدي المهدئات إلى تفاقم الهذيان ويتم اللجوء إليها كخيار أخير، وقد يكون علاج الهذيان خاصةً عند المسنين بطيئاً وغير كامل حيث يفشل العديد من المرضى في التعافي إلى مستوى الإدراك السابق للمرض.

الصُّداع

إنّ الصداع عرض ٌشائعٌ ويسبب قلقاً كبيراً بين المرضى والأطباء على حدّ سواء ولكنه نادراً ما يمثل مرضًا خبيثاً، يمكن تقسيم الأسباب إلى أولية أو ثانوية حيث تكون متلازمات الصداع البدئية أكثر شيوعاً (**الإطار 10.10**).


تعداد دم كامل، CRP
صورة شعاعية بسيطة للصدر
تحليل وزرع البول
استقصاءات أُخرى ولكن على وجه الخصوص: فحص القشع وزرع الدم وأخذ مسحة من الجرح
خمج
ذات رئة
UTI
الجلد: التهاب الهَلل، خراجات
إنتان الدم بسلبيات الغرام
البولة والكهارل
كالسيوم البلازما
الدم الشعري وغلوكوز البلازما
فحص وظائف الكبد
فحص وظائف الدرق
فيتامين B12 والفولات
اضطراب استقلابي
قصور كلوي حادّ
نقص أو فرط صوديوم الدم
فرط كلس الدم
نقص سكر الدم
اعتلال دماغي كبدي
نقص الثيامين
قصور الدرق*
نقص فيتامين B12*
مستويات الديجوكسين إذا تم وصف العلاج
أذية سُميّة
أي دواء ولكن بشكلٍ خاص:
• المضادات الكولينرجية
• الديجوكسين Digoxin
• الأفيونات Opiates
• الأدوية النفسية التأثير
• جرعة عالية من القشرانيات السكرية
سحب الكحول أو الأفيون أو SSRI أو البنزوديازيبينات benzodiazepine
CT للدماغ: يجرى في حال الشك بوجود آفة داخل القحف فقط (علامات عصبية بؤرية أو أذية رأس أو سقوط سابق) أو في حال لم يتمّ التعّرف على أسباب الهذيان السريرية الأخرى
بزل قطني: يجرى في حال الشك بالتهاب سحايا أو التهاب دماغ فقط
حالات عصبية حادّة
سكتة حادّة
ورم دموي تحت الجافية
التهاب دماغ أو التهاب سحايا
نوبة تالية للنشبة
آفة شاغلة للحيز مثل الورم
مقياس الأكسجة النبضي (يجرى قياس غازات الدم الشرياني في حال كان منخفضاً)
صورة صدر شعاعية بسيطة
تخطيط قلب كهربي ECG
ألم أو نقص أكسجة
صمّة رئوية
ذات رئة
وذمة رئة
سَورة COPD
احتشاء عضلة قلبية حادّ

الشكل 10.4 الأسباب الشائعة واستقصاءات الهذيان

عرض المشكلة

إنّ الغرض الأساسي من القصة والفحص السريري للمرضى الذين يعانون من الصداع هو تحديد الأقلية الصغرى من المرضى الذين يعانون من أمراض مستبطنة خطيرة، وإن الملامح الرئيسية للقصة تشمل التطور الزمني للصداع، يتطلب الصداع الذي وصلت شدته القصوى على الفور أو في غضون 5 دقائق من البدء تقييماً سريعاً لاحتمال الإصابة بالنزف تحت العنكبوتية، تظهر الاعراض الأخرى المنذرة بالسوء "Red flag" الأخرى في **الإطار 10.11**، ومن المهم تحديد فيما إذا كان الصداع يأتي ويختفي مع فترات تخلو من الصداع (الشقيقة عادة) أو فيما إذا كان موجوداً طوال الوقت أو معظم الوقت، وإنّ الملامح المرافقة كالأعراض البصرية السابقة أو الغثيان/ الإقياء أو رهاب الضوء/ رهاب الصوت قد تدعم تشخيص الشقيقة، لكن الأعراض الأخرى مثل الأعراض البؤرية المترقية أو الاضطرابات البنيوية مثل فقدان الوزن قد تشير إلى سبب أكثر خطورة، قد يكون الصداع الناتج عن الخثار الوريدي الدماغي "نابضًا" "throbbing" أو "شبيهٌ بالعصابة" "band-like" ويترافق مع غثيان أو إقياء أو خزل شقّي hemiparesis، يميل صداع ارتفاع التوتر داخل القحف ICP أن يكون أسوأ عند الصباح وعند الاستلقاء أو السعال ويترافق مع الغثيان مع أو بدون إقياء.

إنّ وصف تيبّس الرقبة neck stiffness المترافق مع الصداع ورُهاب الضوء يشير إلى الاشتباه بالإصابة بالتهاب السحايا (**الإطار 10.12**)، بالرغم من أنّ ذلك قد يتظاهر بأشكال غير نموذجية كما في المرضى المثبطين مناعياً أو مدمني الكحول أو الحوامل، ويكون سلوك المريض أثناء الصداع متوجّهاً غالباً، ويميل مرضى الشقيقة للنوم في غرفة مظلمة في حين أن الصداع العنقودي cluster headache يؤدي إلى سلوك متهيّج ومضطرب، وكثيراً ما يسبب ألم النزف تحت العنكبوتية ضائقة شديدة، وإنّ مدة الصداع مهمة أيضاً لأنّها تبين أن الصداع الذي كان موجوداً لأشهر أو سنوات لا يكون خبيثاً أبداً في حين أن الصداع الحديث خاصة عند كبار السن أكثرُ إثارةً للقلق، يجب الأخذ بعين الاعتبار الإصابة بالتهاب الشرايين الصدغي temporal arteritis لدى مريض يزيد عمره

10.10 متلازمات الصداع البدئية والثانوية

متلازمات الصداع البدئية

- الشقيقة (مع أو بدون أَورة)
- صداع التوتر
- صداع مثلث التوائم المستقلّ (يتضمّن الصداع العنقودي)
- الصداع الطاعن البدئي أو المترافق مع سعال أو جهد أو المرتبط بممارسة الجنس
- صداع قصف الرعد thunderclap headache
- متلازمة الصداع المتكرر اليومي

الأسباب الثانوية للصداع

- صداع كثرة استخدام الأدوية (الصداع اليومي المزمن)
- النزف داخل القحف (الورم الدموي تحت الجافية، النزف داخل الدماغ أو تحت العنكبوتي)
- ارتفاع الضغط داخل القحف (ورم دماغي، ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب)
- أخماج (التهاب سحايا، التهاب دماغ، خراج دماغي)
- أمراض التهابية (التهاب الشريان الصدغي، التهابات الأوعية الأخرى، التهاب المفاصل)
- الألم الرجيع من البنى الأخرى (الحجاج، المفصل الصدغي الفكي السفلي، الرقبة)

10.11 الأعراض المنذرة بالسوء "Red flag" في الصداع

العَرَض	التفسير المحتمل
البدء المفاجئ (أعظمياً مباشرة أو خلال خمس دقائق)	نزف تحت العنكبوتي خُثار الجيب الوريدي الدماغي سكتة نخامية التهاب سحايا
أعراض عصبية بؤرية (بخلاف أعراض الشقيقة)	آفة كتلية داخل القحف: وعائية تنشؤية خمجية
أعراض بنيوية: نقص الوزن ضعف عام حمى حالة سحائية طفح	التهاب سحايا التهاب دماغ تنشؤ (لمفوما lymphoma أو نقائل metastases) أخماج (التهاب الهَلَل)
ارتفاع الضغط داخل القحف (يكون أسوأ عند الاستيقاظ أو الاستلقاء مترافقاً مع إقياء)	آفة كتلية داخل القحف
بدء حديث لدى أشخاص فوق الستين عاماً	التهاب الشريان الصدغي

عن الستين عاماً ومصاب بألم موضعي في الرأس في أحد الصدغيين أو كليهما أو يشكو من مضض في الفروة أو عرج الفك.

التقييم السريري

يجب إجراء تقييم لمستوى الوعي (باستخدام مقياس غلاسكو للسُّبات (GCS)؛ **الشكل 10.5**) مبكراً وإعادة تقييمه باستمرار ، يشير تدنّي مستوى الوعي إلى ارتفاع التوتر داخل القحف ICP و يتطلّب عندها إجراء التصوير بالأشعة المقطعية المحوسبة بشكلٍ فوري (مع الحفاظ على مجرى الهواء سالكاً إن لزم الأمر)، قد يوفر الفحص العصبي الكامل أدلّة على الإمراضية، على سبيل المثال قد تشير علامات جذع الدماغ في سياق الصداع القذالي الحاد إلى حدوث تسلخ فقري قاعدي vertebrobasilar dissection، ومع ذلك قد تكون العلامات العصبية "محددة بشكلٍ خاطئ" كما في حالة النزف الشديد تحت العنكبوتية أو التهاب السحايا الجرثومي، ويجب أخذ الحذر عند فحص العلامات الأخرى التي تدل على التهاب السحايا كالطفح الجلدي (لا يكون نموذجياً دائماً) أو الحمى أو علامات الصدمة.

إنّ الصداع أحادي الجانب والمصحوب بالهياج والدَّمعان المماثل الجانب ipsilateral lacrimation وتعرّق الوجه وخمج الملتحمة من أعراض الصداع العنقودي cluster headache، حيث يمكن رؤية التهاب الملتحمة في الزَّرق الحاد acute glaucoma أيضاً مصحوباً بألم حول أو خلف الحجاج وتغيّم القرنية clouding of the cornea وانخفاض حدّة البصر مع اضطراب جهازي في كثير من الأحيان، يجب أن يقود وجود الصداع الصدغي عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن الستين عاماً إلى إجراء فحص للشرايين الصدغية المتضخمة أو المُمضّة وجسّ النبض الصدغي (والتي غالباً ما تكون غائبة في التهاب الشرايين الصدغي)، ويجب تقييم حدة البصر على الفور حيث يعد فقدان البصر من الاختلاطات المهمة لالتهاب الشريان الصدغي.

الاستقصاءات الأولية

يتطلّب إجراء تصوير الرأس بالأشعة المقطعية إذا كان هناك أي تغيّر في مستوى الوعي أو وجود علامات عصبية بؤرية أو اختلاجات جديدة أو قصة إصابة في الرأس، حيث تعتمد الحاجة الملحّة للمسح على الصورة السريرية والمسار ولكنّها مطلوبة على الفور في العديد من الحالات، يجب أن يؤدي النزف داخل القحف أو وجود آفة شاغلة للحيّز مع تأثير كتلي إلى إحالة عاجلة للجراحة العصبية)، ويلزم تحليل السائل الدماغي الشوكي (CSF) لتأكيد التشخيص في حال الاشتباه بالتهاب السحايا الجرثومي (**الإطار 10.12**)، ولا ينبغي أن يؤخّر إجراءُ البزل القطني (LP) إعطاءَ الصادات الحيوية والذي يجب أن يُسبق بالتصوير المقطعي المحوسب فقط في حالة الاشتباه بارتفاع التوتر داخل القحف، ويجب أن يتبع التصوير المقطعي المحوسب العادي بإجراء البزل القطني بعد استمرار الصداع لأكثر من 12 ساعة للبحث عن دليل على وجود اصفرار xanthochromia في حالة صداع قصف الرعد (ذروة شدته في غضون 5 دقائق وتستمر لأكثر من ساعة)، ومع ذلك من المقبول بشكل متزايد أن سلبية التصوير بالأشعة المقطعية المحوسب في غضون 6 ساعات من ظهور الصداع لها حساسية عالية لاستبعاد النزف تحت العنكبوتية بحيث لا يكون إجراء البزل القطني ضرورياً، وفي مثل هذه الظروف

10.12 تعريف التهاب السحايا الجرثومي

يعدّ كشف المصابين بالتهاب السحايا الجرثومي أولوية قصوى لتسهيل العلاج السريع بالصادّات الحيوية لدى المرضى الذين يعانون من الصداع، وستكون هناك إحدى العلامات التالية في جميع الحالات تقريباً:

- الحالة السحائية (تيبّس الرقبة، رهاب الضوء، إيجابية علامة كيرنغ (Kering's sign)
- حمّى (أكثر من 38 درجة مئوية)
- علامات الصدمة (تسرّع القلب، هبوط الضغط، ارتفاع لاكتات المصل)
- طفح (لا يكون حبريّاً petechial دائماً)

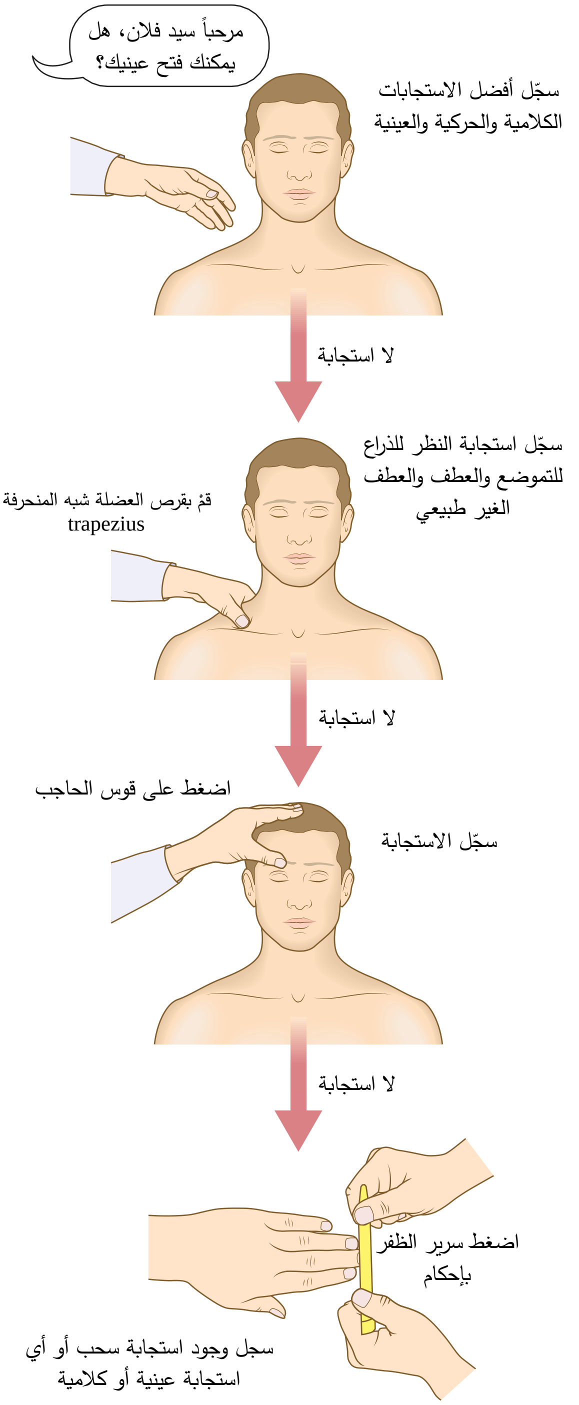
ينبغي الأخذ بعين الاعتبار إجراء تصوير الأوعية بالأشعة المقطعية المحوسبة لاستبعاد أمراض أخرى مثل تسلخ الشرايين، تتطلب العديد من أنواع الصداع مشاركة مُلحّة من المتخصصين، حيث تتطلب ملامح الزَّرق الحاد على سبيل المثال مراجعة طبيب عيون بشكلٍ فوري لقياس الضغط داخل العين، ويجب أن يؤدي الاشتباه بالتهاب الشريان الصدغي عبر معدّل سرعة تثفّل كريات الدم الحمراء (ESR) أكثر من 50 مم/ ساعة إلى العلاج الفوري بالقشرانيات السكرية والإحالة الروماتيزمية (انظر **الفصل 24** للتدبير)، قد تشير ملامح ارتفاع ضغط الدم داخل القحف عند غياب وجود آفة كتلية في التصوير العصبي إلى ارتفاع الضغط داخل القحف المجهول السبب، ومن المرجح أن يكون بزل السائل الدماغي الشوكي مفيداً.

تورم الساق أحادي الجانب

تنتج معظم حالات تورم الساق عن الوذمة oedema والتي هي عبارة عن تراكم السوائل داخل الحيّز الخلالي، وهناك ثلاث آليات تفسيرية لتطوير الوذمة موضّحة في **الإطار 10.13**، حيث يشير التورم أحادي الجانب عادةً إلى أمراض موضعية في الجهاز الوريدي أو اللمفاوي في حين تمثّل الوذمة الثنائية الجانب حملاً زائداً معمّماً لسوائل الجسم مع تأثير الجاذبية غالباً، ومع ذلك قد تظهر جميع أسباب تورم الساق أحادية الجانب بشكلٍ ثنائي، وقد يظهر الحمل الزائد للسوائل مع وذمة غير متناظرة (وبالتالي أحادية الجانب بشكل واضح)، قد يكون الحمل الزائد للسوائل نتيجةً لقصور القلب وارتفاع التوتّر الرئوي (حتى في حالة عدم وجود قصور بطين أيمن) والقصور الكلوي ونقص ألبومين الدم أو الأدوية (حاصرات قنوات الكالسيوم والقشرانيات السكرية والقشرانيات المعدنية ومضادات الالتهاب غير الستيرويدية (NSAIDS) وغيرها)؛ انظر **الإطار 16.14** للتعرف على الأسباب الأخرى، ويركز الجزء المتبقي من هذا القسم على أسباب الوذمة "أحادية الجانب".

عرض المشكلة

يجب تقييم أي مريض يعاني من تورم في الساق أحادي الجانب مع مراعاة احتمال الإصابة بالخُثار الوريدي العميق


مرحباً سيد فلان، هل يمكنك فتح عينيك؟
سجّل أفضل الاستجابات الكلامية والحركية والعينية
لا استجابة
سجّل استجابة النظر للذراع للتموضع والعطف والعطف الغير طبيعي
قُم بقرص العضلة شبه المنحرفة trapezius
لا استجابة
اضغط على قوس الحاجب
سجّل الاستجابة
لا استجابة
اضغط سرير الظفر بإحكام
سجل وجود استجابة سحب أو أي استجابة عينية أو كلامية

الشكل 10.5 تقييم مقياس غلاسكو للسبات (*GCS*) لدى مريض فاقد للوعي. تجنّب ضرب عظم القص لأن ذلك يسبّب كدمات

متدرّجاً إلى حدٍ ما في البداية على مدار ساعات أو حتى أيام غالباً، ويكون الألم المفاجئ في الجانب الخلفي من الساق أكثر ملاءمة مع تمزق عضلة الساق gastrocnemius muscle (الذي قد يكون رضّياً أو عفوياً) أو تمزق كيسة بيكر Baker's cyst، ويكون تورّم الساق والألم المرتبط بالمَذَل أو الخَزَل أو في سياق إصابة الطرف السفلي أو تدنّي مستوى الوعي مثيراً للقلق فيما يتعلق باحتمالية الإصابة بمتلازمة الحجرات compartment syndrome (الإطار 10.14).

التقييم السريري

تبدأ إصابة الأطراف السفلية بالخُثار الوريدي العميق DVT في الأوردة البعيدة بشكلٍ نموذجي ممّا يؤدي إلى زيادة درجة حرارة الطرف وتوسع الأوردة السطحية، ومع ذلك تكون الأعراض والعلامات قليلة غالباً.

10.13 آليات الوذمة

هناك ثلاث آليات تفسّر تطوّر الوذمة والتي قد تحدث مجتمعة أو بشكلٍ معزول:

- زيادة الضغط الهيدروستاتيكي في الجهاز الوريدي بسبب زيادة الحجم داخل الأوعية أو الانسداد الوريدي
- انخفاض الضغط الجرمي نتيجةً لقلّة بروتينات البلازما التي تحافظ على وجود السوائل ضمن الدورة الدموية
- انسداد النزح اللمفاوي (الوذمة اللمفية lymphoedema)

10.14 تعريف متلازمة الحجرات

- تحدث متلازمة الحجرات بشكل كلاسيكي بعد الضغط الخارجي على أحد الأطراف بسبب الصدمة أو انخفاض مستوى الوعي (خاصة عندما تسببه المخدرات أو الكحول)
- تظهر عادةً مع طرف متوتر وثابت ومؤلم بشكل كبير
- يتفاقم الألم بشكل مميز من خلال تمدد العضلات السلبي أو الضغط على الحجرة
- قد يكون الإحساس المتغير واضحًا عن بعد
- النبض الطرفي الغائب هو علامة متأخرة ولا يستبعد وجودها التشخيص
- يجب أن يدفع الاشتباه السريري في متلازمة الحجرات إلى قياس الكرياتين كيناز والمراجعة الجراحية العاجلة

يتسم التهاب النسيج الخلوي عادةً بالحمامى ودفء الجلد الموضعي في منطقة محددة جيدًا من الساق وقد يترافق مع مصدر واضح لدخول العدوى (مثل قرحة الساق أو لدغة الحشرات). قد يكون المريض محمومًا ومريضاً بشكل نظامي.

التهاب الوريد الخثاري السطحي هو أكثر موضعية ؛ يحدث الاحمرار والإيلام على طول مسار الوريد الثابت والملموس.

يجب أن يشمل فحص أي مريض يعاني من تورم في الساق تقييمًا للأورام الخبيثة (دليل على فقدان الوزن أو كتلة محسوسة أو اعتلال عقد لمفية). الورم الخبيث هو عامل خطر للإصابة بجلطات الأوردة العميقة، ولكن يمكن أن تؤدي كتل الحوض أو أسفل البطن أيضًا إلى تورم الساق عن طريق ضغط أوردة الحوض أو الأوعية اللمفاوية. لا يمكن تمييز الوذمة اللمفية المبكرة عن أسباب الوذمة الأخرى. تكون الوذمة اللمفاوية المزمنة أكثر صلابة وغير مؤلمة، وغالبًا ما تكون مصحوبة بسماكة في الجلد الذي يغطيها، مما قد يؤدي إلى ظهور مظهر "الحجارة المرصوفة".

القصور الوريدي المزمن هو سبب للوذمة طويلة الأمد التي قد تتفاقم بشكل حاد، خاصة عند اقترانها مع سبب آخر لتورم الساق. من الشائع حدوث تغيرات جلدية مميزة (ترسب الهيموسيديرين، تساقط الشعر، دوالي الأكزيما، تقرح) والدوالي البارزة، وأحيانًا تسبب ارتباكًا تشخيصيًا مع التهاب النسيج الخلوي. انظر الإطار 10.14 للاطلاع على نتائج الفحص المرتبطة بمتلازمة الحجرات.

الاستقصاءات الأولية *Initial investigations*

يمكن استخدام المعايير السريرية لتصنيف المرضى وفقًا لاحتمالية الإصابة بجلطات الأوردة العميقة، باستخدام أنظمة تسجيل النقاط مثل درجة ويلز (الإطار 10.15). يعطي الشكل 10.6 خوارزمية للاستقصاء في DVT المشتبه به بناءً على درجة Wells الأولية. في المرضى الذين لديهم احتمالية منخفضة ("غير محتملة") للاختبار المسبق لتجلط الأوردة العميقة، يمكن قياس مستويات D-dimer ؛ إذا كانت هذه الأمور طبيعية، فلا داعي لإجراء مزيد من الاستقصاء في الإصابة بجلطات الأوردة العميقة.

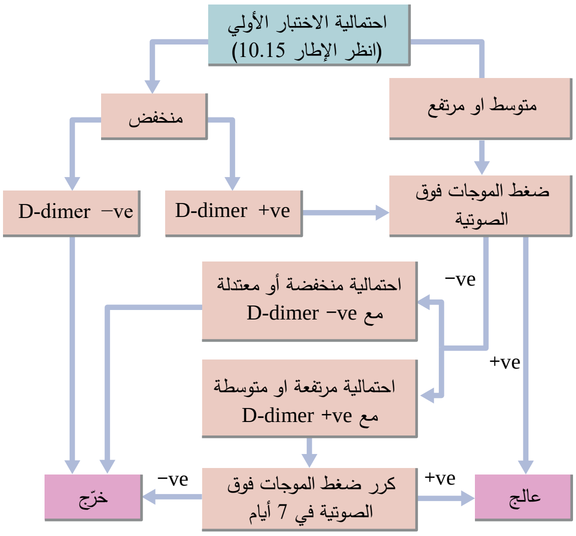
بالنسبة لأولئك الذين لديهم احتمال معتدل أو مرتفع ("محتمل") للإصابة بجلطات الأوردة العميقة أو بمستويات D-dimer مرتفعة، يجب الحصول على تشخيص موضوعي لجلطات الأوردة العميقة باستخدام التصوير المناسب، وعادة ما يكون الفحص بالإيكو دوبلر. لذلك، يختلف مسار الاستقصاء في الإصابة بجلطات الأوردة العميقة وفقًا لاحتمال الاختبار المسبق لتجلط الأوردة العميقة.

بالنسبة إلى DVT منخفض الاحتمال، تزيد القيمة الإنذارية السلبية لاختبار D-dimer (أهم معلمة في هذا السياق) عن 99٪ ؛ إذا كان الاختبار سلبيًا، يمكن للطبيب أن يخرج المريض بثقة. في المرضى الذين لديهم احتمالية عالية للإصابة بجلطات الأوردة العميقة، تنخفض القيمة الإنذارية السلبية لاختبار D-dimer في مكان ما في المنطقة 97–98٪. في حين أن هذا قد يبدو في البداية على أنه رقم مرتفع، فإن إخراج 2 أو 3 مرضى من كل 100 بشكل غير صحيح سيعتبر عمومًا معدل خاطئ غير مقبول. ومن ثم، باستثناء الحمل (**الإطار 10.16**)، ينبغي استخدام مزيج من الاحتمالية السريرية ونتائج اختبارات الدم في تشخيص الانصمام الخثاري الوريدي. في حالة الاشتباه في التهاب النسيج الخلوي، يجب إرسال علامات الالتهاب في المصل ومسحات الجلد وزروعات الدم، من الناحية المثالية قبل إعطاء المضادات الحيوية. يمكن تشخيص كيسة بيكر الممزقة وتمزق عضلة ربلة الساق بسهولة على الموجات فوق الصوتية. في حالة الاشتباه في وجود ورم خبيث في الحوض أو أسفل البطن، يجب قياس مستوى مستضد البروستاتات النوعي (PSA) عند الذكور والتصوير المناسب بالموجات فوق الصوتية (عبر البطن أو عبر المهبل) أو التصوير المقطعي المحوسب.

تحديد وتقييم التدهور

نتائج الإنذار المبكر ودور فريق الطوارئ الطبي

هناك العديد من الأنظمة التي تم تطويرها بهدف التعرف السريع على التدهور الفيزيولوجي وتدبيره. ويشار إلى هذه


احتمالية الاختبار الأولي (انظر الإطار 10.15)
متوسط او مرتفع
منخفض
ضغط الموجات فوق الصوتية
D-dimer +ve
D-dimer −ve
−ve
احتمالية منخفضة أو معتدلة مع D-dimer −ve
+ve
احتمالية مرتفعة او متوسطة مع D-dimer +ve
كرر ضغط الموجات فوق الصوتية في 7 أيام
−ve
+ve
خرّج
عالج

الشكل 10.6 الاستقصاء في الخثار الوريدي العميق المشتبه به. يتم حساب احتمالية الاختبار الأولي في **الإطار 10.15**.

10.15 توقع احتمالية الاختبار المسبق لخثار الأوردة العميقة باستخدام درجة Wells*

الخصائص السريرية	النقاط
DVT الموثقة السابقة	1
السرطان النشط (المريض الذي يتلقى العلاج من السرطان خلال الأشهر الستة السابقة أو يتلقى حاليًا علاجًا ملطّفًا)	1
شلل أو شلل جزئي أو جبيرة جبس حديثة في الأطراف السفلية	1
طريح الفراش مؤخرًا لمدة 3 أيام، أو إجراء عملية جراحية كبرى خلال الأسابيع الأربعة السابقة	1
إيلام موضعي على طول مسار الجهاز الوريدي العميق	1
تورم الساق بالكامل	1
تورم ربلة الساق أكبر بمقدار 3 سم على الأقل من الجانب غير المترافق بأعراض (يقيس 10 سم تحت الحدبة الظنبوبية)	1
وذمة انطباعية تقتصر على الساق المترافقة بأعراض	1
الأوردة السطحية الجانبية (غير الدوالي)	1
التشخيص التفريقي على الأقل مثل الإصابة بجلطات الأوردة العميقة	−2
الاحتمال السريري	**مجموع النقاط**
احتمالية منخفضة لخثار الأوردة العميقة	<1
احتمالية متوسطة لخثار الأوردة العميقة	1–2
احتمالية مرتفعة لخثار الاوردة العميقة	>2

* يمكن أيضًا استخدام نتيجة Wells المنقحة ثنائية التقسيم، والتي تصنف المرضى على أنهم "غير محتمل" أو "محتمل". من Wells PS. تقييم D–dimer في تشخيص الخثار الوريدي العميق المشتبه به. إن إنجل جي ميد 2003 ؛ 349: 1227 ؛ حقوق النشر © 2003 لجمعية ماساتشوستس الطبية.

باسم "أنظمة الاستجابة السريعة". أحد الأمثلة الشائعة لنظام الاستجابة السريعة هو فريق الطوارئ الطبي (MET). يعمل نظام MET على أساس أنه عندما يستوفي المريض معايير فزيولوجية معينة، يتم تنبيه الفريق. من المتوقع أن يقوم الفريق بإجراء تقييم سريع وإنشاء تدبير فوري. قد يشمل ذلك التصعيد إلى الرعاية الحرجة أو، بعد الاتصال بالفريق السريري الأصل، الرعاية المستمرة في الجناح.

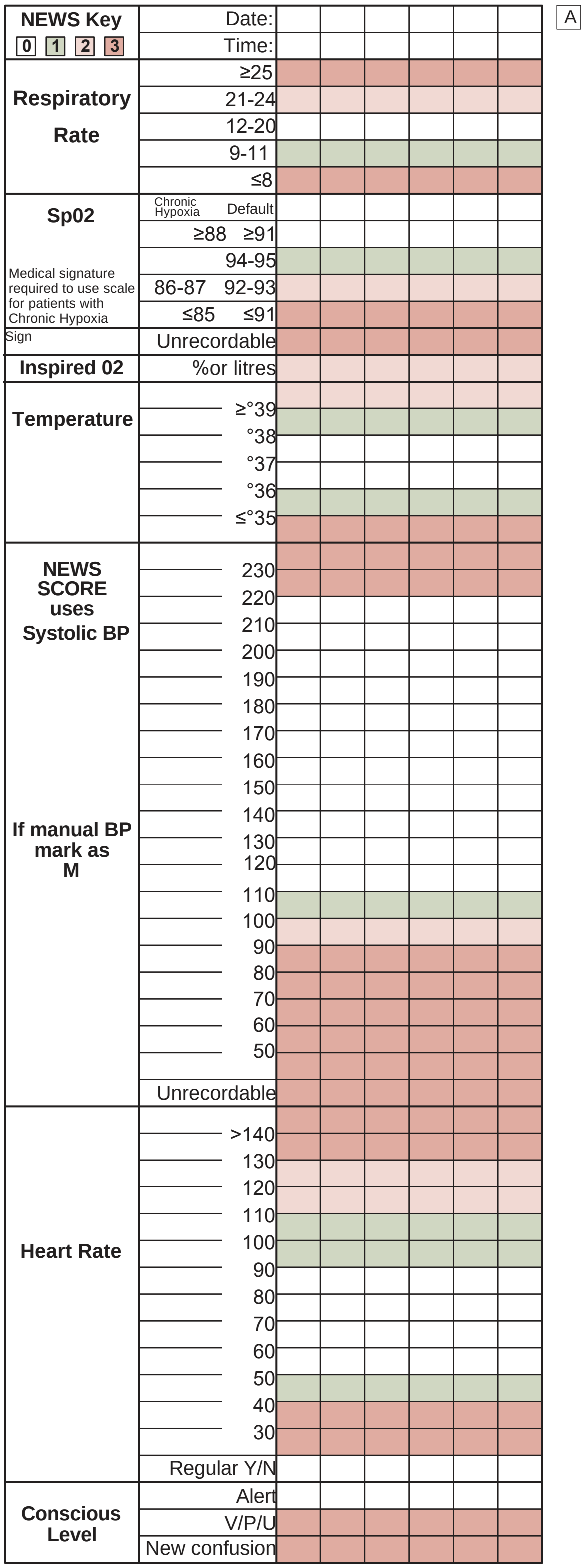
قد يكون المحفز لظهور "MET" معلمة واحدة – مثل انخفاض ضغط الدم أو عدم انتظام دقات القلب – أو قد يتكون من درجة الإنذار المبكر المركبة. تعمل أنظمة درجات الإنذار المبكر بواسطة المراقب الذي يخصص قيمة بين 0 و 3 للتشوهات في معدل التنفس، و SpO2، ودرجة الحرارة، و BP، ومعدل ضربات القلب، والاستجابة العصبية، وإخراج البول (الشكل 10.7). يتم جمع القيم وتعطي النتيجة المركبة مؤشرًا على شدة التشويش الفيزيولوجي. يمكن أتمتة أنظمة الإنذار المبكر في شكل إلكتروني يحسب النتيجة وحتى ينبه الطبيب (الأطباء) المسؤول عن طريق البريد الإلكتروني أو الرسائل النصية. هناك مزايا وعيوب لوجود نظام MET منفصل، مقارنة بالسماح للفريق السريري المسؤول بتدبير التدهور، والحصول على درجة مركبة أو نظام اكتشاف معلمة واحدة. تم توضيح ذلك في الإطار 10.17.

التقييم الفوري للمريض المتدهور Immediate assessment of the deteriorating patient

يمكن تلخيص نهج لتقييم حالة المريض المتدهورة من خلال "C-A-B-C-D-E".

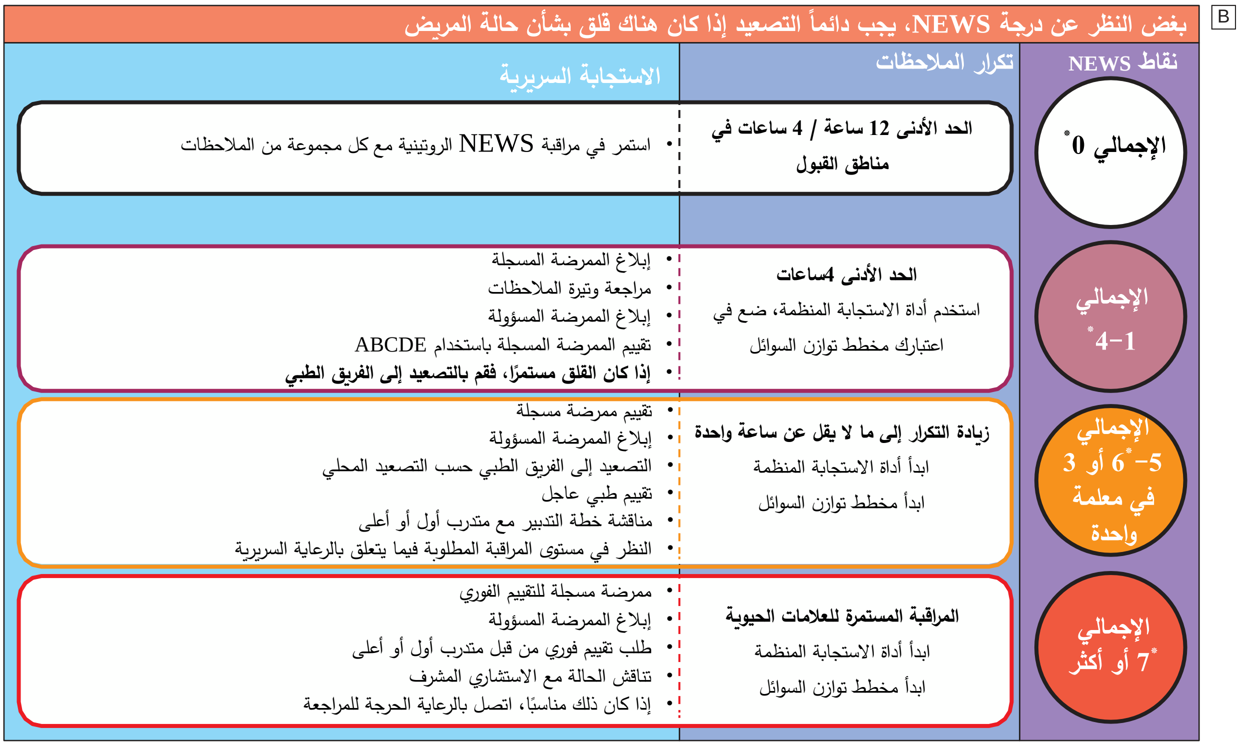
10.16 تورم الساقين أثناء الحمل

- **تورم الساقين الحميد:** شائع في الحمل. هذا عادة ما يكون حميد
- **DVT:** الحمل هو عامل خطر كبير، على الرغم من ذلك
- **D-dimer:** لا ينبغي قياسه أثناء الحمل. لم يتم التحقق من صحتها في هذه المجموعة
- **التصوير:** يجب أن يتم الترتيب على أساس الاشتباه السريري وحده، ويجب أن تكون عتبة إجراء اختبار تشخيصي محدد منخفضة.



NEWS Key 0 1 2 3	Date:
	Time:
Respiratory Rate	≥25 21-24 12-20 9-11 ≤8
Sp02 Medical signature required to use scale for patients with Chronic Hypoxia Sign	Chronic Hypoxia / Default ≥88 ≥91 94-95 86-87 92-93 ≤85 ≤91 Unrecordable
Inspired 02	%or litres
Temperature	≥°39 °38 °37 °36 ≤°35
NEWS SCORE uses Systolic BP **If manual BP mark as M**	230 220 210 200 190 180 170 160 150 140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 Unrecordable
Heart Rate	>140 130 120 110 100 90 80 70 60 50 40 30 Regular Y/N
Conscious Level	Alert V/P/U New confusion

A الشكل 10.7 التعرف على التدهور الفيزيولوجي والاستجابة له. مثال على مخطط درجات الإنذار المبكر. (NEWS = درجة الإنذار المبكر الوطنية ؛ V / P / U = شفهي / ألم / لا تستجيب)



B

بغض النظر عن درجة NEWS، يجب دائماً التصعيد إذا كان هناك قلق بشأن حالة المريض

نقاط NEWS	تكرار الملاحظات	الاستجابة السريرية
الإجمالي 0*	**الحد الأدنى 12 ساعة / 4 ساعات في مناطق القبول**	• استمر في مراقبة NEWS الروتينية مع كل مجموعة من الملاحظات
الإجمالي 4–1*	**الحد الأدنى 4ساعات** استخدم أداة الاستجابة المنظمة، ضع في اعتبارك مخطط توازن السوائل	• إبلاغ الممرضة المسجلة • مراجعة وتيرة الملاحظات • إبلاغ الممرضة المسؤولة • تقييم الممرضة المسجلة باستخدام ABCDE • **إذا كان القلق مستمرًا، فقم بالتصعيد إلى الفريق الطبي**
الإجمالي 5–6* أو 3 في معلمة واحدة	**زيادة التكرار إلى ما لا يقل عن ساعة واحدة** أبدأ أداة الاستجابة المنظمة أبدأ مخطط توازن السوائل	• تقييم ممرضة مسجلة • إبلاغ الممرضة المسؤولة • التصعيد إلى الفريق الطبي حسب التصعيد المحلي • تقييم طبي عاجل • مناقشة خطة التدبير مع متدرب أول أو أعلى • النظر في مستوى المراقبة المطلوبة فيما يتعلق بالرعاية السريرية
الإجمالي 7* أو أكثر	**المراقبة المستمرة للعلامات الحيوية** أبدأ أداة الاستجابة المنظمة أبدأ مخطط توازن السوائل	• مرضة مسجلة للتقييم الفوري • إبلاغ الممرضة المسؤولة • طلب تقييم فوري من قبل متدرب أول أو أعلى • تناقش الحالة مع الاستشاري المشرف • إذا كان ذلك مناسبًا، اتصل بالرعاية الحرجة للمراجعة

الشكل 10.7، تابع B ردود الفعل على التدهور الفزيولوجي. *A* و *B* من الكلية الملكية للأطباء. النتيجة الوطنية للإنذار المبكر (*NEWS*): توحيد تقييم شدة المرض الحاد في *NHS*.

10.17 مزايا وعيوب أنظمة الاستجابة السريعة المختلفة

الجهاز	المحاسن	المساوئ
مشغل معلمة واحدة	حساسية عالية. ربما يلتقط التدهور تحت السريري ويسمح بالتحسين	خصوصية منخفضة. سيقضي الكثير من الوقت مع المرضى الذين لا يتدهورون
نظام تسجيل الإنذار المبكر المركب، على سبيل المثال نقاط NEWS أو MEWS	يجمع بين الحساسية الجيدة والنوعية المحسنة	قد يفوتك تدهور معامل واحد والذي لا يزال هامًا، على سبيل المثال قد لا يؤدي انخفاض نقطتي GCS إلى إطلاق تنبيه
نظام MET	يجلب الخبرة في حالة المرضى المتدهورين إلى السرير على الفور	باهظ الثمن وجود أفراد مدربين تدريباً جيداً وخاليين من الواجبات السريرية الأخرى. قد تستقبل فرق الأجنحة في العناية المركزة. قد لا يكون لديه خبرة في مجالات محددة للغاية من الطب
مراجعة الفريق السريري	يتم فحص المريض من قبل أطباء على دراية بالمريض وحالته	قد يكون الفريق السريري مشغولاً بواجبات عاجلة أخرى. قد لا تكون هناك خبرة في الرعاية الحادة داخل فريق الجناح

(GCS = مقياس غلاسكو للغيبوبة ؛ MET = فريق الطوارئ الطبية ؛ MEWS = درجة الإنذار المبكر المعدلة ؛ NEWS = درجة الإنذار المبكر الوطنية)

C– السيطرة على مشكلة واضحة

على سبيل المثال، إذا كان المريض يعاني من عدم انتظام دقات القلب البطيني على الشاشة أو كان فقدان الدم ملحوظًا، فيجب اتخاذ إجراء فوري.

A و B – مجرى الهواء والتنفس

إذا كان المريض يتحدث بجمل كاملة، فإن مجرى الهواء يكون واضحًا والتنفس كافٍ. يجب الحصول على قصة سريعة أثناء إجراء التقييم الأولي. يجب تقييم التنفس من خلال فحص الجهاز التنفسي المركّز. يجب فحص التشبع بالأكسجين و ABGs مبكرًا.

C – الدورة الدموية

يجب أن يشمل الفحص المركز للقلب والأوعية الدموية معدل ضربات القلب والإيقاع والضغط الوريدي الوداجي ودليل على النزيف وعلامات الصدمة وأصوات القلب غير الطبيعية. يجب تحسس النبض السباتي في المريض المنهار أو الفاقد للوعي، ولكن يجب أيضًا فحص النبضات المحيطية في المرضى الواعين. قد تختفي النبضات الشعاعية والعضدية والقدم والفخذ مع تقدم الصدمة، وهذا يشير إلى شدة ضعف الدورة الدموية.

D– الإعاقة

يجب تقييم مستوى الوعي باستخدام GCS (انظر **الشكل 10.5** و**الإطار 10.24**). يجب إجراء فحص عصبي موجز للبحث عن العلامات البؤرية. يجب دائمًا قياس جلوكوز الدم الشعري لاستبعاد نقص سكر الدم أو فرط سكر الدم الشديد.

E– الكشف والأدلة

يشير "التعرض" إلى الحاجة إلى الفحص السريري المستهدف لأنظمة الجسم المتبقية، وخاصة البطن والأطراف السفلية. يمكن جمع "الأدلة" عبر القصة الجانبية من متخصصي الرعاية الصحية الآخرين أو أفراد الأسرة أو الاستقصاءات الحديثة أو الوصفات الطبية أو مخططات المراقبة.

اختيار الموقع المناسب للتدبير المستمر

يجب قبول أي مريض يستفيد من منطقة الرعاية الحرجة. ينقسم هؤلاء المرضى عمومًا إلى مجموعتين: أولئك الذين يعانون من خلل وظيفي شديد لدرجة تتطلب دعمًا للأعضاء، وأولئك الذين تؤدي عملية المرض لديهم بوضوح إلى وضعهم في مسار هبوطي والذين قد يؤدي التدبير المبكر العدواني إلى تغيير النتيجة. يعتمد ما إذا كان يجب قبول مريض فردي في وحدة العناية المركزة أو وحدة التبعية العالية (ICU / HDU) على الترتيبات المحلية. من الأدوات المفيدة للمساعدة في اتخاذ القرار المتعلق بالموقع "مستوى الرعاية" المطلوب (**الإطار 10.18**). العديد من وحدات العناية المركزة عبارة عن مزيج من أسرة من المستوى 2 والمستوى 3، مما يبسط عملية القبول.

الأعراض الشائعة للتدهور

عندما يصبح المرضى على ما يرام، فإنهم عادة ما يظهرون تشويشًا فيزيولوجيًا. المبدأ الذي تقوم عليه الرعاية الحرجة هو التقييم المتزامن لشدة المرض وتثبيت التشوهات الفيزيولوجية التي تهدد الحياة. الهدف هو منع التدهور وتحسين التأثير، حيث يتم تحديد التشخيص وبدء علاج المرض الأساسي.

قد يكون من المفيد النظر في التغييرات الفيزيولوجية كنقطة انطلاق للمساعدة في تحديد الاستقصاءات العاجلة والعلاج الداعم، والذي يجب أن يستمر جنبًا إلى جنب مع البحث عن تشخيص نهائي.

سرعة التنفس Tachypnoea

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

يعد معدل التنفس المرتفع (تسرع النفس) أول علامة وأكثرها حساسية للتدهور السريري. قد يكون تسرع التنفس أوليًا (أي مشكلة في الجهاز التنفسي) أو ثانويًا لعلم الأمراض في أماكن أخرى من الجسم.

10.18 مستويات الرعاية ومعايير القبول المقابلة لوحدة العناية المركزة (ICU) ووحدة التبعية العالية (HDU)

مستوى الرعاية	معايير	الموقع المناسب
3	المرضى الذين يحتاجون / من المحتمل أن يحتاجوا إلى التبيب الرغامي ودعم التنفس الميكانيكي الغازي المرضى الذين يحتاجون إلى دعم من نظامين أو أكثر من أجهزة الأعضاء (مثل مقويات التقلص العضلي وترشيح الدم) المرضى الذين يعانون من ضعف مزمن في واحد أو أكثر من أجهزة الأعضاء (مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن أو مرض القلب الإقفاري الشديد) الذين يحتاجون إلى الدعم في حالة الفشل العكسي الحاد لعضو آخر	**وحدة العناية المركزة**
2	المرضى الذين يحتاجون إلى مراقبة مفصلة أو مراقبة لا يمكن توفيرها على مستوى الجناح: مراقبة ضغط الدم الشرياني المباشر مراقبة CVP توازن السوائل الملاحظات العصبية وتسجيل GCS المنتظم المرضى الذين يحتاجون إلى دعم لفشل جهاز واحد باستثناء دعم التنفس الصناعي (IPPV): دعم الجهاز التنفسي غير الغازي (ص 202) مؤثر في التقلص العضلي المعتدل أو دعم الأوعية الدموية العلاج ببدائل الكلى في مريض مستقر بخلاف ذلك التراجع عن العناية المركزة التي تتطلب مراقبة إضافية أو دعمًا لعضو واحد	**وحدة عالية التبعية**
1	المرضى الذين تكفيهم الملاحظات المتكررة ولكن المتقطعة والمراجعة الطبية	**إعداد الجناح العام**

(BP = ضغط الدم ؛ COPD = مرض الانسداد الرئوي المزمن ؛ CVP = الضغط الوريدي المركزي ؛ GCS = مقياس غلاسكو للغيبوبة ؛ IPPV = تهوية بالضغط الإيجابي المتقطع)

يحدث تسرع التنفس الثانوي عادةً بسبب الحماض الاستقلابي، والذي يُلاحظ بشكل شائع في سياق الإنتان، أو النزيف، أو الحماض الكيتوني أو نقص تروية الحشوية. يمكن العثور على مزيد من المعلومات التفصيلية حول الحماض الاستقلابي في **الفصل 14**.

التقييم والتدبير *Assessment and management*

عادةً ما يشير التقييم البسيط للحالة السريرية وعلم وظائف الأعضاء الأساسي للمريض إلى ما إذا كان التدخل العاجل مطلوبًا. في الفحص، يجب الانتباه إلى مدى كفاية تمدد الصدر ودخول الهواء ووجود أصوات إضافية مثل الأزيز . تحليل عينة الدم الشرياني مفيد بشكل خاص في تضييق التشخيص التفريقي وتأكيد الاشتباه السريري في الخطورة.

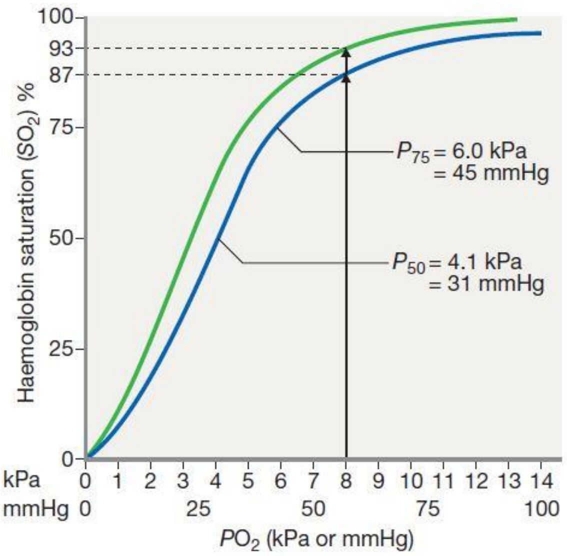
يوفر "الفائض الأساسي" تقديرًا كميًا سريعًا لمكون المرض الذي هو أصله استقلابي. من المحتمل أن تمثل الزيادة القاعدية الأقل من 2 ملي مكافئ / لتر (أو، بعبارة أخرى، "عجز" أساسي" يزيد عن 2 ملي مكافئ / لتر) حمضًا استقلابيا. قاعدة بسيطة هي أن اللاكتات التي تزيد عن 4 مليمول / لتر أو عجز أساسي يزيد عن 10 ملي مكافئ / لتر يجب أن يسبب القلق ويؤدي إلى تصعيد إلى مستوى أعلى من الرعاية. بالإضافة إلى الفحص السريري، يمكن أن يساعد التصوير الشعاعي للصدر والموجات فوق الصوتية بجانب السرير في تحديد سبب ضعف دخول الهواء؛ يمكن التعرف بسهولة على الاندماج والانصباب ويمكن استبعاد استرواح الصدر الكبير (كما هو موضح في **الشكل 10.8**).

نقص تأكسج الدم Hypoxaemia

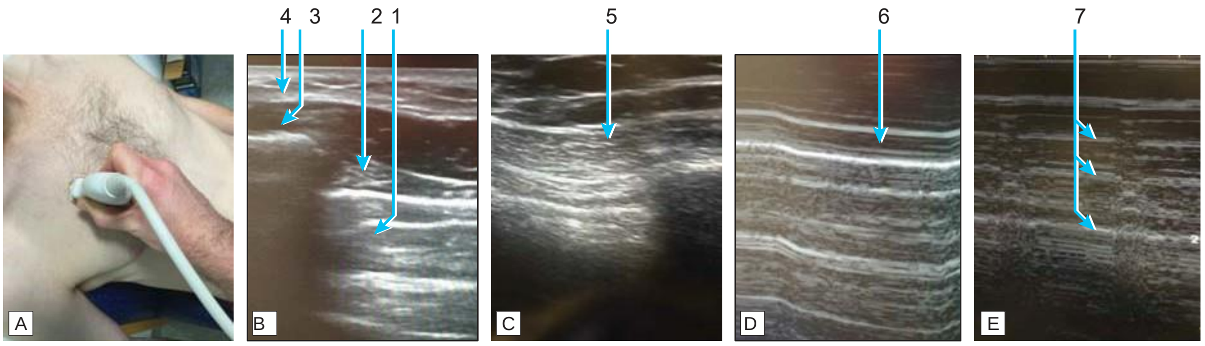
الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

يُطلق على انخفاض الضغط الجزئي الشرياني للأكسجين (PaO2) نقص تأكسج الدم. إنها سمة عرض شائعة للتدهور. يُعرَّف نقص الأكسجين على أنه كمية غير كافية من الأكسجين في الأنسجة (أو عدم قدرة الخلايا على استخدام الأكسجين المتاح للتنفس الخلوي). قد يكون نقص الأكسجة ناتجًا عن نقص تأكسج الدم، أو قد يكون ثانويًا لضعف النتاج القلبي، أو وجود الهيموجلوبين غير الكافي أو المختل وظيفيًا، أو خللًا داخل الخلايا (مثل التسمم بالسيانيد، حيث يكون استخدام الأكسجين على المستوى الخلوي ضعيفًا).

يرتبط أكثر من 97٪ من الأكسجين المحمول في الدم بالهيموجلوبين. يوضح منحنى تفكك الهيموغلوبين والأكسجين العلاقة بين نسبة تشبع الهيموجلوبين بالأكسجين (SO2) والضغط الجزئي (PO2) للأكسجين في الدم. سيؤثر التحول في المنحنى على امتصاص الأكسجين وإطلاقه بواسطة جزيء الهيموجلوبين. مع ارتفاع PCO2 الشعري، يتحرك المنحنى إلى اليمين، مما يزيد من تفريغ الأكسجين في الأنسجة (تأثير بوهر). هذا يزيد من PO2 الشعري وبالتالي إمداد الأكسجين الخلوي. يمكن أن يكون لتحولات منحنى تفكك أوكسي هيموجلوبين آثار مهمة في عمليات مرضية معينة (الشكل 10.9).



الشكل 10.9 منحنى تفكك الهيموجلوبين والأكسجين وتأثير ثاني أكسيد الكربون على تشبع الأكسجين. في حالة الانسداد الرئوي، غالبًا ما يحدث فرط التنفس التعويضي. ينخفض *PaCO2*، مما يؤدي إلى تحويل منحنى تشبع أوكسي هيموجلوبين إلى اليسار (الخط الأخضر). لذلك، على الرغم من انخفاض *PaO2* (8 كيلو باسكال / 60 مم زئبق)، فإن قراءة التشبع تبلغ 93٪.



Normal
(no pneumothorax)

Abnormal
(pneumothorax cannot
be excluded)

Normal
(no pneumothorax)

Abnormal
(pneumothorax cannot
be excluded)

الشكل 10.8 باستخدام الموجات فوق الصوتية لاستبعاد استرواح الصدر الأمامي. A موقع واتجاه المسبار. صور الموجات فوق الصوتية B و C ثنائية الأبعاد (2D) D و E تصوير بالأمواج فوق الصوتية بالوضع *M*. المفتاح: (1) العضلة الوربية. (2) الضلع. (3) خط الجنبي الطبيعي اللامع – "المظهر المتلألئ" لغشاء الجنب المنزلق. (4) الرئة. (5) عدم وجود "وميض" في استرواح الصدر والرئة غير مرئية. (6) عادي – علامة "شاطئ البحر" تستثني استرواح الصدر في ذلك الموقع. يتم تمثيل "شاطئ البحر" بالخط الحبيبي اللامع مع الرئة (البحر) أعمق إلى الخط المشرق. (7) يشير غياب الخط الجنبي الحبيبي ونمط خطي متكرر أو علامة "الباركود" إلى وجود استرواح الصدر.

نظرًا لشكل المنحنى، فإن الانخفاض الصغير في PO2 الشرياني (PaO2) أقل من 8 كيلو باسكال (60 مم زئبق) سيؤدي إلى انخفاض ملحوظ في SaO2. يشير نقص تأكسج الدم النسبي إلى المقارنة بين PaO2 المرصود وتلك التي يمكن توقعها لجزء معين من الأكسجين الملهم (FiO2). مع تنفس المريض للهواء، يتوقع أن يكون PaO2 من 12 إلى 14 كيلو باسكال (90–105 مم زئبق)؛ عندما يتنفس المريض أكسجين بنسبة 100 ٪ ، فإن PaO2> 60 كيلو باسكال (450 مم زئبق) سيكون طبيعيًا.

التدبير والتقييم *Assessment and management*

يجب ضبط العلاج بالأوكسجين لتجنب فرط الأوكسجين(PaO2 عالي جداً، **الإطار 10.19**).

يعتبر فرط الأوكسجين ضاراً نظرياً عن طريق عدد من الآليات. وهذا يملك تأثير سريري كبير على المرضى مع السكتة الدماغية الحادة ، أولئك الذين يعانون من MI وأولئك الذين يحتفظون بثاني أكسيد الكربون بشكل مزمن. تشمل التأثيرات الضائرة لفرط الأكسجة ما يلي:

- تلف الأنسجة الناجم عن الجذور الحرة
- تخزين مؤقت أقل كفاءة لثاني أكسيد الكربون بواسطة أوكسي هيموغلوبين (مقارنة مع ديوكسي هيموغلوبين)
- تهوية أقل كفاءة – مطابقة التروية في وحدات الرئة (بسبب فقدان تضيق الأوعية الناجم عن نقص الأكسجة في وحدات الرئة منخفضة التهوية)
- انخفاض الدافع التنفسي بنقص التأكسج لدى الأفراد المصابين بفرط ثنائي أكسيد الكربون المزمن.

10.19 وصف الأكسجين في الأمراض الخطيرة

- يجب وصف الأكسجين لتحقيق هدف تشبع بنسبة 94–98٪ لمعظم المرضى المصابين بأمراض خطيرة.
- 88–92٪ هو نطاق مستهدف أكثر ملاءمة لأولئك المعرضين لخطر فشل الجهاز التنفسي المفرط.

عند محاولة تحديد سبب نقص التأكسج في الدم، من المفيد النظر فيما إذا كانت الآلية الفزيولوجية الأولية هي من نوع من التحويلة، أو أحد الأسباب العديدة لعدم تطابق التهوية والتروية، مثل نقص التهوية السنخية أو المركزية (**الشكل 10.10**). يظهر تصنيف الأسباب الشائعة لنقص تأكسج الدم في المرضى المقيمين في المستشفى في **الإطار 10.20**. في الواقع، قد يمثل الشذوذ الفيزيولوجي المرصود مجموعة من العمليات المترابطة، مثل الوذمة الرئوية الحادة التي تؤدي إلى الإرهاق ، والذي بدوره يسبب نقص التهوية.

سيساعد تقييم عوامل الخطر والتاريخ والفحص على التمييز بين المسببات المحتملة وتوجيه التدبير المحدد.

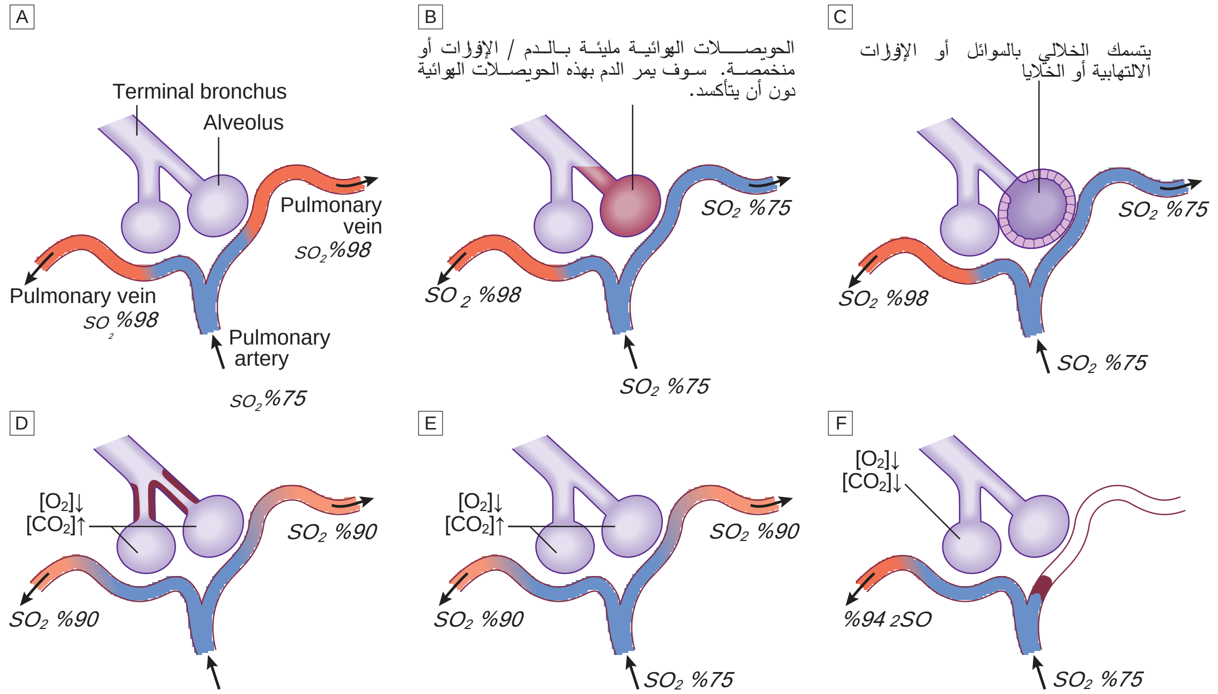
تسرع القلب Tachycardia

الفزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

يجب دائمًا اعتبار معدل ضربات القلب البالغ> 110 نبضة / دقيقة لدى شخص بالغ غير طبيعي ولا يُعزى إلى القلق حتى يتم استبعاد الأسباب الأخرى. أسباب القلب الداخلية (الرجفان الأذيني (AF) ، الرفرفة الأذينية ، تسرع القلب فوق البطيني و اضطراب النظم البطيني) أقل شيوعًا في المرضى الداخليين العامين من الأسباب الثانوية لتسرع القلب.

سيساعد جهاز مراقبة القلب أو مخطط كهربية القلب المكون من 12 طرفًا في وقت مبكر من الفحص على تحديد الشدة (معدل ضربات القلب> 160 نبضة / دقيقة يجب أن يؤدي إلى تصعيد عاجل إلى مستوى أعلى من الرعاية) وتضييق التشخيص التفريقي. ينبغي عادةً اعتبار الرجفان الأذيني مع الاستجابة البطينية السريعة ثانويًا لانخماص آخر (غالبًا، العدوى) حتى يتم استبعاد التشخيصات الأخرى.

لا ينبغي تفويت نقص حجم الدم. قد لا يكون النزيف المخفي (على سبيل المثال في غشاء الجنب أو الجهاز الهضمي أو خلف الصفاق) واضحًا في البداية ويمكن أن يكون تقييم الهيموجلوبين في النزيف الحاد ، عندما يكون أقل من 30 مل / كغ من السائل مرتفعًا بشكل مضلل. قد يحدث الإنتان


A
Terminal bronchus
Alveolus
Pulmonary vein
SO_2 %98
Pulmonary vein
SO_2 %98
Pulmonary artery
SO_2 %75
B
الحويصـــلات الهوائيـة مليئـة بـالـدم / الإفرازات أو منخمصـة. سـوف يمر الدم بهذه الحويصـلات الهوائية دون أن يتأكسد.
SO_2 %75
SO_2 %98
SO_2 %75
C
يتسمك الخلالي بالسوائل أو الإفرازات الالتهابية أو الخلايا
SO_2 %75
SO_2 %98
SO_2 %75
D
$[O_2]\downarrow$
$[CO_2]\uparrow$
SO_2 %90
SO_2 %90
E
$[O_2]\downarrow$
$[CO_2]\uparrow$
SO_2 %90
SO_2 %90
SO_2 %75
F
$[O_2]\downarrow$
$[CO_2]\downarrow$
%94 2SO
SO_2 %75

الشكل 10.10 الآليات النظرية لنقص الأكسجة في الدم. A فيزيولوجيا طبيعية. B *Shunt* ناتجة عن الحشو السنخي ، على سبيل المثال في الالتهاب الرئوي أو النزيف السنخي. يؤدي مزيج الدم المؤكسج وغير المؤكسج إلى تشبع الشرايين. C تحويلة ناتجة عن علم الأمراض الخلالي، على سبيل المثال الوذمة الرئوية أو التليف. يؤدي التثخين الخلالي إلى نقل غير كافٍ للأكسجين من الحويصلات الهوائية إلى الدم ، مما يؤدي إلى تحويلة وتشتت الشرايين. نظرًا لأنه يتم الحفاظ على الحجم الصغير عادةً ، فإن هذا يتسبب في فشل الجهاز التنفسي من النوع الأول. D التهوية – عدم تطابق التروية (V/Q) الناجم عن نقص التهوية السنخية ، على سبيل المثال في مرض الانسداد الرئوي المزمن ($COPD$) / الربو. الحويصلات الهوائية ضعيفة التهوية بالنسبة للتروية. يسقط PO_2 السنخي ويرتفع PCO ، مما يتسبب في فشل الجهاز التنفسي من النوع الثاني. E. عدم تطابق V/Q الناجم عن نقص التهوية المركزية ، على سبيل المثال في الأمراض العصبية العضلية أو استخدام المواد المخدرة. الحويصلات الهوائية مفرطة التروية نسبيًا ، مما يتسبب في فشل الجهاز التنفسي من النوع الثاني. F عدم تطابق V/Q الناجم عن عيب في التروية ، على سبيل المثال انسداد رئوي صغير. يتم تحويل تدفق الدم الرئوي إلى الحويصلات الهوائية الأخرى ، مما يتسبب في إفراطها في التروية نسبيًا وبالتالي تقليل PO السنخية. يتم زيادة حجم الدقيقة ، لذلك لا يتم رفع PCO_2.

وحالات الاستقلاب الأخرى مع عدم انتظام دقات القلب المصحوب بتسرع النفس وتوسع الأوعية المحيطة وارتفاع درجة الحرارة. يجب ملاحظة الخلل الوظيفي الآخر في الجهاز من خلال الفحص العام الموجز والنقاط البارزة من القصة.

التقييم والتدبير *Assessment and management*

يجب أن يركز تدبير مريض تسرع القلب على علاج السبب. يجب أن يتم علاج المعدل وحده بحصار بيتا في مريض أو متدهور فقط تحت إشراف متخصص ، في ظروف خاضعة للرقابة، وعندما يتم إجراء تقييم واضح لنسبة المخاطر إلى الفائدة.

10.20 الأسباب الشائعة لنقص تأكسج الدم في المرضى في المستشفى

نقص تأكسج الدم بسبب التحويلة

- انخماص الرئة
- الاندمال / نزيف السنخ
- الوذمة الخلالية أو الارتشاح الخلالي (مثل التليف)
- الرشف الصامت لمحتويات المعدة

نقص تأكسج الدم بسبب التهوية وعدم تطابق التروية

- الانصمام الرئوي
- التفاقم الحاد للربو
- مرض الانسداد الرئوي المزمن (مع ارتفاع الحجم المجهري)

نقص الأكسجة في الدم من نقص التهوية

- آثار المواد الأفيونية.
- مرض الانسداد الرئوي المزمن الشديد (مع انخفاض حجم الدقائق)
- مرض عصبي عضلي / ضعف عام من أمراض أخرى

(COPD = مرض الانسداد الرئوي المزمن)

تمت مناقشة التعرف على اضطرابات النظم القلبي الأولية وتدبيرها في **الفصل 16**. وتعتمد الطريقة الأكثر ملاءمة للتحكم في معدل ضربات القلب بشكل أساسي على درجة التنازل في ديناميكية الدم. جرعة تحميل في الوريد من الأميودارون جيدة التحمل وفعالة في غالبية المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع الرجفان الأذيني ومعدل البطين السريع للغاية. هناك مخاوف من الانصمام الخثاري فيما يتعلق بتقويم نظم القلب الكيميائي للرجفان الأذيني غير معروف المدة. ومع ذلك ، في حالة المرضى المتدهورون، فإن انخفاض حدوث الأحداث الصمية يجعل هذا الاهتمام ذا أهمية ثانوية لتحقيق الاستقرار الديناميكي الدموي.

يستمر الديجوكسين في لعب دور في علاج الرجفان الأذيني في المرضى المصابين بأمراض خطيرة ولكنهم مستقرون من الناحية الديناميكية الدموية ، عندما تكون خصائصه المؤثرة في التقلص العضلي مفيدة. تقويم نظم القلب الكهربائي مخصص لاضطراب نظم القلب مع ارتفاع معدلات ضربات القلب بشكل كبير، بعد فشل التدابير الدوائية، و / أو لمن هم من أصل بطيني. نادرا ما ينجح في عدم انتظام ضربات القلب الثانوية للأمراض الجهازية.

انخفاض ضغط الدم Hypotension

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

يجب دائمًا تحديد انخفاض ضغط الدم (انخفاض ضغط الدم) فيما يتعلق بضغط الدم المعتاد للمريض. يظهر حساب متوسط الضغط الشرياني (MAP) في **الإطار 10.21** ؛ يوحد ضغط الدم الانقباضي والانبساطي في قيمة مرجعية واحدة. ستحافظ MAP التي تزيد عن 65 مم زئبق على التروية الكلوية في غالبية المرضى ، على الرغم من أن MAP تصل إلى 80 مم زئبق قد تكون مطلوبة في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المزمن.

التقييم والتدريب *Assessment and management*

تتمثل المرحلة الأولى من التقييم في تحديد ما إذا كان انخفاض ضغط الدم فيزيولوجيًا أم مرضيًا. تعد MAP مفيدة، على الرغم من انخفاض الضغط الانقباضي، فمن النادر رؤية خريطة فيزيولوجية <65 مم زئبق. يعتبر إخراج البول مفيدًا بشكل خاص في تحديد MAP المرغوب فيه لمريض فردي؛ يقترح قلة البول أنه ينبغي السعي لاتخاذ تدابير لزيادة خطة عمل MAP . إذا كان انخفاض ضغط الدم مرضيًا، فيجب أن ينظر تقييم الشدة فيما إذا كان يسبب ضررًا فيزيولوجيًا للمريض (أي يصاب المريض بالصدمة).

الصدمة *Shock*

الصدمة تعني "فشل الدورة الدموية". يمكن تعريفه على أنه مستوى توصيل الأكسجين (DO2) الذي يفشل في تلبية متطلبات الاستقلاب للأنسجة (**الإطار 10.22**). انخفاض ضغط الدم هو عرض شائع للصدمة ولكن المصطلحات ليست مترادفة. يمكن أن يعاني المرضى من انخفاض ضغط الدم ولكن لا يصابون بالصدمة، ويمكن أن يكون توصيل الأكسجين منخفضًا للغاية في سياق ضغط الدم "الطبيعي". إلى جانب علامات انخفاض النتاج القلبي (**الإطار 10.23**)، يمكن أن تساعد العلامات الموضوعية لعدم كفاية توصيل الأكسجين إلى الأنسجة، مثل زيادة العجز الأساسي، وارتفاع اللاكتات في الدم، وانخفاض إنتاج البول ، في التحديد المبكر. في حالة الاشتباه في حدوث صدمة، يجب البدء في الإنعاش.

لا يزال المرضى الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم والذين ليس لديهم أي دليل على الصدمة معرضين لخطر كبير للإصابة بخلل في وظائف الأعضاء. يجب أن يكون انخفاض ضغط الدم بمثابة "علامة حمراء" قد تكون هناك أمراض أساسية خطيرة. يحدث فشل العضو على الرغم من توصيل الأكسجين الطبيعي أو المرتفع ، لذلك يجب إجراء تقييم كامل للمريض. تعد مراجعة مخطط الأدوية أمرًا ضروريًا ، حيث سيتناول العديد من المرضى الداخليين الأدوية الخافضة للضغط التي تساهم في انخفاض ضغط الدم. قد يكون للأدوية غير القلبية أيضًا تأثير سلبي على ضغط الدم. على سبيل المثال ، بعض الأدوية المستخدمة لانسداد مجرى البول ، مثل تامسولوسين ، لها تأثير منع مستقبلات ألفا الأدرينالية.

10.21 حساب متوسط الضغط الشرياني (MAP)

$$\text{MAP} = \text{الضغط الانبساطي} + \frac{\text{الضغط الانقباضي–الانبساطي}}{3}$$

بمعدلات القلب الطبيعية، والقلب، في المتوسط، يقضي ثلثي الدورة في الانبساط. تعكس الخريطة هذا عن طريق ترجيح القيمة نحو ضغط الدم الانبساطي

10.22 محتوى الأكسجين والتسليم

- محتوى الأكسجين في الدم = * مستوى الهيموغلوبين × تشبع الأكسجين × ثابت
- النتاج القلبي = معدل ضربات القلب × حجم السكتة الدماغية
- حجم السكتة الدماغية يعتمد على ملء القلب (التحميل المسبق) والانقباض
- في حالة الصدمة ، تكون التدابير الأكثر إنتاجية لتحسين توصيل الأكسجين هي الأمثل مستوى الهيموجلوبين والناتج القلبي

* يرتبط الأكسجين بالهيموجلوبين بشكل حصري تقريبًا ؛ يتم إذابة كميات صغيرة فقط في الدم عند الضغط الجوي.

ارتفاع ضغط الدم Hypertension

الفيزيولوجيا المرضية *Pathophysiology*

ارتفاع ضغط الدم شائع وعادة ما يكون حميدًا في سياق الرعاية الحرجة. ومع ذلك ، يمكن أن يكون السمة العرضية لعدد من العمليات المرضية الخطيرة. علاوة على ذلك، يمكن أن يؤدي ارتفاع ضغط الدم الحاد إلى ارتفاع حاد في توتر الأوعية الدموية مما يزيد من الضغط الانقباضي في نهاية البطين الأيسر (الحمل اللاحق). قد يكون البطين الأيسر غير قادر على إخراج الدم ضد الضغط الأبهري المتزايد ، ويمكن أن تحدث الوذمة الرئوية الحادة (يشار إليها باسم الوذمة الرئوية "الفلاش".)

التقييم والتدبير *Assessment and management*

قبل معالجة الارتفاع الحاد في ضغط الدم، يجدر التفكير في بعض التشخيصات المهمة التي قد تؤثر على التدابير الفورية:

- حدث داخل الجمجمة. سيؤدي نقص تروية جذع الدماغ (عادة عن طريق تأثير الضغط) إلى زيادات حادة في ضغط الدم. ينبغي النظر في الفحص العصبي والأشعة المقطعية للرأس.

10.23 انخفاض ضغط الدم الناتج عن القلب: العلامات السريرية والأسباب المحتملة

	ارتفاع النتاج القلبي	انخفاض النتاج القلبي
العلامات	الأيدي الدافئة حركة الرأس النابضة حجم كبير / نبض قوي ضغط وريدي منخفض	الأطراف الباردة / الرطبة زرقة محيطية ضغط وريدي مرتفع
الاسباب	تجرثم الدم الحساسية جرعة زائدة من الأدوية (مثل خافضات ضغط الدم) الحماض (مثل الحماض الكيتوني السكري) التسمم الدرقي البري بري	النزيف تضيق الأبهر وفشل التعويض عدم انتظام ضربات القلب انسداد (انسداد رئوي / دكاك / تضخم مفرط ديناميكي كما هو الحال في الربو الحاد) قصور القلب المزمن

- السوائل الزائدة. بمجرد أن تصبح سعة خزان الدم الوريدي مشبعة ، ستؤدي الزيادة في حجم السائل إلى زيادة ضغط الدم. يمكن أن يحدث هذا في المرضى الأصغر سنًا دون ظهور الوذمة المحيطية وينشأ عن خلل في عضلة القلب أو خلل في تصفية الكلى.
- المشاكل الطبية الكامنة. يمكن أن يكون البحث الموجز عن تاريخ مرض الكلى وإصابة العمود الفقري والأسباب الاستقلابية الأقل شيوعًا مثل ورم القواتم مفيدًا. في النساء في سن الإنجاب ، يجب دائمًا مراعاة ارتفاع ضغط الدم الناجم عن الحمل وتسمم الحمل.
- مشاكل القلب الأولية. يمكن أن يصاحب نقص تروية عضلة القلب وفشل القلب الحاد وتسلخ الأبهر ارتفاع ضغط الدم
- المشاكل المتعلقة بالأدوية. الأكثر شيوعًا، أنها تنطوي على فقدان الأدوية الخافضة للضغط، ولكن يمكن أن تشارك الأدوية المحاكية للودي مثل الكوكايين والأمفيتامينات.

تتم مناقشة تدبير ارتفاع ضغط الدم بمزيد من التفصيل في **الفصل 16**.

انخفاض مستوى الوعي

التقييم

يجب أن يتم إجراء تقييم عاجل للمريض عند انخفاض مستوى الوعي، البحث عن السبب المحتمل وتقييم خطر انسداد مجرى الهواء. وقد تم تطوير مقياس غلاسكو (GCS) من أجل تقسيم إصابات الرأس إلى طبقات، ولكنه أصبح أداة التقييم الأكثر شهرة على نطاق واسع لمستوى الوعي (انظر **الإطار 10.24** لمعرفة تفاصيل تقييم (GCS)، **الإطار 10.25** لكيفية توصيل النتائج **والشكل 10.5** لكيفية تقييم غلاسكو).

في حين أن الاضطرابات التي تؤثر على اللغة أو وظيفة الأطراف (مثل السكتة الدماغية في نصف الكرة الأيسر، ومتلازمة الانغلاق (شلل رباعي مع بقاء الوعي) قد تقلل من فائدتها، فإن تقييم غلاسكو عادةً ما يوفر معلومات تنبؤية مفيدة، والتسجيلات التسلسلية يمكن أن ترسم التحسن أو التدهور، لا يمكن تحديد الدرجة الإجمالية التي من غير المرجح أن يتمكن المريض من حماية مجرى الهواء تحتها (من لانسداد)، ولكن النتيجة الحركية أقل من 5 تشير إلى مخاطر كبيرة. يتم تعريف الغيبوبة على أنها حالة مستمرة من فقدان الوعي العميق. في الممارسة العملية، وهذا يعني غلاسكو 8 أو أقل.

هناك العديد من أسباب الغيبوبة (**الإطار 10.26**)، بما في ذلك الأمراض العصبية (أمراض الدماغ الهيكلية أو غير الهيكلية) وغير العصبية (مثل فشل الجهاز التنفسي من النمط الثاني). إن طريقة ظهور الغيبوبة وأي حدث أمر بالغ الأهمية لتحديد السبب، ويجب الحصول عليه من الشهود. يعد الفشل في الحصول على قصة مناسبة لمرضى الغيبوبة سبباً شائعاً لتأخير التشخيص. بمجرد استقرار الجهاز القلبي والجهاز التنفسي لدى المريض، يجب أن يشمل الفحص تقييماً دقيقاً لمستوى الوعي وفحصاً طبياً عاماً شاملاً، البحث عن أدلة مثل أماكن وخز الإبرة التي تشير إلى تعاطي الأدوية والطفح الجلدي والحمى والعلامات البؤرية للعدوى، بما في ذلك تيبس الرقبة أو دليل على إصابة الرأس. قد تشير العلامات العصبية البؤرية إلى تفسير هيكلي (سكتة دماغية أو ورم) أو قد تكون موضعية بشكل خاطئ (على سبيل المثال، يمكن أن يحدث شلل العصب 6 نتيجة لارتفاع الضغط داخل المخ)، من الضروري استبعاد الأسباب غير العصبية للغيبوبة.

10.24 مقياس غلاسكو للغيبوبة

فتح العين (E)

- عفوية 4
- للكلام 3
- للألم 2
- لا شيء 1

أفضل استجابة حركية (M)

- يطيع الأوامر 6
- الاستجابة للألم 5
- الانثناء استجابةً للألم أو سحب اليد من الألم 4
- الانثناء غير الطبيعي (الدوران الداخلي للكتف، ثني الرسغ) 3
- الاستجابة الباسطة (الدوران الخارجي للكتف، تمديد الرسغ) 2
- لا شيء 1

الاستجابة اللفظية (V)

- الموجه 5
- محادثة مشوشة 4
- كلمات غير لائقة 3
- أصوات غير مفهومة 2
- لا شيء 1

درجة الغيبوبة = E + M + V

لابدّ مِن التعبير عن نتيجة GCS على شكل أجزائه المكونة، وليس على شكل المجموع الكلي (إلّا إن كانت النتيجة 3 أو 15)

- أدنى نتيجة 3
- أقصى نتيجة 15

سجّل أفضل نتيجة تمّ ملاحظتها. لا يُمكِن الحصول على استجابة لفظيّة إن كان المريض منبّباً، حينئذ ينبغي وضع الإشارة 'T' عوضاً عن المكوّن اللّفظيّ للمقياس، أمّا ما تبقّى من المقياس فيُحسب مِن مقدار 10 على الأكثر.

يجب قياس الصوديوم والجلوكوز بشكل عاجل كجزء من التقييم الأولي، حيث يمكن تصحيح نقص صوديوم الدم الحاد

ونقص سكر الدم بسهولة ويمكن أن يتسبب في إصابة دماغية لا رجعة فيها إذا لم يتم التصحيح.

10.25 كيفية توصيل مستوى الوعي إلى أخصائي الرعاية الصحية الآخرين

- من الأفضل ذكر الاستجابة الجسدية جنباً إلى جنب مع النتيجة العددية
- على سبيل المثال، 'المريض الذي لا يفتح عينيه، ينسحب إلى الألم ويصدر أصواتاً، وجود غلاسيكو من E1, M4, V2، مما يجعل ما مجموعه 7 'هو الأفضل لذكر مع غلاسكو من 7'

10.26 أسباب الغيبوبة

اضطراب الاستقلاب الغذائي

- جرعة زائدة من المخدرات
- داء السكري:
  - نقص السكر في الدم
  - الحماض الكيتوني
  - فرط غيبوبة
- نقص صوديوم الدم
- يوريا
- فشل كبدي (فرط أمونيا الدم)
- خلل الاستقلاب الغذائي تسبب فرط أمونيا الدم
- فرط أمونيا الدم عند إعادة التغذية بعد فقدان الشهية العميق
- فشل الجهاز التنفسي
- انخفاض حرارة الجسم
- قصور الغدة الدرقية

الصدمة

- ورم دموي خارج الجافية
- إصابة محور عصبي منتشر
- ورم دموي تحت الجافية
- كدمة دماغية

أمراض الأوعية الدموية

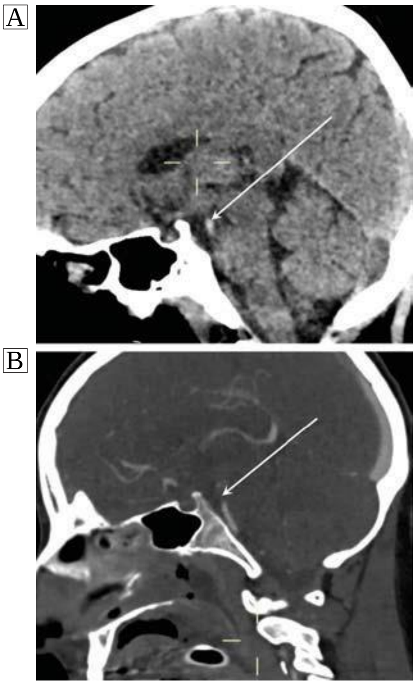
- نزيف تحت العنكبوتية
- تخثر الجيوب الوريدية الدماغية
- نزيف داخل المخ
- احتشاء جذع الدماغ / نزيف

الالتهابات

- التهاب السحايا
- التهاب الدماغ
- خراج دماغي
- تعفن الدم الجهازي

أسباب أخرى

- الصرع
- ورم في المخ
- وظيفية ('pseudo-coma')



الشكل 10.11 عادة ما تكون التغيرات الشديدة في الحالة الواعية من أصل وعائي. من غير المحتمل أن يحدد التصوير المقطعي المحوسب للدماغ العديد من أسباب الأوعية الدموية، لكن التصوير المقطعي المحوسب لدائرة ويليس هو تحقيق عالي الإنتاجية في هذا السياق.*A*. تصوير مقطعي غير متباين للرأس يظهر خثرة شديدة الكثافة في الشريان القاعدي (السهم). هذه علامة محددة، ولكنها ليست حساسة. *B*. تصوير الأوعية المقطعية لدائرة ويليس مما يدل على تجلط الدم في الشريان القاعدي (السهم). هذا لديه حساسية أفضل لانسداد الأوعية الدموية الحاد.

يجب أن تسترشد الاستقصاءات الإضافية بالعرض السريري ونتائج الفحص، تشير البداية المفاجئة إلى سبب الأوعية الدموية. قد تظهر الأشعة المقطعية المبكرة للدماغ أي أمراض جسيمة ولكن في حالة الاشتباه في حدوث سكتة دماغية (الشكل 10.11)، سيوفر تصوير الأوعية المقطعية لدائرة ويليس معلومات أكثر فائدة، لأن التصوير المقطعي غير المتباين غالبا ما يكون سلبيا في هذا السياق. إذا كانت هناك ميزات توحي بتجلط وريدي دماغي، مثل أهبة التخثر أو التهاب الجيوب الأنفية، فيجب إجراء تصوير الوريد المقطعي المحوسب. يمكن الشك بالتهاب السحايا أو التهاب الدماغ من خلال التاريخ أو علامات العدوى أو النتائج الإشعاعية الدقيقة.

إذا تم النظر في هذه التشخيصات، فمن الأفضل بدء العلاج بالمضادات الحيوية واسعة الطيف ومضادات الفيروسات أثناء انتظار معلومات تشخيصية أكثر تحديداً.

تمّ نقاش تدنّي مستوى الوعي لِأسباب دوائية واستقلابية وكبدية أخرى ضمن الفصول ذات الصّلة بِالموضوع.

يمكن أن يؤدي مستوى الأمونيا إلى تضييق دائرة التشخيص التفريقي إلى سبب استقلابي أو كبدي إذا كان هناك شك تشخيصي، المستويات > 100 μmol/L (140 μg/dL) غير طبيعية بشكل ملحوظ. يمكن أن تتسبب الحالات النفسية مثل الاكتئاب أو الحالات العصبية مثل التهاب الدماغ المناعي الذاتي في انخفاض مستوى الوعي، لكنها تشخيصات للإقصاء وستتطلب مدخلات متخصّصة.

التدبير

نقل مريض فاقد الوعي في موقع الإنعاش أفضل لحماية مجرى الهواء في حين يتم إجراء الاستعدادات للإنتقال إلى مستوى أعلى من الرعاية، دائماً ما يكون القرار المتعلق بالتنبيب لحماية مجرى الهواء صعباً. تُقلّل مدة الإقامة في العناية المركّزة بشكل كبير إذا لم يكن هناك خلل وظيفي بعضو ثانوي، لذلك، فإن التنبيب المبكر والوقاية من إصابة الرئة يشكلان الخيار الأكثر أماناً إذا كان هناك أي شك حول قدرة المريض على حماية مجرى الهواء من الانسداد أو الرشف.

انخفاض إنتاج البول / تدهور وظائف الكلى

التقييم

يعتبر إخراج البول البالغ 0.5 mL/kg/hr شائعاً، على الرغم من أنه قيمة غير دقيقة، على الرغم من أن بعض المرضى يمكن أن ينتجوا كميات بول أقل من هذا المستوى دون أي تغيير في الكيمياء الحيوية الكلوية، إلا أن مثل هذه الأحجام المنخفضة يجب أن تنبه الطبيب إلى إمكانية التروية الكلوية دون المستوى الأمثل، قلة البول بالاشتراك مع انخفاض ضغط الدم أو زيادة في مستوى الكرياتينين في الدم (حتى لو كان صغيراً) يجب أن يوجه لفحص السبب الأساسي، تسود الأسباب السابقة للكلية في عامة المرضى الداخليين ، لذا فإن تحسين MAP عن طريق إعطاء السوائل الوريدية (وربما عوامل ضغط الأوعية) له الأولوية الأولى، في غالبية المرضى الداخليين، لا يوجد دور للكميات الكبيرة (i.e. > 30 mL/kg) من السائل الوريدي إذا كانت MAP طبيعية، تشمل الاستثناءات من هذه القاعدة المرضى الذين يعانون من الجفاف السريري أو فقدان السوائل بشكل كبير كما هو الحال في الحروق وحالات الطوارئ لمرض السكري ومرض السكري الكاذب، حيث يجب أن نسترشد للتدبير بالبروتوكولات المحلية.

الأعراض والتدبير

يتم شرح المزيد من تقييم وتدبير قلة البول في الفصل 15.

سببان مهمان آخران للفشل الكلوي لدى المرضى الداخليين هما (متلازمة الحيز البطني) وانحلال الربيدات.

متلازمة الحيز البطني:

تحدث متلازمة الحيز البطني عندما يؤدي الضغط المرتفع داخل البطن إلى تقليل تروية الأعضاء داخل البطن، هو الأكثر شيوعاً في المرضى المعرضين للجراحة، ولكن يمكن أن يحدث في الحالات الطبية مع احتباس السوائل الشديد مثل تليف الكبد.

وعند الاشتباه في ذلك، يمكن مراقبة الضغط داخل البطن عن طريق محول ضغط متصل بقسطرة بولية (بعد تقطير 25 مل من محلول ملحي بنسبة 0.9 % في المثانة). حيث تشير القيم التي تزيد عن 20 مم زئبق إلى وجود متلازمة حيز البطن. عندها يجب اتخاذ تدابير عاجلة لتقليل الضغط، مثل تخفيف ضغط المعدة والمثانة والصفاق في حالة وجود استسقاء وعند فشل التدابير المحافظة، ينبغي النظر في فتح البطن.

انحلال الربيبدات:

يحدث انحلال الربيدات عندما يكون هناك إصابة في حجم كبير من العضلات الهيكلية، عادة لأن طرفاً واحداً أو حجرة عضلية كانت إقفارية لفترة طويلة ويمكن أن يحدث أيضاً بعد الصدمة وإصابة السحق أو بعد إجهاد العضلات، يمكن أن يحدث المجهود المفرط بعد ممارسة الرياضة البدنية المكثفة أو كجزء من حالة طبية تسبب نشاطاً عضلياً واسع النطاق، مثل فرط الحرارة الخبيث أو المتلازمة الخبيثة للذهان. يعتبر مستوى الكرياتين كيناز الذي يزيد عن 1000 وحدة / لتر

مشعراً جيداً للغاية، على الرغم من أنه يمكن أن يرتفع إلى عشرات الآلاف في الحالات الشديدة. يجب أن يركز التدبير على تحديد وتصحيح السبب الأساسي ودعم الخلل الوظيفي متعدد الأعضاء.

يمكن استخدام إدرار البول القلوي القسري (باستخدام تسريب البيكربونات في الوريد والفوروسيميد) للحفاظ على تدفق جيد للسائل الأقل حمضية داخل الأنابيب الكلوية وتقليل ترسيب الميوغلوبين.

الاضطرابات المسببة للأمراض الخطيرة

الإنتان والاستجابة الالتهابية الجهازية

الإنتان هو أحد الأسباب الأكثر شيوعاً لفشل الأعضاء المتعددة، يتطلب الإنتان وجود عدوى مع حالة التهابية جهازية حيث يحدث خلل في الجهاز من مزيج من العمليتين. لقد خضع تعريف الإنتان لتحديثات مختلفة ولا يزال هناك عدم توافق في الآراء بشأن الصياغة الدقيقة التي تعكس على أفضل وجه هذه العملية المعقدة متعددة الأنظمة (**الإطار 10.27**).

المسببات المرضية

لفهم كيف يمكن أن تؤدي العدوى إلى فشل تدريجي متعدد الأعضاء، من الضروري أن يكون لديك فهم للفيزيولوجيا المرضية.

بدء الاستجابة الالتهابية:

تبدأ العملية بالعدوى في جزء واحد من الجسم مما يؤدي إلى استجابة التهابية موضعية، سيحتوي التحكم المناسب في المصدر والجهاز المناعي المختص، في معظم الحالات، على العدوى في هذه المرحلة، ومع ذلك، في حالة وجود عوامل معينة، قد تصبح العدوى جهازية. لم يتم توضيح العوامل المسببة بشكل كامل ولكنها ربما تشمل:

- الاستعداد الوراثي للإنتان
- فوعة كبيرة للجراثيم
- مقاومة عالية للكائن الحي
- تأخير في التحكم في المصدر (إما جراحي أو مضاد للميكروبات)
- مقاومة الكائن الحي للعلاج
- عوامل المريض (الحالة المناعية، التغذية، الضعف).

يتم إطلاق الوسطاء من الخلايا التالفة (تسمى 'الإنذار') إلى جانب التحفيز المباشر للخلايا المناعية من خلال الأنماط الجزيئية للكائنات الحية الدقيقة مما يؤدي إلى تحفيز الاستجابة الالتهابية. مثال على هذا التحفيز المباشر هو عديد السكاريد الدهني، الموجود على سطح الجراثيم سلبية الغرام. يحفز بقوة الاستجابة المناعية ويستخدم بشكل شائع في بدء البحث عن مراكز التعفن.

10.27 تعريفات الإنتان والصدمة الإنتانية

الإنتان

المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالعدوى والذين لديهم 2 أو أكثر من:

- انخفاض ضغط الدم–ضغط الدم الانقباضي < 100 مم زئبق
- الحالة العقلية المتغيرة – درجة مقياس غلاسكو للغيبوبة 14 ≥
- تسرع التنفس–معدل التنفس / 22 ≤ دقيقة

يمكن أيضا تشخيص الإنتان عن طريق العدوى المشتبه بها وزيادة قدرها 2 ≤ نقطة في تقييم فشل الأعضاء المتعدد (SOFA) النتيجة (ص 214)

الصدمة الإنتانية

توجد فئة مِن الإنتان تُعزى إلى شذوذات دورانية أو خلويّة/استقلابية وترتبط مع ارتفاع مُعتبَر في نسبة الوفيات:

- الإنتان (بعد الإنعاش بِالسّوائل) المترافق مع كلّ مِن:
  1. انخفاض ضغط مستمر يستدعي إعطاء المقبضات الوعائية للحفاظ على MAP أعلى مِن mmHg65
  2. وانخفاض لاكتات المصل أكثر مِن mmol/L2 (أو mg/dL18).

*من تعريفات الإتفاق الدولي الثالث للإنتان والصدمة الإنتانية (الإنتان–3).

يمكن أن تسبب العدوى الفيروسية والفطرية متلازمة لا يمكن تمييزها سريرياً عن الإنتان الجرثومي، وبالمثل العديد يمكن أن تتسبب العمليات غير المعدية، مثل التهاب البنكرياس والحروق والصدمات والجراحة الكبرى والتفاعلات الدوائية، في إطلاق الإنذار وبدء عملية الالتهاب الجهازي.

انتشار الاستجابة الالتهابية:

بمجرد تنشيطها، تطلق الخلايا المناعية مثل البلاعم السيتوكينات الالتهابية إنترلوكين –2 (IL-2) و(IL-6)، وعامل النخر الورمي ألفا، والتي بدورها تنشط العدلات، تعبر العدلات المنشطة عن عوامل الالتصاق وتطلق العديد من المواد الالتهابية والسامة الأخرى؛ التأثيرات هي توسع الأوعية (عن طريق تنشيط إنزيمات nitric oxide synthase المحرض) وتلف البطانة.

تهاجر العدلات إلى الخلال وتتسرب بروتينات السوائل والبلازما أيضاً عبر البطانة التالفة، مما يؤدي إلى الوذمة ونضوب السوائل داخل الأوعية الدموية.

تفعيل نظام التخثر:

تؤدي البطانة التالفة إلى شلال التخثر (عبر العامل النسيجي، والعامل السابع، وانخفاض نشاط البروتينات C وS) وتتشكل الجلطة داخل الأوعية الدموية الدقيقة. حلقة مفرغة من الإصابة البطانية، يتطور التخثر داخل الأوعية الدموية وانسداد الأوعية الدموية الدقيقة، مما يتسبب في مزيد من تلف الأنسجة وإطلاق المزيد من الوسائط الالتهابية، في الإنتان الشديد، يمكن أن ينتشر التخثر داخل الأوعية الدموية حيث يشار إليه باسم التخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية (DIC) وعادة ما ينبئ بظهور فشل متعدد الأعضاء، وتناقش جوانب محددة من تشخيص وتدبير التخثر المنتشر داخل الأوعية في **الفصل 23**.

تلف الأعضاء بسبب الإنتان:

قد يصاب أي عضو من الأعضاء بالإنتان الشديد. تظهر الآليات المرضية في **الشكل 10.12**.

فيزيولوجيا اللاكتات:

اللاكتات هو علامة حيوية ممتازة لقياس شدة الإنتان. يستخدم فرط لاكتات الدم (اللاكتات في المصل > 2,4 mmol/L or 22 mg/dL) كعلامة على الشدة. يوضح **الشكل 10.13** فيزيولوجيا فرط لاكتات الدم وهو ناتج عن جميع أنواع الصدمات وبالتالي فهو غير محدد بالإنتان، يرتبط مستوى اللاكتات الذي يزيد عن 8 مليمول / لتر (>73 مجم/ديسيلتر) بمعدل وفيات مرتفع للغاية ويجب أن يؤدي إلى تدبير فوري. يجب البحث عن تدابير لتحسين توصيل الأكسجين، وقياس كفاية الإنعاش عن طريق إزالة اللاكتات.

الشلال المضاد للإلتهاب:

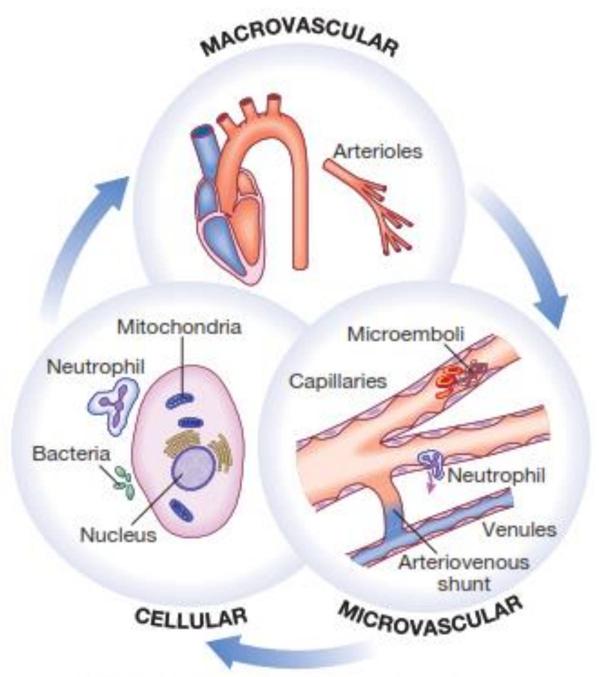
مع تطور الحالة الالتهابية، يتم تنشيط تحرير السيتوكينات المضادة للالتهابات مثل IL-4 و IL-10 من الخلايا المناعية، في حين أن هذه الآليات ضرورية للحفاظ على الاستجابة الالتهابية تحت السيطرة، قد تؤدي إلى فترة من كبت المناعة بعد الحلقة الإنتانية الأولية. المرضى الذين يتعافون من تعفن الدم الحاد معرضون للإصابة بعدوى ثانوية بسبب مزيج من كبت المناعة ووجود أجهزة ساكنة.

التدبير

الإجراء الأكثر أهمية هو النظر في تعفن الدم كسبب لتدهور المريض، بالتوازي مع النظر في التشخيصات الأخرى التي يمكن أن تسبب العرض البدئي، مثل النزيف، PE، الحساسية المفرطة أو النتاج القلبي المنخفض.

الإنعاش في الإنتان:

تمت مناقشة تدابير الإنعاش العامة في هذا الفصل. يمكن المساعدة في الإنعاش باتباع متطلبات 'Sepsis Six' (**الإطار 10.28**)، يجب استخدام نقل الخلايا الحمراء لاستهداف تركيز الهيموغلوبين من 70–90 g/dL (7–9 g/L). يمكن استخدام الألبومين 4% كمحلول غرواني وله فائدة تتمثل في البقاء في الخلال داخل الأوعية الدموية لفترة أطول من البلورات. يوصى بالتنبيب المبكر في الحالات الشديدة لتسهيل المزيد من التدبير وتقليل الطلب على الأكسجين، يجب إعطاء



الشكل 10.12 الفيزيولوجيا المرضية لتلف الأعضاء بسبب تعفن الدم. في الأوعية الدموية الكبيرة، يمكن أن يقلل نقص حجم الدم الشديد أو توسع الأوعية أو اعتلال عضلة القلب الإنتاني من توصيل الأكسجين، مما يسبب نقص الأكسجة في الأنسجة. ومن المفارقات أن معظم المرضى الذين يعانون من تعفن الدم لديهم زيادة في النتاج القلبي وتوصيل الأكسجين. في الأوعية الدموية الدقيقة يمكن أن تحدث إصابة الأنسجة من نقص الأكسجة الثانوي إلى إصابة الأوعية الدموية الدقيقة والتخثر. تسمح الظهارة التالفة بتسرب الكريات العدلة والبروتينات والسوائل. تحويلة، تفشل الأعضاء بسبب تعفن الدم على الرغم من تدفق الدم فوق المستوى الطبيعي، من المحتمل أن توجد مسارات تحويلة شريانية وريدية داخل شبكة الأوعية الدموية تفتح هذه التحويلات في حال وجود صدمة إنتانية. خلوي، تتلف الخلايا من خلال عدد من الآليات بسبب تعفن الدم: (1) الإصابة المباشرة بالكائنات الحية الدقيقة. (2) الإصابة بالسموم التي تنتجها الخلايا المناعية، مثل الجذور الحرة للأكسجين. (3) إصابة الميتوكوندريا التي تسبب نقص الأكسجة الخلوية– الخلايا غير قادرة على استقلاب الأكسجين. (4) موت الخلايا المبرمج – إذا كانت إصابة الخلية كبيرة، يتم تنشيط إنزيمات الكابسيز داخل النواة ويحدث موت الخلية المبرمج. (5) نقص الأكسجة بسبب أمراض الأوعية الدموية الدقيقة والكبيرة.

المضادات الحيوية المناسبة في أقرب وقت ممكن (الإطار 10.29)، يعتمد اختيار المضاد الحيوي على الأنماط المحلية للمقاومة والتأثيرات الجانبية على المريض والمصدر المحتمل للعدوى و يمكن العثور على معلومات حول الكائنات الحية المحتملة والمضادات الحيوية المناسبة في الفصل 6 و الفصل 11، يجب أخذ العينات الميكروبيولوجية (مثل مزارع الدم أو البول أو السائل النخاعي)، ولكن هذا لا ينبغي أن يؤخر إعطاء المضادات الحيوية، إذا كان الحصول على العينات صعباً.

The ‘Sepsis Six’* 10.28

1. توصيل أكسجين عالي
2. أخذ مزارع الدم
3. التحكم بالمضادات الحيوية عن طريق الوريد
4. قياس اللاكتات في المصل وإرسال تعداد دم كامل
5. بدء استبدال السوائل في الوريد
6. بدء القياس الدقيق لإخراج البول

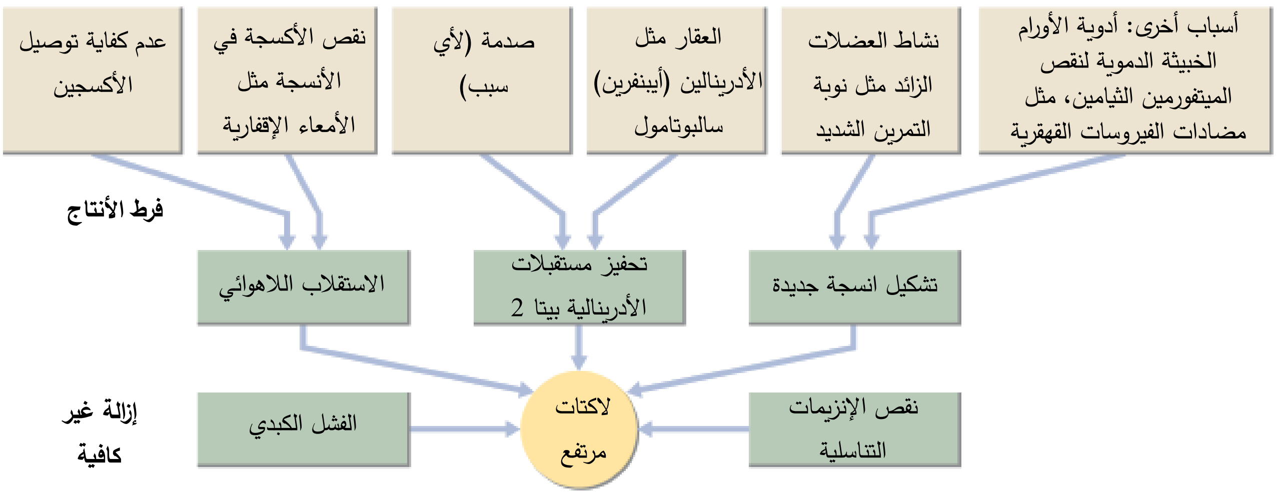
*توصيات دولية للتعامل الفوري في حال وجود احتمال للانتان.(يتم تسليم كل ذلك في غضون 1 ساعة من التشخيص الأولي للإنتان).

10.29 الإعطاء المبكر للمضادات الحيوية في حالات الإنتان المشتبهة

- يجب إعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف في أسرع وقت ممكن في حالة الشك بوجود تعفن الدم
- ترتبط كل ساعة من العلاج المتأخر بزيادة 5–10 ٪ في معدل الوفيات

التحكم المبكر في المصدر:

يتطلب التحكم في المصدر تشخيصاً دقيقاً، يجب إجراء اختبارات عاجلة بمجرد الوصول إلى الاستقرار الفيزيولوجي، يعد التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن مع التباين اختباراً دقيقاً في هذا السياق وأيضاً يجب مراجعة نقاط محددة في التاريخ المرضي، مثل عوامل الخطر لفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، والسل والحالة المناعية الكامنة. سيكون المرضى الذين يعانون من نقص المناعة عرضةً لطيف أوسع بكثير من الكائنات الحية الدقيقة المعدية.


أسباب أخرى: أدوية الأورام الخبيثة الدموية لنقص الميتفورمين الثيامين، مثل مضادات الفيروسات القهقرية
نشاط العضلات الزائد مثل نوبة التمرين الشديد
العقار مثل الأدرينالين (أيبنفرين) سالبوتامول
صدمة (لأي سبب)
نقص الأكسجة في الأنسجة مثل الأمعاء الإقفارية
عدم كفاية توصيل الأكسجين
فرط الأنتاج
تشكيل انسجة جديدة
تحفيز مستقبلات الأدرينالية بيتا 2
الاستقلاب اللاهوائي
لاكتات مرتفع
نقص الإنزيمات التناسلية
الفشل الكبدي
إزالة غير كافية

الشكل 10.13 فيزيولوجيا فرط لاكتات الدم

10.30 تشبع الأكسجين الوريدي المركزي والمختلط.

- تشبع الدم الوريدي المأخوذ من الأذين الأيمن أو الوريد الأجوف العلوي (المركزي) أو الشريان الرئوي (الوريدي المختلط).
- تعكس كلتا القيمتين توازن الوارد والطلب على الأكسجين للأنسجة.
- تشبع الأكسجين الوريدي المختلط هو مقياس لإمداد الجسم بالكامل والطلب على الأكسجين؛ يقيس تشبع الأكسجين الوريدي المركزي الوارد والطلب على الأكسجين من الجزء العلوي من الجسم. تشبع الأكسجين الوريدي المختلط الطبيعي هو 70٪. تشير القيم الأقل من هذا إلى عدم كفاية توصيل الأكسجين.
- يكون تشبع الأكسجين الوريدي المركزي أكثر تغيراً، اعتماداً على ما إذا كان المريض مستيقظاً أو مخدراً، ولكن قيمة 70 ٪ تعتبر طبيعية.
- في حالة حدوث نقص الأكسجة الخلوي، يكون استخراج الأكسجين ضعيفاً وقد يكون تشبع الأكسجين الوريدي المركزي والمختلط > 80٪ وغالباً ما تكون هذه علامة تنبؤية سيئة

النورادرينالين (النوربينفرين) لانخفاض ضغط الدم الحراري:

يجب الوصول إلى الوريد المركزي في وقت مبكر من عملية الإنعاش وبدأ ضخ النورادرينالين. إذا كان هناك انخفاض شديد في ضغط الدم، فليس من الضروري الانتظار حتى يتم إعطاء 30 مل/كجم من السوائل قبل البدء في استخدام النورادرينالين؛ قد يؤدي الاستخدام المبكر إلى الحماية من إصابة الكلى الحادة. قد يوفر قياس تشبع الأكسجين الوريدي المركزي والمختلط معلومات تنبؤية إضافية. (الإطار 10.30).

علاجات أخرى لانخفاض ضغط الدم الحراري:

يرجع انخفاض ضغط الدم الحراري إما إلى عدم كفاية النتاج القلبي أو عدم كفاية مرونة الأوعية الدموية الجهازية (شلل الأوعية الدموية). عندما يشتبه في شلل الأوعية الدموية، قد يكون من الضروري إضافة فازوبريسين (هرمون مضاد لإدرار البول). هو مقبض قوي للأوعية الدموية الذي يمكن استخدامه لزيادة النورادرينالين في تحقيق MAP مقبول. كما تستخدم الجلوكوكورتيكويدات الوريدية بشكل شائع في انخفاض ضغط الدم الحراري. هناك القليل من الأدلة على أنها تحسن النتيجة الإجمالية، لكنها تؤدي إلى انعكاس أسرع لحالة الصدمة. هناك القيل من الخطر بالتعرض للإصابة بالعدوى الثانوية بعد استخدام الجلوكوكورتيكويد.

اعتلال عضلة القلب الإنتاني:

يمكن أن تتأثر عضلة القلب بعملية التعفن، حيث تظهر إما على شكل خلل وظيفي حاد في البطين الأيسر أو الأيمن. يعد مخطط صدى القلب مفيداً بشكل خاص لتأكيد التشخيص،

حيث أن التغييرات في تخطيط القلب عادةً ما تكون غير محددة. يمكن استخدام الدوبوتامين أو الأدرينالين (الإبينفرين) لزيادة النتاج القلبي، ويجب ضخ الكالسيوم وريدياً إذا ما كان الكالسيوم المتأين منخفضاً. يتم أحياناً استخدام تدخلات أخرى مثل البيكربونات الوريدية في الحماض الأيضي العميق، والترشيح الدموي الكبير / غسيل الكلى خارج الجسم، ولكنها غير مفيدة حالياً.

الشكل 10.31 مقلدات الإنتان

- التهاب البنكرياس
- ردود الفعل الدوائية
- التهاب الأوعية الدموية على نطاق واسع–متلازمة أضداد الفوسفوليبيد، متلازمة جودباستور
- أمراض المناعة الذاتية–مرض التهاب الأمعاء، التهاب المفاصل الروماتيزم، الذئبة الحمامية الجهازية.
- الورم الخبيث – متلازمة الكارسينوئيد.
- حالات الدم–متلازمة هيموفاجوسيتيك، سرطان الغدد الليمفاوية المنتشر، فرفرية نقص الصفيحات الخثارية.

مراجعة علم الأمراض المستبطن:

في حين أن الإنتان هو السبب الأكثر شيوعاً للالتهاب الجهازي الحاد، فإن ما يصل إلى 20٪ من المرضى الذين عولجوا في البداية من الإنتان سيكون لديهم سبب غير معدي: أي محاكاة لأعراض الإنتان (الإطار 10.31). يجب مراعاة هذه الحالات عندما تكون الصورة السريرية غير مؤكدة، أو لا يمكن العثور على مصدر للإنتان، أو تبدو الاستجابة الالتهابية مفرطة. إعادة النظر في وقت مبكر من تشخيص تعفن الدم أمر بالغ الأهمية، حيث أن العديد من 'الأعراض التي تحاكي أعراض الإنتان' لا توفر الوقت اللازم للتدخل، وبعد ذلك سيكون قد حدث تلف الجهاز لا رجعة فيه.

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

المسببات المرضية

متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) هي التهاب الأسناخ العدلات المنتشرة الناجمة عن مجموعة من الظروف وتتميز بالتسلل الثنائي ونقص الأكسجة (الإطار 10.32) وتلف الخلايا داخل الحويصلات الهوائية. يتم عزل العدلات المنشطة في الرئتين وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية. الفيزيولوجيا المرضية هي جزء من الطيف الالتهابي الموصوف في الإنتان أعلاه، والمحفزات متشابهة بينهما: العمليات الالتهابية المعدية وغير المعدية. تؤدي هذه العمليات إلى نضح وتراكم السوائل الخلوية الغنية بالبروتين داخل الحويصلات الهوائية وتشكيل الأغشية الزجاجية المميزة.

يؤدي الإطلاق الموضعي للسيتوكينات والكيموكينات عن طريق الضامة النشطة والعدلات إلى التجنيد التدريجي للخلايا الالتهابية. تشمل التأثيرات الثانوية فقدان الفاعل بالسطح وضعف إنتاج الفاعل بالسطح. التأثير الصافي هو الانهيار السنخي وانخفاض امتثال الرئة، والأكثر وضوحاً في المناطق التابعة للرئة (الظهرية بشكل رئيسي في مرضى الاستلقاء). تصبح المساحات الهوائية المصابة مملوءة بالسوائل ولم تعد قادرة على المساهمة في التهوية، مما يؤدي إلى نقص الأكسجة في الدم (بسبب زيادة التحويلة الرئوية) وفرط ثنائي أكسيد الكربون (بسبب عدم كفاية التهوية في بعض مناطق الرئة): أي عدم تطابق التهوية والتروية.

التشخيص والتدبير

قد يكون من الصعب التمييز بين متلازمة الضائقة التنفسية الحادة عن فشل القلب. بالأشعة السينية والتصوير المقطعي المحوسب تظهر أعراض الصدر نفسها (الشكل 10.14، 10.15). في بعض الأحيان، قد تظهر الحالات بطريقة مماثلة عند إضافة العلاجات البديلة لأنها تستجيب لها؛ مثال على ذلك قد يستجيب الالتهاب الرئوي الخلالي للجلوكوكورتيكويد.

تعتبر طريقة التعامل مع متلازمة الضائقة التنفسية الحادة طريقة داعمة، بما في ذلك استخدام التهوية الميكانيكية للرئة، مما يؤدي إلى التوازن السلبي للسوائل وعلاج السبب الأساسي.

إن تحديد شدة متلازمة الضائقة التنفسية الحادة امر مهم، لأن المرض الشديد سيتطلب التعامل بطريقة أكثر استباقية مثل تحديد المواقع المعرضة أو أكسجة الغشاء خارج الجسم. (ECMO).

10.32 تعريف برلين للضائقة التنفسية الحادة

- بداية في غضون 1 أسبوع من تدهور الحالة سريرياً، أو أعراض تنفسية جديدة أو متفاقمة.
- عتامة ثنائية على الصدر بالأشعة السينية، لا يتم تفسيرها بالكامل عن طريق الانصباب أو انهيار الرئة.
- فشل الجهاز التنفسي غير مفسر بالكامل بفشل القلب أو التسرب الزائد للسوائل. يجب أن يستبعد التقييم الموضوعي (على سبيل المثال عن طريق تخطيط صدى القلب) الوذمة الهيدروستاتيكية في حالة عدم وجود عامل خطر.
- انخفاض الأكسجين. (انظر **الإطار 10.33**)

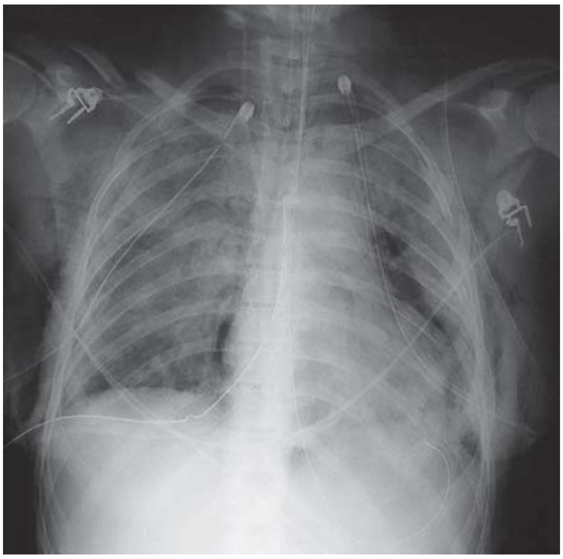
10.33 تحديد شدة متلازمة الضائقة التنفسية الحادة

يتم حساب شدة نقص الأكسجة في الدم باستخدام نسبة باسكال / FIO_2. هذا رقم محسوب باستخدام PaO_2 من قياس غازات الدم الشرياني مقسوما على جزء الأكسجين المستوحى (FiO_2)، معبراً عنه في صورة جزيئى).

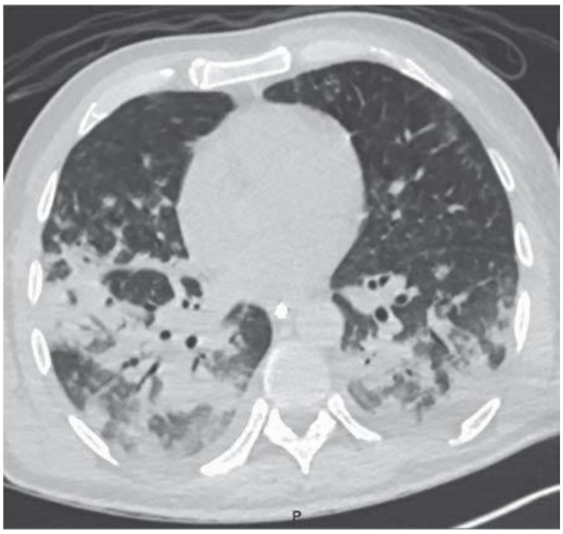
على سبيل المثال، مريض مع PaO_2 من 10 كيلو باسكال (75 مم زئبق) على 50 ٪ أكسجين، أي FiO_2 من 0.5، سيكون لها نسبة باسكال/ FiO_2 من 20 كيلو باسكال (150 مم زئبق). وسيعرف هذا على أنه متلازمة الضائقة التنفسية الحادة الشديدة، إذا استوفيت معايير برلين الأخرى (انظر **الإطار 10.32**). يجب أخذ جميع القياسات على الأقل 5 cmH2O من ضغط المجرى الهوائي الإيجابي المستمر (PEEP or CPAP).

- خفيف: 40–26. 6 كيلو باسكال (200–300 مم زئبق)
- معتدل: 13.3–26.6 كيلو باسكال (100–200 مم زئبق)
- شديد: 13.3 كيلو باسكال (100 مم زئبق).

(CPAP = continuous positive airway pressure; PEEP = positive end-expiratory pressure)



الشكل. **10.14** **تصوير الصدر بالأشعة السينية في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة**. ملاحظة يتسلل الرئة الثنائية، استرواح الصدر، وانتفاخ الرئة الجراحي، وكسور في الأضلاع، الترقوة اليمنى والكتف الأيسر.



الشكل. **10.15** **الأشعة المقطعية للصدر في مريض مصاب بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة الشديدة**. لاحظ أن الأمراضية موجود بشكل رئيسي في الأجزاء الظهرية (التابعة) من الرئة.

فشل الدورة الدموية الحاد (صدمة قلبية)

تعريف ومسببات الصدمة القلبية

يعرف بأنه نقص تدفق الدم بسبب عدم كفاية النتاج القلبي أو، من الناحية الرقمية، مؤشر القلب أقل من 2.2 لتر/دقيقة/ م^2

(انظر الإطار 10.42). في حين أن الصدمة القلبية هي أثر مشترك للعديد من الأمراض (مثل الإنتان، الحساسية المفرطة، النزيف)، الأسباب الرئيسية الهامة لفشل القلب الحاد أو الصدمة القلبية (الشكل 10.16) موصوفة هنا.

احتشاء العضلة القلبية:

في معظم الحالات، تكون الصدمة القلبية ناتجة عن ضعف البطين الأيسر. ومع ذلك، قد يكون أيضاً بسبب احتشاء البطين الأيمن، أو مجموعة متنوعة من المضاعفات الميكانيكية، بما في ذلك الدكاك (بسبب احتشاء وتمزق الجدار الحر) وعيب الحاجز البطيني المكتسب (بسبب احتشاء وتمزق الحاجز) والقلس التاجي الحاد (بسبب احتشاء أو تمزق العضلات الحليمية). يؤدي الخلل الانقباضي الحاد في عضلة القلب إلى انخفاض في النتاج القلبي وضغط الدم وضغط التروية التاجية. يؤدي الخلل الانبساطي إلى ارتفاع نهاية الضغط الانبساطي البطيني الأيسر واحتقان رئوي ووذمة، مما يؤدي إلى نقص تأكسج الدم الذي يؤدي إلى تفاقم نقص تروية عضلة القلب.

يتفاقم هذا بسبب تضيق الأوعية المحيطية. هذه العوامل تتحد لخلق حالة مثالية للصدمة القلبية (الشكل 10.17). انخفاض ضغط الدم، قلة البول، الهذيان والبرد، وتعرق الأطراف هي مظاهر انخفاض النتاج القلبي، في حين أن ضيق التنفس، ونقص الأكسجة، والزرقة، والتشققات الشهيقية في قواعد الرئة هي سمات نموذجية للوذمة الرئوية. إذا لزم الأمر، يمكن استخدام قثطرة سوان غانز لقياس ضغط الشريان الرئوي والناتج القلبي. يمكن استخدام هذه النتائج لتصنيف المرضى الذين يعانون من احتشاء إلى أربع مجموعات فرعية ديناميكية الدم (الإطار 10.34) واختيار العلاج وفقاً لذلك. في حالة الصدمة القلبية المرتبطة بالتهاب الشرايين التاجية الحاد، يجب إجراء التدخل التاجي الفوري عن طريق الجلد. قد تتعرض عضلة القلب القابلة للحياة لاحتشاء جديد بشكل سيئ لبضعة أيام ثم تتعافى. وتعرف هذه الظاهرة باسم انصعاق العضلة القلبية ويعني أن قصور القلب الحاد يجب معالجته بشكل مكثف لأن وظيفة القلب الكلية قد تتحسن لاحقاً.

10.34 احتشاء عضلة القلب الحاد: مجموعات فرعية ديناميكية الدم

نتاج القلب	وذمة رئوية	
	لا	نعم
طبيعي	تشخيص جيد ولا يتطلب أي علاج لفشل القلب.	بسبب ضعف البطين الأيسر المعتدل. علاج مع موسعات الأوعية ومدرات البول.
منخفض	بسبب ضعف البطين الأيمن أو ما يصاحب ذلك من نقص حجم الدم. إعطاء السوائل والنظر في قسطرة الشريان الرئوي لتوجيه العلاج.	احتشاء عضلة القلب واسعة النطاق وسوء التشخيص. ضع في اعتبارك مضخة البالون داخل الأبهر وموسعات الأوعية ومدرات البول وتقلص التقلص العضلي.

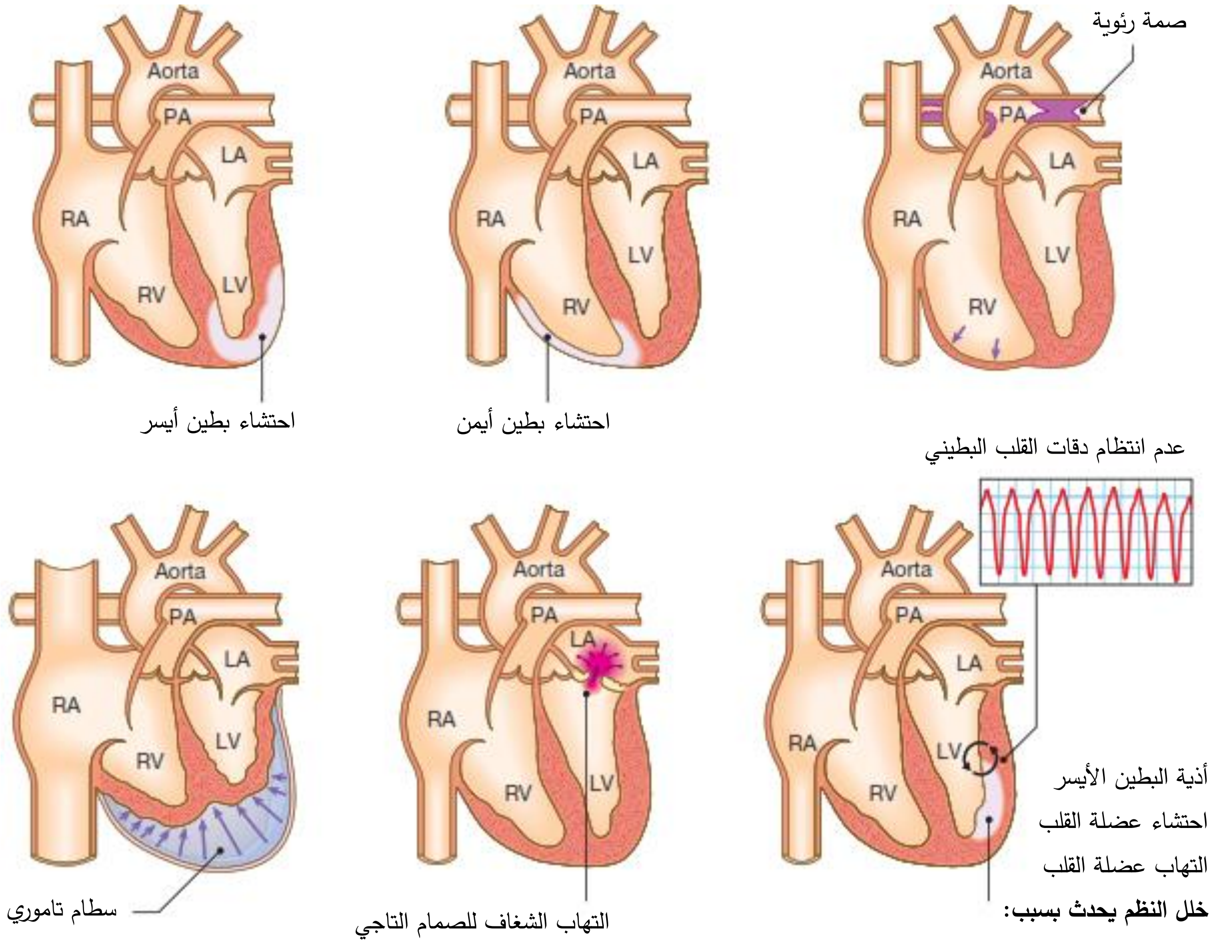
انسداد رئوي حاد:

قد يؤدي الالتهاب الرئوي الضخم إلى تعقيد تجلط الأوردة في الساق أو الحوض وعادة ما يظهر مع انهيار مفاجئ، وقد تمت مناقشة الصفات السريرية والعلاج في الفصل 17. قد يظهر تخطيط صدى القلب الموضوع بجانب السرير وجود البطين الأيسر الصغير المليء بالنشاط مع البطين الأيمن المتوسعة ومن الممكن أحيانا رؤية الجلطة في مجرى تدفق البطين الأيمن أو الشريان الرئوي الرئيسي.

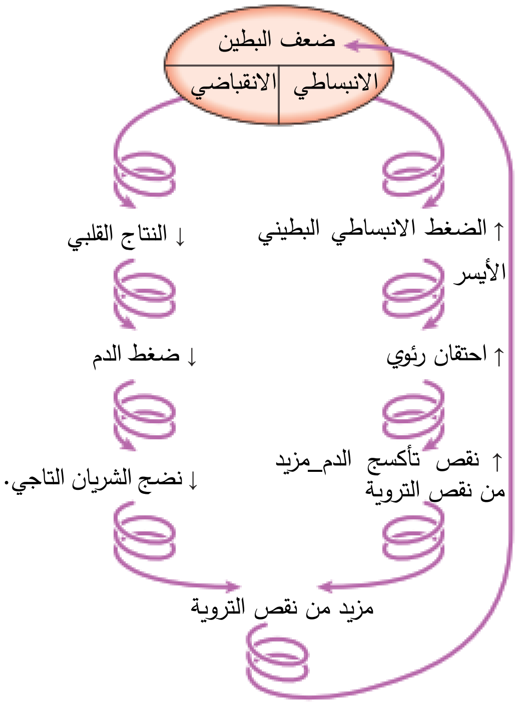
خلال الممارسة قد يكون من الصعب التمييز بين PE ضخمة من احتشاء البطين الأيمن على مخطط صدى القلب عبر الصدر وعادة ما يوفر تصوير الأوعية الرئوية بالأشعة المقطعية تشخيصا نهائياً.

أمراض الصمامات الحادة وتسلخ الأبهر واندحاس القلب:

يجب النظر في هذه الشروط في عرض غير مميز للصدمة، تتم مناقشة تشخيص وتدبير هذه الحالات في الفصل 16.


صمة رئوية
Aorta
PA
LA
RA
RV
LV
احتشاء بطين أيمن
احتشاء بطين أيسر
عدم انتظام دقات القلب البطيني
أذية البطين الأيسر
احتشاء عضلة القلب
التهاب عضلة القلب
خلل النظم يحدث بسبب:
التهاب الشغاف للصمام التاجي
سطام تاموري

الشكل. 10.16 بعض الأسباب الشائعة للصدمة القلبية


ضعف البطين
الانبساطي
الانقباضي
↑ الضغط الانبساطي البطيني الأيسر
↓ النتاج القلبي
↑ احتقان رئوي
↓ ضغط الدم
↑ نقص تأكسج الدم_مزيد من نقص التروية
↓ نضج الشريان التاجي.
مزيد من نقص التروية

الشكل. 10.17 دوامة الصدمة القلبية.

بعد السكتة القلبية

تتم مناقشة التدبير الأولي للسكتة القلبية في الفصل 16.

بعد عودة الدورة الدموية العفوية (ROSC)، فإن غالبية الناجين من السكتة القلبية يحتاجون إلى فترة من الوقت في العناية المركزة لتحقيق الاستقرار الفيزيولوجي وتحديد وتدبير السبب الكامن وراء السكتة، وتحسين الانعاش العصبي.

التدبير الحاد

يجب الحفاظ على متوسط ضغط شرياني أكبر من 70 مم زئبق لتحسين التروية الدماغية. تكون الصدمة شائعة في أعقاب استعادة الدورة الدموية العفوية وتحدث بسبب مجموعة من الحالات الأساسية التي تؤدي إلى توقف القلب المفاجئ الصاعق وحالة توسع الأوعية بعد التوقف. قد تكون هناك حاجة للدعم باستخدام الإينوتروبات التي تزيد قوة الانقباض، ومقبضات الأوعية وأحيانًا الدعم الميكانيكي بواسطة مضخة

بالون داخل الأبهر أو جهاز الأكسجة الغشائية الخارجي ECMO الوريدي الشرياني. تم وصف التداخلات القلبية المحددة واستطباباتها في **الفصل 16**. وترد الأهداف الفيزيولوجية الأخرى في **الإطار 10.35**.

الإنذار

من الصعب للغاية توقع أي المرضى لن يتعافوا من الأذية الدماغية التي لحقت بهم في وقت توقف القلب المفاجئ. تشير بعض المظاهر إلى أن النتيجة ستكون سيئة: على سبيل المثال، غياب منعكسات الحدقة والقرنية، وغياب الاستجابة الحركية والارتعاش الرمعي المستمر.

10.35 الأهداف الفيزيولوجية عقب استعادة الدورة الدموية العفوية.

- تدبير درجة الحرارة: تسهيل المحافظة على درجة حرارة ٣٦°مئوية وتجنّب الحمّى باستخدام بطّانية تبريد. يجب أن يستمر هذا لمدة ٧٢ ساعة. يمكن أن تتطلّب المرخيات العضلية للوقاية من الارتعاش.
- تدبير ضغط الدم: الهدف هو متوسط ضغط شرياني على الأقل ٧٠ مم زئبقي وضغط دم انقباضي > ١٢٠ ملم زئبقي.
- ضبط الغلوكوز: ضبط الغلوكوز إلى 6–10 ملمول/لتر (١٠٨–١٨٠ملغرام/ديسيلتر).
- Co2 الطبيعي (٤.٥–٦ كيلو باسكال، ٣٣–٤٥ مم زئبقي) وإشباع الأكسجين (٩٤–٩٨%). تجنّب كلاً من نقص الأكسجة وفرط الأكسجة.

يتم عرض أدوات للمساعدة في التنبؤ بالإنذار بعد توقف القلب المفاجئ في **الإطار 10.36**. يجب على الطبيب، حيثما أمكن، تأخير الإنذار حتى اكتمال 72 ساعة من تدبير درجة الحرارة المستهدفة. يعد الغياب ثنائي الجانب للشوكة "20N" على الجهد الحسي الجسدي المستثار هو الاختبار الأكثر تحديدًا للتنبؤ بالأذية الدماغية غير القابلة للعلاج. تمّ إجراء هذا الاختبار عن طريق توجيه نبضة كهربائية على العصب المحيطي وتسجيل النبضات الكهربائية المقاسة بواسطة إلكترودات على فروة الرأس المغطية لجزء الدماغ المتوقع أن يتلقى النبضات. في حال عدم توفر ذلك، فإن تحديد الإنذار بالاعتماد على جميع المعلومات الأخرى المتاحة، والرغبات المُدرَكة فيما يتعلق بمستوى الإعاقة التي سيكون الفرد على استعداد لقبولها، ينبغي أن يسمح باتخاذ قرار بشأن العلاج المستمر. في حال وجود شك، يجب إعطاء مزيد من الوقت للسماح بتقييم التعافي العصبي.

10.36 تحديد الإنذار بعد توقف القلب المفاجئ: منبئات التعافي العصبي السيء.

المشاكل المتواجدة

- قصور الأعضاء المتعدد.
- أمراض مرافقة هامة.

سريرياً

- رمع عضلي معمّم ومستمر.
- غياب منعكسات الحدقة والقرنية.
- استجابة حركية ضعيفة (غياب الاستجابة أو استجابة انبساطية).

الكيمياء الحيوية

- إنزيم إينولاز النوعيّ للعصبون > ٣٣ ميكرو غرام/ ديسيلتر

الأشعة

- يظهر الـ CT: فقدان التمايز الرمادي الأبيض
- سبب بؤري أو نتيجة لتوقف القلب المفاجئ، مثلاً: النزف تحت العنكبوتي.

الفيزيولوجيا الكهربائية

- قد تقترح أشكال ال EEG الأذية الدماغية.
- الجهود المستثارة الحركية الحسية_غياب ثنائي الجانب لشوكة N20 (مسجلة من إلكترودات فروة الرأس من نبضة كهربائية جلدية فوق العصب الناصف).

أسباب أخرى لقصور الأعضاء المتعدد

كما نوقش سابقًا، يعد الإنتان هو السبب الأكثر شيوعًا لقصور الأعضاء المتعدد. ومع ذلك، فإن قصور الأعضاء المتعدد الناتج عن ضعف عضو واحد، مثل القصور القلبي، القصور الكبدي، القصور الكلوي، القصور التنفسي، أمر شائع أيضًا. تتجاوز أذية الأعضاء المتعددة في هذه العمليات المرضية

الضرر الكيميائي الحيوي المباشر ونقص الأكسجة الناتج عن خلل وظيفي في العضو الأساسي. ربما يعكس مسارات الإشارات الخلوية وإطلاق السموم الجهازية الأخرى من قبل العضو المصاب بالقصور، والتي يشار إليها باسم تداخل الإشارات الخاص بالأعضاء. يمكن أن يحدث قصور الأعضاء المتعدد أيضًا بسبب أذية فسيولوجية تدمر مجموعة واسعة من الخلايا في أعضاء مختلفة، بما في ذلك السموم من مصادر خارجية مثل زعاف الحشرات ومن مصادر داخلية مثل الميوجلوبين في انحلال العضلات المخططة الهيكلية. يمكن أيضًا أن يكون سبب قصور الأعضاء المتعدد هو أذية فيزيائية عميقة للخلايا مثل الإشعاع النووي أو التعرض للحرارة أو الرضوض القوية.

طب العناية الحرجة

قرارات حول قبول العناية المركزة

نادرًا ما يكون كونك مريضًا في العناية المركزة تجربة ممتعة. عادة ما تكون التداخلات مؤلمة أما فقدان الحريات التي يتم اعتبارها عادة كأمر مسلم به فقد يكون مدمراً. في حين أن الكثير من التجارب الحسية والعاطفية غير السارة يمكن تعديلها من خلال رعاية عالية الجودة وتسكين الألم، إلا أن هناك قضية مهمة مفادها أنه أخلاقياً لا يتم قبول المريض في العناية المركزة إلا إذا كان سيستفيد منها. يجب أن يكون هناك أمل واقعي في أن يستعيد المريض نوعية الحياة التي تستحق الألم والمعاناة التي سيعيشها في العناية المركزة. قلة من المرضى قادرون على فهم معنى أن تكون في حالة حرجة بشكل كامل، لذلك يجب على الطبيب أن يوجه عملية تحديد من يجب قبوله في العناية المركزة. قد يكون اختيار المستوى المناسب من التداخل لمريضٍ ما أمراً صعباً للغاية. يجب أن تتضمن عملية اتخاذ القرار تقييماً لاحتمالية انعكاس المرض، وحجم التداخلات المطلوبة، والمستوى الأساسي للضعف، والمعتقدات الشخصية ورغبات المريض (التي يتم التعبير عنها بشكل عام من خلال أقرب أقربائهم). مع تحسن التكنولوجيا والعلوم، يمكن الآن دعم الحالات التي كانت تُعتبر سابقًا على قيد نهاية العمر ويمكن إطالة العمر الافتراضي إلى حد كبير (**الإطار 10.37**). هناك العديد من الأمثلة البارزة لأفراد تلقوا رعاية مركزة، ولكن قد يكون المشاهد قد اعتبر أن العلاج غير مجدٍ بسبب الضعف أو الاعتلال المشترك أو الإصابة العصبية العميقة. ستشكل مثل هذه الحالات، جزئيًا، وجهات نظر وتوقعات المجتمع، ومن غير المرجح أن يصبح اتخاذ القرارات في هذا المجال أسهل. بعض التقنيات المقترحة للمساعدة في صنع القرار مدرجة في **الإطار 10.38**.

10.37 المرض الحرج في سياق الحالات الخَلْقية.

- البقاء على قيد الحياة لفترة أطول: هناك العديد من الحالات الخلقية التي كانت، في الماضي، قاتلة في مرحلة الطفولة، ولكن الآن يبقى المرضى على قيد الحياة حتى سن البلوغ. يمكن أن يكون صنع القرار صعبًا عندما يكون المراهق يعاني من ضعف القدرة على اتخاذ القرار .
- وجهات نظر الوالدين: في مثل هذه الظروف، تصبح آراء الوالد أو الوصي القانوني ذات أولوية.
- أهداف الرعاية: غالباً ما يسمح التفسير التفصيلي لما هو قابل للتحقيق وما لا يمكن تحقيقه في العناية المركزة بتحويل اتجاه الرعاية إلى المسكنات عندما يكون متوسط العمر المتوقع ضعيفًا ونوعية الحياة متدهورة بشدة.
- اتخاذ القرار : قد تتطلب مثل هذه المحادثات مشاركة من خبراء في الحالات الخلقية للمريض، ويجب تشجيع اتخاذ القرار المتقدم فيما يتعلق بقبول وحدة العناية المركزة كلما شعر المرضى وعائلاتهم بأنهم قادرون على مناقشة مثل هذه القضايا.

10.38 تقنيات تحسين عملية اتخاذ القرار بشأن القبول.

- التصرف دائمًا لصالح المريض: التأثيرات الخارجية موجودة بشكل شائع ولكن يجب أن تكون ذات أهمية ثانوية فقط.
- تعظيم قدرة المريض: حيثما كان ذلك ممكنًا، يجب أن يشارك المريض في مناقشة حالة الشدة والإنعاش. التواصل بشكل صريح وصادق مع أقرباء المريض: عند توصيل النتائج المحتملة، من الأفضل استخدام التكرارات الطبيعية بدلاً من النسب المئوية. على سبيل المثال، "إذا كان لدينا 100 مريض يعانون من نفس مرض والدتك، فإن 10 فقط سيبقون على قيد الحياة" يسهل على معظم الناس فهمها أكثر من قولك "هناك احتمال بنسبة 90% للوفاة".
- توصل إلى اتفاق متبادل مع أقرباء المريض: من النادر أن يكون هناك خلاف بين الأطباء والعائلة، وفي معظم الحالات يكون المسار الأنسب للعمل واضحًا.
- ابحث عن آراء إضافية: سيقدم الأطباء الآخرون المشاركون في رعاية المريض مساهمة مفيدة. يجب أن يتم تخطئة الافتراض الأساسي في جانب اشتداد المرض حيث يكون مسار العمل الأنسب غير واضح. في حال وجود اختلاف غير قابل للحل في الرأي، قد تكون هناك حاجة لعملية وساطة أو حكم محكمة لاتخاذ القرار النهائي. لحسن الحظ، هذا أمر نادر الحدوث.
- التخطيط مسبقًا: التخطيط المسبق في الأمراض المزمنة والمتفاقمة يمكن أن يجعل القرار أسهل. تستخدم بعض المرافق الصحية نموذج شدة، والذي يحدد التداخلات التي يجب تقديمها أو التي يقبلها المريض. يمكن أن يكون هذا مفيدًا لأن القرار الثنائي بشأن الإنعاش أو عدم الإنعاش يفشل في حساب ترتيب التداخلات التي يمكن إجراؤها قبل حدوث توقف القلب.

استقرار وتأسيس دعم العضو

من أجل استقرار حالة المريض الحرجة، يجب تصحيح المشكلة الأساسية في أسرع وقت ممكن: على سبيل المثال، السيطرة على مصدر إنتان الدم والسيطرة على مكان النزيف في حالة النزف.

من الواضح أن الإنعاش الفوري وتحديد أولويات سلامة المريض أمران مهمان، ولكن لا يوجد سوى دور محدود لـ "تحسين" المريض إذا كانت هذه الإجراءات قد تؤخر بشكل كبير علاجًا حاسماً، مثل فتح البطن في حالة ثقب في الأحشاء. في بعض الحالات، لا يكون العلاج النهائي واضحًا بسهولة أو تستغرق العلاجات وقتًا حتى يكون لها تأثيرها الكامل. في هذه الحالات، يصبح الدعم الكافي للعضو لتحقيق الاستقرار للمريض أثناء تقديم العلاج هو الهدف الرئيسي للرعاية.

الدعم التنفسي

الدعم التنفسي غير الغازي

يشكل الدعم التنفسي غير الغازي جسرًا بين أجهزة توصيل الأكسجين البسيط والتهوية الغازِيَة. يمكن استخدامه في المرضى الذين يعانون من ضائقة تنفسية ولكن ليس لديهم استطباب للتهوية الغازية، أو في أولئك الذين لا يلائمهم التنبيب والتهوية لأسباب صحية مزمنة.

يجب أن يكون المرضى متعاونين، وقادرين على حماية مجرى الهواء لديهم، ولديهم القدرة على التنفس بشكل عفوي والسعال بشكل فعال. يجب على الأطباء تجنب استخدام الدعم التنفسي غير الغازي لإطالة أمد عملية الاحتضار في الحالات غير القابلة للعكس مثل مرض الرئة في مرحلته النهائية. وبالمثل، يجب أن يؤدي الفشل في الاستجابة للعلاج أو حدوث مزيد من التدهور إلى اتخاذ قرار بشأن التنبيب، حيث يرتبط تأخير التهوية الغازية في هذا السياق بنتائج أسوأ.

القُنَيّات الأنفية عالية التدفّق

قنيات الأنف عالية التدفق (HFNCs) عبارة عن أجهزة توفر تدفقات غازية عالية جدًا من الأكسجين والهواء الرطبين بالكامل. وتوفر مزايا مميزة عن التهوية غير الغازية (NIV) في مرضى محدّدين، وخاصة أولئك الذين يعانون من قصور الجهاز التنفسي من النمط الأول type1 (وخاصة ذات الرئة) الذين لم يصلوا إلى استطباب للتهوية الغازية. وتسمح براحة المريض وزيادة طرد البلغم مع توفير درجة معينة من ضغط نهاية زفير إيجابي (PEEP) وتركيز أكسجين عالٍ يمكن معايرته حسب SO_2.

التهوية بالضغط الإيجابي المستمر

يتضمن العلاج بتهوية الضغط الإيجابي المستمر تطبيق ضغط إيجابي مستمر في مجرى الهواء (CPAP) طوال دورة تنفس المريض، عادةً 5– 10 سم H_2O. يساعد على تجنيد الحويصلات المنخمصة ويمكن أن يعزز تنظيف السائل السنخي. إنه فعال بشكل خاص في علاج انخماص الرئة (الذي قد يكون بعد الجراحة) والوذمة الرئوية. يستخدم جهازًا أبسط من جهاز ال NIV ولكنه –بخلاف ذلك– لا يقدم أي فائدة مباشرة أكثر منه.

التهوية غير الغازية أو التهوية ثنائية المستوى

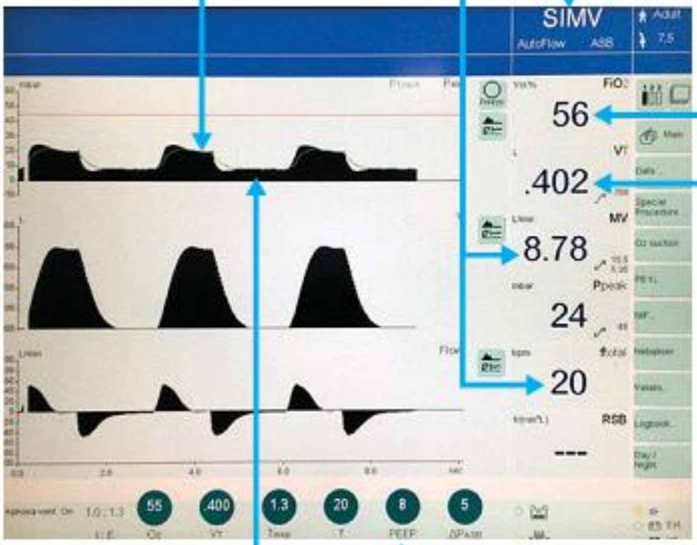
يوفر NIV دعمًا للتنفس من خلال قناع أنف أو وجه ضيق. يمكن توصيله باستخدام جهاز تهوية توربيني بسيط ثنائي المستوى (BiPAP)، أو جهاز تهوية للعناية المركزة. يمكن لهذه الآلات أن تولد ضغطًا عند مستوى أعلى (حوالي 15– 25 سمH_2O) للشهيق وضغطًا أقل (عادة 4–10 سم H_2O) للسماح بالزفير. قد تكون التهوية إرادية (محرّضة بواسطة أنفاس المريض) أو موقوتة (تحدث بتكرار معيّن). يتم تحمل الأنظمة التي تتزامن مع جهود المريض بشكل أفضل وتميل إلى أن تكون أكثر فعالية في القصور التنفسي. يتم استخدام الأنفاس الموقوتة للمرضى الذين يعانون من انقطاع النفس المركزي. NIV هو علاج الخط الأول في المرضى الذين يعانون من القصور التنفسي من النمط الثاني 2type الثانوي لتفاقم حاد لداء الانسداد الرئوي المزمن لأنه يقلل من عمل التنفس ويخفض العبء عن الحجاب الحاجز، مما يسمح له باستعادة قوته. كما أنه مفيد في الوذمة الرئوية، ومتلازمات نقص التهوية الناتجة عن السمنة وبعض الاضطرابات العصبية والعضلية. يجب أن يتم البدء به مبكرًا، خاصةً عند وجود حماض تنفسي حاد ثانوي لفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم. يمكن أيضًا استخدام NIV لدعم مرضى محددين، الذين يعانون من فرط ثنائي أكسيد الكربون الثانوي لذات الرئة، أو أثناء الفطام من التهوية الغازية، ولكن فعاليتها في هذه السياقات أقل تأكيدًا؛ ربما يكون التنبيب المبكر أو إعادة التنبيب أكثر فائدة.

التنبيب والتهوية بالضغط الإيجابي المتقطع

إن السيطرة على الجهاز التنفسي في مريض في حالة حرجة هي واحدة من أكثر الفترات أهمية وخطورة في رحلة المريض. الحوادث الخطيرة شائعة لأن المريض غالبًا ما يكون منهكاً ويتدهور بسرعة. تتفاقم احتمالية حدوث وهط القلب والأوعية الدموية بسبب الأدوية المؤثرة في التقلص العضلي والموسعات الوعائية المستخدمة في التخدير، وفترة انقطاع التنفس المطلوبة لتسهيل التنبيب (**الإطار 10.39**). تتمثل الأهداف الرئيسية للتهوية بالضغط الإيجابي المتقطع (IPPV) في تجنب نقص تأكسج الدم الحاد وفرط ثنائي أكسيد الكربون مع تقليل الضرر الذي يلحق بالحويصلات الهوائية وتشجيع المريض على التنفس تلقائيًا بمجرد أن يكون ذلك آمنًا. يعتمد تحديد العناصر الحرجة على حالة كل مريض. على سبيل المثال، سيكون لدى المريض الذي يعاني من ارتفاع في الضغط داخل القحف استطباب قوي لسوائية ثنائي أكسيد الكربون في الدم (لأن فرط ثنائي أكسيد الكربون يزيد من الضغط داخل القحف). لسوء الحظ، فإن تحقيق الكميات الدقيقة المطلوبة للحفاظ على سوائية ثنائي أكسيد الكربون في حد ذاته يمكن أن يكون ضارًا بالرئتين.

10.39 تحسين السلامة أثناء التنبيب.

- التداخل المبكر في سير المرض (عندما يصبح واضحاً أنّ مسار المرض في تدهور).
- استخدام تقنية ثابتة للتخدير: جرعات منخفضة من العوامل المهدئة والعوامل الشالّة سريعة التأثير.
- تذكر أنه يجب أن يتم إجراء التنبيب من قبل الشخص الأكثر خبرة.
- استخدام تقنيات الأكسجة والتهوية في الفترة ما حول التنبيب، على سبيل المثال: الحفاظ على التهوية غير الغازية الموضعية من أجل الأكسجة السابقة، وترك قنيات الأنف عالية التدفق قيد التشغيل لعملية التنبيب، واستخدام منظار الحنجرة بالفيديو في التنبيب المتوقع أن يكون صعباً.



معدل التنفس وحجم الدقيقة

يعتمد على حجم الدقيقة المطلوبة لتحقيق pco2 المطلوب. وفيما إذا كان المريض يتنفس عفوياً. المعدلات عادة 20–30 نفس /الدقيقة

ضغط الهضبة

ضغط مجرى الهواء أثناء الشهيق. إن الحفاظ على ضغط الهضبة منخفضاً قدر الإمكان أعلى ال peep هو الاستراتيجية الأكثر حماية للرئتين

وضع التهوية

إلزامي، عفوي، أو إلزامي مع القدرة على اخذ نفس عفوي (كما هو موضح)

الإشباع الأكسجيني

جزء من الأكسجين المشبع. يعاير هذا عادة ليستهدف الإشباع الأكسجيني بحدود 92–95%

الحجم الزفيري

يهدف عادةً ليكون 6 مل /كغ من وزن الجسم المتوقع (pBW)

التمثيل البياني لمدة الضغط

التمثيل البياني لحجم الوقت

التمثيل البياني للتدفق

ضغط الزفير النهائي الإيجابي PEEP

الضغط داخل الجهاز التنفسي أثناء الزفير، عادة 5- 15سم H2o. غالباً ما تحسن المستويات الأعلى ل PEEP الأكسجة ولكنها تضغط على القلب الأيمن (لأنها تصعب ضخ الدم عبر الدورة الرئوية)

الشكل. 10.18 **الإعدادات التي يجب مراعاتها عند بدء التهوية الميكانيكية.**

أشكال أجهزة التهوية

بعد التنبيب، يعاني معظم المرضى من الشلل بسبب ارتخاء العضلات. وبالتالي، فإن التهوية الإلزامية مطلوبة لفترة متغيرة، اعتمادًا على شدة إصابة الرئة، وعملية سير المرض الأساسية والحالة العامة للمريض. تعني التهوية الإلزامية أن جهاز التنفس الصناعي سيقدم متغيرات محددة (إما حجم تيّاري محدد أو ضغط شهيقي محدد)، بغض النظر عن جهد المريض. يمكن للطبيب أن يختار دعم إضافي لجهود المريض بين الأنفاس الإلزامية مع دعم الضغط. وهذا يتطلب جهدًا كافيًا من المريض لتحريض جهاز التهوية لإعطاء نفس متزامن، في الوقت المناسب مع تهوية المريض الخاصة. تظهر المتغيّرات الأخرى التي يجب مراعاتها عند استخدام التهوية الميكانيكية في الشكل 10.18. عندما يتعافى المريض، أو إذا كانت إصابة الرئة التي تستلزم التنبيب ليست شديدة، تبدأ فترات التنفس التلقائي مع دعم الضغط. بينما يُفضل التنفس التلقائي على أشكال التهوية الإلزامية، إلا أن قوى جهد المريض يمكن أن تؤدي إلى تفاقم إصابة الرئة في المرضى الذين يعانون من أذية شديدة في الرئتين. لذلك، من المهم أن يُسمح للمريض بالتنفس بطريقة مخطط لها ومنضبطة.

إصابة الرئة التي يسببها جهاز التهوية *VILI*

يتسبب كل نفس ذي ضغط إيجابي في حدوث انتفاخ دوري للحويصلات الهوائية يتبعه انكماش. يحدث الضرر الناتج للحويصلات الهوائية من خلال عدة آليات ممكنة:

- القوى النافخة من الحجم التياري وهو حجم الهواء في كل تنفس–، والتي تسمى "الرض الحجمي".
- الضغط المستخدم لنفخ الرئة، والمشار إليه باسم "الرض الضغطي".
- انخماص الحويصلات الهوائية في نهاية الزفير، يسمى "الرض الانخماصي".
- إطلاق السيتوكينات الالتهابية استجابة للانتفاخ الدوري، يسمى "الرض الحيوي".

عتبة التهوية الضارة فريدة لكل مريض. قد لا تتسبب ضغوط وأحجام جهاز التهوية المعتدلة المستخدمة لتهوية الرئتين السليمتين في إصابة الرئة المُحدثة بجهاز التهوية (VILI)، ولكن قد تتسبب نفس الإعدادات في حدوث VILI كبيرة إذا تم تطبيقها على مريض لديه رئتين متضررتين بالفعل من مرض آخر. تشمل الاستراتيجيات التي قد تقلل من حدوث وشدة VILI ما يلي:

- الفرط المسموح به لثنائي أكسيد الكربون في الدم. في غالبية المرضى الذين يخضعون للتهوية بسبب القصور التنفسي، يفضل تحمل درجات معتدلة من فرط ثنائي أكسيد الكربون بدلاً من السعي للوصول إلى غازات الدم الطبيعية على حساب حدوث VILI. على سبيل المثال، في مريض يعاني من قصور تنفسي معزول، قد يختار الطبيب تحمل $PaCO_2$ لما يصل إلى 10 كيلو باسكال (75 ملم زئبق)، بشرط أن يكون $H^+ < 63$ نانومول / لتر ($pH > 7.2$).
- تهوية "الرئة المفتوحة". الحفاظ على ضغط إيجابي داخل المجرى الهوائي في نهاية الزفير يمنع الرض الانخماصي. يمكن أن يؤدي استخدام الأحجام التيارية المنخفضة والمستويات الأعلى من PEEP (الشكل **10.18**) ومناورات التجنيد (فترات قصيرة متفرقة من ضغوط المجرى الهوائي العالية المستمرة لفتح الحويصلات الهوائية المنخمصة) إلى تقليل حدوث VILI.
- شلّ المريض عندما يكون القصور التنفسي شديدًا، قد يؤدي جهد المريض إلى تفاقم VILI. يمكن استخدام تسريب لمرخيات عضلية لتخفيف خلل التزامن مع جهاز التهوية.

دعم الجهاز التنفسي المتقدم

تهوية تحرير ضغط مجرى الهواء

تهوية تحرير ضغط مجرى الهواء (APRV) هي طريقة تهوية تطيل وقت الشهيق إلى أقصى الحدود، مع فترة زمنية قصيرة جدًا للزفير. يعتمد على الحركة العفوية للحجاب الحاجز من جهد المريض لتسهيل خلط الغاز داخل الجهاز التنفسي خلال فترة طويلة في شهيق كامل. تليها فترة قصيرة جدًا من الضغط المنخفض للسماح بزفير سلبي. ومع ذلك، لم يتم إثبات تفوقه على طرق التهوية التقليدية، ولكن قد يكون له دور في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS المعتدلة إلى الشديدة.

وضعية الاستلقاء على البطن

في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة، تفقد الأجزاء الخلفية من الرئة المجالات الهوائية بسبب الانخماص والنضحة الالتهابية. من خلال وضع المرضى على الجبهة، يتغير شكل توزع السوائل داخل الرئة، ويتم تحسين تلاؤم التهوية والتروية. يستخدم هذا لتعزيز الأكسجة في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة المعتدلة إلى الشديدة، وقد يكون له بعض التأثيرات المعدلة للمرض حيث يتم تغيير المناطق المتأثرة من الرئة بشكل دوري. على الرغم من وجود مخاطر متعلقة بتقديم خدمات التمريض للمريض في وضعية الاستلقاء على البطن، إلا أنه أصبح علاجًا واسع الانتشار. عادة ما يتم وضع المرضى في وضعية الاستلقاء على البطن لمدة 12–24 ساعة ثم يتم تدويرهم مرة أخرى إلى وضع الاستلقاء على الظهر لفترة مماثلة. تستمر هذه الدورة حتى يظهر دليل على تعافي إصابة الرئة.

الدعم التنفسي خارج الجسم

في بعض الأحيان، على الرغم من التهوية الغازية المثلى، لا يمكن الحفاظ على الأوكسجين الكافي أو منع الحماض التنفسي العميق. عندما يكون لدى المريض سبب قابل للعكس للقصور التنفسي (أو يكون متلقيًا محتملاً لزراعة الرئة) وتكون

التسهيلات متاحة، ينبغي النظر في الدعم التنفسي خارج الجسم.

الأكسجة الغشائية الخارجية الوريدية الوريدية

في الأكسجة الغشائية الوريدية خارج الجسم (V V ECMO)، يتم إدخال كانيولا وريدية مركزية ذات قياس كبير في الوريد الأجوف العلوي (SVC) و/ أو الوريد الأجوف السفلي (IVC) عبر الأوردة الفخذية أو الوداجية، ويتم إدخالها بتوجيه الأمواج فوق الصوتية أو بالمنظار (الشكل 10.19). ثم يتم ضخ الدم الوريدي من خلال جهاز أكسجة غشائي. يحتوي هذا الجهاز على الآلاف من أنابيب السيليكون الدقيقة مع غاز الأكسجين / الهواء على الجانب الآخر من الأنابيب (الغشاء). هذا يسهل مرور الأكسجين إلى الدم وانتشار ثاني أكسيد الكربون عبر الغشاء، حيث يتم إزالته عن طريق التدفق المستمر للغاز (غاز التنظيف). ثم يعود الدم المؤكسج إلى الأذين الأيمن، حيث يتدفق عبر الرئتين كما هو الحال في الحالة الفسيولوجية. هذا يعني أنه حتى لو كانت الرئتان لا تساهمان في الأكسجة أو إزالة ثاني أكسيد الكربون، يمكن للمريض أن يظل مؤكسجًا جيدًا وسويًا من حيث مستوى ثنائي أكسيد الكربون في دمه.

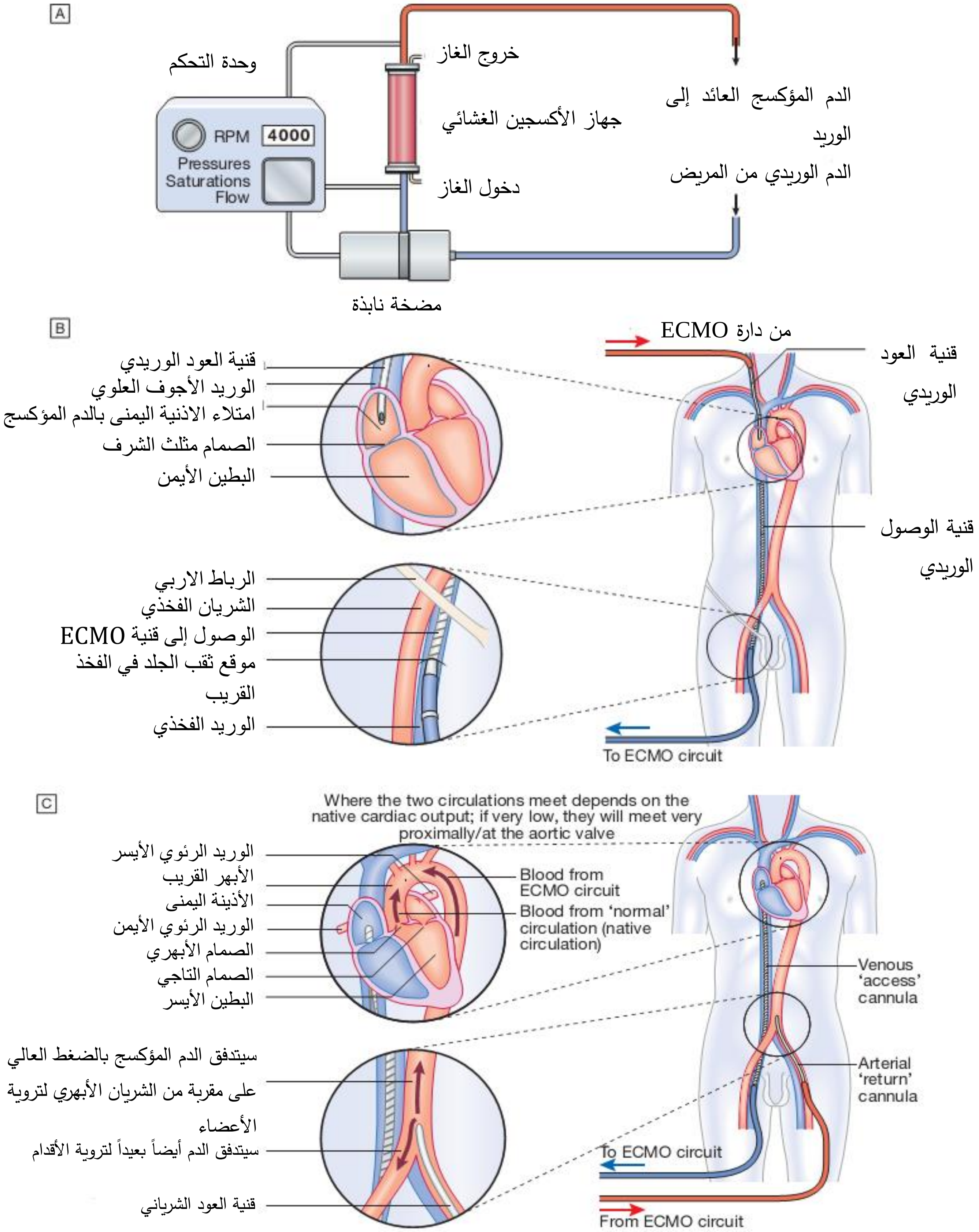
إزالة ثاني أكسيد الكربون خارج الجسم

في بعض المرضى يمكن الحفاظ على الأكسجين، ولكن هناك زيادة في ثنائي أكسيد الكربون المقاوم للحرارة. كما تتوفر أجهزة تقوم بإزالة ثنائي أكسيد الكربون بمعدل تدفق دموي أقل بكثير من VV ECMO. وبالتالي فإن القنيات الوريدية الأصغر تكون على غرار تلك المستخدمة في الغسيل الكلوي. كما يمكن أن يكون غسيل الكلى بثنائي أكسيد الكربون ذو تأثير كافي. يمكن أن يكون ذلك مفيداً لدى المرضى الذين لديهم ذلك ضروري (مثل اولئك الذين لديهم ارتفاع في ICP). أو أولئك الذين يعانون من فرط ثنائي أكسيد الكربون المقاوم للحرارة مع أكسجين كافي. بالإضافة لذلك، يمكن استخدام إزالة ثاني أكسيد الكربون خارج الجسم في تقليل حجم الدقيقة المطلوبة. وهي استراتيجية مفيدة في حماية الرئتين من VILI أو تسهيل نزع الأنبوب المبكر.

الدعم القلبي الوعائي

الإنعاش الأولي

يمكن أن يقدم التقييم الموجز عادة معلومات كافية لتحديد ما إذا كان المريض معرضًا لخطر كبير لتوقف قلب وشيك. إذا كان المريض يعاني من شحوب أو إرهاق ولا يوجد لديه نبض مجسوس كعبري أو عضدي، فيجب أن يستمر العلاج كما هو موصوف في الفصل 16. في الصدمة التأقية، أو الصدمة غير المتمايزة في حالة ما قريبة من توقف القلب، جرعة واحدة من الأدرينالين العضلي (الإبينيفرين) 0.5 مجم (0.5 مل من 1: 1000) يمكن أن تكون منقذةً للحياة. إذا توفرت الخبرة، فإن جرعة صغيرة من الأدرينالين في الوريد يمكن أن تؤخر السكتة القلبية لفترة كافية لتحديد سبب الصدمة واتخاذ تدابير داعمة أخرى؛ ستكون الجرعة المقترحة 50 ميكروغرام (0.5 مل من 1: 10000). إذا اعتبر النزف محتملاً، فيجب تفعيل منبه "النزيف الكبير"، مما يسهل الوصول السريع إلى كميات كبيرة من الدم ومشتقاته. يظهر تصنيف أنواع الصدمة في الإطار 10.40. يعد الوصول الوريدي لتطبيق الأدوية والسوائل أمرًا حيويًا ولكنه صعب في كثير من الأحيان في المرضى الحرجين. مطلوب كانيولا كبيرة القياس لتطبيق السوائل السريع. في الحالات القصوى، يمكن إدخال الكانيولا في الوريد الوداجي الظاهر، غالبًا ما يكون بارزًا في حالات النتاج القلبي المنخفض ويمكن رؤيته بسهولة على الجانب الوحشي للرقبة. يؤدي سدّ الوريد بعيدًا بالضغط عليه بالإصبع إلى تسهيل عملية إدخال الكانيولا، ولكن يجب الحرص على إبقائها عالية في الرقبة لتجنب إحداث استرواح صدر. يمكن إنشاء منافذ داخل عظمية أو وريدية مركزية إذا لم تكن هناك أوردة محيطية مرئية. يمكن أن توفر الأمواج فوق الصوتية المساعدة في إدخال الكانيولا الوريدية بشكل سريع وآمن.


A
وحدة التحكم
RPM
4000
Pressures
Saturations
Flow
خروج الغاز
جهاز الأكسجين الغشائي
دخول الغاز
الدم المؤكسج العائد إلى الوريد
الدم الوريدي من المريض
مضخة نابذة
B
قنية العود الوريدي
الوريد الأجوف العلوي
امتلاء الاذنية اليمنى بالدم المؤكسج
الصمام مثلث الشرف
البطين الأيمن
الرباط الاربي
الشريان الفخذي
الوصول إلى قنية ECMO
موقع ثقب الجلد في الفخذ القريب
الوريد الفخذي
من دارة ECMO
قنية العود الوريدي
قنية الوصول الوريدي
To ECMO circuit
C
Where the two circulations meet depends on the native cardiac output; if very low, they will meet very proximally/at the aortic valve
الوريد الرئوي الأيسر
الأبهر القريب
الأذينة اليمنى
الوريد الرئوي الأيمن
الصمام الأبهري
الصمام التاجي
البطين الأيسر
Blood from ECMO circuit
Blood from 'normal' circulation (native circulation)
سيتدفق الدم المؤكسج بالضغط العالي على مقربة من الشريان الأبهري لتروية الأعضاء
سيتدفق الدم أيضاً بعيداً لتروية الأقدام
قنية العود الشرياني
Venous 'access' cannula
Arterial 'return' cannula
To ECMO circuit
From ECMO circuit

الشكل 10.19. **مبادئ الأكسجة الغشائية خارج الجسم (*ECMO*)**. *A*، حلقة *ECMO* الأساسية، شرياني وريدي (*VA*) و وريدي وريدي (*VV*). *B*، مثال عن حلقة *ECMO* الوريدي الوريدي. *C*، مثال عن حلقة *ECMO* الوريدي الشرياني.

تتوفر أجهزة التسريب السريع على نطاق واسع ويجب استخدامها لتسريب السوائل الدافئة الخالية من الهواء والدم.

10.40. أنواع الصدمة

النوع	الوصف
ناقصة الحجم	قد تكون نزفية أو غير نزفية في حالات مثل: حالة فرط سكر الدم والحروق
قلبية المنشأ	تم وصفها
الانسدادية	إعاقة تدفق الدم عن الدوران مثل: الصمة الرئوية الكبيرة، الاندحاس القلبي، الاسترواح الصدري الضاغط
الإنتانية	تم وصفها
التأقية	توسع وعائي غير ملائم محرَّ بمستأرج مثل لسعة نحلة، يرتبط غالباً بتخرب البطانة وتسريب من الأوعية الشعرية.
عصبية المنشأ	ناتجة عن إصابة كبيرة في الدماغ أو العمود الفقري، مما يعطل جزء الدماغ والتحكم العصبي بالحركية الوعائية. قد يؤدي رض الحبل الرقبي العلوي إلى تعطيل مسالك السيالة الودية، مما يؤدي إلى بطء القلب وانخفاض ضغط الدم غير المناسبين. يمكن أن تشمل متلازمة غيلان باريه الجهاز العصبي الذاتي، مما يؤدي إلى فترات من انخفاض أو ارتفاع ضغط الدم الشديد.
أخرى	مثلاً: متعلقة بالأدوية مثل الجرعة المفرطة من حاصرات قنوات الكالسيوم

استخدام السوائل والمقبضات الوعائية

يجب أن يتضمن إنعاش المريض المصاب بالصدمة تقديم 10 مل من السوائل / كغ. استخدام السوائل الغروانية أو البلورية مقبول؛ ترتبط المحاليل النشوية بخلل وظيفي كلوي إضافي ويجب تجنبها. يمكن تكرار تحدي السوائل في حالة استمرار الصدمة، بحد أقصى 30 مل / كجم من السائل. ومع ذلك، فإن بدء العلاج بالمقبضات في وقت مبكر من الإنعاش أفضل من التأخير حتى يتم إعطاء كمية كبيرة من السوائل. من بين الآثار المفيدة الأخرى، المقبضات الوعائية تحفز تضيق الأوعية، مما يقلل من سعة الدورة الدموية ويزيد بشكل فعال حركة السوائل في الدورة الدموية. إذا ظل المريض في حالة صدمة بعد إعطاء 30 مل / كجم من السوائل، يلزم إعادة تقييم السبب المحتمل، والبحث بشكل خاص عن نزيف خفي أو مرضية انسدادية. يعد تخطيط صدى القلب بجانب السرير مفيدًا بشكل خاص في هذه المرحلة لتقييم النتاج القلبي واستبعاد الاندحاس. يجب أن يبدأ النورأدرينالين (النورإبينفرين) كعامل خط أول فعال في الأوعية في معظم الحالات، ما لم يكن هناك استطباب قوي لاستخدام عامل مؤثر في التقلص العضلي أو عامل مؤثر في ميقاتية التقلص: على سبيل المثال، في الصدمة قلبية المنشأ أو الصدمة المرتبطة ببطء القلب. إذا كان هناك دليل على انخفاض النتاج القلبي، فيجب البدء في الأدرينالين (الإبينفرين) أو الدوبيوتامين. كلا العاملين لهما نفس القدر من الفعالية، لكن الدوبيوتامين يسبب توسع أوعية أكبر وقد تكون هناك حاجة إلى نورادرينالين إضافي للحفاظ على متوسط ضغط شرياني كافي. يُضاف الفازوبريسين إذا استمر انخفاض ضغط الدم على الرغم من الجرعات العالية من النورادرينالين ويُعتقد أن النتاج القلبي كافٍ. في الحالات القصوى، من المقبول البدء بتسريب مقويات التقلص العضلي من خلال كانيولا محيطية جيدة الموقع وذات قياس كبير، على الرغم من أنه يجب إدخال المنفذ الوريدي المركزي والخط الشرياني (للمراقبة) في أسرع وقت ممكن. تم تلخيص إجراءات الأدوية الفعالة في الأوعية شائعة الاستخدام في **الإطار 10.41**.

10.41 تأثيرات العوامل الوعائية الأشيع استخداماً.

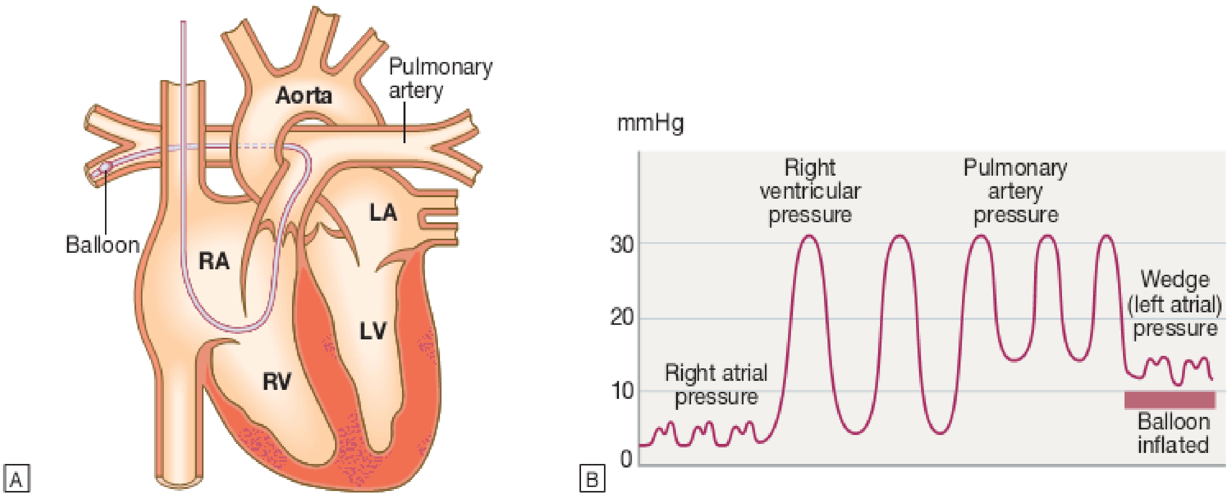
الدواء	تأثيره المضيِّق للأوعية	تأثيره الرافع لقوة الانقباض	تأثيره على الميقاتيّة
أدرينالين	++	+++	++
نورأدرينالين	++++	+	+
دوبيوتامين	–	++++	+++
فازوبريسين	+++++	لا تأثير	_ (تباطؤ قلبي انعكاسي)

مراقبة هيموديناميكية الدم المتقدمة

هناك العديد من الأجهزة المختلفة المتاحة لتقدير النتاج القلبي. تستخدم هذه الأجهزة مجموعة متنوعة من الآليات، بما في ذلك تأثير الدوبلر للدم المتحرك، والتغيرات في المعاوقة الكهربائية للصدر، أو تخفيف المادة المؤشرة أو الحرارة (التخفيف الحراري). تتم معالجة المعلومات داخل الجهاز، وغالبًا ما يتم دمجها مع بيانات إضافية، مثل الشكل الموجي للضغط الشرياني، لإعطاء تقدير للنتاج القلبي وحجم الدفقة. عندما تكون مسببات الصدمة صريحة ويستجيب المريض كما هو متوقع للعلاج، فإن قيمة الأجهزة التي تقدر النتاج القلبي تكون محدودة. يتميز تخطيط صدى القلب المحمول بإعطاء معلومات نوعية – على سبيل المثال، إظهار تضيق الأبهر أو خلل موضعي في حركة الجدار – بالإضافة إلى المعلومات الكمية عن حجم الدفقة، ولكنه يتطلب خبرة تقنية. قثاطر الشريان الرئوي (PA)، التي يشار إليها أحيانًا باسم قثاطر Swan-Ganz (**الشكل 10.20**)، هي قثاطر غازية ولكنها توفر معلومات مفيدة عن الضغط الرئوي، والنتاج القلبي، وإشباع الأكسجين الوريدي المختلط (انظر **الإطار 10.30**)، ومن خلال استيفاء ما إذا كان سبب الصدمة هو التوسع الوعائي أو قصور المضخة. يمكن أن تكون مفيدة في الحالات المعقدة، مثل الصدمة بعد جراحة القلب، أو في المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بارتفاع الضغط الرئوي (**الإطار 10.42**). ومع ذلك، ترتبط قثاطر PA ببعض المضاعفات النادرة والخطيرة، بما في ذلك الاحتشاء الرئوي وتمزق الشريان الرئوي وخثار في القثطرة نفسها. تحدث مثل هذه المضاعفات بشكل غير متكرر في المراكز التي تستخدم قثطرة PA بانتظام؛ يجب التأكيد على أن عدم إلمام الفريق السريري الواسع بها هو مضاد استطباب نسبي لاستخدامها.

42.10. تفسير البيانات الهيموديناميكية.

المتغيّر	الواحدات	مجال القيم المرجعية	التفسير
النِتاج القلبي CO	ليتر/دقيقة	٤– ٨	يقترح النتاج القلبي المنخفض قصوراً في المضخة
المشعر القلبي CI	ليتر/دقيقة/متر مربع	٢.٥– ٤	أكثر فائدة من النتاج القلبي لوحده خصوصاً في المرضى الصغار
الضغط الوريدي المركزي CVP	مم زئبقي	٠– ٦	يعكس ضغط الأذينة اليمنى– وهو مقياس غير نوعي لوظيفة البطين الأيمن وحالة الحجم. تقترح المستويات المنخفضة وظيفة جيدة للبطين الأيمن أو نقص حجم الدم.
الضغط الانقباضي الشرياني الرئوي PA systolic	مم زئبقي	١٥–٣٠	يصعب تفسيره بشكل معزول. تقترح المستويات المنخفضة توسعاً وعائياً أو نقصاً في حجم الدم أو قصوراً في القلب الأيمن. يمكن ملاحظة المستويات المرتفعة في عدة أمراض، مثل: قصور القلب الأيسر، ارتفاع الضغط الشرياني الرئوي البدئيPAH، فرط تحميل السوائل
الضغط الانبساطي الشرياني الرئوي	مم زئبقي	٥–١٥	كما هو الحال بالنسبة للضغط الانقباضي الشرياني الرئوي، يصعب تفسيره بشكل معزول.
الضغط الإسفيني الشعيري الرئوي	مم زئبقي	٢–١٠	استطباب مقبول لضغط الأذينة اليسرى– يرتفع في قصور القلب الأيسر وفرط تحميل السوائل
المدروج الرئوي	مم زئبقي	١–٥	يقترح المدروج العالي أن الإمراضية في الشرايين الرئوية مثل:PAH البدئي



الشكل 20.10. **قثطرة الشريان الرئوي (سوان–غانز).** *A*، يوجد بالون صغير في ذروة القثطرة ويمكن قياس الضغط من خلال اللمعة المركزية. يتم إدخال القثطرة عبر الوريد الوداجي الباطن أو تحت الترقوي أو الفخذي ويتم دفعها للأمام عبر القلب الأيمن حتى تصل ذروتها إلى الشريان الرئوي. عندما يتفرغ البالون من الهواء، يمكن تسجيل ضغط الشريان الرئوي. *B*، إن دفع القثطرة إلى الأمام والبالون منتفخ سيحشر القثطرة ضمن الشريان الرئوي. عندئذٍ لا يستطيع الدم أن يتدفق إلى ما وراء البالون، وهكذا ستقوم ذروة القثطرة الآن بتسجيل الضغط المنتقل من الأوردة الرئوية والأذينة اليسرى والذي يعطي قياس غير مباشر لضغط الأذينة اليسرى. (*LA* =أذينة يسرى، *LV*=بطين أيسر ، *RA*=أذينة يمنى، *RV*=بطين أيمن).

الدعم القلبي الوعائي الميكانيكي

عندما تكون الصدمة شديدة جداً بحيث يكون من غير الممكن المحافظة على تروية العضو الكافية بالسوائل والإينوتروبات التي تزيد قوة الانقباض، فإنه من الضروري أحياناً استخدام جهاز داخلي لزيادة أو لاستبدال النتاج القلبي الأصلي غير الكافي.

مضخة البالون داخل الأبهر

الجهاز المضاد للنبض ذو البالون داخل الأبهر هو أنبوب طويل يتم إدخاله عادة في الشريان الفخذي وتوصيله بشكل قريب إلى داخل الأبهري الصدري. المبدأ الأساسي هو أن البالون المملوء بالهيليوم قادر على الانتفاخ والتفريغ بسرعة في الوقت المناسب مع الدورة القلبية. يتم نفخه في الانبساط، وبالتالي زيادة تدفق الدم إلى أعضاء البطن وتحسين الضغط الانبساطي القريب من البالون، وبالتالي تحسين التروية التاجية. في حين أن المبدأ لطيف، وغالباً ما تكون مضخة البالون داخل الأبهر (IABP) فعالة في تحقيق الأهداف الفيزيولوجية المحددة مسبقًا، إلا أن هذا لا يُترجم إلى تحسين البقاء على قيد الحياة في حالة الصدمة قلبية المنشأ. هناك مخاطر مرتبطة بتكوين الخثار على البالون والإقفار المساريقي وأم الدم الكاذبة في الشريان الفخذي بعد إزالة الجهاز.

الأكسجة الغشائية الخارجية الوريدية الشريانية

قد تكون الأكسجة الغشائية الخارجية الوريدية الشريانية منقذة للحياة في الصدمة قلبية المنشأ العميقة وتستخدم بشكل فعال في توقف القلب المعنّد. الدارات والمبادئ مشابهة جداً لتلك المستخدمة في VV ECMO والتي تم وصفها بالأعلى (انظر الشكل ١٠.١٩) مع اختلاف واحد مهم: يتم إعادة الدم المؤكسج إلى الجهاز الشرياني (بدلاً من إعادته إلى الأذينة اليمنى). وهذا يعني أن المضخة تحتاج إلى توليد ضغطٍ كافٍ للسماح للدم بالتدفق عبر الدوران الجهازي. يمكن أن يكون الوصول إلى المواقع الوريدية والشريانية إما مركزياً (عن طريق بضع الصدر أو بضع القص) أو محيطياً عن طريق كانيولا IVC/SVC والشريان الفخذي / الشريان تحت الترقوة. إذا كانت كانيولا العودة موجودة محيطيا (على سبيل المثال. في الشريان الفخذي)، سوف يتدفق الدم مرة أخرى من الشريان الأبهري القاصي إلى الداني ويروي الأعضاء. تعتمد النتيجة على تجنب المضاعفات (في المقام الأول، نزيف في موقع الكانيولا، الورم الدموي داخل الجمجمة، الانصمام الهوائي

والإنتان والتخثر) وكذلك تحسين السبب المرضي المستبطن. معظم الأسباب العائدة للصدمة قلبية المنشأ العميقة من غير المرجح حلها، والإمكانية المحتملة لحل طويل الأجل، مثل زرع القلب أو غرز جهاز مساعد بطيني، يعد شرط أساسي للبدء في VA ECMO في معظم المراكز.

الدعم الكلوي Renal support

تمّ شرح العلاج الكلوي المعيض بالتفصيل في **الفصل 15**. وفيما يلي أهم النقاط الرئيسية المتعلقة بال RRT في مرضى العناية المركزة:

- يعد عدم الاستقرار الدموي الديناميكي أمراً شائعاً. يعتقد على نطاق واسع أن العلاجات المستمرة أقل تسبباً بعدم الاستقرار الهيموديناميكي من التحال المتقطع. ومع ذلك، يستخدم التحال الكلوي المتقطع دون مشاكل كبيرة في العديد من المراكز.
- يعد غسيل الكلى وترشيح الدم جيدان بنفس القدر. على الرغم من أن هناك فوائد نظرية لإزالة السيتوكينات الالتهابية عبر الترشيح الدموي، لكن هذا لا يعني تحسين البقيا على المدى الطويل.
- عادة ما يتم تأمين منع تخثر الدم باستخدام السيترات أو الهيبارين. تمتلك السترات خصائص أفضل لمنع تخثر الدم في الدارة خارج الجسم دون إحداث زيادة في خطر النزف، ولكن السيترات تتراكم في المرضى الذين يعانون من فشل الأعضاء المتعدد العميق ويجب تجنبها في الأفراد الذين يعانون من حالة عدم استقرار.
- معظم المرضى الذين يتجاوزون مرحلة العناية المركزة سوف يستعيدون وظيفة الكلى الكافية للعيش دون الحاجة لدعم الكلوي طويل الأمد.
- يجب إجراء استقصاء شامل للأسباب القابلة للعكس لخلل الكلية الوظيفي حيث يجب دائما استقصاء اي خلل وظيفي بالتزامن مع الحرص على العلاج الداعم للكلية (انظر **الشكل 15.18**).
- يبدو أن الصدمة تنعكس بسرعة أكبر عند استخدام الدعم الكلوي. ويعد البدء بالدعم الكلوي بعد فترة وجيزة من الأذية كلوية عند المريض (الكرياتينين في الدم أكثر بمرتين أعلى من الخط الأساسي) ذو فائدة محتملة في سياق الصدمة الإنتانية.

الدعم العصبي Neurological support

تتطلب مجموعة متنوعة من الحالات العصبية التدبير في العناية المركزة. وتشمل الأسباب المختلفة الغيبوبة وأذية الحبل الشوكي والمرض العصبي العضلي المحيطي والاختلاجات المطولة.

أهداف الرعاية في مثل هذه الحالات هي:

- حماية مجرى الهواء وإذا لزم الأمر عبر تنبيب الرغامى.
- تقديم الدعم التنفسي لتصحيح كل من نقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون.
- علاج مشاكل الدورة الدموية، مثل وذمة الرئة العصبية المنشأ في المرضى النزف تحت العنكبوتي والاضطرابات اللاإرادية في متلازمة غيلان باريه، والصدمة الشوكية بعد إصابات الحبل الشوكي العلوية.
- تدبير إصابات الدماغ الحادة مع السيطرة على ICP ارتفاع التوتر داخل القحف.
- تدبير حالة الصرع باستخدام العوامل المضادة للصرع مثل ليفيتيراسيتام Levetiracetam، الفينيتوين phenytion والبنزوديازيبينات benzodiazepines. وفي الحالات المعندة قد نلجأ إلى تسريب ثيوبنتال الصوديوم أو الكيتامين.

الهدف من التدبير في إصابات الدماغ الحادة هو تحسين توصيل الأكسجين إلى الدماغ عن طريق الحفاظ على المحتوى الأكسجيني الشرياني الطبيعي وكذلك ضغط التروية الدماغية ($CPP > 60mmHg$). يجب تجنب الأذيات الثانوية للدماغ، كالتي تحدث في نقص الأكسجة وفرط/نقص السكر في الدم والاختلاجات المطوّلة. يرتفع التوتر داخل القحف ICP في إصابات الدماغ الحادة نتيجة الورم الدموي أو الكدمات أو الوذمة التالية للإقفار. يسبب ارتفاع التوتر داخل القحف ضررا للدماغ بطريقتين: الضرر المباشر لجذع الدماغ والمسالك الحركية نتيجة الضغط باتجاه الأسفل

على جذع الدماغ والانفتاق الذي قد يحصل عبر خيمة المخيخ والثقبة الكبرى، أما الضرر غير المباشر فيتم عبر تقليل ضغط التروية الدماغية CPP. يعتمد تدفق الدم الدماغي على تأمين ضغط تروية كافي للدماغ. يتم تحديد CPP من خلال الصيغة:

CPP =MAP-ICP

يمكن قياس التوتر داخل القحف بواسطة محولات الضغط التي يتم إدخالها مباشرة في أنسجة المخ. إنّ الحد الأعلى الطبيعي لـ ICP ١٥مم زئبقي والحد الأعلى المقبول للبالغ 20مم زئبقي وهي القيم المعتمدة في وحدة العناية المركزة. ترتبط الضغوط المستمرة > 30مم زئبق مع سوء الإنذار. يتم استخدام استراتيجيات مختلفة للسيطرة على ارتفاع التوتر داخل القحف: منها الحفاظ على مستوى ثنائي أكسيد الكربون ضمن الحدود الطبيعية، ومنع أي معاوقة للتصريف الوريدي من الرأس، وإعطاء العوامل التناضحية مثل مانيتول والمحاليل الملحية مفرط التوتر، وتخفض حرارة الجسم وخزع الجمجمة المخفف للضغط. حيث لم تظهر أي تقنية وحيدة قدرتها على تحسين البقيا والنتائج في ارتفاع الضغط الشديد داخل القحف. يجب الحفاظ على ضغط التروية الدماغية فوق 60مم زئبق من خلال التأكيد على المعالجة التعويضية الكافية بالسوائل، وإذا لزم الأمر، عن طريق علاج انخفاض ضغط الدم بواسطة رافع التوتر الشرياني vasopressor مثل النورادرينالين (النورإبينفرين). يجب إجراء المراقبة العصبية الدقيقة جنبا إلى جنب مع التقييم السريري المتكرر باستخدام مقياس غلاسكو GCS واستجابة الحدقة للضوء، وتحرى العلامات العصبية البؤرية.

التدبير السريري اليومي في وحدة العناية المركزة

المراجعة السريرية clinical review

يجب إجراء فحص سريري مفصل يومياً لمرضى العناية المركزة لتحديد التغييرات في حالة المريض ومراجعة أحدث المعلومات التشخيصية. عادة ما يتم دمج المزيد من المراجعات السريرية في جولات الجناح التي تكون مرتين يومياً. في كل جناح توفر كل جولة في الأجنحة فرصة مثالية للمراقبة وتوثيق مطاوعة المريض لإجراءات الرعاية ذات الصلة. إن حزمة إجراءات الرعاية هي مجموعة من التداخلات التي إن تم إجراؤها بشكل متزامن فإنها تحقق فائدة سريرية وتوفر العبارة الاستذكارية 'FAST HUG‘ قائمة مرجعية مفيدة مذكرة بالتداخلات التي تقلل من الاختلاطات العناية المركزة: وتشمل التغذية feeding، التخدير analgesia، التسكين sedation، الوقاية من التخثر thromboprophylaxis، رفع مستوى رأس بالنسبة للسرير (للحد من حدوث الاستنشاق المنفعل)، الوقاية من القرحة والسيطرة على سكر الدم. تم توضيح الجوانب الرئيسية الأخرى للمراجعة اليومية في هذا الفصل. إن الهدف الشامل للمراجعة تحديد الجوانب التي تعوق الشفاء من الأمراض الخطيرة، وإجراء التعديلات لمعالجتها. بالإضافة إلى ذلك، يجب تحديد أهداف محددة وواقعية للنظام المرتبط بكل عضو، مما يسهل المعايرة الذاتية للعلاج من قبل ممرضة الرعاية الحرجة الملازمة للمريض. مثال على الأهداف اليومية: 'معايرة النورادرينالين (النورإبينفرين) للوصول إلى مستوى النورادرينالين MAP= 65 mmHg، وإصلاح توازن السوائل السلبي ومعايرة FiO2 لتحقيق الإشباع الأوكسيجيني المطلوب بنسبة 92-95 % ومعايرة التركين إلى درجة RASS من 0 إلى -1 (**الإطار10.44**).

التسكين والتركين sedation and analgesia

يحتاج معظم المرضى إلى التسكين والتركين لضمان الراحة، وتخفيف القلق وتحمل التهوية الميكانيكية. تتطلب بعض الحالات، مثل ارتفاع الضغط الحرج داخل القحف أو نقص الأكسجة الحرج في الدم تركيناً عميقاً للحد من متطلبات الأنسجة للأوكسجين وحماية الدماغ من بلوغ ذروة ارتفاع الضغط داخل القحف المحرض بالسعال أو التقيؤ. مع ذلك بالنسبة لغالبية المرضى، يكون التركين الأمثل والمريض مستيقظا والوعي صاف بما يجعله مرتاحاً وقادراً على تحمل الأنبوب الرغامي (يسمى هذا ' تحمّل التنبيب ').

10.43 خصائص العوامل المهدئة والمسكنات المستخدمة في وحدة العناية المركزة

الدواء	آلية العمل	الفوائد	المساوئ
بروبوفول propofol	تخدير وريدي	ذو بدء ونهاية سريعة	الجرعات التراكمية الكبيرة يمكن أن يسبب فشل متعدد الأعضاء، خاصة عند الأطفال–متلازمة تسريب البروبوفول
الفنتانيل Alfentanil	مسكن أفيوني قوي	ذو بدء سريع ونهاية سريعة	قد يتطلب الحاجة لجرعات عالية يمكن للهياج أن يستمر
المورفين Morphine	أفيون	مسكن	قد تؤخر المستقلبات النشطة والتراكم انتهاء تأثيره
ميدازولام Midazolam	مركن بنزوديازيبيني	يمكن استخدامه عند الأطفال	قد تؤخر المستقلبات النشطة والتراكم انتهاء تأثيره
ريميفنتانيل	أفيون قوي جدا	التسكين وتحمّل التنبيب	تثبيط تنفسي –الحذر الشديد عند المرضى غير المنببين
ديكسميديتوميدين Dexmedetomidine	شاد الأدرينالين–α2	التحمّل الممتاز للتنبيب هذيان أقل يمكن استخدامه في المرضى اليقظين	التكلفة والتوافر

يرتبط الإفراط في تركين sedation بالإقامة المطولة في وحدة العناية المركزة، مع حدوث أعلى للهذيان، والحاجة للخضوع للتهوية الميكانيكية لفترات طويلة، وكذلك تزداد نسبة حدوث العدوى المكتسبة من وحدة العناية المركزة.

يقارن (**الإطار 10.43**) مختلف العوامل المستخدمة للتركين في العناية المركزة. حسب المبادئ الأساسية يجب تسكين المريض في المقام الأول، بدلا من تخديره، وينبغي الحذر عند استخدم الأدوية التي تتراكم في الكبد والكلى وتسبب خلل وظيفيا. في كثير من الأحيان يتم استخدام مزيج من الأدوية لتحقيق التوازن الأمثل للتسكين والتركين.

تتم مراقبة التركين عبر مقاييس التركين السريرية التي تسجل الردود على الصوت والتحفيز البدني. مقياس ريتشموند للإثارة والتركين (RAAS) هو أفضل أداة معترف بها (للاطلاع على التفاصيل، انظر **الإطار10.44**). الاستخدام المنتظم لنظام التسجيل لضبط التركين يرتبط مع الإقامة القصيرة في وحدة العناية المركزة. كثيرا ما تحتوي وحدات العناية المركزة على فترة استراحة يومية بدون تركين، وفيها يتم إيقاف كل المركنات في الحالات المناسبة لفترة قصيرة. وعادة ما يتم ذلك جنباً إلى جنب مع تجربة التنفس العفوي التي تهدف إلى تقصير مدة التهوية الميكانيكية.

الهذيان في العناية المركزة

تمت مناقشة الهذيان في هذا الفصل. يعد الهذيان شائعاً جداً في المرضى المصابين بأمراض خطيرة وغالبا ما يصبح واضحا عندما يتم تقليل التركين. الهذيان ناقص النشاط أكثر شيوعا من الهذيان مفرط النشاط، ولكن قد يتم إغفاله بسهولة إذا لم يتم أخذ الفحص الروتيني بعين الاعتبار.

التقييم السريري المستخدم على نطاق واسع هو CAM-ICU SCORE يطلب من المريض الضغط على يد الفاحص ردا على التعليمات والأسئلة، والتي تهدف إلى التأكد من وجود اضطراب تفكيري أو عدم انتباه حسي ويرتبط الهذيان مهما كان نمطه مع نتائج أسوأ. يركز التدبير على التدخلات غير الدوائية مثل التحريك المبكر، وإعادة ترتيب روتين الليل والنهار والحد من الضوضاء وإيقاف الأدوية المعروفة بتحريضها الهذيان، وعلاج الأسباب الكامنة المحتملة كتعويض الثيامين في المرضى المعرضين لخطر اعتلال الدماغ فيرنيكه Wernicke's المرضى الذين يعانون من الهذيان المتهيج المقاوم على التواصل اللفظي الهادئ verbal de-escalation يجب أن تتم في البداية معالجتهم بجرعات صغيرة من مضادات الذهان العضلي ثم تغير إلى الطريق المعوي بمجرد تحقيق السيطرة. مضادات الذهان غير

النموذجية مثل أولانزابين olanzapine وكيتيابين quetiapine أكثر فعالية من الأدوية النموذجية مثل هالوبيريدول. التدخلات الدوائية غير مفيدة كوقاية من المرض أو في الهذيان ناقص النشاط. توجد معلومات إضافية حول تشخيص الهذيان والسيطرة عليه تم ذكرها.

10.4٤ مقياس ريتشموند للهياج والتركين (RAAS)

الدرجة	المصطلح	الوصف
+4	قتالي	قتالية علنية أو عنيفة أو خطر مباشر على الطاقم
+3	متهيج بشدة	يسحب/يزيل الأنابيب أو القساطر، أو عدوانية تجاه الطاقم
+2	متهيج	حركة متكررة غير هادفة أو عدم تزامن حركات التهوية عند المريض
+1	قلق	لا يهدأ أو متخوف ولكن لا حركات عدوانية أو قوية
0	متنبه وهادئ	
−1	نعاس	ليس في حالة تأهب تام ولكن الصحو مستمر (>10ثانية) مع فتح العين/التعبير بالتواصل
−2	تركين خفيف	فترة الصحوة وجيزة (<10 ثانية) مع فتح العين استجابة للصوت
−3	تركين معتدل	حركة ولكن لا يوجد تفاعل بالعين استجابة للصوت
−4	التركين العميق	حركة للتحفيز البدني ولكن لا يوجد استجابة على الصوت
−5	غير قابل للاستجابة	لا يوجد استجابة على الصوت أو التحفيز البدني

الفطام عن الجهاز التنفسي الداعم

في حال استلزم فصل التهوية، يجب تقليل دعم الجهاز التنفسي تدريجياً؛ وهذا هو 'الفطام' عن التهوية. تم وصف بعض طرق الفطام أدناه.

تجارب التنفس العفوي

تتضمن تجربة التنفس العفوية إزالة جميع أجهزة الدعم التنفسية يلي ذلك، مراقبة وثيقة لقدرة المريض على التنفس دون مساعدة. تعد هذه التقنية فعالّة خصوصاً عندما تقترن مع حاجة أقل للتركين، مع تقليل الضغط المطبق و PEEP لأقل المستويات الممكنة، أو المقدرة على إيقاف جهاز التنفس الصناعي والتنفس عبر الأكسجين أو الهواء الرطب من خلال أنبوب الرغامي. تشمل علامات الفشل: التنفس الضحل السريع ونقص الأكسجة وارتفاع PaCO2 والتعرق والهيجان. يتم تقييم المرضى الذين يجتازون تجربة التنفس العفوي لإمكانية نزع الأنبوب (إزالة الأنبوب الرغامي).

التقليل التدريجي في ضغط التهوية الداعم

يطبّق التقليل التدريجي في ضغط التهوية الداعم PSV على كل نفس على مدى ساعات أو أيام، وذلك وفقاً لاستجابة المريض. تحتوي بعض منافس العناية المركزة على برامج تسمح بفطم الدعم المقدم تلقائياً. يعد مؤشر التنفس السريع الضحل (RSBI) أداة مفيدة لتوجيه عملية الفطام. أنّه مؤشر حرزي لعدد مرات التنفس والحجم الجاري (معدل التنفس مقسوماً على الحجم المدي باللتر) يعطي مؤشراً عددياً لـ مدى الصعوبة التي يواجهها المريض إذا تنفّس معتمداً على نفسِهِ. تشير قيمة (RSBI > 100) إلى أنّ المريض يتنفس عند حدّ لا يمكنه المضي به طويلاً.

نزع الأنبوب Extubation

لا يمكن التنبؤ بما إذا كان المريض مُؤهلاً لنزع الأنبوب أم لا، ويعتمد التوقيت بشكل كبير على المحاكمة السريرية. ومع ذلك، هناك بعض القواعد البسيطة التي يمكن أن تساعد في صنع القرار. يجب أن يملك المرضى ABGs مستقر مع زوال

نقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون على الرغم من كون ضغط جهاز التنفس الداعم و FiO2 بحدودهم الدنيا. يجب أن يكون مستوى الوعي كافٍ لحماية مجرى الهواء، والامتثال للعلاج الفيزيائي والسعال. علاوة على ذلك، يجب إجراء تقييم قدرة المريض على المحافظة حجم مقبول للتهوية بالدقيقة في غياب دعم المنفّسة. هذا يعتمد على حالة الرئتين عند المرضى، وقوتها وغيرها من العوامل التي تؤثر على PaCO2، مثل درجة الحرارة ومعدل الاستقلاب.

إنّ الحاجة لإعادة التنبيب بعد نزع الأنبوب يرتبط مع نتائج أسوء، ولكن المرضى الذين لا تُعطى لهم الفرصة للتنفس بدون جهاز التنفس الصناعي، سيكون لديهم خطر متزايد للمضاعفات المرتبطة بجهاز التنفس الصناعي مثل الالتهاب الرئوي والاعتلال العضلي.

فغر الرغامى Tracheostomy

فغر الرغامى هو عبارة عن أنبوب يتم إدخاله عبر الجلد يمر إلى داخل الرغامى (عادة بين الحلقة الرغامية الأولى والثانية أو بين الثانية والثالثة) حيث يستخدم لتسهيل التهوية على المدى الطويل. ويوضح (**الإطار ١٠.٤٥**) مزايا وعيوب الفغر الرغامي. عندما يكون الفطام عن التهوية غير ناجح، يتم إجراء فغر الرغامى حيث يوفر جسراً بين التنبيب والفطام، حيث يمكن للمريض الحصول على فترات متزايدة خالية من دعم جهاز التنفس الصناعي.

ولكن من السهل استعادة هذا الدعم. يمكن أن يتم فغر الرغامى عن طريق الجلد، وذلك باستخدام منظار القصبات للتوجيه داخل الرغامى، أو جراحياً تحت الرؤية المباشرة. في بعض الأحيان، يتم إجراء فغر الرغامى في الموقع بعد استئصال الحنجرة. حيث يعد من المهم اختيار الأمثل للمرضى، والتدبير السريع في حال حدثت أية مشكلة عند فغر الرغامى (انسداد أو إزاحة) حيث يتوجب اجراؤه من خلال موقع الرغامى؛ حيث أن الوصول عبر مجرى الهواء العلوي غير ممكن.

10.45 مزايا وعيوب فغر الرغامى

المزايا

- راحة المريض
- تحسين صحة الفم
- تنظيف أفضل للرغامى
- القدرة على التحدث عند إفراغ الهواء من بالون الهواء واستخدام صمام التحدث المرفق
- يقلل 'الحيز الميت' (حجم الأنابيب)
- الفطام المبكر والتخريج من وحدة العناية المركزة
- تقليل متطلبات التخدير
- تقليل ضرر الحبل الصوتي

العيوب

- مضاعفات فورية: نقص الأكسجة، النزف
- عدوى عند موضع الفغر
- أذية الرغامى: تضيق متأخر

التغذية Nutrition

يعد من الأهمية أن يتلقى المرضى المصابون بأمراض خطيرة سعرات حرارية كافية وكذلك البروتين والفيتامينات والمعادن الأساسية.

يعد حساب المتطلبات بدقة أمر معقد ويتطلب خبرة اختصاصي التغذية. ومع ذلك، من المفيد إجراء تقدير تقريبي للمتطلبات. يؤدي نقص التغذية إلى هزال العضلات وتأخر التعافي، في حين أن الإفراط في التغذية يمكن أن يؤدي إلى ركودة صفراوية ويرقان وتنكس دهني.

تُفضَّل التغذية المعوية حال توفرها ذلك لتجنب المضاعفات الإنتانية للتغذية الوريدية الكلية (TPN)، ويساعد ذلك على الحفاظ على سلامة الأمعاء. ومع ذلك، فإن TPN موصى بها للمرضى الذين من المحتمل أن يحتاجوا لفترات طويلة بدون إمكانية التغذية المعوية الفعالة، أو الذين هم بالفعل يعانون من سوء التغذية. وهنا يجب توخي الحذر لتجنب عواقب متلازمة إعادة التغذية.

الإجراءات الأساسية الأخرى في العناية المركزة

يعتمد البقاء على قيد الحياة بعد مرض خطير، إلى حد كبير، على الوقاية من المضاعفات الطبية أثناء الشفاء من الأذية الأولية.

الوقاية من التخثر

تعتبر الإصابة بخثرات الأوردة العميقة والتخثر المرتبط بالقثطرة الوريدية والصّمّات الرئوية شائعة في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. ينبغي أن يعطى الهيبارين ذو الوزن الجزيئي المنخفض (LMWH) لجميع المرضى، ما لم يكن هناك موانع لإعطائه.

في غالبية المرضى الذين هم على خطورة عالية للخثار، مثل مرضى خلل الوظيفة الكبدية أو مرضى الرضوض الكبرى، فإنَّ إعطاء الهيبارين يعد مضاد استطباب نسبي. حيث تتطلب الحالات إجراء تقييم يومي لنسبة المخاطر إلى الفوائد، ويجب أن يعطى LMWH بمجرد نفي موانع استخدامه. تُعدّ الوقاية الميكانيكية باستخدام أجهزة الضغط المتبدل عبر الربلة عاملاً مساعداً مفيداً في المرضى عاليي الخطورة.

ضبط مستوى السكر

يعد ارتفاع السكر في الدم ضار عند المرضى مع أمراض خطيرة وقد يحدث في أشخاص مصابين بالداء السكري سابقاً أو مرض السكري غير المشخص والناجم عن إعطاء جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية، أو كنتيجة ل 'ارتفاع سكر الدم بسبب الشدة النفسية.' حيث يدبر فرط سكر الدم عادة عن طريق ضخ الأنسولين المعاير في الوريد حسب 'مقياس متدرج'. يمكن أن يؤدي التدبير المكثف بالأنسولين لارتفاع السكر في الدم إلى نقص السكر في الدم، والذي قد يكون ضاراً أيضاً في الأمراض الخطيرة. لذلك، كحل وسطي يجب أن تكون معايرة الأنسولين إلى مستوى السكر في الدم من 6-10 مليمول / لتر (108-180 مجم/ديسيلتر).

نقل الدم

يصاب العديد من المرضى ذوي الحالات الخطيرة بفقر دم بسبب انخفاض إنتاج الكريات الحمراء وفقدان الكريات الحمراء من خلال النزف وأخذ عينات الدم.

ومع ذلك، فإن نقل الكريات الحمراء يحمل العديد من المخاطر الكامنة مثل كبت المناعة والإفراط في تحميل السوائل والخلل الوظيفي في الأعضاء الناتج عن الانصمامات الدقيقة، وردود الفعل الناتجة عن نقل الدم. في المرضى المستقرين، يعتبر مستوى الهيموغلوبين 70 غ / لتر (7 غ / ديسيلتر) حد وسطي آمن بين تحسين توصيل الأكسجين ومخاطر نقل الدم. لهذا يجب رفع عتبة نقل الدم خاصة في الحالات التي يكون فيها تأمين الأكسجين أمراً حرجاً، كما هو الحال في المرضى الذين يعانون إقفار العضلة القلبية الفعّال.

الوقاية من القرحة الهضمية

يعتبر تقرح الإجهاد أثناء المرض الحرج من المضاعفات الخطيرة. وتعد مثبطات مضخة البروتون أو مضادات مستقبلات الهيستامين -2 فعالة في الحد من حدوث هذا التقرّح.

ومع ذلك، قد تبين أن استخدام هذه العوامل، على وجه الخصوص بالتزامن مع المضادات الحيوية، قد يزيد من نسبة حدوث العدوى في المستشفيات، خاصة المطثية العسيرة. لذلك من الممارسات الشائعة إيقاف العلاج الوقائي من القرحة بمجرد تحقيق امتصاص معوي ثابت للطعام.

المضاعفات والنتائج المترتبة عن الأمراض الخطيرة

ينجو غالبية المرضى من نوبة مرضهم الحرجة. بينما يعود بعضهم إلى حياته الكاملة والنشطة، ولكن هناك الكثير منهم تستمر لديهم مشاكل جسدية وعاطفية ونفسية.

النتائج العصبية السلبية

أذية الدماغ Brian injury

يمكن أن تسبب أذية الرأس ونقص الأكسجة والإصابة الإقفارية والأمراض التهابية والوعائية، أذية غير عكوسة للدماغ. إذا لم ينجح العلاج، سيموت المرضى أو يبقى لديهم درجة من الإعاقة. في الحالة الأخيرة، سيعتمد توفير دعم الأعضاء المستمر على شدة الإصابة والتشخيص ورغبات المريض (والتي يعبّر عنها الأقارب عادةً). موت الدماغ هو حالة يتم فيها فقدان وظيفة القشرة وجذع الدماغ بشكل لا رجعة فيه. تختلف المعايير التشخيصية للموت الدماغي بين البلدان (**الإطار 10.46**)، إذا تم تطبيقها، تسمح هذه المعايير للأطباء بسحب العلاج الفعال ومناقشة إمكانية التبرع بالأعضاء.

تشخيص موت الدماغ مُعقّد ويجب أن يتم فقط من قبل الأطباء ذوي الخبرة المناسبة، حيث يُشكّل التفريق السريري عن انخفاض الوعي تحدّياً (**الإطار 10.47**). عندما يكون هناك شك – على سبيل المثال، في المرضى الذين يعانون من إصابة مرافقة في العمود الفقري أو أمراض جذع الدماغ الموضعية – يجب إجراء استقصاءات إضافية. في متلازمة القَفْل، يُصاب المريض بالشلل التام باستثناء حركات العين، مع الحفاظ على وظيفة نصف الكرة المخية (وبالتالي الوعي)، ولكن الآفة في الجزء البطني للجسر (تنجم عادة عن احتشاء) تؤدي إلى شلل كامل.

يشير مصطلح الحالة النباتية vegetative state إلى الاحتفاظ ببعض وظائف جذع الدماغ والحد الأدنى من الوظيفة القشرية، مع فقدان إدراك المحيط. في المقابل 'يعني الحد الأدنى من الوعي' أن هناك درجة من الوعي ووظيفة جذع الدماغ سليمة. التمييز الدقيق بين هذه الحالات مهم ويتطلب تقييماً دقيقاً، ويتطلّب غالباً فترة من الزمن. موت الدماغ، بحكم تعريفه، لا رجعة فيه ولكن حالات أخرى يرجى لها الأمل في التحسُّن.

الضعف المكتسب من وحدة العناية المركزة

يعد الضعف أمر شائع بين المتعافين من الأمراض الحرجة. عادة ما يكون متناظر ودانٍ وأكثر ما يلاحظ في الأطراف السفلية.

يمكن أن يحدث اعتلال الأعصاب المرتبط بالأمراض الحرجة والاعتلال العضلي بشكل متزامن في وقت واحد، وفي ظلّ القيود الناجمة عن تغيّر إحساس المريض، قد يكون من المستحيل التمييز بين الحالتين سريرياً. تشمل عوامل الخطر لكلتا العمليتين فشل الأعضاء المتعدد الشديد، وضعف التحكم في نسبة السكر في الدم واستخدام مرخيات العضلات والقشرانيات السكرية.

اعتلال الأعصاب السكري المرافق للمرض الحرج

هذا يرجع إلى فقدان المحاور العصبية المحيطية ويظهر بشكل مميز على أنه ضعف عضلي دان مع بقاء الإحساس سليم.

قد يظهر أيضاً على أنه فشل في الفطام عن جهاز التنفس الصناعي بشكل ثانوي لضعف عضلات الجهاز التنفسي. يمكن أن تكون الدراسات الفيزيولوجية الكهربية للأعصاب المصابة مفيدة، خاصة لاستبعاد الأسباب المحتملة الأخرى مثل متلازمة غيلان – باريه. تظهر دراسات التوصيل عادةً انخفاض سعة جهد العمل المرسل مع المحافظة على السرعة (مقارنة بالنتائج في Guillain – Barré متلازمة؛ **الفصل 25**).

لا توجد علاجات نوعية باستثناء علاج السبب الأساسي وإعادة التأهيل. قد يستمر الضعف لفترة طويلة في مرحلة النقاهة من المرض. في بعض الحالات، قد تكون الصورة السريرية أكثر انسجاماً مع الإصابة الفردية للأعصاب. قد يكون هذا بسبب تأثيرات الضغط الموضعية أو كجزء من صورة معممة ويجب توخي الحذر الشديد لتجنب الضغط على المناطق عالية الخطورة مثل عنق الشظية حيث يسير العصب الشظوي المشترك في مسار سطحي. فقد يكون الشلل العصبي مثل هبوط القدم دائماً.

i 10.46 معايير المملكة المتحدة لتشخيص الموت الدماغي

الشروط المسبقة لوضع تشخيص الموت الدماغي

- المريض في غيبوبة عميقة:
  أ. يجب ألا يكون هناك شك أو احتمال للغيبوبة الناتجة عن أدوية مثبطة، مثل المخدرات والمنومات والمهدئات
  ب. استبعاد انخفاض حرارة الجسم – يجب أن تتجاوز درجة حرارة المستقيم 35 ° C c.
  ت. استبعاد أي شذوذ عميق في الشوارد المصلية أو التوازن القلوي الحامضي– أو تركيز الجلوكوز في الدم، واستبعاد أي سبب استقلابي أو غدي صماوي للغيبوبة.
- تمّ إبقاء المريض على جهاز التنفس الصناعي لأن التنّفس العفوي غير كاف أو متوقف. ويجب استبعاد الأدوية، بما في ذلك عوامل الحصر العصبي العضلي، كسبب لفشل الجهاز التنفسي.
- وضع تشخيص حاسم للاضطراب المؤدي إلى موت الدماغ. بحيث لا يكون هناك شك في أن المريض يعاني من تلف بنيوي في الدماغ لا يمكن علاجه.

اختبارات لتأكيد موت الدماغ

- جميع ردود الفعل الجذعية الدماغية غائبة:
  أ. الحدقات ثابتة وغير متفاعلة مع الضوء.
  ب. ردود الفعل القرنية غائبة
  ت. ردود الفعل الدهليزية العينية غائبة – لا توجد حركة للعين بعد حقن 20 مل من الماء المثلج في كل صماخ سمعي خارجي على التوالي.
  ث. لا توجد استجابات حركية للتحفيز الكافي ضمن توزيع الأعصاب القحفية
  ج. لا يوجد منعكس التهوع ولا استجابة ارتكاسية لقسطرة الشفط داخل الرغامى.
- لا تحدث حركة تنفسية عندما يتم فصل المريض عن جهاز التنفس الصناعي لفترة طويلة بما يكفي للسماح لضغط ثاني أكسيد الكربون بالارتفاع فوق العتبة اللازمة لتحفيز التنفس (يجب أن يصل PaCO2 إلى 6.7 كيلو باسكال/50 ملم زئبق)

يجب أن يتم تشخيص موت الدماغ من قبل طبيبين لديهما خبرة ووضع قانوني محدد. عادة ما تُعاد الاختبارات بعد فترة قصيرة للسماح بجعل غازات الدم طبيعية قبل تأكيد موت الدماغ أخيراً .

الاعتلال العضلي المرافق للأمراض الحرجة

على الرغم من أن فقدان كتلة العضلات يرتبط بانعدام الحركة والحالة التقويضية للأمراض الحرجة، من المحتمل أن العمليات الفيزيولوجية المرضية داخل الأوعية الدموية وداخل الخلايا تُشارك أيضاً في الاعتلال العضلي الناتج عن الأمراض الحرجة. تؤدي هذه العمليات إلى فقدان لييفات الأكتين العضلي وضعف العضلات. عادة، يكون CK طبيعياً أو مرتفعًا بشكل معتدل. كما في الاعتلال العصبي الناتج عن المرض الحرج، يتم تشخيص الاعتلال العضلي الناجم عن المرض الحرج بشكل سريري عادةً. قد توحي دراسات التوصيل العصبي والتخطيط الكهربائي للعضلات بتشخيص الاعتلال العضلي، كما تساعد في استبعاد الأمراض الأخرى، ولكن خزعة العضلات مطلوبة لتأكيد التشخيص. حيث تُبدي الخزعة فقداناً انتقائياً للييفات العضلية السميكة بشكل مميّز ونخراً في العضلات. يكون التدبير محافظ والإنذار جيد لدى النّاجين من وحدة العناية المُركّزة.

المشاكل طويلة الأمد الأخرى

يمكن لتجربة المرض الحرج والتدابير الغازية الضرورية أن تترك المرضى يعانون من عقابيل نفسية عميقة تشبه متلازمة الإجهاد ما بعد الصدمة التي تُشاهد في العديد من الناجين من هذا الصراع. حيث تكون المساعدة المتخصصة مطلوبة في تدبير مثل هذه الحالات. يستفيد المرضى الذين يتعافون في بعض الأحيان من العودة إلى وحدة العناية المركزة لرؤية البيئة بطريقة مختلفة واكتساب فهم أفضل للعمليات والإجراءات التي تطاردهم. العواقب الجسدية طويلة المدى شائعة أيضًا. حيث لا تُشفى العديد من الأمراض تماماً ولكنها تتبع مساراً من الهدأة والانتكاس–; المرضى الذين يعانون من مرض خطير بسبب الإنتان هم أكثر عرضة من غيرهم من عموم السكان للإصابة بِهِ مرة أخرى. غالباً ما تستمر أذية الأعضاء وتكون المضاعفات علاجية المنشأ شائعة (على سبيل المثال أذية الحبال الصوتية أو تضيّق الرغامى الناجم عن ضغط بالون الانبوب الرغامي على الغشاء المخاطي).

توفر عيادات متابعة مرضى العناية المركزة مكاناً ملائماً لمعالجة مثل هذه القضايا، ولتنسيق الرعاية التي تشمل مجموعة متنوعة من التخصصات الطبية.

10.47 تصنيف موت الدماغ والحالات منخفضة الوعي

التشخيص	المظاهر	الاستقصاء	الإنذار
موت الدماغ	انظر الإطار 10.46	غالبًا ما يكون غير مطلوب إذا أظهر التصوير القحفي سبباً متوافقاً مع الحالة السريرية للمريض. في حالة الشك التشخيصي: يُجرى تصوير الأوعية الدموية الرباعي (تنظير باستخدام الفلور أو CT) للأوعية الدماغية أو فحص النظائر المشعّة لإثبات غياب تدفق الدم الدماغي	يتم تسجيل وقت إعلان الموت الدماغي كوقت وفاة حقيقي و محتمل للتبرع بالأعضاء – التبرع بعد موت الدماغ (DBD)
الحالة النباتية (VS) 1-الحالة النباتية المستمرة أكثر من شهر 2-الحالة النباتية الدائمة أكثر من سنة	لا يوجد رد فعل على المنبهات اللفظية بعض التفاعل مع المنبهات المؤذية يوجد دورات النوم مع اليقظة (فترات فتح العين) الحفاظ على التحفيز التنفسي منعكسات جذع الدماغ سليمة يوجد حركات تلقائية أحياناً مثل: (التثاؤب، والبلع)	التصوير القحفي للسبب الأساسي الحفاظ على تدفق الدم القشري	ضعيف، قد يكون أفضل مع المسببات الرّضيّة traumatic
حالة الوعي الخفيف	بعض رد الفعل على المحفزات اللفظية بعض رد الفعل على المحفزات المؤلمة الحركات العفوية منعكسات جذع الدماغ سليمة	EEG يُبدي فعالية	الإنذار متغير، استعادة الوظيفة محتملة أكثر من الحالة النباتية"VS"
متلازمة القفل	القشر سليم ولكن يوجد يوجد تلف ثنائي الجانب في المسالك الحركية قد يكون جزئيّاً أو كاملاً، أي هناك بعض الاستجابة للمنبهات اللفظية (على سبيل المثال، حركات العين العمودية للتواصل) منعكسات جذع الدماغ متغيرة لا توجد حركة أطراف للمنبهات المؤلمة	التصوير الشعاعي للسبب الأساسي – يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي أو CT احتشاءً جسرياً أوفي جذع الدماغ عادةً.	متغيّر ويعتمد على السبب – يمكن أن يستمر ترقّي الحالة على مدى شهور إلى سنوات

المرضى الأكبر سنًا

يُعدّ التقدم بالعمر في المرضى المصابين بأمراض خطيرة تحدّياً إضافياً بعد التخريج من العناية المركزة (الإطار 10.48). نظراً لأن القدرة على تحقيق الشفاء الكامل تعتمد على الضعف الحاصل بدلاً من العمر الزمني، فقد يكون من المفيد استخدام نظام موثّق لتسجيل حالة الضعف لتأكيد عملية اتخاذ القرار. يُفيد طب إعادة التأهيل في تقديم الكثير من المساعدة للمرضى الناجين، والإحالة المبكرة مفيدة عندما يتوضح أنّ المريض قد يعيش مع اعتلال كبير باقٍ.

10.48 المرضى المسنين المُصابين بأمراض حرجة

- **إحصائيات وحدة العناية المركزة:**
  يتم إدخال أعداد متزايدة من المرضى الكبار في السن المصابين بأمراض خطيرة إلى وحدة العناية المركزة؛ فأكثر من 50% من مرضى وحدات العناية المركزة العامة تفوق أعمارهم ٦٥ سنة.
- **النتيجة:**
  تتأثر إلى حد ما بالعمر، كما هو موضح في APACHE II (انظر الإطار 10.50)، ولكن لا ينبغي استخدام العمر كمعيار وحيد لمنع أو سحب دعم وحدة العناية المركزة.
- **الإنعاش القلبي الرئوي (CPR):**
  إنّ تخريج المرضى من المستشفى بعد الإنعاش القلبي الرئوي الناجح في المستشفى نادر في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 70 عامًا في ظل وجود مرض مزمن خطير.
- **الاستقلال الوظيفي:**
  مفقود أثناء الإقامة في وحدة العناية المركزة وقد يكون من الضروري إعادة التأهيل لفترات طويلة.
- **مشاكل نوعية:**
  هشاشة الجلد والتقرح، ضعف قوة العضلات: صعوبة الفطام عن جهاز التنفس الصناعي والتحرّك
  الهذيان: يتفاقم بسبب المهدئات والمسكنات. انتشار مرتفع لنقص التغذية المستبطن.

سحب العلاج الفعال والموت في وحدة العناية المركزة

عدم الجدوى futility

فكرة عدم الجدوى ليست جديدة: فقد ذَكر أبقراط أنّه يجب على الأطباء رفض علاج أولئك الذين يعانون من أمراض يصعب السيطرة عليها، حيث يكون الدواء عاجزاً في مثل هذه الحالات. في العناية المركزة، غالباً ما يستخدم مفهوم عدم الجدوى كمعيار للحد من العلاج الدائم طوال الحياة أو سحبه، من المفيد أن يكون لديك تعريف عملي يمكن للعائلات والأطباء الاتفاق عليه.

لذلك، من المعقول تحديد عدم الجدوى في مثل هذه الظروف مثل النقطة التي يمر فيها المريض من التعافي إلى نوعية الحياة التي يجدها مقبولة. قد تكون الأذية الأولية إصابة عصبية (لا يمكن عكسها في الدماغ ولا تستوفي معايير موت الدماغ)، أو فشل متعدد في الأعضاء معنّد على العلاج.

الموت Death

في الوقت الذي يفضّل فيه معظم المرضى الموت في المنزل، يقضي الكثيرون أيامهم الأخيرة في المستشفى. يوضّح الفصل 34 بالتفصيل الأولويات الطبية والقانونية والأخلاقية التي يجب أن تُوجّه تدبير المريض واتخاذ القرار بسحب العلاج الفعال.

قرار تحويل العلاج المركز إلى العلاج التلطيفي لا ينبغي أن يغير من شدّته، فما يتغير هو الهدف النهائي. ويجب تقديم التداخلات التي ستحسن جودة الحياة المتبقية للمريض فقط. من المناسب في وحدة العناية المركزة، الاستمرار في إعطاء المهدئات والمسكنات، لأن تقليلها أو إيقافها قد يسبب ألمًا وتحريضًا غير ضروريين. مع وجوب سحب التدابير التي تم وضعها لإطالة العمر (بما في ذلك عادة إيقاف الدواعم القلبية inotropes ونزع الأنبوب) للسماح للمريض بالموت بسلام مع عائلته وأصدقائه الحاضرين.

التبرع بالأعضاء Organ donation

التبرع بعد موت الدماغ

تم مناقشة تشخيص موت الدماغ سابقاً. بمجرد تأكيد موت الدماغ، يجب النظر في التبرع بالأعضاء، المسمى ' التبرع بعد موت الدماغ ' (DBD) يتم تسجيل وقت الوفاة على أنّه الوقت الذي يتم فيه إجراء السلسلة الأولى من اختبارات موت الدماغ، على الرغم من أن المريض المتوفي يستمر في تلقي التهوية. تختلف تقاليد التبرع بالأعضاء في جميع أنحاء العالم، ولكن المبادئ لا تزال نفسها.

يتم الاتصال بأخصائيي التبرع بالأعضاء ويبدأون عملية تحديد مدى ملاءمة أي أعضاء للزرع ومطابقة المتلقين المحتملين. سيعبر العديد من المرضى عن رغباتهم من خلال مخطط تسجيل المتبرعين بالأعضاء ولكن موافقة الأسرة والأقارب هي شرط أخلاقي (وأحيانًا قانوني). بمجرد تجميع فريق استعادة الأعضاء وإتمام جميع الاختبارات الأوليّة، يتم نقل المريض المتوفّى إلى غرفة العمليات ويتم إزالة الأعضاء بالتسلسل.

التبرع بعد الوفاة القلبية

عندما لا يستوفِ المريض معايير موت الدماغ ولكن تمَّ الاتفاق على سحب العلاج، فَهُنا يكون التبرع بالأعضاء ذات الوظيفة المتبقية مناسباً. ويطلق على هذا التبرع بعد الوفاة القلبية '(DCD)'. إذا مات المريض خلال فترة قصيرة بعد بدء ما يعرف 'بالوقت الإقفاري الخطر' (وقت توقف الانقباض التالي لظهور الإضطراب الفيزيولوجي بعد سحب العلاج الفعال)، عندها يتم إجراء ال DCD. يتم نقل المريض المتوفَّى إلى غرفة العمليات ويتم استرداد الأعضاء المتفق عليها (في كثير من الأحيان الرئتين والكبد والكلى والبنكرياس). ويمكن استرجاع صمامات القلب والقرنيات لاحقًا (ضمن هامش زمني أطول)، أما استرجاع الأنسجة فقد يتم في المشرحة.

فحص ما بعد الوفاة أو تشريح الجثة

هناك العديد من الاستطبابات لطلب فحص ما بعد الوفاة. قد يبدأ الطبيب الشرعي (أو المعادل القانوني) العملية إذا كانت الوفاة غير متوقعة أو ناجمة عن عنف، أو حدثت في ظروف مريبة.

قد يطلب الأطباء المعالجين تشريح الجثة إذا لم يتمكنوا من تحديد سبب الوفاة أو كان هناك اتفاق على أنه قد يقدم معلومات تهم الأسرة أو الفريق السريري. كثيراً ما يتعارض تشخيص ما بعد الوفاة مع التشخيص قبل الوفاة، لذا فمن المفيد جداً مراجعة النتائج مع جميع المشاركين في رعاية المريض.

التخريج من وحدة العناية المركزة

يُعد التّخريج من وحدة العناية المركزة مناسباً عندما يتم حل الشكوى الأساسية للقبول في وحدة العناية المركزة، ويكون لدى المريض احتياطي فيزيولوجي كافٍ لمواصلة التعافي بدون تسهيلات العناية المركزة. تعمل العديد من وحدات العناية المركزة ووحدات HDU كوحدات مجمعة، مما يسمح للمرضى بالنزول في سلم الرعاية إلى رعاية HDU دون تغيير الفريق السريري المعني. إن التخريج من وحدة العناية المركزة أمر مرهق للمرضى والعائلات، والتواصل الواضح مع الفريق السريري الذي يتحمل المسؤولية أمرٌ أساسي.

تتغير نسب التمريض من 1 :1 (ممرضة واحدة لكل مريض) أو 1 :2 إلى مستويات كوادر متابعة أقل بكثير. يجب أن تتم عمليات التخريج من وحدة العناية المركّزة أو وحدة الاعتماد العالي HDU إلى الأجنحة القياسية في غضون ساعات العمل العادية لضمان الدعم الطبي والتمريض الكافي والتسليم التفصيلي. يرتبط التخريج خارج ساعات العمل العادية بارتفاع معدلات إعادة القبول في وحدة العناية المركزة وزيادة معدل الوفيات. يجب تزويد فريق الاستلام بملخص مكتوب، بما في ذلك المعلومات المدرجة في الإطار 10.49. يجب أن يظل فريق وحدة العناية المركزة جاهزاً لتقديم المشورة، تقدّم العديد

من فرق العناية المركّزة خدمات خارجية وتقدم النصائح بما يُسهم في استمرارية الرعاية.

10.49 كيفية كتابة ملخص التخريج من وحدة العناية المركزة

المعلومات التي سيتم تضمينها

- ملخّص التشخيص والتقدّم في العناية المركّزة
- الأدوية الحالية والتغييرات في الأدوية العادية مع المبررات
- نظام المضادّات الحيويّة وتواريخ المراجعة المقترحة
- نتائج الاختبارات الميكروبيولوجية الإيجابية
- أوضاع الأجهزة الغازية وتواريخ وضعها
- خطة التصعيد في حالة التدهور
- الاستقصاءات المعلقة والاستشارات المتخصصة
- إذا بقي الخلل الوظيفي قائماً بسبب المرض المزمن، فيجب تعديل دواعي الاستجابة السريعة وفقاً لذلك

الأنظمة الحرزية في مرضى الرعاية الحرجة

تختلف معايير القبول والتخريج بين وحدات العناية المركزة، لذلك من المهم تحديد خصائص المرضى المقبولين من أجل تقييم آثار الرعاية المقدمة على النتائج المحققة.

يُستخدم نظامان على نطاق واسع لقياس شدة المرض (انظر **الإطار 10.50** لمزيد من التفاصيل):

- APACHE II: يساهم في تقييم الاضطرابات الوظيفيّة الحادّة وتقييم الحالة الصحيّة بشكل مزمن.
- معيار SOFA: أداة لِتقييم الفشل الوظيفي المتسلسل.

عند دمجها مع تشخيص القبول، ثَبُتَ أن استخدام الأنظمة الحرزية له علاقة بخطر الوفاة في المستشفى. هذه التنبؤات بالنتائج مفيدة على مستوى السكان ولكنّها تفتقر إلى النوعية لاستخدامها في صنع القرار بشكل فردي.

هذا على النقيض من الأدوات المصادق عليها جيداً والنوعية لأمراض معينة، مثل أداة CURB-65 للالتهاب الرئوي، والتي يمكن أن تكون مفيدة في توجيه التدبير الفردي (انظر **الشكل 17.32**).

تم حساب أرقام الوفيات المتوقعة عن طريق التشخيص من قواعد البيانات الكبيرة التي تم إنشاؤها من مجموعة من وحدات العناية المركزة. تسمح هذه الوحدة المعينة بتقييم أدائها مقارنة بوحدات العناية المركزة المرجعية عن طريق حساب نسب الوفيات المعيارية (SMRs) لكل مجموعة تشخيصية. تشير القيمة المماثلة للوحدة إلى نفس أداء وحدات العناية المركزة المرجعية، بينما تشير القيمة أقل من 1 إلى نتيجة أفضل من المتوقع. إذا كانت الوحدة تحتوي على SMR مرتفع في فئة تشخيصية معينة، فيجب أن تطلب الاستقصاء المناسب لتدبير المرضى الذين يعانون من هذا التشخيص، من أجل تحديد جوانب الرعاية التي يمكن تحسينها.

10.50 مقارنة بين مُشعري APACHE II و SOFA

مُشعر APACHE II

- تقييم خصائص القبول (على سبيل المثال العمر واختلال وظائف الأعضاء الموجود مسبقاً) والقيم القصوى/القيم الدنيا لـ 12 قياساً فيزيولوجياً روتينياً خلال الـ 24 ساعة الأولى من القبول (على سبيل المثال درجة الحرارة وضغط الدم و GCS) التي تعكس التأثير الفيزيولوجي للمرض
- الحرز الجمعي يؤخذ من أصل 71
- يتم إعطاء درجات أعلى للمرضى الذين يعانون من تشخيصات أساسية أكثر خطورة أو مدى استقرار التاريخ الطبّي أو الفيزيولوجي، حيث يرتبط ارتفاع معدل الوفيات بالدرجات لأعلى من الحرز

مشعر SOFA

- يتم تخصيص حرز رقمي من 1 – 4 لأنظمة ستة أجهزة (التنفسية والقلبية الوعائية والكبدية والكلوية والتخثّر والعصبية) لتمثل درجة ضعف هذه الأعضاء، على سبيل المثال. عدد الصفيحات الدموية 150×10^9 / L يسجل نقطة واحدة، بينما 25×10^9 / L يسجل 4 نقاط
- الحرز الجمعي من أصل 24
- ترتبط الدرجات الأعلى بزيادة معدل الوفيات

معلومات إضافية

المواقع

Criticalcarereviews.com Reviews and appraisal of ICU topics.

Emcrit.org Online podcasts and general Information on emergency Medicine and critical care.

Esicm.org European Society of Intensive Care Medicine:guidelines, Recommendations, consensus conference reports.

Lifeinthefastlane.com Information on a range of Intensive care and Emergency medicine topics

Survivingsepsis.org Surviving Sepsis website.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

DH Dockrell
S Sundar
BJ Angus

11

الأمراض الخمجية

الفحص السريري للمصاب بالآفات الإنتانية 346

عرض المشاكل في الأمراض الخمجية 349

- إيجابية زرع الدم 360
- إنتان الدم 362
- الأخماج المُكتسبة في المناطق المدارية 371
- العدوى في سن المراهقة 379
- الإنتانات الحملية 379

العدوى الفيروسية 381

- الأخماج الفيروسية الجهازية المترافقة مع طفح 381
- الأخماج الفيروسية الجهازية دون طفح ظاهر 390
- الإنتانات الفيروسية الجلدية 403
- الالتهابات الفيروسية المعدية المعوية 405
- الالتهابات الفيروسية التنفسية 406
- الالتهابات الفيروسية مع إصابة الجهاز العصبي 407
- الالتهابات الفيروسية مع الإصابة الروماتيزمية 408

أمراض البريون 409

الإصابات البكتيرية 409

- الالتهابات البكتيرية في الجلد والأنسجة الرخوة والعظام 409
- الأخماج الجرثومية الجهازية 415
- الإنتانات الجرثومية المعدية المعوية 428

أخماج الأوالي 448

- العدوى الجهازية بالأوالي 448
- داء الليشمانيات 461
- الإنتانات الهضمية بالأوالي 468

أخماج الديدان الطفيلية 471

- الديدان الخيطية (الممسودة) المعوية البشرية 471
- الممسودات البشرية النسيجية 475
- الديديان الخيطية حيوانية المصدر 480
- المثقوبات 481
- الديدان المنبسطة (الشريطية) 485

الطفيليات الخارجية 488

الأخماج الفُطرية 489

- الفُطارات السطحية 489
- الفُطارات تحت الجلد 491
- الفُطارات الجهازية 492

للاستزادة/ لِمعلومات إضافيّة 498

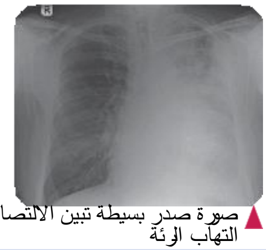
الفحص السريري للمصاب بالآفات الإنتانية

6 الجهاز العصبي

صلابة النقرة علامات بؤرية عصبية
رهاب الضوء
هذيان

7 القلب والرئتين

تسرع قلب وانخفاض ضغط الدم
هرير أو أصوات قلب اصطناعية
احتكاكات تامورية
علامات التصاق وريقتي الجنب أو انصباب تاموري



▲ صورة صدر بسيطة تبين الالتصاق في التهاب الرئة

8 البطن

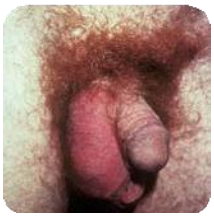
ضخامة كبدية طحالية
حبن
ألم في الزاوية الكلوية
ارتخاء موضع أو دفاع مع خفوت أصوات الأمعاء
مثل: التهاب الرتج في الحفرة الحرقفية اليسرى
آفات كتلية
شقوق جراحية

9 الجهاز العضلي الهيكلي

تورم مفاصل، حرارة أو ارتخاء
هشاشة موضعة في العمود الفقري توحي بخراجة تحت الجافية أو التهاب قرص/ جيوب نازحة في التهاب العظم والنقي المزمن

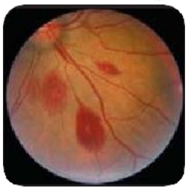
10 الناحية التناسلية والمستقيم

تقرح أو نزف
تورم أو عقيدات في الخصى
تضخم عقد لمفية إربية
طراوة البروستات
تموج مستقيم



▲ تورم الخصى في النكاف

5 العين



▲ بقع روث في التهاب الشغاف

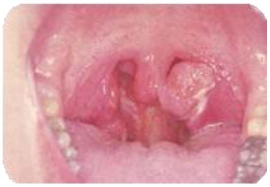
حبرات على الملتحمة أفات مشيمية في التدرن (السل)
عيون حمراء ومؤلمة في إلتهاب العنبية
ضعف منعكس الضوء الأحمر في التهاب المقلة
بقع روث Roth’s spots في التهاب الشغاف الخمجي
نزوف وارتشاحات في التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا

4 الرأس والعنق

اعتلال عقد لمفاوية ضخامة نكفة
غشاء الطبل غير طبيعي

3 البلعوم الفموي

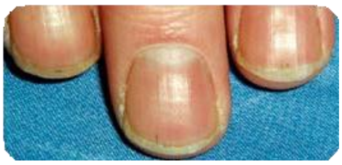
نخر سني "تسوس أسنان"
ضخامة لوزات أو ارتشاح بالكانديدا



▲ التهاب اللوزات بالعقديات

2 اليدين والأظافر

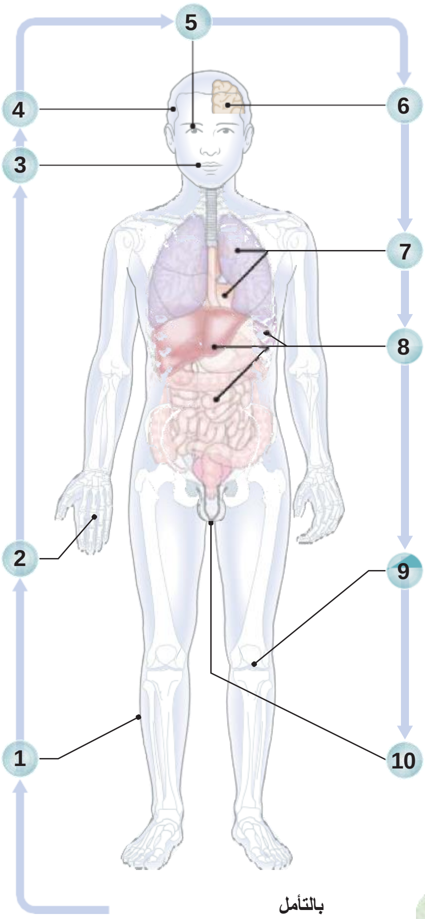
تبقرط أصابع نزف شظوي
آفات جينواي علامات داء كبدي مزمن
أفات وعائية



▲ نزوف شظوية في التهاب شغاف القلب

1 الجلد

حمامى معممة
طفح (انظر المقابل)
علامات حقن داخل الوريد
شقوق جراحية
الأجهزة التعويضية ، على سبيل المثال: قثطرة الوريد المركزي
أوشام



بالتأمل

درجة الحرارة
التعرق
فقدان الوزن
الزلة التنفسية
تغيم الوعي
الشحوب
اليرقان

الحمى

توثيق الحمى

- الشعور بالحرارة أو التعرق لا يعني بالضرورة وجود حمى–التشخيص فقط عندما نسجل درجة حرارة الجسم أكثر من 38 درجة مئوية
- القياس الإبطي والأذني أقل دقة من القياس الفموي والمستقيمي
- يمكن تدريب المرضى الخارجيين لحفظ مخطط الحرارة

الصَمَل

- ارتعاش (متبوع بتعرق غزير) يترافق مع ارتفاع الحرارة السريع لأي سبب كان

التعرق الليلي

- يحدث مع أخماج معينة (كالسل والتهاب الشغاف الخمجي)؛ والتعرق لأي سبب يكون أسوأ في الليل

التعرق الشديد

- الكحول، القلق، التسمم الدرقي، داء السكري، ضخامة نهايات، اللمفوما والحرارة البيئية المفرطة كلها تسبب التعرق دون ارتفاع درجة الحرارة

الحمى الناكسة

- هناك أسباب مختلفة، مثل البورلية الراجعية والخراج الجرثومي

العلامات المرافقة

- الصداع الشديد ورهاب الضوء، على الرغم من أنهما من خصائص التهاب السحايا، إلا أنهما قد يرافقان حالات خمج أخرى.
- الهذيان أثناء الحمى أكثر شيوعا بين الأطفال الصغار أو كبار السن
- قد يحدث الألم العضلي مع الخمج الفيروسي، مثل الأنفلونزا، ومع خمج الدم بما في ذلك خمج الدم بالمكورات السحائية
- قد تصاحب الصدمة الخمج الشديد وإنتان الدم

أخذ القصة في الأمراض الخمجية المشبوهة

تقديم الشكوى

–اختلاف المظاهر للأمراض الخمجية تجعل التقدير دقيق للأعراض والمدة الحرجة، على سبيل المثال: الحمى والسعال في اليومين الماضيين توحي بالتهاب الطرق الهوائية الحاد بينما قد توحي بالتدرن إذا كانت في الشهرين المنصرمين

الإطلاع على الأجهزة

–يجب أن يكون شامل

التاريخ المرضي

–يحدد المضيف وأرجحية الإصابة

–تشمل الجراحات والعلاجات السنية التي تنضوي على مواد صناعية

–توثيق التاريخ السابق للأخماج

السوابق الدوائية

–تتضمن الأدوية من غير وصفة، استخدام المضادات الحيوية وكابتات المناعة

–معرفة الأدوية التي تفاعلت مع المضادات الحيوية أو ربما سببت الحمى

السوابق التحسسية

–خاصة الصادات الحيوية، ملاحظة المظاهر التحسسية، مثلا: الطفح إزاء التأق

التاريخ العائلي والمخالطة

–ملاحظة الأخماج ومدتها

–التحري بدقة عن التعرض لمسببات الخمج، على سبيل المثال: التدرن و الإيدز hiv

سوابق سفر

–وتشمل البلاد التي سبق وتمت زيارتها أو الإقامة فيها (ذات صلة بالتعرض وعلى الأرجح تاريخ اللقاحات على سبيل المثال: أرجحية لقاح BCG للأطفال

المهنة

على سبيل المثال: الجمرة الخبيثة في عمال دباغة الجلد

الأنشطة في وقت الفراغ

على سبيل المثال: داء البريميات في المسافرين عن طريق الكانو أو الطائرات الشراعية

التعرض للحيوانات

–وتشمل الأليفة، على سبيل المثال: الكلاب/داء الكيسات العدارية

السوابق الغذائية

–نأخذ بالحسبان اللحوم ناقصة النضج، المحار، مشتقات الحليب غير المبسترة أو مياه الآبار

–إثبات العامل الذي تعرض له، على سبيل المثال؛ للإمراضيات المنقولة بالغذاء

سوابق الحقن داخل الوريد أو التعرض لمنتجات دموية

–خطر الفيروسات المنقولة بالدم مثل؛ HIV1,HBV,HCV

السوابق الجنسية

–التعرض في العلاقات غير الشرعية (صفحة)

تذكر أن أشيع أشكال الإنتقال لفيروس الإيدز هو من النمط متغاير الجنس

سوابق التلقيح واستخدام الأدوية الوقائية

– ضع بالحسبان اللقاحات المتعلّقة بالعمر والمهنة

–في المسافرين أو الأخماج المعرض لها المريض، تكريس الألتزام للوقاية من المرض

*دائما نأخذ بعين الإعتبار الأسباب غير الخمجية في التشخيص التفريقي. (HBV/HCV=التهاب الكبد بالفيروسات B/C ، فيروس عوز المناعة البشري1 = HIV1)

1 آفات الجلد في الأمراض الخمجية

–حمامى منتشرة، مثال: الصورة A

–حمامى هاجرة، مثال: الطفح المتوسع في الحمامى الهاجرة في داء لايم Lyme disease (انظر **الإطار 11.21**)

–طفح حَبَرِيّ أو فرفري، مثال: الصورة "B"

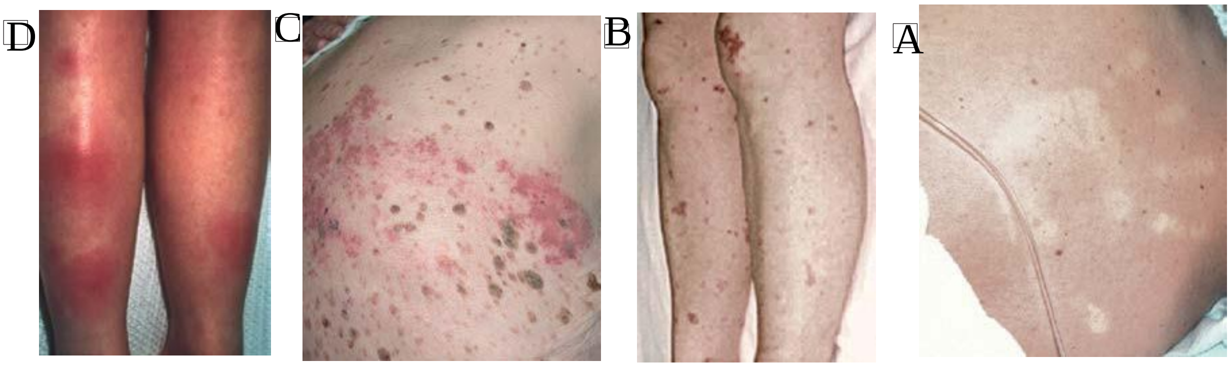
–طفح بقعي أو حطاطي، مثال: الخمج الأولي بالإيدز hiv (انظر **الإطار 12.8**)

–طفح حويصلي أو مُنَفِّط، مثال: صورة "C"

– حُمامَى عديدة الأشكال (انظر **الإطار 21.53 والإطار 29.32**)

–عقيدات أو لويحات، مثال: ساركوما كابوزي

حُمامَى عقِدَة (الصورة "D" **والإطار 29.33**)



المبدأ العام للأخماج وإستقصائها وعلاجها مشروح في الفصل السادس، هذا الفصل والفصل التالي يتناول فيروس نقص المناعة البشري HIV ومتلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS والأمراض المنقولة بالجنس (STIs) ووصف المقاربة لمريض مصاب بالأمراض الخمجية الكامنة، الخمج الفردي والمتلازمات الناتجة

عرض المشاكل في الأمراض الخمجية

الأمراض الخمجية تتجلى بعدد وافر من العلامات السريرية، العديد منها مشروح في فصول أخرى أو ستشرح في هذا الفصل تباعا

الحُمَّى

"الحُمَّى" تعني ارتفاع الحرارة الداخلية للجسم لأكثر من 38 درجة مئوية (**الفصل 7**)، الحرارة هي استجابة للسيتوكينات وبروتينات الطور الحاد، وتحدث في الحالات الخمجية وغير الخمجية

التقييم السريري

التشاخيص التفريقية لها طيف واسع لذا فالملامح السريرية هي المعتمدة للإرشاد لأكثر الاستقصاءات ملائمة، المقاربة الجهازية مشروحة في الصفحات السابقة يجب أن تكون واضحة، **الإطار 11.1** يشرح التقييم السريري للمريض الكهل

الإستقصاءات

إذا كانت الملامح السريرية غير كافية لتحديد خمج معين، إذا للإستقصاءات الأولية يجب أن تتضمن:

–تعداد الكريات الشامل (FCB) مع التفريق، تتمض العدلات

–البولة، الشوارد، اختبارات وظيفة الكبد (LFTs) ، سكر الدم وأنزيمات العضلات

–العلامات الإلتهابية، سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR) والبروتين التفاعلي س (CRP)

–اختبار الأضداد لفيروس نقص المناعة البشري HIV-1 (الفصل 12)

–الأضداد الذاتية، وتشمل الأضداد المضادة للنوى ANA

–صورة صدر شعاعية بسيطة ومخطط كهربية القلب ECG

–تحليل البول والزروع البولية

–الزروع الدموية (الفصل 6)

–مسحة حلق من أجل الزروع أو تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR)

11.1 الحمى عند كبار السن

قياس الحرارة: الحمى قد تكون مغفلة بسبب عدم موثوقية قياس الحرارة الفموي، قياس الحرارة المستقيمي قد يكون ضروري ولكن وبشكل متزايد، حرارة الجسم الداخلية المقيسة عن طريق غشاء الطبل أكثر دقة

هَذَيان: شائع مع الحمى، وخصوصا عند أولائك الذين يعانون من حوادث وعائية دماغية مستبطنة أو خرف

الناشز المسبب بواسطة الحمى مجهولة المصدر: وتشمل؛ التدرن والخراجات داخل البطن ووالتهاب المجاري البولية المعقد والتهاب الشغاف النشط. والأسباب غير الخمجية تشمل؛ ألم العضلات الرماتيدي، التهاب الشريان الصدغي والأورام. ونسبة أصغر من الحالات تبقى غير مشخصة في اليفعان

الحالات الحرجة عند المسنين: حالات مثل الصدمة، الأمراض الصمية الخثارية يمكن أن تسبب الحمى لكن إجهاد يجب أن يستبعد في حالات الأخماج المرافقة

الأمراض الخمجية الشائعة في حالات الضعف للشديد (مثل حالات التمريض المنزلي) : التهاب الرئة، التهاب المجاري البولية، التهاب الأنسجة الرخوة والتهاب السبيل المعدي المعوي

– نموذج آخر، مستطب في السوابق والفحص: مسح الجرح، زرع القشع، زرع البراز ، الفحص المجهري للبيوض والطفيليات ومعايرة ذيفان المطثية العسيرة

– الفحوص النوعية وأسبقيتها، مستطبة تبعا للتوضع الجغرافي: مسحات الملاريا في 3 أيام متتابعة أو اختبار تشخيص الملاريا السريع (كشف المستضد)، اختبار البروتين غير البنيوي (SN1) في حمى الضنك (كشف المستضد) والزروع الدموية في السالمونيلا التيفية إضافة إلى صورة الإيكو البطني، يجب أن يكون المعيار الأولي في العديد من المناطق في أفريقيا، آسيا، جزر المحيط الهادئ، جنوب ووسط أمريكا

الاستقصاءات اللاحقة في مرضى الإيدز HIV موجودة في (الفصل 12)، ضعف المناعة (في هذا الفصل)، المشفوية أو المسببة بالسفر (في هذا الفصل)

الحمى وفي المتلازمات الفردية المرافقة أو علامات تورط الجهاز التنفسي، السبيل المعدي المعوي والجهاز العصبي مشروحة في مكان آخر

–التدبير

الحمى وأعراضها الجهازية المرافقة يمكن أن تعالج بالباراسيتامول والمسح بإسفنجة فاترة لتبريد الجلد، إعاضة الماء والشوارد ضروري في المرضى المتعرقين بشدة، من ناحية أخرى، التدبير يركز على الحالات المستبطنة.

الحمى مع أعراض وعلامات موضعة

في معظم المرضى، مكان الخمج يظهر بعد التقييم السريري، واحتمال الخمج يثبت بنتائج الاستقصاءات (مثل: زيادة العدلات مع ارتفاع سرعة تثفل الكريات الحمر (ESR) والبروتين الإلتهابي (CRP) في الأخماج الجرثومية) وليس بالضورة أن تكون الأعراض الموضعة الواضحة معتمد عليها، ومع ذلك؛ الصداع، عسرة التنفس، الإسهال تظهر في خمج الدم أو الملاريا بدون أخماج موضعة في الجهاز العصبي المركزي، السبيل التنفسي والسبيل المعدي المعوي والألم البطني قد تكون ملاحم لإلتهاب الرئة القاعدي. التفسير الدقيق للملاحم السريرية قد يكون منقذ للحياة (مثال؛ الصداع الشديد المرتبط برُهابُ الضوء، الطفح وتصلب النقرة تقترح التهاب السحايا، بينما الصداع المتوسط مع سعال وإفرازات أنفية متلائم مع التهاب الطرق التنفسية العلوية الفيروسي)

الحمى مجهولة المصدر

تعرف الحمى مجهولة المصدر (PUO) على أنها ارتفاع درجة الحرارة عن 38 درجة مئوية لعدة أسباب لأكثر من ثلاث أسابيع، بالرغم من الاستقصاءات الأولية في المستشفى لمدة أسبوع، التعريف متمهل في السماح للاستقصاءات لأكثر من ثلاث أيام لمرضى العناية المركزة، 3 زيارات لمريض خارجي أو أسبوع من الاستقصاءات المركزة لمريض قادر على المشي. مجموعة فرعية من (PUO) موصوفة كذات صلة بفيروس نقص المناعة البشري HIV أو عوز مناعي أو مستشفوية.

أكثر من ثلث حالات الحمى مجهولة المصدر (PUO) تبقى بدون تشخيص

التقييم السريري

الأسباب الرئيسية للحمى مجهولة المصدر مجملة في **الإطار 11.2** ، الأسباب النادرة كمتلازمة الحمى الدورية يجب أن تؤخذ بالحسبان مع القصة العائلية، الأطفال والبالغين الصغار يمكن أن يملكوا الأسباب الخمجية؛ على وجه الخصوص، الأسباب الفيروسية، البالغين الأكبر في السن أكثر أرجحية ليمتلكوا أخماج مؤكدة وأسباب غير خمجية (انظر **الإطار 11.1**). التاريخ المفصل والفحص بشكل متكرر وفي فترات منتظمة لإكتشاف العلامات الظاهرة (مثل:الطفح، علامات التهاب الشغاف (**الفصل 16**) وعلامات التهاب الأوعية). وفي الرجال، يجب أن توخذ البروستات بعين الإعتبار كمصدر محتمل للإنتان.

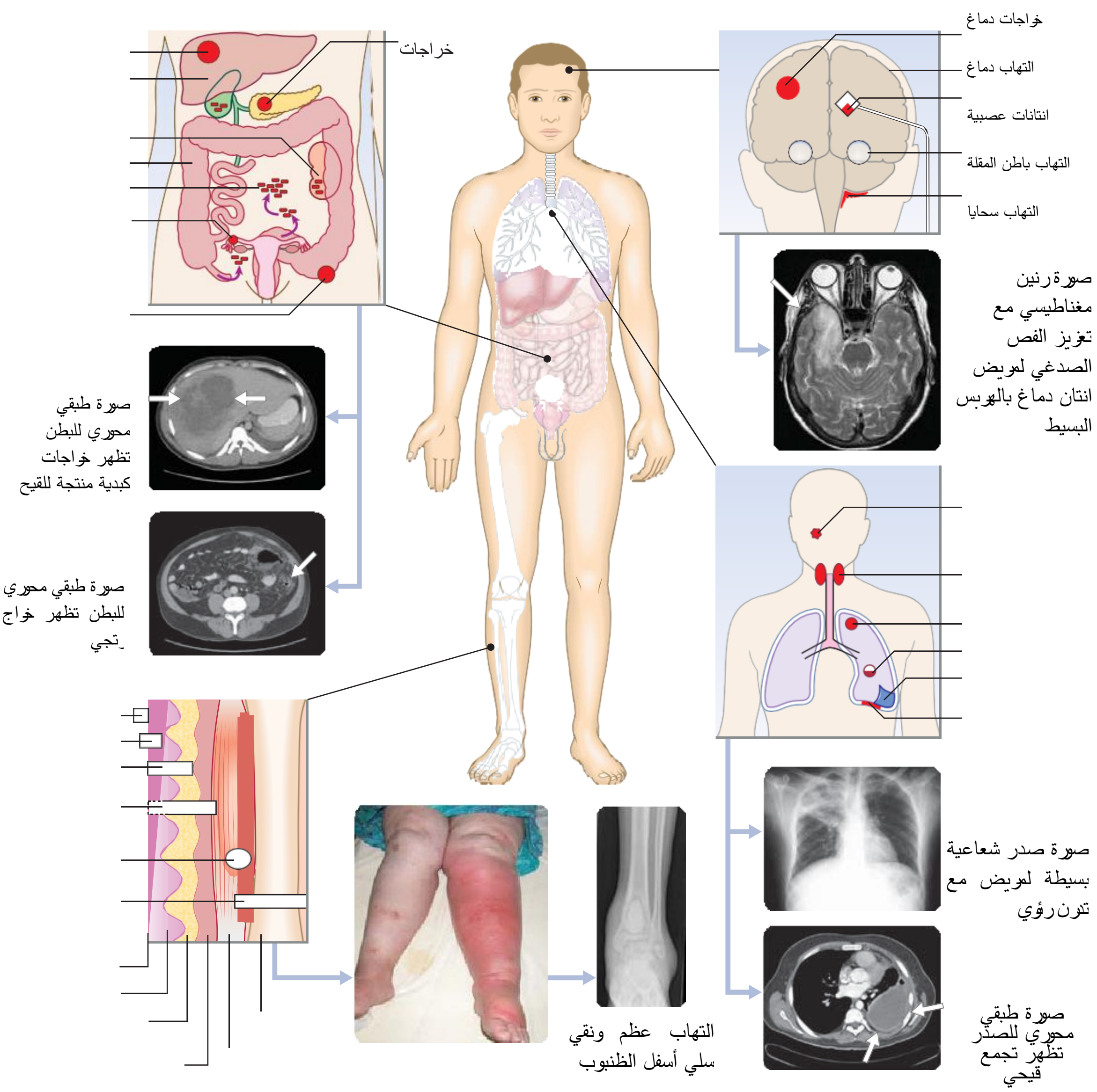
الطبيب يجب أن يكون يقظ تجاه امكانية الحمى الصنعية، وفيها أن درجات الحرارة المرتفعة تكون مدبرة من قبل المريض نفسه (**الإطار11.3**).

الاستقصاءات

عندما تكون الاستقصاءات الأولية للحمى سلبية، عندها يجب إجراء الاستقصاءات المكروبيولوجية والغير مكروبيولوجية (**الإطار11.4و11.5**). كما أن الاستقصاءات الأولية للحمى مذكورة آنفا، إن انتقاء الاستقصاءات وترتيبها وفقا لأهميتها يجب أن يكون متأثرا بالموقع الجغرافي الذي تعرض فيه المريض للعامل الممرض (**الإطار11.4**). وهذا عادة يتضمن:

- القشع المنتج أو العينات الأخرى من أجل التلوينات والزروع الفطرية
- الفحوص المصلية، وتشمل اختبار فيروس الإيدز ومعايرة الفيرتين
- تصوير البطن بواسطة الإيكو أو التصوير الطبقي المحوري CT
- تخطيط صدى القلب

الآفات المتماثلة على الصور الشعاعية يجب أن تفحص بالخزعة للبحث عن عامل ممرض له صلة بالمرض بواسطة الزروع، الدراسة النسيجية أو اكتشاف الحمض النووي وخاصة لدى المرضى الذين تلقوا صادات حيوية مسبقا وتحليل RNAr 16s (**الإطار 16.2**) تساعد التشاخيص المساعدة عند كون الجرثوم غير قابل للزرع، فرصة نجاح التشاخيص تكون أعظم ما يمكن إذا كانت عملية أخذ العينة الملائمة ونقلها في أوساط ملائمة مخطط لها من قبل الفريق الطبي، اختصاصِيّ الأشعة أو الطبيب المنفذ للعملية والمخبري و اختصاصِيّ التشريح المرضي.


خراجات
خواجات دماغ
التهاب دماغ
انتانات عصبية
التهاب باطن المقلة
التهاب سحايا
صورة رنين مغناطيسي مع تعزيز الفص الصدغي لمريض انتان دماغ بالهربس البسيط
صورة طبقي محوري للبطن تظهر خواجات كبدية منتجة للقيح
صورة طبقي محوري للبطن تظهر خواج تجي_
صورة صدر شعاعية بسيطة لمريض مع تدرن رؤوي
صورة طبقي محوري للصدر تظهر تجمع قيحي
التهاب عظم ونقي سلي أسفل الظنبوب

الشكل 11.1، متلازمات الأخماج الشائعة التي تأتي مع حمى وأعراض موضعة. الأسباب الرئيسية مجموعة بمواقع تشريحية متقاربة تشمل أخماج الجهاز العصبي المركزي، اخماج المسالك الهوائية، أخماج المجاري البولية والحوضية والبطنية، وأخماج الجلد والأنسجة الرخوة (SSTIs) أو التهاب العظم والنقي، ولكل موقع من مواقع الأخماج اعراض محددة وأسبابها الشائعة موصوفة في مكان آخر في الكتاب. المسببات العضوية تختلف بالاعتماد على عوامل المضيف والتي تشمل المريض إما المقيم أو الزائر للبلدان المدارية أو أماكن جغرافية محددة أي اكتسب المرض في بيئة العناية الطبية أو كان منقوص المناعة. هامش (التهاب الهَلَل في الساق) إذن Dr Ravi Gowda، مشفى هولامشير الملكي، شيفيلد؛ (السل الرئوي) بإذن من Dr Ann Chapman، مشفى هولامشير الملكي، شيفيلد؛ (التجمع القيحي، الخراجات الكبدية المولدة، الخراجات الرتجية، التهاب العظم والنقي التدرني) بإذن Dr Robert Peck، مشفى هولامشير الملكي، شيفيلد.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) تسمح بالتشاخيص المساعدة في التهاب الأوعية أو تساعد في اختيار المكان الصحيح للخزعة، خزعة الكبد قد تكون منطقية– على سبيل المثال: لتمييز التهاب الكبد الحبيبومي مجهول السبب، عند وجود شذوذ كيميائي حيوي أو شعاعي، خزعة نقي العظم تكون مفيدة بأكثر من 15% من الحالات، في الغالب بإظهار الخباثات الدموية أو خلل تنسج النقي أو السل، أيضا بتمييز داء البروسيلات، والحمى التيفية والليشمانيا الحشوية، يجب أن يتم إرسال خزعة نقي العظم للزراعة، بالإضافة إلى الفحص المجهري. خزعات الأنسجة الشاذة تتم أحيانا عبر التنظير، رشف الطحال في مركز متخصص هو الخيار الأفضل عند الإشتباه بالليشمانيا الحشوية. خزعة الشريان الصدغي يجب أن تؤخذ بعين الإعتبار عند المرضى الأكبر من 50 عاما، حتى في غياب العلامات الفيزيائية أو الإرتفاع في سرعة تثفل الكريات ESR. الخزعة "العمياء" للبُنى الأخرى غير مفيدة في غياب العلامات الموضعة أو النتائج المخبرية أو الشعاعية.

الإنذار

تقريبا 10% من حالات الحمى مجهولة المنشأ بلا سبب واضح، لكن طالما لا يوجد علامات نقص وزن أو علامات لأمراض أخرى، فمعدل الوفيات طويل الأمد متدني.

11.2 مسببات الحمى مجهولة المصدر

الأخماج (30%~)

التوضعات النوعية

–الخراجات: الكبدية الصفراوية، الرتوج، السبيل البولي "بما في ذلك البروستات"، الرئة والجهاز العصبي المركزي

–الأخماج في التجويف الفموي "بما في ذلك الأسنان" والرأس والعنق "بما في ذلك الجيوب"

–أخماج العظام والمفاصل

–أخماج التهاب الشغاف*

*الكائنات الممرضة النوعية

–السل "خاصة خارج الرئة"

–الإيدز HIV-1

–أخماج أخرى فيروسية: كالفيروس المضخم للخلايا CMV وفيروس إبشتاين بار EBV

–الأخماج الفطرية (مثل: الرَّشَّاشِيَّات، الكانديدا، الفطور ثنائية للشكل)

–الخمج بالكائنات الدقيقة (مثل: البارتونيلا، تروفيرما ويبل)

مجموعات نوعية من المرضى

–لمن قضى بعض الوقت في منطقة ذات عدوى محصورة جغرافيا:

الملاريا، حمى الضنك، الخمج بالركتيسية، البروسيلا، خراجات الكبد الأميبية، الحمى التيفية (أفريقيا، آسيا، جزر المحيط الهادئ، وسط وجنوب أمريكا)، الليشمانيا (جنوب أوروبا، أفريقيا، الهند، أمريكا الجنوبية)، ……… (جنوب شرق آسيا)، متلازمة الشرق الأوسط التنفسية MERS (شبه الجزيرة العربية)

–السكن في/السفر إلى أحد المناطق المتوطن فيها الخمج

السل (أفريقيا، آسيا، وسط وجنوب أمريكا) على نحو متسارع الأدوية المقاومة للسل (XDR-TB: جنوب أفريقيا)، البروسيلا (أفريقيا، آسيا، وسط وجنوب أمريكا)، الإيدز (أفريقيا، آسيا)، المثقبية الكروزية (وسط وجنوب أمريكا)

–الأخماج المشفوية

التهاب الرئة*، الأخماج المرتبطة بالأجهزة الصنعية والعمليات الجراحية، أخماج السبيل البولي، أخماج قثطرة الوريد المركزي

–الأشخاص الإيجابيين لفيروس HIV

متلازمة الفيروسات القهقرية الحادة

الأخماج المرتبطة بالإيدز (المتفطرة الطيرية المنتشرة المعقدة "DMAC"، التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجيروفية، الفيروس المضخم للخلايا CMV وأسباب أخرى).

الخباثات (20%~)

–الخباثات الدموية

اللمفوما، إبيضاض الدم، الورم النقوي

الأورام الصلبة

الكلية، الكبد، المعدة، الكولون، البنكرياس

اضطرابات النسج الضامة (15%~)

*كبار السن

–التهاب الشريان الصدغي/ألم العضلات الروماتيزمي*

*اليفعان

–داء ستيل (الْتِهابُ المَفاصِلِ الرُّوماتويديّ اليَفَعِي)*

–الذئبة الحُمَامِيَّةُ الجهازية "SLE"

–الإضطرابات المتعلقة بالتهاب الأوعية، وتشمل التهاب الشرايين العقدي، الإضطرابات الروماتيدية مع التهاب أوعية والأورام الحبيبية مع التهاب الأوعية (عرفت سابقا بورم فاغنر الحُبَيبِيٍّ)

–التهاب العضلات

–داء بهجت

–حمى رثوية (في المناطق اللتي لا تزال متوطنة فيها مثل: آسيا، جزر المحيط الهادئ وجزء من أفريقيا)

أسباب أخرى (20%~)

*قلبية وعائية

ورم مُخاطي أُذَينِيّ، التهاب الأبهر، تسلخ الأبهر

*رئوية

الساركوئيد، الانصمام الرئوي والآفات الصمية الخثارية الأخرى، التهاب الأسناخ الأرجي خارجي المصدر

*السبيل المعدي المعوي

الداء المعوي الالتهابي، التهاب الكبد الورمي الحبيبي، الداء الكبدي الكحولي، التهاب البنكرياس

*غدي صماوي/استقلابي

التسمم الدرقي، التهاب الدرقية، أوفات الوطاء، ورم القواتم، قصور الكظر، فرط ثلاثي غليسريد الدم

*الدموية

فقر الدم، بيلة الخضاب الإنتيابية الليلية، فرفرية نقص الصُفَيحاتِ الخثرية، أدواء النقي التكاثرية، داء كاسلمان Castleman's disease، داء الطُّعم- حِيَال- الثَّوِي (بعد نقل خلايا دم جذعية خَيْفِية)

*مورثية

حُمَّى البحر الأبيض العائلية، متلازمات الحُمَّى الدورية

ارتكاسية دوائية

مثل: حُمَّى الصاد الحيوي، تفاعل فرط التحسس للأدوية..إلخ

*الحُمَّى الصنعية

مجهولة السبب (~15%)

*أكثر الأسباب الشائعة من كل مجموعة

11.3 دليل التشخيص في الحمى المفتعلة

–المريض يبدو معافى

–مُخَطَّط درجة حرارة شاذ مع غياب الإختلاف النهاري و/أو درجة حرارة متعلقة بتغيرات النبض

–درجة حرارة >41 درجة مئوية

–غياب التعرق في دور إقلاع الحُمَّى "هبوط الحُمَّى"

–سرعة التثفل ESR والبروتين الإلتهابي C CPR طبيعيان بصرف النظر عن الحُمَّى الشديدة

–بَيِّنَة على حقن ذاتي أو ضرر ذاتي

–درجة حرارة طبيعية خلال القياس تحت المراقبة

–خمج بكائنات مُطاعِمة متعددة (مثل:الفلورا المعوية أو المعدية)

11.4 تحرّي الكائنات الحية في الحُمَّى مجهولة المصدر "PUO"

{الاستقصاءات الموضعية المستقلة}

الفحص المجهري

–الدم من أجل اللمفاويات اللانموذجية (فيروس إيبشتاين بار، الفيروس المضخم للخلايا، فيروس الإيدز، الفيروسات الكبدية أو المُقَوَّسَة القندية)

–عينات تنفسية من أجل المُتَفَطِّرات والفطور

–البراز من أجل الفطور، الكيسات، والطُفَيلِيّات

–خزعة من أجل المجهر الضوئي (للجراثيم، المُتَفَطِّرات، الفطور) و/أو المجهر الإلكتروني (الفيروسات، الأوالي، "كمكرويات الأبواغ" والعضويات شديدة الحساسية (مثل: تروفيريما ويبل Tropheryma whipplei))

–البول من أجل الكريات الحمراء أو البيضاء المتفطرات (البول صباحي على 3 دفعات)

الزروع

–الرُشَافات والخزعات (المفاصل، الخراجات العميقة، الأنسجة المنضرة)

–الدم ويشمل الزروع المطولة وفي أوساط خاصة

–القشع من أجل المتفطرات

–السائل الدماغي الشوكي

–الرُشَافَة المعدية من أجل المتفطرات

–البراز

–المسحة

–البول +\- تمسيد البورستات عند الكهول

اكتشاف المستضدات

–الدم، مثل: المستضد p24 للإيدز، مستضد المستخفيات، ... ...، الأخماج الفطرية (1-3)بيتا-D-غلوكان

–السائل الدماغي الشوكي من أجل المستخفيات

–سائل غسل القصبات والأسناخ من أجل الرشاشيات

–رشافة بلعومية أنفية\ماسحة الحلق للفيروسات التنفسية مثل: .... الفيروس التنفسي المخلوي

–البول مثل: مستضدات الفيلقية

اكتشاف الحمض النووي

–الدم من أجل البرتونيلة والفيروسات

–السائل الدماغي الشوكي من أجل الفيروسات والجراثيم الرئيسية (المكورة السحائية، المكورة الرئوية، الليسترية المستوحدة)

–مسحة أنفية\مسحة حلق للكشف عن الفيروسات التنفسية

–القشع من أجل المُتَفَطِّرَة السلية MTB ومقاومة الريفامبيسين RIF في المورثةx النشطة MTB/RIF المعتمد على اختبار تضخيم لفيفة الحمض النووي

–سائل غسل القصبات والأسناخ من أجل الفيروسات التنفسية
–عينة نسيجية من أجل داء ويبل
–البول، من أجل المُتَدَثِّرَةُ الحَثَرِيَّة، النيسرية البنية
–البراز، من أجل فيروس النورو والفيروسة العَجَلِيَّة

الاختبارات المناعية

–المصل (اكتشاف الأضداد) من أجل الفيروسات مثل فيروس الإيدز وبعض الجراثيم
–معايرة إنطلاق الانترفيرون غاما لتشخيص التعرض للسل (لكن لاحظ أن هذه الطريقة لن تميز الكامن من النشط

***الاختبارات المقيدة جغرافيا[2]**

المجهر

–الدم من أجل داء المثقبيات، الملاريا، البورلية
–البراز من أجل البيوض، الكيسات،والطفيليات المحصورة جغرافيا
–الخزعة للمجهر الضوئي (الفطور ثنائية الشكل، الليشمانيا، والطفيليات الأخرى)
–البول من أجل كريات الدم الحمراء وبيوض البِلْهارسِية

اكتشاف الأضداد

–الدم مثل: أضداد فيروس الضنك NS1، أضداد النَّوسَجَات/ حسب التوفر/ وأضداد الملاريا (مثل HRP-2 من أجل المتصورات المنجلية أو LDH طفيليات نوعية من أجل المتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة)

اكتشاف الحمض النووي

–الدم لمعرفة سبب الحمى النزفية الفيروسية
–السائل الدماغي الشوكي لكشف الفيروسات المحصورة جغرافيا مثل: التهاب الدماغ الفيروسي الياباني
–رُشَافَة أنفية بلعومية/ مسحة حلق أو سائل غسل القصبات والأسناخ للكشف عن الفيروسات التنفسية المحصورة جغرافيا مثل الفيروسات التاجية الشرق أوسطية

الاختبارات المناعية

–المصل (اكتشاف الأضداد) من أجل الفيروسات، الفطور ثنائية الشكل والأوالي

[1] هذ القائمة لا تطبق لكل مرضى الحمى مجهولة المصدر، الإختبارات الملائمة يجب أن تنتقى بإسلوب تدريجي، وفقا لعوامل مؤهبة نوعية، التعرض المرضي والإمكانات المحلية، يجب أن تناقش مع أخصائي الجراثيم. [2] إضافة أن هذه الإختبارات يجب أن توجه وفقا لموضع ظهور الداء ولقصة السفر.

(Cmv: الفيروس المضخم للخلايا، CSF: السائل الدماغي الشوكي، EBV: فيروس إيبشتاين بار، ELISA: معايرة المستضد المناعي المرتبط بالأنزيم، HIV-1 : فيروس عوز المناعة البشري، HRP-2البروتين 2 الغني بالهيستيدين، IAV فيروس الإنفلونزا A، LDH: لاكتات ديهيدروجيناز، MERS-CoV: متلازمة الفيروس التاجي الشرق أوسطية، NS1: غير بنيوي، RSV: الفيروس التنفسي المَخْلَوِيّ)

11.5 استقصاءات إضافية في الحمى مجهولة المصدر puo

–الاختبارات المصلية من أجل أمراض النسج الضامة
مسح الأضداد الذاتية
مستويات المتممة
الغلوبيولينات المناعية
الغلوبيولينات البَرْدِيّة
–فيرتين
–تخطيط صدى القلب
–ايكو البط
–صورة طبقي/رنين للصدر والبطن و/أو الدماغ
–تصوير الجهاز الهيكلي:
صورة شعاعية بسيطة
صورة طبقي/رنين للعمود الفقري
تصوير العظام بالنظائر
–مسح الكريات البيضات التصنيفي
–التصوير بالإصدار البوزيتروني PET / الصورة الوحيدة بالإصدار المحوسب SPECT

الخزعة:

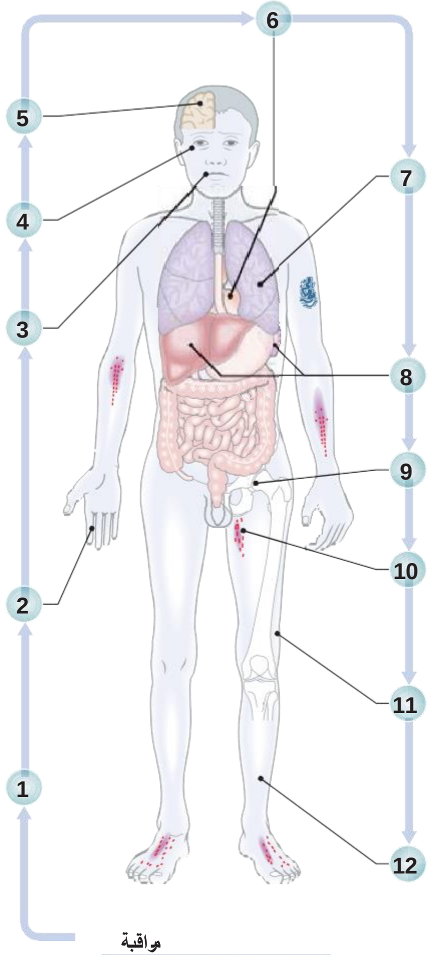
تنظير القصبات والغسل +/– خزعة قصبية انتقالية
رُشَافَة أو خزعة عقدة لمفية
خزعة آفة شعاعية
خزعة كبد
رُشَافَة أو خزعة نقي العظم
تنظير البطن والخزعة
خزعة الشريان الصدغي

الحمى لدى متعاطي المخدرات عن طريق الحقن

الحقن الوريدي لأدوية الكيف والترفيه منتشر في مناطق عديدة من العالم (الصفحة). وتنتقل المتعضيات المعدية عن طريق المحاقن غير المعقمة (المتشاركة بين المتعاطين غالباً) (الشكل 11.2). هذا الخطر يزيد مع تعاطي المخدرات الدائم والحقن في الأوردة الكبيرة للمنطقة الإربية والعنق بسبب خثار الأوردة السطحية لديهم. أشيع المسببات هي أخماج النسج الرخوة والانتانات التنفسية.

التقييم السريري

يجب أن تشمل القصة السريرية عوامل الخطورة التالية: موقع الحقن. يترافق الحقن في الوريد الفخذي مع مضاعفات مثل الخُثار الوريدي العميق (50% منها يكون مترافق مع تسمُّم دم) و يترافق الحقن الشرياني من غير قصد مع أمهات الدم الكاذبة أو متلازمة الحجرات بسبب التوذُّم في غمد اللفافة. وتتضمَّن المضاعفات الموضعية الخراج الإليوي البسواسي والتهاب مفصل الورك أو المفصل الحرقفي العجزي. يمكن أن يسبب الحقن في الوداجي حوادثاً دماغيةً وعائيةً. تمَّ ربط الحقن تحت الجلد والحقن العضلي بالخمج بالمطثيات عن طريق الأبواغ التي تلوث الهيروئين. تسبب المطثية النوفية (Clostridium novyi) آفة موضعية مع تصنيع عالي من الذيفان مما يؤدي إلى الصدمة وفشل متعدد الأعضاء. كما نصادف الكزاز والتسمم الوشيقي والجمرة الخبيثة والغرغرينا الغازية.



6 الجهاز القلبي الوعائي

الموجة ‘V’ الانقباضية في تخطيط JVP في سياق لرتجاع الصمام ثلاثي الشرف أو نفخات لرتجاعية في التهاب الشغاف القلبي الخمجي

5 الجهاز العصبي

علامات الَّتسمُّم الَّدوائي أو اعتلال الدماغ أو علامات التهاب السحايا أو النوبات الاختلاجية في الانصمام الإنتاني أو أمهات الدم الفطرية/الخواجات أو شلل الأعصاب القحفية في سياق التسمم بالذيفان الوشيقي أو التكزز وتصلب العضلات والتشنجات العضلية في سياق الكزاز أو ألم مُوضَّع فوق الفقرات في سياق الخواج فوق الجافية.

4 قاع العين

بقع روث أو بقع الصوف القطني

3 البلعوم الفموي

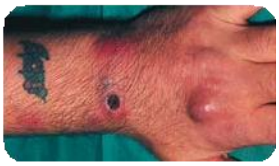
الأخماج السنية أو المبيضات البيض الفموية البلعومية أو أي علامات للإصابة بالإيدز.

2 اليدين والأظافر

النزوف الشظوية أو أي علامات لأمراض كبدية مزمنة.

1 الجلد والنسج الرخوة (في أي موقع)

التهاب النسيج الخلوي أو التصويف الصديدي أو الخواجات أو القرحات أو الفقاعة أو ألم شديد يشير إلى التهاب اللفافة النخوي.



▲ خواجات جلدية عند متعاطي مخدرات عن طريق الحقن.

▲ مشاركة أدوات الحقن قد ينقل الفيروسات المحمولة بالدم.

7 الجهاز التنفسي

التكثُّف الموافق لذات الرئة أو العلامات التي تظهر في الفص العلوي في سياق مرض السل أو الاحتكاك الجنبي في سياق الانصمام الرؤوي الإنتاني.

8 البطن

اليرقان مع أو بدون جس حافة كبدية ملساء في سياق التهاب الكبد أو ألم في الربع العلوي الأيسر في سياق خوَّاج طحالي

9 العظام والمفاصل

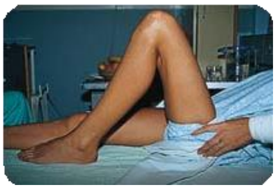
ذات عظم ونقي أو التهاب المفاصل الإنتاني

10 مواقع الحقن

الخوَّاجات أو النواسير أو الورم الَّدموي أو أم الدم الكاذبة

11 اختبار تمطط العصب الفخذي

التبعيد المُنفعل لمفصل الورك يسبب الألم ومنعكسات تشنُّجية في سياق خوَّاج العضلة القطنية الحرقفية



▲ تشنج مثنيات الورك عند متعاطي المخدرات عن طريق الحقن في سياق خواج العضلة الحرقفية القطنية.

12 الساقين

علامات لـDVT التهاب الأوعية الدموية أو العلامات الإقفارية للصمات الإنتانية و التهاب الشغاف أو التشنج الوعائي أو متلازمة الحجرات

الشكل 11.2 الحمى لدى متعاطي المخدرات عن طريق الحقن: خصائص مفتاحية للفحص السريري. الفحص الكامل ضروري لكن نبرز هنا أشيع المظاهر لدى متعاطي المخدرات عن طريق الحقن. (DVT = deep venous thrombosis; JVP = jugular venous pulse)

- التفاصيل التقنية للحقن: مشاركة الإبر وأدوات أخرى (مثل الملاعق والمرشحات) يزيد خطر الخمج بالفيروسات المنتقلة بالدم (مثل فيروس الإيدز أو التهاب الكبد B أو C). بعض المتعاطين يبللون الإبر بلعابهم قبل الحقن مما يضيف من متعضيات الفم (مثل العقديات اللاهوائية وأنواع من المغزليات والبريفوتيلا). كما تم ربط تلوث عصير الليمون الشائع استخدامه في تذويب الهيروئين قبيل الحقن بخمج مجرى الدم بأنواع المبيضات (Candida).
- المواد المحقونة : حقن الكوكائين يترافق مع مضاعفات وعائية عديدة. وقد تم ربط بعض أنواع الهيروئين بأخماج معينة كتسمم الجرح عند تعاطي هيروئين القطران الأسود. تُمزج المخدرات عادةً مع مواد أخرى مثل الطلق.
- حالة الفيروسات المحمولة بالدَّم : يجب تسجيل أي نتائج لاختبارات إيدز أو التهاب كبد أو لقاحات فيروسات التهابات الكبد سابقة.
- الاستخدام السري لمضادات الميكروبات : قد يستعمل المدمنون مضادات الميكروبات لمعالجة العدوى التي لديهم بنفسهم مما يقنّع نتائج زرع الدم.

الاستقصاءات

الاستقصاءات الأولية هي نفسها في أي حمى (انظر أعلاه)، بما في ذلك صورة الصدر البسيطة وزراعة الدم. نظراً لأن أخذ عينات الدم قد يكون صعباً ،غالباً بسبب التلوث. يجب تصوير القلب بالإيكو للكشف عن التهاب الشغاف المُعدي في جميع مستخدمي الأدوية عن طريق الحقن الذين يعانون من تجرثم الدم بسبب المكورات العنقودية الذهبية أو الكائنات الحية الأخرى المرتبطة بالتهاب الشغاف (الشكل A11.3) أو يعانون ذات الرئة بالصِّمَّات الخثرية أو نفخة غير موثقة جديدة أو سابقة. يجب أيضاً الاشتباه بإنتان الأوعية الدموية إذا تم الكشف عن الخراجات الرئوية أو الفقاعات شعاعياً. تعد الجلطة المصابة بالأنتان في مواقع الحقن مثل الفخذ شائعة وقد تؤدي إلى تشكل الخراج. يجب القيام بالمزيد من التصوير على مواقع الحقن أو تحديد الأعراض والعلامات (الشكل B 11.3). يجب أخذ عينات من أي سوائل مرضية.

قد يشير تحليل السموم في البول إلى سبب غير خمجي للشكوى المقدمة. أثناء الاستقصاء يجب أن يُجرى على جميع متعاطي المخدرات بالحقن اختبار العدوى بفيروس التهاب الكبد B و C و HIV-1.

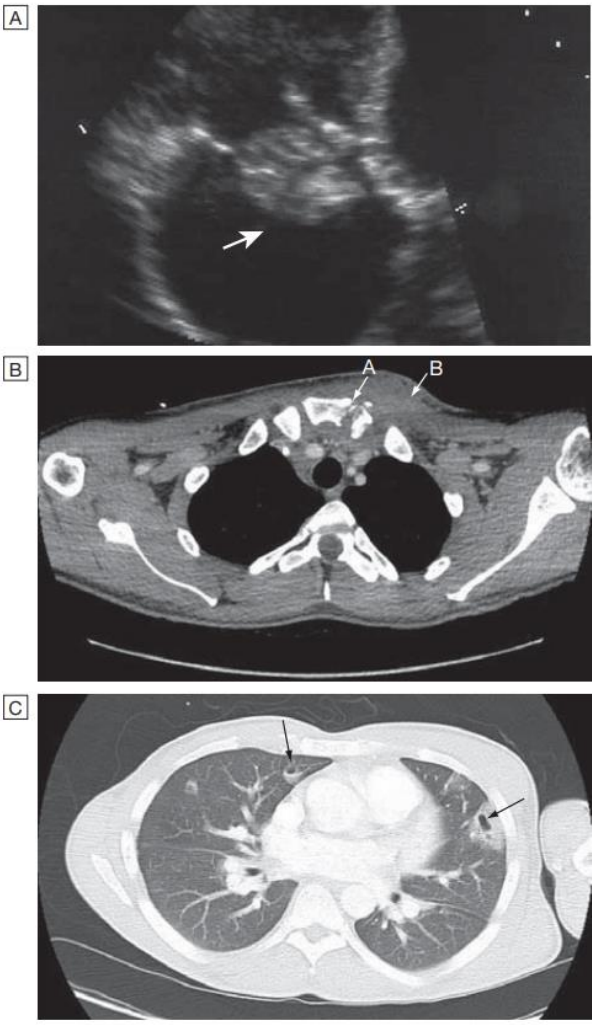
قد يصاب متعاطو المخدرات بالحقن بأكثر من عدوى واحدة. غالباً ما تكون إنتانات الجلد والأنسجة الرخوة ناجمة عن العنقوديات المُذَهَّبة أو العقديات وأحيانًا بسبب فصائل المطثيَّات أو اللاهوائيات. غالبًا ما تكون الإنتانات الرئوية ناتجة عن الميكروبات الشائعة التي تسبب ذات الرئة المكتسبة في المجتمع أو السل أو الصمات الإنتانية (الشكل C 11.3). التهاب الشغاف مع الصمات الإنتانية عادة ما يشمل العنقوديات المُذَهَّبة أو العُقديَّات المُخضرَّة كما يمكن أن تجد الزائفة الزنجارية أو فصائل المبيضَّات.

التَّدبير

العلاج التجريبي للحمى في متعاطي المخدرات بالحقن يشمل البنسلين المضاد للعنقوديات (مثل فلوكلوكساسيلين) أو إذا وُجدت العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين (MRSA) في المجتمع نستخدم مضاد حيوي غليكوببتيدي مثل الفانكومايسين أو ليبوببتيدي مثل الدابتومايسين. بمجرد توفر نتائج الفحوصات الميكروبيولوجية يمكن تضييق العلاج للتركيز على الكائنات الحية الدقيقة المُكتشَفة. في متعاطي المخدرات بالحقن، تُعالج العنقوديات المذهبة الحساسة للميتيسيلين عادةً بجرعات عالية من فلوكلوكساسيلين الوريدي ولفتراتٍ أقصر في حالات التهاب الشغاف الأيمن غير المُختلط. عادة ما يتم علاج التهاب الشغاف الأيمن الناجم عن MRSA بـ 4 أسابيع من الفانكومايسين بالإضافة إلى

الجنتاميسين في الأسبوع الأول. يجب طلب استشارة تخصُّصية.

بالنسبة للإنتانات الموضَّعة للجلد والأنسجة الرخوة تُستطب المعالجة عن طريق الفم بعوامل فعَّالة ضد العنقوديات والعقديات واللاهوائيات (مثل فلوكلوكساسيللين بالإضافة إلى أموكسيلاف أو كليندامايسين). يؤدي عدم الالتزام ببرنامج مضادات الميكروبات الموصوف إلى ارتفاع خطر المضاعفات.



الحُمَّى في المضيف المُضعَف مناعياً immunocompromised host

يضم المضيفون المُضعَفون مناعياً المصابين بعوز مناعي خلقي (الفصل 4) أو عدوى الـHIV (الفصل 12) أو عوز المناعة علاجي المنشأ المُحرَّض بالعلاج الكيماوي (الفصل 33) أو زرع الأعضاء أو الأدوية المُثبِّطة للمناعة بما فيها الجرعات العالية من القشرانيات السكرية. قد تساهم أيضاً الاضطرابات الاستقلابية مثل نقص التغذية أو ارتفاع سكر الدم. من المحتمل أن تضعف عناصر متعددة من الجهاز المناعي في نفس الوقت. قد يعاني المريض من خلل في وظيفة العدلات بسبب العلاج الكيميائي وخلل في استجابة الخلايا التائية و/أو البائية بسبب الأورام الخبيثة الكامنة أو خلل في الخلايا التائية والبلعمة بسبب القشرانيات السكرية أو التهاب الغشاء المخاطي بسبب العلاج الكيماوي واختراق حاجز الجلد بسبب إدخال القثطرة الوريدية المركزية.

قد تنجم الحمى عن أسباب خمجية أو غير خمجية بما في ذلك الأدوية والتهاب الأوعية الدموية والتنشؤات الورمية والاضطرابات التكاثرية اللمفاوية ومرض الطعم ضد المضيف (في متلقي زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) (الفصل 23) وذات الرئة المتعضّية أو متلازمة سويت Sweet’s syndrome (عقيدات حمراء أو لويحات مصحوبة بالحمى وكثرة الكريات البيض بالترافق مع خباثة دموية).

التقييم السريري:

يجب معرفة ما يلي في القصة السريرية:

- تحديد العوامل المثبطة للمناعة وطبيعة الخلل المناعي.
- أي عدوى سابقة وعلاجها. قد تتكرر العدوى وقد تكون اكتسبت مقاومة لمضادات الميكروبات استجابةً للعلاج السابق.
- التعرض للعدوى بما في ذلك الإنتانات الانتهازية التي لن تسبب المرض في طبيعيي المناعة.
- الأدوية الوقائية واللقاحات المعطاة.

يجب أن يشمل الفحص فحص الحواجز الفيزيائية الطبيعية التي يشكلها الجلد والأسطح المخاطية وعلى وجه الخصوص القسطرة الوريدية المركزية والفم والجيوب الأنفية والأذنين والمنطقة المحيطة بالشرج (يجب تجنب الفحص الإصبعي للمستقيم). يمكن أن تظهر العدوى المنتشرة على شكل آفات

جلدية. يجب أيضًا فحص المناطق المحيطة بأظافر اليدين والقدمين عن كثب.

الاستقصاءات:

اختبارات الفحص الأولية وصفت سابقاً في هذا الفصل.

غالبًا ما يكون لدى المضيفين الذين يعانون من نقص المناعة استجابات التهابية منخفضة مما يؤدي إلى ضعف العلامات المرضية مثل تصلب النقرة في سياق التهاب السحايا والصفات الشعاعية والموجودات المخبرية مثل زيادة عدد الكريات البيض. يجب إجراء فحص الصدر بالطبقي المحوري بالإضافة إلى صورة الصدر البسيطة عند ظهور الأعراض التنفسية. قد يكون هناك ما يبرر تصوير البطن أيضًا خاصةً إذا كان هناك ألم في الربع السفلي والذي قد يشير إلى التهاب الأعور في مرضى نقص العدلات. يوصى أيضًا بسحب الدم من قثطرة وريدية مركزية في حال الحاجة للزرع ويوصى أيضاً بزرع البول وزرع البراز في حالة وجود إسهال.

أحيانًا يكون الشفط الأنفي البلعومي مشخِّصاً حيث قد يطلق المضيف المضعف المناعة الفيروسات التنفسية لفترات طويلة. يجب أخذ خزعة من الآفات الجلدية في حالة وجود عقيدات ويجب أن يشمل الفحص البقع الفطرية. تشمل التقنيات الجزيئية المفيدة PCR لاستقصاء الفيروس المضخم للخلايا (CMV) و أنواع الرشاشيَّات. الحمض النووي ومعايرة المستضدات (على سبيل المثال مستضد المكورات الخفية (CrAg) لاستقصاء المستخفية المورمة Cryptococcus neoformans و معايرة الغالاكتامانان galactomannan لاستقصاء أنواع الرشاشيَّات في الدم و (1,3)-β-D-glucan لأنواع الرشاشيَّات وأسباب أخرى للعدوى الفطرية الغازية (لكنها لا تستطيع كشف خيوط العفن المخاطي) أو الليجيونيلا المستروحة من النوع 1 في البول). نادرًا ما يكون كشف الأضداد مفيداً في المرضى مضعفي المناعة. يمكن اللجوء لغسل القصبات الهوائية للكشف عن المتكيسات الرئوية الجيروفيسي والفطريات والبكتيريا والفيروسات الأخرى عند المرضى الذين يعانون من علامات أو أعراض تنفسية.

حمَّى نقص العدلات Neutropenic fever

تُعرَّف حمى نقص العدلات بأنها ترافق عدد العدلات الأقل من 0.5×10^{-9}/L (الفصل 23) مع درجة حرارة إبطية أعلى من 38.5 درجة مئوية مرة واحدة أو ثلاث تسجيلات أعلى من 38.0 درجة مئوية على مدى 12 ساعة على الرغم من أن خطر الإصابة بإنتان يزداد تدريجياً عندمت ينخفض عدد العدلات إلى أقل من 0.5×10^{-9}/L. المرضى الذين يعانون من قلة العدلات معرضون بشكل خاص للعدوى البكتيرية والفطرية. الكائنات إيجابية الغرام هي أشيع المُمرضات خاصةً بالترافق مع القثاطر الثابتة.

يبدأ العلاج التجريبي واسع الطيف بمضادات الميكروبات بمجرد حدوث حمى قلة العدلات والحصول على نتائج الزروع. أشيع أنظمة علاج لإنتان الدم ناقص العدلات هي البنسلينات واسعة الطيف مثل بيبيراسيلين–تازوباكتام عبر الوريد. الإضافة الروتينية للأمينوغليكوزيدات إلى هذه العوامل غير مدعومة ببيانات تجريبية. إذا استمرت الحمى بعد 3–5 أيام تتم إضافة العلاج التجريبي المضاد للفطريات (مثل الكاسبوفنجين caspofungin) (الفصل 6). تتمثل الإستراتيجية البديلة المضادة للفطريات في الاستخدام الوقائي للآزول في المرضى عاليي الخطر و الذين يعانون من علامات العدوى الفطرية المبكرة مثل الغالاكتامانان و/أو إجراء تحليل الـ PCR الفطري لتوجيه العلاج المضاد للفطريات ("نهج وقائي").

الحمى بعد الزرع Post-transplantation fever

قد تكون الحمى لدى متلقي الزرع ناتجة عن عدوى أو نوبات من رفض الطعم في زراعة الأعضاء الصلبة أو مرض الطعم ضد المضيف بعد HSCT (الفصل 23).

يتم تصنيف حالات العدوى في متلقي زراعة الأعضاء الصلبة في مجموعات وفقًا لوقت ظهورها (الإطار 11.6). يرتبط هؤلاء في الشهر الأول في الغالب بالحالة الأساسية أو المضاعفات الجراحية. بينما الحمى التي تحدث بعد 1 إلى 6 أشهر من الزرع هي مشخِّصة لضعف وظيفة الخلايا التائية. تم تحديد عوامل الخطر لعدوى الفيروس المضخم للخلايا عادة ما يتلقى المرضى إما العلاج الوقائي أو المراقبة المكثفة التي تتضمن

الفحص المنتظم للحمض النووي للفيروس CMV DNA بواسطة PCR والبدء المبكر للعلاج المضاد للفيروس المضخم للخلايا باستخدام غانسيكلوفير ganciclovir الوريدي أو فالغانسيكلوفير valganciclovir عن طريق الفم إذا أصبحت الاختبارات إيجابية.

11.6 العدوى في متلقي الزرع

المدة بعد الزرع	العدوى
زراعة الأعضاء الصلبة	
0–1 أشهر	العدوى الجرثومية أو الفطرية المتعلقة بالأسباب الكامنة أو المضاعفات الجراحية.
1–6 أشهر	CMV أو الإنتانات الانتهازية الأخرى.
أكثر من 6 أشهر	ذات الرئة الجرثومية أو أخماج أخرى مكتسبة من المجتمع أو الهربس النطاقي أو أخماج المكورات المخفية أو PTLD.
متلقي زراعة الخلايا الجذعية النقوية المكونة للدم	
قبل التطعيم (0–4 أسابيع)	العدوى الجرثومية أو الفطرية أو الفيروسات التنفسية أو إعادة تفعيل HSV.
بعد التطعيم	
باكرة (أقل من 100 يوم)	CMV أو ذات الرئة بالمتكيسة الرئوية الجؤجؤية Pneumocystis jirovecii أو التعفنات أو الإنتانات الانتهازية الأخرى.
متأخرة (أكثر من 100 يوم)	أخماج مكتسبة من المجتمع أو الهربس النطاقي أو CMV أو PTLD.

(CMV = cytomegalovirus; HSV = herpes simplex virus; PTLD = post-transplant lymphoproliferative disorder)

بعد HSCT تكون العدوى في الأسابيع الأربعة الأولى أشيع في المرضى الذين يتلقون معالجة مثبطة للنقي (إطار 11.6). وتكون العدوى اللاحقة أكثر شيوعاً إذا تم تنفيذ إجراء خيفي.

اضطراب التكاثر اللمفاوي بعد الزرع (PTLD) هو ليمفوما مرتبطة بفيروس إبشتاين بار (EBV) والذي يمكن أن يعقد عملية الزرع خاصة عند حدوث عدوى EBV الأولية بعد الزرع.

إيجابية زرع الدم

عدوى مجرى الدم (تجرثم الدم BSI) هي تظاهرٌ متكررٌ للإنتان. يمكن أن يكون مكتسباً من المجتمع أو مكتسباً من المستشفى ('nosocomial'). أشيع الأسباب موضحة في الإطار 11.7. في المضيفين منقصي المناعة يمكن عزل مجموعة واسعة من الكائنات الحية الدقيقة على سبيل المثال الفطريات في المضيفين المصابين بنقص العدلات.

يصف BSI الأساسي الحالة التي لا يوجد فيها مصدر معروف للخمج خارج الأوعية الدموية (مثل الالتهاب الرئوي أو عدوى المسالك البولية) وهو أشيع في مجموعات العنقوديات المذهبة. في تجرثم الدم بمجموعات العنقوديات المذهبة المكتسبة في المجتمع 20-30٪ من الحالات مرتبطة بالتهاب شغاف القلب الخمجي وما يصل إلى 10٪ بسبب التهاب العظم والنقي. تعتبر القثطرة الوريدية المحيطية والمركزية مصدراً مهماً لـ BSI في المستشفيات.

تترافق الـ BSI مع وفيات بنسبة 15-40٪ حسب الظروف والمضيف والعوامل الميكروبية.

التقييم السريري

يجب أن تحدد القصة المرضية الظروف التي ظهر فيها BSI. تشمل عوامل المضيف المهيئة للعدوى الأمراض الجلدية وداء السكري وتعاطي المخدرات بالحقن ووجود قثطرة وريدية مركزية أو قثطار بولي أو غسيل الكلى والعمليات الجراحية لا سيما تلك التي تنطوي على زرع مواد اصطناعية (خصوصاً البدائل داخل الأوعية).

يجب أن يركز الفحص البدني على علامات التهاب الشغاف (الفصل 16)، والدليل على عدوى العظام أو المفاصل (الألم أو تقييد الحركة) ووجود مضض في البطن أو الخاصرة. ويجب فحص القثطرة الوريدية المركزية بحثاً عن بقع حمامية أو تقيُّح في المخرج. يجب إجراء تنظير قاع العين بعد توسيع الحدقة خاصة في حالات الإصابة بأنواع المبيضات أو الشك بالتهاب الشغاف الخمجي.

الاستقصاءات

قد تُحدِث الملوثات إيجابية زرع الدم. عادةً عند عزل المكورات العنقودية سلبية المختزار الملوّثة من زجاجة واحدة فقط أو من جميع الزجاجات من سحب دم واحد وغالباً تكون هذه المكورات العنقودية سلبية المختزار. ومع ذلك فإن تكرار عزل هذه المتعضيات يجب أن يثير الاشتباه في الإصابة بالتهاب شغاف القلب الخمجي أو استقصاء إنتان المواد الاصطناعية في مريض لديه أي شكل من أشكال التعويضات الصنعية.

11.7 الأسباب الشائعة لإنتان مجرى الدم

المكتسبة في المجتمع

- الإشريكية القولونية E. coli
- المكورات الرؤية Streptococcus pneumoniae
- العنقوديات المذهبة بما فيها MRSA
- عقديات أخرى

المكتسبة في المشفى

- العنقوديات المذهبة بما فيها MRSA
- أنواع المبيضات .Candida spp
- الجراثيم سلبية الغرام
- العقديات المعوية بما فيها VRE
- العنقوديات سلبية المختزار Coagulase-negative staphylococci

(MRSA = meticillin-resistant Staphylococcus aureus العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين ; VRE = vancomycin-resistant enterococci المعويات المقاومة للفانكومايسين)

تسبب العقديات المخضرة أحياناً تجرثم دم غير هام سريرياً أو تلوث زرع الدم ولكن نظراً لارتباطها بالتهاب الشغاف الخمجي يجب دائماً استبعاد الخمج الهام. مجموعات العصويات .Bacillus spp (حاملات الأبواغ الهوائية) ومجموعات المطثيات .Clostridium spp غالباً ما تسبب تجرثم الدم أو تلوثاً عابراً، ولكن بعض الأنواع (مثل المطثية العفنة) من المرجح أن تشكل عواملَ ممرضةً صريحةً.

تتعلق الاستقصاءات الإضافية بالكائن الحي المسبب والظروف المحيطة. اختبارات الفحص الأولية مماثلة لاختبارات الحمى ويجب أن تشمل صورة الصدر البسيطة وزرع البول وفي كثير من الحالات التصوير بالموجات فوق الصوتية أو تصوير البطن بأي طريقة أخرى. يجب أن يشمل التصوير أيضاً أي مناطق من آلام العظام أو المفاصل وأي مواد اصطناعية مثل مفصل اصطناعي أو طعم أبهري.

يجب أن يجرى تخطيط صدى القلب في الاعتبار للمرضى الذين يعانون من BSI والذين يعانون من أمراض القلب الصمامية أو المظاهر السريرية لالتهاب الشغاف (الفصل 16) والذين تكشف زروع الدم لديهم عن مسبب شائع لالتهاب الشغاف (مثل العنقوديات المذهبة أو العقديات المخضرة أو المكورات المعوية) وأولئك الذين تكون زروع دم إيجابية متعددة لنفس المتعضية وأولئك الذين لديهم زرع إيجابي سريع. تبلغ حساسية تخطيط صدى القلب عبر الصدر (TTE) للكشف عن التَّنَبُّتات 50-90٪ بينما تخطيط صدى القلب عبر المريء (TOE) يملك حساسية أكثر من 95٪ . لذلك إذا كانت TTE سلبية، فيجب إجراء TOE.

ترتبط بعض الأسباب النادرة لـBSI بأمراض محددة تتطلب المزيد من الاستقصاءات. التهاب الشغاف الناجم عن أنواع العقديات البقعية .Streptococcus gallolyticus subsp gallolyticus (Strep. bovis biotype سابقاً) و BSI مع C. septicum كلاهما يترافق مع سرطان القولون واكتشافها استطباباً لتنظير القولون.

التدبير

يتطلب BSI علاجاً مضاداً للميكروبات مع الانتباه لمصدر العدوى بما في ذلك التفجير الجراحي إذا كان ذلك مناسباً. قد يكون العلاج لأسبوعين كافياً لتجرثم الدم بالعنقوديات المذهبة

الذي سببه إنتان القثطرة الوريدية المركزية أو المحيطية عندما يتم تحديد المصدر وإزالته في حالات التهابات الجلد والأنسجة الرخوة غير المختلطة والتهاب الشغاف الأيمن غير المختلط. عادة ما يتم علاج BSI بالمكورات العنقودية المذهبة الأخرى لمدة 4–6 أسابيع.

إنتان القثطرة الوريدية المركزية

عادةً ما تشمل التهابات القثطرة الوريدية المركزية تجويف القثطرة وتترافق بالحمى وزروع الدم الإيجابية وفي بعض الحالات علامات تقيح أو إفرازات في موقع الإدخال. يكون الأنتان أشيع في القثطرة المؤقتة التي يتم إدخالها في الفخذ أو الوريد الوداجي أكثر من قثطرة الوريد تحت الترقوة. القسطرة النفقية على سبيل المثال قثاطر هيكمان قد تتطور فيها أيضاً التهابات موضع النفق.

تشكل المكورات العنقودية 70-90٪ من إنتانات القثطرة هنا تُعدُّ المكورات العنقودية سلبية المختراز أشيع من العنقوديات المذهبة. تشمل الأسباب الأخرى المكورات المعوية والعصيات سلبية الغرام. المتعضيات سلبية الغرام غير الشائعة مثل الليمونية Citrobacter freundii والزائفة المتألقة Pseudomonas fluorescens تزيد من احتمال استخدام معدات التسريب غير المعقمة. تشكل أنواع المبيضات سبب شائع لإنتان الخط الوريدي لا سيما فيما يتعلق بالتغذية الوريدية الكاملة. قد تسبب المتفطرات غير السلية التهابات النفق.

الاستقصاءات والتدبير

في مرضى تجرثم الدم المصابين بالحمى وليس لديهم مصدر واضح للإنتان فمن المحتمل أن يُشكل الإنتانُ بالقثطرة سبباً وارداً. يدعمُ التشخيص وجود الحمامى الموضعة أو التقيح أو التهاب الوريد الخثاري. ومع ذلك فإن التأكيد الميكروبيولوجي ضروري. يُقترح الإنتان بالقثطرة من خلال اكتشاف مزارع جرثومية بأعدادٍ أكبر وإيجابية زروعٍ دموية أسرع للقثطرة مُقارنةً بعينات الدم المحيطي وإذا تمت إزالة القثطرة فقد يؤكد زرع نصف كمي لذروة القثطرة وجود 15 مستعمرة أو أكثر ولكن هذا استقصاء راجع ولا يؤكد خمج لمعة القثطرة.

بالنسبة لإنتان الإبرة بالعنقوديات سلبية المختراز فإن الخيارات هي إزالة القثطرة والمعالجة لمدة 5–7 أيام أو العلاج التجريبي بمضاد حيوي غليكوببتيدي خاصة في حالة القثطرة النفقية على مثل الفانكومايسين مع أو بدون استخدام علاج القفل المحتوي على المضادات الحيوية لمدة 14 يوماً تقريباً. إن فرصة شفاء العدوى بالقثطرة بمجموعات العنقوديات المذهبة في القثاطر الموضعية منخفضة وخطر الإنتان عالي. لذلك ، ما لم تكن مخاطر إزالة القثطرة تفوق الفوائد فإن العلاج يشمل إزالة القثطرة يليها 14 يوماً من العلاج المضاد للميكروبات وينطبق الشيء نفسه على العدوى بالزائفة الزنجارية أو المبيضات أو المتفطرات اللانمطية أو العصويات. تتطلب العدوى المختلطة بالتهاب الشغاف أو التهاب الوريد الخثاري أو العدوى المنتشرة أو عدوى النفق أيضاً إزالة القثطرة.

الوقاية من العدوى هي عنصر أساسي في تدبير القثطرة الوعائية. تشمل التدابير الاهتمام الصارم بنظافة اليدين وتحديد الموقع الأمثل وتقنية التعقيم الكامل عند الإدخال والتدخلات اللاحقة وتعقيم الجلد بالكلورهيكسيدين وكحول اليزوبروبيل والتقييم اليومي لمواقع القثطرة (على سبيل المثال عبر مشعر التهاب الوريد العياني (VIP)؛ انظر **الإطار 11.37**) والنظر اليومي في الحاجة المستمرة للقثطرة. يُوصَى باستخدام القثطرة المشبعة بمضادات الميكروبات مثل الكلورهيكسيدين أو الفضة في بعض الأماكن.

إنتان الدم Sepsis

تمت مناقشة إنتان الدم في **الفصل 10** وهناك العديد من الأسباب (**الإطار 11.8**). توجه نتائج زروع الدم وعوامل المضيف الموجودة مسبقاً الاستقصاءات الأولية. قد يكون لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة مجموعة واسعة من مسببات الأمراض المسببة التي قد يكون من الصعب كشفها بالزرع بما في ذلك المتفطرات والفطريات. في العديد من المناطق يجب استبعاد الملاريا وحمى الضنك.

التهابات الجلد والنسج الرخوة الشديدة

تعد التهابات الجلد والنسج الرخوة الشديدة (SSTIs) سبباً مهماً لإنتان الدم. يمكن تصنيف الحالات كما في **الإطار 11.9** وفقاً للعلامات السريرية والنتائج الميكروبيولوجية. في بعض الحالات قد تكون العلامات الجهازية الشديدة غير متوافقة مع العلامات الموضعة الخفيفة.

التهاب اللفافة النخري Necrotising fasciitis

في التهاب اللفافة النخري يتطور احمرار الجلد والوذمة إلى فقاعات أو تنخر، وعلى عكس التهاب النسيج الخلوي قد يكون الألم شديداً بشكل غير متناسب مع العلامات الجلدية المرئية أو قد ينتشر خارج منطقة الحمامى. تنتشر العدوى بسرعة على طول مستوى اللفافة. التهاب اللفافة النخري من النوع الأول هو عدوى مختلطة مع البكتيريا سلبية الغرام واللاهوائيات وغالباً ما يُرى بعد الجراحة في المضيفين المصابين بمرض السكري أو المُضعفين مناعياً. قد يكون هناك غاز تحت الجلد. يحدث التهاب اللفافة النخري من النوع 2 بسبب المجموعة A من العقديات أو العقديات الأخرى. تقريباً 60٪ من الحالات مرتبطة بمتلازمة الصدمة التسممية بالمكورات العقدية.

11.8 أسباب إنتان الدم

الخمج	ظروف الإصابة
الأسباب الجرثومية	
العنقوديات المذهبة والعنقوديات سلبية المختزار Staphylococcus aureus, coagulase-negative staphylococci	قد يترافق تجرثم الدم مع التهاب الشغاف أو عدوى القنية داخل الأوعية الدموية أو بؤر الجلد أو العظام.
المكورات الرئوية Streptococcus pneumoniae	مرض المكورات الرئوية الغازية وعادة ما يكون مرافقاً لذات الرئة أو التهاب السحايا أو انعدام الطحال.
العقديات الأخرى Other streptococci	مرض العقديات الغازية وخاصة التهاب اللفافة النخري. العقديات المخضرة في المضيف المصاب بنقص العدلات مع التهاب الغشاء المخاطي الشديد.
متلازمة الصدمة السمية بالعنقوديات أو بالعقديات Staphylococcal or streptococcal toxic shock syndrome	عندما تكون متواسطة بالذيفانات تكون زروع الدم سلبية تشمل الدلائل الطفح الجلدي واحمرار الجلد والإعداد الوبائي.
العقديات المعوية Enterococci Most often with abdominal focus	تشيع بالترافق مع البؤر البطنية.
النيسرية السحائية Neisseria meningitidis	إنتان الدم في الأطفال أو البالغين اليافعين المصابين بالطفح الحبري و/أو التهاب السحايا.
الإشريكية القولونية والجراثيم سلبية الغرام الأخرى Escherichia coli	الإنتانات البولية أو إنتان الطرق الصفراوية أو الإنتانات البطنية الأخرى.
الزائفة الزنجارية أو إنتان الدم بالبكتيريا المقاومة للأدوية المتعددة سلبية الجرام Pseudomonas aeruginosa	عدوى المستشفيات.
السالمونيلا التيفية أو نظيرة التيفية Salmonella Typhi or Paratyphi	في البلدان ذات الحدوث العالي للعدوى المعوية.
اليرسينيا الطاعونية Yersinia pestis	في الطاعون.
البيركهولدرية الراعومية Burkholderia pseudomallei	مستوطنة في تايلاند وتكون أكثر احتمالا في المرضى الذين يعانون من الداء السكري أو ناقصي المناعة.

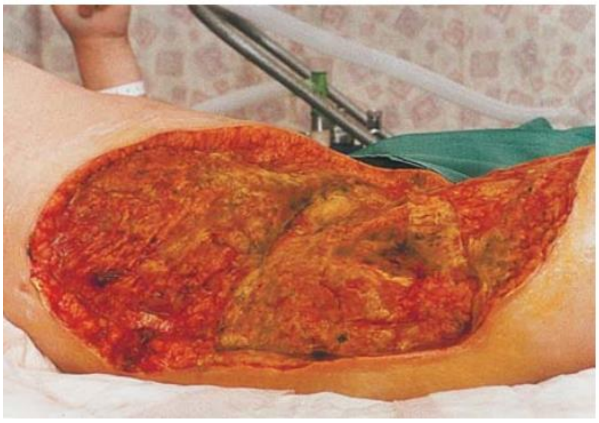
سخامية عضة الكلب Capnocytophaga canimorsus	يرتبط بعضات الكلاب والأشخاص عديمي الطحال.
المطثية العسيرة Clostridium difficile	التهاب القولون الحاد خاصة عند كبار السن.
إنتان متعدد الميكروبات بسلبيات الجرام واللاهوائيات	انثقاب الأمعاء أو إقفار الأمعاء.
المتفطرة السلية أو معقد المتفطرات الطيرية Mycobacterium tuberculosis, M. avium complex (MAC)	إيجابي HIV أو منقوص المناعة مع مرض السل الدخني أو مرضى MAC المنتشر.
الأسباب الفطرية	
أنواع المبيضات Candida spp.	عدوى الخط الوريدي أو مضاعفات ما بعد الجراحة أو مكتسبة من المستشفى أو المضيف المضعف مناعيّاً.
هيستوبلازما كابسولاتوم ، الفطريات ثنائية الشكل الأخرى Histoplasma capsulatum, other dimorphic fungi	المضيف المضعف مناعيًّا.
الأسباب الطفيلية	
الملاريا المنجلية Falciparum malaria	الملاريا المصحوبة بتطفل الدم الشديد وفشل متعدد الأعضاء كمضاعفات للإنتانات البكتيرية المتراكبة.
البابسية Babesia microti	الأفراد عديمي الطحال.
متلازمة الإنتان الفائق بالديدان الأسطوانية	الإصابة بالديدان في الأفراد المضعفين مناعياً واختلاطها بإنتان بسلبيات الغرام.

تشمل أخماج النَّمط 3 من التهاب اللُّفافة النَّاخر عُضويَّات حية مثل الغَازية المُحبّة للماء (Aeromonas hydrophila) و ضَمّة الجروح (Vibrio vulnificus)، والتي توجد في المناطق المدارية إلى المناطق تحت المدارية وترتبط بالتَّعرض البحري. يَنتُج النَّمط 4 عن فطريات مثل فطور العفن وقد يختلف أيضاً في مُعدَّل حدوثه جغرافياً بالتَّقارير الحديثة من زيادة عدد الحالات في الهند ومناطق أخرى.

يُعدّ التهاب اللُّفافة النَّاخر حالة طبية إسعافية، تتطلب إجراء عملية تنضير جراحية فورية مع فحص مجموعات العضلات المُصابة، بالإضافة إلى العلاج بمُضادَّات الجراثيم (الشكل 11.4). يتم العلاج التجريبي باستخدام أدوية واسعة الطيف (مثل البيبراسيلين – تازوباكتام بالإضافة إلى الكليندامايسين ؛ الميروبينيم مع الكليندامايسين). يمكن استخدام سيفتازيديم أو سيبروفلوكساسين مع الدوكسيسيكلين عندما يكون التَّعرُّض البحري عاملاً، ومضادات الفطريات عند الاشتباه في التهاب اللُّفافة النَّاخر الفطري، ولكن من المهم مشاركتها مع تغطية فعَّالة ضد أخماج المكوَّرات العقدية. ظهر التهاب اللُّفافة النَّاخر المرتبط بالمكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميثيسيلين (MRSA) في بعض المناطق و يجب في هذه الأماكن إضافة العلاج المناسب لـ MRSA، مثل غليكوببتيد أو لينزوليد إلى النّظام التَّجريبي حتى تسمح النَّتائج الميكروبيولوجية بتضييق طيف مُضادَّات الجراثيم. يمكن التَّفكير في العلاج بالأكسجين عالي الضغط للأخماج مُتعدّدة الجراثيم. تُعالَج أخماج المكوَّرات العقدية من المجموعة (A) باستخدام بنزيل بنسلين بالإضافة إلى الكليندامايسين، والغلوبولين المناعي غالباً، على الرغم من أنَّ التَّجارب السَّريرية لم تقدم حتى الآن دليلاً واضحاً على فائدة الغلوبولين المناعي.

11.9 أخماج النَّسيج الرَّخو النَّخرية الشديدة

- التهاب اللُّفافة النَّاخر (يقتصر بشكل أساسي على اللُّفافة تحت الجلد والشَّحم)
- التهاب النَّسيج الخلوي اللاهوائي بالمطثيَّات (يقتصر على الجلد والنَّسيج تحت الجلد)
- التهاب النَّسيج الخلوي اللاهوائي بغير المطثيَّات
- المَوات الجرثومي التآزري المُترقّي (المكوَّرات العنقودية المُذهَّبة + المكوَّرات العقدية أليفة الهواء الدّقيقة) ("مَوات ميليني"، يقتصر بشكل أساسي على الجلد)
- التهاب العضلة المُتقيّح (خراجات مُنفصلة داخل مجموعات العضلات الفردية)
- النَّخر العضلي بالمطثيَّات (المَوات الغازي)
- النَّخر العضلي اللاهوائي بالمكوَّرات العقدية (أخماج غير مطثية تُحاكي المَوات الغازي)
- التهاب العضلات النَّاخر بالمكوَّرات العقدية من المجموعة (A)



الشكل 11.4 التَّنضير بعد التهاب اللُّفافة النَّاخر عند مُتعاطي المُخدّرات عن طريق الحقن.

المَوات الغازي Gas gangrene

على الرغم من أنَّ أنواع المَطثيات قد تستعمر أو تُلوّث الجروح إلا أنه لا يلزم اتخاذ أي إجراء ما لم يكن هناك دليل على انتشار الخمج. قد يقتصر الخمج على النَّسيج المُتضرِّر بالفعل (التهاب النَّسيج الخلوي اللاهوائي) أو قد يشمل عضلات سليمة (المَوات الغازي). في التهاب النَّسيج الخلوي اللاهوائي، يكون السَّبب عادةً هو المطثية الحاطمة (C. perfringens) أو المطثيات الأخرى التي تصيب الأنسجة الميتة بعد الجرح، يتشكل الغاز موضعيّاً ويمتد على طول سطوح الأنسجة ولكن لا يحدث تجرثم دم. يكون التَّنضير الجراحي السريع للأنسجة الميّتة والعلاج بالبنسلين أو الكليندامايسين فعالاً عادةً.

يُعرَّف المَوات الغازي (النَّخر العضلي بالمطثيَّات) بأنَّه غزو حاد لعضلات حية سليمة غير مُتضرِّرة من رضّ سابق، ويحدث بشكل أكثر شيوعاً بسبب المطثية الحاطمة. يتبع في 70٪ من الحالات على الأقل إصابة عميقة الاختراق كافية لخلق بيئة لاهوائية (إقفارية) والسَّماح بدخول وتكاثر المطثيَّات. يتطور الألم الشَّديد في موقع الإصابة بسرعة خلال 18–24 ساعة. يتغيَّر لون الجلد من الشَّاحب إلى اللون البرونزي/الأرجواني ويكون الجلد متوتراً ومنتفخاً ومتوذّماً وليّناً بشكل محسوس. قد يكون الغاز في الأنسجة واضحاً مع وجود فرقعة (crepitus) في الفحص السريري، أو مرئياً على الأشعة السينية أو الطبقي المحوري أو الموجات فوق الصوتية. تتطور علامات السُّميَّة الجهازية بسرعة، مع ارتفاع عدد الكريات البيضاء، واضطراب وظيفي مُتعدّد الأعضاء، وارتفاع الكرياتين كيناز، ودليل على حدوث التَّخثُّر المُنتشر داخل الأوعية وانحلال الدَّم. يُوصَى بالعلاج بالصَّادات الحيوية بجرعات عالية من البنسلين والكليندامايسين وريدياً، إلى جانب التَّنضير الجراحي الهجومي للأنسجة المصابة. تشمل الأدوية البديلة السيفالوسبورينات والميترونيدازول. يمتلك الأكسجين عالي الضغط دوراً مُفترَضاً ولكنه مُثير للجدل.

أخماج الجلد والأنسجة الرخوة الوخيمة الأخرى Other SSTIs

"الموات التآزري" هو خمج مُتعدِّد الجراثيم باللاهوائيات والجراثيم الأخرى (العنقوديات المُذهَّبة أو سلبيات الغرام). يُعرَف باسم "موات فورنييه" عندما يُؤثّر ذلك على المنطقة التناسلية/العجانية. قد يتضمَّن التهاب النسيج الخلوي المواتي الشّديد في الأثوياء المُثبَّطين مناعياً جراثيم سلبية الغرام أو فطور. يمكن أن يتسبَّب المُتحول الحالّ للنسج (Entamoeba histolytica) في نخر الأنسجة الرخوة بعد جراحة البطن في مناطق من العالم تنتشر فيها العدوى بشكل شائع. يمكن أن تؤدي ملامسة مياه البحر أو استهلاك طعام البحر في المناطق المدارية إلى المناطق تحت المدارية في جميع أنحاء العالم مثل خليج المكسيك إلى الإصابة بضمّة الجروح (Vibrio vulnificus). يُسبّب هذا الخمج نخر الأنسجة الرخوة والفقاعات، وقد يؤدي إلى التهاب اللُّفافة النَّاخر. يكون المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة مُعرَّضين بشكل خاص لهذا الخمج ويمكن أن يُصابوا بالإنتان

الإسهال و الإقياء الحادّ
Acute diarrhoea and vomiting

يكون الإسهال الحاد, مع الإقياء في بعض الأحيان، هو العرض السَّائد في التهاب المعدة والأمعاء الخمجي (infective gastroenteritis) **(الإطار 11.10)**. قد يكون الإسهال الحاد أيضاً أحد أعراض الأمراض الخمجية وغير الخمجية الأخرى**(الإطار 11.11)**. يمكن أن يَنتُج عن الإجهاد سواء كان نفسياً أو جسدياً براز رخو (loose stools).

تُقدِّر مُنظّمة الصحّة العالمية (WHO) أن هناك أكثر من 1.7 مليار حالة إسهال حاد سنوياً على مستوى العالم، مع 760.000 حالة وفاة بين الأطفال دون سن الخامسة. لا يزال الإسهال يُمثِّل مشكلة مهمة في البلدان المتقدمة، حيث يكون كبار السن أكثر عُرضَة للمرض **(الإطار 11.12)**. تعود غالبية النوبات إلى الأخماج التي تنتشر بالطريق البرازي الفموي وتنتقل إما عن طريق أدوات مُعدِية، أو أيدي ملوّثة، أو في الطعام أو الماء. يُمكِن للتَّدابير مثل توفير مياه الشرب النَّظيفة، والتَّخلُّص المناسب من مياه الصرف الصحي للإنسان والحيوان، وتطبيق المبادئ البسيطة لنظافة الأغذية أن تَحُدَّ من التهاب المعدة والأمعاء.

i

11.10 أسباب التهاب المعدة والأمعاء الخمجي

ذيفان موجود في الطعام: فترة حضانة أقل من 6 ساعات

- العصوانيَّات الشّمعيّة
- لعنقوديات الذَّهبية
- أنواع المطثيَّات المُنتجة للذَّيفان المعوي

جرثوميّة: فترة حضانة 12–72 ساعة

- الإشريكية القولونية المُنتجة للذَّيفان المعوي ()ETEC
- الإشريكية القولونية المُنتجة لذيفان الشيغا (EHEC)،*
- الإشريكية القولونية الغازية للأمعاء (EIEC)*
- ضمة الكوليرا
- السَّالمونيلا
- الشيغيلة*
- العطيفات*
- المطثية العسيرة*

فيروسية: فترة حضانة قصيرة

- فيروس الروتا
- فيروس النورو

أوالي: فترة حضانة طويلة

- الجيارديا
- خفيّة الأبواغ
- البوغيَّات الدَّقيقة
- الزُّحار الأميبي *
- البوغيَّات المُتماثلة

* مُترافقة بإسهال مُدمًّى.

تختلف التَّظاهرات السّريرية لالتهاب المعدة والأمعاء الذي ينتقل عن طريق الطعام. تُزيل بعض العضويَّات الحية (العصوية الشَّمعية والعنقوديات المُذهَّبة وضمّة الكوليرا) الذِّيفانات الخارجية التي تُسبِّب الإقياء و/أو ما يسمى بالإسهال "الإفرازي" (إسهال مائي بدون دم أو كريات الدم البيضاء في البراز، مما يعكس اضطراب وظيفة الأمعاء الدقيقة). يكون الوقت بشكل عام من الهضم إلى ظهور الأعراض قصيراً، وبخلاف التَّجفاف يحدث اضطراب جهازي بسيط. إنَّ العُضويَّات الحية الأخرى، مثل أنواع الشيغيلة, وأنواع العطيفات, والإشريكية القولونية المُنزِّفة للأمعاء (EHEC) قد تغزو مباشرةً الغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة أو تُنتِج الذِّيفانات الخلوية التي تسبب تقرُّح الغشاء المخاطي، وتؤثر عادةً على نهاية الأمعاء الدقيقة والقولون.

11.11 التَّشخيص التَّفريقي للإسهال والإقياء الحادّ

الأسباب الخمجيّة

- التهاب المعدة والأمعاء
- خمج المطثية العسيرة
- التهاب الرتوج الحاد
- إنتان الدَّم الدَّاء الحوضي الالتهابي
- انسمام الدَّم بالمكوَّرات السَّحائية
- ذات الرئة (خاصَّة "اللّانموذجيَّة")
- الملاريا

الأسباب غير الخمجيّة

هضميّة

- الداء المعوي الالتهابي الخباثات المعوية
- زيادة التَّغوُّط التَّالية للإمساك
- التَّغذية عن طريق الأنبوب المعوي

استقلابيّة

- الحماض الكيتوني السكري
- الانسمام الدرقي
- تبولن الدَّم
- الأورام العصبية الغدية المُفرزة للببتيد المعوي الفعال وعائياً (VAP) أو لمركب5–هيدروكسي تريبتامين (HT-5)

دوائية وسُمّية

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
- الأدوية السَّامة للخلايا
- الصَّادات الحيوية
- مُثبّطات مضخة البروتون
- دوامي السّياط سموم نباتية
- المعادن الثقيلة
- التَّسمُّم بأسماك سيغاتيرا
- التَّسمُّم بأسماك التونة والسردين

(HT-5 = 5–هيدروكسي تريبتامين، سيروتونين؛ NSAIDs = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؛ VIP = الببتيد المعوي الفَّعال وعائيّاً)

تكون فترة الحضانة أطول ويحدث اضطراب جهازي أكثر مع إسهال مُدمًّى لفترات طويلة. تكون أنواع السالمونيلا قادرة على غزو الخلايا المعوية والتَّسبب في حدوث استجابة إفرازية ومرض غَازٍ بتظاهرات جهازية. يظهر هذا مع السالمونيلا التِّيفية والسالمونيلا نظيرة التِّيفية (الحُمَّى المعوية)، ولكن يُمكِن رؤيته أحياناً مع السالمونيلا الأخرى غير التيفية، خاصة في الثَّوي مُثبَّط المناعة وكبار السِّن.

11.12 الإسهال الخمجي عند كبار السّن

- **الحدوث:** لم يزداد ولكن التَّأثير أكبر.
- **الوفيات:** تحدث معظم الوفيات النَّاجمة عن التهاب المعدة والأمعاء في العالم المتقدم في البالغين الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً. ويُفترَض أنَّ سبب معظمها هو التَّجفاف الذي يؤدي إلى فشل الأعضاء.
- **خمج المطثية العسيرة (CDI):** أكثر شيوعاً وخاصة في المستشفيات ودور رعاية المسنين، يحدث عادةً بعد التَّعرض للصَّادات الحيوية.

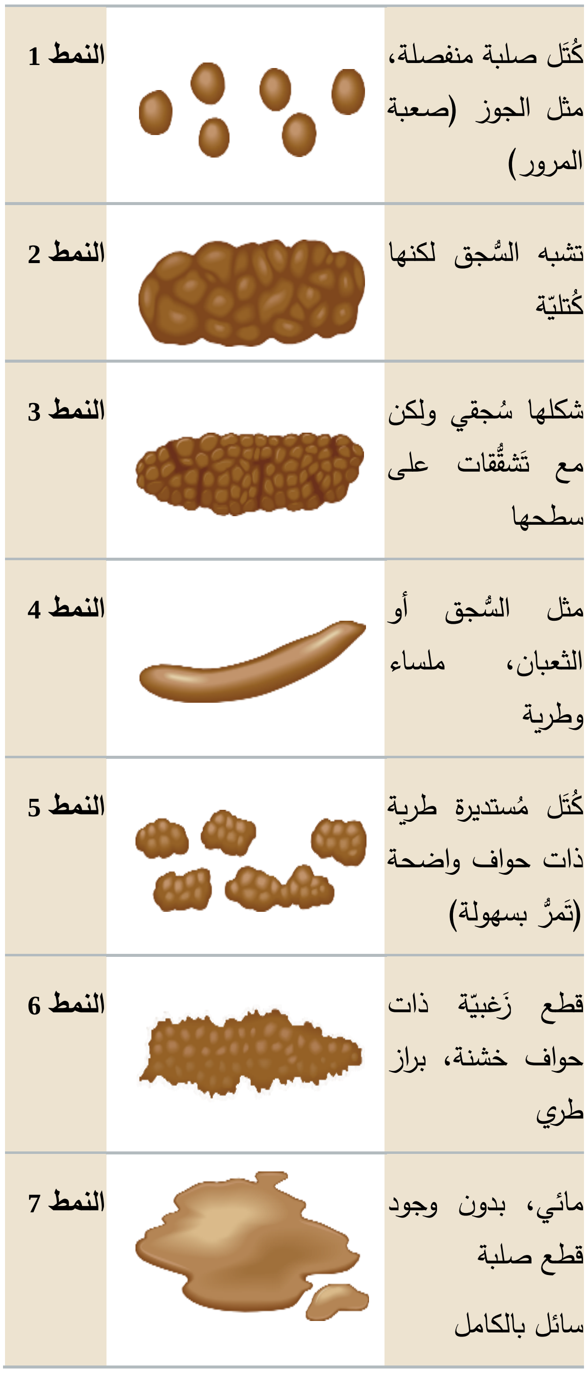
التَّقييم السَّريري Clinical assessment

يجب أن تتناول القصّة السريرية الأطعمة التي تمَّ تناولها **(الإطار 11.13)**، ومدّة الإسهال وتواتره، ووجود الدم أو الإسهال الدهني، والألم البطني والزَّحير، وما إذا كان قد أُصيبَ أشخاص آخرون. يشير وجود الحُمَّى والإسهال المُدمَّى إلى حدوث إصابة بعضويَّات غازية زحاريّة مُسبّبة لالتهاب القولون. تشير فترة الحضانة التي تقل عن 18 ساعة إلى حدوث تسمُّم غذائي متواسط بالذّيفان، وتشير الفترة الأطول من 5 أيام إلى حدوث إسهال ناجم عن الطُّفيليَّات أو الدّيدان. يشير الانتشار من شخص لآخر إلى بعض أنواع الأخماج، مثل داء الشيغيلات أو الكوليرا.

11.13 الأغذية المترافقة مع الأمراض الخمجيّة، بما في ذلك التهاب المعدة والأمعاء

الأطعمة البحرية النيّئة	
• فيروس النورو • أنواع الضمَّات • التهاب الكبد A	
البيض النّيء	
السالمونيلا سيروفارس	
اللُّحوم أو الدَّواجن غير المَطهوة جيداً	
• السالمونيلا سيروفارس • أنواع العطيفات • الإشريكية القولونية المُنزِفة للأمعاء (EHEC)	• التهاب الكبد E (منتجات لحم الخنزير) المطثية الحاطمة
الحليب أو العصير غير المُبستر	
• السالمونيلا سيروفارس • أنواع العطيفات	• الإشريكية القولونية المُنزِفة للأمعاء (EHEC) • اليرسنية القولونية المعوية
الجبن الطري غير المُبستر	
• السالمونيلا سيروفارس • أنواع العطيفات • الإشريكية القولونية المُنتِجة للذَّيفان المعوي (ETEC)	• اليرسنية القولونية المعوية • الليسترية المُستوحدة
السِّلع المُعلَّبة منزلية الصُّنع	
المطثيَّات الوشيقية	
الهوت دوغ المُسخَّن والباتيه	
الليسترية المُستوحدة	
(EHEC = الإشريكية القولونية المُنزِفة للأمعاء ؛ ETEC = الإشريكية القولونية المُنتِجة للذيفان المعوي للأمعاء)	

يشمل الفحص السَّريري تقييم درجة التَّجفاف. من المهم تقييم العلامات المُبكِّرة لانخفاض ضغط الدم، مثل العطش والصداع وتغير مرونة الجلد والأغشية المخاطية الجافة وانخفاض ضغط الدم الوَضعي (postural hypotension)، خاصَّة في المناطق المدارية حيث يتطور التَّجفاف بسرعة. تشمل علامات التَّجفاف الأكثر وضوحاً انخفاض ضغط الدم في وضعية الاستلقاء، وتسرُّع القلب، وانخفاض الصَّادر البولي، والهذيان وغؤور العينَين



كُتَل صلبة منفصلة، مثل الجوز (صعبة المرور)	**النمط 1**
تشبه السُّجق لكنها كُتليّة	**النمط 2**
شكلها سُجقي ولكن مع تَشقُّقات على سطحها	**النمط 3**
مثل السُّجق أو الثعبان، ملساء وطرية	**النمط 4**
كُتَل مُستديرة طرية ذات حواف واضحة (تَمرُّ بسهولة)	**النمط 5**
قطع زَغبيّة ذات حواف خشنة، براز طري	**النمط 6**
مائي، بدون وجود قطع صلبة سائل بالكامل	**النمط 7**

الشكل 11.5 مُخطط بريستول للبراز. يتم إعطاء البراز "درجة" من 1–7 بالرجوع إلى الوصف الفعلي والمرئي. يتم تسجيل ذلك على مُخطَّط (يُعرف عادةً باسم "مُخطَّط بريستول للبراز") أو في قاعدة بيانات مراقبة المريض. مُقتبَس من Lewis SJ، Heaton KW. مقياس شكل البراز كدليل مُفيد لوقت العبور المعوي.

يجب مراقبة ضغط الدم ومُعدَّل النَّبض والصَّادر البولي وفقدان البراز المُستمر عن كثب. يمكن تقييم شدة الإسهال بالرجوع إلى مقياس بريستول لشكل البراز (مُخطّط بريستول

للبراز)، والذي يسمح بإجراء تقييم موضوعي لتماسك البراز من خلال توفير مقياس مرجعي فعلي ومرئي (الشكل 11.5). تم تطوير مقياس بريستول لشكل البراز في التسعينيَّات لمراقبة المرضى الذين يعانون من متلازمة الأمعاء الهيوجة irritable (bowel syndrome)، ولكنَّ استخدامه الرئيسي (على الأقل في مستشفيات المملكة المتحدة) هو مراقبة مرضى المستشفيات الذين يعانون من البراز الرخو للمساعدة في اتخاذ قرارات أخذ عينات البراز واحتياطات الوقاية من العدوى، خاصةً فيما يتعلق بالمطثية العسيرة.

الاستقصاءات

تشمل فحص البراز للكشف عن الدم والفحص المجهري للكريات البيض، وكذلك فحص البيوض والأكياس والطفيليات إذا كانت القصة المرضية تشير إلى الإقامة أو السَّفر إلى المناطق التي تنتشر فيها هذه العدوى. يجب إجراء زرع براز واختبار ذيفان المطثيَّات العسيرة. يُشير تعداد الدَّم الكامل (FBC) وشوارد المصل إلى درجة الالتهاب والتَّجفاف. قد يُوفِّر فحص فلم رطب بمجهر المَجال المُظلِم من أجل الحركة السهمية تشخيصاً حيثُما تنتشر الكوليرا. يجب الحصول على فلم دم لطفيليَّات الملاريا في المنطقة الموبوءة بالملاريا. قد تُحدِّد زروع الدَّم والبول والأشعة السينية للصدر مواقع بديلة للعدوى، خاصة إذا كانت التَّظاهرات السَّريرية تشير إلى متلازمة أخرى غير التهاب المعدة والأمعاء.

التَّدبير

يجب عزل جميع المرضى المُشتَبه بإصابتهم بإسهال حاد خمجي عزلاً مناسباً وذلك لتقليل فُرَص نقل العدوى من شخص لآخر. إذا كانت القصّة المرضية تشير إلى مصدر منقول عن طريق الغذاء، فيجب تنفيذ تدابير الصّحة العامة لتحديد المصدر وتحديد ما إذا كان يوجد حالات أخرى مُرتَبطة (الفصل 6).

تعويض السَّوائل

يُعد تعويض فقد السَّوائل في مرض الإسهال أمراً بالغ الأهمية وقد يكون منقذاً للحياة. على الرغم من أن المدخول اليومي العادي من السَّوائل في الشخص البالغ هو 1–2 لتر فقط، إلا أنَّ هناك حركة سوائل إضافية كبيرة داخل وخارج القناة الهضمية في الإفرازات (انظر الشكل 21.7، الفصل 21). يمكن أن يؤدي امتصاص الأمعاء المُتغيّر مع الإسهال إلى فقد كبير في السوائل؛ على سبيل المثال، قد يُفقَد 10–20 لتراً من السوائل خلال 24 ساعة في الكوليرا. يكون السائل المفقود في الإسهال مُتساوي التّوتر (isotonic)، لذلك يجب تعويض الماء والشَّوارد معاً. يُعدّ امتصاص الشَّوارد من الأمعاء عملية فاعلة تتطلَّب طاقة. يكون الغشاء المخاطي المُصَاب قادر على نقل السوائل والشَّوارد بسرعة كبيرة إذا توفَّرت الكربوهيدرات كمصدر للطاقة. لذلك تحتوي محاليل الإماهة الفموية (ORS) على السُّكريات، وكذلك على الماء والشَّوارد (الإطار 11.14). يمكن أن تكون محاليل الإماهة الفموية بنفس فعالية السوائل المُعاضَة عن طريق الوريد حتى في تدبير الكوليرا. يجب تشجيع البالغين على شُرب السَّوائل في حالة التهاب المعدة والأمعاء الخفيف إلى المعتدل، وإذا أمكن الاستمرار في تناول الطعام الغذائي المُعتَاد. إذا كان هذا مستحيلاً – بسبب الإقياء، على سبيل المثال – فستكون هناك حاجة إلى إعطاء السوائل وريدياً. قد يكون من الضروري مراقبة الصَّادر البولي والضغط الوريدي المركزي في المرضى العليلين جداً أو المُصابين بأمراض القلب أو الكِلَى.

يجب تقدير حجم إعاضة السوائل المطلوب بناءً على الاعتبارات التَّالية:

- تعويض الفَقد الأساسي. سوف يستنزف متوسّط البالغين 2–4 لتر سوائل من الإسهال وحده بعد 48 ساعة من الإسهال المُعتدل (6–10 تغوُّطات لكل 24 ساعة). سيؤدي الإقياء المُرافق إلى تفاقم هذا. لذلك يجب إعطاء البالغين الذين يعانون من هذه الأعراض إعاضة سريعة من 1 – 1.5 لتر إمَّا عن طريق الفم (ORS) أو عن طريق التَّسريب وريدياً (محلول ملحي نظامي (سالين)) خلال 2–4 ساعات الأولى من التَّظاهر. ينتج عن

الأعراض الأطول مُدةً أو الإسهال الأكثر استمراراً / شدَّةً فقدان السَّوائل بسرعة بشكل مشابه للحُماض الكيتوني السكري وهو حالة إسعافيّة استقلابية تتطلب تدخلاً فعَّالاً.

- تعويض الفُقدان المُستمرّ. يُمثّل متوسط عدد التَّغوُّطات السَّائلة عند البالغ 200 مل من السّائل متساوي التَّوتر. يجب رسم مُخطط فُقدان البراز بعناية وحساب تقدير لسائل الإعاضة المُستمرّ. يتم إنتاج أكياس الإماهة المُتاحة تجارياً بشكل ملائم لتوفير 200 مل من محاليل الإماهة الفموية؛ يُعتبَر كيس واحد لكل تغوُّط سائل تقديراً مناسباً لمُتطلَّبات الإعاضة المُكمِلة.
- إعاضة الحاجة اليومية العادية. يحتاج الشخص البالغ المتوسط يومياً إلى 1 – 1.5 لتر من السَّوائل بالإضافة إلى الحسابات المذكورة أعلاه. ستزداد هذه الحاجة بشكل كبير في الحُمَّى أو البيئة الحارة.

الأدوية المضادة للجراثيم Antimicrobial agents

لا يؤدي الاستخدام الروتيني لمُضادَّات الجراثيم في حالة التهاب المعدة والأمعاء غير النَّوعي إلى تحسين النتيجة وقد يؤدي إلى حدوث مقاومة للمُضادَّات الجرثومية أو آثار جانبية. يتمّ استخدامها عادةً في حالة وجود إصابة جهازيّة، أو ثوي مُثبَّط مناعياً أو مرض مُشارك هام.

تشير الأدلّة إلى أنَّه في حالات الخمج بالإشريكية القولونية المُنزِفة للأمعاء (EHEC)، قد يؤدي استخدام الصّادات الحيوية إلى زيادة احتمالية مضاعفات المتلازمة الانحلالية اليوريمائية (HUS، ص 408) بسبب زيادة إطلاق الذِّيفان. لذلك لا ينبغي استخدام الصّادات الحيوية في هذه الحالة.

على العكس من ذلك، تُستَطبُّ الصّادات الحيوية في خمج الشيغيلة الزُّحارية (Shigella dysenteriae infection) وداء السالمونيلات الغازية – خصوصاً، الحمى التيِّفية. قد تكون الصّادات الحيوية مفيدة أيضاً في أوبئة الكوليرا، حيث تُقلِّل العدوى وتسيطر على انتشار العدوى.

الأدوية المُضادة للإسهال ومضادات الحركيّة ومضادات الإفراز

لا يُنصح عادةً باستخدام هذه الأدوية في حالات الإسهال الخمجي الحاد. من المحتمل أن يكون اللوبيراميد (Loperamide) والديفينوكسيلات (diphenoxylate) والأفيونات (opiates) خطرة في حالة الزُّحار في مرحلة الطفولة، مما يُسبِّب انغلاف أمعاء (intussusception). قد تؤدي الأدوية المُضادّة للإفراز، مثل البزموت والكلوربرومازين إلى جعل البراز يبدو أكبر حجماً ولكنَّه لا يُقلِّل من فقد سوائل البراز وقد يسبب تسكيناً كبيراً. تمتلك مواد الامتزاز (Adsorbents)، مثل الكولين أو الفحم، تأثيراً ضئيلاً.

11.14 تركيب محلول الإماهة الفموي وسوائل الإعاضة الأخرى*

السَّائل	Na	K	Cl	الطّاقة
WHO	90	20	80	54
الديورالايت (Dioralyte)	60	20	60	71
ببسي (Pepsi)	6.5	0.8	–	400
سفن أب (7UP)	7.5	0.2	–	320
عصير التُّفاح Apple) (juice	0.4	26	–	480
عصير البرتقال (Orange juice)	0.2	49	–	400
حليب الثَّدي Breast) (milk	22	36	28	670

* القيم مُعطاة بوحدة ميلي مول/ لتر للشَّوارد و كيلو كالوري / لتر لمكوّنات الطّاقة.
(WHO = مُنظمة الصّحة العالميَّة)

الأسباب غير الخمجيّة للتّسمُّم الغذائي
Non-infectious causes of food poisoning

بينما يحدث التَّسمُّم الغذائي الحاد والتهاب المعدة والأمعاء في أغلب الأحيان بسبب الأخماج، يجب أيضاً التَّفكير بالأسباب

غير الخمجيّة في التَّشخيص التفريقي. تمَّت مناقشة هذا في الفصل 7.

الإسهال المرتبط بالمضادات الجرثومية

Antimicrobial-associated diarrhea

يُعدّ الإسهال المُرتبط بالمضادَّات الجرثومية (AAD) من المُضاعفات الشَّائعة للعلاج بمُضادَّات الجراثيم، خاصةً مع الأدوية واسعة الطيف. وهو أكثر شيوعاً عند كبار السن ولكن يمكن أن يحدث في جميع الأعمار. على الرغم من أن الآلية المُحدَّدة غير معروفة في معظم حالات AAD، إلَّا أنَّ المطثية العسيرة متورطة في 20–25٪ من الحالات وهي السبب الأكثر شيوعاً بين المرضى الذين لديهم دليل على التهاب القولون. تُعدّ المطثية الحاطمة سبباً نادراً لا يتم تشخيصه عادةً، وقد تتسبَّب الكليبسيلا أوكسيتوكا أيضاً في التهاب القولون النَّزفي المرتبط بالصَّادات الحيوية.

الأخماج المُكتسبة في المناطق المدارية

Infections acquired in the tropics

شهدت العقود الأخيرة زيادات غير مسبوقة في رحلات الأعمال والعُطَل الطويلة، فضلاً عن الهجرة واسعة النّطاق. على الرغم من أنَّ بعض الأمراض تحتفظ بتوزيع جغرافي ثابت نسبياً، نظراً لاعتمادها على نواقل أو ظروف مناخية معينة، يسافر العديد منها مع أثويائِها من البشر وقد ينتقل بعضها بعد ذلك إلى أشخاص آخرين. هذا يعني أنَّه يتغيَّر نمط الأمراض الخمجية التي تظهر في كل بلد باستمرار، وتُعدُّ قصّة السفر والمعلومات عن البلدان التي تمَّ العيش فيها سابقاً ولا سيما أثناء الطفولة أمراً بالغ الأهمية.

يكون تنوُّع الأمراض الخمجية بشكل عام أكبر في المناطق المدارية منه في البلدان المُعتدلة، ويمتلك الناس في البلدان المعتدلة مناعة ضد مجموعة قليلة من الأخماج، مما يعكس تعرضاً أقل في الطفولة و تعزيزاً مُستمراً أقلّ للمناعة في وقت لاحق من الحياة، حيث أنَّ الأخماج الشائعة المرتبطة بالسفر هي تلك التي يصاب بها سكان البلدان المعتدلة أثناء زياراتهم إلى المناطق المدارية. بالإضافة إلى ذلك، قد يفقد الأشخاص الذين عاشوا في المناطق المدارية المناعة عندما ينتقلون إلى البلدان المعتدلة ويصبحون عرضة للإصابة عند زيارة موطنهم.

يمكن الوقاية من معظم حالات الأخماج المرتبطة بالسفر. تم تصميم نصائح ما قبل السفر وفقاً للوجهة والمُسافر (الإطار 11.15). يشمل تجنُّب لدغات الحشرات (باستخدام 20٪ على الأقلّ من ثنائي إيتيل تولواميد (DEET))، وواقي شمسي (واقي شمسي مع عامل حماية من الشمس (SPF) 15 على الأقلّ)، ونظافة الطعام والماء ('اغليه، اطهيه، قشّره أو ننسى ذلك! ')، وكيفية الاستجابة لإسهال المُسافرين (طلب المشورة الطبية إذا كان مُدمًّى أو إذا استمر لأكثر من 48 ساعة)، وممارسة الجنس الآمن إذا كان ذلك مُتاحاً (استخدام الواقي الذكري).

11.15 كيف نُقيّم الاحتياجات الصحية للمسافرين قبل السفر *

- الوجهة
- التَّفاصيل الشخصية، بما في ذلك تجربة السفر السَّابقة
- مواعيد الرحلة
- خط سير الرّحلة والغرض منها
- القصة الطبية الشخصية، بما في ذلك الحمل والأدوية والحساسية (مثل الحساسية للبيض واللقاحات والصَّادات الحيوية)
- اللُّقاحات السّابقة:

اتّباع جدول الطفولة؟ الخناق والكزاز والسعال الديكي وشلل الأطفال وأنواع النيسرية السحائية B/C والمُستدمية النّزلية نمط B (HiB).

المُتعلّقة بالسفر؟ التيفوئيد، الحمى الصفراء، التهاب الكبد A، التهاب الكبد B، المكوَّرات السحائية ACW135Y، داء الكلب، التهاب الدماغ الياباني نمط B، التهاب الدماغ المنقول بالقرَّاد

الوقاية من الملاريا: إنَّ الوجهة هي الأسئلة التي تؤثر على اختيار الأدوية المُضادَّة للملاريا، تجربة سابقة لمُضادَّات الملاريا، قصة صرع أو مرض نفسي

* يتوفَّر مزيد من المعلومات على موقع itfortravel.nhs.uk.

الحمى المكتسبة في المناطق المدارية

Fever acquired in the tropics

يُعدّ تظاهر الحمى غير المُفسَّرة أمراً شائعاً لدى المسافرين الذين يزورون المناطق المدارية أو سافروا إليها مؤخراً. قد

تحدث الحمى أيضاً لدى الأشخاص الذين يعيشون في المناطق المدارية إذا لم يُطوّروا مناعة ضد العامل الممرض المستوطن أو إذا تمَّ اختراق هذه المناعة بسبب عوامل مثل الحمل. إنَّ التّشخيص النّهائي المُتكرّر لمثل هؤلاء المرضى هو الملاريا والحمى التيفية والتهاب الكبد الفيروسي وحمى الدّنك (dengue fever). قد يعاني المسافرون إلى المناطق المُصابة من الحميات النّزفية الفيروسية (viral haemorrhagic fevers) (VHFs) مثل إيبولا، ولاسا، والقرم – الكونغو وماربورغ (انظر **الإطار 11.36**)، وانفلونزا الطيور (H5N1) أو المتلازمة التَّنفسية الشَّرق أوسطية (MERS)، والتي تتطلَّب إجراءات عزل خاصَّة.

التَّقييم السَّريري Clinical assessment

مقاربة الحمى غير المُفسَّرة كما هو موصوف أعلاه والأسئلة الرئيسية المتعلقة بالأخماج المكتسبة في المناطق المدارية مذكورة في **الإطار 11.16**. قد تكون الأدوية المُشتراة في بعض البلدان قلَّت من فعاليتها، على سبيل المثال: للوقاية من الملاريا. استشر مصادر حديثة وموثوقة حول مقاومة الأدوية المضادة للملاريا في البلد الذي زُرتَه. يكون التَّلقيح ضد الحمى الصفراء والتهاب الكبد A و B فعَّالاً بما يكفي لاستبعاد هذه الأخماج بشكل فعلي. تكون لقاحات التّيفوئيد عن طريق الفم والحقن فعَّالة بنسبة 70–90٪.

يُوجَّه التشخيص التفريقي بالسيناريو السريري ووجود حالات تعرُّض مُحدَّدة **(الإطار 11.17)** وفترة الحضانة **(الإطار 11.18)**. تميل الملاريا المنجلية إلى الظهور بين 7 و 28 يوماً بعد التَّعرض في منطقة موبوءة. يمكن عادةً استبعاد أخماج الحمى النَّزفية الفيروسية وحمى الدَّنك والريكتسية إذا مرَّ أكثر من 21 يوماً بين مغادرة المنطقة وبداية ظهور المرض.

تمَّ تلخيص الفحص السريري في بداية الفصل. يجب إيلاء اهتمام خاص للجلد والحلق والعينين وأسرّة الأظفار والعقد اللمفاوية والبطن والقلب.

11.16 كيف نحصل على قصة مرضية من المسافرين إلى المناطق المدارية المُصابين بالحُمَّى

الأسئلة	العوامل التي يجب التَّأكد منها
البلدان التي تمت زيارتها وتواريخ السفر	ربط السفر بالفاشيات المعروفة للخمج أو مقاومة المضادات الجرثومية
تحديد البيئة التي تمَّت زيارتها	السفر إلى البيئات الريفية أو الغابات أو الأنهار أو البحيرات
الاستفسار عن المكان الذي نام فيه الشَّخص	النوم في الأكواخ، واستخدام النَّاموسيات، والنوم على الأرض
تحديد ما كان يفعله / تفعله	التَّعرض للمصابين بالأمراض الطبية والحيوانات والتربة والبحيرات والأنهار
قصة لدغات حشرات	نوع الحشرة المسؤولة، والظروف (الموقع، الوقت باليوم، إلخ)، والإجراءات الوقائية
قصة حمية غذائية	تناول الأطعمة غير المطبوخة، والسلطات والخضروات، واللُّحوم (خاصةً إذا لم يتم طهيُها جيداً)، والمَحار، والرَّخويات، ومُنتجات الألبان غير المُبسترة، والمياه غير المُعبَّأة، والمواقع التي تم تحضير الطعام فيها
قصة جنسية	تاريخ الجماع الجنسي مع العاملين في تجارة الجنس أو السكان المحليين أو المسافرين من دول أخرى
الوقاية من الملاريا	نوع الوقاية
قصة تلقيح	أخذ لقاحات ما قبل السفر ومدى ملاءمتها للمنطقة التي تمَّت زيارتها
قصة أي علاجات تم تلقيها أثناء التَّواجد خارج البلد	أخذ الأدوية أو العلاجات المحلية أو عمليات نقل الدم أو الإجراءات الجراحية

قد يكون المرضى غير مُدركين للدغات القرَّاد أو الخُشارات (eschars). يجب قياس درجة حرارة الجسم مرتين يومياً على الأقل.

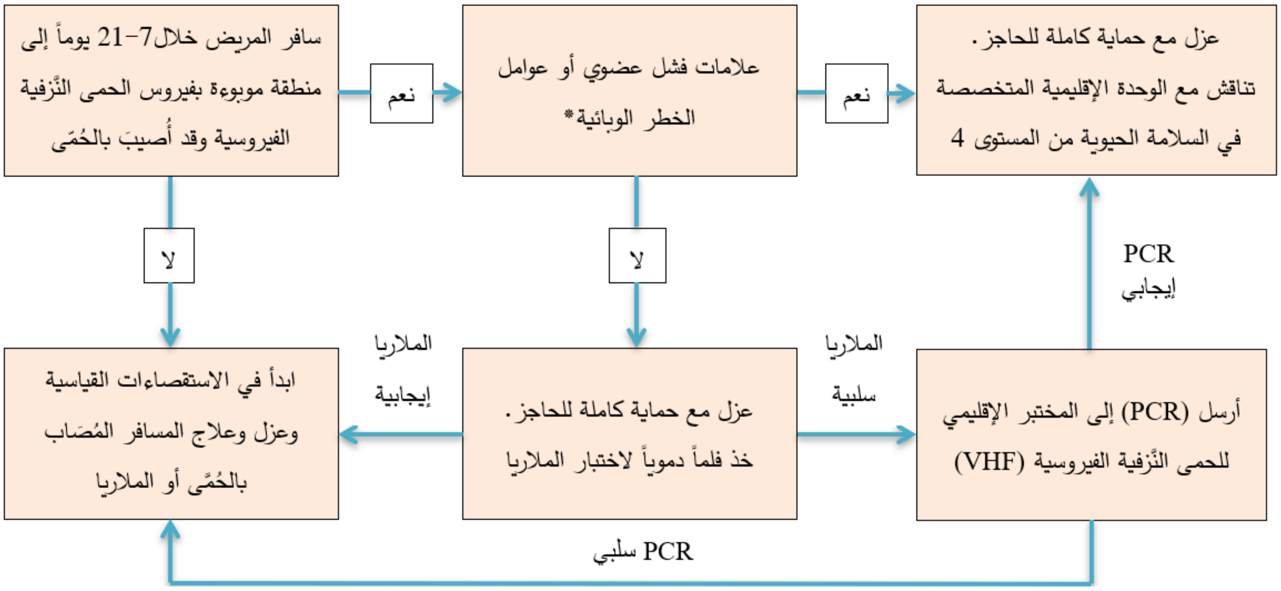
11.17 حالات التَّعرض النَّوعيّة وأسباب الحُمَّى في المناطق المدارية

التَّعرُّض	الخمج أو المرض
لدغة البعوض	الملاريا، وحمى الدَّنك، والشيكونغونيا، وداء الفيلاريات، والتولاريمية
لدغة ذبابة تسي تسي	داء المثقبيات الإفريقي
لدغة القراد	أخماج الريكتسية بما في ذلك التَّيفوس وداء لايم والتولاريمية وحمى القرم – الكونغو النَّزفية ومرض غابات كياسانور وداء البابيسيَّات والتهاب الدماغ المنقول بالقرَّاد
لدغة القملة	التَّيفوس
لدغة برغوث	الطَّاعون
لدغة ذبابة الرمل	داء الليشمانيات، والخمج بأربو فيروس
البقّ	داء شاغاس
الاحتكاك بالحيوان	حُمَّى Q، وداء البروسيلات، والجمرة الخبيثة، والطاعون، والتولاريمية، والحميات النَّزفية الفيروسية، وداء الكلب
السّباحة في المياه العذبة	داء البلهارسيات، وداء البريميات، والنيجليريا فولري
التَّعرض للتُّربة	الاستنشاق: فطريات ثنائية الشكل الاستنشاق أو التَّلقيح: البورخولدرية الرَّاعومية التَّلقيح الاختراقي (غالباً عندما يكون حافي القدمين): الديدان الشَّصيّة، الأسطوانية البرازية
الفاكهة والخضروات النيّئة أو غير المطهيّة جيداً	الأخماج الجرثومية المعوية، وفيروسات التهاب الكبد A أو E، والمتورقة الكبدية، وأنواع السَّهميَّات، والمشوكة الحبيبيّة (داء الكيسات العدارية)، والمتحوّلة الحالّة للنُّسج
لحم الخنزير غير المطبوخ جيداً	الشريطية الوحيدة (داء الكيسات المُذنَّبة)
القشريَّات أو الرخويَّات	داء الدَّستوما الرئوية، gnathostomiasis، خمج Angiostrongylus cantonensis، فيروس التهاب الكبد A، الكوليرا
منتجات الألبان غير المُبستَرة	داء البروسيلات، وداء السالمونيلات، والسل البطني، وداء الليستريات
الماء غير المُعالَج	الأخماج الجرثومية المعوية، وداء الجيارديات، وأنواع البوغيَّات الخفيّة (مزمن عند مُثبَّطي المناعة)، فيروسات التهاب الكبد A أو E.

الاستقصاءات والتَّدبير Investigations and management

يجب أن تبدأ الاستقصاءات الأولية بأفلام الدم لطفيليات الملاريا، وتعداد الدم الكامل (FBC)، وتحليل البول وصورة الصدر البسيط إذا لزم الأمر. يسرد الإطار 11.19 التَّشاخيص والاستقصاءات التي يجب التفكير فيها في سياق الحُمَّى الحادة غير المُفسَّرة.

يتم توجيه التَّدبير إلى السبب الأساسي. يتم تنفيذ تدابير صارمة للسَّيطرة على العدوى مع عزل وتمريض حائلي لمنع ملامسة سوائل جسم المريض في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالحمى النَّزفية الفيروسية (VHF). يجب تحديد مخاطر VHF باستخدام عوامل الخطر الوبائية والعلامات السريرية (الشكل 11.6)، وإجراء المزيد من التَّدبير العلاجي كما هو موضح في كما هو موضح لاحقاً في هذا الفصل.


سافر المريض خلال 7–21 يوماً إلى منطقة موبوءة بفيروس الحمى النَّزفية الفيروسية وقد أُصيبَ بالحُمّى
نعم
علامات فشل عضوي أو عوامل الخطر الوبائية*
نعم
عزل مع حماية كاملة للحاجز. تناقش مع الوحدة الإقليمية المتخصصة في السلامة الحيوية من المستوى 4
لا
لا
PCR إيجابي
ابدأ في الاستقصاءات القياسية وعزل وعلاج المسافر المُصَاب بالحُمّى أو الملاريا
الملاريا إيجابية
عزل مع حماية كاملة للحاجز. ذخ فلماً دموياً لاختبار الملاريا
الملاريا سلبية
أرسل (PCR) إلى المختبر الإقليمي للحمى النَّزفية الفيروسية (VHF)
PCR سلبي

الشكل 11.6 مقاربة مريض مُشتبَه في إصابته بالحُمَّى النَّزفية الفيروسية (VHF). انظر الصفحة 245. *عوامل الخطر الوبائية: البقاء مع شخص مصاب بالحمى، أو رعاية شخص مريض، أو ملامسة سوائل الجسم من حالة بشرية أو حيوانية مُشتبَه في إصابتها بالحُمَّى النَّزفية الفيروسية (VHF). (PCR = تفاعل البوليمراز المُتسلسل)

11.18 فترات الحضانة والأمراض عند المسافرين

أقل من أسبوعين	
الحُمى غير النَّوعية	
• الملاريا • الشيكونغونيا • حمى الدَّنك • التَّيفوس المنقول بالقرَّاد • الريكتسيا الجماعية المُبقَّعة • فيروس نقص المناعة البشرية (الإيدز) الحاد • التهاب الكبد الفيروسي C الحاد العطيفات	• داء السالمونيلات • داء الشيغيلات • داء المثقبيات الإفريقية الشَّرقيّة • داء البريميات • الحمى الرَّاجعة • الانفلونزا • الحُمى الصَّفراء
الحُمى واعتلال التَّخثر (نقص الصفيحات عادةً)	
• الملاريا • VHF • انسمام الدَّم بالمكوَّرات السحائية • الفيروسات المعوية	• داء البريميات والعوامل المُمرضة الجرثومية الأخرى المرتبطة باعتلال التَّخثُّر
الحمى وإصابة الجهاز العصبي المركزي	
• الملاريا • الحمى التَّيفية • التيفوس الريكتسي (الوباء الذي تُسبّبه الريكتسية بروازيكي) • التهاب السحايا بالمكورات السحائية • التهاب الدماغ بالأربو فيروس	• داء المثقبيات الإفريقية الشَّرقيّة • الأسباب الأخرى لالتهاب الدماغ أو التهاب السحايا • داء الأسطوانيَّات الدموية • داء الكلب
الحمى والإصابة الرئوية	
• الانفلونزا • ذات الرِّئة، بما في ذلك ذات الرِّئة بالفيلقيّة (الليجونيلا) • داء النُّوسجات الحاد	• الفُطار الكرواني الحاد • حمى Q • SARS
الحمى والطَّفح الجلدي	
• الطَّفحيات الفيروسية (الحصبة الألمانية، والحصبة، والحماق، والنُّكاف، و HHV-6، والفيروسات المعوية) • الشيكونغونيا • حمى الدَّنك	• الريكتسية الجماعية المُبقَّعة أو التيفوسية • الحمى التيفية • الفيروس الصَّغير (فيروس البارفو ب19) • فيروس نقص المناعة البشرية 1– (HIV-1)
من 2 إلى 6 أسابيع	
• الملاريا • التَّدرُّن	• داء المثقبيات الأفريقي • VHF

• التهاب الكبد الفيروسي A و B و C و E. • داء الليشمانيا الحشوي • داء البلهارسيا الحاد • خراج الكبد الأميبي • داء البريميات	• حمى Q • داء المثقبيات الأمريكي الحاد • الأسباب الفيروسية لمتلازمة كثرة الوحيدات
أكثر من ستة أسابيع	
• الملاريا غير المنجلية • التَّدرن • التهاب الكبد الفيروسي B و E. • فيروس نقص المناعة البشرية 1– (HIV-1) • داء الليشمانيا الحشوي • داء الفيلاريات • داء كلابيات الذَّنب	• داء البلهارسيا • خراج الكبد الأميبي • داء فطري مزمن • داء المثقبيات الإفريقي • داء الكلب • الحمى التيفية

(HHV-6 = فيروس الهربس البشري 6 ؛ SARS = المتلازمة التَّنفسية الحادة الوخيمة؛ VHF = الحمى النَّزفية الفيروسية).
Adapted from Traveller's Health Yellow Book,
CDC Health Information
for International Travel 2008.

الإسهال المكتسب في المناطق المدارية Diarrhoea acquired in the tropics

تُعدّ الأمراض المِعديَّة المعوية الخمج الأكثر شيوعاً بين زوار المناطق المدارية مع أنواع السالمونيلا، وأنواع العطيفات, و أنواع البوغيات الخفية. تنتشر الأخماج في جميع أنحاء العالم **(الإطار 11.20)**. تُصادَف عادةً أنواع الشيغيلة والمتحولة الحالة للنسج (داء المتحولات) في الزُّوار أو المقيمين في شبه القارة الهندية أو جنوب الصحراء الكبرى وجنوب إفريقيا.

تم وصف مقاربة المرضى الذين يعانون من الإسهال الحاد سابقاً في هذا الفصل. إنَّ فوائد علاج إسهال المسافرين بمضادات الجراثيم تكون هامشية، مع انخفاض طفيف في تواتر البراز واحتمال الشفاء في 72 ساعة يقابلها زيادة في الآثار الجانبية.

11.19 استقصاءات الحمى الحادة المكتسبة في المناطق المدارية دون علامات موضعية

التَّظاهرات على تعداد الدم الكامل	استقصاءات أخرى
كثرة الكريات البيضاء العدلات	
إنتان جرثومي	زرع الدم
داء البريميات	زرع الدم والبول واختبار الأمصال
داء البورليات (الحمى الراجعة المنقولة بالقراد أو القمل)	فلم الدم
خراج الكبد الأميبي	الموجات فوق الصوتية
تعداد الخلايا البيضاء الطبيعي والتفريقي	
الملاريا (قد تحتوي على صفيحات دموية قليلة أو فقر الدم)	فلم الدم, واختبار المستضد
الحمى التيفية	زرع الدم والبراز
التيفوس	اختبار الأمصال
كثرة اللمفاويات	
الحميات الفيروسية بما فيها VHF	اختبار الأمصال, PCR
كثرة وحيدات النوى الخمجية	اختبار الجسم المضاد الغيري (Monospot), واختبار الأمصال
الملاريا	فلم الدم, واختبار المستضد
حمى الريكتسية	اختبار الأمصال
الخلايا اللمفاوية اللانموذجية	
حمى الدَّنك و VHF الأخرى	اختبار الأمصال, واختبار المستضد, و PCR
المتلازمات الشَّبيهة بكثرة وحيدات النوى الخمجية	اختبار الأمصال, و PCR
فيروس نقص المناعة البشرية HIV (متلازمة الفيروسات القهقرية الحادة)	اختبار الأمصال, واختبار المستضد
فيروسات التهاب الكبد	اختبار الأمصال, واختبار المستضد, و PCR
طفيلي، وملاريا، وداء المثقبيات	فلم الدم, واختبار المستضد, و PCR

(PCR = تفاعل البوليمراز المُتسلسل ؛ VHF = الحمى النزفية الفيروسية)

i 11.20 الأسباب الأكثر شيوعاً لإسهال المسافرين

- الإشريكية القولونية المُنتجة للذيفان المعوي (ETEC)
- أنواع الشيغيلة
- العطيفة الصائمية
- السالمونيلا سيروفارس
- القوريبة الشيغيلانية Plesiomonas (shigelloides)
- أنواع الضّمات غير الكوليرا
- أنواع الغازية

يُعد التشخيص التفريقي للإسهال المستمر لأكثر من 14 يوماً واسعاً (انظر **الإطار 21.18**). يجب مراعاة الأسباب الطفيلية والبكتيرية وسوء الامتصاص المداري والتهاب الأمعاء والأورام. يسرد **الإطار 11.21** الأسباب التي تمت مواجهتها بشكل خاص لدى زوار المناطق المدارية أو المقيمين فيها. يجب أن يشمل التقييم اختبارات للأسباب الطفيلية للإسهال المزمن، مثل فحص البراز ورشافات الاثني عشر للحصول على البويضات والطفيليات، الإضافة لاستقصاءات مصلية.

الذرب الاستوائي هو متلازمة سوء امتصاص malabsorption syndrome مع عدم وجود مسببات مرضية محددة. ارتبط سابقاً بالإقامة لفترة طويلة في المناطق الاستوائية أو بالسفر البري ولكن نادراً ما يُرى الآن. قد تتطور عدوى الجياردية اللمبلية إلى متلازمة سوء الامتصاص التي تحاكي الذرب الاستوائي. في حال الفشل بالعثور على سبب فغالباً ما يكون العلاج التجريبي لعدوى الجياردية اللمبلية بالميترونيدازول metronidazole مفيداً.

برز بالوقت الحالي فيروس نقص المناعة البشرية 1- كسبب رئيسي للإسهال المزمن. قد يكون هذا بسبب اعتلال الأمعاء بفيروس نقص المناعة البشرية HIV enteropathy أو العدوى بعوامل مثل Cryptosporidium spp. ، Cystoisospora belli (syn. Isospora belli) أو microsporidia (p). ومع ذلك ، فإن العديد من الأسباب الأخرى للإسهال المزمن المرتبط بالإيدز والتي شوهدت في العالم المتقدم أقل شيوعاً في المناطق المدارية، على سبيل المثال CMV أو عدوى بكتريا المُتَفَطِّرَةُ الطَّيْرِيَّة Mycobacterium avium.

i 11.21 أسباب الإسهال المزمن المكتسب في المناطق الاستوائية

- جيارديا لامبليا
- داء الأسطوانيات
- الإشريكية القولونية المعوية
- اعتلال الأمعاء بفيروس نقص المناعة البشرية
- المثقوبة المعوية
- الذرب الاستوائي
- داء البلهارسيات المعوي المزمن
- التهاب البنكرياس التكلسي المزمن
- عدم تحمل اللاكتوز (البدئي والثانوي)

فرط الحمضات المكتسب في المناطق الاستوائية
Eosinophilia acquired in the tropics

يحدث فرط الحمضات ضمن مجموعة متنوعة من الحالات الدموية والتحسسية والالتهابية التي تمت مناقشتها في **الفصل 23**. وقد تظهر أيضاً في عدوى HIV-1 وفيروس اللمفومة T وابيضاض الدم البشري (HTLV-1). ومع ذلك فإن الحمضات تُعد مهمة في الاستجابة المناعية للعدوى الطفيلية، لا سيما تلك التي تنطوي على طفيليات تملك طور هجرة في الأنسجة. أما في سياق السفر إلى المناطق المدارية أو الإقامة فيها، يجب فحص المريض الذي لديه عدد حمضات يزيد عن 0.4 × 109 / لتر لكل من الأسباب غير الطفيلية (انظر الإطار **23.9**) والطفيلية (الإطار **11.22**).

غالباً ما تختلف الاستجابة للعدوى الطفيلية بالنسبة للمسافرين إلى المناطق الموبوءة بالمقارنة مع المقيمين فيها. ففي حين أن المسافرين غالباً ما يعانون من عدوى حديثة وخفيفة مرتبطة بفرط الحمضات، فإن المقيمين بتلك المناطق قد أُصيبوا غالباً بالعدوى منذ مدة طويلة ولديهم دليل على حالة مرضية مزمنة مع غياب لفرط الحمضات لديهم.

التقييم السريري Clinical assessment

إن وجود قصة سفر إلى مناطق معروفة بأوبئة لداء البلهارسيات وداء كلابية الذنب وداء الفيلاريات سيشير إلى الأسباب المحتملة.

11.22 الإنتانات الطفيلية التي تسبب فرط الحمضات

الإصابة	نوع العامل الممرض	المتلازمة السريرية المرافقة لفرط الحمضات
داء الأسطوانيات	الأسطوانيات البرازية	داء هجرة اليرقات السريعة
داء الديدان الطفيلية المنقولة بالتربة		
داء الشّصيات	الفتاكة الأمريكية الملقوة العفجية	فقر دم فقر دم
داء الصَّفَر	الصَّفَرُ الخراطيني	متلازمةُ لوفلر
داء السَّهْمِيَّات	السَّهْمِيَّةُ الكَلْبِيَّة	داء هجرة اليرقات الحشوية
داء المنشقات	المشقات الدموية المنشقات المانسونية المنشقات اليابانية	حمى كاتاياما إنتان مزمن
داء الفيلاريات		
داء اللُّوائِيَّات	اللُّوا اللُّوائِيَّة	عقيدات جلدية
داء الفُخَرِيَّة البنكروفيتية	الفُخَرِيَّةُ البنكروفيتية	التهاب الأوعية اللمفاوية والتهاب العقد اللمفاوية والتهاب الخصية ونوبات متقطعة من التهاب الهلل والوذمة اللمفاوية وداء الفيل
داء البروجِيَّةُ المَلاوِيَّة	البروجِيَّةُ المَلاوِيَّة	بشكل مماثل ينتج داء الفيل البروجِيّ ولكنه عادة ما يكون أقل حدة مما يسببه الفُخَرِيَّةُ البنكروفيتية
داء المَنْسُونيلَّة اللَّجُوجَة	المَنْسُونيلَّةُ اللَّجُوجَة	عدوى لا عرضية، أحياناً عقيدات تحت الملتحمة
داء كُلاَّبِيَّةِ الذنب	كُلاَّبِيَّةُ الذنب الملتوية	اضطراب بصري والتهاب جلدي
عدوى الديدان الخيطية الآخرى	الشَّعْرِينَةُ الحلزونية	التهاب عضلي
	الفَغْمِيَّةُ المُقَنْفَذَة	حكة وعقيدات مهاجرة والتهاب السحايا بارتفاع الحمضات (أيوزيني)
عدوى الديدان الشريطية	الدودة الشريطية العزلاء الدودة الشريطية المسلحة	عادة لا عرضية؛ يرتبط فرط الحمضات بطور الهجرة
	المشوكة الحبيبية	آفات في الكبد أو أي عضو آخر. يرتبط فرط الحمضات بتسرب الطفيليات من الكيس
الديدان المَثْقُوبَة الكبدية	المُتَوَرِّقَةُ الكبدية	أعراض كبدية ، يرتبط فرط الحمضات بطور الهجرة
	مُتَفَرِّعُ الخُصْيَةِ الصِّينِيُّ	كما هو الحال في داء المتورقات
	مُتَأَخِّرُ الخصية الهِرِّيّ	كما هو الحال في داء المتورقات
الدودة المَثْقُوبَةُ الرئوية	الدودة المَثْقُوبَةُ الرئوية	الدودة المَثْقُوبَةُ الرئوية

يجب أن يحدد التقييم المدة التي قضاها المرضى في المناطق الموبوءة endemic areas ويجب أن تتناول القصة السريرية جميع العناصر الواردة في الإطار 11.16.

تشمل العلامات أو الأعراض السريرية التي تشير إلى سبب طفيلي لفرط الحمضات كلاً من الطفح الجلدي العابر (داء البلهارسيات أو داء الأسطوانيات)، والحمى (متلازمة كاتاياما)، والحكة (داء كلابية الذنب) أو التورمات المهاجرة

تحت الجلد (هجرة اليرقات) (اللوائيات) ، داء الناثوستوما (انظر **الإطار 11.22**). يمكن أن يؤدي داء جانبية المناسل Paragonimiasis إلى حدوث نفث دموي، وقد تؤدي مرحلة الهجرة لدى الديدان الخيطية المعوية أو في داء الفيلاريات اللمفاوي إلى السعال والوزيز وارتشاح رئوي عابر . تسبب أدواء البلهارسيات والأسطوانيات و الجناثوستوما أعراضاً تنفسية عابرة مع ارتشاح في المراحل الحادة، وعند وصول البيوض إلى الأوعية الدموية الرئوية في العدوى المزمنة لداء البلهارسيات، يمكن أن يؤدي ذلك إلى ضيق في التنفس مع تظاهرات قصور القلب الأيمن الناتج عن فرط التوتر الرئوي.

11.23 الاستقصاءات الأولية في فرط الحمضات

الاستقصاء	العوامل المرضية التي يستقصيها
فحص البراز المجهري	البويضات والكيسات والطفيليات
البول الانتهائي	بويضات المنشقات الدموية
بزل العفج	اليرقات الأسطونيات الخيطية وبويضات المثقوبة الكبدية
تحليل دموي نهاري	ديدان اللُّوا اللُّوائيّة والبروجِيَّة الملاوِيَّة البالغة
تحليل دموي مسائي	الديدان البالغة للفخرية البنكروفيتية
خزعة جلدي بالكشط	كلابية الذنب الملتوية
فحص مجهري للقرنية	كلابية الذنب الملتوية
اختبارات مصلية	داء المنشقات والفيلاريات والأسطوانيات والشعرينات والفَغْمِيَّات والداء العداري ، إلخ.

تظهر الحمى وتضخم الكبد والطحال في داء المنشقات وعدوى المتورقة الكبدية وداء السهميات toxocariasis (داء هجرة اليرقات الحشوية). يمكن أن تسبب الديدان المعوية كالصفر الخراطيني و الأسطوانيات البرازية، أعراضاً بطنية بما في ذلك انسداد الأمعاء والإسهال. قد تؤدي الإصابة الشديدة بالإسكاريس إلى سوء امتصاص الدسم وقد يترافق ذلك مع عوز غذائي. يمكن أن تسبب المنشقات الدموية بيلة دموية أو تدمي المني haematospermia. يمكن أن تؤدي السهمية الكلبية Toxocara spp. إلى آفات مَشيمَويّة مع عيوب في المجال البصري. تحفز الأسطوانية الكانْتونيَّة Angiostrongylus cantonensis والفَغْمِيَّات gnathostomiasis التهاب سحايا أيوزيني ومتلازمة فرط العدوى التي تسببها الأسطوانية البرازية لدى المضيفين ناقصي المناعة حيث تحرض عل الإصابة بالتهاب السحايا بفعل البكتيريا سلبية الغرام. التهاب العضل هو سمة من سمات داء المشعرات (داء الشَّعْرينات) وداء الكيسات المذنبة، بينما توجد الوذمة حول الحجاج في داء المشعرات.

الاستقصاءات Investigations

يتطلب تشخيص الإصابة الطفيلية الرؤية المباشرة للديدان البالغة أو اليرقات أو البويضات. قد لا يميز اكتشاف الأضداد في المصل بين العدوى الفعالة والسابقة، وغالباً ما يكون غير مفيد في أولئك الذين يولدون في المناطق الموبوءة. قد توفر الاستقصاءات الشعاعية أدلة غير مباشرة على الإصابة بالطفيليات. يصف **الإطار 11.23** الاستقصاءات الأولية لفرط الحمضات.

التدبير Management

إن التشخيص المحدد هو الذي يوجه العلاج. في حالة عدم وجود تشخيص محدد، سيعطي العديد من الأطباء علاجاً تجريبياً من البرازيكوانتيل إذا كان الفرد قد تعرض لداء المنشقات، أو مع ألبيندازول / إيفرمكتين إذا كانت الأسطوانيات أو الديدان الخيطية المعوية هي الأسباب المحتملة.

حالات جلدية مكتسبة في المناطق المدارية Skin conditions acquired in the tropics

تظهر الدراسات المجتمعية في المناطق المدارية باستمرار أن الالتهابات الجلدية (البكتيرية والفطرية) والجرب والأكزيما هي أكثر مشاكل الجلد شيوعاً (**الإطار 11.24**). تمت مناقشة الجرب والأكزيما في **الفصل 29**. يمتلك داء الليشمانيات الجلدي وداء كلابية الذنب توزيعات جغرافية محددة (سيرد لاحقاً في هذا الفصل).

11.24 طفح عند المسافرين / المقيمين في المناطق المدارية

طفح بقعي جلدي	
• حمى الضنك • HIV–1 • التيفوئيد	• حليزنة صغيرة • عدوى الريكتسية • داء الحصبة
الطفح الجلدي النمري أو البرفري	
• الحمى النزفية الفيروسية • الحمى الصفراء • الخمج الدموي بالمكورات السحائية	• داء البريميات • الحمى الريكتسية المبقعة • الملاريا
طفح حويصلي	
• جدري القرود • لدغ الحشرات	جدري الريكتسيا
طفح شروي	
• حمى كاتاياما (داء البلهارسيات) • السهمية الكلبية.	• الأسطوانات البرازية • داء المتورقات
قرحة المعدة	
• داء الليشمانيات • القرحة المتقطرة (قرحة بورولي) • داء التتينات Anthrax • الجمرة الخبيثة • ندبة الريكتسيا	• القرحة الاستوائية (قرحة المغزليات و لولبية فنسنتية) • إكثيما (المكورات العنقودية ، العقدية)
حطاطات	
• الجرب • لدغ الحشرات • حصف (طفح) الحرt	• سعفة • داء كلابية الذنب
عقيدات أو لويحات	
• الجذام • الفطار الاصطباغي • الفطريات ثنائية الشكل • داء المثقبيات	• داء كلابية الذنب • النغف (يرقات ذبابة التومبو أو النِبر) • داء الطَّوامِر (الطَّامِرُ الثَّاقِب)
الطفح الجلدي الخطي المهاجر	
هجرة اليرقات الجلدية (CLM ؛ الديدان الشّصية الكلبية)	الأسطوانيات البرازية (تيارات اليرقة، أسرع من CLM)
حطاطات / عقيدات مهاجرة	
• اللّوا اللّوائيّة • داء الفَغْمِيَّات	داء المنشقات
جلد سميك	
الورم الفطري (الورم الفطري الشعاعي)	داء الفيل (داء الفيلاريات)(

ينتشر لدى المسافرين: لدغات الحشرات المصابة بشكل ثانوي وتقيح الجلد واليرقات الجلدية المهاجرة والتهاب الجلد غير النوعي. أثناء استقصاء الآفات الجلدية ، يجب إجراء استفسار عن السكن والأنشطة التي تم القيام بها والمناطق التي تمت زيارتها (انظر **الإطار 16.11**). أمثلة على الآفات الجلدية في الأمراض الاستوائية موضحة في **الشكل 11.7**.

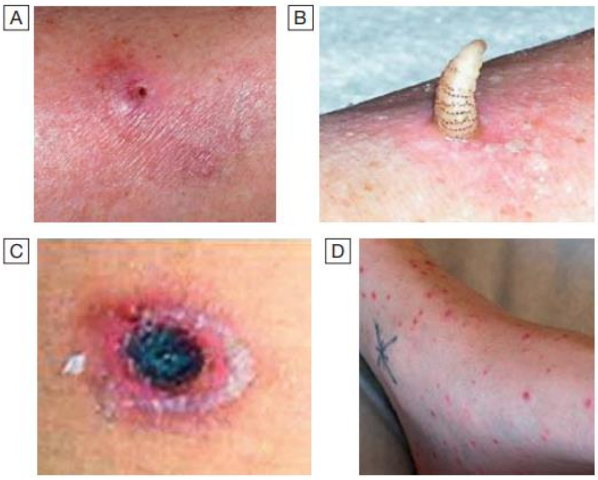
تُعد خزعات الجلد مفيدة في تشخيص السبب المرضي. وقد تكون هناك حاجة لزراعة العينة المأخوذة بالخزعة لتشخيص العدوى البكتيرية والفطرية والطفيلية والمتفطرة.

العدوى في سن المراهقة Infections in adolescence

يعرض **الإطار 11.25** حالات محددة متعلقة بالمرضى المراهقين خاصة.

الإنتانات الحملية Infections in pregnancy

يُظهر **الإطار 11.26** بعض الإنتانات التي تحدث أثناء الحمل.



الشكل 11.7 أمثلة على الآفات الجلدية لدى مرضى حمى المناطق المدارية. **A**– عقيدة تحت الجلد ناتجة عن عدوى ذبابة النِبر. **B**– ظهور يرقة بعد العلاج بالفازلين. **C**– خُشارة التيفوس الأكالية. **D**– حمى عضة الجرذ.

11.26 العدوى خلال الحمل

العدوى	عواقب العدوى	الوقاية و التدبير
الحصبة الألمانية	تشوهات خلقية	تطعيم الأطفال، وكذلك الأمهات غير المحصنات ولكن بعد الولادة
الفيروس المضخم للخلايا	عدوى حديثي الولادة، تشوهات خلقية	استراتيجيات الوقاية محدودة
فيروس زيكا	تشوهات خلقية	تجنب السفر، تأخير الحمل pregnancy في حال الإصابة
فيروس الحماق النطاقي	عدوى حديثي الولادة، تشوهات خلقية، الإصابة شديدة لدى الأم	الغلوبولين المناعي VZ (انظر **الإطار 11.31**)
فيروس الهربس البسيط (HSV)	عدوى خلقية أو لدى حديث الولادة	أسيكلوفير والنظر في الولادة القيصرية للأمهات اللواتي أفرزنّ فيروس الهربس البسيط HSV من الجهاز التناسلي خلال وقت الولادة. أسيكلوفير لحديثي الولادة المصابين
فيروس التهاب الكبد B	عدوى مزمنة لدى حديثي الولادة	الغلوبولين المناعي IG الخاص بالتهاب الكبد الوبائي ب HBV والتطعيم الفعال حديثي الولادة
فيروس التهاب الكبد E.	التهاب الكبد الخاطف، الولادة المبكرة، فقدان الجنين	الحفاظ على ممارسات النظافة القياسية فيما يخص الغذاء
فيروس نقص المناعة البشرية -1	عدوى مزمنة لدى حديثي الولادة neonate	تُعطى الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية للأم والرضيع، ويجب أخذ الولادة القيصرية بعين الاعتبار في حال كان الحمل الفيروسي HIV-1 قابلاً للكشف. تجنب الرضاعة الطبيعية
الفيروسة الصغيرة (بارفوفيروس) B19	عدوى خلقية	تجنب الحوامل للأفراد المصابين بعدوى حادة
الحصبة	عدوى شديدة لدى الأم والوليد neonate وفقدان الجنين	تطعيم الأطفال، وإعطاء الغلوبولين المناعي البشري الطبيعي للحوامل المخالطات غير المحصنات والتطعيم بعد الولادة
حمى الضنك	حمى الضنك الوليدية في حال أصيبت الأم خلال الأسابيع الخمسة قبل الولادة	مكافحة النواقل (البعوض)
السفلس	تشوهات خلقية	الاختبارات المصلية خلال الحمل مع العلاج الفوري للأمهات المصابات
النيسرية البنية والمتدثرة الحثرية	التهاب الملتحمة الوليدي (رمد الوليد)	علاج العدوى لدى الأم والوليد
الليستريات	التهاب السحايا أو تجرثم الدم لدى الوليد. تجرثم الدم أو الحمى مجهولة السبب لدى الأم	تجنب الجبن غير المبستر والمصادر الغذائية الأخرى
داء البروسيلات	من المحتمل زيادة معدل فقدان الجنين	تجنب منتجات الألبان غير المبسترة.
إنتان بعقديات المجموعة b	التهاب السحايا وتجرثم الدم لدى الوليد. تجرثم الدم لدى الأم بعد الولادة	الوقاية بمضادات المِكروبات خلال المخاض بالاستناد للخطر أو الفحص وذلك (تختلف التوصيات بين البلدان).
داء المقوسات	تشوهات خلقية	التشخيص والعلاج الفوري للحالات، وتجنب اللحوم غير المطبوخة جيداً أثناء الحمل
الملاريا	فقدان الجنين ، تأخر النمو داخل الرحم، الملاريا الشديدة عند الأم	تجنب لدغات الحشرات. العلاج الوقائي المتقطع أثناء الحمل لتقليل حدوث المرض incidence في البلدان عالية الخطورة.

11.25 الأمراض المعدية الرئيسية في مرحلة المراهقة

- **المتلازمات المعدية الشائعة:** وحيدات النوى المعدية، التهاب البلعوم الجرثومي، السعال الديكي، ذات الرئة، إنتانات الجلد/ الأنسجة الرخوة بالمكورات العنقودية، إنتانات المسالك البولية، التهاب المعدة والأمعاء الحاد.
- **الإنتانات المهددة للحياة:** عدوى المكورات السحائية (الخمج الدموي و/أو التهاب السحايا).
- **الأمراض المنقولة جنسياً:** الفيروس الحليمومي البشري (HPV) وفيروس نقص المناعة البشرية -1، وفيروس التهاب الكبد B والكلاميديا. قد تعكس هذه الأمراض إما نشاطًا جنسياً طوعياً أو بالإكراه (إساءة جنسية).
- **العدوى المرتبطة بالسفر:** يعتبر عدوى الإسهال والملاريا إلخ... شائعة نسبياً.
- **الإنتانات لدى المجموعات المؤهبة للإصابة:** المرضى الذين يعانون من التليف الكيسي ونقص المناعة الخلقية وابيضاض الدم الحاد والخباثات الأخرى لدى المراهقين التي تجعلهم معرضون للإصابة بأنواع محددة من العدوى.
- **الانتانات التي تتطلب استخدام الصادات طويلة الأمد:** يعد الالتزام بالعلاج المزمن أمراً صعباً، لكلٍ من العلاجات الفموية (مضادات السل أو مضادات الفيروسات القهقرية) والجهازية (التهاب العظم والنقي والتهاب المفاصل الإنتاني أو عدوى التالية للجراحة). يُفضل العلاج بمضادات الميكروبات في العيادات الخارجية للحد من دخول المستشفى المتكرر.
- **التطعيم:** يجب ضمان المشاركة في برامج اللقاحات الخاصة بكل عمر، كما في لقاح الفيروس الورم الحليمي البشري واللقاحات المعززة للأطفال ولقاح المكورات السحائية.
- **الحد من المخاطر:** يعتبر التثقيف المتعلق بالصحة الجنسية وتعاطي الكحول والعقاقير الترويحية recreational أمراً مهماً.

العدوى الفيروسية

الأخماج الفيروسية الجهازية المترافقة مع طفح Systemic viral infections with exanthem

يتميز الطفح الظاهر exanthem لدى الأطفال بالحمى والطفح الجلدي المنتشر. تعطي عادة الأضداد القادمة من الأم حماية للطفل خلال الأشهر 6–12 الأولى من الحياة. لقد خفضت برامج التطعيم الشاملة Comprehensive immunisation programmes من عدد الأطفال المصابين بشكل كبير، لكن الاستيعاب غير الكامل incomplete uptake يؤدي إلى الإصابة بالعدوى في وقت لاحق من الحياة.

الحصبة Measles

حددت منظمة الصحة العالمية (WHO) القضاء على الحصبة على مستوى العالم كهدف لها، استخدمت لتحقيق ذلك اللقاح الحي الموهن. ومع ذلك فإن تحصين أكثر من 95% من السكان يُعد مطلوباً لمنع تفشي المرض. ينتج عن السير الطبيعي للمرض مناعة مدى الحياة.

المظاهر السريرية Clinical features

تحدث العدوى عن طريق القطيرات التنفسية respiratory droplets مع فترة حضانة تتراوح بين 6 و19 يوماً. يحدث المرض البادري قبل ظهور الطفح الجلدي بحوالي 1–3 أيام، مصحوباً بأعراض تنفسية علوية والتهاب الملتحمة ووجود بقع كوبليك المرضة؛ بقع بيضاء صغيرة تحيط بها حمامي على الغشاء المخاطي الشدقي (الشكل 11.8 A). مع تطور الأجسام المضادة الطبيعية يظهر الطفح البقعي الحطاطي، منتشراً من الوجه إلى الأطراف (الشكل 11.8 B). يُعدُّ اعتلال العقد اللمفية المعمم والإسهال شائعان أيضاً. تكون المضاعفات أكثر شيوعاً عند الأطفال الأكبر سناً والبالغين، وتشمل التهاب الأذن الوسطى والالتهاب الرئوي الجرثومي والتهاب الكبد العابر والتهاب البنكرياس والتهاب الدماغ السريري (حوالي 0.1% من الحالات). من المضاعفات المتأخرة النادرة التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد (SSPE)، والذي يحدث حتى 7 سنوات بعد الإصابة. التشخيص سريري (على الرغم من كونه غير موثوق به في المناطق التي لم تعد الحصبة شائعة فيها) ومن خلال الكشف عن الأجسام المضادة (الغلوبولين المناعي M في المصل (IgM)، والانقلاب المصلي أو IgM اللعابي).

تعد الحصبة مرضاً خطيراً في حال الإصابة بها لدى الأشخاص الذين يعانون من سوء التغذية أو نقص الفيتامينات

أو نقص المناعة، حيث قد يكون الطفح الجلدي النموذجي مفقوداً وقد تحدث عدوى مستمرة بالتهاب رئوي ضخم الخلايا giant cell pneumonitis أو التهاب دماغ. في عدوى السل تثبط الحصبة المناعة الخلوية وقد تؤدي إلى تفاقم المرض؛ لهذا السبب يجب تأجيل التطعيم ضد الحصبة إلى ما بعد بدء العلاج المضاد للتدرن. لا تسبب الحصبة تشوهات خلقية ولكنها قد تكون أكثر حدة عند النساء الحوامل.

تضم مجموعات الوفيات لدى المراحل المتقدمة من العمر فئتين هما فئة البلدان المتقدمة بمتوسط 1 : 1000 وفئة البلدان النامية بمعدل 1 : 4 . تحدث الوفاة عادةً بسبب العدوى الجرثومية الإضافية bacterial superinfection والتي تحدث كاختلاط للحصبة: في أغلب الأحيان الالتهاب الرئوي أو الإسهال أو آكلة الفم السرطانية noma/cancrum oris أو التهاب الفم الغنغريني. قد تنجم الوفاة أيضاً عن مضاعفات التهاب الدماغ الناتج عن الحصبة.

التدبير والوقاية Management and prevention

يعمل الغلوبولين المناعي الطبيعي على تخفيف حدة المرض لدى الأشخاص الذين يعانون من نقص المناعة (بغض النظر عن حالة التطعيم) وفي النساء الحوامل غير المحصنات، ولكن يجب إعطاؤه في غضون 6 أيام من التعرض. يمكن استخدام التطعيم في حالات تفشي المرض outbreaks وقد يحسن فيتامين A الحصيلة النهائية للإصابة غير المختلطة. وإنّ العلاج بالمضادات الحيوية مخصص فقط للاختلاطات الجرثومية. يجب أن يتلقى جميع الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 12 و 15 شهراً لقاح الحصبة (مثل الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية (MMR)؛ لقاح حي موهن)، وجرعة أخرى في سن 4 سنوات.

الحُميراء (الحصبة الألمانية) Rubella

تسبب الحصبة الألمانية طفحاً exanthem عند غير الممنعين.

المظاهر السريرية Clinical features

تنتشر الحصبة الألمانية عن طريق القطيرات التنفسية مع إمكانية عدوى الآخرين لمدة تصل حتى 10 أيام قبل ظهور الطفح الجلدي وأسبوعين بعد ظهور الطفح الجلدي. تتراوح فترة الحضانة The incubation period بين 15 و20 يوم. تكون معظم الحالات في مرحلة الطفولة تحت سريرية، على الرغم من أن المظاهر السريرية قد تشمل الحمى و اعتلال العقد اللمفية والطفح البقعي الحطاطي maculopapular rash الذي يبدأ بالوجه لينتشر لباقي الجسم بعدها. الاختلاطات نادرة ولكنها تشمل نقص تعداد الصفيحات thrombocytopenia والتهاب الكبد، وأحياناً يتم الإبلاغ عن التهاب الدماغ والنزيف. يعد التهاب المفاصل الذي يصيب اليدين أو الركبتين شائعاً نسبياً عند البالغين، وخاصة عند النساء.

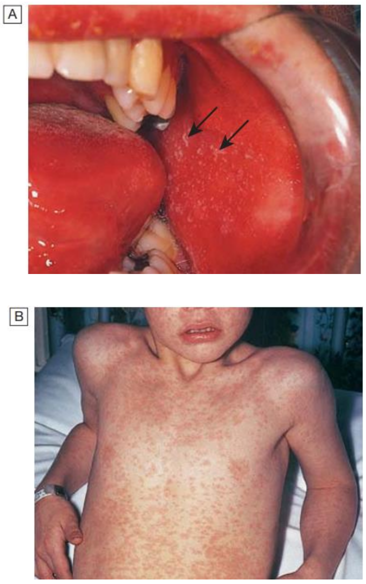
في حال حدثت العدوى عبر المشيمة transplacental infection في الثلث الأول من الحمل أو بعد ذلك، فمن المحتمل استمرار وجود الفيروس لديه وقد ينتج عن ذلك مرض خلقي شديد (**الإطار 11.27**). حتى لو كان طبيعياً عند الولادة، فإن ذلك الرضيع لديه زيادة في قابليته للإصابة بأمراض أخرى تتطور لاحقاً كالسكري.

التشخيص Diagnosis

يعتبر التأكيد المختبري للحصبة الألمانية مطلوباً في حال كان هناك احتكاك contact مع امرأة حامل. يتم تحقيق ذلك إما عن طريق الكشف عن IgM الحصبة الألمانية في مصل الدم أو عن طريق الانقلاب المصلي IgG. في المرأة الحامل المعرضة، يؤكد عدم وجود الأضداد IgG الخاصة بالحصبة الألمانية احتمال الإصابة بالعدوى الخلقية congenital infection.

الوقاية Prevention

يجب تحصين جميع الأطفال بلقاح MMR. يمكن السيطرة على متلازمة الحصبة الألمانية الخلقية عن طريق اختبار النساء في سن الإنجاب childbearing age بحثاً عن الأجسام المضادة للحصبة الألمانية وتقديم التطعيم في حال كان سلبياً. تم تقديم فحص الحصبة الألمانية قبل الولادة Neonatal rubella screening للأمهات الحوامل في المملكة المتحدة لسنوات عديدة لهذا السبب.



الشكل 11.8 الحصبة. **A**- تظهر بقع كوبليك (الأسهم) على الغشاء المخاطي للشدق في المراحل السريرية المبكرة من للحصبة. **B**- طفح الحصبة النموذجي.

11.27 عدوى الحصبة الألمانية: خطر حدوث تشوه خلقي

العمر الحملي	احتمالية حدوث تشوهات
1-2 شهر	65-85% فرصة للإصابة بالمرض، عيوب خلقية متعددة / إجهاض عفوي
3 أشهر	30-35% فرصة للإصابة بالمرض، عادة عيب خلقي مفرد(في أغلب الأحيان الصمم أو الساد أو الزرق أو التخلف العقلي أو أمراض القلب الخلقية، وخاصة التضيق الرئوي أو القناة الشريانية السالكة)
4 أشهر	10% خطر الاصابة بعيوب خلقية وأكثرها شيوعاً الصمم
>20 أسبوع	الصمم العرضي

ومع ذلك فإن هذه الممارسة قد توقفت في عام 2016 لأن الحصبة الألمانية صارت نادرة جداً في المملكة المتحدة بحيث يمكن اعتبارها مستبعدة؛ يعتبر التطعيم ضد الحصبة والنكاف والحصبة الألمانية قبل الحمل وسيلة أكثر فعالية لحماية النساء الحوامل؛ وقد يؤدي اختبار المسح إلى نتائج غير دقيقة، مما يتسبب في إجهاد غير ضروري للحوامل.

الفيروسة الصغيرة ب 19 – Parvovirus B19

تسبب الفيروسة الصغيرة 19B طفحاً exanthem ومتلازمات سريرية أخرى. حوالي 50% من الأطفال و 60-90% من البالغين إيجابي المصل seropositive (مصابين). تنتشر العدوى بمعظمها عن طريق الجهاز التنفسي، على الرغم من إمكانية انتشارها عن طريق الدم الملوث أيضاً. يتميز الفيروس بتوجه خاص particular tropism لإصابة سلائف الخلايا الحمراء red cell precursors.

المظاهر السريرية Clinical features

إنّ العديد من الإصابات تحت سريرية. تظهر المظاهر السريرية بعد فترة حضانة تتراوح بين 14 و 21 يوماً (الإطار 11.28). تسبق الطفح الجلدي الكلاسيكي (الحمام المعدية erythema infectiosum) حمى بادرية prodromal fever وأعراض الرشح الشائع coryzal symptoms. يعتبر طفح الخد المصفوع slapped cheek rash سمةً مميزة ولكن مظهر الطفح الجلدي متغير للغاية (الشكل 11.9). يعد اعتلال المفاصل العديد شائعاً لدى البالغين. يعاني الأفراد المصابون من عسرة block عابرة في تكون الكريات الحمر لبضعة أيام، وليس لذلك أيّة عواقب سريرية، باستثناء الأفراد الذين يعانون من زيادة معدل تقلب turnover الخلايا الحمراء بسبب اعتلال الهيموغلوبين أو فقر الدم الانحلالي. يُصاب هؤلاء الأفراد بفقر الدم الحاد الذي قد يكون شديداً (النوبة اللاتنسجية العابرة ؛ الفصل 23). عادة ما تتعافى الجملة المكونة للكريات الحمر عفوياً بعد 10-14 يوماً. يمكن للأفراد الذين يعانون من نقص المناعة، بما في ذلك أولئك الذين يعانون من نقص المناعة الخلقي أو الإيدز، تطوير إحصار أكثر استدامة في الكريات الحمر استجابة للفيروسات المزمنة الناتجة عن عدم قدرتهم على إزالة العدوى. يمكن أن تؤدي العدوى خلال الثلثين الأولين من الحمل إلى عدوى داخل الرحم وتؤثر على نخاع عظام الجنين ؛ يسبب

10–15% من موه الجنين غير المناعي (غير المرتبط بعامل الريزوس)، وهو اختلاط نادر للحمل.

التشخيص Diagnosis

يقترح وجود IgM المضاد للفيروسة الصغيرة 19B إصابةً حديثةً ولكنها قد تستمر لأشهر بعد الشفاء بالإضافة لأنها قد تعطي نتائج إيجابية كاذبة. إنّ إيجابية الانقلاب المصلي إلى IgG تؤكد العدوى ولكن إيجابية IgG المعزولة ذات فائدة تشخيصية قليلة. يعتبر كشف الحمض النووي DNA الخاص بالفيروسة الصغيرة 19B في الدم مفيد بشكل خاص لدى المرضى الذين يعانون من نقص المناعة. قد تكون ضخامة الأرومات أو كثرة البلعمة الدموية haemophagocytosis ظاهرة في نقي العظم.

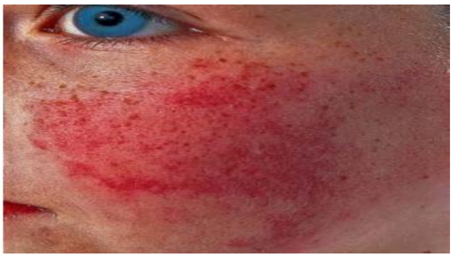
التدبير Management

عادة ما تكون العدوى محددة لذاتها. قد تكون هناك حاجة لتخفيف أعراض التهاب المفاصل في حال وجودها. يتطلب فقر الدم الشديد نقل الدم.

قد تتطلب الخمج الفيروسي المستمرة لدى المضيفين منقوصي المناعة العلاج باستخدام الغلوبولين المناعي لإزالة الفيروس.

يجب على النساء الحوامل تجنب الاحتكاك مع المرضى المخموجين بالبارافيروس 19B؛ وفي حالة تعرضهم فإنه يجب إجراء اختبارات مصلية لتحديد فيما إذا كانوا غير محصنين.

تم اقتراح العلاج الوقائي المنفعل باستخدام الغلوبولين المناعي الطبيعي بالنسبة للنساء الحوامل غير الممنعات المعرضات للعدوى ولكن هناك بيانات محدودة لدعم هذه التوصية.



الشكل 11.9 متلازمة الخد المصفوع. الطفح الجلدي النموذجي لعدوى الفيروسة الصغيرة 19B.

يجب مراقبة الحمل عن كثب عن طريق الفحص بالأمواج فوق الصوتية، بحيث يمكن علاج موه الجنين بنقل الدم للجنين fetal transfusion.

11.28 التظاهرات السريرية للعدوى بالبارافيروس B19

الفئة العمرية المتأثرة	التظاهرات السريرية
المرض الخامس (الحمامي المعدية) الأطفال الصغار	ثلاث مراحل سريرية: مظهر "الخد المصفوع" متبوعاً بطفح لطاخي حطاطي يتطور إلى اندفاع شبكي على الجسم والأطراف، ثم مرحلة أخيرة من التعافي. غالباً ما يكون الطفل بصحة جيدة طوال الوقت
متلازمة القفازات والجوارب البالغين الشباب	حمى واندفاعات فرفرية بالأطراف. بهامش واضح عند الرسغين والكاحلين. يُصاب الغشاء المخاطي أيضاً
التهاب المفاصل البالغين وأحياناً الأطفال	اعتلال مفاصل الصغير المتناظر. تميل الإصابة لدى الأطفال إلى إشراك المفاصل الأكبر في توزيع غير متناظر
اعتلال تكون الكريات الحمر البالغين، الذين لديهم أمراض دموية، المثبطين مناعياً	فقر دم خفيف؛ يمكن أن يؤدي إلى حدوث هجمة لاتنسجية عابرة لدى الفرد المصاب باعتلال دموي مستبطن، أو في حالة منقوص المناعة حيث يتحملها بشكل أفضل لكنها أي الهجمة غالباً ما تكون أكثر اعتدالاً حيث تشمل لاتنسج سلسلة الحمر المعزول
موه الجنين عدوى الجنين عبر المشيمة	عدوى الأمهات تكون عرضية أو غير عرضية وذلك يمكن أن تسبب فقر الدم لدى الجنين مع نوبة لاتنسجية، ينتج عن ذلك استسقاء الجنين غير المناعي والإجهاض العفوي

فيروس الهربس البشري 6 و 7

فيروس الهربس البشري 6 (HHV-6) هو فيروس أليف للنسيج اللمفاوي lymphotropic يسبب طفحاً فيروسياً ظاهراً في مرحلة الطفولة (طفحاً ظاهراً فجائياً) وحالات نادرة من المتلازمة الشبيهة بكثرة وحيدات النوى الخمجية mononucleosis-like syndrome كما أنه يسبب الخمج في المضيف المصاب

بنقص المناعة. تكاد تكون العدوى عالمية، حيث يصاب حوالي 95٪ من الأطفال بهذا الفيروس بعمر سنتين. الانتقال عن طريق اللعاب. يرتبط فيروس الهربس البشري 7 (HHV- 7) ارتباطًا وثيقًا بـ HHV-6 ويُعتقد أنه مسؤول عن نسبة من حالات الطفح الجلدي المفاجئ. كما في حالة HHV-6، يسبب HHV-7 عدوى شبه شاملة في الطفولة، مع عدوى كامنة لاحقة وعدوى عرضية في المضيف الذي يعاني من نقص المناعة.

11.29 الخمج بفيروس الهربس

الفيروس	الخمج
فيروس الهربس البسيط (HSV) HSV-1 (ص 247)	الهربس الشفوي ("القروح الباردة "cold sores) التهاب الفم والبلعوم تقرح القرنية التهابات الأصابع ("whitlows") الأكزيما الهربسية Eczema herpeticum التهاب الدماغ
HSV-2	قرحات الأعضاء التناسلية وخمج الأطفال حديثي الولادة (المكتسبة أثناء الولادة المهبلية) التهاب السحايا الحاد أو التهاب النخاع المستعرض transverse myelitis. نادراً، التهاب الدماغ
الفيروس النطاقي الحماقي Varicella zoster virus (VZV)	جدري الماء (الحماق) Chickenpox (varicella) القوباء المنطقية (الهربس النطاقي) Shingles (herpes zoster)
الفيروس المضخم للخلايا البشرية Cytomegalovirus (CMV) (ص 242)	خمج خلقي كثرة وحيدات النوى الخمجية (الأضداد الغيرية سلبية) التهاب الكبد المرض لدى مُضعَفي المناعة: التهاب الشبكية والتهاب الدماغ والالتهاب الرئوي، والتهاب الكبد والتهاب الأمعاء حمى مصحوبة بخلل في معالم (مقاييس) الدم
فيروس ابشتاين بار (ص 241) Epstein–Barr virus (EBV)	كثرة وحيدات النوى الخمجية لمفوما بوركيت ولمفومات أخرى سرطان البلعوم الأنفي الطلوان المشعر الفموي Oral hairy leucoplakia (مرضى الإيدز) الأورام اللمفاوية الأخرى، اضطراب تكاثري لمفاوي بعد الزرع (ص 225)
فيروس الهربس البشري 6 و7 Human herpesvirus 6 and 7 (HHV-6, HHV-7)	طفح جلدي مفاجئ المرض لدى مُضعَفي المناعة
فيروس الهربس البشري 8 Human herpesvirus 8 (HHV-8)	ساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma، لمفوما الانصباب البدئي primary effusion lymphoma، داء كاسلمان متعدد المراكز multicentric Castleman's disease

التظاهرات السريرية Clinical features

يُعرف الطفح الجلدي المفاجئ Exanthem subitum أيضاً باسم الوردية الطفلية roseola infantum أو المرض السادس sixth disease (الإطار 11.29). يتبع الحمى الشديدة طفح جلدي بقعي حطاطي maculopapular مع زوال الحمى. قد تحدث أيضًا حمى و / أو اختلاجات حموية febrile convulsions بدون طفح جلدي. نادراً ما يصاب الأطفال الأكبر سناً أو البالغون بالداء الشبيه بكثرة وحيدات النوى الخمجية mononucleosis-like illness أو التهاب الكبد أو الطفح الجلدي. في حالة نقص المناعة، تكون العدوى نادرة ولكنها قد تسبب الحمى والطفح الجلدي والتهاب الكبد والتهاب الرئة وقلة الكريات البيض أو التهاب الدماغ.

التشخيص والتدبير Diagnosis and management

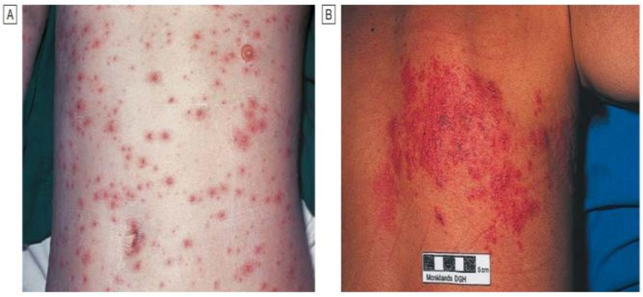
عادة ما يُشخَصُ الطفح الجلدي المفاجئ بشكل سريري ولكن يمكن تأكيده عن طريق الأضداد و / أو تحري الحمض النووي. المرض محدد لنفسه. يستخدم العلاج بـ ganciclovir أو foscarnet في المرضى ناقصي المناعة المناعة المصابين بفيروس الهربس البشري 6 HHV-6.

جدري الماء (الحماق) Chickenpox (varicella)

الفيروس النطاقي الحماقي (VZV) هو فيروس موجّهٌ للجلد والأعصاب يؤدي إلى خمج بدئي، عادة في مرحلة الطفولة، والذي قد ينشط في وقت لاحق من الحياة. ينتشر الفيروس النطاقي الحماقي عن طريق الضبوب aerosol وعبر الاتصال المباشر. يعد شديد العدوى للأفراد غير المُمَنّعين. عادة ما يكون المرض عند الأطفال جيد التحمل. تكون المظاهر أكثر حدة عند البالغين والنساء الحوامل وفي حال نقص المناعة.

التظاهرات السريرية Clinical features

فترة الحضانة هي 11–20 يوماً، وبعدها يظهر اندفاع حويصلي vesicular eruption (الشكل 11.10)، غالباً على الأسطح المخاطية أولاً، يليه انتشار سريع على شكل توزع جابذ centripetal (مركزي) (يكون أكثر كثافة على الجذع ومتناثر على الأطراف). تحدث آفات جديدة كل 2–4 أيام وكل حوصلة crop تكون مصحوبة بحمى. يتطور الطفح الجلدي من لطاخات وردية صغيرة إلى حويصلات وبثور خلال 24 ساعة. تستمر العدوى لمدة تصل إلى 4 أيام (ولكن عادة 48 ساعة) قبل ظهور الآفات وتستمر حتى تقشر الحويصلات الأخيرة. بسبب الحكة الشديدة، فإن العدوى الجرثومية الثانوية الناجمة عن الخدش هي أكثر الاختلاطات شيوعاً لجدري الماء البدئي. يُعدْ رنح المخيخ المحدد لنفسه Self-limiting cerebellar ataxia والتهاب الدماغ من الاختلاطات النادرة. يتعرض البالغون والحوامل وناقصي المناعة لخطر متزايد للإصابة الحشوية، والتي تظهر على شكل التهاب رئوي أو التهاب الكبد أو التهاب الدماغ. يمكن أن يكون الالتهاب الرئوي مميتاً ومن المرجح أن يحدث عند المدخنين. تحمل عدوى الأم في بداية الحمل خطراً بنسبة 3٪ لحدوث ضرر لدى حديثي الولادة مع تشوهات تطورية في العين والجهاز العصبي المركزي والأطراف. يؤدي جدري الماء في غضون 5 أيام من الولادة إلى الحماق الوليدي الوخيم severe neonatal varicella مع إصابة حشوية ونزف.



الشكل 11.10: **عدوى فيروس الحلأ النطاقي**. **A** جدري الماء. **B** جدري الحزام في منطقة الجلد الوربية.

التشخيص Diagnosis

التشخيص سريري في المقام الأول، من خلال مشاهدة الطفح الجلدي. إذا لزم الأمر، يمكن تأكيد ذلك عن طريق الكشف عن المستضد (التألق المناعي المباشر direct immunofluorescence) أو الحمض النووي (PCR) للسائل الحويصلي المبزول. تستخدم الفحوص المصلية لتحديد الأفراد السلبيين المعرضين لخطر الإصابة.

التدبير والوقاية Management and prevention

إنَّ فوائد مضادات الفيروسات للخمج البدئي غير المُختَلِط بالفيروس النطاقي الحماقي عند الأطفال هامشية، وتُقصِرُ مدة الطفح الجلدي لمدة يوم واحد فقط، والعلاج ليس مطلوباً في العادة. ومع ذلك، تُستخدم مضادات الفيروسات في علاج جدري الماء غير المصحوب باختلاطات عند البالغين عندما يأتي المريض في غضون 24–48 ساعة من ظهور الحويصلات، وفي جميع المرضى الذين يعانون من اختلاطات، وفي أولئك الذين يعانون من نقص المناعة، بما في ذلك النساء الحوامل، بغض النظر عن مدة ظهور الحويصلات (**الإطار 11.30**). يتطلب المرض الأكثر شدة، خاصة في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، علاجاً أولياً بالحقن. قد يعاني المرضى الذين لديهم نقص في المناعة من تناثر فيروسي لفترات طويلة وقد يحتاجون إلى علاج طويل الأمد حتى تتقشر جميع الآفات. يستخدم الغلوبولين المناعي البشري (VZIG) لتخفيف العدوى لدى الأشخاص الذين كانوا على اتصال كبير بالفيروس النطاقي الحماقي VZV، والمعرضين للعدوى (أي ليس لديهم تاريخ من جدري الماء أو القوباء المنطقية ويكونون سلبيين لـ VZV IgG) والمعرضين لخطر الإصابة بمرض شديد (على سبيل المثال. ناقصي المناعة أو الحوامل) (**الإطار 11.31**). في الحالة النموذجية، يجب إعطاء VZIG في غضون 7 أيام من التعرض، ولكنه قد يخفف المرض حتى لو تم إعطاؤه لمدة تصل إلى 10 أيام بعد ذلك. يجب معالجة جهات الاتصال الحساسة التي تصاب بجدري الماء الشديد بعد تلقي VZIG بالأسيكلوفير. يتوفر لقاح حي موهن ضد فيروس VZV ويتم استخدامه بشكل روتيني في الولايات المتحدة الأمريكية ودول أخرى، ولكن في المملكة المتحدة اقتصر استخدامه على العاملين في مجال الرعاية الصحية غير الممنعين والمخالطين المنزليين للأفراد الذين يعانون من نقص المناعة. يتلقى الأطفال جرعة واحدة بعد عام واحد وجرعة ثانية في عمر 4–6 سنوات؛ يتلقى البالغون السلبيون جرعتان على الأقل كل شهر على حدة. يمكن أيضاً استخدام اللقاح قبل التثبيط المناعي علاجي المنشأ المخطط له، على سبيل المثال قبل زرع الأعضاء وفي كبار السن الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاماً للوقاية من القوباء المنطقية.

القوباء المنطقية (الهربس النطاقي) Shingles (herpes zoster)

بعد الإصابة الأولية، يبقى الفيروس النطاقي الحماقي كامناً في عقدة الجذر الظهري للأعصاب الحسية ويمكن أن يُعاد تنشيطه في وقت لاحق من الحياة.

التظاهرات السريرية Clinical features

يحدث انزعاج حارق في الجلد المصاب بعد إعادة التنشيط وتظهر حويصلات منفصلة بعد 3–4 أيام. ويرتبط هذا بتفيرس دموي وجيز viraemia، والذي يمكن أن ينتج عنه آفات تالية بعيدة من "جدري الماء". في بعض الأحيان، يحدث مذل paraesthesia بدون طفح جلدي ("الهربس الجيبي النطاقي zoster sine herpete"). يُشيرُ المرض الشديد، أو الطفح الجلدي طويل الأمد، أو الإصابة الجلدية المتعددة أو تكرار الإصابة إلى نقص المناعة الكامن، بما في ذلك فيروس نقص المناعة البشرية HIV. قد ينتقل جدري الماء من حالة القوباء المنطقية ولكن ليس العكس. على الرغم من أن القطاع الجلدي الصدري هو المكان الأكثر شيوعاً لحدوث الإصابة (**الشكل 11.10 B**)، فإن الفرع العيني للعصب مثلث التوائم يتأثر أيضاً بشكل متكرر؛ قد تظهر حويصلات على القرنية وتؤدي إلى تقرح. يمكن أن تؤدي هذه الحالة إلى العمى ويلزم إجراء مراجعة عاجلة لطب العيون. تتسبب إصابة العقدة الركبية Geniculate ganglion في حدوث شلل الوجه بمتلازمة رامزي هانت the Ramsay Hunt syndrome، وفقدان الذوق في نفس الجانب وتقرح الشدق، بالإضافة إلى طفح جلدي في القناة السمعية الخارجية. قد يتم تشخيص ذلك بشكل خاطئ على أنه شلل بل Bell's palsy. يحدث اضطراب في وظيفة الأمعاء والمثانة مع إصابة جذر العصب العجزي. يتسبب الفيروس أحياناً في حدوث شلل عصب قحفي أو التهاب نخاعي أو التهاب دماغي. التهاب الأوعية الدماغي الحبيبي Granulomatous cerebral angiitis هو اختلاط وعائي دماغي يؤدي إلى متلازمة شبيهة بالسكتة الدماغية مع قوباء منطقية،

خاصة في مكان التوزيع العيني. يسبب الألم العصبي التالي للهربس Post-herpetic neuralgia استمرار الألم المزعج لمدة 1–6 أشهر أو أكثر، بعد شفاء الطفح الجلدي. ويحدث بشكل أكثر شيوعاً مع تقدم العمر.

11.30 علاج الخمج بفيروس الهربس البسيط والفيروس النطاقي الحماقي

حالة المرض	خيارات العلاج
فيروس الهربس البسيط التناسلي البدئي Primary genital HSV	فامسيكلوفير Famciclovir 250 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 7 – 10 أيام فالاسيكلوفير Valaciclovir 1 غ مرتين يومياً لمدة 7–10 أيام أسيكلوفير aciclovir عن طريق الفم 200 ملغ 5 مرات يومياً أو 400 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 7–10 أيام
شديد ويعيق تناول الطعام عن طريق الفم	أسيكلوفير Aciclovir 5 ملغ / كغ 3 مرات يومياً وريدياً حتى يتمكن المريض من تحمل العلاج عن طريق الفم
فيروس الهربس البسيط التناسلي الناكس 1 أو 2 Recurrent genital HSV-1 or 2	أسيكلوفير aciclovir عن طريق الفم 200 ملغ 5 مرات يومياً أو 400 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام فامسيكلوفير Famciclovir 125 ملغ مرتين يومياً لمدة 5 أيام فالاسيكلوفير Valaciclovir 500 ملغ مرتين يومياً لمدة 3–5 أيام أو 2 غ مرتين يومياً لمدة يوم واحد.
	الفترات العلاجية الأقصر مُفَضّلَة بشكل متزايد
فيروس الهربس البسيط البدئي أو الناكس الفموي Primary or recurrent oral HSV	عادةً لا حاجة للعلاج إذا لزم الأمر، فعادةً ما تكون مدة العلاج قصيرة، على سبيل المثال فالاسيكلوفير valaciclovir 2 غ مرتين يومياً لمدة يوم واحد
الخمج بفيروس الهربس البسيط الجلدي المخاطي في المُضيف المُصَابْ بنقص المناعة Mucocutaneous HSV infection in immunocompromised host	أسيكلوفير Aciclovir 5 ملغ / كغ 3 مرات يومياً عن طريق الوريد لمدة 7–10 أيام أسيكلوفير Aciclovir 400 ملغ 4 مرات يومياً لمدة 7–10 أيام فامسيكلوفير Famciclovir 500 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 7–10 أيام فالاسيكلوفير Valaciclovir 1 غ مرتين يومياً لمدة 7–10 أيام
جدري الماء Chickenpox عند البالغين أو الأطفال	أسيكلوفير فموي aciclovir 800 ملغ 5 مرات يومياً لمدة 5 أيام فامسيكلوفير Famciclovir 500 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام فالاسيكلوفير Valaciclovir 1 غ 3 مرات يومياً لمدة 5 أيام
المضيف / المرأة الحامل التي تعاني من نقص المناعة	أسيكلوفير aciclovir 5 ملغ / كغ 3 مرات يومياً وريدياً حتى يتحسن المريض، ثم نكمل التدبير بالعلاج عن طريق الفم حتى تتقشر جميع الآفات

الهربس النطاقي Shingles	العلاج والجرعات كما في جدري الماء ولكن مدة العلاج عادةً 7−10 أيام
الإصابة الحشوية (من دون إصابة الجهاز العصبي المركزي) في سياق فيروس الهربس البسيط	أسيكلوفير Aciclovir عن طريق الوريد 5 ملغ / كغ 3 مرات يومياً لمدة 14 يوم
الإصابة الحشوية (من دون إصابة الجهاز العصبي المركزي) في سياق الفيروس النطاقي الحماقي VZV	أسيكلوفير Aciclovir عن طريق الوريد 5 ملغ / كغ 3 مرات يومياً لمدة 7 يوم
الاختلاطات الخطيرة (التهاب الدماغ، العدوى المنتشرة)	أسيكلوفير Aciclovir عن طريق الوريد 10 ملغ / كغ 3 مرات يومياً (حتى 20 ملغ / كغ عند الولدان) لمدة 14−21 يوماً
كبت مرض فيروس الهربس البسيط	أسيكلوفير Aciclovir 400 ملغ مرتين يومياً فامسيكلوفير Famciclovir 250 ملغ مرتين يومياً فالاسيكلوفير Valaciclovir 500 ملغ يومياً

(CNS = الجهاز العصبي المركزي ؛ HSV = فيروس الهربس البسيط ؛ VZV = الفيروس النطاقي الحماقي)

التدبير Management

ثبت أن العلاج المبكر باستخدام الأسيكلوفير aciclovir أو الأدوية ذات الصلة يقلل من الألم المبكر والمتأخر، خاصة في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً. يتطلب الألم العصبي التالي للهربس Post-herpetic neuralgia تسكيناً قوياً، جنبًا إلى جنب مع أدوية مثل أميتريبتيلين amitriptyline 25−100 ملغ يومياً، جابابنتين gabapentin (يبدأ من 300 ملغ يومياً وتُرفَعْ الجرعة ببطء إلى 300 ملغ مرتين يومياً أو أكثر) أو بريجابالين pregabalin (يبدأ من 75 ملغ مرتين يومياً وتُرفَعْ الجرعة إلى 100 ملغ أو 200 ملغ 3 مرات يومياً إذا تم تحملها). قد يكون كريم الكابسيسين Capsaicin (0.075٪) مفيداً. على الرغم من أن إعطاءها موضعُ جدلٍ، إلا أنه لم يتم إثبات قدرة الستيروئيدات السكرية على تقليل الألم العصبي التالي للهربس حتى الآن.

11.31 استطبابات إعطاء الغلوبولين المناعي النطاقي الحماقي (VZIG) عند البالغين

يجب أن يستوفي الشخص البالغ الشروط الثلاثة التالية:

1. **وجود مُخالطة كبيرة Significant contact**

المُخالطة مع أفات جدري الماء (في أي وقت من 48 ساعة قبل ظهور الطفح الجلدي حتى تقشر الآفات) أو مع أفات النطاقي (الأفات المكشوفة أو المُنتَثِرة) أو مع اشخاص مُضعَفِي المناعة، نطاقي موضعي؛ في الفترة ما بين تطور الطفح الجلدي حتى التقشر) يُعرَّفْ على النحو التالي:

- المُخالطة المنزلية لفترة طويلة، والتشارك في غرفة لمدة 15 دقيقة أو المُخالطة وجهاً لوجه (بما في ذلك التماس المباشر مع آفات النطاقي)
- المُخالطة في المستشفى مع أفات جدري الماء لدى مريض آخر أو عامل رعاية صحية أو زائر
- المُخالطة الصميمية (مثل اللمس) مع شخص مصاب بآفات الهربس النطاقي
- حديث الولادة الذي أصيبت والدته بجدري الماء لمدة لا تزيد عن 5 أيام قبل الولادة أو يومين بعد الولادة

2. **تماس المستعد Susceptible contact**

- شخص ليس لديه قصة سابقة للإصابة بجدري الماء، حيث تم تأكيد إصابته بشكل نموذجي من خلال الاختبار السلبي للغلوبولين المناعي النطاقي الحماقي VZV IgG

3. **الأُهبة لجدري الماء الشديد Predisposition to severe chickenpox**

- نقص المناعة بسبب المرض (مثل ابيضاض الدم الحاد، فيروس نقص المناعة البشرية، نقص المناعة البدئية أو الثانوية الأخرى)
- كبت المناعة الدوائي (على سبيل المثال بعد زراعة الأعضاء الصلبة؛ العلاج الكيميائي أو العلاج الإشعاعي السام للخلايا في الوقت الحالي أو مُؤخراً (أقل من 6 أشهر)؛ جرعات عالية من الستيروئيدات السكرية المُعطاة في الوقت الحالي أو مؤخراً (أقل من 3 أشهر)؛ زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم)
- الحامل (في أي مرحلة)
- الرضع: حديث الولادة الذي أصيبت والدته بجدري الماء كما هو مذكور أعلاه.

الخدج <28 أسبوعاً

الطفح بالفيروسات المعوية Enteroviral exanthems

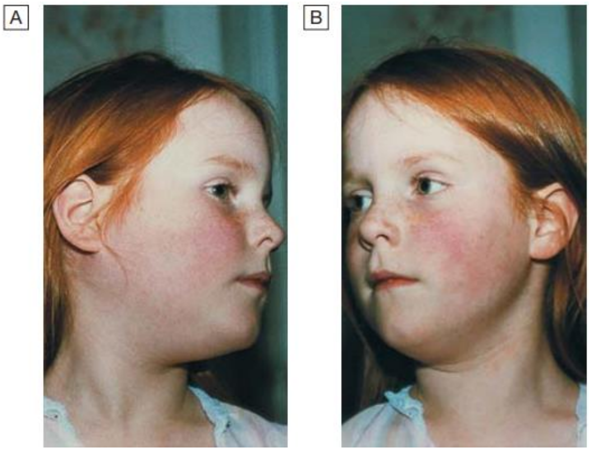
قد يؤدي الخمج بفيروس الكوكساكي Coxsackie أو بالإيكوفيروس echovirus إلى اندفاع بقعي حطاطي maculopapular eruption أو طفح جلدي شبيه بالوردية roseola-like rash يحدث بعد هبوط الحمى. تمت مناقشة الخمج بالفيروسات المعوية بمزيد من التفصيل تحت العدوى الفيروسية للجلد (انظر أدناه).

الأخماج الفيروسية الجهازية دون طفح ظاهر Systemic viral infections without exanthem

تتظاهر الأخماج الفيروسية الجهازية الأخرى بسمات أخرى غير الطفح الجلدي rash الذي يوحي بالطفح الظاهر exanthem. قد تحدث الطفوح الجلدية Rashes في هذه الظروف ولكنها تختلف عن تلك التي تظهر في الطفح الظاهر exanthem أو لا تكون العلامة الأساسية.

النكاف Mumps

النكاف هو خمج فيروسي جهازي يتميز بتورم الغدد النكفية parotid glands. الخمج مستوطن في جميع أنحاء العالم ويبلغ ذروته في سن 5–9 سنوات. لقد قلل التطعيم من معدل الإصابة عند الأطفال، لكن التغطية غير الكاملة وضعف المناعة مع مرور الوقت أدى إلى تفشي المرض بين الشباب. تنتشر العدوى عن طريق القُطيرات التنفسية.



الشكل 11.11 نكاف نموذجي أحادي الجانب. **A** لاحظ فقدان زاوية الفك في الجانب المصاب (الأيمن). تُظهِرُ الصورة B الجانب الطبيعي (الأيسر).

التظاهرات السريرية Clinical features

متوسط فترة الحضانة 19 يوماً، وتتراوح مدتها بين 15–24 يوماً. تضخم الغدة النكفية الطفيف الكلاسيكي، وهو ثنائي الجانب بنسبة 75 ٪، يتلو بداية من الحمى والصداع (الشكل 11.11). يحدث التهاب السحايا كاختلاط في ما يصل إلى 10٪ من الحالات. يكشف السائل الدماغي الشوكي كثرة الخلايا اللمفاوية أو العدلات بشكل أقل شيوعاً. تشمل الاختلاطات النادرة التهاب الدماغ، وفقدان السمع العابر، والتهاب تيه الأذن labyrinthitis، وشذوذات تخطيط القلب الكهربائي، والتهاب البنكرياس والتهاب المفاصل. ما يقرب من 25 ٪ من الذكور بعد البلوغ المصابين بالنكاف يصابون بالتهاب الخصية والبربخ epididymo-orchitis، ولكن على الرغم من حدوث ضمور الخصية، فمن غير المحتمل أن يحدث العقم. التهاب المبيض أقل شيوعاً. قد يحدث الإجهاض إذا حدثت العدوى في الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. قد تحدث اختلاطات حتى في غياب وجود التهاب الغدة النكفية.

التشخيص Diagnosis

عادة ما يُوضع التشخيص سريرياً. في الحالات غير النمطية كالتي تكون دون التهاب الغدة النكفية، فإن الكشف المصلي للضد IgM النوعي للنكاف أو كشف الانقلاب المصلي ل IgG (ارتفاع أربعة أضعاف في عيار الضد IgG في طورالنقاهة). يمكن أيضاً زرع الفيروس من البول في الأسبوع الأول من الإصابة أو اكتشافه بواسطة تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR في البول أو اللعاب أو السائل الدماغي الشوكي.

التدبير والوقاية Management and prevention

العلاج يكون عن طريق التسكين. لا يوجد دليل على أن الستيروئيدات السكرية لها دور في حالة التهاب الخصية. لقاح النكاف هو أحد مكونات لقاح MMR المركب.

الإنفلونزا Influenza

الإنفلونزا هي عدوى فيروسية جهازية حادة تؤثر في المقام الأول على الجهاز التنفسي وتتسبب في وفيات كبيرة. وهو

ناتج عن فيروس الأنفلونزا أ influenza A أو، بشكل أخف، فيروس الأنفلونزا ب influenza B. الخمج موسمي، والتباين في بروتينات الهيماجلوتينين haemagglutinin (H) والنورامينيداز neuraminidase (N) على سطح الفيروس يؤدي إلى مرض متغير الشدة كل عام. تُعرف التغييرات الطفيفة في الهيماجلوتينين haemagglutinin باسم "الانحراف الجيني genetic drift"، بينما يُطلَق على استبدال مستضد الهيماجلوتينين haemagglutinin أو مستضد النيورامينيداز neuraminidase اسم "التحول الجيني genetic shift". تعتمد تسمية سلالات الإنفلونزا على البروتينات السكرية، على سبيل المثال H1N1، H3N2 إلخ. يؤدي التحول الجيني genetic shift إلى انتشار سلالة جديدة من الأنفلونزا داخل مجتمع يكون عدد قليل من الناس فيه محصنين ضده، مما قد يؤدي إلى ظهور وباء إنفلونزا أو جائحة يكون فيها معدل الهجمات مرتفع وقد يكون هناك زيادة في شدة المرض.

التظاهرات السريرية Clinical features

بعد فترة حضانة من 1–3 أيام، يؤدي المرض غير المُختَلِطْ إلى الحمى والتوعك والسعال. قد تحدث ذات الرئة الفيروسية، على الرغم من أن الاختلاطات الرئوية غالباً ما تكون بسبب الخمج بالمكورات العقدية الرئوية Strep. pneumoniae، أوبالعنقوديات المذهبة أو بالجراثيم الأخرى. تشمل التظاهرات الخارج رئوية النادرة التهاب العضلات والتهاب عضلة القلب والتهاب التامور والاختلاطات العصبية (متلازمة راي Reye's syndrome عند الأطفال أو التهاب الدماغ أو التهاب النخاع المستعرض transverse myelitis). يكون معدل الوفيات أكبر بين كبار السن، والمصابين بأمراض مُرافِقة والنساء الحوامل. يرتبط تعدد الأشكال في الجين الذي يشفر البروتين المضاد للفيروسات، وهو البروتين 3 العابر للغشاء المحرض بالإنترفيرون (IFITM3)، بأنفلونزا أكثر شدةً.

التشخيص Diagnosis

يتم تشخيص الخمج الحاد عن طريق الكشف عن المستضد الفيروسي أو الحمض النووي الريبي RNA في مسحة البلعوم الأنفي. يمكن أيضاً تشخيص المرض بشكل راجع بواسطة الاختبارات المصلية.

التدبير والوقاية Management and prevention

يتضمن التدبير تحديداً ميكروبيولوجياً مبكراً للحالات والسيطرة الجيدة على العدوى، مع التركيز على نظافة اليدين ومنع انتشار العدوى عن طريق السعال والعطاس. يمكن أن يؤدي تناول مثبط النورامينيداز neuraminidase inhibitor، أو الأوسيلتاميفير oseltamivir عن طريق الفم (75 ملغ مرتين يومياً) أو الزاناميفير zanamivir الاستنشاقي (10 ملغ مرتين يومياً) لمدة 5 أيام، إلى تقليل شدة الأعراض إذا بدأت في غضون 48 ساعة من ظهور الأعراض (أو ربما في وقت لاحق عند الأفراد الذين يعانون من نقص المناعة). لقد حلت هذه العوامل محل الاستخدام الروتيني للأمانتادين amantadine والريمانتادين rimantadine. يمكن أيضاً استخدام الأدوية المضادة للفيروسات كوسيلة وقائية في الأفراد المعرضين لخطر عالي خلال موسم "الأنفلونزا". يمكن أن تظهر المقاومة لجميع هذه العوامل ولذلك يجب اتباع النصائح المحلية المُحدّثة فيما يتعلق بحساسية سلالة الإنفلونزا المنتشرة للأدوية المضادة للفيروسات. تعتمد الوقاية على التطعيم الموسمي لكبار السن والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 2–7 سنوات والأفراد المصابين بأمراض مزمنة تعرضهم لخطر متزايد لاختلاطات الإنفلونزا، مثل الأمراض القلبية والرئوية المزمنة أو ضعف المناعة، بالإضافة إلى تطعيم عمال الرعاية الصحية المشرفين عليهم. تتغير تركيبة اللقاح كل عام لتغطية السلالات الموسمية "المتوقعة" ولكن التطعيم قد يفشل عند ظهور سلالة جائحة جديدة.

إنفلونزا الطيور Avian influenza

تحدث إنفلونزا الطيور بسبب انتقال فيروسات إنفلونزا الطيور من النوع (أ) إلى البشر. تمتلك الفيروسات الطيرية، مثل H5N1، مستضدات هيماجلوتينين haemagglutinin بديلة لسلالات الإنفلونزا الموسمية. معظم الحالات المصابة كانت على تماس مع الدواجن المريضة، في الغالب في جنوب شرق آسيا، وكان الانتشار من شخص لآخر محدوداً حتى الآن.

كانت الإصابات بفيروسات H5N1 شديدة، مصحوبة بتظاهرات معوية وقصور تنفسي. يعتمد العلاج على نمط المقاومة ولكنه غالباً ما يتضمن أوسيلتاميفير oseltamivir. التطعيم ضد "الأنفلونزا" الموسمية لا يحمي بشكل كاف من أنفلونزا الطيور. هناك قلق من أن التكيف مع سلالة الطيور قد يسمح بانتقال فعال من شخص لآخر من المرجح أن يؤدي إلى جائحة عالمية من الأنفلونزا التي تهدد الحياة.

إنفلونزا الخنازير Swine influenza

يمكن أن يحدث إعادة فرز لسلالات إنفلونزا الخنازير والطيور والبشر في الخنازير وتؤدي إلى تفشي "إنفلونزا" الخنازير بين البشر، كما حدث في عام 2009، عندما انتشرت إنفلونزا H1N1pdm2009 في جميع أنحاء العالم انطلاقاً من المكسيك. كانت الحالات لا تزال تحدث في شبه القارة الهندية في 2014–16. تضمنت التظاهرات أعراضاً معدية معوية أكثر من أعراض الإنفلونزا الموسمية وقصوراً تنفسياً واختلاجات أو التهاب دماغ. كان المرض الشديد علامة من علامات المرض عند الرضع، والبالغين الذين تقل أعمارهم عن 50 عاماً، والذين يعانون من أمراض رئوية أو عصبية مزمنة، ومرضى البدانة والحوامل، ولكن مع مرور الوقت أصبحت السمات السريرية غير قابلة للتمييز عن تلك الخاصة بالأنفلونزا الموسمية.

كثرة وحيدات النوى الخمجية وفيروس ابشتاين بار
Infectious mononucleosis and Epstein–Barr virus

كثرة وحيدات النوى الخمجية (IM) هي متلازمة سريرية تتميز بالتهاب البلعوم، واعتلال العقد اللمفية الرقبية، والحمى وكثرة الخلايا اللمفاوية (المعروفة بالعامية باسم الحمى الغدية glandular fever). غالباً ما يحدث بسبب فيروس إبشتاين بار (EBV) ولكن الأخماج الأخرى يمكن أن تنتج متلازمة سريرية مماثلة (**الإطار 11.32**). فيروس ابشتاين بار EBV هو فيروس هربس جاما gamma herpesvirus. في البلدان النامية، يعد الخمج تحت السريري في مرحلة الطفولة عالمي تقريباً. في البلدان المتقدمة، قد يتأخر الخمج البدئي حتى سن المراهقة أو حياة البلوغ المبكرة. في ظل هذه الظروف، فإن 50 ٪ من الأخماج تؤدي إلى كثرة وحيدات نوى خمجية نموذجية. ينتقل الفيروس عادةً من مصابين غير عرضيين عن طريق اللعاب، إما عن طريق الخمج بالقطيرات أو تلويث البيئة باللعاب في مرحلة الطفولة، أو عن طريق التقبيل بين المراهقين والبالغين. EBV ليس شديد العدوى وعزل الحالات غير ضروري.

التظاهرات السريرية Clinical features

الخمج بفيروس ابشتاين بار EBV له فترة حضانة مطولة ولكن غير محددة، تليها في بعض الحالات فترة بادرية من الحمى والصداع والضيق. يُتبَعْ ذلك بداء وحيدات النوى الخمجي المصحوب بالتهاب البلعوم الحاد، والذي قد يشمل نتحات اللوزتين وتضخم العقد اللمفاوية الرقبية الأمامية والخلفية الطفيف. قد تحدث حبرات حنكية Palatal petechiae، ووذمة حول الحجاج، وضخامة طحالية، وضخامة العقد اللمفاوية الإربية أو الإبطية، والطفح الجلدي البقعي أو النقطي أو الحامي متعدد الأشكال. في معظم الحالات، تزول الحمى خلال أسبوعين ويستقر التعب والتشوهات الأخرى خلال بضعة أسابيع أخرى. تم الحديث عن الاختلاطات في **الإطار 11.33**. الوفاة نادرة الحدوث ولكن يمكن أن تحدث بسبب انسداد الجهاز التنفسي أو النزيف الناجم عن تمزق الطحال أو قلة الصفيحات أو التهاب الدماغ. يعد تشخيص عدوى EBV خارج السن المعتاد في فترة المراهقة وصغار البالغين أكثر صعوبة. يكون المرض عند الأطفال أقل من 10 سنوات خفيفاً وقصير الأمد، ولكن عند البالغين الذين تزيد أعمارهم عن 30 عاماً يمكن أن يكون شديداً ومتطاولاً. في كلا المجموعتين، غالباً ما تكون الأعراض البلعومية غائبة. قد يتظاهر EBV باليرقان، أو كحمى مجهولة السبب pyrexia of unknown origin (PUO) أو مع الاختلاطات.

الاختلاطات طويلة الأمد للخمج بفيروس ابشتاين بار EBV

تحدث اللمفوما كاختلاط للخمج بفيروس ابشتاين بار EBV في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة، وبعض أشكال لمفوما هودجكين تكون مرتبطة ب EBV. يحدث الشكل المستوطن من لمفوما بوركيت كاختلاط للخمج بفيروس EBV في مناطق أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى حيث تستوطن الملاريا المنجلية. سرطان البلعوم الأنفي هو ورم محدد جغرافياً

يُرى في الصين وألاسكا ويرتبط بالخمج ب EBV. المتلازمة التكاثرية اللمفاوية المرتبطة بالصبغي X (Duncan's) هي اضطراب تكاثر لمفاوي عائلي يتلو عدوى EBV البدئية في الأولاد دون وجود أي تاريخ سابق من نقص المناعة. يعد ناتجاً عن طفرة في جين SAP، مما يتسبب في فشل تنشيط الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية وعدم القدرة على احتواء عدوى EBV.

11.32 أسباب الإصابة بمتلازمة كثرة وحيدات النوى الخمجية

- الخمج بفيروس ابشتاين بار
- الفيروس المضخم للخلايا البشرية Cytomegalovirus
- فيروس الهربس البشري 6 أو 7
- الخمج البدئي ب HIV-1
- داء المقوسات

الاستقصاءات Investigations

تعد الخلايا اللمفاوية غير النموذجية شائعة في حالة الخمج بفيروس ابشتاين بار EBV ولكنها تتواجد أيضاً في المسببات الأخرى لكثرة وحيدات النوى الخمجية IM، ومتلازمة الفيروسات القهقرية الحادة acute retroviral syndrome مع العدوى بفيروس نقص المناعة البشرية HIV، والتهاب الكبد الفيروسي، والنكاف، والحصبة الألمانية rubella (11.12A). كما أنها من سمات حمى الضنك dengue والملاريا وأنواع العدوى الأخرى المحددة جغرافياً (انظر الإطار 19.11). يوجد ضد "غيري heterophile" أثناء المرض الحاد والنقاهة، والذي يُكتشف بواسطة اختبار Paul-Bunnell أو اختبار "Monospot". (الضد الغيري هو عبارة عن ضد له ألفة للمستضدات غير المحددة، في هذه الحالة الغلوبولين المناعي الحيواني؛ تستغل اختبارات Paul-Bunnell و Monospot هذه الميزة من خلال كشف قدرة مصل الاختبار على رصّ خلايا كريات الدم الحمراء للأغنام والحصان، على التوالي). في بعض الأحيان يتأخر إنتاج الأضداد، لذلك يجب إعادة الاختبار السلبي البدئي. ومع ذلك، فإن العديد من الأطفال و 10٪ من المراهقين المصابين بكثرة وحيدات النوى الخمجية لا ينتجون الأضداد الغيرية في أي مرحلة. تؤكد الاختبارات المصلية النوعية لـ EBV التشخيص. يتميز الخمج الحاد بوجود أضداد IgM ضد القفيصة الفيروسية، وأضداد لمستضد EBV الباكر، وبالغياب البدئي للأضداد ضد مستضد EBV النووي (ضد EBNA). قد يؤكد الانقلاب المصلي لمضاد EBNA بعد شهر تقريباً من المرض الأولي التشخيص بالطريق الراجع. يمكن تشخيص خمج الجهاز العصبي المركزي عن طريق الكشف عن الحمض النووي الفيروسي viral DNA في السائل الدماغي الشوكي.

التدبير Management

العلاج عرضي إلى حد كبير. إذا كانت نتيجة مزرعة البلعوم هي وجود عقديات حالة للدم بيتا β-haemolytic streptococcus، فيجب إعطاء البنسلين. عادة ما يؤدي إعطاء الأمبيسلين ampicillin أو الأموكسيسيلين amoxicillin في هذه الحالة إلى طفح بقعي وحكة ويجب تجنبه (الشكل 11.12 B). عندما تكون الوذمة البلعومية شديدة، فإن شوط قصير من الستيروئيدات السكرية قد يكون مفيداً، على سبيل المثال البريدنيزولون prednisolone 30 ملغ يومياً لمدة 5 أيام. الأدوية المضادة للفيروسات الحالية ليست فعالة ضد EBV. العودة إلى العمل أو المدرسة تحكمها اللياقة البدنية وليس الفحوص المخبرية؛ يجب تجنب الرياضات الاحتكاكية حتى يتم علاج ضخامة الطحال بسبب خطر تمزق الطحال. لسوء الحظ، يعاني حوالي 10٪ من مرضى داء وحيدات النوى الخمجية من متلازمة النكس المزمن chronic relapsing syndrome.

11.33 اختلاطات الخمج بفيروس ابشتاين بار

الشائعة

- الوذمة البلعومية الشديدة
- الطفح الجلدي الناجم عن الصادات الحيوية (80–90٪ مع الأمبيسلين)
- التهاب الكبد (80٪)
- الإرهاق طويل الأمد التالي للإصابة بالفيروسات (10٪)
- اليرقان (<10٪)

غير الشائعة

العصبية

- شلل الأعصاب القحفية
- التهاب الأعصاب
- التهاب النخاع المستعرض
- التهاب السحايا والدماغ

الدموية

- فقر الدم الانحلالي. • نقص الصفيحات

الكلوية

- شذوذات في تحليل البول • التهاب الكلية الخلالي

القلبية

- التهاب العضلة القلبية
- شذوذات تخطيط القلب الكهربائي
- التهاب التامور

النادرة

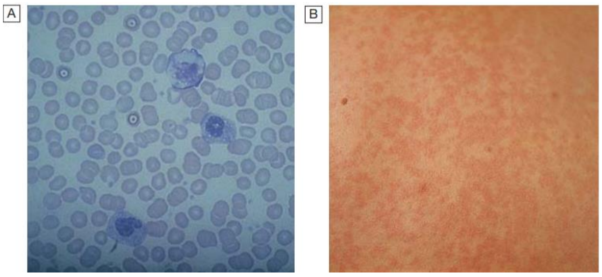
- تمزق الطحال
- الانسداد التنفسي
- قلة المحببات Agranulocytosis
- المتلازمة التكاثرية اللمفاوية المرتبطة بالصبغي X X-linked lymphoproliferative syndrome

الخباثات المرتبطة بفيروس ابشتاين بار

- سرطان البلعوم
- لمفوما بوركيت
- لمفوما هودجكن (أنواع فرعية معينة فقط)
- لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية
- الداء التكاثري اللمفاوي في حالة نقص المناعة

الفيروس المضخم للخلايا البشرية Cytomegalovirus

ينتشر الفيروس المضخم للخلايا البشرية (CMV)، مثل فيروس ابشتاين بار EBV، بسهولة بين الأطفال. تحدث فترة ثانية من العدوى بالفيروس بين المراهقين والشباب، وتبلغ ذروتها بين سن 25 و 35 عاماً، بدلاً من الإصابة بعدوى فيروس EBV. الخمج بالفيروس المضخم للخلايا (CMV) مستمر ويتميز بالدورات تحت السريرية للتكاثر النشط للفيروس وبإفراز الفيروس منخفض المستوى باستمرار. لذلك تُكتَسَبْ معظم حالات العدوى ما بعد الطفولة عبر طارحين لا عرضيين ينثرون الفيروس في اللعاب والبول والسائل المنوي والمفرزات التناسلية. يعد الانتقال الجنسي والانتشار الفموي شائعاً بين البالغين، ولكن قد تنتقل العدوى أيضاً من قبل النساء اللائي يعتنين بأطفال مصابين بعدوى بدون أعراض.



الشكل 11.12 **تظاهرات داء كثرة وحيدات النوى الخمجي.** **A**– الخلايا اللمفاوية غير النموذجية في الدم المحيطي. **B** . تفاعل الجلد مع الأمبيسلين.

التظاهرات السريرية (Clinical features):

معظم إنتانات CMV بعد الطفولة تكون تحت سريرية، على الرغم من أن بعض البالغين يصابون بمتلازمة تشبه IM وبعضهم يعانون من مرض شبيه بالإنفلونزا لفترات طويلة يستمر لمدة أسبوعين أو أكثر. العلامات الجسدية تشبه تلك الخاصة بـ IM العضلي ولكن في CMV يكون تضخم الكبد أكثر شيوعاً، بينما يحدث تضخم العقد اللمفية، تضخم الطحال، والتهاب البلعوم، والتهاب اللوزتين بشكل أقل شيوعاً. اليرقان غير شائع وعادة ما يكون خفيفاً. تشمل المضاعفات التهاب السحايا والدماغ و متلازمة جيلان باريه و فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي و نقص الصفيحات والتهاب العضلة القلبية، والاندفاعات الجلدية مثل الطفح الجلدي الناجم عن الأمبيسلين. يمكن للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة أن يصابوا بالتهاب الكبد و التهاب المريء و التهاب القولون و التهاب الرئة و التهاب الشبكية و التهاب الدماغ و

التهاب جذور الأعصاب. النساء المصابات بعدوى CMV الأولية أثناء الحمل لديهن فرصة بنسبة 40% لتمرير الفيروس إلى الجنين، مما يسبب عدوى خلقية ومرض في أي مرحلة من مراحل الحمل. تشمل السمات الطفح الجلدي النقطي و تضخم الكبد والطحال، واليرقان؛ 10% من الأطفال المصابين سيكون لديهم عقابيل طويلة الأمد للجهاز العصبي المركزي، مثل صغر الرأس و التكلسات الدماغية و التهاب المشيمية والشبكية والصمم. عادة ما تكون العدوى عند الوليد بدون أعراض أو لها سمات شبيهة بـ MI، على الرغم من أن بعض الدراسات تشير إلى احتمال حدوث عقابيل دقيقة تؤثر على السمع أو النمو العقلي.

الاستقصاءات (Investigations):

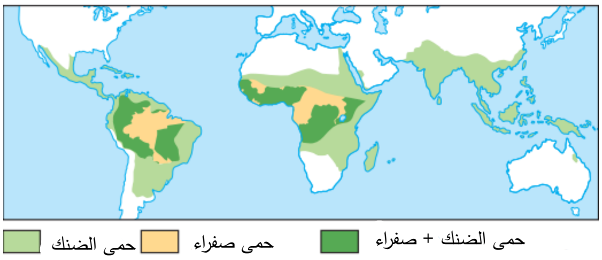
لا تكون كثرة اللمفاويات اللانمطية بارزة كما هو الحال في عدوى EBV وعادة ما تكون اختبارات الأضداد المتغايرة سلبية. غالباً ما تكون LFTs غير طبيعية، حيث يرتفع مستوى الفوسفاتاز القلوية بشكل غير متناسب مع ناقلات الأمين. يعتمد التشخيص المصلي على اكتشاف الأضداد IgM الخاصة بـ CMV بالإضافة إلى ارتفاع أربعة أضعاف أو الانقلاب المصلي لـ IgG. في حالة ضعف المناعة، لا يمكن الاعتماد على اكتشاف الأضداد ويكشف تشخيص CMV في عضو مصاب عن طريق PCR و اكتشاف المستضد أو الزرع أو التشريح المرضي. قد يكون اكتشاف CMV في الدم مفيداً في مجموعات الزرع ولكن ليس لدى الأفراد المصابين بـ HIV، حيث يتم تنشيط CMV في عدوى HIV على فترات منتظمة، ولكن هذه النوبات لا ترتبط بشكل جيد بنوبات المرض السريري. لا يفيد اكتشاف CMV في البول في تشخيص العدوى، إلا عند حديثي الولادة، حيث يتم إطراح CMV بشكل متقطع في البول بعد الإصابة التي تحصل لاحقاً خلال الحياة

التدبير (Management):

يُطلب علاج الأعراض فقط عند المريض ذوي الكفاءة المناعية. يتم علاج الأفراد الذين يعانون من نقص المناعة بـ ganciclovir الوريدي بجرعة 5 ملغ/ كغ مرتين يومياً أو مع valganciclovir الفموي بجرعة 900 ملغ مرتين يومياً لمدة 14 يوم على الأقل. يستخدم Foscarnet أو cidofovir أيضاً في علاج CMV للمرضى الذين يعانون من نقص المناعة الذين و يقاومون أو لا يتحملون العلاج القائم على ganciclovir؛ يمكن إعطاؤه داخل الزجاجي إذا لزم الأمر.

حمى الضنك (Dengue):

حمى الضنك هي مرض حموي يسببه فيروس مصفّر ينتقل عن طريق البعوض. يستوطن في آسيا و المحيط الهادئ و أفريقيا والأمريكتين (الشكل 11.13). تحدث سنوياً حوالي 400 مليون إصابة و 100 مليون عدوى ظاهرة سريرياً، وتعد حمى الضنك من أسرع الأمراض الفيروسية التي ينقلها البعوض انتشاراً. الناقل الرئيسي هو بعوض الزاعجة المصرية Aedes aegypti ، الذي يتكاثر في المياه الراكدة؛ تعتبر مجموعات المياه في الحاويات، مبردات الهواء المعتمدة على الماء، ومقالب الإطارات بيئة جيدة للناقلات في المدن الكبيرة. تعد Aedes albopictus ناقلاً في بعض دول جنوب شرق آسيا. هناك أربعة أنماط مصلية لفيروس حمى الضنك، وكلها تنتج متلازمة سريرية مماثلة؛ تدوم المناعة الخاصة بالنوع مدى الحياة، لكن المناعة ضد الأنماط المصلية الأخرى تستمر بضعة أشهر فقط. تحدث حمى الضنك النزفية (DHF) ومتلازمة صدمة الضنك (DSS) عند الأفراد الذين لديهم مناعة ضد النمط المصلي لفيروس حمى الضنك ثم يصابون بنوع آخر . تؤدي المناعة السابقة إلى زيادة التقاط الفيروس من قبل الخلايا التي تعبر عن مستقبل الجسم المضاد Fc وزيادة تنشيط الخلايا التائية مع إطلاق السيتوكين الناتج، مما يتسبب في تسرب الشعيرات الدموية والتخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC). في السابق، شوهدت حمى الضنك عند الأطفال الصغار و DHF / DSS عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 2 و 15 عام، ولكن هذه الحالات تظهر الآن عند الأطفال الذين تقل أعمارهم عن عامين، وفي أغلب الأحيان عند الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 16 و 45 عام أو أكبر، والذين يشيع عندهم التراجع الشديد في وظيفة الأعضاء . تشمل التغيرات الوبائية الأخرى انتشار حمى الضنك في المجتمعات الريفية وزيادة الوفيات بين النساء.



الشكل 11.13 يصف مناطق الانتشار لحمى الصفراء وحمى الضنك

.

11.34 المظاهر السريرية لحمى الضنك.

فترة الحضانة

2 –7 أيام

البادرة

يومين من الشعور بالضيق والصداع

البدء الحاد

الحمى، آلام الظهر، آلام المفاصل، الصداع، الآلام العامة (حمى تكسير العظام)، ألم في حركة العين، الدماع، احتقان الصلبة، فقدان الشهية، الغثيان، الإقياء، التهاب البلعوم، أعراض الجهاز التنفسي العلوي، بطء القلب النسبي، الإعياء، الاكتئاب، فرط الحس، عسر الهضم، تضخم العقد اللمفية

الحمى

مستمرة أو "ذات نمط سرجي"، مع استراحة في اليوم الرابع أو الخامس ثم العودة؛ عادة ما تستمر من 7 إلى 8 أيام

الطفح

ظهور طفح بقعي خافت متوهج في أول يوم أو يومين. ثمّ طفح بقعي حطاطي قرمزي حصبوي الشكل من 3 إلى 5 أيام على الجذع، ينتشر بشكل مركزي ويعف عن الراحتين والأخمصين؛ يبدأ في كثير من الأحيان مع زوال الحمى؛ قد يتقشر أو يزول أو يؤدي إلى ظهور نمشات على الأسطح الباسطة

النقاهة

بطيئة وقد تترافق مع متلازمة التعب طويلة الأمد أو آلام المفاصل أو الاكتئاب

الاختلاطات

- حمى الضنك النزفية والتخثر المنتشر داخل الأوعية متلازمة
- صدمة حمى الضنك
- إصابة أعضاء شديدة
- انتقال عمودي إذا كانت العدوى خلال 5 أسابيع من الولادة

التظاهرات السريرية (Clinical features):

العديد من حالات عدوى حمى الضنك تكون غير عرضية عند الأطفال. يتظاهر المرض السريري بحمى غير متمايزة تسمى المرض الشبيه بحمى الضنك. عندما تحدث عدوى حمى الضنك مصحوبة بأعراض أو علامات مميزة يطلق عليها اسم "حمى الضنك" (الإطار 11.34). غالباً ما يتبع الطفح الجلدي مرحلة الحمى الأولية مع استقرار الحمى. تشمل السمات المخبرية قلة الكريات البيض و قلة العدلات و قلة الصفيحات وارتفاع ALT أو AST. العديد من الإنتانات العرضية لها مسار غير معقد، ولكن قد يترتب على ذلك مضاعفات أو نقاهة مطولة. تبرر العلامات التحذيرية التدبير الطبي المكثف والمراقبة خشية الوصول إلى حمى الضنك الشديدة. تنتشر المظاهر السريرية غير النمطية لحمى الضنك بشكل متزايد، خاصة عند الرضع أو المرضى الأكبر سناً (الإطار 11.35). يتم التعرف عليها، إلى جانب DHF أو DSS، كسمات لحمى الضنك الشديدة في تعريف الحالة لعام 2015.

الفترة من 3 إلى 7 أيام بعد ظهور الحمى تسمى المرحلة "الحرجة"، والتي قد تظهر خلالها علامات DHF أو DSS. في الأشكال الخفيفة، تحدث الحبرات في الذراع عندما يتم نفخ كف جهاز الضغط إلى نقطة بين ضغط الدم الانقباضي والانبساطي ويترك لمدة 5 دقائق (اختبار العصابة الإيجابي) – اختبار غير نوعي لهشاشة الشعيرات الدموية ونقص الصفيحات. مع زيادة مدى تسرب الشعيرات الدموية، يتطور DSS و مع ارتفاع الهيماتوكريت و تسرع القلب و انخفاض ضغط الدم و انصباب الجنب والحبن. قد يتطور هذا إلى الحماض الاستقلابي وقصور الأعضاء المتعدد، بما في ذلك متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS، ص. 198). قد يحدث نزيف طفيف (نمشات، كدمات، رعاف) أو نزيف كبير (معدي معوي أو مهبلي)، وهي سمة من سمات DHF. قد يكون النزف الوعائي الدماغي أحد مضاعفات حمى الضنك الشديدة.

11.35 تعاريف منظمة الصحة العالمية لحمى الضنك، 2015.

حمى الضنك المحتملة

- التعرض في منطقة موبوءة
- الحمى
- اثنتان من: الغثيان/ الإقياء
  - الطفح الجلدي/ الآلام
  - اختبار العصابة الإيجابي
  - نقص الكريات البيض
  - أي علامة تحذير

تأكيد المختبر مهم

يحتاج إلى مراقبة طبية منتظمة وتعليمات بشأن العلامات التحذيرية

إذا لم تكن هناك علامات تحذيرية، فإن الحاجة إلى الاستشفاء تتأثر بالعمر، الإمراضيات المُرافقة و الحمل والعوامل الاجتماعية

حمى الضنك مع علامات التحذير

- احتمالية الإصابة بحمى الضنك بالإضافة إلى واحدة مما يلي:
  - ألم في البطن أو مضضض
  - الإقياء المستمر
  - علامات تراكم السوائل، على سبيل المثال. الانصباب الجنبي أو الحبن
  - النزيف المخاطي
  - تضخم الكبد > 2 سم
  - زيادة سريعة في الهيماتوكريت مع انخفاض في عدد الصفيحات الدموية

تحتاج إلى تداخل طبي، على سبيل المثال السوائل الوريدية

حمى الضنك الشديدة

- تسرب البلازما الشديد الذي يؤدي إلى: صدمة (متلازمة صدمة حمى الضنك) و تراكم السوائل مع ضيق في التنفس
- المظاهر النزفية الشديدة، على سبيل المثال نزيف الجهاز الهضمي
- إصابة شديدة بالأعضاء (سمات غير نمطية):
  - AST أو ALT الكبد > 1000 وحدة/ لتر
  - الجهاز العصبي المركزي: ضعف الوعي و التهاب السحايا والدماغ و الاختلاجات
  - اعتلال العضلة القلبية و عيوب التوصيل و اضطرابات النظم
  - أعضاء أخرى : على سبيل المثال إصابة الكلية الحادة و التهاب البنكرياس و إصابة الرئة الحادة و التخثر المنتشر داخل الأوعية وانحلال العضلات المُخطّطة.

بحاجة إلى علاج طبي طارئ ورعاية متخصصة مع القبول بالعناية المركزة

التشخيص (Diagnosis):

في المناطق الموبوءة، يجب تمييز حمى الضنك الخفيفة عن الإنتانات الفيروسية الأخرى. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق التحول المصلي لـ IgM أو زيادة عيار الأجسام المضادة IgG بأربعة أضعاف. قد تكشف الاختبارات المصلية عن الأضداد الارتكاسية الناتجة عن العدوى أو التلقيح ضد فيروسات flavivirus الأخرى، بما في ذلك فيروس الحمى الصفراء، فيروس التهاب الدماغ الياباني، وفيروس غرب النيل. يتوفر عزل الفيروس أو الكشف عن RNA بواسطة PCR في الدم أو السائل الدماغي الشوكي في المختبرات المتخصصة. تتوفر مجموعات مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) التجارية لاكتشاف المستضد الفيروسي 1NS، على الرغم من أنها أقل حساسية من PCR، في العديد من المناطق الموبوءة.

التدبير والوقاية (Management and prevention):

العلاج داعم، مع التركيز على تعويض السوائل و التدبير المناسب للصدمة، واختلال وظائف الأعضاء، وهو محدد رئيسي للمراضة والوفيات. مع دعم العناية المركزة، تبلغ معدلات الوفيات 1% أو أقل. يجب تجنب الأسبرين بسبب مخاطر النزف. لم يتم إثبات فائدة القشرانيات السكرية. لا توجد مضادات فيروسات فعالة. يجب القضاء على أماكن تكاثر البعوض مع القضاء على الحشرات البالغة بالمبيدات الحشرية. يتوفر لقاح مرخص حديثاً.

الحمى الصفراء (Yellow fever):

الحمى الصفراء هي حمى نزفية تصيب المناطق المدارية يسببها flavivirus. هو مرض حيواني المنشأ يصيب القردة في غرب ووسط أفريقيا، والغابات الاستوائية المطيرة في أمريكا الجنوبية والوسطى، حيث قد يتسبب في أوبئة مدمرة (الشكل 11.13). يتم الانتقال عن طريق البعوض على قمة الأشجار، Aedes africanus (أفريقيا) و Haemagogus spp (أمريكا). تنتقل العدوى إلى البشر إما عن طريق البعوض المصاب عند قطع الأشجار، أو عن طريق القرود التي تغزو المستوطنات البشرية. في المدن، قد تنتقل الحمى الصفراء بين البشر عن

طريق الزاعجة المصرية، التي تتكاثر بكفاءة في مجموعات صغيرة من الماء. انتشار هذه البعوضة أوسع بكثير من انتشار الحمى الصفراء، وانتشار العدوى يمثل تهديداً مستمراً. تسبب الحمى الصفراء ما يقرب من 200000 إصابة كل عام، خاصة في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، والعدد آخذ في الازدياد. يبلغ معدل الوفيات الإجمالي حوالي 15%، على الرغم من أنه يختلف بشكل كبير. يصاب البشر بالعدوى خلال المرحلة الفيروسية التي تبدأ من 3 إلى 6 أيام بعد لدغة البعوضة المصابة وتستمر لمدة 4–5 أيام.

التظاهرات السريرية (Clinical features):

بعد فترة حضانة من 3 إلى 6 أيام، غالباً ما تكون الحمى الصفراء مرض حموي خفيف يستمر لأقل من أسبوع واحد، مع صداع و ألم عضلي و احمرار في الملتحمة وبطء في القلب. يتبع ذلك زوال الحمى (defervescence)، ولكن في بعض الحالات، تتكرر الحمى بعد بضع ساعات إلى أيام. في حالة المرض الأكثر شدة، يتظاهر نكس الحمى بآلام أسفل الظهر و آلام في البطن و نعاس و غثيان وإقياء واضحين مع بطء القلب، واليرقان. تؤدي إصابة الكبد و DIC إلى حدوث حبرات و نزف مخاطي ونزف معدي معوي. قد تحدث صدمة و قصور كبدي و قصور كلوي و نوبات صرع، وغيبوبة.

التشخيص (Diagnosis):

يشمل التشخيص التفريقي الملاريا و التيفوئيد و التهاب الكبد الفيروسي و داء البريميات و الحمى النزفية والتسمم بالأفلاتوكسين. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق الكشف عن وجود الفيروس في الدم في الأيام الثلاثة إلى الأربعة الأولى من المرض (على سبيل المثال عن طريق الزرع أو النسخ العكسي لتفاعل البوليميراز المتسلسل (RT-PCR))، أو وجود IgM أو ارتفاع أربعة أضعاف في IgG. قلة الكريات البيض مميزة. يجب تجنب خزعة الكبد أثناء الحياة بسبب خطر حدوث نزف قاتل. تعتبر سمات ما بعد الوفاة، مثل النخر الحاد في منتصف المنطقة وأجسام Councilman مع الحد الأدنى من الالتهاب في الكبد، موحيةً ولكنها ليست نوعية. يوجد تحسُّن ملحوظ في الاختبارات الكيميائية المناعية للمستضدات الفيروسية النوعية.

التدبير والوقاية (Management and prevention):

العلاج داعم، مع الاهتمام الدقيق بتوازن السوائل والشوارد و النتاج البولي وضغط الدم. قد يكون من الضروري نقل الدم و إعطاء محدّدات البلازما، وغسيل الكلى الصفاقي. يجب عزل المرضى، لأن الدم ومنتجات الجسم قد تحتوي على جزيئات فيروسية.

يعطي التلقيح الفردي بلقاح حي مضعف حماية كاملة لمدة 10 سنوات على الأقل ولا يحتاج العديد من المسافرين إلى جرعة معززة ما لم تحددها متطلبات السفر الخاصة بكل دولة. تشمل الآثار الجانبية المحتملة فرط الحساسية و التهاب الدماغ، والسمات الجهازية للحمى الصفراء (مرض موجه للأحشاء) التي يسببها الفيروس المضعف. لا ينصح بالتلقيح للأشخاص المثبطين مناعياً. يجب موازنة مخاطر الآثار الجانبية للقاح مع خطر الإصابة بالعدوى للمضيفين الذين لديهم ضعف في المناعة و النساء الحوامل والمرضى الأكبر سناً. أحياناً تكون شهادة التطعيم المعترف بها دولياً ضرورية عند عبور الحدود.

11.36 الحمات النزفية الفيروسية

المرض	المستودع	الانتقال	مدة الحضانة	التوزع الجغرافي	معدل الوفيات	السمات السريرية للمرض الشديد
حمى لاسا	الثدييات المتعددة الجرذان (Mastomys natalensis)	بول الفئران سوائل جسم المرضى	6–21 يوم	غرب أفريقيا	15%	النزف، الصدمة، اعتلال الدماغ، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (تستجيب للريبافيرين)، الصمم لدى الناجين
حمى إيبولا	خفافيش الفاكهة (فصيلة Pteropodidae) ولحوم الطرائد	سوائل جسم المرضى التعامل مع الرئيسيات المصابة	2–21 يوم	أفريقيا الوسطى تفشي المرض حتى شمال السودان	25-90%	النزف و/ أو الإسهال، قصور الكبد، وإصابة كلوية حادة
حمى Marburg	غير محدد	سوائل الجسم من المرضى التعامل مع الرئيسيات المصابة	3–9 أيام	أفريقيا الوسطى تفشي المرض في أنجولا	25-90%	النزف، الإسهال، اعتلال الدماغ، التهاب الخصية
الحمى الصفراء	القرو	البعوض	3–6 أيام	انظر الشكل 11.13	15%	قصور الكبد، إصابة كلوية حادة، النزف
حمى الضنك	البشر	الزاعجة المصرية	2–7 يوم	انظر الشكل 11.13	أقل من 10%	النزف، الصدمة
حمى القرم والكونغو النزفية	الفقاريات الصغيرة والحيوانات الأليفة والبرية	القراد Ixodes سوائل الجسم	1–3 حتى 9 أيام 3–6 حتى 13 يوم	أفريقيا، آسيا، وأوروبا الشرقية	30%	اعتلال دماغي، النزف المبكر، قصور الكبد، إصابة كلوية حادة، متلازمة الضائقة التنفسية الحادة
حمى الوادي المتصدع	المواشي والدواجن	ملامسة الحيوانات و البعوض، أو لدغات الحشرات الأخرى	2–6 يوم	أفريقيا وشبه الجزيرة العربية	1%	النزف، العمى، والتهاب السحايا والدماغ (مضاعفات لدى أقلية فقط)
حمى Kyasanur	القرود	القراد	3–8 يوم	ولاية كارناتاكا، الهند	5-10%	النزف، وذمة رئوية، سمات عصبية، التهاب القرنية والقزحية عند الناجين
الحمى النزفية البوليفية والأرجنتينية (فيروسات جونين وماتشوبو)	القوارض (Calomys spp)	ملامسة الحيوانات و البعوض، أو لدغات الحشرات الأخرى	5–19 يوم	أمريكا الجنوبية	15-30%	النزف، الصدمة، علامات مخيخية (قد تستجيب للريبافيرين)
الحمى النزفية المصحوبة بالمتلازمة الكلوية (حمى هنتان)	القوارض	الرذّات البرازية	5–42 يوم عادة 14 يوم	شمال آسيا، شمال أوروبا، البلقان	5%	الإصابة الكلوية الحادة، الحوادث الوعائية الدماغية و الوذمة الرئوية والصدمة (قصور الكبد والسمات النزفية فقط في بعض المتغيرات)

الحمات النزفية الفيروسية (Viral haemorrhagic fevers):

الحمات النزفية الفيروسية (VHFs) هي أمراض حيوانية المصدر تسببها عدة فيروسات مختلفة (**الإطار 11.36**). تكون محددة جغرافياً، وقد حدثت سابقاً في المناطق الريفية أو في مرافق الرعاية الصحية. بدأ أكبر انتشار لـ VHF حتى الآن في عام 2014، مع انتشار فيروس إيبولا في غينيا و ليبيريا، وسيراليون. نتج عن تفشي المرض أكثر من 28000 حالة بحلول عام 2016.

أظهرت المسوحات المصلية أن حمى لاسا منتشرة في غرب إفريقيا وقد تؤدي إلى ما يصل إلى 500000 إصابة سنوياً. قد يكون معدل الوفيات بشكل عام منخفض، حيث أن 80% من الحالات لا تظهر عليها أعراض، ولكن في حالات العلاج بالمستشفى يبلغ متوسط الوفيات 15%. حدثت فاشيات إيبولا بمعدل واحد سنوياً تقريباً في أفريقيا، وشملت ما يصل إلى بضع مئات من الحالات قبل تفشي المرض عام 2014. تم توثيق حمى ماربورغ بشكل أقل تواتراً، مع تفشي المرض في جمهورية الكونغو الديمقراطية وأوغندا، لكن أكبر انتشار حتى الآن شمل 163 حالة في أنغولا في عام 2005. معدلات وفيات إيبولا وماربورغ مرتفعة.

امتدت VHFs إلى أوروبا، مع تفشي مرض حمى الكونغو القرم النزفية (CCHF) في تركيا عام 2006، وحالات الحمى النزفية المصحوبة بالمتلازمة الكلوية في البلقان وروسيا. في فاشيات CCHF عام 2011 في غوراتا و الهند، أشرك العديد من العاملين في مجال الرعاية الصحية وشددوا على أهمية الحفاظ على مؤشر عالٍ للاشتباه في VHF وتنفيذ تدابير مناسبة لمكافحة العدوى في أول فرصة. مرض غابات Kyasanur هو حمى ينقلها القراد ويقتصر حالياً على منطقة صغيرة في كارناتاكا و الهند و هناك حوالي 500 حالة سنوياً. القرود هي المضيف الرئيسي، ولكن مع قطع الغابات، هناك مخاوف من زيادة هذا المرض. يتم رصد الفاشيات الجديدة والعوامل الجديدة بشكل متقطع. يمكن العثور على تفاصيل حالات تفشي الأمراض الحديثة على موقع منظمة الصحة العالمية (انظر "المزيد من المعلومات").

التظاهرات السريرية (Clinical features):

تتظاهر الحمى النزفية بحمى غير نوعية و توعك و آلام في الجسم و التهاب في الحلق وصداع. عند الفحص، يمكن ملاحظة التهاب الملتحمة و احتقان الحلق و الطفح الجلدي الحمامي أو النقطي و النزف و تضخم العقد اللمفية، وبطء القلب. تسبب الفيروسات خلل وظيفي بطاني مع تطور التسرب الشعري. يرجع النزف إلى تلف البطانة وخلل وظيفة الصفيحات الدموية. قد تتطور صدمة نقص حجم الدم ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة.

النزف هو سمة متأخرة لمعظم VHFs ومعظم المرضى يتظاهرون بمظاهر أبكَر. في حمى لاسا، يكون ألم المفاصل والبطن بارزاً. قد يكون هناك طفح جلدي بقعي ولكن النزف غير شائع، حيث يحدث عند 20% فقط من المرضى في المستشفى. قد يتطور اعتلال الدماغ ويؤثر الصمم على 30% من الناجين. في CCHF، قد يكون النزف، الذي يتظاهر بإقياء مدمى أو النزف المستقيمي، سمةً مبكرةً، تترافق باضطراب LFTs.

يأتي دليل المسببات الفيروسية من قصة السفر والتعرض. السفر إلى منطقة تفشي المرض و النشاط في بيئة ريفية، والتماس مع الأفراد أو الحيوانات المريضة خلال 21 يوم، كلها عوامل تزيد من خطر VHF. يجب الاستفسار عن لدغات الحشرات و زيارات المستشفى وحضور طقوس الجنازات (عدوى فيروس الإيبولا). بالنسبة لحمى لاسا، فإن الآلام خلف القص و التهاب البلعوم، والبيلة البروتينية لها قيمة تنبؤية إيجابية تبلغ 80% في غرب إفريقيا.

الاستقصاءات والتدبير (Investigations and management):

تشمل الموجودات غير النوعية قلة الكريات البيض و نقص الصفيحات و البيلة البروتينية. في حمى لاسا، تترافق قيمة AST> 150 وحدة/ لتر بمعدل وفيات بنسبة 50%. من المهم

استبعاد الأسباب الأخرى للحمى، وخاصة الملاريا أو التيفوئيد، والإنتانات التنفسية. يتضح أن معظم المرضى المشتبه في إصابتهم بـ VHF في المملكة المتحدة مصابون بالملاريا.

يجب معاملة المريض المصاب بالحمى من منطقة موبوءة خلال فترة الحضانة التي تبلغ 21 يوم، والذي لديه عوامل خطر وبائية محددة (انظر الشكل 11.6) أو علامات فشل العضو أو النزف، على أنه يحمل خطراً كبيراً للإصابة بـ VHF؛ يجب تنفيذ تدابير مكافحة العدوى المناسبة ونقل المريض إلى مركز بمستوى السلامة الحيوية 4 (BSL) إذا كانت نتيجة الاختبار إيجابية. يتم تصنيف الأفراد الذين لديهم تاريخ سفر خلال 21 يوم مع حمى، ولكن ليس لديهم السمات الوبائية أو علامات الحمى النزفية المرتبطة، على أنهم متوسطو الخطورة ويجب أن يتم اختبار عينة الدم الأولية لاستبعاد الملاريا. إذا كانت سلبية، يتم جمع العينات (الدم، مسحة الحلق، البول، والسائل الجنبي، إذا كان ذلك ممكناً) وإرسالها إلى مختبر مرجعي مناسب للكشف عن الحمض النووي (PCR) و عزل الفيروس وإجراء الاختبارات المصلية. إذا كان المرضى لا يزالون يشعرون بأنهم معرضون لخطر كبير للإصابة بـ VHF أو إذا تأكدت العدوى، فينبغي نقلهم إلى وحدة عالية الأمان متخصصة بالأمراض المعدية. يجب إجراء جميع الفحوصات المخبرية الإضافية في BSL 4. يتطلب النقل سيارة إسعاف مع مرافق BSL 3. بالإضافة إلى التدابير الداعمة العامة، يتم إعطاء ribavirin عن طريق الوريد (100 ملغ/ كغ، ثم 25 ملغ/ كغ يومياً لمدة 3 أيام و 12.5 ملغ/ كغ يومياً لمدة 4 أيام) عند الاشتباه بالإصابة بحمى لاسا أو الحمى النزفية في أمريكا الجنوبية.

الوقاية (Prevention):

تم استخدام الريبافيرين كوسيلة وقائية عند التماس الوثيق مع مرضى حمى لاسا ولكن لا توجد تجارب رسمية لفعاليته.

مرض فيروس الإيبولا (Ebola virus disease):

يُعتقد أن مرض فيروس الإيبولا (EVD) ينتقل إلى البشر من خفافيش الفاكهة و أحياناً بشكل غير مباشر عن طريق الاتصال بالرئيسيات المصابة أو الحيوانات الأخرى. يؤدي انتشار مرض فيروس الإيبولا من شخص لآخر، عن طريق ملامسة الدم و الإفرازات أو أجزاء الجسم، إلى الإصابة به. يتعرض أفراد الأسرة و العاملين في مجال الرعاية الصحية، والأشخاص الذين يقومون بعمليات الدفن التقليدية لخطر خاص. اشتمل وباء عام 2014 على سلالة فيروس إيبولا في زائير.

التظاهرات السريرية (Clinical features):

تتراوح فترة الحضانة من 2 إلى 21 يوم ولكنها عادة من 8 إلى 10 أيام. الحمى والعلامات غير النوعية مصحوبة بألم في البطن و إسهال و إقياء وفواق. يحدث الطفح الجلدي البقعي الحطاطي بعد 5- 7 أيام في بعض الحالات. على الرغم من حدوث نزف من اللثة و مواقع بزل الوريد، أو في البراز، فقد يكون النزف أقل بروزاً مما هو عليه في الحميات النزفية الأخرى وغالباً ما يكون حدثاً انتهائياً، كما لوحظ في وباء 2014. في المقابل، يكون فقدان السوائل نتيجة الإسهال أكثر وضوحاً ويصل إلى 10 لترات في اليوم. تشمل المضاعفات التهاب السحايا والدماغ و التهاب القزحية، والإجهاض عند النساء الحوامل.

الاستقصاءات (Investigations):

تحدث قلة اللمفاويات، تليها قلة العدلات و الخلايا اللمفاوية غير النمطية مع قلة الصفيحات، وشذوذات التخثر. تلاحظ أيضاً ارتفاعات AST / ALT، مع مظاهر إصابة الكلية الحادة و اضطرابات الشوارد، والبيلة البروتينية. يتم الكشف عن الفيروس عن طريق PCR في الدم أو سوائل الجسم، ولكن قد يحتاج الأمر إعادة الاختبار إذا كانت مدة الأعراض أقل من 3 أيام. توفر الاختبارات المصلية تشخيص استعادي.

التدبير (Management):

العلاج داعم ويهدف إلى تعويض السوائل. يجب معالجة الإنتانات الجرثومية الفائقة على الفور. تم استخدام مزيج من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد فيروس الإيبولا، وتم استخدام ZMapp، في حالات قليلة، لكن الفعالية تتطلب المزيد من الدراسات. معدل الوفيات حوالي 40%. يتعافى الناجون

في الأسبوع الثاني من المرض ولكنهم يعانون من عقابيل متأخرة، بما في ذلك التهاب المفاصل (76%) و التهاب القزحية (60%)، والصمم (24%)، كما أنَّ تقشر الجلد أمرٌ شائعٌ. تم الإبلاغ عن النكس مع التهاب السحايا بعد أشهر من الشفاء.

الوقاية (Prevention):

قد يتم الكشف عن فيروس الإيبولا في السائل المنوي بعد أشهر من الشفاء. لذلك يتم تشجيع الناجين الذكور على ممارسة الجنس الآمن بعد 12 شهر من ظهور الأعراض أو حتى تصبح اختبارات السائل المنوي سلبية في مناسبتين، ولكن التوصيات قيد التحديث. و تعتبر تدابير الصحة العامة ضرورية للسيطرة على تفشي المرض وتتضمن مراقبة المخالطين والرصد خلال فترة الحضانة و فصل الأشخاص الأصحاء عن المرضى و ممارسة طرق الدفن الآمنة، وضمان تدابير مكافحة العدوى المناسبة لحماية العاملين في مجال الرعاية الصحية والمختبرات، بما في ذلك توفير معدات الحماية الشخصية مثل القفازات و العباءات وحماية الوجه بالكامل (واقي للوجه أو أقنعة مع نظارات واقية). أظهر لقاح البروتين السكري للإيبولا، rVZV-ZEBOV، فعاليته في عام 2016 بعد تجربة في غرب إفريقيا.

فيروس زيكا (Zika virus):

فيروس زيكا هو flavivirus ينتشر من مضيفات الرئيسيات عن طريق الزاعجة المصرية والزاعجة البيضاء، والتي تعض خلال النهار. تم وصفه في أفريقيا وآسيا منذ عام 2015، و أصبح وباءً في منطقة البحر الكاريبي وأمريكا الوسطى والجنوبية، حيث تتوفر دورة انتقال من البعوض – الإنسان – البعوض. و يمكن أن ينتقل عبر السائل المنوي.

التظاهرات السريرية (Clinical features):

فترة الحضانة 3–12 يوم. تكون العدوى خفيفة أو غير عرضية و تشبه حمى الضنك حيثُ يعاني المرضى من الحمى و آلام المفاصل و التهاب الملتحمة، والطفح البقعي الحطاطي. تشمل المضاعفات التقارير المتزايدة عن متلازمة غيلان باريه. كان الشاغل الرئيسي هو الزيادة الملحوظة في صغر الرأس لدى المواليد الحوامل المصابات بفيروس زيكا، فضلاً عن زيادة معدلات التكلسات الدماغية و الصمم، والمشاكل البصرية مثل الندوب المشيمية الشبكية، تقفعات المفاصل (اعوجاج المفاصل) و استسقاء الجنين، وتأخر النمو. يبدو أن فيروس زيكا يصيب الخلايا العصبية السلفية progenitor .

الاستقصاءات (Investigations):

عادة ما تكون اختبارات الدم الروتينية طبيعية ولكنها قد تظهر قلة في الكريات البيض و قلة الصفيحات، أو زيادة ناقلات الأمين. يكتشف PCR الفيروس في الأسبوع الأول من المرض أو في البول حتى 14 يوم. توفر الاختبارات المصلية تشخيصاً راجعاً ولكنه يختلط بشكل متصالب مع فيروسات مصفرة أخرى. يمكن استخدام اختبار تحييد تقليل اللويحة للكشف عن الأجسام المضادة النوعية للفيروسات والتمييز بين الأجسام المضادة المتفاعلة في حالات إنتانات flavivirus الأولية.

الوقاية (Prevention):

تركز الوقاية على تجنب لدغات البعوض. نظراً لأنه يمكن العثور على فيروس زيكا في السائل المنوي أو الإفرازات التناسلية لفترات طويلة، يجب على الأفراد المصابين ممارسة الجنس الآمن بعد 6 أشهر على الأقل، كما يجب تأجيل الحمل المخطط لمدة 6 أشهر على الأقل. يجب على الأفراد الذين سافروا إلى منطقة موبوءة وليس لديهم أعراض ممارسة الجنس الآمن وتجنب الحمل لمدة شهرين على الأقل و نظراً لأن موضوع الإصابة قيد التغيير ، يجب البحث عن إرشادات محدثة و لا يوجد لقاح حالياً.

الإنتانات الفيروسية الجلدية (Viral infections of the skin):

فيروس الحلأ البسيط 1 و 2 (Herpes simplex virus 1 and 2):

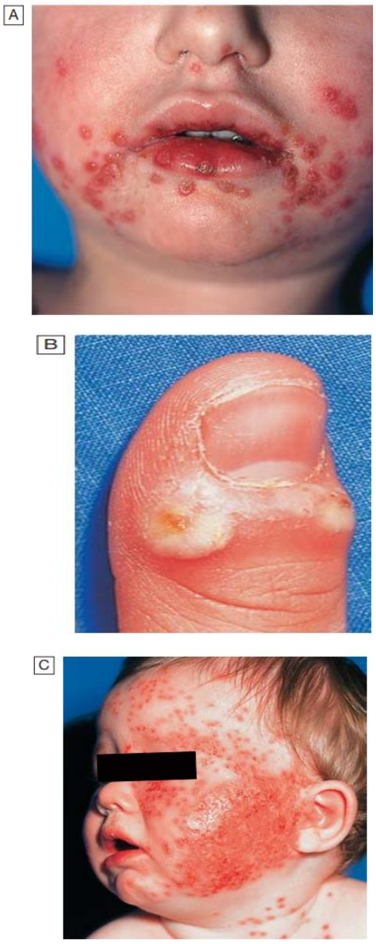
تسبب فيروسات الحلأ البسيط (HSVs) عدوى جلدية مخاطية ناكسة؛ يصيب HSV-1 عادةً الأسطح الجلدية المخاطية للرأس والرقبة (**الشكل 11.14**)، بينما يصيب HSV-2 بشكل أساسي الغشاء المخاطي للأعضاء التناسلية (**الفصل 13**)، على الرغم من وجود تداخل (انظر **الإطار 11.29**). معدل الانتشار المصلي لـ HSV-1 هو 30- 100% و يتفاوت حسب الحالة الاجتماعية والاقتصادية، في حين أن معدل الانتشار المصلي لـ HSV-2 هو 20- 60%. يتم اكتساب الإنتان عن طريق تلقيح فيروسات يلقيها شخص مصاب على سطح مخاطي عند شخص معرض للإصابة. يصيب الفيروس الخلايا العصبية الحسية والذاتية ويؤسس عدوى كامنة في العقد العصبية. العدوى الأولية تليها نوبات من إعادة التنشيط طوال الحياة.

التظاهرات السريرية (Clinical features):

من المرجح أن تكون عدوى HSV-1 أو 2 الأولية عرضية في وقت لاحق من الحياة، مما يتسبب في التهاب اللثة و التهاب البلعوم، أو آفات الجهاز التناسلي المؤلمة. قد تترافق الهجمة الأولية مع الحمى واعتلال العقد اللمفية الموضعي.

النكس (Recurrence):

تحدث الهجمات الناكسة طوال الحياة، وغالباً ما تكون مرافقة للأمراض المصاحبة أو الطمث أو الرض الميكانيكي أو التثبيط المناعي أو التوتر النفسي، أو للتعرض للأشعة فوق البنفسجية بالنسبة للآفات الفموية. يؤدي تنشيط فيروس الحلأ البسيط في الغشاء المخاطي للفم إلى ظهور "قرحة البرد" الكلاسيكية أو "العقبولة الشفوية". فرط الإحساس البادري يتبعه تحوصل سريع و تبثر، وتقشر. يعد HSV التناسلي الناكس سبب شائع للقرحة المؤلمة المتكرر (**الفصل 13**). آفة التلقيح على الإصبع تؤدي إلى الداحس المُسمّى "whitlow"، عند المُتماسين مع المرضى الذين يعانون من الآفات العقبولية (**الشكل 11.14 B**).


[redacted]

الشكل 11.14 المظاهر الجلدية لفيروس الهربس البسيط HSV-1
A . HSV-1 الحاد. كان هناك أيضاً حويصلات في الفم – التهاب الفم الحلئي، **B**، الداحس الحلئي. **C**، الأكزيما الحلئية، تنتشر عدوى HSV-1 بسرعة في الجلد الأكزيمائي.

المضاعفات

يمكن أن تحدث الآفات الجلدية المنتشرة لدى الأفراد المصابين بأمراض جلدية مستبطنة، مثل الأكزيما (الإكزيما العقبولية eczema herpeticum) (**الشكل 11.14 C**). يتظاهر التهاب القرنية بالهربس بألم وتشوش الرؤية؛ وتظهر القرحات التغصنيّة المميزة في الفحص بالمصباح الشقّي وقد تؤدي إلى تندب القرنية وضعف بصري دائم. يمكن أن يسبب HSV-2 الأولي التهاب السحايا أو التهاب النخاع المستعرِض. فيروس

الهربس البسيط HSV هو السبب الرئيسي لالتهاب الدماغ الفيروسي الفُراديّ؛ وهذا يتبع إما مرضًا أوليًا أو ثانويًا، عادةً مع HSV-1 . يتسبب التهاب الدماغ النزفي الناخر في الفص الصدغي في حدوث صرع في الفص الصدغي وتغيُّر في الوعي / غيبوبة. بدون علاج، معدل الوفيات 80٪. فيروس الهربس البسيط متورط أيضًا في التسبب في شلل بِل Bell's palsy مع شلل العصب السابع الحركي السفلي، على الرغم من أنه لم يتم إثبات أن مضادات الفيروسات تُحسن النتيجة. يترافق مرض فيروس الهربس البسيط الوليدي عادةً بالعدوى الأولية للأم بعد فترة الحمل (انظر **الإطار 11.26**). أكثر من ثلثي الحالات يصابون بمرض منتشر مع الآفات الجلدية والتهاب الكبد والتهاب الرئة والتهاب الدماغ بشكل متكرر. يمكن أن يصاب المضيفون الذين يعانون من نقص المناعة بمرض حشوي مصحوب بالتهاب المريء أو التهاب الكبد أو الالتهاب الرئوي أو التهاب الدماغ أو التهاب الشبكية.

التشخيص

يتم تحقيق التمايز عن الطفوح الحويصلية الأخرى عن طريق إظهار الفيروس في السائل الحويصلي، عادةً عن طريق التألق المناعي المباشر أو تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR). يتم تشخيص التهاب الدماغ ب HSV عن طريق فحص PCR إيجابي لـ HSV في السائل الدماغي الشوكي CSF. الفحوص المصلية ذات قيمة محدودة.

التدبير

يجب أن يبدأ علاج المرض الموضعي في أول 48 ساعة من المرض السريري (الأولي أو المتكرر)؛ بعد ذلك من غير المحتمل أن يُؤثر على النتائج السريرية. يمكن علاج الآفات الفموية لدى شخص مؤهل مناعياً باستخدام أسيكلوفير موضعي. يجب معالجة جميع المظاهر الشديدة، بغض النظر عن وقت التظاهر (انظر الإطار 11.30). يتطلب الاشتباه في الإصابة بالاعتلال الدماغي ب HSV علاجًا تجريبيًا فوريًا مضادًا للفيروسات. يمكن أن يحدث مقاومة للأسيكلوفير أحيانًا في المضيفين مضعفي المناعة، وفي هذه الحالة يكون فوسكارنت foscarnet هو العلاج المفضل.

فيروس الهربس البشري 8 Human herpesvirus 8

يتسبب فيروس الهربس البشري 8 (HHV-8) (انظر **الإطار 11.29**) في حدوث ساركوما كابوزي Kaposi's sarcoma في كل من الأشكال المتوطنة والمتعلقة بالإيدز وغير المرتبطة بالإيدز. ينتشر فيروس HHV-8 عن طريق اللعاب، ويزداد معدل الإصابة بالعدوى لدى الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال. يختلف الانتشار المصلي على نطاق واسع، حيث يكون الانتشار الأعلى في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى. يتسبب فيروس HHV-8 أيضًا في نوعين من الأورام الخبيثة الدموية النادرة: أورام الغدد اللمفاوية الانصبابية الأولية primary effusion lymphoma ومرض كاسلمان متعدد المراكز multicentric Castleman's disease. مضادات الفيروسات الحالية ليست فعالة.

عدوى الفيروسات المعوية Enterovirus infections

داء اليد والقدم والفم *Hand, foot and mouth disease*

تحدث هذه العدوى الجهازية بسبب فيروسات كوكساكي Coxsackie viruses عادةً، أو أحيانًا بسبب الفيروسات الإيكُوِيَّة echoviruses. يصيب الأطفال وأحيانًا البالغين، مما يؤدي إلى تفشي المرض محليًا أو منزليًا، خاصةً في أشهر الصيف. يتطور مرض خفيف نسبيًا مصحوبًا بالحمى وتضخم العقد اللمفية بعد فترة حضانة تبلغ حوالي 10 أيام؛ بعد 2–3 أيام، يظهر طفح جلدي حطاطي أو حويصلي مؤلم على الأسطح الراحيّة الأخمصيّة من اليدين والقدمين، مع آفات فموية مرافقة على الغشاء المخاطي الشدقي واللسان، والتي تتقرح بسرعة. قد يظهر طفح جلدي حمامي حطاطي على الأرداف والفخذين. العلاج المضاد للفيروسات غير متوفر والتدبير عبر تخفيف الأعراض باستخدام المسكنات.

الذُّباح الهربسيّ *Herpangina*

هذه العدوى، التي تسببها فيروسات كوكساكي، تصيب بشكل أساسي الأطفال والمراهقين في أشهر الصيف. يتميز بعدد صغير من الحويصلات عند موصل الحنك الصلب / الرخو، ويترافق غالباً بالحمى الشديدة والتهاب الحلق الشديد والصداع.

الآفات قصيرة العمر، وتتمزق بعد 2–3 أيام ونادراً ما تستمر لأكثر من أسبوع. العلاج يكون بالمسكنات إذا لزم الأمر. يميّز زرع الفيروس من الحويصلات أو اكتشاف الحمض النووي بواسطة تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) الذُّباح الهربسي عن فيروس الهربس البسيط.

الفيروسات الجدريَّة Poxviruses

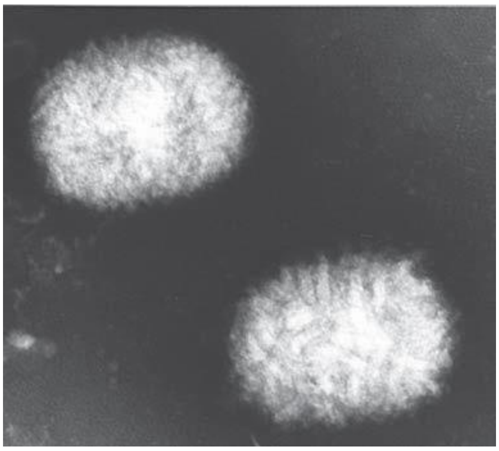
تعد فيروسات الحمض النووي هذه من مسببات الأمراض النادرة ولكنها قد تكون مهمة.

الجُدري *Smallpox (variola)*

تم القضاء على الجدري، الذي قد سبب نسبة عالية من الوفيات، في جميع أنحاء العالم من خلال برنامج التلقيح العالمي ولكن الاهتمام به برز مرة أخرى بسبب إمكاناته كسلاح بيولوجي. ينتشر الفيروس عن طريق الجهاز التنفسي أو ملامسة الآفات، وهو شديد العدوى. فترة الحضانة 7–17 يوم. تكون البادرة مع الحمى والصداع والإعياء وتؤدي في غضون يوم إلى يومين، إلى الطفح الجلدي الذي يتطور من خلال اللطاخات والحطاطات إلى حويصلات وبثور، تكون أسوأ في الوجه والأطراف البعيدة. تكون الآفات الموجودة في منطقة واحدة في نفس المرحلة من التطور مع عدم وجود بروز فيها (على عكس الحُماق). يمكن أن يؤدي التطعيم إلى مسار معتدل من المرض مع طفح جلدي أكثر اعتدالًا وانخفاض معدل الوفيات. في حالة الاشتباه في وجود حالة إصابة بالجدري، يجب الاتصال بسلطات الصحة العامة الوطنية. يتم استخدام الفحص المجهري الإلكتروني (مثل الشكل 11.15) واختبارات الكشف عن الحمض النووي (PCR) لتأكيد التشخيص.

جدري القرود *Monkeypox*

على الرغم من الاسم، من المحتمل أن تكون المستودعات الحيوانية لهذا الفيروس عبارة عن سناجب صغيرة وقوارض. يسبب عدوى حيوانية المنشأ نادرة في المجتمعات في حزام الغابات المَطِيرة في وسط أفريقيا، مما ينتج عنه طفح حويصلي لا يمكن تمييزه عن الجدري، ولكن يتم تمييزه عن طريق وجود تضخم العقد اللمفية. يحدث انتقال ضئيل من شخص لآخر. تم ربط حالات تفشي المرض خارج إفريقيا باستيراد الحيوانات الأفريقية كحيوانات أليفة أجنبية. يتم التشخيص بواسطة صورة مجهرية إلكترونية أو إجراء (PCR) لكشف الحمض النووي.



الشكل 11.15 صورة مجهرية إلكترونية لمليساء مُعْدِية، فيروس الجدري. Courtesy of Prof. Goura Kudesia, Northern General Hospital, Sheffield.

جدري البقر *Cowpox*

يصاب البشر الذين يتلامسون مع الأبقار المصابة بحويصلات كبيرة، على اليدين أو الذراعين عادةً وتترافق مع الحمى والتهاب العقد اللمفية الناحية. يُعتقد أن المُستودَع عبارة عن قوارض برية.

فيروس الوَقْس *Vaccinia virus*

هذه السلالة المختبرية هي أساس اللقاح الحالي للوقاية من الجدري. لم يعد يوصى بالتطعيم على نطاق واسع بسبب احتمالية الانتشار الموضعي من موقع التطعيم (يحتمل أن يكون مهددًا للحياة لدى المصابين بالأكزيما (لقاح الأكزيما) أو ضعف المناعة) والتهاب الدماغ. ومع ذلك، قد لا يزال يوصى بالتطعيم للموظفين الطبيين الرئيسيين.

فيروسات الجدري الأخرى: الأُزْف *Orf* والمليساء المُعَدية *molluscum contagiosum*

انظر الفصل 29 والشكل 11.15.

الالتهابات الفيروسية المعدية المعوية Gastrointestinal viral infections

نوروفيروس Norovirus (Norwalk agent)

نوروفيروس هو السبب الأكثر شيوعًا لالتهاب المعدة والأمعاء

المُعدِي في المملكة المتحدة ويؤدي إلى تفشي المرض في عنابر المستشفيات والسفن السياحية والمعسكرات. قد ينقل المتعاملون مع الأطعمة هذا الفيروس، وهو مقاوم نسبيًا لإجراءات إزالة التلوث. فترة الحضانة 24–48 ساعة. يعتبر معدل الهجمات المرتفع والقيء البارز من المظاهر المميزة. يمكن تحقيق التشخيص عن طريق الفحص المجهري الإلكتروني أو المستضد أو إجراء (PCR) للكشف عن الحمض النووي في عينات البراز، على الرغم من أن المظاهر السريرية والوبائية المميزة تعني أن التوكيد الميكروبيولوجي ليس ضروريًا دائمًا. الفيروس شديد العدوى ويجب عزل الحالات وتنظيف الأسطح البيئية بالمنظفات وتطهيرها بالمُبيّضات.

الفيروس النجمي Astrovirus

تسبب الفيروسات النجمية الإسهال عند الأطفال الصغار وأحيانًا في البالغين الذين يعانون من نقص المناعة.

الفيروسة العَجَليَّة Rotavirus

تصيب الفيروسات العجليَّة الخلايا المعوية وهي سبب رئيسي لمرض الإسهال لدى الأطفال الصغار في جميع أنحاء العالم. تنتشر الأوبئة الشتوية في البلدان المتقدمة، ولا سيما في دور الحضانة. قد يصاب البالغون الذين هم على اتصال وثيق مع الحالات، بالمرض. فترة الحضانة 48 ساعة ويعاني المرضى من اسهال مائي وإقياء وحمى وآلام في البطن. التجفاف بارز. يتم المساعدة في التشخيص من خلال مجموعات المقايسة المناعية الإنزيمية المتاحة تجارياً، والتي تتطلب عينات براز طازجة أو مبردة. تتطور المناعة للعدوى الطبيعية. تم ترخيص اللقاحات أحادية التكافؤ ومتعددة التكافؤ في العديد من البلدان وأظهرت الآن فعاليتها في تجارب كبيرة في إفريقيا والأمريكتين.

فيروسات التهاب الكبد (A – E) Hepatitis viruses (A–E)

انظر الفصل 22.

فيروسات أخرى

كثيرًا ما يتم التعرف على الفيروسات الغُدانيّة من زراعة البراز وتُعتبر سببًا للإسهال عند الأطفال. كما تم ربطها بحالات الانغِلاف.

الالتهابات الفيروسية التنفسية Respiratory viral infections

تم وصف هذه الإلتهابات في الفصل 17. غالبًا ما تنتج الفيروسات الغُدانيّة والفيروسات الأنفية والفيروسات المعوية (فيروسات كوكساكي والفيروسات الإيكويّة) أعراضًا غير محددة في الجهاز التنفسي العلوي ولكنها قد تسبب التهابًا رئويًا فيروسيًا. تسبب نظائر الإنفلونزا والفيروسات المخلويّة التنفسية أمراض الجهاز التنفسي العلوي والخناق والتهاب القصيبات عند الأطفال الصغار والالتهاب الرئوي لدى مضعفي المناعة. يتسبب الفيروس المخلويّ التنفسي أيضًا في حدوث التهاب رئوي لدى المقيمين في دور رعاية المسنين وقد يترافق مع الالتهاب الرئوي المستشفوي. يتسبب فيروس الميتابنيوموفيروس Metapneumovirus وبوكافيروس bocavirus في التهابات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي أحيانًا، خاصةً في الأفراد الذين يعانون من كبت المناعة. ظهرت المتلازمة التنفسية الحادة الشديدة (SARS)، الناجمة عن SARS coronavirus، كمُمرض تنفسي رئيسي أثناء تفشي المرض في 2002–2003، مع 8000 حالة ووفيات بنسبة 10٪.

فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS-CoV) Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV)

في عام 2012، تسبب فيروس كورونا الجديد، المرتبط بشكل كبير بفيروس كورونا SARS، في العديد من الوفيات المرتبطة بالالتهاب الرئوي في المرضى القادمين من الشرق الأوسط. يبدو أن فيروس كورونا المسبب لمتلازمة الشرق الأوسط التنفسية (MERS-CoV) هو مرض حيواني المنشأ، وينطوي على انتقاله من الخفافيش إلى الإبل ثم إلى البشر. أبلغت أكثر من 20 دولة عن حالات، على الرغم من أن معظم الحالات لها تاريخ من السفر إلى المملكة العربية السعودية أو دول أخرى في شبه الجزيرة العربية. بحلول عام 2016، تم الإبلاغ

عن أكثر من 1700 حالة.

التظاهرات السريرية

فترة الحضانة في انتقال العدوى من شخص إلى شخص هي 2–14 (متوسط 5) أيام. قد يصاب أي عمر بالعدوى ولكن الشكل الحاد من فيروس كورونا يحدث بشكل رئيسي في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا والذين يعانون من أمراض طبية مرافقة. الأعراض الأولية هي الحمى والقشعريرة والصداع وآلام العضلات والسعال الجاف وضيق التنفس. قد يكون ألم البطن والإسهال بارزين. متوسط الفترة من بداية ظهور الأعراض إلى الحجز في المستشفى هو 4 أيام، و5 أيام إلى الدخول في وحدة العناية المركزة. المرض معقد بسبب التطور السريع لقصور الجهاز التنفسي وتظاهرات متلازمة الضائقة التنفسية الحادة والقصور متعدد الأعضاء. معدل الوفيات 35٪.

التشخيص والتدبير

تشمل المظاهرالمخبرية قلة اللمفاويات ونقص الصفيحات وارتفاع نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH). يتم تأكيد التشخيص عن طريق تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) لعينات من المصل أو البلعوم الأنفي أو غيرها من العينات التنفسية. قد تكون الدراسة المصلية مفيدة أيضًا. يكون العلاج داعم. يجب تنفيذ تدابير صارمة لمكافحة العدوى لأي شخص يعاني من الحمى وأمراض الجهاز التنفسي الحادة وعوامل الخطر الوبائية. يجب تدبير المرضى في غرفة عزل العدوى المنقولة بالهواء باستخدام تدابير مكافحة العدوى المنقولة بالهواء والملامسة، بما في ذلك معدات الحماية الشخصية للعاملين في مجال الرعاية الصحية.

الالتهابات الفيروسية مع إصابة الجهاز العصبي Viral infections with neurological involvement

راجع أيضًا الفصل 25.

التهاب الدماغ الياباني ب Japanese B encephalitis

تعد الفيروسة المُصَفِّرَة flaviflaviviru سببًا مهمًا لالتهاب الدماغ المتوطن في اليابان والصين وروسيا وجنوب شرق آسيا والهند وباكستان؛ تحدث الفاشيات أيضًا في أماكن أخرى. هناك ما بين 10000 و20000 حالة يتم إبلاغ منظمة الصحة العالمية بها سنويًا. الخنازير والطيور المائية هي مستودعات الفيروس وانتقاله يتم عن طريق البعوض. يعتبر التعرض لحقول الأرز أحد عوامل الخطر المعترف بها.

التظاهرات السريرية

فترة الحضانة 4–21 يوم. معظم حالات العدوى تحت السريرية في مرحلة الطفولة و 1٪ أو أقل من العدوى تؤدي إلى التهاب الدماغ. يتبع المرض الجهازي الأولي المترافق مع الحمى والتوعُّك وفقدان الشهية، صداع ورهاب الضوء وإقياء وتغيرات في وظيفة جذع الدماغ. تشمل المظاهر العصبية الأخرى السحايا، والنوبات، وشلل العصب القحفي، والشلل الرخو أو التشنجي والمتلازمات خارج الهرمية. نسبة الوفيات من الأمراض العصبية 25٪. يموت معظم الأطفال بسبب القصور التنفسي. حوالي 50٪ من الناجين يعانون من عقابيل عصبية.

الاستقصاءات والتدبير والوقاية

يجب استبعاد الأسباب المُعدِية الأخرى لالتهاب الدماغ (الفصل 25). غالباً ما يكون هناك كثرة عدلات ونقص صوديوم الدم. يكشف تحليل CSF عن كثرة اللمفاويات والبروتين المرتفع. تساعد الاختبارات المصلية للمصل والسائل الدماغي الشوكي في التشخيص لكنها قد تتفاعل بشكل متصالب مع حمى الدَّنك والفيروسات المُصَفِّرَة الأخرى. العلاج داعم. يوصى بالتطعيم للمسافرين إلى المناطق الموبوءة خلال الرياح الموسمية. تُدرج بعض البلدان الموبوءة جداول للتطعيم منذ مرحلة الطفولة.

فيروس غرب النيل West Nile virus

تعد الفيروسة المُصَفِّرَة flavivirus سببًا مهمًا للأمراض العصبية في منطقة تمتد من أستراليا والهند وروسيا عبر إفريقيا وجنوب أوروبا وعبر أمريكا الشمالية. هذا الفيروس لديه مستودع طيريّ وينتقل عبر البعوض. كبار السن أكثر عرضة للإصابة بأمراض عصبية.

التظاهرات السريرية

معظم الإصابات بدون أعراض. بعد فترة حضانة من 2 إلى 6 أيام، قد يحدث مرض حمَّويّ خفيف وألم مفصلي. يمكن رؤية فترة حضانة مطولة في الأفراد الذين يعانون من نقص المناعة. قد يصاب الأطفال بطفح جلدي بقعي حطاطي. يُلاحظ المرض العصبي في 1٪ ويتميز بالتهاب الدماغ والتهاب السحايا أو الشلل الرخو اللامتناظر مع معدل وفيات 10٪.

التشخيص والتدبير

يتم التشخيص عن طريق المصل أو الكشف عن الحمض النووي الريبي RNA الفيروسي في الدم أو السائل الدماغي الشوكي. قد تظهر الاختبارات المصلية تفاعلًا متصالباً مع فيروسات مُصفِرّة أخرى، بما في ذلك سلالات اللقاح. العلاج داعم.

الفيروس المِعَويّ 71 *Enterovirus 71*

تسبب الفيروس المعوي 71 في تفشي المرض المعوي في جميع أنحاء العالم مع داء اليد والقدم والفم والتهاب السحايا العقيم. بعض الحالات كانت معقدة بسبب التهاب الدماغ مع الشلل الرخو أو عن طريق تأثُّر جذع الدماغ والموت. يمكن عزل الفيروس من سائل الحويصلة أو البراز أو السائل الدماغي الشوكي، ويمكن اكتشاف الحمض النووي الريبي الفيروسي في السائل النخاعي بواسطة RT-PCR.

التهاب الدماغ الناجم عن فيروس نيباه Nipah virus encephalitis

فيروس نيباه هو أحد الفيروسات المُخاطانيَّة في جنس فيروس الهينيبال Henipavirus، الذي يتسبب في التهاب الدماغ الوبائي بين مزارعي الخنازير الماليزيين في عام 1999 وتسبب لاحقًا في تفشي المرض في بنغلاديش والهند. معدل الوفيات حوالي 30٪. يتم التشخيص عن طريق تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) أو الأمصال.

فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية من النمط الأول *Human T-cell lymphotropic virus type I*

فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية من النمط الأول (HTLV-1) هو فيروس قهقريّ يسبب عدوى مزمنة مع تطور ابيضاض الدم / الليمفوما في الخلايا التائية البالغة (ATL) أو اعتلال النقي المرتبط بـ HTLV-1 (HAM) في مجموعة فرعية من المصابين (انظر **الإطار 23.57**). يوجد بشكل رئيسي في اليابان ومنطقة البحر الكاريبي وأمريكا الوسطى والجنوبية وسيشل. يحدث HAM أو الشلل التشنجي المداريّ في أقل من 5 ٪ من المصابين بعدوى مزمنة، ويتظاهر باضطراب في المشي، وتشنج في الأطراف السفلية، وسلس بوليّ، وعنانة، واضطراب حسي. قد يحدث التهاب العضلات والتهاب العنبيَّة أيضًا مع عدوى HTLV-1. تُحدد الأمصال، التي يتم تأكيدها أحيانًا باستخدام تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR)، التشخيص. يكون العلاج داعمًا عادةً.

الالتهابات الفيروسية مع الإصابة الروماتيزمية Viral infections with rheumatological involvement

تميز المتلازمات الروماتيزمية مجموعة متنوعة من الالتهابات الفيروسية تتراوح من الطفح الجلدي، مثل الحصبة الألمانية والفيروس الصغير B19، إلى الفيروسات المنقولة بالدم والعقابيل الناجمة عن فيروس الإيبولا EVD.

فيروس تشيكونغونيا Chikungunya virus

التشيكونغونيا هو فيروس ألفا يسبب الحمى والطفح الجلدي واعتلال المفاصل. يوجد بشكل أساسي في إفريقيا وآسيا، بما في ذلك الهند. البشر والمُقَدَّمات (أعلى رتب الثدييات) غير البشرية هم المستودع الرئيسي والناقل الرئيسي هو بعوضة الزاعجة المصرية Aedes aegypti. تحدث الحالات في الأوبئة على خلفية حالات فُراديّة. في عام 2007، امتد تفشي المرض حتى شمال إيطاليا. فترة الحضانة 2–12 يوم. قد تتبع فترة الحمى مرحلة غير مصحوبة بحمى ثم عودة الحمى. قد يصاب الأطفال بطفح جلدي بقعي حطاطي. يكون البالغون عرضة للإصابة بالتهاب المفاصل الذي يسبب ألمًا وتورمًا في الصباح الباكر، وغالبًا ما يصيب المفاصل الصغيرة. يمكن أن يستمر التهاب المفاصل لعدة أشهر وقد يصبح مزمنًا عند

الأفراد الإيجابيين لمستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA)-B27.تشمل فيروسات ألفا المترابطة التي تسبب متلازمات مماثلة تشمل فيروس Sindbis (الدول الاسكندنافية وأفريقيا)، وفيروس أُونْيُونْغ نيُونْغ O’nyong-nyong (وسط إفريقيا)، وفيروس Ross River (أستراليا) وفيروس مايارو Mayaro (منطقة البحر الكاريبي وأمريكا الجنوبية). يتم التشخيص عن طريق دراسة الأمصال ولكن يحدث تفاعل متصالب بين الفيروسات الألفاويّة. العلاج عرضي.

أمراض البريون

البريونات تسبب اعتلالات دماغية إسفنجية مُعدِية وتناقش في **الفصل 25**.

الإصابات البكتيرية

الالتهابات البكتيرية في الجلد والأنسجة الرخوة والعظام

تحدث معظم التهابات الجلد والأنسجة الرخوة والعظام إما عن طريق العنقوديات المذهبة أو العقديات (بشكل رئيسي العقديّة المُقَيِّحَة Strep. Pyogenes).

التهابات المكورات العنقودية Staphylococcal infections

يتم إيجاد المكورات العنقودية مستعمرة الجلد والمنخران الأماميان عادةً. بعض المكورات العنقودية تنتج المُخَثِّرة coagulase، وهو إنزيم يحول الفبرينوجين إلى فبرين في بلازما الأرانب، مما يتسبب في تخثره. تكون العنقوديات المذهبة إيجابية للمُخَثِّرة، ومعظم الأنواع الأخرى سلبية للمُخَثِّرة. في الممارسة المختبرية الحديثة، ومع ذلك، فإن التعرف على العنقوديات المذهبة نادرًا ما يتضمن اختبار تخثر الدم. العنقوديات المذهبة هي السبب الرئيسي لعدوى المكورات العنقودية. العنقودية المُتَوَسِّطَة هي نوع آخر من المكورات العنقودية إيجابية المُخَثِّرة، والتي تسبب العدوى بعد عضات الكلاب. بين الكائنات الحية السلبية المُخَثِّرة، العنقودية البشرويَّة هي الكائن المُطاعِم السائد في الجلد، ويمكن أن تسبب التهابات شديدة في أولئك الذين لديهم قثطرة وريدية مركزية أو مواد بديلة مغروسة. العنقودية المترممة Staph. saprophyticus هي جزء من فلورا المهبل الطبيعية وتسبب التهابات المسالك البولية عند النساء الشابات النشطات جنسياً. وتشمل الأنواع الأخرى المتورطة في العدوى البشرية العنقودية Lugdunensis، العنقودية schleiferi، العنقودية الحالّة للدم والعنقودية caprae. لا يتم تحديد المكورات العنقودية سلبية المُخَثِّرة عادةً بمستوى الأنواع. تعتبر المكورات العنقودية خطيرة بشكل خاص إذا تمكنت من الوصول إلى مجرى الدم، ولديها القدرة على الانتشار على نطاق واسع (**الشكل 11.16**). في أي مريض يعاني من تجرثم الدم بالمكورات العنقودية، وخاصة متعاطي المخدرات بالحقن، يجب الأخذ بعين الاعتبار إمكانية الإصابة بالتهاب الشغاف (**الفصل 16**). نمو العنقوديات المذهبة في مزارع الدم لا ينبغي استبعادها على أنها "ملوثة" ما لم يتم استبعاد جميع المصادر المستبطنة المحتملة وكانت زراعة الدم المتكررة سلبية. يشير أي دليل على انتشار التهاب الهَلَل إلى الحاجة الملحة للمضاد الحيوي لمضاد العنقوديات، مثل flucloxacillin (ما لم يكن هناك خطر محتمل للإصابة ب MRSA). هذا ينطبق بشكل خاص على التهاب الهَلَل في منتصف الوجه، والذي يمكن أن يؤدي إلى التهاب الوريد الخثاري الجيبي الكهفي. بالإضافة إلى ذلك، العنقودية المذهبة يمكن أن تسبب مرضًا جهازيًا شديدًا بسبب تأثيرات السموم المنتجة في المواقع السطحية في غياب غزو البكتيريا للأنسجة.

التهابات الجلد *Skin infections*

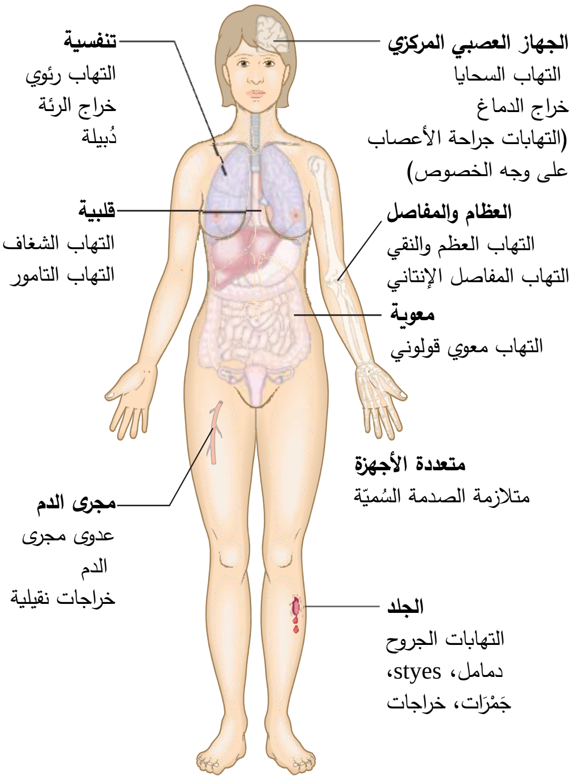
تسبب عدوى المكورات العنقودية الإكثيمة والتهاب الجريبات والدُمَّل والجَمْرَات الخبيثة والقوباء الفقاعية ومتلازمة الجلد المسموط (**الفصل 29**). قد تكون أيضًا متورطة في الالتهابات الناخرة للجلد والأنسجة تحت الجلد.

التهابات الجروح *Wound infections*

تحدث العديد من التهابات الجروح بسبب المكورات العنقودية، والتي قد تطيل بشكل ملحوظ البقاء في المستشفى بعد الجراحة (**الشكل A11.17**). تتضمن الوقاية الاهتمام الدقيق بنظافة اليدين، وتحضير الجلد وتقنية التعقيم، واستخدام المضادات الحيوية الموضعية والجهازية الوقائية. يتم العلاج عن طريق تصريف أي خراجات بالإضافة إلى جرعة كافية من المضادات الحيوية المضادة للمكورات العنقودية، والتي يتم إجراؤها مبكرًا، خاصةً إذا تم إدخال غرسات اصطناعية.

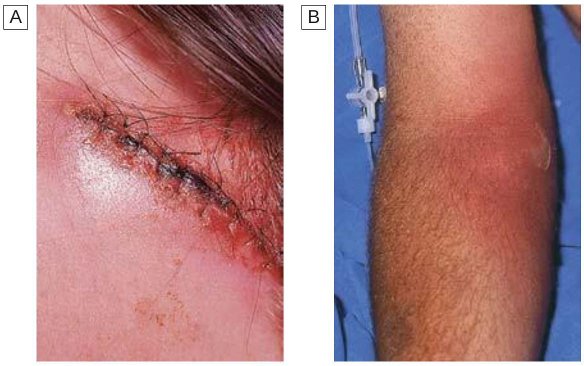
العدوى المرتبطة بالقُنية *Cannula-related infection*

عدوى المكورات العنقودية المرتبطة بإنتان القنية الوريدية (**الشكل 11.17B**) والتهاب الوريد الخثاري هو سبب مهم وشائع للمراضة بعد دخول المستشفى. تساعد درجة الالتهاب الوريدي التسريبي الإبصاري (VIP) على تقييم القنية الوريدية (**الإطار 11.37**). المكورات العنقودية لديها ميل للبلاستيك، وتشكل بسرعة طبقة رقيقة حيوية على القنيات الوريدية، والتي تظل كمصدر لتجرثم الدم.


تنفسية
التهاب رئوي
خراج الرئة
دُبيلة
قلبية
التهاب الشغاف
التهاب التامور
مجرى الدم
عدوى مجرى الدم
خراجات نقيلة
الجهاز العصبي المركزي
التهاب السحايا
خراج الدماغ
(التهابات جراحة الأعصاب على وجه الخصوص)
العظام والمفاصل
التهاب العظم والنقي
التهاب المفاصل الإنتاني
معوية
التهاب معوي قولوني
متعددة الأجهزة
متلازمة الصدمة السُميّة
الجلد
التهابات الجروح
دمامل، styes
جَمْرات، خراجات

الشكل 11.16 الالتهابات التي تسببها المكورات العنقودية الذهبية.

قد يؤدي تطبيق كمادات موضعية إلى تخفيف الأعراض ولكن إزالة القنية والعلاج بالمضادات الحيوية مع flucloxacillin (أو غليكوببتيد glycopeptide إذا كان يشتبه ب MRSA) ضروري إذا كان هناك أي دليل على انتشار العدوى.



الشكل 11.17 مظاهر عدوى الجلد بالمكورات العنقودية المذهبة. A التهاب الجروح. B العدوى المرتبطة بالقثطرة الوريدية.

العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين *Meticillin-resistant Staph. Aureus*

ترجع مقاومة الميتيسيلين إلى طفرة بروتين رابط للبنسلين في العنقوديات المذهبة. مقاومة الفانكومايسين / تيكوبلانين (غليكوببتيدات) في أي من الببتيدات السكرية للعنقودية المذهبة (GISA) أو السلالات المقاومة للفانكومايسين (VRSA) في حالات نادرة تهدد القدرة على تدبير العدوى الخطيرة التي تنتجها هذه الكائنات. العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين (MRSA) هي الآن أحد مسببات الأمراض الرئيسية المكتسبة من الرعاية الصحية في جميع أنحاء العالم، حيث تمثل ما يصل إلى 40 ٪ من تجرثم الدم بالمكورات العنقودية في البلدان المتقدمة. تمثل MRSA المكتسبة من المجتمع (c-MRSA) حاليًا 50 ٪ من جميع عدوى MRSA في الولايات المتحدة الأمريكية. اكتسبت هذه الكائنات أيضًا سمومًا أخرى، مثل لوكوسيدين بانتون – فالانتين Panton-Valentine leukocidin (PVL)، وتسبب عدوى مميتة بسرعة لدى الشباب. يجب أن يكون الأطباء على دراية بالخطر المحتمل لهذه العدوى وأن يكونوا مستعدين لاتخاذ أي تدابير مناسبة لمكافحة العدوى الموصى بها محليًا. خيارات العلاج لجرثومة MRSA موضحة في **الإطار 6.16**.

11.37 كيفية تقييم قنية وريدية باستخدام درجة الالتهاب الوريدي التسريبي الإبصاري (VIP)

التظاهرات السريرية	الدرجة	التقييم والتدبير
يبدو موقع IV صحيًا	0	**لا توجد علامات على التهاب الوريد** مراقبة القنية
واحد مما يلي واضح: ألم طفيف بالقرب من موقع IV احمرار طفيف بالقرب من موقع IV	1	**العلامات الأولى المحتملة لالتهاب الوريد** مراقبة القنية
اثنان مما يلي واضح: ألم بالقرب من موقع IV حُمامَى تورُّم	2	**المرحلة المبكرة من التهاب الوريد** نقل القنية لمكان آخر
كل مما يلي واضح وبارز: ألم على طول مسار القنية حُمامَى جَساوة	3	**المرحلة المتوسطة من التهاب الوريد** نقل القنية لمكان آخر نأخذ المعالجة بعين الاعتبار
كل ما يلي واضح وبارز: ألم على طول مسار القنية حُمامَى جَساوة حبل وريدي مجسوس	4	**المرحلة المتقدمة من التهاب الوريد أو بداية التهاب الوريد الخثاري** نقل القنية لمكان آخر نأخذ المعالجة بعين الاعتبار
كل مما يلي واضح: ألم على طول مسار القنية حُمامَى جَساوة حبل وريدي مجسوس حمى	5	**المرحلة المتقدمة من التهاب الوريد الخثاري** ابدأ العلاج نقل القنية لمكان آخر

Adapted from Jackson A. Nursing Times 1997; 94:68–71.

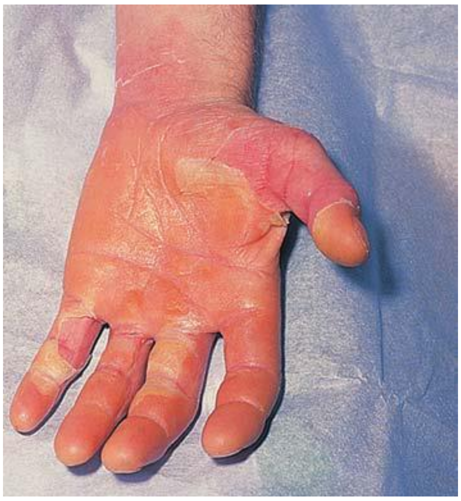
يجب أن يعتمد العلاج دائمًا على نتائج اختبار الحساسية لمضادات الميكروبات، حيث تحدث مقاومة لجميع هذه العوامل. يمكن علاج عدوى MRSA الأكثر اعتدالًا باستخدام الكليندامايسين clindamycin أو التتراسيكلين tetracyclines أو الكوتريموكسازول co-trimoxazole. يتم حجز غليكوببتيد Glycopeptides ولينزوليد linezolid ودابتوميسين daptomycin لعلاج حالات العدوى الشديدة. يجب معالجة عدوى MRSA المنتجة للسموم بالمضادات الحيوية المثبطة للبروتين (كليندامايسين، لينزوليد).

متلازمة الصدمة السُميّة العنقودية *Staphylococcal toxic shock syndrome*

متلازمة الصدمة السُميّة العنقودية (TSS) هي مرض خطير يهدد الحياة ويترافق مع العدوى بالعنقودية المذهبة، والتي تنتج سمًا محددًا (توكسين متلازمة الصدمة السُميّة 1، TSST1). كان يُلاحظ سابقًا في النساء الشابات بالترافق مع استخدام الدكّات داخل المهبل عالية الامتصاص ولكن يمكن أن يحدث مع أي من العنقوديات المذهبة التي تنطوي على سلالة منتجة للسموم ذات الصلة. يعمل السم بمثابة "مستضد فوقِيّ"، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا التائية بشكل كبير وإطلاق السيتوكين الضخم. تتكون TSS من بداية مفاجئة مع ارتفاع في درجة الحرارة، واضطراب جهازي عام (ألم عضلي، صداع، التهاب في الحلق وإقياء)، طفح جلدي حُمامِيّ واسع الامتداد يشبه الحمى القرمزية، وانخفاض ضغط الدم. يتطور بسرعة خلال بضع ساعات إلى قصور أعضاء متعددة، مما يؤدي إلى الوفاة في 10–20٪. ويرافق التوَسُّف البُرُء في غضون 7–10 أيام (**الشكل 11.18**). التشخيص سريري ويمكن تأكيده في حالات الدورة الشهرية عن طريق إيجاد دكّات مهبلية محتجزة المكورات العنقودية على صبغة غرام. إن الزراعة اللاحقة وإثبات إنتاج السموم أمران ضروريان.

التدبير

يتم العلاج عن طريق الإنعاش القوي الفوري بالسوائل ومضادات الميكروبات (مضادات العنقوديات) عن طريق الوريد (flucloxacillin أو vancomycin)، عادةً مع إضافة مثبط تخليق البروتين (مثل الكليندامايسين) لتثبيط إنتاج السموم. يُضاف الغلوبولين المناعي عن طريق الوريد في الحالات الشديدة أحياناً. يجب على النساء اللواتي يتعافين من TSS المرتبطة بالدكّات المهبلية تجنب الدكّات لمدة عام على الأقل وإعلامهن بأن الحالة يمكن أن تتكرر.



الشكل 11.18 توَسُّف كامل الثخانة بعد متلازمة الصدمة السُمِّية العنقودية.

عدوى العقديات Streptococcal infections

العقديات هي مُطاعِمات فموية بلعومية ومعوية، والتي تظهر على شكل مكورات إيجابية الغرام في سلاسل (انظر **الشكل 6.3**). تم تصنيفها حسب نمط انحلال الدم الذي تنتجه على الآغار الدموي (انظر **الشكل 6.4**)، من خلال "مجموعات لانسفيلد Lancefield groups" (**الإطار 11.38**) ومؤخرًا عن طريق الانتواع في مطياف الكتلة بالالتفاظ / التأين بمساعدة المطرِس (MALDI-TOF) . تتحدى بعض المكورات العقدية (مثل مجموعة Strep. Milleri) التصنيف البسيط. المكورات العقدية من المجموعة A (GAS) هي السبب الرئيسي لالتهاب البلعوم الجرثومي. على الرغم من أن وجود الحمى وتضخم العقد اللمفية الأمامية الرقيقة وإفرازات اللوزتين القيحية وغياب السعال تجعل التهاب البلعوم الناجم عن العقديات أكثر احتمالية من العدوى الفيروسية، إلا أن التظاهرات السريرية وحدها لا يمكن الاعتماد عليها في تشخيص التهاب البلعوم بالعقديات. GAS هي أيضا السبب الرئيسي لالتهاب الهلل، والحُمرَة والقوباء (**الفصل 29**). المجموعات العقدية C و G تسبب التهاب الهلل، خاصةً عند كبار السن، ومرضى السكري أو مرضى نقص المناعة. العقديات من المجموعة B (GBS) تستعمر الأمعاء والمهبل. وهي تسبب إنتان الدم بعد الولادة وعند حديثي الولادة، بالإضافة إلى الالتهابات العميقة الأخرى (التهاب الشغاف المُعدِي، والتهاب المفاصل الإنتاني، والتهاب العظم والنقي، وما إلى ذلك)، خاصةً عند كبار السن.

الحمى القرمزية الناجمة عن العقديات *Streptococcal scarlet fever*

قد تؤدي المكورات العقدية من المجموعة A أو أحياناً المجموعات C أو G التي تسبب التهاب البلعوم أو التهاب اللوزتين أو أي عدوى أخرى للإصابة بالحمى القرمزية، إذا كانت السلالة المسببة للعدوى تفرز ذيفانًا خارجيًا مولداً للحمى العقدية. تعتبر الحمى القرمزية أكثر شيوعًا بين الأطفال في سن المدرسة، ولكنها يمكن أن تحدث أيضًا عند الشباب الذين يتعاملون مع الأطفال الصغار. يحدث طفح جلدي حمامي منتشر، والذي يشحب عند الضغط عليه (**الشكل 11.19 A**)، بشكل كلاسيكي مع شحوب محيط بالفم. يصبح اللسان، المغطى في البداية، أحمراً ومتورماً ("لسان الفراولة"، **الشكل 11.19 B**). يستمر المرض حوالي 7 أيام، ويختفي الطفح الجلدي في غضون 7–10 أيام، يليه توَسُّف ناعم. يمكن رؤية الآفات الحَبَرِيّة المتبقيّة في الحفرة أمام المرفق ("علامة باستيا Pastia's sign"، **الشكل 11.19 C**). يشمل العلاج استخدام البنزيل بنسلين في الوريد أو البنسلين الفموي بالإضافة إلى إجراءات علاجية أخرى.

متلازمة الصدمة السمّيّة بالعِقديات *Streptococcal toxic shock syndrome*

يمكن لعِقديات المجموعة A (وأحياناً المجموعة C أو G) أن تنتج مجموعة متنوعة من السموم، مثل السموم الخارجية القيحية A وبشكل مشابه لذيفان المكورات العنقودية TSST1 (انظر أعلاه)، تعمل هذه السموم كمستضدات فائقة. في البداية تحدث إصابة شبيهة بالانفلونزا مع وجود علامات التهاب موضّع في 50% من الحالات، تشمل الجلد والأنسجة الضامة غالباً. مع طفح جلدي حمامي باهت يتوضع على الصدر بشكل رئيسي، تتطور الحالة بشكلٍ سريعٍ إلى صدمة دورانية. كما قد تتطور إلى حدوث فشل أعضاء متعدد إذا لم يتم تدبير الحالة بشكل فوري.

يجب أن يتم إجراء تعويض للسوائل بشكل متزامن مع العلاج بالمضادات الحيوية حقناً، عادةً بالبنزيل بنسيللين

Benzylpenicillin وكليندامايسين Clindamycin، وذلك لتثبيط إنتاج السموم، كما يُعطى الغلوبيولين المناعي وريدياً عادةً. إذا حدث التهاب لفافة ناخر تتم معالجته كما تم توضيحه سابقاً في هذا الفصل مع إجراء التتضير العاجل.

داء اللولبيات Treponematoses

السفلس

تم شرح هذا المرض في الفصل 13.

داء اللولبيات المستوطنة

الداء العليقي Yaws

الداء العليقي هو مرض ورمي حبيبوميّ يصيب الجلد والعظام بشكل رئيسي، تسببه اللولبية الرقيقة *Treponema pertenue*؛ التي لا يمكن تمييزها لا شكلياً ولا مصلياً عن الكائنات الدقيقة المسببة لمرض السفلس والبينتا pinta. من المهم معرفة الأصل الجغرافي والقصة الجنسية للمرضى وذلك لاستبعاد النتيجة الإيجابية الكاذبة للسفلس في المصل نتيجةً لوجود عدوى باللولبيات المستوطنة. بين عامي 1950 و1960 عالجت حملات منظمة الصحة العالمية ما يزيد على 60 مليون شخص، وقضت على الداء العليقي في مناطق كثيرة.

لكن المرض استمرّ بشكل متقطع عبر المناطق الاستوائية، كان هنالك تجدد للمرض في الثمانينيات والتسعينيات في كل من إفريقيا الغربية والوسطى وجنوب المحيط الهادئ. تنتقل الكائنات الحية الممرضة من خلال الاتصال الجسدي بين مريض مصاب بالداء العليقي ومريض آخر عبر التسحجات الطفيفة في الجلد، عادةً ما يكون المريض طفلاً. يظهر الحبيبوم التكاثري الحاوي على اللولبيات التي تتطور في موقع الدخول وذلك بعد فترة حضانة تتراوح بين 3 إلى 4 أسابيع، ثم تُتبع هذه الآفة الأولية باندفاعات ثانوية. بالإضافة إلى ذلك؛ قد تحدث أيضاً آفات سمحاقية تضخمية في العديد من العظام، يرافقها حدوث تخلخلات عظمية مستبطنة. يتم تحديد الآفات المتأخرة للداء العليقي من خلال التغيرات المدمّرة التي تشبه إلى حدٍّ كبير التهاب العظم والصمغات في مرض السفلس الثلاثي وهي تترك ندوباً وتشوهاتٍ بعد شفائها.

11.38 الالتهابات المرتبطة بالعقديات

العقديات الحالّة للدم β المجموعة A (العقديات المقيحة)

- التهابات الجلد والأنسجة الرخوة (بما فيها الحُمرة والقوباء والتهاب اللفافة الناخر)
- متلازمة الصدمة السمية بالعقديات
- حمى النفاس
- الحمى القرمزية
- التهاب كبيبات الكلى
- حمى الروماتيزم
- أخماج العظام والمفاصل
- التهاب اللوزتين

العقديات الحالّة للدم β المجموعة B

- التهابات حديثي الولادة، بما في ذلك التهاب السحايا
- التهابات الحوض عند النساء
- التهاب الهل

العقديات الحالّة للدم β المجموعة C (عقديات حيوانية عديدة)

- التهاب الهلل
- التهاب الشغاف
- التهاب البلعوم
- التهاب مفاصل إنتاني

العقديات α و β غير الحالّة للدم المجموعة D (المكورات المعوية البرازية)

- التهاب الشغاف
- أخماج داخل البطن
- أخماج السبيل البولي

العقديات α أو غير الحالّة للدم المجموعة D

- تجرثم دم والتهاب شغاف مرافق للأورام الخبيثة في الأمعاء الغليظة

العقديات الحالّة للدم β المجموعة G

- التهاب الهلل
- التهاب الشغاف
- خراجات الكبد
- التهاب مفاصل إنتاني

الحالّة للدمα المقاومة (العقديات المخضرة والعقديات الهشة والعقديات الدموية والعقديات الطافرة والعقديات اللعابية)

- الإنتان في المرضى المثبطين مناعياً
- التهاب شغاف

الحالّة للدم α الحساسة للأوبتوشين optochin (العقدية الرئوية)

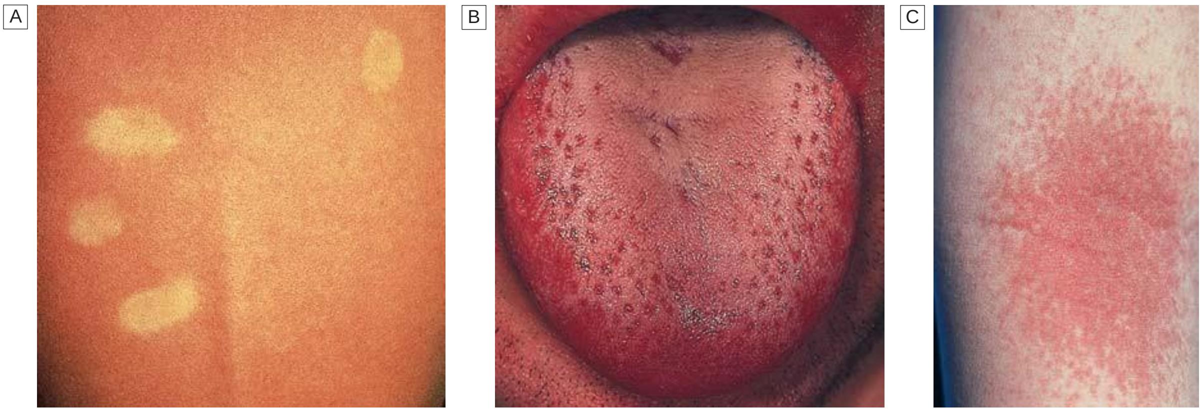
- التهاب رئوي
- الإنتان sepsis
- التهاب السحايا
- التهاب أذن وسطى
- التهاب الشغاف
- التهاب الجيوب
- التهاب الصفاق الجرثومي العفوي

عقديات حالة للدم متنوعة (عِقديات من المجموعة milleri_ العِقدية الذُبّاحية _ العِقدية المتوسطة _ العِقدية المكوكبة)

- التهاب الشغاف
- أخماج داخل البطن
- أخماج السبيل البولي

العِقديات اللاهوائية (أنواع العقديات الهضمية)

- الإنتان لدى مثبطي المناعة
- التهاب الشغاف



الشكل 11.9 التظاهرات السريرية للحمى القرمزية. A طفح جلدي مميز يصبح شاحباً عند الضغط. B لسان الفراولة. C علامة باستيا (Pastia`s sign): طفح حَبَريّ في الحفرة المرفقية.

تم إيجاز الاستقصاءات والتدبير في **الإطار 11.39**. لقد حققت برامج العلاج الكيميائي جنباً إلى جنب مع تحسين المسكن والنظافة نجاحاً مبهراً في السيطرة على الداء العليقي.

البينتا والبيجل Pinta and bejel

يحدث هذان النمطان من العدوى باللولبيات لدى سكان الريف الفقراء حيث معايير النظافة المنزلية تكون منخفضة، لكنهما يتواجدان في مناطق مختلفة من العالم. إن لهذين المرضين أعراض مشتركة، لا سيما أنهما ينتقلان بالتماس ضمن العائلة عادة دون اتصال جنسي، وفي حالة البيجل يتم الانتقال عن طريق أدوات الطعام والشراب. التشخيص والتدبير هو ذاته في مرض الداء العليقي (**الإطار 11.39**).

- *البينتا:* يتواجد فقط في أمريكا الجنوبية والوسطى حيث أن حدوثه آخذٌ بالتراجع. وتكون الإصابة محصورة في الجلد، حيث تكون الآفات البدئية عبارة عن خُطاطات متقشرة وبقع متغايرة الصباغ. بينما تكون الآفات المتأخرة ناقصة الصباغ ومشوهة غالباً.

- *البيجل:* البيجل هو الاسم الشرق أوسطي لمرض الزهري (السفلس) غير التناسلي، وله توزع جغرافي بقعي جنوب الصحراء الإفريقية والشرق الأوسط وآسيا الوسطى وأستراليا، وقد تم القضاء عليه في أوروبا الشرقية. الطريق الأكثر شيوعاً لحدوث الانتقال هو من خلال فم الأم أو الطفل، والآفة المخاطية البدئية نادراً ما تكون مرئية. الآفات البدئية والمتأخرة تشبه تلك الموجودة في السفلس الثانوي والثالثي (**الفصل 13**) ولكن الإصابة القلبية الوعائية العصبية نادرة الحدوث.

القرحة الاستوائية *Tropical ulcer*

تحدث بسبب العدوى الجرثومية التآزرية المتواسطة بالمغزلية (المُقرّحة اللاهوائية) واللولبية الفنسانية. وهي شائعة الحدوث في المناطق الحارّة والرطبة. المكان الأكثر شيوعاً للإصابة بالقرحة هو أسفل الساقين؛ حيث تتطور بشكل خُطاطة تتحول سريعاً إلى قرحة واضحة الحدود ومؤلمة.

وقاعدة القرحة يحدث فيها قشور كريهة الرائحة. المعالجة بالبنسيللين والمترونيدازول تكون مفيدة في المراحل الباكرة، بالإضافة للراحة ورفع الساقين واستخدام الضمادات، التي تُعد من أساسيات المعالجة.

i 11.39 تشخيص وعلاج الداء العليقي والبينتا والبيجل bejel

التشخيص في المراحل الباكرة

- الكشف عن وجود اللولبيات في إفرازات الآفات بواسطة المجهر ذو الحقل المظلم

تشخيص المراحل الكامنة والمبكرة

- إيجابية الاختبارات المصلية كما في مرض السفلس (انظر **الإطار 13.8**)

العلاج في جميع المراحل

- حقنة عضلية واحدة حاوية على 1,2 غ بنسيللين مديد التأثير، على سبيل المثال: benzathine benzylpencillin

قرحة بورولي Buruli ulcer

تحدث هذه القرحة بسبب المتفطرة المُقرِّحة، وتنتشر على نطاق واسع في الغابات الاستوائية المطيرة. وفي عام 1999 أظهر مسح أُجري في غانا وجود 6500 حالة، وهنالك ما يقدر بـ 10000 حالة في غرب أفريقيا ككل.

تظهر الآفة البدئية بشكل عقدة صغيرة تحت الجلد في الذراع أو الساق. والتي تتطور لتشكل قرحة سطحية نخرية ذات حواف عميقة غير محددة، وتتمدد بشكل سريع. قد يحدث الشفاء بعد ستة أشهر، ولكن تشكُّل الورم الُحبيبي والتليف الذي يرافقه يسببان تقلصات جلدية وتشوه. يمكن الكشف عن تكتلات العصيات المقاومة للحموضة في أرضية القرحة. يمكن معالجة العدوى بمزيج من الريفامبيسين rifampicin والستربتومايسين streptomycin، ويجب إزالة النسيج المخموج جراحياً. نجحت الحملات الصحية في غانا في التركيز على الاستئصال الباكر للعُقيدات الصغيرة قبل وصولها لمرحلة التقرح.

الأخماج الجرثومية الجهازية

داء البروسيلات Brucellosis

بمعنى آخر: أنه متوطن في الحيوانات، تسببه العصيات سلبية الغرام، الأنواع الأربعة من العصيات التي تصيب الإنسان ومضيفها من الحيوانات هي: البروسيلا المالطية *Brucella melitensis* (الماعز والخراف والجِمال في أوروبا، وبشكلٍ خاصٍ في حوض المتوسط والشرق الأوسط وأفريقيا والهند وآسيا الوسطى وأمريكا الجنوبية)، البروسيلا المُجهِضة *B. abortus*(المواشي بشكلٍ رئيسيٍ في أفريقيا وآسيا وأمريكا الجنوبية)، البروسيلا الخِنزيرية *B. suis* (الخنازير في جنوب آسيا)، البروسيلا الكلبية *B. canis* (الكلاب). تسبب البروسيلا المالطية الإصابات الأكثر شدةً، وتترافق الإصابة بالبروسيلا الخنزيرية مع تشكل الخراجات.

يمكن للحيوانات المخموجة أن تُفرز عُصيات البروسيلا في الحليب لفترات طويلة، وتنتقل العدوى إلى الإنسان من خلال تناول منتجات الألبان الملوثة (خاصةً الحليب غير المبستر) ومن خلال تناول اللحوم النيئة وعبر الفضلات. كما يمكن أن تنتقل العدوى من خلال البول الحيواني والبراز والإفرازات الرحمية عبر تسحجات الجلد، أو من خلال الرذاذ عبر الهواء إلى الجهاز التنفسي والملتحمة.

التظاهرات السريرية

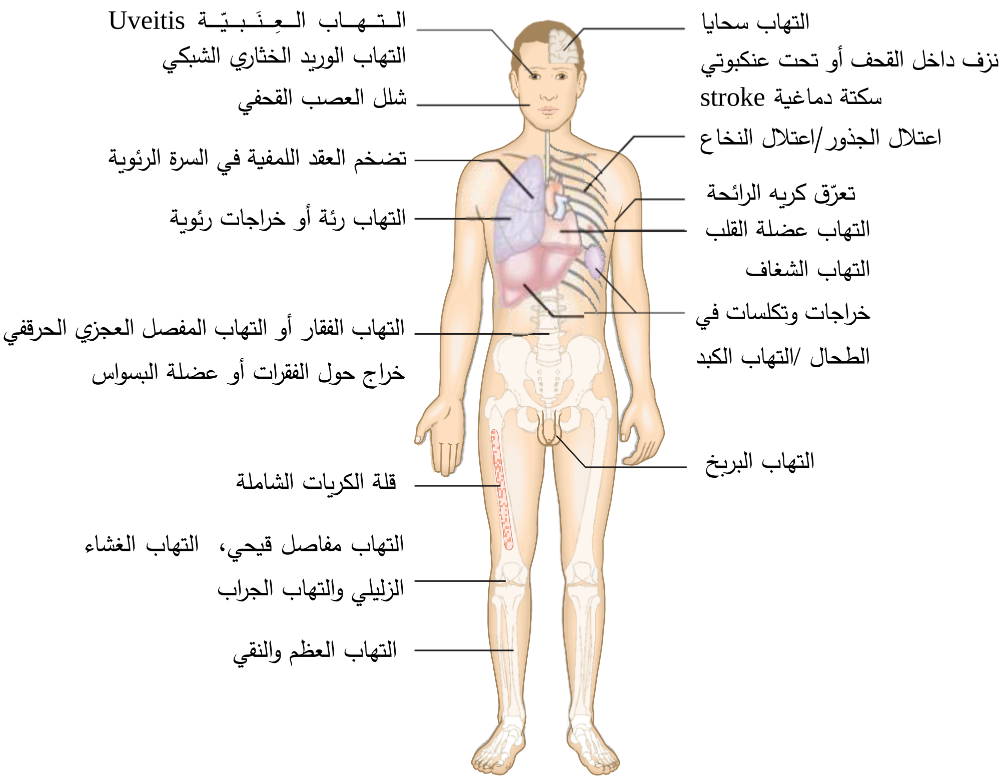
إن عصيات البروسيلا هي كائنات تعيش داخل الخلايا لفترة طويلة في الجهاز الشبكي البطاني، وهو ما يُفسر إزمان المرض وميله إلى النكس حتى بعد المعالجة بمضادات الجراثيم. يتميز المرض الحاد بارتفاع بالحمى المتموجة والخمول والصداع وآلام المفاصل والعضلات وكيس الصفن، وفي بعض يحدث هذيان وألم بطني وإمساك. العلامات الجسمية غير محددة مثل تضخم العقد اللمفية. وتضخم الطحال يُمكن أن يسبب قلة الصفيحات الدموية. إذا تأخر التشخيص والعلاج فمن المحتمل حدوث التهاب موضّع (**الشكل 11.20**) وهو ما يحدث لدى 30% من المرضى.

التشخيص

إن التشخيص الأكيد يعتمد على الزرع الجرثومي. ويكون زرع الدم إيجابياً في 75 – 80% من حالات الإصابة بالبروسيلا المالطية و50% من حالات الإصابة بالبروسيلا المجهضة. وأما زرع نقي العظم فليس روتينياً ولكنه يرفع القيمة التشخيصية إذا تم استخدام المضادات الجرثومية قبل إجراء الزرع. إن نتيجة زرع السائل الدماغي الشوكي CSF تكون إيجابية في 30% من الحالات. يجب إعلام المخبر عند الاشتباه بتشخيص البروسيلا بسبب احتمال انتقال العدوى لعاملي المخبر، كما يجب أن يتم إجراء الزرع بالمستوى المناسب من معايير السلامة الإحيائية. قد تساعد الدراسة المصلية أيضاً في التشخيص، حيث أن وجود ارتفاع في عيار الأجسام المضادة أكثر من 1\320 أو أربعة أضعاف العيار يدعم تشخيص العدوى الحادة. هذا الاختبار يستغرق عادةً عدة أسابيع ليصبح إيجابياً ولكن سيساهم في النهاية في كشف 95% من العدوى الحادة.

التدبير

تُظهر الأمينوغليكوزيدات فعلاً تآزرياً مع التتراسكلينات ضد


التهاب العِنَبيّة Uveitis
التهاب الوريد الخثاري الشبكي
شلل العصب القحفي
تضخم العقد اللمفية في السرة الرئوية
التهاب رئة أو خراجات رئوية
التهاب الفقار أو التهاب المفصل العجزي الحرقفي
خراج حول الفقرات أو عضلة البسواس
قلة الكريات الشاملة
التهاب مفاصل قيحي، التهاب الغشاء
الزليلي والتهاب الجراب
التهاب العظم والنقي
التهاب سحايا
نزف داخل القحف أو تحت عنكبوتي
سكتة دماغية stroke
اعتلال الجذور/اعتلال النخاع
تعرّق كريه الرائحة
التهاب عضلة القلب
التهاب الشغاف
خراجات وتكلسات في
الطحال/ التهاب الكبد
التهاب البربخ

الشكل 11.20 المظاهر السريرية للإصابة بالبروسيلا.

البروسيلا. تم إيجاز الأنظمة العلاجية المتبعة في علاج الأنماط المختلفة من البروسيلا في الإطار 11.40.

الإصابة بالبوريليا Borrelia infections

البوريليا هي جراثيم مسوّطة حلزونية تصيب البشر بعد لدغة القرّاد أو القمل. وهي تسبب مجموعة متنوعة من العدوى البشرية في جميع أنحاء العالم (الإطار 11.41).

داء لايم *Lyme disease*

داء لايم (سُمّي نسبةً إلى بلدة لايم القديمة في كونيكتيكوت في الولايات المتحدة الأمريكية) تسببه بوريلية بورغ دورفيري *B. Burgdorferi*، وتنتشر الإصابة به في الولايات المتحدة الأمريكية وأوروبا وروسيا والصين واليابان وأستراليا. في أوروبا يوجد نوعان إضافيان وهما *B. afzelii* و *B. garinii*. إن مستودع الخمج هو اللبّود القاسي الذي يتغذى على مجموعة متنوعة من الثدييات الكبيرة وخاصةً الغزلان. من الممكن أن تقوم الطيور بنشر اللبّود على مناطق واسعة. يتم انتقال الكائنات الممرضة إلى الإنسان من خلال عضة اللبّود المخموج، حيث أنّ كُلاً من اليرقات والحورائيات واللّبود الناضج بإمكانها أن تنقل العدوى. من الشائع حدوث الإصابة بداء إيرليخ Ehrlichiosis بالمشاركة مع داء لايم. وله شكلان: *Anaplasma phagocytophilum* ونقص تصنع المحببات البشري human granulocytic anaplasmosis (HGA) و *Ehrlichia chaffeensis* وداء الإيرليخية مع إصابة الوحيدات البشري human monocytic ehrlichiosis (HME).

المظاهر السريرية

إن لهذا المرض ثلاثة أطوار، وقد يتوقف تطوره في أيٍّ منها.

- الطور الموضّع المبكر. يتميز بحدوث ارتكاس جلدي حول مكان لداغة القراد تُدعى بالحمامى المهاجرة erythema migrans (الشكل 11.21). في البداية، تظهر بقعة أو حطاطة "عين الثور" بعد 2–30 يوم بعد التعرض للدغة. حيث تتوسع محيطياً مع شفاء مركزي وقد تستمر لعدة أشهر. إن الأشكال اللانموذجية شائعة الحدوث. هذه الآفة ليست واسعة لداء لايم حيث يمكن حدوث آفات

11.40. علاج داء البروسيلات brucellosis

عند البالغين الذين ليس لديهم إصابة موضّعة

- 100 ملغ دوكسيسيكلين Doxycycline فموياً مرتين باليوم لمدة 6 أسابيع بالإضافة إلى 5ملغ/كغ جينتامايسين وريدياً مرة واحدة يومياً لمدة 7 أيام أو:
- 100 ملغ دوكسيسيكلين مرتين يومياً بالإضافة إلى 600-900 ملغ ريفامبيسين rifampicin فموياً مرة واحدة يومياً لمدة 6 أسابيع

عند وجود إصابة عظمية

- 100 ملغ دوكسيسيكلين مرتين يومياً مع 600-900 ملغ ريفامبيسين فموياً مرة واحدة يومياً لمدة 6 أسابيع مع 5 ملغ/كغ جينتامايسين وريدياً مرة واحدة يومياً لمدة 7 أيام. أو:
- 750 ملغ سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin فموياً مرتين باليوم مع 600-900 ملغ ريفامبيسين فموياً مرة واحدة يومياً لمدة 3 أشهر.

داء البروسيلات العصبية

- 100 ملغ دوكسيسيكلين مرتين يومياً مع 600-900 ملغ ريفامبيسين فموياً مرة واحدة يومياً لمدة 6 أسابيع مع 2غ وريدي من السفترياكسون ceftriaxone وريدياً مرتين يومياً حتى يصبح السائل الدماغي الشوكي خالياً من المرض (يجب التأكد من الاستجابة للعلاج لأن الحساسية للسيفالوسبورينات الجيل الثالث تتنوع كثيراً عبر السلالات الجرثومية المختلفة)

التهاب شغاف القلب

- غالباً يحتاج تداخل جراحي بالإضافة إلى:
- 100 ملغ دوكسيسيكلين مرتين يومياً مع 600-900 ملغ ريفامبيسين فموياً مرة واحدة يومياً و5 ملغ/كغ من مستحضر الكوتريموكسازول co-trimoxazole عبر مكونه تريميثوبريم trimethoprim لمدة 6 أشهر مع 5 ملغ/كغ جينتامايسين وريدياً مرة واحدة يومياً لمدة 2-4 أسابيع.

في حالة الحمل

- 600-900 ملغ ريفامبيسين فموياً مرة واحدة يومياً مع 5 ملغ/كغ من التريميثوبريم الموجود في كوتريموكسازول لمدة 4 أسابيع، ولكن يجب الحذر من استخدام هذه الأدوية في الأسبوع الأخير للحمل حيث تسبب إزاحة البيليروبين من الألبومين ويزداد خطر إصابة الجنين باليرقان.

مشابهة بعد لدغة القرّاد. إنّ المظاهر الحادة للمرض والتي تتضمن الحمى والصداع وتضخم العقد اللمفية الناحي قد تتطور مع أو بدون حدوث الحمامى.

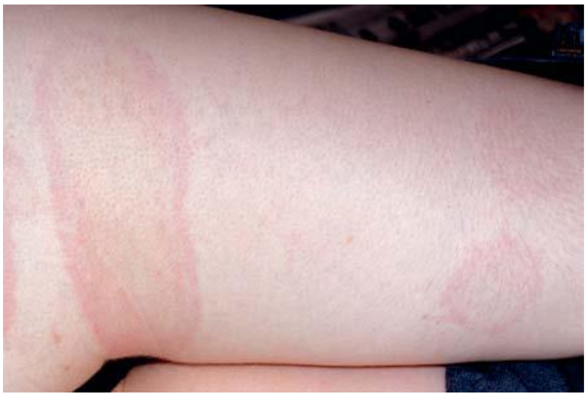
11.41 الأمراض السريرية التي تسببها البوريليا

النوع	الناقل	التوزع الجغرافي
داء لايم		
بوريليا بورغ دورفيري	القرّاد: اللبّود القاسي	شمال وشرق الولايات المتحدة الأمريكية
	اللبّود الهادي	غربي الولايات المتحدة الأمريكية
بوريليا afzelii	اللبّود الخِروَعي	أوروبا
	اللبّود فوقيّ الثلم	آسيا
بوريليا garinii	اللبّود الخِروعي	أوروبا
	اللبّود فوقيّ الثلم	آسيا
الحمى الراجعة المنقولة بالقمل		
البوريليا الراجِعة	قمل الإنسان: قمل جسم الإنسان	حول العالم
الحمى الراجعة المنقولة بالقرّاد		
البوريليا الهرمسية	القرّاد: لادغ الطير الهرمسي	غرب أمريكا الشمالية
البوريليا التوريكاتية	لادغ الطير التوريكاتي	الجنوب الغربي لأمريكا الشمالية وشمال المكسيك
البوريليا الفنزويلية	لادغ الطير الفظ	أمريكا الوسطى وشمالي جنوب أمريكا
البوريليا الإسبانية	لادغ الطير التائه	شبه الجزيرة الايبيرية وشمال غرب أفريقيا
البوريليا crocidurae	لادغ الطير التائه	شمال أفريقيا ومنطقة البحر الأبيض المتوسط
البوريليا الدوتونية	لادغ الطير الموباتي	أفريقيا الوسطى والشرقية والجنوبية
البوريليا الفارسية	لادغ الطير الطولوزاني	الصين الغربية والهند وآسيا الوسطى والشرق الأوسط
البوريليا *atyschewii*	لادغ الطير *artakovskyi*	آسيا الوسطى والشرق الأوسط وطاجاكستان وأوزباكستان

- الطور المنتشر المبكر. يحدث الانتشار عبر الدم واللمف، وقد يترافق مع ارتكاس جهازي وتوعّك وآلام مفصلية وتنتقل الحمامى الهاجرة إلى مناطق أخرى (الشكل 11.21). قد تحدث العدوى العصبية بعد أسابيع

أو أشهر من التعرّض للإصابة. تتضمن المظاهر الشائعة التهاب السحايا اللمفاوي وشلل الأعصاب القحفية (خاصةً شلل العصب الوجهي أحادي أو ثنائي الجانب) أو اعتلال الأعصاب المحيطية. يكون اعتلال الجذور العصبية مؤلماً غالباً، ويظهر بعد عامٍ أو اكثر من حدوث الخمج الأولي. كما يحدث التهاب القلب الذي قد يترافق أحياناً باضطراب توصيل أذيني بطيني، وهو شائع الحدوث في الولايات المتحدة الأمريكية ونادر في أوروبا.

- الطور المتأخر. تتضمن المظاهر المتأخرة لداء لايم التهاب المفاصل والتهاب الأعصاب المتعدد والاعتلال الدماغي، التهاب المفاصل الذي يدوم لفترة طويلة يصيب المفاصل الكبيرة بشكلٍ خاص. كما تسبب إصابة المتن الدماغي اضطرابات عصبية نفسية وهي نادرة الحدوث في المملكة المتحدة. ويعد التهاب جلد الأطراف المزمن المضمّر من الاختلاطات المتأخرة غير الشائعة وتصادف في أوروبا بشكلٍ أكثر شيوعاً من شمال أمريكا. ويحدث أيضاً نقص تصبغ لُطخي عجيني في الأطراف يصبح بعدها الجلد لامعاً وضامراً، تلتبس هذه الآفات بسهولة مع الآفات الوعائية المحيطية. يجب الأخذ بعين الاعتبار الإصابة بداء لايم عند المرضى القادمين من مناطق موبوءة أو لديهم عوامل خطر للإصابة مع حصول شلل في العصب الوجهي.



الشكل 11.21 شرى الحمامى المهاجرة في داء لايم مع وجود آفات جلدية انتقالية ثانوية.

التشخيص

إن تشخيص داء البوريليات سريري غالباً، يكون زرع عينات الخزعات غير متوفر بشكلٍ عام حيث يُعطي نتائج متواضعة وقد يستغرق إجراؤه أكثر من 6 أسابيع. إن تحري وجود أضداد البوريليات يكون سلبياً في الطور المبكر للمرض، لكن حساسية الاختبار ترتفع إلى 90–100% في الطور المتأخر للمرض. اختبار التألق المناعي ELISA قد يعطي إيجابية كاذبة في عدة حالات مثل الإصابة بالملتويات وكثرة الوحيدات الخمجية والتهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحُمامية الجهازية (SLE).

إن اختبار اللطخة المناعية (لطخة ويسترن) هو الأكثر دقة، على الرغم من أنه يتطلب الكثير من الناحية التقنية، إلا أنه يجب استخدامه لتأكيد التشخيص. يمكن إجراء اختبار PCR للتحري عن الحمض النووي الجرثومي من خلال تطبيقه على عينات من الدم والبول والسائل الدماغي الشوكي وخزعات من الجلد والأغشية الزليلية.

التدبير

تقترح الدلائل الحديثة أنه لا يجب معالجة المرضى اللاعرضيين الذين لديهم أجسام مضادة إيجابية. على أية حال فإن وجود الحمامى المهاجرة يتطلب المعالجة دائماً، وذلك لاحتمالية استمرار وجود الجراثيم وتطور المرض حتى بعد شفاء الآفات الجلدية. تتألف المعالجة الأساسية من دوكسيسيكلين doxycycline (200ملغ يومياً) أو أموكسيسيلين amoxicillin (500 ملغ 3 مرات يومياً) بشوط علاجي مدته 14 يوماً. إن 15% من مرضى الطور المبكر يظهر لديهم تفاعل جاريش هيركزايمر بشكلٍ طفيف وذلك خلال 24 ساعة من المعالجة (صفحة 339). بالنسبة للنساء الحوامل أو الأطفال الذين لديهم حساسية للبنسلين أو الأموكسيسيلين والدوكسيسيكلين؛ فيمكن استخدام سيفروكسيم أكزيتيل cefuroxime axetil (500 ملغ مرتين يومياً) أو إريثرومايسين erythromycin (250 ملغ 4 مرات يومياً) لمدة 14 يوم. إن انتشار المرض وحدوث التهاب مفاصل يتطلب المعالجة لمدة لا تقل عن 28 يوماً. قد يستجيب التهاب المفاصل بشكل

بطيء للعلاج، لذا قد يكون من الضروري تكرار الدور العلاجي. يُعالج الداء العصبي ببيتا لاكتام β–lactam حقناً لمدة3–4 أسابيع. وتكون سيفالوسبرينات الجيل الثالث مثل السفترياكسون هي المفضلة في العلاج.

الوقاية

يجب ارتداء الملابس الواقية واستخدام طاردات الحشرات وذلك في المناطق الموبوءة بالقرّاد. بما أن خطر حدوث انتقال البوريليا يكون منخفضاً خلال الساعات القليلة الأولى من تغذية القرّاد على الدم؛ فإنه يُنصح بإزالة القرّاد حالاً. لسوء الحظ إن حوراوات ويرقات القرّاد صغيرة جداً وقد لا تُرى. عندما يكون خطر حدوث الانتقال عالياً فإن إعطاء جرعة وحيدة من الدوكسيسيكلين 200 ملغ خلال 72 ساعة من التعرّض للدغة القرّاد يمنع حدوث الحمامى المهاجرة.

الحمّى الراجعة المنقولة بالقمل *Louse-borne relapsing fever*

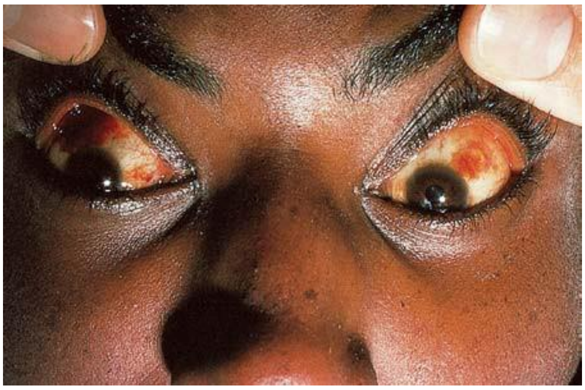
يسبب قمل الجسم البشري (*Pediculus humanus* قمل الإنسان) الحكّة. يتم تحرر البوريلية الراجعية من القمل المخموج بعد تعرّضه للسحق أثناء الحك، والذي من خلاله أيضاً تدخل البوريلية داخل الجلد. يحدث هذا المرض في جميع أنحاء العالم، وغالباً ما يُشاهد مع الحمى الراجعة الوبائية في وسط وشرق أفريقيا وفي أمريكا الجنوبية. تتضاعف البوريلية في الدم حيث تكون متوافرة بكثرة في أطوار الحمى، وتغزو معظم الأنسجة خاصةً الكبد والطحال والسحايا.

المظاهر السريرية

البداية تكون بحدوث حمى مفاجئة، حيث ترتفع درجة حرارة المصاب إلى 39.5–40.5 درجة مئوية، وتترافق مع عدم انتظام دقات القلب والصداع وآلام معممة واحتقان الملتحمة (**الشكل 11.22**) والإصابة بالهربس الشفوي. تترافق قلة الصفيحات بحدوث طفح جلدي بُقعي ورُعاف، ومن الشائع حدوث ضخامة كبد وطحال مترافقة مع اليرقان وارتفاع ناقلات الأمين مع تقدم المرض. كما قد يحدث نزف حاد معوي ومصلي وهذيان وحالة سحائية. تنتهي الحمى بحدوث نوبة بين اليوم الرابع والعاشر، تترافق غالباً بتعرّق غزير وانخفاض ضغط الدم وفشل الدورة الدموية والقلب. قد لا يكون هناك مزيد من الحمى، ولكن تحدث لدى نسبة من المرضى انتكاسة واحدة أو أكثر بعد فترة حمى حوالي 7 أيام، وعادةً ما تكون الانتكاسات أقصر وأخفّ وطأةً. يصل معدل الوفيات في حالة عدم وجود علاج محدد إلى 40%، خاصةً بين كبار السن ومرضى سوء التغذية.

الاستقصاءات والتدبير

يكشف الفحص المجهري بالمجهر الضوئي ذو القعر المظلم للفيلم المصبوغ بصبغة رايت غيمزا وجود الكائنات الدقيقة في دم مأخوذ من مريضٍ محموم. تهدف المعالجة إلى القضاء على الكائنات الممرضة ومنع حدوث الانتكاسات، مع التقليل من شدة حدوث تفاعل جاريش هيركزايمر JHR الذي يتبع العلاج الكيميائي الناجح. العلاج الأكثر أماناً هو إعطاء 300 ملغ بروكائين بنسيلين بالحقن العضلي، متبوعاً ب 0.5 غرام تتراسيكلين في اليوم التالي. إن التتراسيكلين فعّال لوحده ويمنع حدوث الانتكاسات ولكنه قد يؤدي إلى حدوث رد فعل أسوأ. يمكن استبدال التتراسيكلين بإعطاء 200 ملغ دوكسيسيكلين مرة واحدة فموياً حيث يُفيد في علاج التيفوس والتي غالباً ما ترافق أوبئة الحمى الانتكاسية. من الأفضل مراقبة تفاعل جاريش هيركزايمر في وحدة العناية المركزة مع خبير التمريض والعناية الطبية. يجب إزالة القمل من المريض والملابس وجميع الأشياء المتصلة به، كما هو الحال في التيفوس الوبائي.



الشكل 11.22 الحمى الراجعة المنقولة بالقمل. احتقان الملتحمة.

الحمى الراجعة المنقولة بالقرّاد *Tick-borne relapsing fever*

ينقل القرّاد الطري (لادغ الطير) البوريلية الدوتونية (وأنواع أخرى من البوريليات) عبر لعابه وذلك أثناء تغذيته على المضيف. الناس المعرضون للخطر هم الذين ينامون في البيوت الطينية، حيث يختبئ القرّاد في الشقوق أثناء النهار ويتغذى على البشر أثناء الليل. تعد القوارض الثوي الخازن في جميع أنحاء العالم عدا شرق أفريقيا حيث يكون الثوي الخازن هو الإنسان. المظاهر السريرية هي نفسها المشاهدة في الحمى المنقولة بالقمل، ولكن يمكن الكشف عن الكائنات الدقيقة بالمجهر الضوئي ذو القعر المظلم في عدد أقل من المرضى. تكون المعالجة إما بإعطاء 500 ملغ تتراسيكلين 4 مرات يومياً، أو بإعطاء 500 ملغ اريثرومايسين 4 مرات يومياً، وذلك لمدة 7 أيام (بسبب معدل الانتكاس الأعلى من الحمى الناكسة المنقولة بالقمل).

داء البريميات Leptospirosis

علم الأحياء المجهري والوبائيات

إن داء البريميات هو أحد أكثر الأمراض حيوانية المنشأ شيوعاً، تفضل المناخ الاستوائي والفيضانات أثناء الرياح الموسمية ولكنها تحدث في جميع أنحاء العالم. البريميات هي جراثيم ملتفة بشدة شبيهة بالخيط ومتحركة يبلغ طولها 5–7 ميكرومتر، وكل من نهايتي الجرثوم تلتف بشكل خطّاف. البريمية الاستفهامية *Leptospira interrogans* مُمرِضة للإنسان، يمكن تقسيم جنسها إلى أكثر من 200 ضرب مصلي (نوع فرعي) تنتمي إلى 23 زمرة مصلية.

يبدو أن داء البريميات منتشر في كل مكان في الحياة البرية وفي العديد من الحيوانات الأليفة. تتواجد البريميات بشكل دائم في الأنابيب المعوجّة في الكلية وتُطرح في البول بأعداد هائلة، لكن الإصابة تكون لا عَرَضية في المضيف. القوارض هي الحيوانات المضيفة الأكثر شيوعاً، خاصةً الجرذان (الجرذ النرويجي).

هناك مجموعات مصلية خاصة من البريميات تتواجد في حيوانات مضيفة نوعية، فالبريمية اليرقانية النزفية *ictero-L. haemorrhagiae* هي الطفيلي الكلاسيكي للجرذان، والبريمية الهاجرة *L. canicola* للكلاب. مع ذلك هنالك تداخلٌ كبير في ارتباطات المجموعة المصلية المضيفة. يمكن للبريميات أن تدخل مضيفها الإنساني من خلال الجلد أو الأغشية المخاطية، ويسهل من دخولها وجود الجروح والتسحجات، ويؤدي الغمر المطول بالمياه الملوثة إلى حدوث الغزو، حيث يمكن لها أن تعيش في الماء لأشهر. وإن داء البريميات شائع في المناطق المدارية وأيضاً لدى عشاق رياضات المياه العذبة.

المظاهر السريرية

بعد تجرثم الدم لفترة وجيزة نسبياً، تتوزع الجراثيم الغازية في جميع أنحاء الجسم خاصةً في الكليتين والكبد والسحايا والدماغ. تتراوح فترة الحضانة وسطياً بين أسبوع لأسبوعين. يمكن تمييز أربع متلازمات سريرية رئيسية ومظاهر سريرية تتضمن عدة أعضاء جهازية مختلفة (الشكل 11.23).

داء البريميات المجرثم للدم *Bacteraemic leptospirosis*

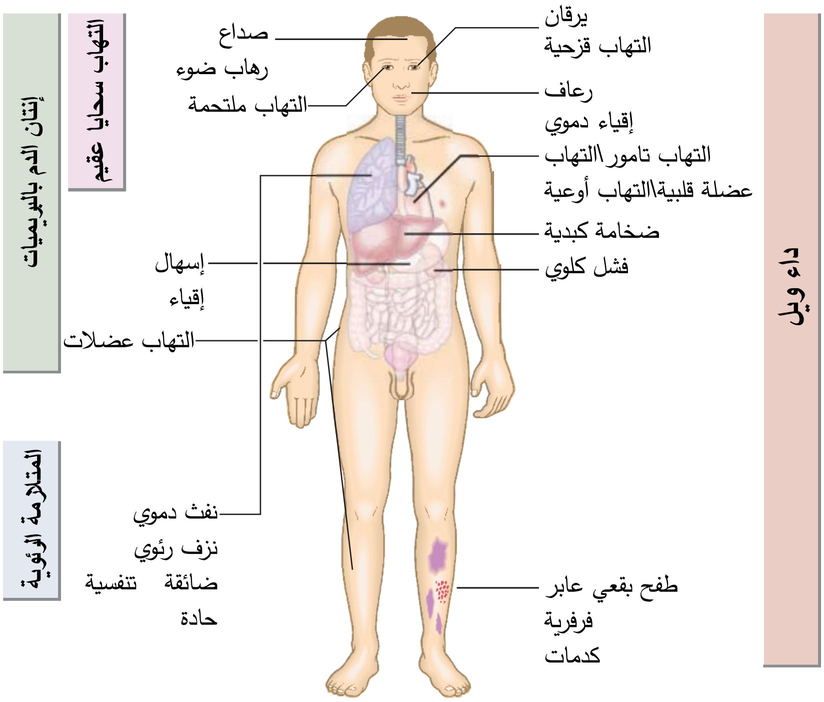
يسبب تجرثم الدم بأية مجموعة مصلية حدوث مرض غير نوعي مترافق مع حمى عالية وضعف وألم عضلي ومضض (خاصةً في الربلة والظهر) وصداع شديد ورهاب الضوء، وإسهال وإقياء أحياناً. احتقان الملتحمة ونزف تحت الملتحمة هو العلامة الفيزيائية الوحيدة الملاحظة. ينتهي المرض بعد حوالي أسبوع أو يتحول إلى أحد الأشكال الأخرى للخمج.

التهاب السحايا العقيم *Aseptic meningitis*

يترافق بشكل رئيسي مع البريمية الهاجرة، ومن الصعب جداً تمييزه عن التهاب السحايا الفيروسي. قد تكون الملتحمة محتقنة ولكن لا توجد علامات مميزة أخرى. تُظهِر الموجودات المخبرية كثرة العدلات ومستويات LFTs غير طبيعية، وأحياناً يظهر في البول الألبومين والأسطوانات.

داء البريميات اليرقاني (داء ويل Lcteric leptospirosis (weills disease):

تؤدي الإصابة العرضية إلى الإصابة باليرقان الشديد بنسبة أقل من 10%، يتميز بوجود حمى ويرقان ونزف وإصابة كلوية


يرقان
التهاب قزحية
رعاف
إقياء دموي
التهاب تامور/التهاب عضلة قلبية/التهاب أوعية
ضخامة كبدية
فشل كلوي
طفح بقعي عابر
فرفرية
كدمات
داء ويل
صداع
رهاب ضوء
التهاب ملتحمة
إسهال
إقياء
التهاب عضلات
نفث دموي
نزف رئوي
ضائقة تنفسية حادة
التهاب سحايا عقيم
إنتان الدم بالبريميات
المتلازمة الرئوية

الشكل 11.23 **المتلازمات السريرية الرئيسية لداء البريميات.**

حادة واحتقان في الملتحمة. قد تحدث إصابة جلدية أيضاً حيث يصاب المريض بطفح جلدي بقعي أو فرفريات وكدمات تنتشر بمساحات واسعة من الجسم وتعتبر هذه السمة مميزة. وقد يحدث رعاف أو إقياء دموي أو تغوط زفتي أو نزف جنبي أو تاموري أو نزف تحت عنكبوتي في الحالات الشديدة، ربما يؤدي تنشيط الخلايا البطانية إلى زيادة التصاق الصفيحات وبالتالي قلّة في عددها ويحدث ذلك بنسبة 50% من الحالات.

وقد يحدث يرقان شديد وضخامة كبدية بشكل شائع ، إلا أنه من النادر أن يحدث فشل كبدي أو اعتلال دماغي كبدي وتنتج الإصابة الكلوية الحادة بشكل أساسي عن نقص التروية الكلوية والنخر الأنبوبي الحاد. وتتظاهر على شكل شح بول أو انقطاع بول، مع وجود ألبومين ودم واسطوانات في البول. وقد يترافق داء البريميات اليرقاني (داء ويل) مع التهاب عضلة القلب والتهاب في الدماغ والتهاب السحايا العقيم وقد تتظاهر التهابات القزحية وقرنية العين بعد أشهر من الشفاء السريري الظاهري.

المتلازمة الرئوية Pulmonary syndrome

تمّ التعرف على هذه المتلازمة منذ فترة طويلة في الشرق الأقصى أثناء تفشي داء البريميات في نيكاراغوا. تتميز بنفث دموي وارتشاحات رئوية بقعية على أشعة الصدر وقصور تنفسي وقد يحصل تكثف رئوي شديد ثنائي الجانب مع متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS مع قصور أعضاء متعدد وهنا نكون الوفيات عالية (فوق الـ 50%).

التشخيص Diagnosis

تترافق الأخماج الشديدة مع كثرة كريات بيضاء وقلة صفيحات وارتفاع مستويات الكرياتينين كيناز في الدم. وفي حال حصول اليرقان يصادف التهاب الكبد وتطاول بزمن البروترمبين PT. وفي حال الإصابة السحائية (التهاب السحايا بالبريميات) يظهر تحليل السائل الدماغي الشوكي CSF استجابة خلوية متغيرة وزيادة في مستويات البروتين بينما يكون السكر طبيعي، وتكون الإصابة الكلوية الحادة الناجمة عن التهاب كلية خلالي شائعة.

ومن التشاخيص التفريقية الهامة التي يجب أخذها بعين الاعتبار في المناطق الاستوائية: حمى الضنك والملاريا والتيفوئيد والتيفوس وفيروس الهانتا.

ويعتمد التشخيص النهائي لداء البريميات على عزل الكائن الحي أو إجراء اختبارات مصلية أو كشف الـ DNA الخاص بالبريمية، ومع ذلك كلّه قد لا تكون هذه الاختبارات كافية

لوضع التشخيص أو تأكيده.

- تكون نتائج الزرع إيجابية إذا أخذت قبل اليوم العاشر من تظاهر المرض، وتحتاج إلى أوساط خاصة وتحتاج إلى عدة أسابيع كي تظهر نتائجها.
- تظهر البريميات في البول خلال الأسبوع الثاني من المرض وقد يحصل شفاء عفوي عند الأشخاص غير المعالجين بعد عدة أشهر.
- تعتبر الاختبارات المصلية مشخِّصة إذا تمّ إثبات الانقلاب المصلي أو زيادة عيار الأضداد بمقدار أربعة أضعاف. ويعد اختبار التراص المجهري (MAT) هو الاختبار المختار ويمكن أن يصبح إيجابياً بنهاية الأسبوع الأول، إلا أن تقنيات الـ ELISA وأضداد الـ IgM والفلورة المناعية هي الأسهل في الإجراء. وتعتبر اختبارات الكروماتوغرافيا المناعية Immunochromatographic هي الأسرع، لكن حساسيتها الجيدة بتشخيص المرض تكون في الأسبوع الأول فقط.
- من الممكن أن نكشف عن الحمض النووي الـ DNA للبريميات بالدم عبر تفاعل البولميراز المتسلسل PCR في المراحل الباكرة من المرض، ابتداءً من اليوم الثامن وإلى عدة شهور بعد ذلك في البول.

الوقاية والتدبير *Management and prevention*

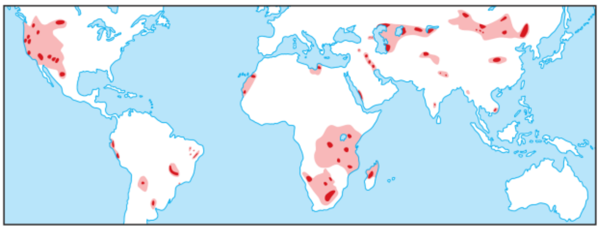
يجب الاهتمام بوظائف الكلية والنقل السريع للدم عند الحاجة (بعد حصول النزف) لأنهما السببان الأكثر إحداثاً للوفاة، قد تكون الإصابة الكلوية قابلة للعكس عند تقديم العلاج الصحيح مثل الغسيل الكلوي. معظم الإنتانات تشفى عفوياً، وقد يكون العلاج بالدوكسيسايكلينdoxycycline الفموي (بجرعة 100 ملغ مرتين باليوم لمدة أسبوع واحد) أو البنسلين الوريدي (بجرعة 900 ملغ ولأربع مرات يومياً لمدة أسبوع واحد) فعالاً للقضاء على الخمج، لكن هذا العلاج لا يمنع بالضرورة تطور الفشل الكلوي. إن حقن السفترياكسون (بجرعة 1 غرام يومياً) له نفس فعالية البنسلين.

قد يحدث تفاعل جاريش هيركس هايمر JHR في هذا السياق لكنه خفيف عادةً، وتعالج التهابات القزحية بمجموعة مضادات حيوية جهازية مع ستيروئيدات موضعية بينما لا يكون للعلاج الروتيني بالستيروئيدات دور في تدبير داء البريميات. وقد أظهرت التجارب التي أجريت على بعض العساكر أنه يمكن الوقاية من الإصابة بالبريمية من النمط L.interrogans عن طريق تناول الدوكسيسايكلين doxycycline بجرعة 200 ملغ أسبوعياً.

الطاعون Plague

تسببه جرثومة اليرسينية الطاعونية Yersinia pestis وهي عصية صغيرة سلبية الغرام، تنتشر بين القوارض بواسطة براغيثها فإذا أصيبت هذه القوارض بهذه العصيّة وعضّت أحداً من البشر فإنها يمكن أن تنقل العدوى إليهم ولا سيما الصيادين لأنهم يتعاملون مع القوارض بشكل مباشر. وفي المراحل النهائية من الإصابة قد يصبح المريض منتجاً للقشع الذي يحوي على العامل المسبب مما يؤدي إلى انتشار الإصابة بين البشر عن طريق الرذاذ مسببة الطاعون الرئوي "Pneumonic plague".

لقد حدثت أوبئة الطاعون منذ العصور القديمة "الموت الأسود" ويقال أنّ أول علامة على الطاعون هي موت الفئران، وتنتشر الإصابة بالطاعون على نطاق واسع في جميع أنحاء العالم بما في ذلك الولايات المتحدة الأمريكية (حيث يتم الإبلاغ عن إصابات بشرية من حوالي عشر دول سنوياً) (انظر الشكل 11.24). وتعتبر اليرسينية الطاعونية سلاح بيولوجي محتمل بسبب انتشاره الشديد وإمكانية إحداثه لجائحات كبيرة ومعدل وفيات مرتفع ناجم عن الطاعون الرئوي بشكل أساسي.



▨ مناطق تنتقل فيها العدوى بشكلٍ قليل أو مُشتبه به 🟥 مناطق تنتقل فيها العدوى بشدة

الشكل 11.24 بؤر انتقال الطاعون.

المظاهر السريرية *Clinical features*

تنتقل العضيات الممرضة عبر الجلد بشكل سريع إلى العقد اللمفية وتحدث استجابة التهابية شديدة وقد تسبب نزوفاً شديدة، وإذا لم تتم السيطرة على المرض قد يحدث خمج دموي وتتطور آفات نخرية أو قيحية نازفة في العديد من الأعضاء، وقد ينتج عن هذه النزوف الواسعة والشديدة شح في البول وصدمة وتخثر منتشر داخل الأوعية DIC. يؤدي استنشاق اليرسينية الطاعونية إلى التهاب أسناخ وتدوم فترة الحضانة 3–6 أيام، وهي أقصر من ذلك في الطاعون الرئوي.

الطاعون الدبيلي Bubonic plague

يعتبر هذا الشكل من الأشكال الأكثر شيوعاً وانتشاراً للمرض، يكون ذو بداية مفاجئة مترافقاً مع صمل وتيبس وحمى شديدة وجفاف في الجلد وصداع شديد يبدأ الألم والتورم في العقد اللمفاوية المصابة، وتعتبر المنطقة الإربية groin هي الموقع الأكثر شيوعاً لبدء المرض. قد تكون بعض الإصابات خفيفة نسبياً والغالبية العظمى من المرضى يحدث لديهم إنتان دموي سريع وشديد وتسرع في النبض وانخفاض بضغط الدم وهذيان. ويصبح الطحال مجسوساً (ضخامة طحالية).

الطاعون الدموي Speticaemic plagu

تحدث الإصابة في هذا النمط من الطاعون بشكل سريع جداً مع معدل وفيات مرتفع (قبل أن تتظاهر الأعراض) وكبار السن هم الأكثر عرضة لهذا النوع من الإصابات، يبدو المريض بحالة سمّية شديدة و تحدث لديه أعراض معدية معوية مثل الغثيان و الإقياء و الإسهال و الآلام البطنية. قد يحدث الـ DIC ويتظاهر بنزوفٍ شديدة من فتحات الجسم مع كدمات. قد يؤدي انخفاض ضغط الدم والصدمة والفشل الكلوي ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة إلى تدهور الحالة العامة للمريض. كما أن حدوث الإصابة السحائية والرئوية والنفث الدموي يمكن أن يسيء إلى الطاعون الدبيلي أو الدموي ويجعل الإصابة أكثر شدة وتعقيداً.

الطاعون الرئوي Pneumonic plague

يصاب المريض بسعال مفاجئ وضيق في التنفس بعد حدوث الإصابة الرئوية البدئية وسرعان ما تؤدي إلى نفث دموي رغوي شديد العدوى، ويصبح المريض مُزرقّاً وتحدث الوفاة. وقد يكشف التصويرالشعاعي على وجود تكثفات رئوية عقيدية ثنائية ويمكن أن تعطي مظهراً شعاعياً يشبه ذلك الذي يحدث في متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS

الاستقصاءات *Investigations*

يمكن عزل العضيات المسببة من الدم أو البلغم أو عبر بزل الدبيلات. والتشخيص الأسرع يتم بتلوين العينات المأخوذة بصبغة غرام Gram stains أو غيمزا Giemsa stains أو وايسون Waysons stains (التي تحتوي على أزرق الميتيلين). وتظهر اليرسينية الطاعونية البقرية على اللطاخة على شكل عصورات (عصويات مكورة) ثنائية القطب تعطي مظهر (safety pin). وقد تكشف التألقات المناعية عن مستضدات خاصة باليرسينية الطاعونية الموجودة في المسحات المأخوذة. ويتم تأكيد التشخيص عن طريق تأكيد الانقلاب المصلي أو عيار مرتفع واحد للأضداد في المصل (128<). ولا يزال دور الـ PCR في تأكيد التشخيص قيد الدراسة. يعتبر الطاعون مرضاً خطيراً ويجب الإبلاغ عنه بموجب اتفاقيات الصادرة عن منظمة الصحة العالمية.

التدبير *Management*

يجب أن يبدأ العلاج فور الاشتباه بالتشخيص حتى قبل إجراء الفحوصات المخبرية. يعتبر الجنتامايسين gentamicin (بجرعة 1ملغ/كغ ثلاث مرات يومياً) أو الستربتومايسين streptomycin (بجرعة 1 غ مرتين يومياً) هو العلاج المفضل. ويعتبر كذلك التتراسكلين tetracycline (بجرعة 500ملغ أربع مرات يومياً) والكلورامفينيكول chloramphenicol (بجرعة 12.5ملغ أربع مرات يومياً) من البدائل الجيدة. وقد تمتلك الفلوروكينولونات fluoroquinolones (سيبروفلوكساسين ciprofloxacin وليفوفلوكساسين livofloxacin) لها نفس الفعالية لكن تجاربها السريرية أقل. وقد يكون العلاج مهماً جداً في حال حدوث فشل دوراني حاد أو تخثر منتشر داخل الأوعية DIC أو نقص في الأكسجة.

الوقاية والسيطرة على الخمج *Prevention and infection:*

يجب السيطرة على الجرذان و البراغيث في المناطق الموبوءة، و تجنب المعاملة مع الحيوانات البرية أو سلخها ، كما يجب عزل المريض خلال الثمانِ و أربعين ساعةً الأولى أو حتى يبدأ التحسن السريري ويجب على المخالطين أو الأشخاص الموجودين بالقرب من المريض ارتداء الأقنعة و القفازات و العباءات لتجنب انتقال العدوى، مع وجوب إعطاء العلاج الوقائي لجميع المخالطين و الذين كانوا على اتصال وثيق بمريض الطاعون الرئوي سواءً كانوا عرضيين أم غير عرضيين وفي هذه الحالات يعطى الدوكسيسيكلين (بجرعة 100ملغ) أو سيبروفلوكساسين (بجرعة 500ملغ مرتين يومياً) لمدة سبعة أيام. ولا تزال اللقاحات الموجهة ضد المستضدات البروتينية V وF1 قيد التطوير.

داء الليستيريات Listeriosis

تعتبر الليستريا المستوحدة عصيّة بيئية إيجابية الغرام يمكن أن تلوث الطعام مثل الخطار النيئة والجبن واللحوم والأسماك غير المطبوخة جيداً وهي تنمو بالتجميد "cold enrichment" بعكس العوامل الممرضة الأخرى. وقد تنتقل إلى الأشخاص المؤهبين مسببةً فاشياتٍ من التهابات المعدة والأمعاء عن طريق الأغذية الملوثة، إلا أن خطورتها تكمن في إحداثها خمجاً أكثر غزواً وخطورةً عند الحوامل والمسنين بأعمار أكبر من 55 سنة والمضعفين مناعياً.

قد تتسبب الليستريا أثناء الحمل –بالإضافة إلى الأعراض الجهازية والآلام العضلية والحمى– بإحداث التهاب مشيمة وسلى وإجهاضات ووفيات أجنّة أو انتقال العدوى إلى حديثي الولادة، كما قد تسبب تجرثم دم بدون أعراض بؤرية والتهاب سحايا عقيم شبيه بالتهاب السحايا الجرثومي إلا أن الغلوكوز في السائل الدماغي الشوكي يكون طبيعياً، وقد يترافق مع زيادة في العدلات أو الخلايا وحيدة النواة فقط. (انظر **الإطار 25.6**).

الاستقصاءات والتدابير *Investigations and management*

يتم وضع التشخيص بناءً على نتائج زرع الدم والسائل الدماغي الشوكي، حيث تنمو العضيات الممرضة بسهولة وسرعة ضمن أوساط الزرع، وتعد المشاركة بين الأموكسيسيللين والبنسيلين الوريدي هي العلاج الأكثر فاعلية، كما يمكن المشاركة بين السلفاميتوكسازول والتريميتوبريم عند الذين يعانون من حساسية للبنسيلينات. لا تعتبر السيفالوسبورينات ذات فائدة مهمة في العلاج نظراً لكون العضيات مقاومة لها ويجب أن توضع هذه المعلومة بعين الاعتبار عند القيام بالعلاج التخبري لالتهاب السحايا، وتُعدّ العناية الجيدة بنظافة الأطعمة وطهيها جيداً قبل تناولها أمراً عندما تكون المرأة حامل، وتُنصح بتجنّب الأطعمة عالية الخطورة مثل الأجبان الطرية.

الحمّيات التيفية ونظيرة التيفية *Typhoid and paratyphoid (entric) feaver*

تنتقل بالطريق الفموي البرازي وتعتبر من الأسباب المهمة والشائعة للحمى في بلاد الهند وشبه الصحراء الإفريقية وأمريكا اللاتينية بينما تكون نادرة نسبياً في البلاد الأخرى. وتعدّ السالمونيلا التيفية ونظيرة التيفية A وB هي العوامل المسببة لها. تتمركز العضيات بعد حدوث الخمج البدئي في الأمعاء الدقيقة بشكل أساسي وتظهر الآفات النموذجية في لطخ باير Peyers patches وتسبب وذماتٍ فيها ثم تقرحات، وقد تشفى هذه الآفات بشكل عفوي. بينما يصبح 5% من المرضى حملة مزمنين (أي أنهم يستمرون في إفراز البكتريا والتسبب بالعدوى لمدة سنة تقريباً) وقد تعيش العضيات في المرارة لعدة أشهر أو سنوات وتنتقل بشكل فردي عبر البراز وبشكلٍ أقل عبر البول.

المظاهر السريرية *Clinical features*

الحمى التيفية Typhoid fever

تم توضيح السمات السريرية في **الإطار 11.42**، وعادةً تكون فترة الحضانة حوالي 10–14 يوماً وقد تكون أطول من ذلك. قد تكون الإصابة مخاتلة في البداية وترتفع الحرارة بشكلٍ تدريجي لمدة أربع أو خمسة أيام مع زلة تنفسية وصداع ونعاس وألم في الأطراف، وقد يُصاب البعض بالإمساك نتيجة الوذمة والضخامة الحاصلة في الأنسجة اللمفية القريبة من الوصل اللفائفي، بينما يكون الإسهال والإقياء من الأعراض البارزة وبشكلٍ مبكّر عند الأطفال، كما يوجد بطء قلبي نسبي بالرغم من ارتفاع الحرارة (افتراق نبضي حروري) بنهاية الأسبوع

الإطار 11.42 التظاهرات السريرية للحمى التيفية

خلال الأسبوع الأول

- حمى
- صداع
- آلام عضلية
- بطء قلب نسبي
- إمساك
- إسهال وإقياء عند الأطفال

بنهاية الأسبوع الأول

- بقع وردية على الجذع
- ضخامة طحالية
- سعال
- انتفاخ في البطن
- إسهال

بنهاية الأسبوع الثاني

- هذيان ثم غيبوبة ثم موت (إذا لم تُعالج)

الإطار 11.43 مضاعفات الحمى التيفية

على مستوى الأمعاء

- انثقاب
- نزف

بؤر إنتانية

- التهاب عظام ومفاصل
- التهاب سحايا
- التهاب مرارة

التظاهرات السمّية

- التهاب عضلة قلبية
- التهاب كلية

الحَمَلة المزمنين

- الحِمل المستمر للعضيات في المرارة.

الأول. قد يظهر طفح جلدي في الجزء العلوي للبطن والظهر على شكل بقع وردية حمراء متناثرة ومرتفعة عن سطح الجلد تَشحُب عند الضغط عليها وعادة تكون أوضح عند ذوي البشرة البيضاء، ويمكن أن يشكو المريض من سعال أو رعاف، ويصبح الطحال مجسوساً في حوالي اليوم السابع إلى العاشر. يتبع الإمساك حدوث إسهال وانتفاخ بطن مع مضض، وقد تترافق الحالة مع التهاب قصبات أو هذيان وقد تكون الحالة العامة للمريض سيئة جداً بنهاية الأسبوع الثاني.

الحمى نظيرة التيفية paratyphoid feaver

تميل لأن تكون أطول في المدة وأخف في الأعراض من الحمى التيفية وتكون غالباً ذات بداية حادة على شكل التهاب أمعاء، قد يكون الطفح الجلدي هنا أوضح والمضاعفات المعوية أقلّ تواتراً.

المضاعفات *complications*

موضحة في **الإطار 11.43**، وتتراوح من نزوف في لويحات باير إلى تقرحها أو انثقابها بنهاية الأسبوع الثاني أو خلال الأسبوع الثالث من الخمج. قد تكون المستويات الطبيعية أو حول الطبيعية من درجات الحرارة أمراً مُطمئناً ومُضلّلاً في بعض الأحيان في التوجه نحو سبب النزف الهضمي. وقد تشمل المضاعفات معظم الأعضاء والأجهزة بسبب حالة تجرثم الدم الحاصلة خلال الأسبوع الأول. وتكون الإصابة العظمية والمفصلية شائعة لا سيما عند الأطفال المصابين بفقر الدم المنجلي.

الاستقصاءات *Investigations*

يكون التشخيص صعباً في الأسبوع الأول من الخمج لأن الأعراض في هذه المرحلة الغازية تكون عبارةً عن أعراض عامة وليست موضّعةً أو بؤريةً أو موجّهةً لإنتانٍ معين، وتترافق عادةً مع قلة كريات بيضاء. يؤكّد التشخيص عبر زرع الدم، وتزيد الزروع المتعددة من دقة النتيجة وغالباً ما يكون زرع البراز إيجابياً في الأسبوعين الثاني والثالث. ويكشف اختبار Widal أضداد المستضدات O و H لكنها ليست ذات حساسية كافية.

التدبير *management*

تُعطى الصادات الحيوية بناءً على نتائج الزروع المخبرية، ويُعدّ الكلورامفينيكول (بجرعة 500 ملغ لأربع مراتٍ يومياً) والأمبيسيلين (بجرعة 750 ملغ لأربع مراتٍ يومياً) والكوتريموكسازول (حبّتان أو ما يعدلهما بالطريق الوريدي) خيارات جيدة إلا أنها تفقد فعاليتها الآن بسبب المقاومة عليها في العديد من دول العالم، ولا سيما الهند وجنوب شرق آسيا.

وتعتبر الفلوروكينولونات هي العلاجات الأفضل (مثل السيبروفلوكساسين بجرعة 500 ملغ مرتين يومياً) في حال إيجابية فحص الناليدكسيك nalidixic acid لكن المقاومة عليها شائعة وخاصة في الهند والمملكة المتّحدة UK. ويمكن

للسيفالوسبورينات واسعة الطيف مثل السفترياكسون والسيفوتاكسيم أن تكون بدائل علاجية مفيدة مع معدل فشل منخفض. ويعد الأزيترومايسين (بجرعة 500 ملغ مرة واحدة يومياً) بديلاً جيداً عند وجود مقاومة على الفلوروكينولونات، لكن يتم التحقق من فعاليته الجيدة في الحالات الشديدة من المرض، كما يجب أن يستمر العلاج مدة أربعة عشر يوماً.

قد تستمر الحمى pyrexia حتى خمسة أيام بعد البدء بالعلاج وحتى لو كان هذا العلاج فعّالاً، ويستمر خطر تطور الحالة للإزمان موجوداً كذلك وتعالج الحالات المزمنة الحاملة للمرض لمدة أربعة أسابيع بالسيبروفلوكساسين، وقد نلجأ لاستخدام أدوية أخرى بديلة ومدة علاج مختلفة تبعاً لنتائج الزرع والتحسس المُجراة. وقد يكون من الضروري كذلك أن نجري استئصالاً للمرارة (لأنها قد تكون مخزناً للعضيات الممرضة كما تحدثنا قبل قليل).

الوقاية *Prevention*

إنّ تحسين الظروف المعيشية وتنظيف المياه وتعقيمها من الأمور الهامّة التي تقلل من حدوث الحمى التفية. كما يجب تلقيح المسافرين إلى البلدان التي تستوطن فيها الأخماج المعوية بأحد لقاحات الحمى التيفية الثلاثة المُتاحة (اثنان منها عبارة عن عضيّات مقتولة ويُعطيان بالحقن والثالث عضيات مُضعَفة ويُعطى فموياً).

التولاريمية *Tularaemia*

تُعدّ التولاريمية مرض حيواني المصدر ينتشر في نصف الكرة الشمالي وينجم عن عصية شديدة الفوعة سلبية الغرام، تنتقل عبر القراد وتُدعى بـ Francisella tularensis. وتعتبر الأرانب البرية والقوارض والكلاب والقطط الأليفة والقراد والبعوض نواقل للمرض، تستقر هذه الجراثيم بعد انتقالها ضمن المبيض عند النساء (وهذا بدوره يضمن انتقالها عبر الأجيال دون الحاجة لوجود حيوان حامل للعدوى)، ومن المحتمل أن تكون سلاح بيولوجي فعّال. وتنتقل العدوى بواسطة مفصليات الأرجل أو عضّات الحيوانات أو عن طريق ملامسة السحجات التي قد توجد على الجلد للأتربة والمياه الملوثة بمفرزات الحيوانات الناقلة.

ويعد النمط الغدي التقرحي Ulceroglandular النمط الأكثر شيوعاً بنسبة تصل إلى 70–80% ويمتاز بوجود تقرحات جلدية واعتلال عقد لمفية موضعية مرافق، وهناك أيضاً الشكل الغدي الصرف Glandular. قد يؤدي استنشاق الرذاذ المخموج إلى الإصابة بالشكل الرئوي للمرض الذي يتظاهر على شكل ذات رئة، ويمكن للملتحمة أيضاً "وبشكلٍ نادر" أن تكون بؤرة دخول وينتج عنها التهاب ملتحمة عُقيدي تقرّحي مع اعتلال عقد لمفية ناحي (الشكل الغدي العيني)، كما تُعدّ التولاريمية التيفية Typhoidal tulaeremia شكلاً نادراً وخطيراً من أشكال الخمج وتترافق مع إسهال وإقياء وضخامة كبدية وطحالية، قد تختلط وتتفاقم بالالتهاب الرئوي والسحائي المرافق.

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

يؤكد التشخيص بواسطة اختبارات التراص بوجود عيار واحد مرتفع (>1:160) أو ارتفاع بمقدار أربعة أضعاف خلال 2–3 أسابيع، والتوافر البكتيري في الآفات ضعيف جداً، ولا تزال طرائق الكشف عن الحمض النووي البكتيري قيد الدراسة.

يعالج المرضى بشوط علاجي من الأمينوغليكوزيدات عن طريق الحقن مدته 10–21 يوماً، أو بالستربتومايسين (بجرعة 7.5–10 ملغ/كغ ثلاث مرات يومياً) أو بالجنتامايسين (بجرعة 1.7ملغ/كغ ثلاث مرات يومياً) ويقدّم الدوكسيسايكلين والسيبروفلوكساسين كبدائل جيدة للعلاج.

الراعوم *Melioidosis*

تسببه Burkholderia pseudomallei، وهي كائن رُمّي يتواجد في التربة والمياه (حقول الأرز) وينتقل عن طريق الاستنشاق أو بالتلقيح inoculation مما يؤدي إلى تجرثم الدم ومن ثم تشكّل خراجات في الرئتين والكبد والطحال ولا سيما عند المرضى المؤهبين مثل مرضى السكري والحصيات الكلوية والتلاسيميا والحروق الشديدة.يشيع هذا المرض بشكل خاص في جنوب شرق آسيا وشمال أستراليا وينجم عنه وفيات كثيرة، وقد يستمر المرض لسنوات أو عقود من الزمن بعد التعرّض الأولي.

المظاهر السريرية *Clinical features*

يعد الالتهاب الرئوي هو التظاهر الأكثر شيوعاً، لكن قد نلاحظ

وجود عقيدات أو خراجات جلدية موضعية أو إنتان دموي sepsis خاصةً عند مرضى السكري. ويمكن أن يوجد إسهال أو ضخامة كبدية أو طحالية. ويظهر على صورة الصدر البسيطة بأشكال تشبه الكهوف السلّية. وقد تحدث خراجات متعددة في الأنسجة تحت الجلد والكبد والطحال والعظام مع فقدان وزن شديد في الحالات المزمنة.

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

يمكن أن تنمو الـ B.pseudomallei على أوساط زرع خاصة مثل الآغار بعد أخذها من القشع أو القيح. وقد تم تطوير اختبار تراص اللاتكس كاختبار تشخيصي سريع في تايلاند، ويعد تفاعل تسلسل البولميراز PCR اختباراً متاحاً أيضاً وكذلك اختبار التراص الدموي غير المباشر يُعدُّ مفيداً للمسافرين، ويكون معظم الناس في المناطق الموبوءة إيجابيي المصل.

يعدّ البدء الفوري بالعلاج التجريبي (التخبّري) منقذاً للحياة في حالة المرض الحاد، حيث يُعطى السيفتازيديم 100 ملغ/كغ (بجرعة 2 غرام ثلاث مرات يومياً) أو الميروبينيم meropenem (بجرعة 0.5-1 غرام ثلاث مرات يومياً) ولمدة 2-3 أسابيع، يتبعه علاج صيانة بالكوتريموكسازول (سلفاميتوكسازول 1600 ملغ بالإضافة إلى تريميتوبريم 320 ملغ مرتين يومياً) أو دوكسيسايكلين 200 ملغ يومياً لمدة 3-6 شهور، بينما تُفرغ الخراجات جراحياً.

الأخماج الشعّيّة Actinomycete infections:

داء النوكارديات *Nocardiosis*

هو خمج غير شائع تسببه جراثيم الشعّية الهوائية الموجودة في التربة، ينتقل للإنسان بالاستنشاق أو الابتلاع أو التلقيح المباشر بالعامل الممرض. يمكن أن يؤدي داء النوكارديات إلى تقرحات أو عقيدات جلدية موضعية في الأطراف السفلية غالباً، وقد يؤدي الخمج المزمن الشديد في البلدان المدارية إلى الإصابة بالورم الفطري الشعّي actinomycetoma الذي قد يصيب الأنسجة الرخوة أو يمتد ليخترق العظام في بعض الأحيان، وينتج الورم الشعّي عن أنواع أخرى من الفطريات الشعّية الهوائية التي تسبب متلازمات سريرية متشابهة فيما بينها. ويُصادف كذلك الورم الفطري بالفطريات الحقيقية eumycetoma نتيجة الإصابة بنمط آخر من الفطور تدعى بالفطور الخيطية filamentous fungi، وتمت مناقشة كلا الحالتين لاحقاً في هذا الفصل. تكون الإصابة الجهازية بالنوكارديا أشيع عند المضعفين مناعياً وقد تسبب أمراضاً قيحية suppurative disease وخراجاتٍ رئوية ودماغية.

تظهر الـ Nocardia spp في الفحص المجهري على شكل عصيات خيطية طويلة ومتفرعة إيجابية الغرام وصامدة للحمض بشكل ضعيف، تنمو بسهولة على أوساط الزرع إلا أنها تتطلب فترة حضانة طويلة.

يُعالج الخمج الجهازي بناءً على نتائج الزرع المخبري واختبارات التحسس ويتطلب العلاج عادةً مشاركة بين الايميبينيم imipenem والسفترياكسون ceftriaxone والأميكاسين amikacin أو الكوتريموكسازول co-trimoxazole ولمدة 6-12 شهراً أو أكثر. ونستخدم الميروبينيم meropenem وتيغيسايكلين tigecycline ولينيزوليد linezolid ومينوسايكلين minocycline في حال المرض الشديد أو حصول عدم تحمّل أو حساسية تجاه الأدوية السابقة. تُعالج الخراجات جراحياً، وتُعالج الإصابة الجلدية موضعياً بدواء وحيد من العلاجات السابقة ولمدة 1-3 أشهر. تمت مناقشة علاج الورم الفطري الشعّي في لاحقاً في هذا الفصل.

Actinomyces spp

هي جراثيم شعّية لا هوائية ومن عناصر النبيت الطبيعي لجوف الفم عادةً وهي قادرة على التسبب بخمج وتقيحات عميقة على مستوى الرأس والعنق (داء الشعيّات العنقي الوجهي cervicofacial actinomycosis) والرئتين (داء الشعيّات الصدري thoracic actinomycosis)، وقد تتسبب بتقيحات حوضية ويزداد حصول ذلك بوجود وسائل منع للحمل داخل الرحم مثل الـ IUCDs. تُظهر التقنيات التشخيصية الحديثة تشارك عدة أنواع من الجراثيم الشعيّة في إحداث الخمج وأكثرها شيوعاً هي الشعيّات الإسرائيلية actinomycosis israelii. يعالج المرض لمستوطن (المزمن) بالبنسيلين penicillin أو الدوكسيسايكلين doxycycline لفتراتٍ طويلة حوالي 6-12 شهراً، بينما قد يستجيب المرض في مراحله

الباكرة على الأشواط العلاجية الأقصر.

الإنتانات الجرثومية المعدية المعوية Gastrointestinal bacterial infections

تم وصف كيفية مقاربة مرضى التهاب المعدة والأمعاء الحاد سابقاً في هذا الفصل.

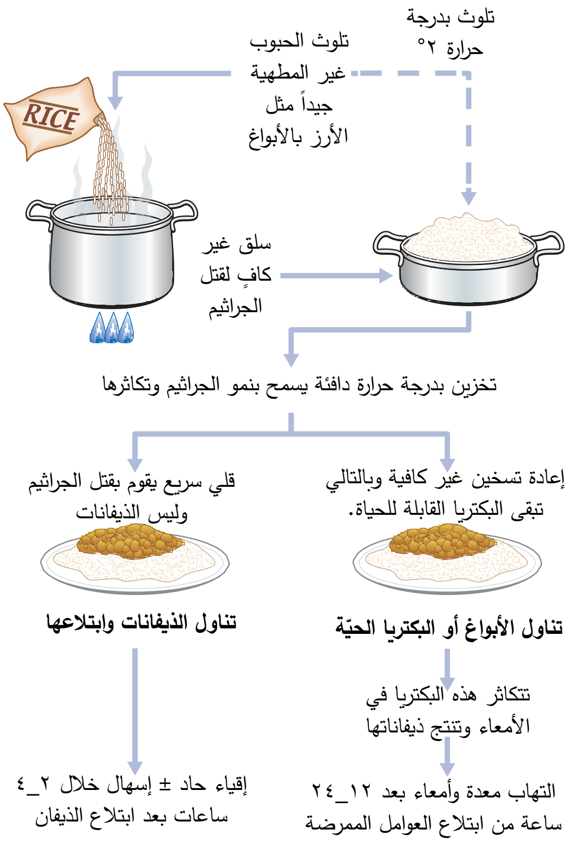
التسمم الغذائي بالمكورات العنقودية Staphylococcal food poisoning

تنتقل العنقوديات المذهّبة Staph. Aureus من خلال أيدي العاملين بالأطعمة والمواد الغذائية إلى منتجات الألبان والأجبان واللحوم المطبوخة، ويزيد التخزين غير الملائم لهذه الأطعمة من نمو الجراثيم وإنتاج ذيفانات ضارّة مقاومة للحرارة تعطي الأعراض غير المرغوبة. يتطور الغثيان والإقياء "قد لا تترافق مع إسهال" خلال 1–6 ساعات من تناول الطعام الملوث، وتُدعى الذيفانات التي تسبب هذه المتلازمة بـ "المستضدات الفائقة super-antigens" وتُحدث ارتفاعاً في الكريات البيضاء على حساب العدلات وقد تكون مضللة سريرياً.

العلاج الأساسي لهذه الحالة هو علاج داعم عبر تعويض السوائل المفقودة وإعطاء مضادات الإقياء، ويجب إجراء زرع وتحسس على الطعام المشتبه بتلوثه بذيفانات هذه الجراثيم وإبلاغ السُلطات العامة في حال كانت هذه الأغذية والمواد تُباع للناس.

التسمم الغذائي بالعصوية الشمعية bacillus cereus food poisoning

يحدث تطور سريع للإقياء "وفي بعض الأحيان يترافق مع الإسهال" خلال عدة ساعات من تناول الأغذية الملوثة بذيفانات العصويات الشمعية المصنَّعة سابقاً والمقاومة للحرارة، وغالباً ما تزول هذه الأعراض في غضون أربع وعشرين ساعة . حيث يُعتبر الأرز المقلي والصلصات مصادر شائعة لانتقال هذه الجراثيم حيث تنمو العضيات المُمرضة وتتكاثر وتُنتج ذيفاناتها أثناء عملية تخزين الأطعمة (انظر الشكل 11.25)، أما في حال تم تناول هذه الأطعمة قبل تكاثر الجرثوم خارجياً (أي أن الجرثوم تكاثر داخل أمعاء الإنسان) فستكون فترة الحضانة أطول وتُقدّر بحوالي 12–24 ساعة وتُعدّ التشنجات العضلية والإسهال المائي هي الأعراض المسيطرة. بالرغم من كون بعض الحالات حادة وشديدة جداً إلا أنها في معظم الأحيان محددة لذاتها ولا تتطلب سوى تعويض دقيق وسريع للسوائل وإبلاغ السلطات العامة عنها.


تلوث بدرجة حرارة ٢°
تلوث الحبوب غير المطهية جيداً مثل الأرز بالأبواغ
RICE
سلق غير كافٍ لقتل الجراثيم
تخزين بدرجة حرارة دافئة يسمح بنمو الجراثيم وتكاثرها
إعادة تسخين غير كافية وبالتالي تبقى البكتريا القابلة للحياة.
قلي سريع يقوم بقتل الجراثيم وليس الذيفانات
تناول الأبواغ أو البكتريا الحيّة
تناول الذيفانات وابتلاعها
تتكاثر هذه البكتريا في الأمعاء وتنتج ذيفاناتها
التهاب معدة وأمعاء بعد ١٢_٢٤ ساعة من ابتلاع العوامل الممرضة
إقياء حاد ± إسهال خلال ٢_٤ ساعات بعد ابتلاع الذيفان

الشكل 11.25 التسمم الغذائي بالعصوية الشمعية.

التسمم الغذائي بالمطثية الحاطمة Clostridium perfringens food poisoning

تنتشر أبواغ المطثيات الحاطمة في أمعاء الحيوانات الكبيرة والتربة، فإذا تم تخزين هذه المنتجات في ظروف لا هوائية (غير مناسبة للتخزين) أو لم تُطهى بشكل جيد فسوف تنتش وتتكاثر أبواغ هذه الكائنات وتُعطي أعداداً كبيرةً منها، وتؤدي إعادة تسخين الطعام الملوث بهذه العضيات إلى إطلاق الذيفان المعوي . ويحدث الإسهال والمغص بعد تناول هذه الأطعمة بفترة 6–12 ساعة إلا أنها محددة لذاتها أيضاً.

قد تحدث الإصابة على شكل فاشيات نتيجة تناول مجموعة كبيرة من الناس لنفس الأغذية وبالتالي سيعانون من نفس الأعراض، وتحدث هذه الفاشيات بشكل تقليدي بعد تناول

الطعام في المدرسة أو المطاعم حيث يتم تقديم وجبات "اللحم المطبوخ" لعددٍ كبيرٍ من الأشخاص.

وقد يحدث التهاب الأمعاء النخري بالمطثية الحاطمة CNE الناجم عن β-toxin وهي إصابة خطيرة ومُميتة في معظم الأحيان، ويزداد حصول التهاب الأمعاء النخري في حال ترافق مع سوء تغذية بروتيني أو تناول مواد تثبط التربسين مثل البطاطا الحلوة أو الإصابة بديدان الأسكاريس .

الخمج بالعطيفة الصائمية Campylobacter jejuni infection

هو خمج حيواني المصدر بشكلٍ أساسي وقد يكون للمياه الملوثة دورٌ في انتقاله، حيث يمكن للعامل الممرض أن يعيش عدة أسابيع في المياه العذبة. ويعد الدجاج واللحم البقري ومنتجات الألبان الملوثة هي أكثر مصادر العدوى شيوعاً، وكانت الجِراء الأليفة في السابق مصدراً معتبراً من مصادر العدوى.

يعتبر الخمج بالعطيفة الصائمية هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المعدة والأمعاء في المملكة المتحدة UK حيث تصل نسبة الحدوث إلى 100000 حالة سنوياً ومعظمها حالات فردية. تبلغ فترة الحضانة 2–5 أيام ويكون البدء على شكل ألم بطني حاد يقلّد ألم التهاب الزائدة الدودية أو غيره من حالات البطن الحادة الجراحية، ومن الأعراض الشائعة أيضاً الغثيان والإقياء والإسهال الذي قد يكون مدمّى في بعض الأحيان. تؤثر العطيفة الصائمية على الشباب البالغين وتشفى بشكلٍ عفوي خلال 5–7 أيام بينما يُطور 10–20% منهم خمجاً مطولاً مما يستدعي علاجهم بالماكروليدات macrolide أو الأزيترومايسين azithromycin وتكون معظم الجراثيم مقاومة على العلاج بالسيبروفلوكساسين ciprofloxacin. و 1% فقط يطورون خمجاً دموياً شديداً وبؤراً إنتانيةً بعيدة. تم ربط العطيفة الصائمية بالإصابة بمتلازمة غيلان باريه Guillain-Barré syndrome والتهاب المفصل الإنتاني التالي للخمج (انظر الفصلين 24 و25).

أخماج السالمونيلا Salmonella spp. Infection:

يمكن أن تسبب السالمونيلا المصلية serovars التهاب معدة وأمعاء (تختلف عن السالمونيلا التيفية ونظيرة التيفية السابق ذكرها في هذا الفصل) ويوجد منها أكثر من 2000 نوع وتنتشر على نطاق واسع في جميع أنواع الحيوانات. وتعد السالمونيلا العاثية المُلهِبة للأمعاء من النمط الرابع Salmonella Enteritidis phage type 4 والسالمونيلا الفأرية Salmonella Typhimurium هي الأنماط الأكثر أهمية في جميع أنحاء العالم، لذلك يجب الموازنة والتدقيق بعناية بين العلاج والآثار الضارة التي قد تنتج عنه والتي يمكن أن تؤثر سلباً وبشكلٍ كبير على نوعية الحياة. قد يكون الأخير مقاوماً للمضادات الحيوية الشائعة الاستخدام مثل سيبروفلوكساسين. بعض السلالات لها علاقة واضحة بأنواع حيوانية معينة، مثل السالمونيلا أريزونا والزواحف الأليفة. تنتقل العدوى عن طريق المياه أو الطعام الملوث، وخاصة الدواجن ومنتجات البيض واللحم البقري المفروم، أو الانتشار المباشر من شخص إلى آخر أو التعامل مع الحيوانات الأليفة الغريبة مثل السمندل أو السحالي أو السلاحف. ينخفض معدل الإصابة بالتهاب السالمونيلا المعوي في المملكة المتحدة بسبب سياسة الإستقاء الصارمة في مخزون الدجاج اللاحم، إلى جانب التطعيم. فترة حضانة التهاب المعدة والأمعاء بالسالمونيلا هي 12–72 ساعة، والسمات الغالبة هي الإسهال، وأحياناً يكون مدمى، وبدايةً قد يتواجد القيء. ما يقارب 5٪ من الحالات تسبب تجرثماً بالدم، ويعتبر داء السلمونيلات الغازي غير التيفي سبباً رئيسياً لتجرثم الدم في جنوب الصحراء الإفريقية. يحدث التهاب المفاصل الارتكاسي (التالي للعدوى) في حوالي 2٪. لا تُوصف المضادات الحيوية في حالة التهاب المعدة والأمعاء بالسالمونيلا غير مصحوب بمضاعفات، ولكن يتم وصفها لعلاج تجرثم الدم، تشتهر السالمونيلا بالعدوى المستمرة ويمكنها الانزراع في الأسطح البطانية مثل الشريان الأبهر المصاب بتصلب الشرايين. معدل الوفيات، كما هو الحال في أشكال التهاب المعدة والأمعاء الأخرى، أعلى عند كبار السن (انظر الإطار 11.12).

عدوى الإِشْريكيَّةُ القولونيَّة Escherichia coli infection

تشكل العديد من الأنماط المصلية للإشريكية القولونية جزءاً من البيئة المكروبية للأمعاء البشرية. يتطلب المرض السريري

إما الاستعمار بسلالة جديدة أو غير معروفة سابقاً، أو اكتساب البكتيريا المستعمرة الحالية لعامل إمراضية معين يجعلها قادرة على الارتباط بالغشاء المخاطي أو إنتاج السموم. يسمح السفر إلى مناطق غير مألوفة من العالم بالاتصال بسلالات مختلفة من الإشريكية القولونية المتوطّنة وتطور إسهال المسافرين. يمكن العثور على سلالات ممرضة للأمعاء في أمعاء الأفراد الأصحاء، وإذا انتقل هؤلاء الأشخاص إلى بيئة جديدة، فقد تظهر الأعراض على الأشخاص ذوي الاتصال المباشر بِهم. ما لا يقل عن خمسة أنماط مرضية سريرية مختلفة للإسهال مرتبطة بسلالات معينة من الإشريكية القولونية مع عوامل فوعة مميزة.

الإشريكية القولونية المنتجة للذيفان المعوي *Enterotoxigenic E. coli*

تعتبر الإشريكية القولونية المنتجة للذيفان المعوي (ETEC) السبب الأكثر شيوعاً لإسهال المسافرين، على الرغم من وجود أسباب أخرى (انظر الإطار 11.20). تنتج الكائنات الحية إما ذيفاناً معوياً عَطوباً بِالحَرارَة أو صامداً بالحرارة، مما يتسبب في إسهال إفرازي واضح وقيء بعد فترة الحضانة لمدة 1–2 أيام. عادة ما يكون المرض خفيفاً ومحدداً لذاته بعد 3–4 أيام. المضادات الحيوية مشكوك في أهميتها.

الإشريكية القولونية المعوية الغازية *Entero-invasive E. coli*

المرض الناجم عن الإشريكية القولونية الغازية (EIEC) يشبه كثيراً زحار الشيغيلا. وهو ناتج عن غزو وتدمير الخلايا المخاطية للقولون، ولا يُنتِج ذيفان معوي، ومن الشائع حدوث إسهال مائي حاد وتشنجات في البطن والقليل من الدم في البراز ونادراً ما تكون الأعراض شديدة بل عادةً ما تكون محددة لذاتها.

الإشريكية القولونية المُمرِضة للأمعاء *Enteropathogenic E. coli*

تعتبر جراثيم الإشريكية القولونية المُمرِضة للأمعاء (EPEC) مهمة جداً في إسهال الرضع. وهي قادرة على الالتصاق بالغشاء المخاطي للأمعاء، مما يؤدي إلى حدوث آفة محددة وهي الالتصاق ومحو الزغابات والتسبب في تدمير الزغيبات وتعطيل قدرتها الطبيعية على الامتصاص. تتنوع الأعراض من إسهال خفيف غير دموي إلى مرض شديد الخطورة، ولكن بدون تجرثم الدم.

الإشريكية القولونية المعوية التراكمية *Entero-aggregative E. coli*

تلتصق سلالات الإشريكية القولونية المعوية التراكمية (EAEC) بالغشاء المخاطي ولكنها تنتج أيضاً سماً معوياً نشطاً موضعياً وإظهار تكدس معين يشبه القرميد المُكدَّس لخلايا زراعة الأنسجة عند النظر إليها بالمجهر. وهي تترافق مع فترات مطولة من الإسهال في الأطفال في جنوب أمريكا وجنوب شرق آسيا والهند.

الإشريكية القولونية المنزفة المعوية *Enterohaemorrhagic E. coli*

يمتلك عدد من الأنماط المصلية المميزة للإشريكية القولونية كلاً من الجينات اللازمة للالتصاق (انظر "EPEC" أعلاه) والبلازميدات التي تشفر ذيفانين معويين متميزين (فيروتوكسين) والتي تتطابق مع الذيفانات التي تنتجها الشيغيلة (سموم الشيغا 1 و2). الإشريكية القولونية O157: H7 ربما تكون من أشهر الأنواع المنتجة لسموم الفيروتوكسين (VTEC) ولكن هناك أنواع أخرى متورطة أيضاً بما في ذلك النوعين O126 و O11. في عام 2011، حدث تفشي للأمراض التي تنقلها الأغذية المرتبطة ببذور الحلبة في ألمانيا وكان بسبب الإشريكية القولونية O104: H4، سلالة EAEC اكتسبت جينات تشفر ذيفان الشيغا a2. على الرغم من أن معدل الإصابة بالإشريكية القولونية المنزفية المعوية (EHEC) أقل بكثير من الإصابة بعدوى العطيفة والسالمونيلا، إلا أنه يتزايد في البلدان النامية، تشكل أمعاء الحيوانات العاشبة مستودعاً للعدوى. وتُعدّ الجرعة المُعديّة منخفضة للغاية (10–100 كائن حي). ومن مصادر الإصابة مياه الصرف الصحي القادمة من أراضي المراعي حيث تحتشد الماشية والتي تستخدم لري محاصيل الخضروات وكذلك الحليب الملوث ومنتجات اللحوم (خاصة الهامبرغر الذي تم طهيه بشكل غير كامل) والخس وأغصان الفجل

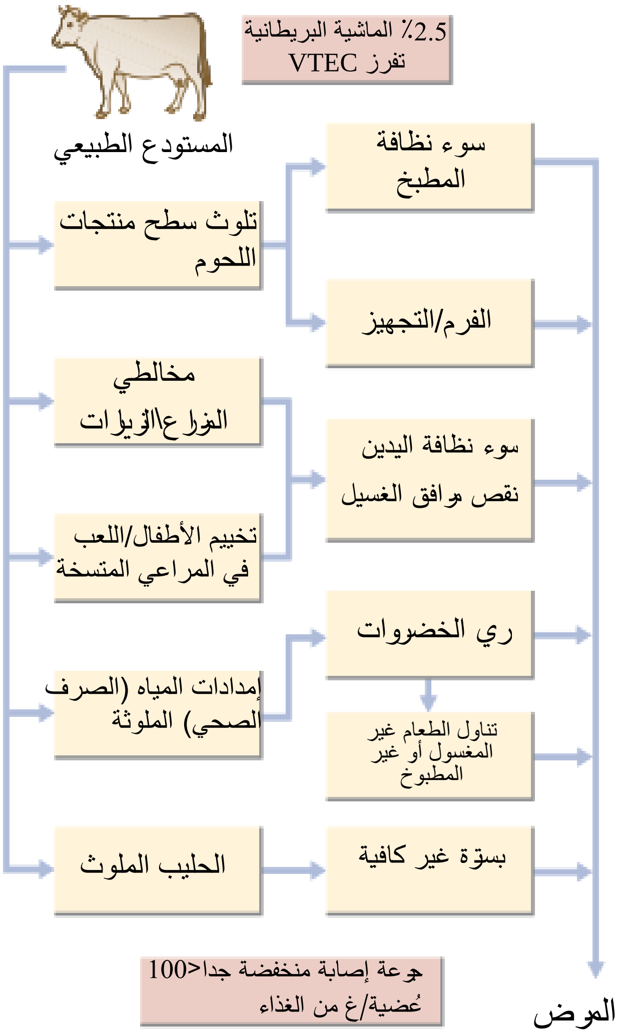
وعصير التفاح (**الشكل 11.26**). تتراوح فترة الحضانة بين 1 و7 أيام. يصبح الإسهال المائي المبدئي ملطخاً بالدم بشكل موحد في 70٪ من الحالات ويترافق مع ألم شديد في البطن، ويكون هناك القليل من الاضطرابات الجهازية أو القيء أو الحمى. للسموم المعوية تأثير موضعي على الأمعاء وتأثير بعيد على أنسجة معينة من الجسم مثل الجهاز الكبيبي والقلب والدماغ. تحدثُ المتلازمة الانحلالية اليوريميائية التي من المحتمل أن تكون مهددة للحياة في 10–15٪ من المصابين بهذه العدوى، والتي تظهر بعد 5–7 أيام من بدء الأعراض. ومن المرجح أن تَحدث في طرفي العمر ومما يُنذِر بحدوثها ارتفاع عدد كريات الدم البيضاء المحيطية خاصة عند الأطفال، عبر العلاج بالمضادات الحيوية. يتم علاج HUS عن طريق غسيل الكلى إذا لزم الأمر ويمكن تجنب ذلك عن طريق فصادة البلازما. يجب تجنب المضادات الحيوية لأنها يمكن أن تحفز إطلاق الذيفانات.

عدوى المطثية العسيرة Clostridium difficile infection

المطثية العسيرة هي السبب الأكثر شيوعاً للإصابة بالإسهال المرتبط بالمضادات الحيوية، وهي تتواجد في كمكون طبيعي في البيئة المكروبية للأمعاء أحياناً. يمكن أن تنتج المطثية العسيرة ذيفانين (B and A) وعادةً ما تتبع عدوى المطثية العسيرة (CDI) العلاج المضاد للميكروبات، والذي يغير تكوين الفلورا المعدية المعوية وقد يؤدي إلى استعمار بكتيريا المطثية العسيرة، إذا تعرض المريض لأبواغ المطثية العسيرة. أنّ السمات السريرية وقابلية انتقال CDI يحددها كل من إنتاج السموم والقدرة على إنتاج أبواغ ثابتة في الظروف البيئية. ظهرت سلالة شديدة الفوعة من المطثية العسيرة، النمط الريبي (027)، والتي تنتج المزيد من الذيفانات ومرض أكثر حدة مقارنةً مع سلالات المطثية العسيرة الأخرى.

المظاهر السريرية *Clinical features*

تتراوح مظاهر المرض من الإسهال إلى التهاب القولون الغشائي الكاذب الذي يهدد الحياة. تحدث حوالي 80 ٪ من الحالات لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً والكثير منهم مُضعفين ولديهم أمراض مُصاحبة. تبدأ الأعراض عادة في الأسبوع الأول من العلاج بالمضادات الحيوية ولكن يمكن أن تحدث في أي وقت حتى 6 أسابيع بعد انتهاء العلاج وغالباً ما تكون البداية مخاتلة، مع آلام أسفل البطن وإسهال قد يصبح غزيراً ومائياً. قد يشبه التظاهر ما يحصل في التهاب القولون التقرحي الحاد مع الإسهال الدموي والحمى والتوسع السام والانثقاب. يظهر العلوص أيضاً في التهاب القولون الغشائي الكاذب.

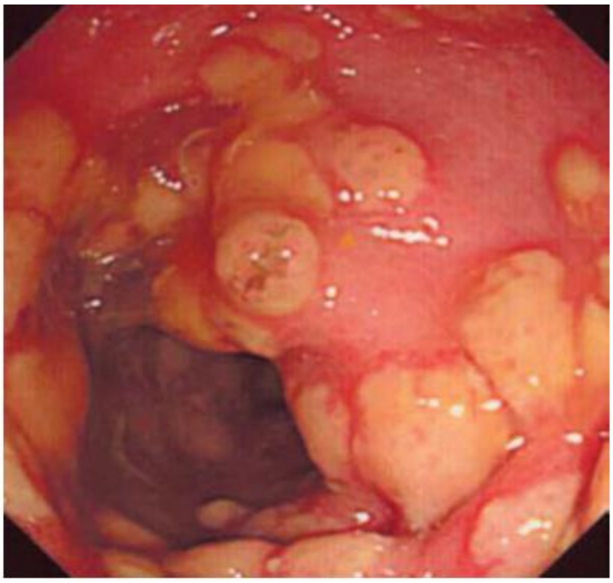

2.5٪ الماشية البريطانية تفرز VTEC
المستودع الطبيعي
سوء نظافة المطبخ
تلوث سطح منتجات اللحوم
الفرم/التجهيز
مخالطي الزراع/الزيارات
سوء نظافة اليدين نقص مرافق الغسيل
تخييم الأطفال/اللعب في المراعي المتسخة
ري الخضروات
إمدادات المياه (الصرف الصحي) الملوثة
تناول الطعام غير المغسول أو غير المطبوخ
الحليب الملوث
بسترة غير كافية
جرعة إصابة منخفضة جدا<100 عُضية/غ من الغذاء
المرض

الشكل 11–26 عدوى الإشريكية القولونية المُذيفنة للخلايا المعوية (*VTEC*).

الاستقصاءات Investigations

يمكن عزل المطثية العسيرة من زراعة البراز في 30٪ من حالات المرضى المصابين بالإسهال المرتبط بالمضادات

الحيوية وأكثر من حالات 90٪ من المصابين بالتهاب القولون الغشائي الكاذب، ولكن أيضاً من 5٪ من البالغين الأصحاء وما يصل إلى 20٪ من المرضى المسنينفي دور الرعاية. لذلك يعتمد تشخيص CDI على اكتشاف الذيفانات A أو B في البراز، الممارسة الحالية في المملكة المتحدة هي فحص براز المرضى الذين يعانون من متلازمة سريرية تتماشى مع الإصابة إما عن طريق الكشف عن إنزيم الغلوتامات ديهيدروجيناز (GDH)، وهو إنزيم ينتجه المطثية العسيرة، أو الكشف عن الحمض النووي للمطثية العسيرة (على سبيل المثال عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل) واذا كان الفحص إيجابياً يتم إجراء مُقَايَسَةُ المُمتَزِّ المَناعِيِّ المُرتَبِط بالإِنزِيم لذيفان المطثية العسيرة ELISA أو يتم إجراء فحص مُقايسة السمية الخلوية عبر زرع الأنسجة. قد تكون مظاهر المستقيم مميزة في التنظير السيني، مع حمامى أو لويحات بيضاء أو غشاء كاذب ملتصق (الشكل 11.27)، أو قد تشبه التهاب القولون التَّقَرُّحِيُّ. في بعض الحالات يبقى المستقيم سليماً ويلاحظ وجود تشوهات في القولون القريب. يحتاج المرضى إلى أشعة سينية للبطن ومنتصب الصدر لاستبعاد الانثقاب أو التوسيع السام، وقد يكون التصوير المقطعي المحوسب CT مفيداً عندما يكون التشخيص موضع شكّ.



الشكل 11.27عدوى المطثية العسيرة. مشهد بمنظار القولون يُظهر العديد من الأغشية الكاذبة المُلتَصِقة على الغشاء المخاطي للقولون

التدبير العلاجي *Management*

يجب إيقاف المضاد الحيوي المؤَهِّب للحالة ويتوجب عزل المريض، يشمل العلاج الداعم السوائل الوريدية وإراحة الأمعاء. يتضمن الخط الأول العلاج بمضادات الميكروبات ميترونيدازول (500 مغ عن طريق الفم 3 مرات يومياً لمدة 10 أيام) أو فانكومايسين (125 مغ عن طريق الفم 4 مرات يومياً لمدة 7–10 أيام)، وعلى الرغم من أن الفانكومايسين أكثر فعالية من الميترونيدازول ضد سلالات المطثية العسيرة شديدة الفوعة (مثل النمط الريبي 027)، فهو أكثر تكلفة وقد يؤدي إلى ظهور مقاومة الفانكومايسين في عُضيات حية أخرى (مثل المكورات المعوية والعنقوديات المُذهبة). ولهذه الأسباب تحتفظ بعض السُلطات الصحية باستخدامه لحالات النَكس (15–30٪ من المرضى)، أو فشل الاستجابة الأولية أو العدوى الشديدة. يرتبط الفيداكسوميسين Fidaxomicin بمعدل انتكاس أقل من الفانكومايسين ولكنه أكثر تكلفة. يتم إعطاء الغلوبولين المناعي و / أو القشرانيات السكرية عن طريق الوريد في بعض الأحيان في الحالات الشديدة أو المعندة على العلاج، يتم استخدام نقل البراز من متبرع سليم بشكل متزايد لتدبير الانتكاسات من خلال استعادة نمط بيئة مكروبية معوية أكثر فائدة. يجب التفكير في التدخل الجراحي مبكراً في الحالات الشديدة.

عدوى اليرسينية القولونية Yersinia enterocolitica infection

اليرسينية القولونية توجد بشكل شائع في لحم الخنزير، وتسبب التهاب معدة وأمعاء خفيف إلى متوسط ويمكن أن تسبب الْتِهابُ العُقَدِ المَسارِيقِيَّة بعد فترة حضانة من 3–7 أيام. تسبب غالباً المرض عند الأطفال ولكن قد يتأثر الكبار أيضاً. يُشفى المرض ببطء، وتشمل المضاعفات التهاب المفاصل الارتكاسي (10–13٪ من الحالات)، والذي قد يكون مستمراً، والتهاب العنبية الأمامي.

الكوليرا Cholera

الكوليرا، التي تسببها ضمة الكوليرا النمط المصلي O1، هي السبب البكتيري الأصلي المُتواسط بالذيفان للإسهال المائي

الحاد. ينشط الذيفان المعوي إنزيم الأدينيل سيكلاز في ظهارة الأمعاء، مما يؤدي إلى إفراز صافي للكلوريد والماء. تحتوي ضمة الكوليرا O1 على نمطين حيويين: النمط الكلاسيكي ونمطEl To ، ولكل منهما نمطين مصليين متميزين (Inaba وOgawa). بعد نشأتها في وادي الجانج، حدثت أوبئة مدمرة بالترافق مع الأعياد الدينية الكبيرة غالباً، وانتشرت الأوبئة في جميع أنحاء العالم. بدأ الوباء السابع بسبب النمط الحيوي El Tor في عام 1961 وانتشر عبر الشرق الأوسط ليصبح مرضاً مستوطناً في إفريقيا، ثم انتشر لاحقاً في جميع أنحاء أمريكا الجنوبية والوسطى. ازداد عدد حالات الإصابة بالكوليرا، مع تفشي المرض في غانا في عام 2014 وتنزانيا في عام 2015. تُتعَبر ضمّة El Tor أكثر مقاومة لمضادات الميكروبات الشائعة الاستخدام مما هو بالنسبة للضّمّة التقليدية، ويسبب حملًا مطولًا في 5٪ من العدوى. كان النمط المصلي غير النموذجي O139، مسؤولاً عن الفاشيات الموضعية في بنغلادش وتنتشر العدوى عن طريق براز أو قيء المرضى الذين يعانون من أعراض أو من عدد أكبر بكثير من الحالات تحت السريرية، وتبقى الجراثيم خامجة لمدة تصل إلى أسبوعين في المياه العذبة و8 أسابيع في المياه المالحة و يتم الانتقال عادة من خلال مياه الشرب الملوثة والمحار والأغذية الملوثة بالذباب أو من خلال أيدي حامليّ المرض.

المظاهر السريرية *Clinical features*

يبدأ الإسهال الحاد فجأةً بدون ألم أو مغص ويتبعه القيء. بعد تفريغ محتويات الأمعاء الطبيعية من البراز بسبب الإسهال، تخرُج مادة "ماء الأرز" النموذجية، والتي تتكون من سائل صافٍ مع بقع من المخاط. تُسبّب الكوليرا التقليدية فقدانًا هائلاً للسوائل والشوارد، مما يؤدي إلى التجفاف الشديد مع معص عضلي. وقد تتطور الصدمة وقلة البول ولكن المدارك الذهنية للمصاب تبقى سليمة. قد تحدث الوفاة من فشل الدورة الدموية الحاد بسرعة ما لم يتم تعويض السوائل والشوارد. ويكون التحسن سريعاً مع العلاج المناسب، إنّ غالبية حالات العدوى تُسبب مرضاً خفيفاً مصحوباً بإسهال طفيف. لكن في بعض الأحيان، يحدث مرض شديد للغاية "الكوليرا المُجففة" والتي تسبب فقدان السوائل في الأمعاء المتوسعة، مما يؤدي إلى وفاة المريض قبل ظهور أعراض الجهاز الهضمي النموذجية. والكوليرا عموماً أكثر خطورة عند الأطفال.

التشخيص والتدبير العلاجي *Diagnosis and management*

التشخيص السريري سهل أثناء انتشار الوباء ولكن خارج ظروف الوباء يجب تأكيد التشخيص جرثومياً. حيث يُظهر الفحص المجهري ذي الساحة المظلمة للبراز حركةً تُعرف بحركة الشهب النموذجية للكوليرا. تسمح مسحة المستقيم أو زراعة البراز بالتشخيص. يجب الإبلاغ عن الكوليرا بموجب اللوائح الصحية الدولية. يُعَدّ الحفاظ على الدورة الدموية عن طريق تعويض الماء والكهارل أمراً بالغ الأهمية (كما تم توضيحه سابقاً في هذا الفصل)، يُعَدّ رينجر لاكتات هو أفضل سائل للتعويض عن طريق الوريد، وعادة ما يتوقف القيء بمجرد إعادة إماهة المريض، ثم يجب إعطاء السوائل عن طريق الفم حتى 500 مل كل ساعة. يؤدي التدخل المبكر باستخدام محاليل معالجة التجفاف عن طريق الفم والتي تتضمن محلول ستارش المقاوم، سواء اعتمدَ أساس الأرز أو الحبوب إلى تقصير مدة الإسهال وتحسين الإنذار. إن ما يوجّه مقدار الإماهة عبر الوريد هو التجفاف الشديد وهذا يتضح من تغير الوعي والثنية الجلدية واللسان شديد الجفاف وانخفاض النبض وضغط الدم أو الحد الأدنى من إنتاج البول. قد يتجاوز إجمالي متطلبات السوائل 50 لتراً خلال فترة تتراوح من 2 إلى 5 أيام. يتم تسهيل ضبط تعويض السوائل بشكل كبير من خلال استخدام 'cholera cot'، الذي يحتوي على ثقب مقوى تحت أرداف المريض مع وضع دلو متدرج تحته. العلاج لمدة ثلاثة أيام بالتتراسيكلين 250 مغ 4 مرات يومياً، أو جرعة واحدة من الدوكسيسيكلين 300 مغ أو سيبروفلوكساسين 1 غرام عند البالغين تقلل من مدة إطراح ضمة الكوليرا ومن الحجم الكلي للسوائل اللازمة للتعويض.

الوقاية *Prevention*

تعتبر النظافة الشخصية الصارمة أمراً حيوياً ويجب أن تأتي مياه الشرب من مواسير نظيفة أو أن يتم غليها، ويجب منع الذباب من الوصول إلى الغذاء، كما يتم استخدام اللقاحات الفموية التي تحتوي على ضمة الكوليرا الميتة مع أو بدون

الوحدة الفرعية B من ذيفان الكوليرا في أماكن محددة. في حالة انتشار الأوبئة تُعدّ التحسينات في الصرف الصحي والحصول على المياه النظيفة والتثقيف العام والتحكم في حركة السكان أمراً حيوياً. يُعدّ التطعيم الشامل بجرعة واحدة مع العلاج بالتتراسيكلين أمراً ذا قيمة، كما أن تطهير المفرزات والملابس المتسخة وغسل اليدين بشكل دقيق من قبل القائمين على الرعاية الطبية يقلل من انتشار المرض.

عدوى الضمة نظيرة الحالة للدم Vibrio parahaemolyticus infection

يُسبب هذا الكائن البحري مرضاً مشابهاً للبكتيريا القولونية المذيفنة للأمعاء (انظر أعلاه)، وهو شائع جداً في الأماكن التي ينتشر فيها تناول المأكولات البحرية النيئة (مثل اليابان). وبعد فترة حضانة تبلغ حوالي 20 ساعة يحدث إسهال شديد ومعص بطني وإقياءات. الأعراض الجهازية كالصداع والحمى أعراض متكررة ولكن المرض محدداً لذاته بعد 4–7 أيام. نادراً ما يحدث مرض إنتاني حاد؛ وفي هذه الحالة، يمكن عزل الضمة نظيرة الحالة للدم باستخدام مزرعة خاصة بالبكتريا المتعايشة بالملح.

الزحار العصوي (داء الشيغيلات) Bacillary dysentery (shigellosis)

الشغيلا هي عصيات سلبية الغرام، ترتبط ارتباطاً وثيقاً بـ E.coli، التي تغزو الغشاء المخاطي للقولون. هناك أربع مجموعات رئيسية: sh.dysenteriae وsh.flexneri و sh.boydii وsh.sonnei . في المناطق الاستوائية عادةً ما يكون سبب الزحار العصوي هو Sh.flexneri، بينما في المملكة المتحدة تحدث معظم الحالات عن طريق Sh.sonnei . غالباً ما تكون الشيغيلا مقاومة للعديد من المضادات الحيوية خاصةً في البلدان الاستوائية. تُصيب العُضيات البشر فقط ويسهل انتشارها بجرعة إصابة منخفضة تبلغ حوالي 10 عضيات حية. قد ينتشر المرض عن طريق الطعام الملوث أو الذباب، ولكن الانتقال من شخص لآخر عن طريق الأيدي غير المغسولة بعد التغوط هو العامل الأكثر أهمية. تحدث الفاشيات في مستشفيات الطب النفسي والمدارس الداخلية وغيرها من المؤسسات المغلقة، والزحار مصاحب دائم للحروب والكوارث الطبيعية التي يكون عواقبها الازدحام وسوء الصرف الصحي وقد تنتشر عدوى الشيغيلا بسرعة بين الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال.

المظاهر السريرية *Clinical features*

تختلف شدة المرض من عدوى Sh.sonnei الخفيفة التي قد لا يتم الكشف عنها إلى عدوى Sh.flexneri الأكثر شدة، في حين أن تلك الناجمة عن Sh.dysenteriae قد تكون خاطفة وتسبب الوفاة في غضون 48 ساعة. في حالة المرض متوسط الشدة، يشكو المريض من الإسهال والآلام البطنية المغصيّة والزحير. تكون كميات البراز قليلة وبعد عدة عمليات إفراغ للأمعاء يحوي البراز على دم وإفرازات قيحية مع القليل من المواد البرازية. تحدث الحمى والتجفاف والضعف مع إيلام القولون، وقد يحدث التهاب المفاصل الارتكاسي أو التهاب قزحية العين أحياناً كاختلاط للزحار العصوي.

الوقاية والتدبير العلاجي *Management and prevention*

تكون المعالجة بإعادة الإماهة فموياً أمَّا إذا كان الإسهال شديداً فمن الضروري تعويض الماء والأملاح المفقودة وريدياً، يتم العلاج بالمضادات الحيوية باستخدام سيبروفلوكساسين (500 مغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام) يعتبر أزيثروميسين وسيفترياكسون بدائل للعلاج، لكن توجد مقاومة لجميع العوامل وخاصة في آسيا، ويجب تجنب استخدام الأدوية المضادة للإسهال. تعدُّ الوقاية من تلوث الطعام والحليب بالمواد البرازية وعزل الحالات المصابة أمر صعباً، ويقتصرُ على فاشيات محددة للمرض، في حين يبقى غسل اليدين أمراً بالغ الأهمية.

عدوى جراثيم الطرق التنفسية Respiratory bacterial infections

معظم هذه العداوى وُصِفَت في الفصل 17.

الدفتريا Diphtheri

تحدث الإصابة بالخناقية الوتدية بشكل أكثر شيوعاً في الجهاز التنفسي العلوي وعادة ما تنتشرغبر القطيرات التنفسية، وقد تأتي العدوى أيضاً كاختلاط للآفات الجلدية خاصةً عند مدمني

الكحول. تظل الكائنات الحية مستقرةً في موقع الإصابة ولكن إطلاق ذيفان خارجي قابل للذوبان هو ما يضرُّ عضلة القلب والجهاز العصبي. تم القضاء على الدفتيريا في أجزاء كثيرة من العالم عن طريق التلقيح الشامل باستخدام الذيفانات الخارجية المعدلة، لكنها تظل محط اهتمام في المناطق التي لم يكتمل فيها التطعيم على سبيل المثال في روسيا وجنوب شرق آسيا. يتم الإبلاغ عن المرض في جميع دول أوروبا وأمريكا الشمالية، وقد تم إصدار إرشادات دولية من قبل منظمة الصحة العالمية تخصُّ تدبير العدوى.

11.4 المظاهر السريرية للدفتريا

العدوى الحادة

- التهاب اللوزتين الغشائي
- أو عدوى بالأنف
- أو عدوى الحنجرة
- أو عدوى الجلد / الجرح / الملتحمة (نادر)

المضاعفات

- انسداد الحنجرة أو شللها
- التهاب عضلة القلب
- الاعتلال العصبي المحيطي

المظاهر السريرية *Clinical features*

متوسط فترة الحضانة هو 2–4 أيام. يبدأ المرض بشكل مخاتل مع التهاب في الحلق (الإطار 11.44). على الرغم من الحمى المعتدلة، عادةً ما يكون هناك تسرع قلب ملحوظ. السمة التشخيصية هي (علامة جلد الشاموا) وهي غشاء مرتفع ذو لون أخضر مائل للرمادي على اللوزتين، وله حافة محددة جيداً وثابت وملتصق، ويُحاط بمنطقة التهاب. قد يكون هناك تورم في الرقبة (عنق الثور) وتضخم رقيق في الغدد اللمفاوية. في أخف أنواع العدوى خاصةً في حالة وجود درجة عالية من المناعة، قد لا يظهر الغشاء ويكون الالتهاب ضئيلاً. في حالة التهاب الأنف الأمامي تُشاهد إفرازات أنفية غالباً ما تكون ملطخة بالدم. أمّا في حالة الخناق الحنجري يشير الصوت الأجش والسعال الحاد إلى انسداد محتمل في الجهاز التنفسي مما يتطلب فتح القصبة الهوائية بشكل عاجل. إذا انتشرت العدوى إلى اللهاة والحنجرة والبلعوم الأنفي فإن المريض يعاني من مرض خطير. وقد تحدث الوفاة جراء فشل الدورة الدموية الحاد خلال الأيام العشرة الأولى. تنشأ المضاعفات المتأخرة نتيجة تأثير الذيفان على القلب أو الجهاز العصبي. حوالي 25 ٪ من الناجين من تسمم الدم المبكر قد يصابون لاحقاً بالتهاب عضلة القلب مع عدم انتظام ضربات القلب أو فشل القلب. وهذا عادةً ما يكون قابلاً للعكس مع عدم وجود ضرر دائم بخلاف حصار القلب في الناجين. تحدث الإصابة العصبية في 75٪ من الحالات. بعد خناق اللوزتين أو البلعوم، وعادةً ما تبدأ بعد 10 أيام من الإصابة مع شلل حنكي. غالباً ما يتبع ذلك شلل في المطابقة، ويتجلى ذلك في صعوبة قراءة الأحرف الصغيرة. قد يلي ذلك التهاب أعصاب معمم مصحوب بضعف وتنميل وذلك في10–14 يوما التالية. عادةً ما يكون الشفاء من التهاب العصب هذا كاملاً في النهاية.

التدبير العلاجي *Management*

يجب أن تُبلَّغ سلطات الصحة العامة بالتشخيص السريري للدفتيريا ويُرسل المريض بشكلٍ عاجلٍ إلى وحدةٍ متخصصة في الأمراض المُعديَّة. يجب أن يبدأ العلاج التجريبي بعد جمع المسحات المناسبة. يتم إنتاج ضِدُّ ذيفان الخناق من مصل حصان مفرط التمنيع. حيث يعمل على تعديل الذّيفان المنتشرفي الدوران ولكن ليس له أي تأثير على الذّيفان المرتبط بالأنسجة، لذلك يجب حقنه في العضل دون انتظار نتيجة مسحة البلعوم. ومع ذلك فإن ردود الفعل تجاه هذا البروتين الغريب تتضمن تفاعل تأقي فوري قاتل و "داء المصل" مع الحمى والشرى وآلام المفاصل، والتي تحدث بعد 7–12 يومًا من الحقن. يجب أخذ قصة دقيقة لحقن سابقة من مصل الحصان أو ردود فعل تحسسية ويجب إعطاء حقنة اختبار صغيرة من المصل قبل نصف ساعة من الجرعة الكاملة لكل مريض. يجب أن يكون محلول الأدرينالين (الإيبنفرين) متاحًا للتعامل مع أي نوع فوري من الاستجابة (0.5–1.0 مل من المحلول ذي التركيز 1/1000عضلياً). كما يتم إعطاء مضادات الهيستامين. في حالة مريض يعاني من مرض

شديد، فإن خطر الإصابة بصدمة الحساسية يفوق الخطر المميت لتسمم الدم الخناقي. تُحقن جرعة تصل إلى 100000 وحدة دولية من الترياق عن طريق الوريد إذا تم تحمل جرعة الاختبار. بالنسبة للأمراض متوسطة الشدة يكفي 16000–40000 وحدة دولية، وللحالات الخفيفة 4000–8000 وحدة دولية، يجب إعطاء البنسلين (1200 مغ 4 مرات يومياً وريدياً) أو أموكسيسيلين (500 مغ 3 مرات يومياً) لمدة أسبوعين للتخلص من C.diphtheriae . يمكن إعطاء الإريثرومايسين للمرضى الذين يعانون من حساسية من البنسلين. بسبب ضعف المناعة بعد العدوى الأولية يجب تحصين جميع المصابين بذوفان الدفتيريا بعد الشفاء. يجب أن يتم عزل المرضى بشكل صارمٍ وأن يرعاهم موظفون لديهم تاريخ تحصين موثق بوضوح حتى تظهر ثلاث مسحات سلبية تفصل بينها 24 ساعة.

الوقاية *Prevention*

يجب إعطاء التحصين الفعال لجميع الأطفال. في حالة حدوث الدفتيريا في مجتمع مغلق يجب إعطاء الإريثرومايسين للمخالطين، وهو أكثر فعالية من البنسلين في القضاء على الجرثوم في الحَمَلَة. يجب أيضاً تحصين جميع المخالطين أو إعطاؤهم جرعة معززة من الذوفان، ويلزم الحصول على جرعات معززة كل 10 سنوات للحفاظ على المناعة.

عدوى المكورات الرئوية Pneumococcal infection

العقدية الرئوية (المكورات الرئوية) هي السبب الرئيسي للالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع على مستوى العالم وأحد الأسباب الرئيسية للوفيات المرتبطة بالعدوى. تسبب بكتيريا العقديات الرئوية بشكل متكرر كل من التهاب الأذن الوسطى والتهاب السحايا والتهاب الجيوب الأنفية. يصاب المرضى العرضيون بتجرثم الدم دون سبب واضح. يكون الافراد عديمي الطحال معرضون لخطر الإصابة بمرض المكورات الرئوية الخاطف مع طفح جلدي فرفري. تم الإبلاغ عن زيادة معدلات مقاومة بكتريا العقديات الرئوية للبنسلين في جميع أنحاء العالم، على الرغم من أنها ما تزال منخفضة في المملكة المتحدة. تتطلب السلالات المقاومة للسيفالوسبورين المسببة لالتهاب السحايا علاجاً بمزيج من السيفالوسبورينات والغليكوببتيدات والريفامبيسين. تتزايد المقاومة للماكروليد أيضاً. كما يتم استخدام الكينولونات الأحدث (مثل الليفوفلوكساسين) ولكن معدلات المقاومة آخذة في الارتفاع. إن تطعيم الرضع بلقاح المكورات الرئوية المقترن بالبروتين يقلل من عدوى بكتيريا المكورات الرئوية عند الرضع وأقاربهم. يتم استخدام لقاح المكورات الرئوية متعدد السكريات في الأفراد المعرضين للإصابة بعدوى العقدية الرئوية وكبار السن، ولكنه يقلل بشكل طفيف من تجرثم الدم بالمكورات الرئوية ولا يمنع الالتهاب الرئوي. كل المرضى عديمي الطحال يجب أن يتلقوا لقاح المكورات الرئوية.

الجمرة الخبيثة Anthrax

الجمرة الخبيثة مرض حيواني المنشأ متوطن في العديد من البلدان. تسبب المرض الإنساني بعد التلقيح بأبواغ عصيات الجمرة الخبيثة. بكتيريا الجمرة الخبيثة هي أول عامل ممرض جرثومي وُصِف لأول مرة من قِبَل كوخ والعامل الممرض النموذجي لـ «بثرات Koch» (انظر **الإطار 6.1**). وهو كائن حي إيجابي الغرام مع بوغ مركزي. يمكن أن تعيش الأبواغ لسنوات في التربة. تنتقل العدوى بشكل شائع من ملامسة الحيوانات وخاصة العواشب. إن سهولة إنتاج جراثيم الجمرة الخبيثة تجعل هذه العدوى مرشحة للحرب البيولوجية أو الإرهاب البيولوجي. تُنتَج بكتيريا الجمرة الخبيثة عدداً من السموم التي تتوسط المظاهر السريرية للمرض.

المظاهر السريرية *Clinical features*

هذه تعتمد على طريق دخول أبواغ الجمرة الخبيثة.

الجمرة الخبيثة الجلدية *Cutaneous anthrax*

ترتبط هذه الآفة الجلدية بالتعرض المهني لأبواغ الجمرة الخبيثة أثناء معالجة الجلود ومنتجات العظام. وهي مسؤولة عن الغالبية العظمى من الحالات السريرية. تعد عدوى الحيوانات مشكلة خطيرة في إفريقيا والهند وباكستان والشرق الأوسط. يتم غرس الأبواغ في الجلد المكشوف، وتتطور الآفة المفردة على شكل حطاطة سريعة التهيج على قاعدة نزفية متوذمة، وتتطور

هذه الآفة إلى خشارة سوداء غامقة. على الرغم من الوذمة الشديدة فإن الألم نادر الحدوث.

الجمرة الخبيثة المعدية المعوية *Gastrointestinal anthrax*

يرتبط ذلك بتناول اللحوم الملوثة حيث يصاب الأعور بالعدوى، مما يؤدي إلى الغثيان والقيء وفقدان الشهية والحمى، ويتبع ذلك بعد 2–3 أيام آلام شديدة في البطن وإسهال دموي، ويمكن أن يتطور تسمم الدم والموت بسرعة بعد ذلك.

الجمرة الخبيثة الاستنشاقية *Inhalational anthrax*

هذا الشكل من المرض نادر للغاية ولكنه مرتبط بالإرهاب البيولوجي. بدون علاج سريع وحاكم منذ بداية الأعراض، فإن معدل الوفيات يصبح 50–90٪. تتطور الحمى وضيق التنفس والسعال والصداع والإنتان خلال 3 إلى 14 يوماً بعد التعرض، وعادةً ما تظهر الأشعة السينية للصدر اتساعاً في المنصف وانصباب جنب دموي وقد يحدث التهاب السحايا.

التدبير العلاجي *Management*

يمكن زراعة بكتيريا الجمرة الخبيثة من مسحات الآفات الجلدية. يمكن علاج الآفات الجلدية بسهولة من خلال العلاج المبكر بالمضادات الحيوية، ويكون العلاج بسيبروفلوكساسين (500 مغ مرتين يومياً) حتى يتم التأكد من الحساسية للبنسلين. يمكن بعد ذلك تغيير النظام إلى بنزيل بنسلين بجرعات تصل إلى 2.4 غ وريدياً 6 مرات يومياً أو فينوكسي ميثيل بنسلين 500–1000 مغ 4 مرات يومياً لمدة 10 أيام. قد تؤدي إضافة أمينوغليكوزيد إلى تحسين منظور المرض الشديد. في ضوء المخاوف المتعلقة بالتعرض الاستنشاقي المصاحب، لا سيما في عصر الإرهاب البيولوجي، تتم إضافة كورس إضافي لمدة شهرين من سيبروفلوكساسين 500 مغ مرتين يومياً أو دوكسيسيكلين 100 مغ مرتين يومياً للقضاء على الجراثيم المستنشقة. يتم علاج الجمرة الخبيثة الاستنشاقية باستخدام سيبروفلوكساسين وكليندامايسين لمدة 14 يوماً على الأقل، يتبعها علاج لاستئصال الأبواغ. يمكن إضافة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد المستضد الواقي للجمرة الخبيثة في حالات العدوى الجهازية. وللوقاية يوصى بالسيبروفلوكساسين (500 مغ مرتين يومياً لمدة شهرين) لأي شخص معرض لخطر كبير لاستنشاق جراثيم الجمرة الخبيثة ويجب أن يتم دمجه مع ثلاث جرعات من لقاح الجمرة الخبيثة المُمتز (AVA).

العداوى الجرثومية مع إصابة الجهاز العصبي Bacterial infections with neurological involvement

تم وصف العداوى التي تصيب الجهاز العصبي المركزي، بما في ذلك التهاب السحايا الجرثومي والتسمم الوشيقي والكزاز، في **الفصل 25**.

العداوى الفطرية Mycobacterial infections

السل Tuberculosis

يعتبر السل غالباً كمرض تنفسي، على الرغم من أنه ليس محصوراً بأي حال من الأحوال وهو موصوف في **الفصل 17**.

الجذام Leprosy

الجذام (مرض هانسن) هو مرض حبيبي مزمن يصيب الجلد والأعصاب وينتج عن المتفطرة الجذامية، وهي متفطرات بطيئة النمو لا يمكن زراعتها في المختبر. يتم تحديد المظاهر السريرية من خلال درجة مناعة المريض الخلوية (CMI) تجاه المتفطرة (**الشكل 11.28**). ينتج الجذام السلي عن المستويات العالية من CMI مع التخلص من عصيات الجذام، بينما يؤدي غياب CMI إلى "الجذام الجذامي". تنشأ المضاعفات بسبب تلف الأعصاب والتفاعلات المناعية وارتشاح العصوية. كثيراً ما يُوصم الأشخاص المصابون بالجذام بالعار، كما أن استخدام كلمة "مجذوم" أمرٌ غير ملائم.

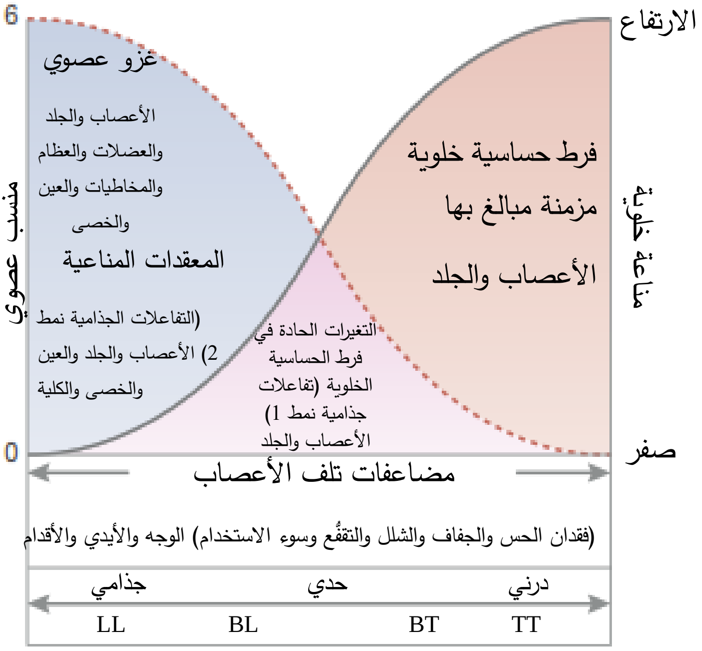
الوبائيات والانتقال *Epidemiology and transmission*

حوالي 4 ملايين شخص مصابون بالجذام ويتم اكتشاف حوالي 750.000 حالة جديدة سنوياً. يعيش حوالي 70 ٪ من مرضى الجذام في العالم في الهند، ويوجد مرض متوطن في البرازيل

وإندونيسيا وموزمبيق ومدغشقر وتنزانيا ونيبال. تحدث العدوى عن طريق الأنف، يليها انتشار دموي في الجلد والأعصاب. فترة الحضانة هي 2–5 سنوات لحالات الجذام الدرني و8–12 سنة لحالات الجذام الجذامي. يبلغ معدل الإصابة بالجذام ذروته في عمر 10–14 سنة، وهو أكثر شيوعاً عند الذكور وفي المخالطين المنزليين لحالات الجذام.

الإمراضية *Pathogenesis*

المتفطرة الجذامية لها توجه لخلايا شوان والبلاعم الجلدية. في الجذام الدرني، تتحكم CMI (المناعة المتواسطة خلوياً) الفعالة في تكاثر العصيات ("قليل العصيات") وشكل الورم الحبيبي الظهاري المتعضي. في الجذام الجذامي يوجد تكاثر عصوي وفير ("متعدد العصيات")، على سبيل المثال في خلايا شوان ومحيط الأعصاب. بين هذين الطرفين هو سلسلة متصلة تختلف من المرضى الذين يعانون من CMI معتدلة (الجذام الدرني الحديّ) إلى المرضى الذين يعانون من استجابة خلوية قليلة (الجُذام الورمِيّ الحديّ)من المرضى الذين يُعانون من CMI مُعتدل (orderline tuberculoidشبه الدرني الحدّيّ) إلى المرضى الذين يُعانون من استجابة خلويّة قليلة (الورم الجذاميّ الحدّيّ borderline lepromatous). تتطوّر التفاعلات المناعية مع تطوّر الاستجابة المناعيّة وتنوّع تحفيز المستضد العصويّ لاسيما في مرضى الجذام الحدّيّ. تُنتج تفاعلات فرط الحساسيّة المُتأخّرة تفاعلات من النمط 1 (الانعكاس reversal)، بينما تُساهم المعقدات المناعية في تفاعلات النمط 2 (الحمامى العقدة الجذامية erythema nodosum leprosum). يمتلك المرضى المُصابون بفيروس نقص المناعة البشريّة HIV/مع الجذام leprosy آفات جلدية نموذجية لكل من الجذام الجذامي والجذام الدرني مع تغيرات نسيجية نموذجية للجذام مع تشكل الحبيبومات ومن المُثير للدهشة، أنّه حتى مع انخفاض تعداد CD4الجائلة في الدم، يُمكن مُلاحظة الجذام السلّي (tuberculoid leprosy) وليس هُناك تحوّل واضح إلى الجذام الورمي (lepromatous leprosy).


6
0
الارتفاع
صفر
منسب عصوي
مناعة خلوية
غزو عصوي
الأعصاب والجلد
والعضلات والعظام
والمخاطيات والعين
والخصى
المعقدات المناعية
(التفاعلات الجذامية نمط 2) الأعصاب والجلد والعين والخصى والكلية
فرط حساسية خلوية
مزمنة مبالغ بها
الأعصاب والجلد
التغيرات الحادة في فرط الحساسية الخلوية (تفاعلات جذامية نمط 1)
الأعصاب والجلد
مضاعفات تلف الأعصاب
(فقدان الحس والجفاف والشلل والتقفُّع وسوء الاستخدام) الوجه والأيدي والأقدام
جذامي
حدي
درني
LL
BL
BT
TT

الشكل 11.28 الجذام: آليات الضرر والأنسجة المتأثرة

الآليات تحت الخط المنقط هي سمة المرض بالقرب من النهاية الخاصة بطيف الجذام الجذامي وتلك الموجودة تحت الخط المستمر هي سمة من سمات الجذام الدرني، حيث تتداخل في المركز وبالإضافة إلى ذلك يهيئ عدم الاستقرار لتفاعلات الجذام من النوع الأول في ذروة المركز لا النمو العصوي ولا المناعة الخلوية تمارس دورها (الجذام الجذامي الحدي=BL/الجذام الدرني الحدي=BT) مُقتبس من *Bryceson ADM, Pfaltzgraff RE. Leprosy, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 1990.*

المظاهر السريريّة

يُبين **الإطار 11، 45** السمات الأساسيّة للجذام. وتمّت مُقارنة أنواع الجذام في **الإطار 11، 46**.

* الجلد. أكثر الآفات الجلدية شيوعًا هي اللطاخات(macules) أو اللويحات (plaques).

المرضى الذين يُعانون من الجذام السلي لديهم عدد قليل من الآفات ناقصة التصبّغ (**الشكل 11، 29 أ**). في الجذام الورميّ تحدث عقيدات حطاطيّة أو ارتشاح منتشر للجلد. حيث أن الآفات المُبكرة غير مُحدّدة بشكلٍ جيّد وتدريجيًّا يُصبح الجلد مرتشحًا وسميكًا وتؤدّي سماكة جلد الوجه إلى السحنة leonine الأسدية المُميّزة (**الشكل 11، 29 ب**).

* فقدان الحس (Anaesthesia): في الآفات الجلديّة، تتلف الألياف العصبية الحسيّة اللاإراديّة الجلدية الصغيرة، مما يتسبّب في فقدان الإحساس الموضعي وفقدان التعرّق. يُمكن

أن يحدث التخدير في توزيع العصب المحيطي الكبير التالف. اعتلال الأعصاب الحسّي " القفّازات والجوارب glove and stocking " شائع أيضًا في الجذام الورميّ.

11، 45 السِمات الأساسيّة للجذام

*الآفات الجلدية، وتكون عادةً فاقدة للحس في الشكل السلّي للمرض.

* تسمّك الأعصاب المُحيطية.

* تبدي مسحات الجلد أو الخزعات عصيات مقاومة للحمض.

11، 46 الخصائص السريريّة للأشكال القطبية للجذام

السِمات السريرية والنسيجية الخاصّة	الجُذام الورمي (lepromatous)	الجذام السلّي (tuberculoid)
الجلد والأعصاب العدد والتوزّع	مُنتشرة على نطاق واسع	موقع واحد أو عدة مناطق غير متناظرة
الآفات الجلدية تعريف:		
وضوح الهامش	نادر	جيّد
ارتفاع الهامش	لا يوجد	شائع
اللون:		
البشرة الداكِنة	نقص تصبّغ طفيف	نقص تصبّغ ملحوظ نُحاسي أو أحمر
البشرة الفاتحة	حمامي طفيفة	
السطح	ناعم ولامع	جاف ومتقشّر
الشفاء المركزي	لا يوجد	شائع
التعرّق ونمو الشعر	ضطرب بشكل مُتأخّ	يضطرب في وقت مُبكّر
فقدان الإحساس	متأخّر	في وقتٍ مبكّر وملحوظ
تضخّم الأعصاب وتلفها	متأخّر	في وقتٍ مبكّر وملحوظ
عصيّات (مؤشّر البكتيريا)	كثير (5 أو +6)	غائب (0)
التاريخ الطبيعي	مترقٍ	الشفاء الذاتي
أنسجة أخرى	الغشاء المُخاطي التنفّسي العلوي والعين والخصيتين والعظام والعضلات	لا يوجد
التفاعلات	المعقدات المناعية (النوع 2)	متواسط بالخلية (النوع 1)

* أذية العصب (Nerve damage). تتأثّر جذوع الأعصاب المحيطية في " مواقع الميل ". هي الزندي (الكوع) والناصف (الرسغ) والكعبري (عظم العضد) والكعبري الجلدي (الرسغ) والشوي المشترك (الركبة) والعصب الظنبوبي الخلفي والربلي (الكاحل) والعصب الوجهي (القوس الوجني) والعصب الأذني الكبير (المثلث الخلفي للرقبة). ينتج عن أذية جذوع الأعصاب الطرفية علامات مُميّزة مع فقدان حسّي مَنطقي واخلال وظيفي عضلي (**الشكل 11، 29 ت**). يجب فحص كل هذه الأعصاب لتحري التضخّم والإيلام واختبار الوظيفة الحركية والحسية. لا يتأثّر الجهاز العصبي المركزي CNS.

* الإصابة العينية Eye involvement. العمى من المُضاعفات المُدمّرة لمريض مخدّر اليدين والقدمين. حيث يضعف إغلاق الجفن عندما يتأثّر العصب الوجهي، وتؤدي أذية العصب ثُلاثي التوائم إلى خدر القرنية والمُلتحمة، وتُصبح القرنية بعد ذلك عرضة للإصابة والتقرّح.

* مظاهر أخرى. يُمكن أن تتأثر العديد من الأعضاء. يحدث الانهدام الأنفي ثانويًا لتدمير العصيات الجذامية للغضاريف والعظام الأنفية.

يؤدي الارتشاح المُنتشر في الخصيتين إلى ضمور الخصية (testicular atrophy) والتهاب الخصية الحادّ (Acute orchitis) الذي يحدث مع تفاعلات من النوع 2 ، و يؤدي هذا إلى فقد النطاف وقصور الغدد التناسليّة.

تفاعلات الجذام

تفاعلات الجذام (**الإطار 11، 47**) هي أحداث متراكبة مع السمات الأساسية للمرض والموضّحة في **الإطار 11، 45**

* تفاعلات النوع 1 (الانعكاسي). تحدث هذه الأعراض في 30% من المرضى الحديين (BT أو BBأو BL – انظر أدناه) وهي تفاعلات من نموذج فرط الحساسيّة المتأخر.

تُصبح الآفات الجلدية حُمامية (**الشكل 11، 29 ث**) وتُصبح الأعصاب المُحيطيّة حسّاسة ومؤلمة مع فقدان مُفاجئ لوظيفة الأعصاب. قد تحدث هذه التفاعلات بشكلٍ عفويّ بعد بدء العلاج وأيضًا بعد الانتهاء من العلاج مُتعدّد الأدوية (MDT).

* تفاعلات النوع 2 (الحمامي العقدة الجذامية، ENL). يرجع هذا جزئيًا إلى ترسّب المعقّد المناعي ويحدث في مرضى BL وLL الذين يُنتجون أجسامًا مُضادة ولديهم حمولة عالية من المُستضدات. تتظاهر بالشعور بالتوعّك والحمى وحويصلات من العقيدات الوردية الصغيرة على الوجه والأطراف. كما يشيع التهاب القزحيّة (Iritis) والتهاب ظاهر الصلبة (episcleritis). العلامات الأُخرى هي التهاب العصب الحادّ والتهاب العقد اللمفية والتهاب الخصية وآلام العظام والتهاب الأصابع (dactylitis)والتهاب المفاصل (arthritis)والبيلة البروتينية (proteinuria). قد يستمر ENL بشكلٍ مُتقطّع لعدة سنوات.

الحالات الحدّيّة *Borderline cases*

في حالات الجذام الدرني الحدّيّ (BT) تكون الآفات الجلديّة أكثر مما هو عليه في حالات الجذام الدرني الصرف (TT) وهناك أذية أعصاب أكثر حدّة وخطر أكبر لحدوث تفاعلات من النمط 1. في حالات الجذام الحديّة (BB) تكون الآفات الجلديّة عديدة وتختلف في الحجم والشكل والتوزيع؛ الآفات الخلقية مُميّزة وأذية الأعصاب متغيّرة. في حالات الجذام الورمي (الجذامي) الحديّة (BL) توجد لطاخات صغيرة مُنتشرة في الجلد وتأثُّر الأعصاب يكون على نطاق واسع وتحدث كِلا من تفاعلات النمط 1 والنمط 2. يحدث الجذام العصبي النقيّ (أيّ بدون آفات جلدية) بشكلٍ رئيس في الهند ويُمثّل 10% من المرضى. هُناك إصابات غير مُتناظرة في جذوع الأعصاب المحيطية ولا توجد آفات جلدية مرئيّة. ويمكن إثبات إصابة جميع أشكال الجذام للأعصاب عبر خزعة العصب.

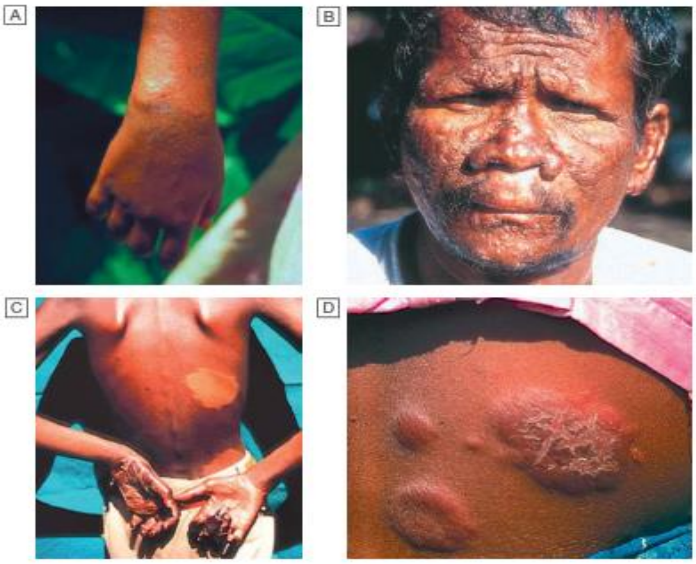
i 11، 47 التفاعلات الخاصّة (ردود أفعال) بمرض الجذام

	النمط 1 (الانعكاسي reversal)	**النمط 2 (حمامي العقدة الجذامية)**
الآلية:	فرط الحساسية بوساطة الخلية	المعقدات المناعية
المظاهر السريرية:	أعصاب ممضة مؤلمة	حطاطات وعقيدات ممضة؛ قد تتقرّح
	فقدان الوظيفة	أعصاب ممضة مؤلمة، فقدان الوظيفة
	تورّم الجلد	التهاب القزحية والتهاب الخصية والتهاب العضلات
	الآفات	التهاب العقد اللمفية
	آفات جلدية جديدة	حمى ووذمة
التدبير:	بريدنيزولون (prednisolone) 40 ملغ يُخفّض خلال 3-6 أشهر[1]	المعتدل: بريدنيزولون 40 ملغ يوميًا الشديد: ثاليدومايد[2] (thalidomide) أو بريدنيزولون 40-80 ملغ يوميًا يُخفّض خلال 1-6 أشهر؛ موضعي إذا كانت العين مُصابة[3]

[1] يُستطب في أيّ ضعف جديد في وظيفة العصب أو العين.

[2] لا يُستعمل في النساء اللواتي قد يُصبحن حوامِل.

[3] 1% هيدروكورتيزون قطرات أو مرهم و1 % قطرات أتروبين.



الشكل 11، 29 المظاهر السريريّة للجذام. أ – الجذام السلّي. آفة مُفردة مع حافة نَشطة واضحة الحدود مع فقدان الحس وسط الآفة.

ب – الجذام الورمي. عقيدات ارتشاحية معممة مع فقدان شعر الحاجبين وهذا الرجل يُعاني أيضًا من انخماص مُبكّر في الأنف.

ت – الجذام السلّي الحدي مع أذية الأعصاب الشديدة. هذا الولد لديه العديد من الآفات البقعيّة ناقصة التصبّغ واضحة الحدود. ويُعاني من أذية شديدة في الأعصاب تؤثّر على كُلّ من العصب الزندي والناصف على الجانبين، كما أُصيب بحروق شديدة في يديه بسبب تأثّر الحس لديه.

ث – ردود الفعل الانعكاسيّة (النمط 1). حمامي وآفات وذمية.

الاستقصاءات *Investigation*

التشخيص سريريّ بشكل أساسي ويتمّ إجراؤه من خلال العثور على علامة أساسيّة للجذام ومدعومةً باكتشاف العصيّات المقاومة للحمض في مسحات الجلد الرقيقة أو الدراسة النسيجية النموذجيّة لخزعة الجلد.

يتمّ الحصول على مسحات الجلد الرقيقة عن طريق كشط مادة جلدية على شريحة زُجاجيّة. يتمّ بعد ذلك تلوين المسحات لتحري العصيات المقاومة للحمض واحتساب أعداد العصيات باستخدام التكبير المجهري العالي وإدراج النتيجة في مجال لوغاريتمي (0–6) يمثّل: مؤشّر البكتيريا (BI). تفيد المسحات في تأكيد التشخيص ومُراقبة الاستجابة للعلاج. لا تمتلك الدراسات المصلية أو تفاعل PCR حساسية أو نوعية تكفي للتشخيص.

التدبير *Management*

تمَّ توضيح مبادِئ العلاج في **الإطار 11، 48**. يحتاج جميع مرضى الجذام إلى العلاج مُتعدّد الأدوية مع نظام الخط الأول المُعتمَد (**الإطار 11، 49**). ريفامبيسين (Rifampicin) مُبيد قويّ لـ M. leprae المُتفطّرة الجذاميّة. ولكن يجب أن يتمّ إعطاؤه دومًا بالاشتراك مع الأدوية الأُخرى المُضادة للجذام نظرًا لأنّ طفرة ناشئة واحدة يُمكن أن تسبب المقاومة.

Dapsone الدابسون مُضاد للجراثيم. عادةً ما يُسبّب الدابسون انحلال دم خفيف ونادرًا فقر دم. Clofazimine كلوفازيمين هو صبغة بلّورية حمراء قابلة للذوبان في الدهون و مُبيد جراثيم ضعيف للمتفطّرة الجذامية ، ويسبب تلوُّن الجلد (باللون الأحمر إلى الأرجواني أو الأسود) ويُعدّ السُماك من الآثار الجانبيّة المُزعجة للكلوفازيمين خاصّة على البشرة الشاحبة.

i

11، 48 مبادئ علاج الجذام

* أوقف العدوى بالعلاج الكيميائي
* علاج ردود الأفعال (التفاعلات)
* تثقيف المريض حول مرض الجذام
* منع العَجز
* دعم المريض اجتماعيًا ونفسيًا

i

11، 49 توصيات مُنظّمة الصحّة العالميّة حول العلاج مُتعدّد الأدوية الموصى به (MDT) في مرضى الجذام

نوع الجذام[1]	العلاج الشهري تحت الإشراف	العلاج اليومي المُدار ذاتيًا	مدّة العلاج[2]
قليل العصيّات	ريفامبيسين 600 ملغ	دابسون 100 ملغ	6 أشهر
مُتعدّد العصيّات	ريفامبيسين 600 ملغ كلوفازيمين 300 ملغ	كلوفازيمين 50 ملغ دابسون 100 ملغ	12 شهر
قليل العصيّات مع آفة واحدة	أوفلوكساسين 400 ملغ ريفامبيسين 600 ملغ مينوسكلين 100 ملغ		جرعة واحدة

[1] التصنيف يستخدم المؤشّر العصويّ (BI) في مسحات الجلد الرقيقة أو في حالة عدم توفّر الـ BI نلجأ إلى عدّ الآفات الجلدية:
*الجذام قليل العصيّات – آفة وحيدة (آفة جلدية واحدة)
* قليل العصيّات (2–5 آفات جلدية)
* متعدّد العصيّات (> 5 آفات جلديّة)

[2] أظهرت الدراسات الهندية أنّ المرضى مُتعدّدي العصيّات الذين لديهم BI>4 يحتاجون إلى علاج أطول، لمدّة 24 شهرًا على الأقل.

تمَّ رصد قاتلات جرثومية عديدة تعمل ضدّ المُتفطّرة الجذاميّة ولاسيما الفلوروكينولونات fluoroquinolones (بيفلوكساسين befloxacin وأوفلوكساسين ofloxacin). يُمكن أيضًا استخدام مينوسكلين Minocycline وكلاريثرومايسين clarithromycin. وهذه العوامل هي الآن أدوية الخط الثاني مع ملاحظة أنّ الـ المينوسكلين Minocycline يُسبّب تصبّغ رمادي للآفات الجلديّة.

مُلفت للانتباه من الناحية العمليّة وموصى به من قبل منظّمة الصحّة العالميّة WHO. تُعالج تفاعلات الجذام الارتكاسية

على النحو المُبيّن في **الإطار 11، 47**. يُمكن أيضًا استخدام الكلوروكين.

تثقيف المريض *Patient education*

يُعدّ تثقيف المريض أمرًا ضروريًّا ويجب إخبار المرضى أنّه بعد 3 أيام من العلاج الكيميائيّ سيصبحون غير ناقلين للعدوى ويُمكن أن يعيشوا حياة اجتماعيّة طبيعيّة. يجب أن تؤكّد أنّ التشوّهات الجسيمة ليست حتميّة. يحتاج المرضى الذين يُعانون من خَدَر اليدين أو القدمين إلى تجنّب الحروق أو الإصابات الطفيفة الأخرى وعلاجها. الأحذية الجيّدة مُهمّة. يُساعد العلاج الطبيعي في الحفاظ على نطاق حركة العضلات المُصابة والمفاصل المُجاورة.

الإنذار *Prognosis*

الجذام السلي غير المُعالَج لهُ إنذار جيّد؛ فقد يُشفى ذاتيًّا وتكون أذية الأعصاب المُحيطيّة محدودة. الجذام الورمي (LL) هو حالة مترقية مع ارتفاع مُعدلات المراضة إذا لم يتمّ علاجها.

بعد العلاج، فإنّ غالبية المرضى وخاصّة أولئك الذين لم يكن لديهم أذية في الأعصاب وقت التشخيص يتحسّنون بشكلٍ جيّد مع زوال الآفات الجلدية. يتعرّض المرضى الحديّون لخطر تطوير تفاعلات من النمط 1 والتي قد تؤدي إلى تلف الأعصاب المُدمّر.

الوقاية والمُراقبة *Prevention and control*

تمّ استبدال الاستراتيجيّة السابقة للحملات المركزيّة لمُكافحة الجذام ببرامج مُتكاملة، حيث أصبح العاملون في مجال الرعاية الصحيّة الأوليّة في العديد من البلدان مسؤولين الآن عن اكتشاف الحالات وتوفير العلاج مُتعدّد الأدوية MDT.

لم يتضح بعد مدى نجاح ذلك خاصّةً في مجال الوقاية من العَجز الذي يستغرق وقتًا طويلًا.

لقد ثبت أنّ لُقاح BCG يُوفّر حماية جيّدة ولكن مُتغيّرة ضد الجذام؛ ولا تؤدي إضافة المُتفطّرة الجذاميّة المقتولة إلى لقاح BCG إلى تعزيز الدور الوقائي.

الأخماج الريكتسيّة والبكتيريّة المرتبطة بها داخل الخلايا:

الحمى الريكتسية Rickettsial fevers

الحمى الريكتسية هي الأكثر شيوعًا من أنواع العدوى التي تنقلها القراد. من المُهمّ أن تسأل المرضى الذين يُحتمَل إصابتهم بالعدوى عن مُلامسة القراد أو القمل أو البراغيث. هُناك مجموعتان رئيسيّتان من الحمى الريكتسيّة: الحمى المُبقّعة (spotted fevers) والتيفوس (typhus) (**الإطار 11، 50**).

الإمراضيّة *Pathogenesis*

الريكتسيا هي كائنات حيّة داخل خلويّة سلبية الجرام تتطفّل على القناة المعويّة لمفصليّات الأرجل. تحدث عدوى الإنسان عن طريق الجلد عبر فضلات المفصليّات، ولكن لُعاب بعض النواقل القارضة مسبّب للعدوى. تتكاثر الكائنات الحيّة في الخلايا البطانية الشعريّة وتُنتج آفات في الجلد والجهاز العصبي المركزي والقلب والرئتين والكبد والكلى والعضلات الهيكليّة. قد يتسبّب انقسام وتكاثر خلايا البطانة المترافق بتفاعل حول الأوعية الدموية في حدوث تجلّط الدم والفرفرية.

في حالة التيفوس الوبائي (epidemic typhus)، يكون الدماغ هو العضو المُستهدَف؛ في التيفوس الأُكالية

(scrub typhus)يتمّ مُهاجمة الجهاز القلبي الوعائي والرئتين على وجه الخصوص.

توجَد غالبًا خُشارة (An eschar) وهي قرحة نخريّة سوداء مُتقشّرة في التيفوس الذي ينتقل عن طريق القراد والعث (انظر **للشكل 11، 7 ت**). وهي تنجم عن التهاب الأوعية الدمويّة بعد التعرّف المناعي على الكائن الحي الخامج. كما تتضخّم العقد اللمفاوية الناحِيّة غالبًا.

مجموعة الحمى المبقّعة *Spotted fever group*

حِمّى الجِبال الصخريّة المُبقّعة Rocky Mountain spotted fever

تنتقل الريكتسيا الريكتسية (Rickettsia rickettsia) عن طريق لدغات القراد، حيث ينتشر على نطاقٍ واسع ومتزايد في الولايات الغربيّة والجنوبيّة الشرقيّة للولايات المُتحدة الأمريكية وكذلك في أمريكا الوسطى والجنوبيّة. فترة الحضانة حوالي 7 أيام. يظهر الطفح الجلدي في اليوم الثالث أو الرابع تقريبًا من المرض ويبدو للوهلة الأولى مثل الحصبة ولكن في غضون ساعات قليلة يتطوّر اندفاع لُطاخي حُطاطي نموذجي. ينتشر الطفح الجلدي في غضون 24–48 ساعة من الرسغين والساعدين والكاحلين إلى الظَّهر والأطراف والصدر ثُمّ إلى البطن، حيث يكون أقلّ وضوحًا. قد يظهر نزيف جلديّ وتحت الجلديّ كبير في الحالات الشديدة. يُصبح الكبد والطحال مجسوسين palpable. وتكون الوفيات في طرفي العمر حوالي 2–12 %.

الحمّات المُبقّعة الأخرى *Other spotted fever*

يتسبّب R. conorri الريكتيسّة الكونوريّة (الحمّى البُرعُميّة boutonneuse fever) وَ R. africae الريكتيسة الأفريقيّة (حمّى لدغة القراد الأفريقي) في تيفوس البحر الأبيض المتوسّط وتيفوس القراد الأفريقي والذي يحدث أيضًا في شبه القارة الهنديّة. فترة الحضانة حوالي 7 أيّام. يُمكن التقاط القراد المُصاب عن طريق المشي على الأراضي العشبيّة أو قد تجلب الكلاب القراد إلى المنزل. قد يكشف الفحص الدقيق عن الخشارة المشخصة وطفح بقعيّ حُطاطي على الجذع والأطراف وراحتيّ اليد والأخمص. قد يكون هُناك هذيان وعلامات سحائيّة في حالات العدوى الشديدة ولكن الشفاء أمر مُعتاد. يُمكن أن تترافق الريكتسيّة الأفريقية مع خشارات eschars عديدة. وتظهر بعض الحالات خاصّة تلك المُصابة ببكتيريا الريكتسيّة الأفريقية بدون طفح جلدي (حمى مبقّعة خالية من البقع spotless spotted fever). تمّ عرض الأنواع الأخرى من الحمّى المبقّعة في **الإطار 11، 50**.

مجموعة التيفوس *Typhus group*

حمّى التيفوس الأُكاليّة

التيفوس الأُكالي ناتج عن بكتيريا أورينتيا تسوتسوغاموشية Orientia tsutsugamushi (المعروف سابقًا باسم الريكتيسيّة التسوتسوغاموشية Rickettsia tsutsugamushi)، الذي ينتقل عن طريق العثّ. يحدث في الشرق الأقصى وميانمار (بورما) وباكستان وبنغلادش والهند وإندونيسيا وجزر جنوب المُحيط الهادئ وكوينزلاند، لاسيما المناطق التي تمّ استصلاحها من الغابات لأغراض زراعية فجذبت الجرذان والعث.

في كثير من المرضى يتطوّر خشارة واحدة أو أكثر مُحاطةً بمنطقة التهاب النسيج الخلوي (انظر **الشكل 11، 7 ت**) وتضخّم العقد اللمفاوية الناحيّة. فترة الحضانة حوالي 9 أيام. الحالات الخفيفة أو تحت السريريّة شائعة، يكون ظهور الأعراض مُفاجئًا عادةً مع صُداع (غالبًا خلف الحَجاج) وحمّى وتوعّك وضعف وسُعال. في المرض الشديد تزداد الأعراض العامّة مع خمول وإعياء. غالبًا ما يظهر الطفح الجلدي الحطاطي الحمامي في حوالي اليوم الخامس – السابع وينتشر إلى الجذع والوجه والأطراف بما في ذلك الراحتين والأخمصين مع اعتلال عقد لمفية مُعمّم غير مؤلم، ويتلاشى الطفح الجلدي بحلول اليوم الرابع عشر. ترتفع درجة الحرارة بسرعة وتستمر على شكل حمّى متردّدة (أيّ أنّ الفرق بين درجة الحرارة العظمى والصغرى يتجاوز 1 درجة مئويّة) وتبقى أعلى من المُعدّل الطبيعي مع التعرُّق حتى تنخفض في اليوم الثاني عشر إلى الثامن عشر.

في حالات العدوى الشديدة، يُصاب المريض بالإعياء مع سُعال والتهاب رئويّ وهذيان وصمم. قد يتطوّر فشل القلب والفشل الكلوي والنزيف. تكون غالبًا فترة النقاهة بطيئة وقد يستمر تسرّع القلب لبضعة أسابيع.

التيفوس الوبائيّ (المنقول بالقمل)

يحدث التيفوس الوبائيّ عن طريق (R. prowazekii) الريكتسيا البروفاتسيكية وينتقل عن طريق بُراز قمل جسم الإنسان المُصاب عادةً عن طريق خدش الجلد. فالمرضى الذين يُعانون من التيفوس الوبائيّ يزودون القمل بالمرض ثم يُغادر القمل عندما يكون المريض محمومًا. في ظروف الاكتظاظ ينتشر المرض بسرعة، حيث ينتشر في أجزاء من أفريقيا وخاصّة إثيوبيا ورواندا وفي جبال الأنديز وأفغانستان. حدثت أوبئة كبيرة في أوربا كنتيجة للحرب، وعادةً ما تكون فترة الحضانة

11، 50 سِمات الالتهابات الريكتيسيّة

المرض	الكائن الحيّ	المستودَع	الناقِل	المنطقة الجغرافية	الطفح	الغرغرينة	الأعضاء المُستهدَفة	مُعدّل الوفيّات
مجموعة الحمّى المُبقّعة								
حمّى الجبال الصخريّة المُبقَّعة	R. rickettsii	القوارض والكلاب والقراد	القراد اللبود	أمريكا الشمالية والوسطى والجنوبيّة	حَصَبيّ الشكل نزفيّة	غالبًا	القصبات والجلد عضلة القلب والدماغ	2–12%[2]
الحمّى البرعميّة	R. conorii	القوارض والكلاب والقراد	القراد اللبود	البحر الأبيض المتوسط إفريقيا وجنوب غرب آسيا والهند	بُقعيّ حُطاطيّ	——	الجلد والسحايا	2–5% [3]
تيفوس سيبيريا القُراديّ	R. sibirica	القوارض والطيور الحيوانات الأليفة والقراد	القراد المتنوّعة	سيبيريا ومنغوليا وشمال الصين	بُقعيّ حُطاطيّ	——	الجلد والسحايا	نادر[3]
التيفوس الأُستراليّة	R. australis	القوارض والقراد	القراد	أستراليا	بُقعيّ حُطاطيّ	——	الجلد والسحايا	نادر[3]
الحمّى الشرقية المُبقَّعة	R. japonica	القوارض والكلاب والقراد	القراد	اليابان	بُقعيّ حُطاطيّ	——	الجلد والسحايا	نادر[3]
حُمّى القُراد الأفريقيّ[1]	R. africae	الماشية ولحوم الصيد والقراد	القراد اللبود	جنوب أفريقيا	يمكن أن تكون غير نقطيّة	——	الجلد والسحايا	نادر[3]
مجموعة التيفوس								
التيفوس الأُكاليّة	التسوتسوغاموشية الشرقيّة	القوارض	الخَطماء والسوس	جنوب شرق آسيا	بُقعيّ حُطاطيّ	غير اعتياديّة	القصبات وعضلة القلب والدماغ والجلد	نادر[3]
التيفوس الوبائيّ	R. prowazekii	البشر	القمل	في جميع أنحاء	حَصَبيّ الشكل نزفيّة	غالبًا	الدماغ والجلد والقصبات	تصل حتى 40%
التيفوس المُستوطن	R. typhi	الجرذان	البرغوث	في جميع أنحاء	طفيف	——	——	نادر[3]

[1] الخشارة في موقع العضّة واعتلال العقد اللمفيّة الموضعيّ [2] أعلى عند الذكور البالغين [3] ماعدا الرّضّع وكبار السنّ والمُنهكين

من 2–14 يوم. قد يكون هُناك بضعة أيام من الشعور بالتوعُّك ولكن البداية تكون مُفاجِئة في كثير من الأحيان مع صَمَل وحمى وصُداع جبهي وآلام في الظَّهر والأطراف وإمساك والتهاب الشُّعَب الهوائيّة. ويُصاب الوجه بالاحمرار والزرقة مع احتقان العينين ويغدو المريض مضطربًا. يظهر الطفح الجلدي في اليوم الرابع–السادس. في مراحله المُبكّرة يختفي بالضغط عليه ولكنّه سرعان ما يُصبح حَبَرات مع التبقّع تحت الجلد. يظهر أوّلًا على الطيّات الأماميّة للإبطين وجوانب البطن أو

ظهر اليدين ثمّ على الجذع والساعدين. نادرًا ما تتأثّر الرقبة والوجه خلال الأسبوع الثاني، تزداد الأعراض حدّة. تتطوّر القروح على الشفاه. يُصبح اللسان جافًّا وبُنيًّا ومُنكمِش ورُعاشِيّ. الطحال محسوس والنبض ضعيف والمريض بحالة ذهول ومُصاب بالهذيان. تنخفض درجة الحرارة بسرعة في نهاية الأسبوع الثاني ويتعافى المريض تدريجيًّا. في الحالات المُميتة، يموت المريض عادةً في الأسبوع الثاني من تسمُّم الدم أو الفشل القلبي أو الكلوي أو الالتهاب الرئويّ.

التيفوس المُتَوَطِّن (المنقول بالبراغيث)

التيفوس الذي ينقلهُ البراغيث أو التيفوس " المُتَوَطّن " الناجم عن R. typhi الريكتسيا التيفوئيديّة هو مرض مُتَوَطّن في جميع أنحاء العالم. يُصاب البشر بالعدوى عندما يتمّ إدخال فضلات أو محتويات برغوث مسحوق يتغذّى على جُرَذ مُصاب إلى الجلد. فترة الحضانة 8–14 يوم. تُشبه الأعراض أعراض التيفوس الخفيف الذي ينتقل عن طريق القمل وقد يكون الطفح الجلديّ ضئيلًا وعابرًا.

اسْتِقصاء الإصابة بالريكتيسيّات

فحوصات الدم الروتينيّة ليست تشخيصيّة. عادةً يكون هُناك التهاب كبد (hepatitis) ونقص الصفيحات (thrombocytopenia). يتمّ التشخيص اعتمادًا على الأُسُس السريريّة والاستجابة للعلاج ويُمكن تأكيده عن طريق الكشف عن الأجسام المُضادة أو تفاعل البوليميراز التسلسُلي PCR في المُختبرات المُتخصّصة. تشمل التشخيصات التفريقيّة الملاريا التي يجب استبعادها والتيفوئيد وإنتان المكوّرات السحائيّة وداء البريميات (leptospirosis).

تدبير الحمّى الريكتسيّة

تتنوّع مُختلف أنواع الحمى الريكتسيّة في شدّتها ولكن جميعها تستجيب للتتراسيكلين (tetracycline) 500 ملغ 4 مرّات يوميًا والدوكسيسكلين (doxycycline)200 ملغ يوميًّا أو الكلورأمفينيكول (chloramphenicol) 500 ملغ 4 مرّات يوميًّا لمدّة 7 أيام. يُمكن علاج التيفوس الذي ينتقل عن طريق القمل والتيفوس الأُكالي بجرعة واحدة 200 ملغ دوكسيسكلين تُكرَّر لمدّة 2–3 أيام منعًا للانتكاس. تمَّ الإبلاغ عن سُلالات مُقاومة للكلورأمفينيكول والدوكسيسكلين من الـ O. tsutsugamushi التسوتسوغاموشيّة الأورينتية في تايلاند وقد يحتاج المرضى هُنا للعلاج بالريفامبيسين rifampicin. الرعاية التمريضيّة مُهمّة خاصّةً في حالات التيفوس الوبائيّ. قد يكون هُناك حاجة للتهدِئة لعلاج الهذيان ولنقل الدم من أجل النزيف. الحمّى الناكسة والتيفوئيد هي عدوى مُتداخِلة شائِعة في التيفوس الوبائي والالتهاب الرئويّ في التيفوس الأُكالي والتي تتطلّب التشخيص والعلاج. عادةً ما تكون فترة النقاهة طويلة الأمد خاصّةً عند كِبار السنّ. للوقاية من العدوى الريكتيسيّة يجب مكافحة القمل والبراغيث والقُراد والعَثّ بالمُبيدات الحشريّة.

حُمّى Q

تحدث حمّى Q في جميع أنحاء العالم وتُسبّبها عضيّات الكوكسيلا البورنيتيّة الشبيهة بالريكتسيا وهي كائن حيّ داخل خلويّ مُجبَر وتستطيع العيش في البيئة خارج الخلية. تُعتبر الأبقار والأغنام والماعِز مُستودعات مُهمّة وينتقل الكائن الحيّ عن طريق استنشاق الرذاذ المتطاير. من السِّمات المُهمّة للكوكسيلة البورنيتية C. burnetii تباينها المستضدّي الذي يُطلَق عليه تباين الطور بسبب تغيّر عديد السكاريد الدهني (LPS) عِندَ عزلها من الحيوانات أو البشر تُعدّ بكتيريا الكوكسيلة البرونيتية مستضدًا من الطور الأول لذا تكون شديدة العدوى (بكتيريا واحدة تكفي لإصابة الإنسان). في الزرع، يوجد تحوُّل مستضد إلى شكل الطور الثاني حيث تكون فيه غير مُعدية. يُساعد قياس التحوُّل المُستضديّ على التمييز بين حُمّى Q الحادّة والمُزمنة.

المظاهِر السريريّة *Clinical features*

فترة الحضانة 3–4 أسابيع. الأعراض الأوليّة غير نوعية مع حمّى وصداع وعرواءات؛ يحدث طفح بُقعي حُطاطي في 20% من الحالات. تشمل الأعراض المُتقدّمة الأُخرى ذات الرئة والتهاب الكبد. قد تتظاهر حُمّى Q المُزمنة بالتهاب العظم والنقي والتهاب الدماغ والتهاب الشّغاف.

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

التشخيص يكون عادةً مصليّ ويُمكن تمييز مرحلة العدوى

عن طريق اختبارات النظائر ومُستضدات الطور النوعيّة. تبلغ عيارات الطور الأوّل والثاني من IgM ذروتها في غضون 4–6 أسابيع. في حالات العدوى المُزمنة، قد ترتفع عيارات IgG إلى مُستضدات الطور الأول والثاني. العلاج الفوري لحُمّى Q الحادّة بالدوكسيسيكلين يُقلّل من ديمومة الحُمّى. يُعدّ علاج التهاب الشغاف بحُمّى Q مُشكلة وتتطلّب علاجًا مُطوّلًا بالدوكسيسيكلين والريفامبيسين أو سيبروفلوكساسين مع هيدروكسي كلوروكين؛ ورغم العلاج السابق، قد لا تُستأصل العضيات الخامجة دومًا وقد نضطر إلى إجراء الجراحة الصمامية.

داء البرتونيلات Bartonellosis

هذه المجموعة من الأمراض ناجمة عن عُصيّات سلبيّة الغرام داخل خلويّة ترتبط ارتباطًا وثيقًا بالريكتيسيا، وتبيّن أنها من الأسباب المُهمّة لالتهاب الشغاف (سلبيّ الزرع). تمّ العثور عليها في العديد من الحيوانات الأليفة المنزليّة، مثل القطط، على الرغم من أن العديد من الأثوياء قد يبقى مجهولًا (الإطار 11، 51). العضية المُمرضة للإنسان بشكلٍ رئيسي هي برتونيلة كوينتانا (Bartonella Quintana) والبرتونيلة العصويّة الشكل (b. bacilliformis) والبرتونيلة الهنسلية (b. henselae). ترتبط عدوى البرتونيلا بما يلي:

* حمّى الخنادق (Trench fever). هي حمّى ناكِسة مصحوبة بألم شديد في الساق وتسببها بكتيريا برتونيلة كوينتانا. المرض ليس قاتلًا لكنّه مُنهِك للغاية.

* تجرثم الدم والتهاب الشغاف لدى المُشرّدين. التهاب الشغاف الناجم عن بكتيريا برتونيلة كوينتانا أو البرتونيلة الهنسلية مصحوب بتلف شديد في صمّامات القلب.

* داء خرمشة القطّة. حيث تُسبّب بكتيريا البرتونيلة الهنسليّة اعتلال عقد لمفية شائع (lymphadenopathy) وحميد عند الأطفال والشباب البالغين. تظهر حويصلة (vesicle) أو حُطاطة (papule) على الرأس أو الرقبة أو الذراعين بعد خدش القطّة. تزول الآفة تلقائيًا ولكن قد يكون هُناك اعتلال عقد لمفيّة موضعيّ حيث يستمر لمدّة تصل إلى 4 أشهُر قبل أن يزول تلقائيًا. تشمل المُضاعفات النادرة التهاب الشبكيّة (Retinitis) واعتلال الدماغ (encephalopathy).

* الورم الوعائيّ العصويّ. هذا المرض مُرتبط بفيروس نقص المناعة البشريّة (HIV) يُسبّبه البرتونيلة الهنسلية أو برتونيلة كوينتانا.

* حمّى أوروبا وثآلول بيرو (مرض كاريون). هو مرض مُستوطِن في مناطق بيرو. وهو مرض ثُنائي الطور تُسبّبه البرتونيلة عصوية الشكل وينتقل عن طريق ذُبابة الرمل من جنس الفاصِدة. ومن تظاهراته: الحمّى وفقر الدم الانحلالي وتجلّط الأوعية الدمويّة مع نقص تروية الأعضاء الهدف والتي تكون قاتلة غالبًا إذا لم يتمّ علاجها.

11، 51 الأمراض السريريّة التي تُسبّبها الأنواع المُختلفة من البارتونيلا

المستودع	الناقِل	الكائِن الحي	المرض
القطط	البرغوث	البرتونيلة الهنسلية	**داء خدش القطة ورم وعائي عصوي التهاب الشغاف**
غير مُحدّد	القمل	البرتونيلة كوينتانا	**حمّى الخنادق الورم الوعائي العصوي التهاب الشغاف**
غير مُحدّد	ذُبابة الرّمل	البرتونيلة العصوية	**داء كاريون حمّى أوروبا وداء الثآليل العليقي**
غير مُحدّد	البرغوث	B. rochalimae	**حمّى وطفح جلدي وفقر دم وتضخّم الطحال**

الاستقصاءات والتدبير

يُمكن استزراع البارتونيلا في مختبرات مُتخصّصة ولكن غالبًا ما نحتاج تفاعل البوليميراز التسلسُلي لتشخيص العدوى. من المُمكن اكتشاف الأجسام المُضادة في المصل ولكن توجد تفاعلات مُتصالبة مع الكلاميديا وأنواع من الكوكسيلا.

تُعالج الأنواع المُختلفة من البارتونيلا بشكلٍ نموذجي بالماكروليدات (Macrolides) أو التتراسيكلين (Tetracyclines). نتوجّه لاستخدام المُضادات الحيويّة عند الحاجة السريريّة. يزول عادةً داء خرمشة القطة تلقائيًّا ولكن التهاب الشغاف بالبارتونيلا يتطلّب استبدال الصمّام والعلاج التشارُكي بالمُضادّات الحيويّة بالدوكسيسيكلين والجنتامايسين معًا.

العدوى بالمُتدثِّرات Chlamydial infections

تمّ سردها في **الإطار 11، 52** وهي موصوفة أيضًا في **الفصلين 13** و**17**.

الرمد الحبيبي Trachoma

التراخوما هي التهاب قرنية وملتحمة مزمن تسببها المتدثرة الحثرية chlamydia trachomatis وتعد السبب الأكثر شيوعاً للعمى الذي يمكن تجنبه. البيئة التقليدية للرمد الحبيبي تكون جافة وملوثة، تُسبب للأطفال مفرزات من الأنف والعين. يحدث الانتقال من خلال الذباب، وعبر الأصابع وداخل العائلات ويكون المرض أكثر شيوعاً عند الأطفال في المناطق التي يستوطنها المرض.

11، 52 عدوى المُتدثِّرات

الكائن الحي organism	تَسبّب المرض Disease caused
المُتدثِّرة الحثريّة Chlamydia trachomatis	حثر trachoma الحبيبوم اللمفي الزهري Lymphogranuloma venereum (انظر لإطار 13، 12) التهاب عنق الرحم (Cervicitis) التهاب الإحليل (Urethritis) والتهاب المُستقيم(proctitis) (الفصل 13)
المُتدثِّرة الببغائيّة Chlamydia (psittaci)	الداء الببغائيّ (Psittacosis) (انظر الإطار 17، 36، الفصل 17)
المُتدثِّرة الرئويّة ophila (chlamydia) pneumoniae	ذات الرئة اللانمطيّة (Atypical pneumonia) (انظر الإطار 17، 36، الفصل 17) التهاب الجيوب الحاد / المُزمن (Sinusitis)

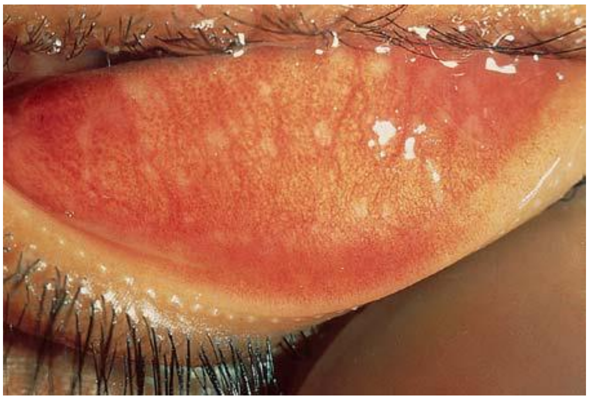
الإمراضية والمظاهر السريرية

عادةً ما يكون الرمد الحبيبي مخاتلاً في بدايته. قد يكون الخمج غير عرضي، ويستمر لسنوات، وقد يبقى كامن لفترات طويلة وقد يكون متكرر. تتأثر في البداية ملتحمة الجفن العلوي وتترافق مع تكون أوعية وارتشاح خلوي. الأعراض المبكرة تشمل تهيج الملتحمة وتشنج الجفن. الجريبات المبكرة تكون مميزة (**الشكل 11.30**). لكن قد يكون التمييز السريري عن التهاب الملتحمة ذي الأسباب الأخرى صعباً. التندب يسببscarring انقلاب الأجفان (شتر داخلي entropion) وهكذا يحدث احتكاك أهداب العين على القرنية (انحراف الأهداب trichiasis). تصبح القرنية موعّاة ومعتمة. وقد لا يتم اكتشاف هذه المشكلة حتى يبدأ حدوث فشل في الرؤية.

الاستقصاءات والتدبير

يمكن أن تظهر بوضوح الاندخالات داخل الخلوية في سحجات الملتحمة بواسطة التلوين باليود أو التألق المناعي. على الرغم من أنه يمكن عزل الكلاميديا، من الناحية النظرية، في مضغة الدجاج chick embryo أو زرع الخلية أو يتم اكتشافها بواسطة اختبارات تضخيم الحمض النووي، إلا أن هذه الطرق نادراً ما تكون متوافرة في المناطق التي يصادف فيها وجود الرمد الحبيبي (التراخوما)، وعلى أي حال فحساسية و نوعية هذه الطرق منخفضة.و لذلك، فإنَّ تشخيص الرمد الحبيبي (التراخوما) يعتمدُ على التظاهرات السريرية و الوبائية.

أظهرت الجرعة الواحدة من أزيثرومايسين azithromycin (20 mg/kg) نتائج أفضل من استخدام مرهم العين التتراسكلين tetracycline لمدة 6 أسابيع مرتين يومياً بالنسبة



الشكل 11.30 الرمد الحبيبي. يتميز الرمد الحبيبي باحتقان وووجود العديد من الجريبات الشاحبة. معهد طب العيون، مستشفى مورفيلدز للعيون، لندن.

للأفراد الذين يتبعون برامج العلاج الجماعي. إن تشوه و تندب الأجفان وعتامة القرنية والتقرح والتندب يتطلب العلاج الجراحي بعد السيطرة على العدوى الموضعية.

الوقاية

يجب تحسين النظافة الشخصية والعائلية. إن العناية المناسبة لعيون حديثي الولادة والأطفال الصغار مهمة جداً. يجب فحص الأشخاص الذين على تماس مع العائلة. منظمة الصحة العالمية WHO تحثُّ على استخدام استراتيجية آمنة للسيطرة على (التراخوما) (الجراحة، والمضادات الحيوية، وتحسين البيئة ونظافة الوجه).

أخماج الأوالي

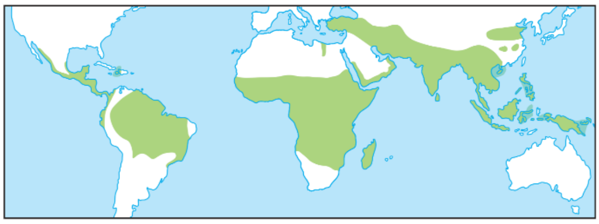
الأوالي هي المسؤولة عن العديد من الأمراض الخمجية المهمة. يمكن أن تصنف حسب الأخماج التي تسببها إلى أخماج موضعية أو جهازية. تم وصف داء المشعرات في الفصل 13.

العدوى الجهازية بالأوالي

الملاريا Malaria

تتم الملاريا عند الإنسان عن كلٍ من المتصورةُ المنجلية falciparum plasmodium و المتصورةُ البيضوية p.vivax(تحت أنواع curtisi و wallikeri) و المتصورة الوبالية p.malariae و طفيلي المتصورة النولسية p.knowlesi الموجود في القراد. ينتقل بواسطة لدغة أنثى البعوض الأنوفيل وتحدث في المنطقة الاستوائية وشبه الاستوائية في ارتفاعات أقل من 1500 متر (الشكل 11.31). تقدر منظمة الصحة العالمية أن 214 مليون حالة سريرية من الملاريا حدثت في عام 2015، 88% منها في إفريقيا، خصوصاً بين الأطفال والنساء الحوامل.أنقصت حملات منظمة الصحة العالمية في الوقاية والعلاج حدوث الملاريا بين عامي 1950 و1960، لكنها عادت مجدداً منذ عام 1970. علاوةً على ذلك، فالمتصورة المنجلية p.falciparum أصبحت حالياً مقاومة للكلوروكينات chloroquine وسلفادوكسين بيريميثامين sulfadoxine-pyrimethamine، في جنوب شرق آسيا بدايةً و الآن انتشرت المقاومة عبر افريقيا. الهدف الإنمائي للألفية الحالية لمنظمة الصحة العالمية WHO فيما يخص الملاريا يهدف إلى وقف انتشار المرض بحلول عام 2015 وقد تحقق هذا. حملة " دحر الملاريا "Roll Back Malaria صُممت لخفض معدل الوفيات إلى النصف بحلول عام 2010 باستخدام " الدليل الأفضل "best evidence في أساليب السيطرة على المرض والنواقل، على سبيل المثال العلاج المركب بمادة الأرتيميسينين artemisinin (ACT).

المسافرون عرضة للإصابة بالملاريا. ومعظم الحالات تكون بسبب المتصورة المنجلية، مصدرها من إفريقيا، ويموت حوالي 1% منهم بسبب تأخر التشخيص. المهاجرون من المناطق الموبوءة الذين يقضون فترات طويلة من الوقت في المناطق غير الموبوءة يبقون عُرضَةً للخطر خصوصاً إذا زاروا أصدقائهم وعائلاتهم في أوطانهم الأصلية. فهم خسروا مناعتهم الجزئية ولم يحصلوا بعدها على وقاية من الملاريا



الشكل 11.31 توزع الملاريا. (للحصول على أحدث المعلومات ، راجع مشروع أطلس للملاريا (MAP):map .ox.ac.uk)

بشكل متكرر. عدد قليل من الناس الذي يعيشون بالقرب من المطارات في أوروبا يُصابون بالملاريا بالصدفة من البعوض الوافد.

الإمراضية

دورة حياة طفيلي الملاريا

تصبح أنثى البعوض الأنوفيل معديةً عندما تتغذى على دم الإنسان الحاوي على العرسيات، وهي الأشكال الجنسية لطفيلي الملاريا (الأشكال 11.32 و11.33). يستغرق التطور في البعوض 7–20 يوم، وينتج حيوانات بوغية تتراكم في الغدد اللعابية للبعوض وتُحقن في مجرى دم الإنسان. الحيوانات البوغية sporozoites تختفي من دم الإنسان خلال نصف ساعة وتدخل الكبد، وبعد بضعة أيام، تغادر الأقاسيم الكبد وتغزو خلايا الدم الحمراء، حيث تحدث دورات لاجنسية من التضاعف، منتجة متقسمات schizonts. تمزق المتقسم يحرر العديد من الأقاسيم merozoites في الدم وتسبب الحمى، والتي تعتمد دوريتها على أنواع الطفيلي.

قد تستمر المتصورة البيضوية والمتصورة النشيطة في خلايا الكبد في حالة هجوع، تُسمى هاجعات hypnozoites، قادرة على التطور إلى أقاسيم بعد أشهر أو سنوات. وقد تحدث الهجمة الأولى للملاريا السريرية بعد فترة طويلة من مغادرة المريض المنطقة الموبوءة، وربما ينكس المرض بعد العلاج بالعقاقير التي تقتل الطفيلي في مرحلة إصابة الكريات الحمراء فقط.

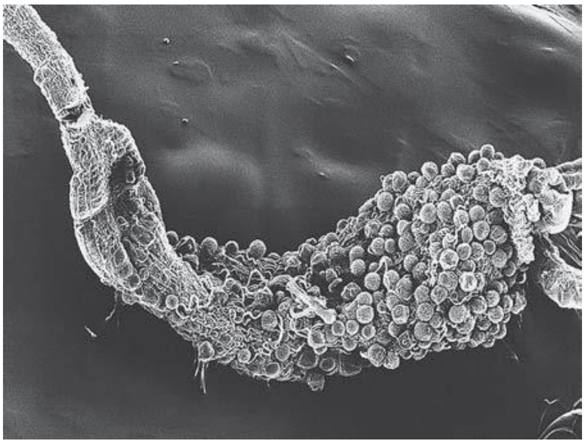
المتصورة النولسية والمتصورة الوبالية والمتصورة المنجلية لا تستمر في المرحلة خارج الكريات الحمراء لكن تكرار الحمى قد تنتج عن تضاعف الطفيليات في الخلايا الحمراء التي لم يتم التخلص منها بواسطة الحدثيات المناعية والعلاج. (الإطار 11.53)

الإمراضية

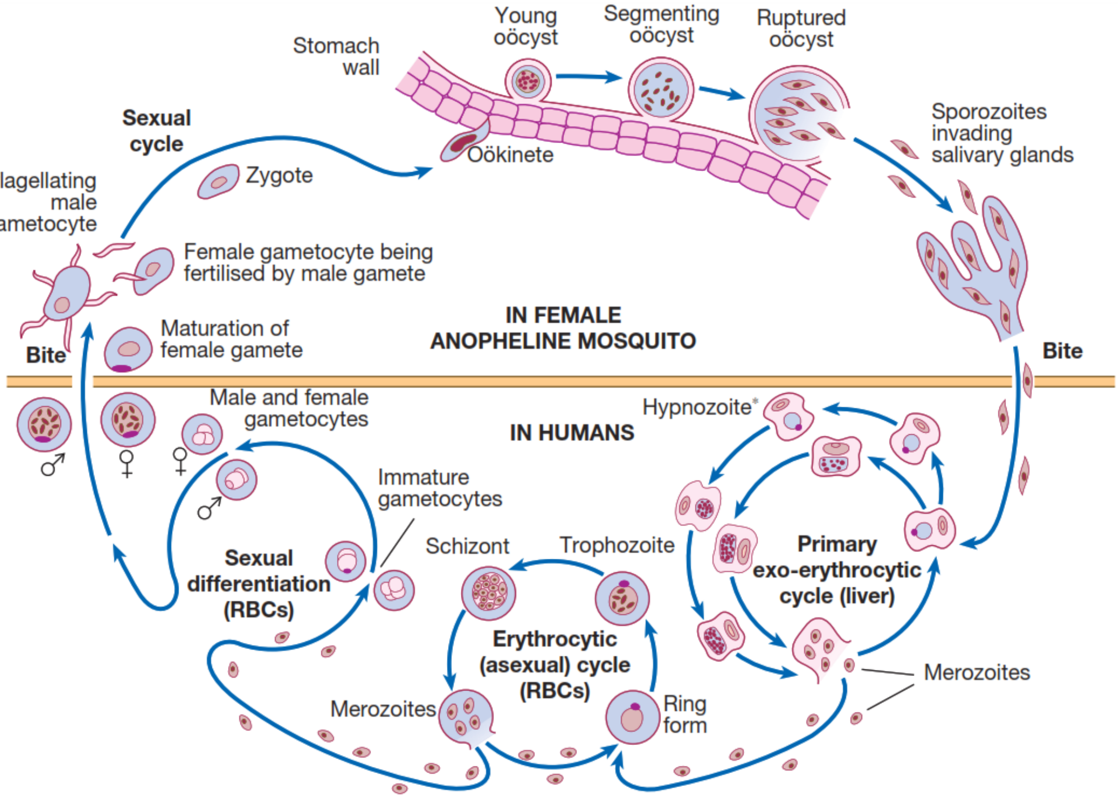
الخلايا الحمراء المصابة بالملاريا عرضة للإصابة بانحلال الدم. وهذا يكون أكثر شدة عند الإصابة بالمتصورة المنجلية، التي تغزو الخلايا الحمراء من جميع الأعمار وخاصة الخلايا اليافعة، أما المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية تغزوان الخلايا الشبكية، والمتصورة الوبالية تغزو الأرومة الحمراء السوية، لذلك فإنّ الخمج بها يبقى أخف، فقر الدم قد يكون شديداً أو يتفاقم بسبب شذوذ تكون الكريات الحمراء وتضخم الطحال ونفاد مخازن الفولات. في الملاريا التي تسببها المتصورة المنجلية، الخلايا الحمراء التي تحتوي الأتاريف تلتصق بالبطانة الوعائية في الأوردة بعد الشعرية في الدماغ

11.53 العلاقة بين دورة حياة الطفيلي والتظاهرات السريرية للملاريا

دورة الحياة/التظاهر	المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية	المتصورة الوبالية	المتصورة المنجلية
الفترة غير العرضية (الحد الأدنى للحضانة)	8–25 يوم	15–30 يوم	8–25 يوم
دورة خارج الكريات الحمراء	تستمر على أنها هاجعات	قبل الكريات الحمراء فقط	قبل الكريات الحمراء فقط
دورة غير جنسية	48 ساعة متزامن	72 ساعة متزامن	ساعة 48 > غير متزامن
دورية الحمى	أيام خيارية	كل ثالث يوم	لايوجد
تأخر البدء	شائع	نادر	نادر
النكس	شائع حتى سنتين	متجددة بعد عدة سنوات	متجددة حتى سنة



الشكل 11.32 صورة بالمجهر الالكتروني لبويضيات المتصورة المنجلية المُبطنة لمعدة بعوضة الأنوفيل.


Young oöcyst
Segmenting oöcyst
Ruptured oöcyst
Stomach wall
Sexual cycle
Oökinete
Sporozoites invading salivary glands
Zygote
Exflagellating male gametocyte
Female gametocyte being fertilised by male gamete
IN FEMALE ANOPHELINE MOSQUITO
Maturation of female gamete
Bite
Bite
Male and female gametocytes
♂
♀
♀
♂
Hypnozoite*
IN HUMANS
Immature gametocytes
Sexual differentiation (RBCs)
Schizont
Trophozoite
Primary exo-erythrocytic cycle (liver)
Erythrocytic (asexual) cycle (RBCs)
Merozoites
Merozoites
Ring form

الشكل 11.33 دورة حياة طفيلي الملاريا.

والكلية والكبد والرئتين والمعي عن طريق تشكيل بروتينات "Knob". وهي تشكل أيضاً زُهيرة طفيلي الملاريا rosette والنضائد (ترتيب الكريات الحمراء بشكل عمود يشبه القطع المعدنية) rouleaux مع خلايا الدم الحمراء غير المصابة. إن احتقان الوعاء يؤدي إلى أذية داخل الأعضاء، والذي يتفاقم بتمزق المتقسمات، محرراً مواد سمية ومستضديّة (الشكل 11.33).

المتصورة المنجلية لها تأثير في التطور البشري حيث ظهرت طفرات واقية كما هو الحال عند مرضى الخلايا المنجلية (HbS) والتلاسيميا)، وعوز خميرة غلوكوز-6-فوسفات (G6PD) (الفصل 23) وHLA-B53. المتصورة المنجلية لا تنمو جيداً في الخلايا الحمراء التي تحتوي هيموغلوبين F أو C أو الهيموغلوبين S على وجه الخصوص. الأفراد ذوي الهيموغلوبين S متغاير اللواقح يكونون محميين من المضاعفات المميتة للملاريا. المتصورة النشيطة لا تستطيع أن تدخل الخلايا الحمراء التي تفتقر إلى فصيلة Duffy، وهكذا، فإن العديد من سكان غرب افريقيا والأمريكيين الأفارقة محميين.

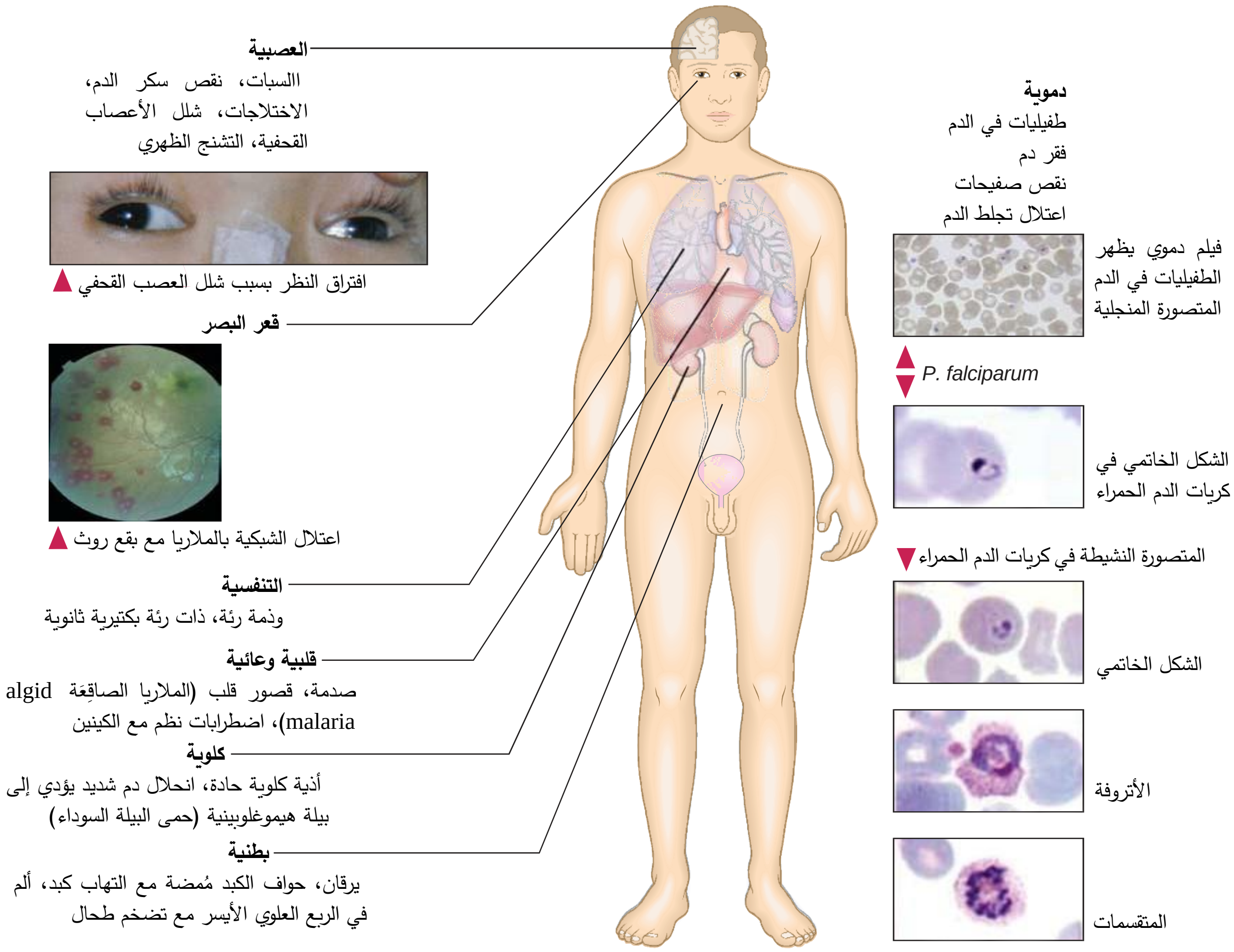
التظاهرات السريرية

التظاهرات السريرية للملاريا ليست نوعية ويجب الاشتباه بالتشخيص عند أي شخص يعود من منطقة موبوءة ولديه تظاهرات الخمج.

الخمج بالمتصورة المنجلية P.falciparum infection

يعد أخطر أنواع الملاريا. في البداية غالباً ما يكون مخاتلاً، يترافق مع توعُّك وصداع وتقيؤ. الإسهال الخفيف والسعال من الأعراض الشائعة. الحمى ليس لها نمط معين. اليرقان شائع بسبب تحلل الدم وسوء الوظيفة الكبدية. يتضخم الكبد والطحال وقد يصبح كلاهما ممضين، يتطور فقر الدم بسرعة، كما هو الحال مع قلة الصفيحات.

المريض الذي يعاني من ملاريا منجلية، لايبدو عليه المرض الخطير بوضوح، لكنَّهُ سرعان ما يُطوّر مضاعفاته الخطيرة (الشكل 11.34 والإطار 11.54). تتاهر الملاريا المخية بالهذيان والاختلاجات أو الغيبوبة، عادةً بدون علامات موضعية. يموت الأطفال بسرعة بدون أعراض محددة أخرى عدا الحمى. تضعف المناعة أثناء الحمل والطفيلي يرتبط


العصبية
السبات، نقص سكر الدم، الاختلاجات، شلل الأعصاب القحفية، التشنج الظهري
افتراق النظر بسبب شلل العصب القحفي
قعر البصر
اعتلال الشبكية بالملاريا مع بقع روث
التنفسية
وذمة رئة، ذات رئة بكتيرية ثانوية
قلبية وعائية
صدمة، قصور قلب (الملاريا الصاقِعَة algid malaria)، اضطرابات نظم مع الكينين
كلوية
أذية كلوية حادة، انحلال دم شديد يؤدي إلى بيلة هيموغلوبينية (حمى البيلة السوداء)
بطنية
يرقان، حواف الكبد مُمضة مع التهاب كبد، ألم في الربع العلوي الأيسر مع تضخم طحال
دموية
طفيليات في الدم
فقر دم
نقص صفيحات
اعتلال تجلط الدم
فيلم دموي يظهر الطفيليات في الدم المتصورة المنجلية
P. falciparum
الشكل الخاتمي في كريات الدم الحمراء
المتصورة النشيطة في كريات الدم الحمراء
الشكل الخاتمي
الأتروفة
المتقسمات

الشكل 11.34 **التظاهرات بالخمج بالمتصورة المنجلية.** (RBC كريات الدم الحمراء) أدرج (اعتلال الشبكية بالملاريا) بإذن من الدكتور Dr Nicholas Beare، مستشفى جامعة ليفربول الملكي، (فيلم دموي للمتصورة المنجلية والمتصورة النشيطة) بإذن من الدكتور Dr Kamolrat Silamu وحدة أبحاث ماهيدول أوكسفورد، بانكوك، تايلاند.

بشكل تفضيلي بكبريتات كوندروتين في بروتين المشيمة the (A.placental protein chondroitin sulphate A) يكون الإجهاض وتأخر النمو داخل الرحم الناتج عن إصابة القسم الأمومي من المشيمة بالطفيلي متكرراً. استئصال الطحال يزيد من خطر الملاريا الشديدة.

العدوى بالمتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية P. vivax and P. ovale infection

في العديد من الحالات، يبدأ المرض بحمى تستمر لعدة أيام قبل تطور هجمات تقليدية من الحمى في أيام متناوبة. تبدأ الحمى على شكل نوافض. يشعر المريض بالبرد وترتفع الحرارة لتصل إلى 40°C. بعد نصف ساعة إلى ساعة، تبدأ مرحلة الحرارة أو التوهج hot or flush phase. تستمر لعدة ساعات وتتسبب في حدوث تعرق غزير وهبوط تدريجي للحرارة. تتكرر هذه الدورة بعد 48 ساعة. تدريجياً، الكبد والطحال يتضخمان ويصبحان أضعف، يتطور فقر الدم ببطء. يكون النكس متكرراً في أول عامين بعد مغادرة المنطقة الموبوءة بالملاريا ويمكن حدوث الخمج من خلال نقل الدم.

الخمج بالمتصورة النولسية والمتصورة الوبالية P. malariae and P. knowlesi infection

تترافق هذه العدوى عادةً بأعراض خفيفة وهجمات الحمى تحدث كل ثالث يوم. قد يستمر وجود الطفيلي في الدم لعدة سنوات، مع احتمال عودة الحمى أو عدم حدوث أي أعراض.

11.54 التظاهرات أو الاختلاطات الشديدة للملاريا المنجلية وتدبيرها الفوري

الغيبوبة (الملاريا المخية)

- الحفاظ على الطريق الهوائي.
- المراقبة والعناية التمريضية.
- استبعاد الأسباب الأخرى للغيبوبة القابلة للعلاج (نقص سكر الدم، والتهاب السحايا الجرثومي).
- تجنب العلاجات المساعدة الضارة على سبيل المثال القشرانيات السكرية والهيبارين والأدرينالين (إيبينفرين).
- التنبيب إذا كان ذلك ضرورياً.

ارتفاع الحرارة

- تطبيق إسفنج بارد ومروحة وبطانية تبريد.
- دواء خافض للحرارة (باراسيتامول).

الاختلاجات

- الحفاظ على الطريق الهوائي.
- يجب على الفور العلاج بحقنة diazepam أو paraldehyde.

نقص سكر الدم

- قياس غلوكوز الدم.
- يجب إعطاء 50% من حقنة ديكستروز متبوعة بتسريب 10% من الديكستروز (الغلوكاغون قد يكون غير فعال).

فقر الدم الشديد (حجم الخلايا المكدسة أقل من 15%)

- نقل دم كامل طازج أو الخلايا المكدسة في حال كان فحص العوامل الممرضة من دم المتبرع متوفراً.

الوذمة الرئوية الحادة

- وضعية نصف جلوس45 درجة، وإعطاء أوكسجين ١، وفصد 250 مل من الدم، وإعطاء مدرات، وإيقاف السوائل عبر الوريد.
- التنبيب وإضافة PEEP/CPAP (الصفحة 202) في حالة نقص تأكسج الدم المهدد للحياة.
- ترشيح الدم.

أذية الكلوية الحادة

- استبعاد الأسباب قبل الكلوية.
- الإنعاش بالسوائل إذا كان ممكناً.
- التحال البريتواني(ترشيح الدم أو التحال الدموي إذا كان ممكناً).

النزف العفوي واعتلال التخثر

- نقل الدم كامل طازج تم فحصه (رسابة قريّة/ بلازما متجمدة طازجة وصفيحات إذا كان ذلك ممكناً).
- حقنة فيتامين K

الحماض الاستقلاب

- استبعاد أو علاج نقص سكر الدم، ونقص حجم الدم والإنتان سلبي الغرام.
- الإنعاش بالسوائل.
- إعطاء الأوكسجين

الصدمة **("الملاريا الصاعقة")**

- الاشتباه بالإنتان سلبي الغرام.
- أخذ زرعات الدم.
- إعطاء مضاد ميكروبات حقناً.
- تصحيح الاضطرابات الهيموديناميكية.

ذات الرئة الاستنشاقية

- إعطاء العقاقير المضادة للميكروبات حقناً.
- تغيير الوضعية.
- المعالجة الفيزيائية.
- إعطاء أوكسجين.

فرط الطفيليات الموجودة في الدم

- يجب أخذ تبديل الدم بعين الاعتبار (مثل >10% من الكريات الحمراء الجوالة مصابة بالطفيلي عند المريض غير المحصن المصاب بمرض شديد).

العلاج النوعي

- Artesunate عبر الوريد.
- يجب تجنب Mefloquine بسبب تزايد خطر الإصابة بالمتلازمة العصبية بعد الملاريا

العدوى المزمنة بالمتصورة الوبالية تسبب التهاب كبيبات والمتلازمة الكلائية طويلة الأمد عند الأطفال. المتصورة النولسية عادةً ما تكون خفيفة لكن قد تسوء بسرعة.

الاستقصاءات

يجب فحص أفلام الدم الرقيقة والسميكة بتلوين غيمزا عند الاشتباه بالإصابة بالملاريا. في الفيلم السميك، تنحل كريات

الدم الحمراء، محررةً جميع المراحل الدمويّة للطفيلي. يحدث هذا بالإضافة إلى حقيقة أن كمية كبيرة من الدم تُستخدم في الأفلام السميكة مما يسهل تشخيص وجود الطفيلي منخفض المستوى في الدم. الفيلم الرقيق ضروري لتأكيد التشخيص، وتحديد النوع، وفي حالات العدوى بالمتصورة المنجلية لتحديد حمل الطفيلي (بحساب النسبة المئوية للكريات الحمراء المصابة بالعدوى). طفيليات المتصورة المنجلية قد تكون كثيرة جداً، خصوصاً عند المرضى الذين تم علاجهم بشكل جزئي. بالنسبة للمتصورة المنجلية، فقط تُشاهد الأشكال الحلقية بشكل طبيعي في المراحل الباكرة (**الشكل 11.34**)، بالنسبة للأنواع الأخرى، يمكن أن توجد كل مراحل حياتها في كريات الدم الحمراء. تظهر العرسيات بعد حوالي أسبوعين، وتستمر بعد العلاج وتُعد غير مؤذية باستثناء التي تشكل المصدر، والتي عبرها يصبح العديد من البعوض مصاباً أكثر.

اختبارات التشخيص السريع بالاستشراب المناعي (RDTs) لمستضدات الملاريا، على سبيل المثال OptiMAL (الذي يكشف LDH للمتصورة النشيطة والمتصورة المنجلية) و Parasight-F(الذي يكتشف البروتين 2 الغني بالهيستيدين للمتصورة المنجلية)، إن حساسية و نوعية هذه الاختبارات شديدة بالنسبة للملاريا التي تسببها المتصورة المنجلية لكنها تكون أقل بالنسبة للأنواع الأخرى. إذ تستخدم هذه الاختبارات بالتوازي مع فحص فلم الدم لكن تكون مفيدة بشكل خاص عندما يكون اختصاصي المجاهر أقل خبرةً في فحص أفلام الدم (على سبيل المثال في المملكة المتحدة). وهذه الاختبارات أقل حساسية بالنسبة للمستويات المنخفضة من الطفيلي في الدم والإيجابية قد تستمر لشهر أو أكثر عند بعض الأفراد. اختبار QBC للملاريا هو اختبار لتشخيص الملاريا بالاعتماد على الفحص المجهري التألقي والذي يُستخدم أيضاً على نطاق واسع.

يُستخدم DNA (PCR) بشكل أساسي في الأبحاث ويكون مفيداً لتحديد فيما إذا كان المريض لديه معاودة لنفس طفيلي الملاريا أو الإصابة مرة أخرى بطفيلي جديد.

التدبير

الملاريا الخفيفة التي تسببها المتصورة المنجلية

بما أن المتصورة المنجلية أصبحت حالياً مقاومة لـ chloroquin و sulfadoxine-pyrimethamine (Fansidar) في جميع أنحاء العالم تقريباً، فإنه يُنصح بالعلاج القائم على artemisinin (**الإطار 11.55**) وتوصي سياسة منظمة الصحة العالمية WHO في إفريقيا باستخدام ACT دائماً، على سبيل المثال artemether co− أو artesunate–amodiaquine. و للأسف تم الإبلاغ مؤخراً عن مقاومة artemether في جنوب شرق آسيا.

الملاريا المُختلطة التي تسببها المتصورة المنجلية

يجب التفكير بالملاريا الشديدة عند أي مريض غير مُمنّع ونسبة وجود الطفيلي لديه أكثر من 2% أو كان لديه مضاعفات، وهي حالة طبية طارئة (انظر **الإطار 11.54**). يشمل التدبير العلاج الكيميائي المضاد للملاريا المناسب والباكر، والعلاج الفعال للمضاعفات وتصحيح السوائل والكهارل والتوازن الحمضي القاعدي وتجنب العلاجات المُلحَقة الضارة. العلاج المختار هو artesunate عبر الوريد. انحلال الدم المتأخر هو التأثير الجانبي للعلاج عند بعض المرضى. تم تطوير إعطاء artesunate عن طريق المستقيم مما يسمح بإعطائه في المناطق الريفية البعيدة. ملح Quinine هو البديل. لم يتم اختبار نقل الدم التبادلي في التجارب العشوائية ذات الشاهد لكن ربما تكون مفيدة للمرضى غير المُمنّعين مع استمرار ارتفاع نسبة الطفيليات الموجودة في الدم (كريات الدم الجائلة >10%).

الملاريا غير المنجلية

يجب أن يتم علاج العدوى بالمتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية والمتصورة النولسية والمتصورة الملاريّة بـ chloroquine عن طريق الفم لكن تم الإبلاغ عن بعض المقاومة لـ chloroquine في إندونسيا. تم تحقيق "العلاج الجذري" عند المرضى المصابين بالملاريا التي تسببها المتصورة النشيطة والمتصورة البيضوية باستخدام شوط علاج من primaquine، الذي يقتل الطور الهاجع في الكبد. ربما يتطور انحلال الدم عند الذين يعانون من عوز G6PD. إن الزراق بسبب تشكل الميتهيموغلوبين في الخلايا الحمراء هو

أكثر شيوعاً لكنه ليس خطيراً (انظر الشكل 7.1، الفصل 6). وجميع الأنواع تستجيب للعلاج القائم على الأرتيميسينين ACTs.

الوقاية

ربما تكون الهجمات السريرية للملاريا قابلة للوقاية الكيماوية من خلال استخدام chloroquine أو atovaquone إضافة لـ proguanil (Malarone)، أو doxycycline أو mefloquine. يوضح (الإطار 11.56) الجرعات المُوصى بها لأجل الوقاية بالنسبة لغير المُمنّعين. خطر الملاريا في المنطقة التي تم زيارتها ودرجة المقاومة لـ chloroquine يحكمان توجهات الوقاية. تم تلخيص التوصيات الحديثة على موقع fitfortravel.nhs.uk. يجب عدم استخدام Fansidar للوقاية الكيميائية، بسبب حدوث وفيات من متلازمة ستيفن جونسون أو ندرة المحببات. (يفيد mefloquine في المناطق التي تشهد مقاومة دوائية متعددة، مثل شرق ووسط افريقيا وبابواغينيا الجديدة. أظهرت التجربة أنه آمن لفترة سنتين على الأقل لكن هناك عدة موانع لاستخدامه (الإطار 11.56). إن نصيحة الخبراء مطلوبة للأفراد غير القادرين على تحمل عوامل الخط الأول التي تم إدراجها أو التي لها موانع استعمال. يجب البدء بـ mefloquine قبل 2–3 أسابيع من السفر لأخذ وقت لتقييم الآثار الجانبية. ينبغي عدم تناول chloroquine بشكل مستمر كوسيلة وقائية لأكثر من 5 سنوات بدون الفحص العيني المنتظم، وذلك لأنه يُسبب اعتلال شبكية غير عكوس. يمكن للنساء المرضعات والحوامل تناول proguanil أو chloroquine بأمان.

تتطلب الوقاية أيضاً المشورة حول استخدام ثنائي إيتيل تولواميد (DEET) عالي النسبة المئوية، مع تغطية الأطراف عند حلول الظلام، والنوم تحت شبكات واقية من البعوض مشربة بالـpermethrin.

السيطرة على الملاريا في المناطق الموبوءة

يوجد مبادرات كبيرة للحد من الملاريا والقضاء عليها في المناطق الموبوءة. تجمع البرامج الناجحة بين السيطرة على الناقل، بما في ذلك رش المبيد للبعوض في مناطق الإقامة،

11.55 علاج الملاريا

الملاريا الخفيفة

العلاج المفضَّل

- CoArtem (co- Artemether أو Riamet) ، يحتوي Artemether و lumefantrine (4 أقراص عن طريق الفم في الساعات 0 و8 و24 و36 و48 و60).

العلاج البديل

- Quinine (600 mg من ملح Quinine 3 مرات يومياً عن طريق الفم لمدة5–7 أيام). مجتمعة مع أو تُتبع ب 200 doxycyclin(mg عن طريق الفم يومياً لمدة 7 أيام).
- إذا كانت المريضة حامل أو طفل صغير نستخدم كليندامسين وليس الدوكسيسيكلين

أو

- Malarone (Atovaquone–proguanil، 4 أقراص عن طريق الفم مرة يومياً لمدة 3 أيام).

الحامل

- co Artemether– لكن يجب تجنبه في بداية الحمل.
- إذا لم يتم استخدام co Artemether–، يمكن استخدام Quinine إضافة إلى clindamycin (mg 450 يومياً عن طريق الفم 3 مرات خلال 7 أيام).

نظم أخرى

- Artesunate (200 mg عن طريق الفم يومياً لمدة 3 أيام) و (mefloquine 1 g عن طريق الفم في اليوم الثاني و mg 500 عن طريق الفم في اليوم الثالث).

الملاريا الشديدة

العلاج المفضل

- Artesunate 2.4 mg/kg عن طريق الوريد في الساعة 0 و 12 و 24 و فيما بعد مرة يومياً لمدة 7 أيام. بمجرد أن يكون المريض قادراً على بدء تناوله عن طريق الفم، يتم التغيير إلى 2 mg/kg مرة عن طريق الفم لإكمال الجرعة التراكمية 17–18 .mg/kg

العلاج البديل

- Quinine، جرعة التحميل 20 mg/kg عن طريق الوريد خلال 4 ساعات، بحد أقصى 1.4 g، وجرعات الصيانة 10 mg/kg من ملح Quinine تُعطى على شكل تسريب خلال 4 ساعات لمدة 3 مرات خلال أول 48 ساعة، ثم مرتين يومياً، كحد أقصى 700 mg لكل جرعة أو حتى يستطيع المريض تناول الأدوية عن طريق الفم. تُمزج مع doxycycline (أو clindamycin إذا كان هناك موانع استعمال ل doxycycline).
- يجب ملاحظة أنه لا ينبغي إعطاء جرعة التحميل في حال تم إعطاء Quinine أو quinidine أو mefloquine في الـ 24 ساعة الماضية.
- يجب مراقبة المرضى بواسطة تخطيط القلب الكهربائي ECG بينما يتلقى المريض Quinine، مع اهتمام خاص لمدة QRS وفترة QT.

الملاريا الغير المنجلية

العلاج المفضل

- Chloroquine: 600 mg من أساس Chloroquine عن طريق الفم، يُتبع بـ 300 mg من الأساس في 6 ساعات، ثم 150 mg من الأساس مرتين يومياً لأكثر من يومين إضافة إلى primaquine (30 mg عن طريق الفم يومياً (بالنسبة للمتصورة النشيطة) و 15 mg عن طريق الفم يومياً (بالنسبة للمتصورة البيضوية) لمدة 14 يوماً) بعد تأكيد سلبية . G6PD

المرضى الذين يعانون من عوز G6PDخفيف إلى متوسط والمتصورة النشيطة أو المتصورة البيضوية

- Chloroquine إضافة إلى 0.75 mg/kg من primaquineأسبوعياً عن طريق الفم لمدة 8 أسابيع.

Chloroquine المقاوم للمتصورة النشيطة

- Co-Artemether مشارك كما في المتصورة المنجلية

الإطار 11.56 الوقاية الكيميائية من الملاريا (البرداء)

الأقراص المضادة للملاريا	الجرعة الوقائية للبالغ	النظام
مقاومة عالية للكلوروكين		
ميفلوكين[2]	250 ملغ أسبوعياً	يتم البدء به قبل السفر بـ 2–3 أسابيع ويُتابَع حتى 4 أسابيع بعد السفر
أو دوكسيسايكلين[3،4]	100 ملغ يومياً	يتم البدء به قبل السفر بأسبوع ويُتابَع به حتى 4 أسابيع بعد السفر
أو مالارون[4]	حبّة واحدة يومياً	من 1–2 يوم قبل السفر حتى أسبوع بعد العودة
مقاومة غائبة للكلوروكين		
كلوروكين[5] وبروغوانيل	300 ملغ عنصر أساسي أسبوعياً 100–200 ملغ يومياً	يتم البدء بهما قبل أسبوع من السفر ويُتابَع بهما حتى 4 أسابيع بعد السفر

[1] يتم اختيار النظام وفقاً للمنطقة المُراد زيارتها ومدّة الإقامة فيها ومستوى انتقال الملاريا ومستوى مقاومة الدواء ووجود مرض كامن عند المسافر وما يرافق ذلك من الأدوية المتناولة. [2] ممنوع الاستعمال في الثلث الأول من الحمل والإرضاع وفي اضطرابات التوصيل القلبي والصرع والاضطرابات النفسية، قد يسبب اضطرابات عصبية نفسية. [3] يسبب حساسية ضوئية وحروق شمسية إن لم يتم استخدام واقي شمسي عالي الحماية. [4] يجب تجنبهما أثناء الحمل. [5] تحتوي المستحضرات البريطانية من الكلوروكين 150 ملغ عادةً من العنصر الأساسي، بينما تحتوي المستحضرات الفرنسية 100 ملغ والمستحضرات الأمريكية 300 ملغ.

والاستخدام طويل الأمد للناموسيات المعالجة بالمبيدات الحشرية (TTNs) والعلاج الوقائي المستمر (TPT: الجرعة المتكررة من العقاقير الوقائية في المجموعات عالية الخطورة، مثل الأطفال والنساء الحوامل، وهذا ما يحد من فقر الدم والملاريا).

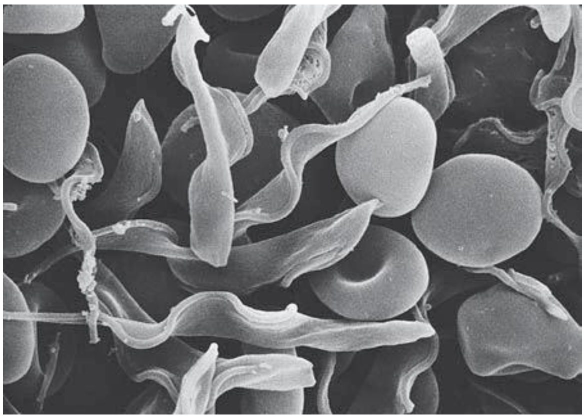
إن البحث مستمر لإنتاج لقاح وقائي ضد الملاريا.

داء البابِسِيَّات Babesiosis

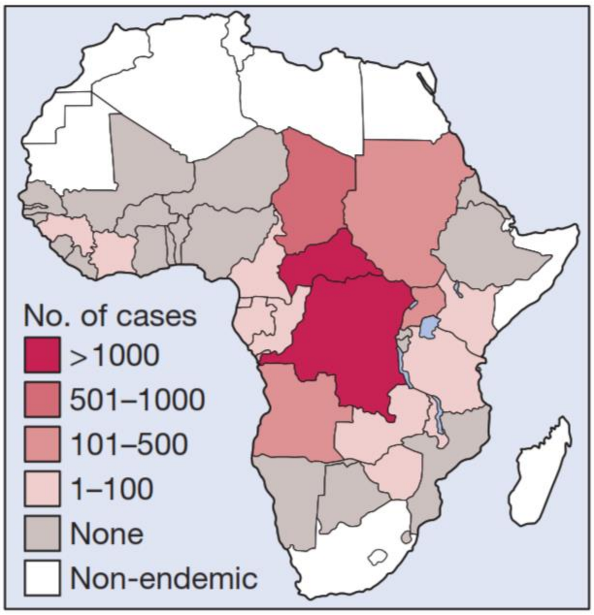
داء البابسيّات هو مرض يسببه طفيلي أوّلي منقول بالقراد داخل كريّات الدم الحمراء. هناك أكثر من ١٠٠ نوع من البابسيّة، تمتلك جميعها مستودعاً حيوانياً، وهو بشكلٍ نموذجي إمّا القوارض أو المواشي، وتنتقل إلى البشر عن طريق ناقل القراد وهو اللبود الكتفي ixodes scapularis. تنجم معظم حالات داء البابسيّات الأمريكية عن البابسيّة ميكروتي B. microti، ومعظم الحالات الأوروبية عن البابسيّة ديفرجنس B. divergens. يتظاهر المرضى بحمى ودعث بعد 1–4 أسابيع من لدغة القراد. قد يختلط المرض بفقر الدم الانحلالي haemolytic anaemia. يُشاهَد المرض الشديد عند مرضى استئصال الطحال. يُوضَع التشخيص عن طريق فحص اللطاخة (الفيلم) الدموية. يُعالَج المرض بالكينين quinine والكليندامايسين clindamycin.

داء المثقبيات الأفريقي (داء النوم) *African trypanosomiasis (sleeping sickness)*

يحدث داء النوم الأفريقي بسبب المثقبيات (الشكل. 11.35) وتنتقل إلى البشر عن طريق لدغات ذبابة التسي تسي المخموجة والتي تكون مميزة لصحراء أفريقيا الجنوبية (الشكل. 11.36). انخفض وقوع داء النوم في أنحاء أفريقيا بأكثر من 60% منذ عام 1990 بسبب إجراء أفضل تدابير المكافحة. ينتشر داء المثقبيات المُحدث بالمثقبيات البروسية الغامبية على نطاقٍ واسع في أفريقيا الغربية والوسطى ويمثِّل 90% من داء المثقبيات الأفريقي البشري (HAT)، بينما يتواجد داء المثقبيات المُحدَث بالمثقبيات البروسية الروديسية في أجزاء من أفريقيا الشرقية والوسطى. ينتقل المرض في غرب أفريقيا بشكل رئيس على ضفاف الأنهار، حيث تسترخ الذبابة في ظل الأشجار؛ إذ لم يتم تحديد أي مستودع حيواني للمثقبية الغامبية. تمتلك المثقبية الروديسية مستودعاً كبيراً في العديد من الحيوانات البريّة، ويحدث الانتقال في ظلال الغابات المجاورة للمراعي. يُعدّ السكان الريفيون العاملون في الزراعة وصيد الأسماك وتربية الحيوانات عرضةً للإصابة. قد يُصاب بالعدوى كلٌّ من السكان المحليين والسائحين الذين يزورون



الشكل. 11.35 داء المثقبيات. صورة مجهرية إلكترونية تفرسيّة تُظهِر المثقبيات سابحةً بين كريات الدم الحمراء



الشكل. 11.36 توزع داء المثقبيات الأفريقي البشري. البيانات من عام ٢٠٠٩. From Simarro PP, Diarra A, Ruiz Postigo JA,etal.The human. African trypanosomiasis control and surveillance programme of the World Health Organization 2000–2009: the way forward. PLoS Negl Trop Dis2011; 5(2):e1007.

الغابات الموبوءة بذباب التسي تسي وبالمستودعات الحيوانية.

المظاهر السريرية

تُعدّ لدغة ذبابة التسي تسي مؤلمة وتصبح ملتهبة عادةً، إذا تمّ إدخال المثقبيات، فإنّ موضع دخولها قد يصبح مؤلماً مجدداً ويتورَّم بعد حوالي ١٠ أيام ('القرحة المثقبية')، كما يترافق مع اعتلال العقد اللمفاوية الموضعية. تغزو المثقبيات مجرى الدم في غضون 2–3 أسابيع من الخمج. يتميز المرض بطور دموي لمفاوي باكر (المرحلة الأولى) وطور دماغي متأخِّر (المرحلة الثانية)، إذ يعبر الطفيلي الحاجز الدموي الدماغي ويُحدِث اعتلال دماغي مزمن chronic encephalopathy.

أخماج الروديسيّة

يُعدّ المرض في تلك الأخماج أكثر حدّة وشدّة من الأخماج الغامبية، لذلك يصبح المريض عليلاً بشدة عادةً في غضون أيام أو أسابيع قليلة وقد يحدث لديه انصباب جنب وعلامات لالتهاب عضلة القلب أو التهاب الكبد، كما قد يظهر لديه طفحٌ حبريٌ. يمكن أن يموت المريض قبل ظهور علامات إصابة الجهاز العصبي المركزي. في حال كان المرض أقل حدّة يُصاب المريض بالنعاس والرعاش والسبات.

أخماج الغامبيّة

قد لا يكون التمييز بين المراحل الباكرة والمتأخرة واضحاً عند الخمج بالغامبيّة. يسلك المرض عادةً مساراً بطيئاً على مدى أشهر أو سنوات، مع هجمات غير منتظمة من الحمى وضخامة العقد اللمفاوية، إذ تكون على نحوٍ مميز قاسية غير ملتصقة مطاطية وغير مؤلمة وتبرز بشكلٍ خاص في المثلث الخلفي للعنق ('علامة وينتربوتوم') ('winterbottom's sign'). يمكن أن يصبح الطحال والكبد مجسوسَين. بعد عدّة أشهر وفي غياب المعالجة يتم غزو الجهاز العصبي المركزي، إذ يُصاب المرضى بالصداع وتغيُّر السلوك وتأذي الوظائف العقلية العُليا والأرق خلال الليل والنعاس خلال النهار والهذيان، وفي النهاية يحدث الرعاش والشلل الجزئي والهزال والسبات والوفاة.

الاستقصاءات

يجب أخذ داء المثقبيات بعين الاعتبار عند أي مريض محموم قادم من منطقة موطونة. عند الخمج بالروديسيّة، تظهر المثقبيات باللطاخات الدموية الثخينة والرقيقة للملاريا. يمكن مشاهدة المثقبيات في الدم أو عند بزل الآفة الأوليّة في المراحل الباكرة من الخمج بالغامبيّة إلّا أنّ إظهارها بوضوح عن طريق الرشف من العقدة اللمفاوية يكون أسهل عادةً. تشمل الطرائق التركيزية الفحص المجهري للغلالة الشهباء buffy coats

وتبادل الصواعد الصغرى بالاستشراب miniature anion exchange chromatography.

بسبب الطبيعة الدورية لتطفلن الدم، يُوضَع التشخيص غالباً من خلال توضيح الأجسام المضادة بتحرٍّ بسيط وسريع باستخدام اختبار تراص المثقبيات (CATT) في داء المثقبيات الأفريقي البشري المُحدَث بالغامبية، متبوعاً بالتأكيد الطفيلي. لا يتوفر اختبار مصلي موثوق لداء المثقبيات الأفريقي البشري المُحدَث بالروديسيّة. يُعدّ التشخيص بال PCR متاحاً، على الرغم من أنّ المتطلبات التقنية تحدّ من توافره في المناطق الموطونة. عندما يُصاب الجهاز العصبي المركزي، يصبح تعداد الخلايا (> 20×10^9 كرية بيضاء/ل) ويرتفع المحتوى البروتيني للسائل الدماغي الشوكي وينخفض الغلوكوز فيه. يقترح المستوى العالي جداً من ال IgM أو وجود ال IgM في ال CSF داء المثقبيات. يُعدّ إدراك إصابة ال CNS أمراً بالغ الأهمية، لأنّ الفشل في المعالجة قد يكون مميتاً.

التدبير

تُعدّ الخيارات العلاجية لداء المثقبيات الأفريقي محدودة ومعظم الأدوية المضادة للمثقبيات سامّة وغالية الثمن. يكون الإنذار جيداً في حال تلقّي العلاج باكراً قبل أن يتم غزو الدماغ، في هذه المرحلة، يجب أن يُعطى السورامين الوريدي suramin لأخماج الروديسيّة بعد جرعة اختبار من ١٠٠-٢٠٠ ملغ، متبوعة بخمس حقنات بجرعة ٢٠ ملغ/كغ كل سبعة أيام، أمّا في أخماج الغامبيّة، يتم إعطاء البنتاميدين pentamidine حقناً عضلياً عميقاً أو وريدياً بجرعة ٤ ملغ/كغ لمدّة سبعة أيام. بالنسبة لعلاج المرحلة الثانية (إصابة الجهاز العصبي)، فقد عولِج المرضى المصابون بال HAT المُحدَث بالغامبيّة بالميلارسوبرول (الزرنيخي) melarsoprol سابقاً، ووصلت الوفيات المرتبطة بالعلاج بهذا الدواء إلى 12–14% بسبب اعتلال الدماغ الارتكاسي، أمّا الآن فيُعدّ العلاج بالإيفلورنيتين eflornithine (DFMO)، وهو مثبّط غير عكوس لنازعة كربوكسيل الأورنيتين ornithine decarboxylase (100 و150 ملغ/كغ وريدياً 4 مرات يومياً لمدّة 14 يوم للبالغين والأطفال على التوالي) خياراً أكثر أماناً وفعّالاً بالنسبة للتكلفة، كما أظهرت مشاركة الإيفلورنيتين (400 ملغ يومياً لمدّة 7 أيام) مع النيفورتيموكس nifurtimox الفموي (15 ملغ/كغ يومياً لمدّة 15 يوماً) انخفاض الانتكاسات والوفيات والسميّة الدوائية. تُعالَج المرحلة الثانية من الخمج بالروديسيّة بالميلارسوبرول 2.2 ملغ/كغ وريدياً لمدّة 10 أيام.

الوقاية

في المناطق الموطونة بالغامبيّة، تُؤخَذ تدابير مختلفة ضد ذباب التسي تسي، كما تساعد الفرق الميدانية في اكتشاف وعلاج ال HAT باكراً، بينما يكون من الصعب السيطرة في المناطق الموطونة بالروديسيّة.

داء المثقبيات الأمريكي (داء شاغاس) American trypanosomiasis (Chagas' disease)

ينتشر داء شاغاس على نطاقٍ واسعٍ في أمريكا الجنوبية والوسطى، وتسببه المثقبية الكروزية التي تنتقل إلى البشر من براز البَقّ الرَضُوفِيّ (الفسفس المزيَّن)، حيث تتطور فيها المثقبيات قبل خمج البشر. تعيش هذه الحشرات في الغابات البريّة في الشقوق والجحور وأشجار النخيل. أصبح بق الفسفس المُحتشِر مستأنساً (داجناً) في دول المخروط الجنوبي (الأرجنتين والبرازيل وتشيلي والباراغواي والأوروغواي)، وهو يعيش في الجدران الطينية وجدران التعريشة والأسقف المصنوعة من القش في البيوت الريفية البسيطة، ويظهر ليلاً ليأكل ويتغوّط على النائمين. يتم فرك البراز المخموج في الملتحمة أو مخاطية الفم أو الأنف أو السحجات في الجلد. قد يكون أكثر من 100 نوع من الثدييات الأهلية وحول الأهلية والبريّة بمثابة مستودعات للعدوى. يشكِّل نقل الدم حوالي 5% من الحالات في بعض المناطق ويحدث الانتقال الخِلقي أحياناً.

الآلية المرضية

تهاجر المثقبيات عبر مجرى الدم وتتحول إلى الأشكال الليشمانية (عديمة السوط) في الأنسجة وتتضاعف داخل الخلايا بالانشطار الثنائي. في الطور الحاد (المتواسَط بالخلايا بشكلٍ أساسي)، يحدث التهاب العضلة القلبية والشعيرات الدموية المصابة بالطفيليات بالإضافة إلى غير المصابة

بالطفيليات، مما يؤدي إلى التهاب عضلة القلب الحاد. تشمل الموجودات البارزة في الطور المزمن ضمور عضلة القلب البؤري وعلامات للاحتقان المزمن المنفعل وللظاهرة الانصمامية الخثارية بالإضافة إلى ضخامة القلب وأم الدم القلبية القميّة. يُشاهَد في الشكل الهضمي للمرض، التهاب العضل البؤري focal myositis وآفات متقطعة في الضفيرة العضلية المعوية داخل جدار المريء والقولون غالباً.

المظاهر السريرية

الطور الحاد

تُشاهَد المظاهر السريرية للطور الحاد عند 1–2% فقط من الأفراد المخموجين قبل عمر ال١٥ عاماً. الفئة العمرية الأشيع للإصابة هي الأطفال الصغار (١–٥ سنة). يؤدي دخول المثقبية الكروزية عبر السحجة إلى تلوُّن العقد اللمفاوية الموضعية بالأحمر الداكن وتورّمها تورّماً صلباً وتضخمها. على الرغم من أنّ آفة الملتحمة أقل شيوعاً إلّا أنها مميزة، إذ تتصف بقساوة أحادية الجانب وتورُّم ضارب إلى الحُمرة في الأجفان قد يؤدي إلى إغلاق العين ويشكِّل 'علامة رومانا' 'Romaña's sign'. يظهر عند عدد قليل من المرضى إنتانٌ حادٌ معممٌ باكر، مع طفح عابر حَصبِيّ الشكل أو شروي وحمى واعتلال عقد لمفاوية وضخامة طحال وكبد. يمكن مشاهدة التهاب العضلة القلبية الحاد وقصور القلب أو المظاهر العصبية بما فيها تغيّرات الشخصية وعلامات التهاب السحايا والدماغ عند قلّة صغيرة من المرضى. قد يكون الخمج الحاد مميتاً عند الرضَّع.

الطور المزمن

يصبح حوالي 50–70% من المرضى المخموجين إيجابيي المصل ويحدث لديهم شكلٌ غير محدد عند عدم اكتشاف تطفلن الدم. يملك هؤلاء المرضى دورة حياة طبيعية مع عدم وجود أعراض إلّا أنهم يصبحون مستودعاً طبيعياً للمرض وتحافظ الطفيليات على دورة حياتها داخلهم. يحدث لدى 10–30% من الحالات المزمنة بعد فترة كامنة لعدّة سنوات التهاب عضلة قلبية منخفض الدرجة وأذية في الألياف الموصلة، والتي تسبب اعتلال عضلة قلبية يتميز بتوسُّع قلبي واضطرابات نظم وحصار قلب جزئي أو كامل ومن ثم الوفاة المفاجئة. يحدث لدى ما يقارب 10% من المرضى أذية في ضفيرة أورباخ مؤديةً إلى توسُّع أجزاء مختلفة من القناة الهضمية، خصوصاً القولون والمريء، لذا يُطلَق على هذا المرض اسم داء 'العرطلة' 'mega' disease. من العقابيل المُلاحَظة أيضاً توسُّع القنوات الصفراوية والقصبات. قد تكون الحدثية المناعية الذاتية مسؤولة عن الكثير من الأذية. يوجد تباين جغرافي للأنماط الأساسية من المرض. قد يحدث إعادة تفعيل لداء شاغاس عند المرضى المصابين بفيروس العوز المناعي البشري HIV في حال انخفاض تعداد ال CD4 إلى أقل من 200 خلية/مم^3، مما قد يسبب آفات شاغلة للحيز مع تظاهرات مشابهة للمقوسات القندية Toxoplasma gondii من التهاب دماغ أو التهاب سحايا ودماغ أو التهاب عضلة قلبية.

الاستقصاءات

يمكن اكتشاف المثقبية الكروزية بسهولة عند إجراء لطاخة دموية في حالة المرض الحاد، كما يمكن الحصول على التشخيص عند حوالي 50% من حالات المرض المزمن عن طريق التشخيص الثوائي xenodiagnosis، إذ يتم تغذّي بق رضوفي خالٍ من العدوى ومنتَج مخبرياً على المريض، وبعد ذلك يتم فحص المعي المؤخَّر أو براز البق بحثاً عن الطفيليات. يُعدّ تحرّي ال DNA الطفيلي بال PCR في دم المريض طريقة عالية الحساسية لتوثيق الخمج، كما يمكن بالإضافة لذلك استعمالها في براز البق المُستخدَم في اختبارات التشخيص الثوائي لتحسين الحساسية التشخيصية، ويُعدّ الكشف عن الأجسام المضادة من الاختبارات عالية الحساسية أيضاً.

التدبير والوقاية

تُستخدَم الأدوية المبيدة للطفيليات لعلاج الطور الحاد والمرض الخِلقي والطور المزمن الباكر (خلال 10 سنوات من العدوى). يُعطى النيفورتيموكس فموياً بجرعة يجب أن تكون مُراقَبة بعناية لتقليل السميّة مع الحفاظ على الفعّالية المبيدة للطفيليات، وهي 10 ملغ/كغ يومياً عن طريق الفم، مُقسّمة إلى ثلاث جرعات متساوية لمدّة 90 يوماً، والجرعة للأطفال

هي 15 ملغ/كغ يومياً، وتصل معدّلات الشفاء إلى 80% في المرض الحاد. يمثِّل البينزنيدازول benznidazole بديلاً لذلك، ويُعطى بجرعة 5 ملغ/كغ يومياً عن طريق الفم، مقسّمة إلى جرعتين لمدّة 90 يوماً، ويتلقى الأطفال جرعة مقدارها 10 ملغ/كغ يومياً. يُعدّ كلٌّ من النيفورتيموكس والبينزنيدازول سميّاً، إذ تصل معدّلات الارتكاسات الضارّة إلى 30–55%. يُستخدَم العلاج المبيد للطفيليات عادةً في الطور المزمن، إلّا أنّه لا يعكس أذية الأنسجة الحاصلة في الأمراض القلبية أو الهضمية 'العرطلة'، وقد يكون هناك حاجة للجراحة.

تشمل تدابير الوقاية تحسين المسكن وإبادة البق الرضوفي من خلال رشّ المنازل بالمبيدات الحشرية، كما يجب إجراء مسح للمتبرعين بالدم والأعضاء.

داء المقوسات Toxoplasmosis

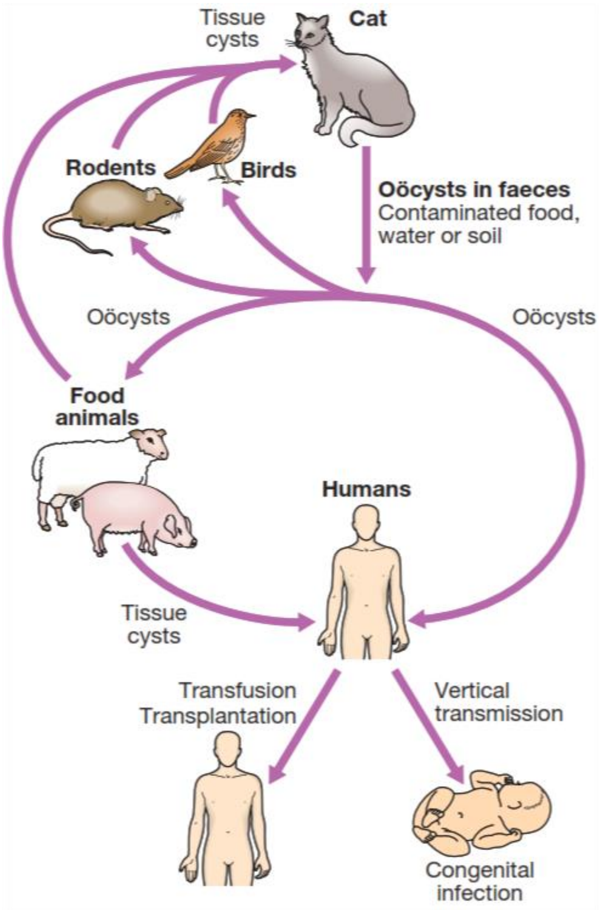
تُعدّ المقوسة القندية طفيلياً داخل خلوي. يحدث الطور الجنسي من دورة حياة الطفيلي (**الشكل. 11.37**) في ظهارية الأمعاء الدقيقة للقطط الأهليّة. تُطرَح البيوض المتكيسة في براز القطط وتنتشر إلى الأثوياء المتوسطة (الخنازير والأغنام والبشر أيضاً) عن طريق التلوث الواسع للتربة. يمكن أن تبقى البيوض المتكيسة حيّة في الظروف الرطبة لعدّة أسابيع أو أشهر، وبمجرّد تناولها، يتحوّل الطفيلي إلى المتسارعات (الأتاريف) tachyzoites ذات الانقسام السريع من خلال دورات التضاعف اللاجنسي. تتطور الكيسات النسيجية المجهرية الحاوية على المتباطئات bradyzoites التي تبقى مستمرة طيلة فترة حياة المضيف. تصبح القطط مخموجة أو يُعاد إخماجها بتناول الكيسات النسيجية في فرائسها مثل القوارض والطيور. يحدث خمج الإنسان عن طريق التربة والسلطة والخُضار الملوثة بالبيوض المتكيسة، أو عن طريق تناول اللحوم النيئة أو غير المطهية جيداً الحاوية على الكيسات النسيجية، ويُعدّ الخروف والخنازير والأرانب مصادر اللحوم الأشيع. رُبطَت فاشيات داء المقوسات باستهلاك الماء العكر. يُعدّ داء المقوسات الخمج الأوّلي الأشيع في الدول المتقدمة، إذ أنّ حوالي 22% من البالغين في المملكة المتحدة إيجابيي المصل. تكون معظم الأخماج الأوّلية تحت سريرية، ومع ذلك، يُعتقَد أنّ داء المقوسات يمثِّل حوالي 15% من كثرة الوحيدات العدوائية سلبية الأضداد الغيروية heterophile antibody-negative infectious mononucleosis. ما يقارب 40–60% من النساء الحوامل في الهند أو البرازيل إيجابيات المصل للمقوسة القندية. يُعدّ داء المقوسات عدوى انتهازية مهمة في خمج الـHIV-1 ويترافق هذا مع مراضة ووفيات مهمة. وُصِف داء المقوسات المعمم بعد إنتان مخبري عارضي بذراري عالية الفوعة.

المظاهر السريرية

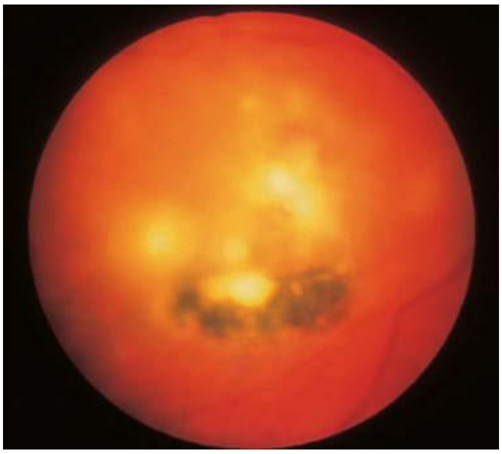
يحدث الخمج دون ملاحظته عند معظم الأفراد المؤهلين مناعياً، بمن فيهم الأطفال والنساء الحوامل. يسبب في حوالي 10% من المرضى مرضاً محدداً لذاته، وهو أشيع عند البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين ٢٥ و٣٥ عاماً. يتظاهر عادةً باعتلال عقد لمفاوية غير مؤلم موضَّع أو معمم. تُصاب العقد الرقبية بشكلٍ أساسي إلّا أنّ إصابة المجموعات المنصفية والمساريقية وخلف البريتوان ممكنة الحدوث كذلك. يُجسّ الطحال نادراً. لا يعاني معظم المرضى من أعراض جهازية إلّا أنّ البعض يشكو من دعث وحمى وتعب وألم عضلي والتهاب حلق وصداع. يحدث الشفاء التام عادةً خلال بضعة أشهر رغم أنّ الأعراض واعتلال العقد اللمفاوية تميل لأن تتأرجح بشكلٍ غير مُتوقّع، وبعض المرضى لا يشفون بشكلٍ تام إلّا قبل مضيّ عام أو أكثر. يحدث التهاب الدماغ أو التهاب العضلة القلبية أو التهاب العضلات أو التهاب الرئة أو التهاب الكبد أحياناً عند المرضى المؤهلين مناعياً ولكنها أكثر تواتراً عند الأثوياء منقوصي المناعة. ينتج التهاب الشبكية والمشيمية retinochoroiditis (**الشكل. 11.38**) عادةً عن الإنتان الخِلقي ولكن تمّ الإبلاغ عنه أيضاً في المرض المُكتسَب.

داء المقوسات الخِلقي congenital toxoplasmosis

يصيب داء المقوسات الحاد تحت السريري عموماً ٠.٣–١% من النساء الحوامل، مع معدّل انتقال إلى الجنين يبلغ 60% تقريباً، والذي يرتفع مع تقدُّم الحمل. لا تملك الإناث إيجابيات المصل المصابات قبل ٦ أشهر من الحمل خطر الانتقال الجنيني. يصيب المرض الخِلقي 40% تقريباً من الأجنّة


Tissue cysts
Cat
Rodents
Birds
Oöcysts in faeces
Contaminated food, water or soil
Oöcysts
Oöcysts
Food animals
Humans
Tissue cysts
Transfusion
Transplantation
Vertical transmission
Congenital infection

الشكل. 11.37 دورة حياة المقوسة القندية.



الشكل. 11.38 التهاب الشبكية والمشيمية الناجم عن داء المقوسات.

المخموجة ويكون مرجّحاً أكثر وشديداً أكثر عند العدوى في وقت باكر من الحمل (انظر **الإطار 11.26**). تكون العديد من الأخماج الجنينية تحت سريرية عند الولادة ولكن تشمل العقابيل طويلة الأمد التهاب الشبكية والمشيمية وموه الرأس.

الاستقصاءات

على نقيض المرضى منقوصي المناعة الذين يتطلّب تشخيصهم غالباً كشف مباشر للطفيليات، فإنّ الاختبارات المصلية تُستخدَم غالباً لتشخيص الأفراد المؤهلين مناعياً. يُعدّ اختبار صباغ سابين– فيلدمان sabin- feldman test (اختبار الأضداد المتألقة غير المباشر)، الأكثر استخداماً لتحرّي الضد IgG. يُحدِث الإنتان الحديث زيادة بمقدار أربعة أضعاف أو أكثر في العيار عندما يتم إجراء اختبار الأمصال المزدوجة بالتوازي. يتم الوصول إلى ذروة العيارات من 1000/1 أو أكثر في غضون 1–2 أشهر من بدء العدوى، ومن ثم تصبح الاختبارات المصلية مؤشراً غير موثوق للخمج الحديث. قد يكون تحرّي المستويات المهمة من الضد IgM النوعي للمقوسة مفيداً لتأكيد الإنتان الحاد. تجعل النتيجة الإيجابية الكاذبة أو استدامة وجود أضداد IgM لعدّة سنوات بعد الخمج التفسير صعباً، على أي حال، تُلغي سلبية أضداد ال IgM فعلياً الإنتان الحاد.

أثناء الحمل، من الضروري تمييز الخمج الحديث عن السابق، إذ يُستبعَد وجود أضداد ال IgG عالية الشراهة الخمج المُكتسَب خلال 3–4 أشهر سابقة.

إذا لزِم الأمر، يمكن التحرّي نسيجياً عند وجود المقوسات في خزعة العقد اللمفاوية أو في الأنسجة الأخرى باستخدام المصل الضدي للمقوسات القندية، أو عبر استخدام ال PCR لتحرّي DNA المقوسة النوعي.

التدبير

يُعدّ داء المقوسات غير المختلِط محدداً لذاته عند الأشخاص المؤهلين مناعياً ويستجيب بشكلٍ ضعيف للعلاج المضاد للجراثيم. يُحتفَظ عادةً بالعلاج بالسلفاديازين sulfadiazine والبيريميتامين pyrimethamine وحمض الفولينيك للمرض الشديد أو المترقّي ولحدوث الإنتان عند المرضى منقوصي المناعة.

عند النساء الحوامل المصابين بخمج حديث مُثبَت، يتم إعطاء السبيرامايسين spiramycin (٣ غ يومياً بجرعات مقسّمة) حتى الوضع. يوصى بالعلاج بالسلفاديازين والبيريميتامين بالإضافة

إلى فولينات الكالسيوم بمجرّد تأكيد الخمج الجنيني (لا يعبر السبيرامايسين الحاجز المشيمي). تُناقَش الفائدة بالنسبة للتكلفة للمسح الروتيني للمقوسات والعلاج أثناء الحمل في العديد من الدول. لا توجد أدلّة كافية لتحديد الآثار المترتبة على الأم أو الطفل من العلاج المضاد للطفيليات السائد للنساء اللواتي يحدث لديهنّ انقلاب مصلي أثناء الحمل.

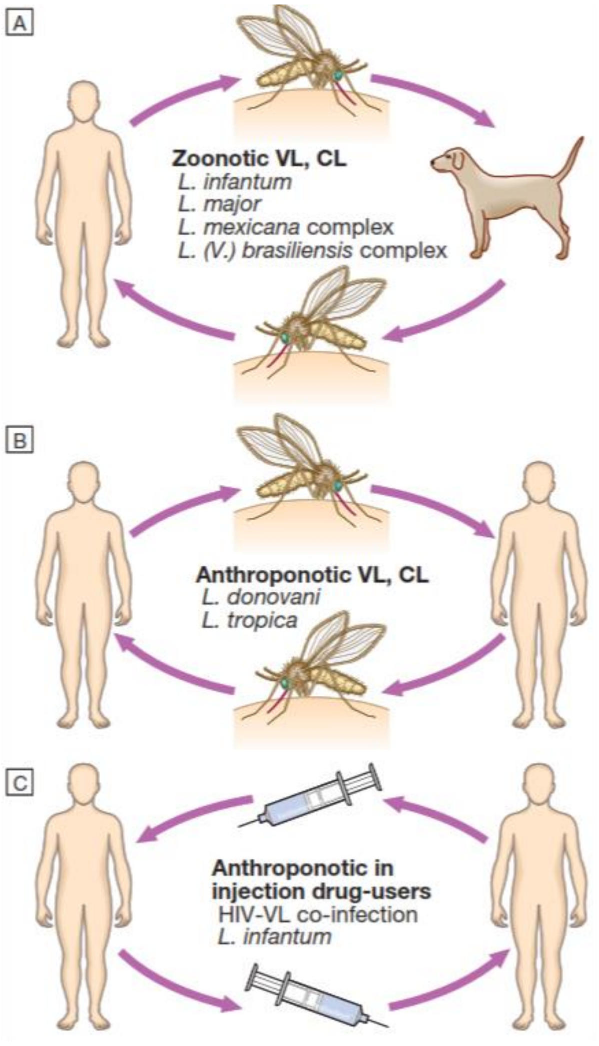
داء الليشمانيات Leishmaniasis

ينجم داء الليشمانيات عن أحد الأوالي وحيد خلية مسوّط داخل خلوي ينتمي إلى جنس الليشمانية (رتبة ذوات منشأ الحركة kinetoplastidae). يوجد 21 نوع ليشماني يسبب متلازمات سريرية متنوعة، والتي يمكن وصفها في ثلاث مجموعات واسعة:

- داء الليشمانيات الحشوي (VL، الداء الأسود kala-azar).
- داء الليشمانيات الجلدي (CL).
- داء الليشمانيات المخاطي (ML).

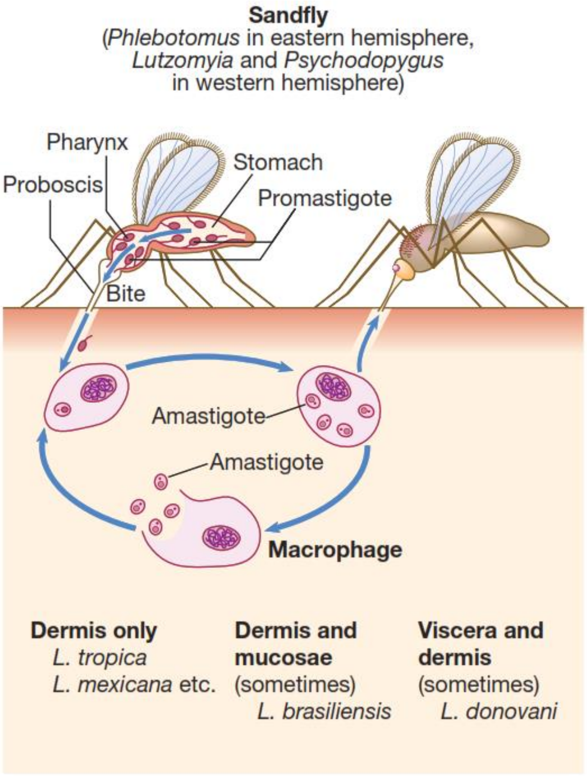
الوبائيات والانتقال

على الرغم من أنّ معظم المتلازمات السريرية تنجم عن انتقال حيواني المصدر للطفيليات من الحيوانات (المستودعات الكلبية والقوارض بشكلٍ أساسي) إلى البشر عبر نواقل من فاصدة ذبابة الرمل (الشكل. 11.39A)، فإنّ البشر هم المستودع الوحيد المعروف لها (انتقال بشري المصدر من شخص إلى شخص) في البؤر الرئيسة لداء الليشمانيات الحشوي في شبه القارة الهندية وعند متعاطي المخدرات حقناً (الشكل. 11.39B و C). يحدث داء الليشمانيات فيما يقارب ١٠٠ بلد حول العالم، مع وقوع سنوي يُقدَّر ب 0.9–1.3 مليون حالة جديدة (25% VL). عُرِضَت دورة حياة الليشمانيا في الشكل. 11.40. يتم إدخال المُشيّقة السوطية (10–20 ميكرون) من خلال تغذّي أنثى ذبابة الرمل على دم الإنسان. يتم التقاط المُشيّقات بوساطة العدلات التي تخضع للموت الخلوي المبرمج ومن ثم يتم ابتلاعها من قِبَل البلاعم، حيث تتحول الطفيليات إلى الشكل الليشماني (عديم السوط) (2–4 ميكرون، جسيم ليشمان– دونوفان). تتضاعف الأشكال الليشمانية، مسببةً انحلال البلاعم وخمج الخلايا الأخرى. يلتقط ذباب الرمل الأشكال الليشمانية عند تغذّيه على المرضى المخموجين أو على المستودعات الحيوانية. يتحول الطفيلي في ذبابة الرمل إلى المشيّقة المسوّطة التي تتضاعف بالانشطار الثنائي في أمعاء الناقل وتهاجر إلى الخرطوم لتخمج مضيفاً جديداً.



الشكل. 11.39 **انتقال داء الليشمانيات.** A انتقال حيواني المصدر. B انتقال بشري المصدر. C انتقال بشري المصدر عند متعاطي المخدرات بالحقن. (CL= داء الليشمانيات الجلدي، VL= داء الليشمانيات الحشوي).

يعيش ذباب الرمل في المناخ الحار والرطب في شقوق وجحور البيوت الطينية أو القشيّة، وتضع البيوض في المواد العضوية، وبالتالي فالأشخاص الذين يعيشون في مثل هذه الظروف يكونون أكثر ميلاً للإصابة بداء الليشمانيات. تلدغ إناث ذباب


Sandfly
(Phlebotomus in eastern hemisphere, Lutzomyia and Psychodopygus in western hemisphere)
Pharynx
Proboscis
Stomach
Promastigote
Bite
Amastigote
Amastigote
Macrophage
Dermis only
L. tropica
L. mexicana etc.
Dermis and mucosae
(sometimes)
L. brasiliensis
Viscera and dermis
(sometimes)
L. donovani

الشكل. 11.40 دورة حياة الليشمانيّة. From Knight R. Parasitic disease in man. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 1982

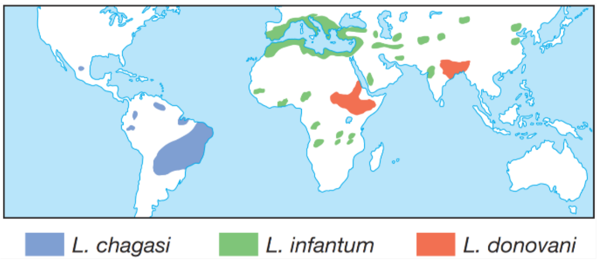
الرمل أثناء الليل وتفضِّل التغذية على الحيوانات، بينما يُعدّ البشر أثوياء عارضيين.

داء الليشمانيات الحشوي Visceral leishmaniasis (Kala- azar)

ينجم داء الليشمانيا الحشوي عن أحد الأوالي التي تشكِّل معقد الليشمانية الدونوفانية (المتضمن الليشمانية الدونوفانية والليشمانية الطفلية والليشمانية الشاغاسية). تمثِّل الهند والسودان وبنغلاديش والبرازيل 90% من حالات المرض، بينما تتضمن المناطق المتأثرة الأخرى المنطقة المتوسطية وأفريقيا الشرقية والصين والمنطقة العربية وإسرائيل وبلدان أمريكا الجنوبية الأخرى (الشكل 11.41). بالإضافة إلى الانتقال عبر ذبابة الرمل، فقد تمّ الإبلاغ على أنّ هذا المرض يمكن أن يتبع أيضاً نقل الدم ويمكن أن يتظاهر بشكلٍ غير متوقّع عند المرضى المثبطين مناعياً– على سبيل المثال، بعد زرع الكلية وعند الخمج بال HIV. يبقى الغالبية العظمى من الأشخاص المخموجين لاعرضيين. يُصاب في الداء الحشوي الطحال والكبد ونقي العظم والعقد اللمفاوية بشكلٍ أساسي.

المظاهر السريرية

يُصاب البالغون والأطفال بالتساوي في شبه القارة الهندية، بينما في أماكن أخرى يُعدّ داء الليشمانيات الحشوي مرض الأطفال الصغار والرضَّع بشكلٍ أساسي، ويستثنى من ذلك البالغون المصابون بخمج ال HIV. تتراوح فترة الحضانة من أسابيع إلى أشهر (وصولاً إلى عدّة سنوات أحياناً). الحمى العالية هي العلامة الأولى للخمج، مصحوبةً عادةً بارتعاش وقشعريرة. تتناقص شدّة الحمى مع الوقت وقد يصبح المرضى بلا حمى لفتراتٍ اعتراضيّة تتراوح من أسابيع إلى أشهر، ويُتبَع هذا بالنُكس لكن بشدّة أقل غالباً. تتطور ضخامة الطحال بسرعة في الأسابيع الأولى القليلة وتصبح عرطلة مع ترقي المرض، بينما تحدث ضخامة الكبد المتوسطة لاحقاً. يُعدّ اعتلال العقد اللمفاوية شائعاً في أفريقيا والمنطقة المتوسطية وأمريكا الجنوبية إلّا أنه نادر في شبه القارّة الهندية. يتبدّل لون الجلد إلى اللون المائل للأسود ومن هنا أُشتُقّ اسم المرض إذ أنّ Kala- azar (كلمة هندية تعني 'الحمى السوداء')، وهو سمة للمرض المتقدّم إلّا أنها نادرة المشاهدة حالياً. يشيع نقص عناصر الدم الشامل pancytopenia ويحدث فقر دم متوسط إلى شديد بسرعة والذي قد يسبب قصور قلب. يزداد نقص الصفيحات غالباً باضطراب الوظيفة الكبدية الذي قد يسبب نزفاً من الشبكية والسبيل الهضمي والأنف. قد يتظاهر نقص ألبومين الدم في المرض المتقدّم كوذمة قدميّة وحبن واستسقاء عام anasarca (وذمة وتورُّم عياني معمم). مع ترقّي المرض، يحدث تثبيط مناعي شديد، كما تشيع الأخماج الثانوية بكثرة مثل التدرُّن والالتهاب الرئوي والتهاب المعدة والأمعاء والزحار الأميبي أو العصوي الشديد والدمامل والتهاب الهلل والحُماق والهربس النطاقي والجرب. يموت معظم المرضى المصابين

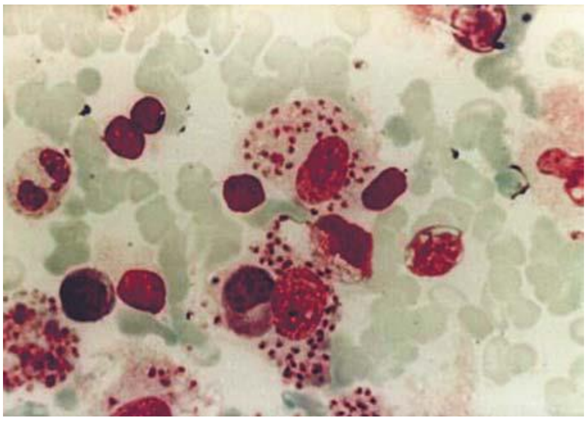

L. chagasi
L. infantum
L. donovani

الشكل. 11.41 توزُّع داء الليشمانيات الحشوي في العالم.

بداء ليشمانيات حشوي سريري عند عدم تلقّي العلاج الكافي.

الاستقصاءات

يُعدّ نقص عناصر الدم الشامل من المظاهر السائدة مع قلّة المحببات وكثرة الوحيدات. يُشاهَد فيما بعد فرط غاما غلوبولين الدم عديد النسائل لل IgG بشكلٍ أساسي يليه ال IgM، كما يُشاهَد نقص ألبومين الدم. يمثِّل إيضاح الأشكال عديمة السوط (أجسام ليشمان–دونوفان) في لطاخات الطحال الوسيلة الأكثر فعّالية للتشخيص، مع حساسية تصل إلى 98% (الشكل. 11.42)، على أي حال، تحمل هذه الوسيلة خطر نزف خطير عندما تُجرى بأيدٍ غير خبيرة، وفي الجانب المقابل فإنّ الطرائق الأكثر أماناً مثل لطاخات نقي العظم أو العقد اللمفاوية لا تملك نفس الحساسية التشخيصية إلّا أنها تُستخدَم بشكلٍ متكرر. يمكن أن تظهر الطفيليات في مسحات الغلالة الشهباء buffy coat، خاصة عند المرضى مثبطي المناعة. يتم تحسين الحساسية عن طريق زرع المادة المُرتَشفة أوباستخدام PCR للكشف عن DNA وتحديد الأنواع الطفيلية، ولكن لا يمكن إجراء هذه الاختبارات إلا في المختبرات المتخصصة.



الشكل. 11.42 لطاخة طحال تُظهِر أشكال عديمة سوط عديدة داخل الخلايا وعدد قليل خارج الخلايا. Courtesy of Dr S. Sundar and Dr H.W. Murray.

يتم استخدام التشخيص المصلي عن طريق ELISA أواختبار الأضداد بالتألق المناعي في البلدان المتقدمة. بينما في المناطق الموبوءة، فإنّ اختبار التراص المباشر شديد الحساسية باستخدام المُشتِقّات الملونة واختبار شريط k39 الاستشرابي المناعي السريع مماثل الكفاءة أصبحا شائعي الاستخدام. تبقى هذه الاختبارات إيجابية لعدة أشهر بعد تحقيق العلاج، لذلك لا تتنبأ بالاستجابة للعلاج أوبالنكس. إنّ الغالبية العظمى من الأشخاص المعرضين للطفيلي لا يصابون بمرض سريري ولكن قد يكون لديهم اختبارات مصلية إيجابية بعد ذلك. الهلام الأساسي (الألدهيد) أوالاختبارات المماثلة الأخرى المعتمدة على الكشف عن الغلوبيولين المرتفع لها قيمة محدودة ولا ينبغي استخدامها لتشخيص VL.

التشخيص التفريقي (*Differential diagnosis*):

يشمل الملاريا (malaria)، التيفوئيد (typhoid)، السل (tuberculosis)، داء البلهارسيات (schistosomiasis) والعديد من الأمراض الإنتانية والأورام الأخرى، والتي قد يتعايش بعضها مع داء VL. قد توفر الحمى وضخامة الطحال وقلة الكريات الشاملة وعدم الاستجابة للعلاج المضاد للملاريا أدلة قبل إجراء التشخيص المخبري النوعي.

التدبير (*Management*):

أملاح الأنتموان الخماسية (Pentavalent antimonials):

كانت مركبات الأنتيموان (Sb) الأدوية الأولى التي تم استخدامها لعلاج داء الليشمانيات ولا تزال الدعامة الأساسية للعلاج في معظم أنحاء العالم. إنّ الاستثناء الوحيد لاستخدامها هوشبه القارة الهندية، وخاصة ولاية بيهار، حيث أن حوالي ثلثي الحالات مقاومة ل Sb. تقليدياً، يتوفر الأنتيموان خماسي التكافؤ على شكل ستيبوغلوكونات الصوديوم (100 مغ/ مل) في البلدان الناطقة باللغة الإنجليزية ومضاد الميغلومين (85 مغ/ مل) في البلدان الناطقة باللغة الفرنسية. تبلغ الجرعة اليومية 20 مغ/ كغ من وزن الجسم عن طريق الوريد أوالعضل لمدة 28– 30 يوم. تكون التأثيرات الجانبية شائعة وتشمل الألم المفصلي والألم العضلي وارتفاع ناقلات الأمين والتهاب البنكرياس (خاصة عند المرضى المصابين ب HIV) وتغيرات تخطيط القلب (انعكاس الموجة T وانخفاض السعة). إنّ السمية القلبية الشديدة والتي تظهر من خلال ارتفاع قطعة ST المقعرة وتطاول QTc أكثر من 0.5 ميللي ثانية واضطرابات

النظم البطينية، غير شائعة. معدل حدوث السمية القلبية والوفاة مرتفعة بشكل خاص مع Sb المصنوعة بشكل غير صحيح.

الأمفوتريبسين B (*Amphotericin B*):

يتم استخدام الأمفوتيريسين B ديوكسيكولات، الذي يُعطى مرة واحدة يومياً أوفي أيام بديلة بجرعة 0.75– 1.00 مغ/ كغ ل 15– 20 جرعة، كخط علاجي أول في العديد من المناطق التي يوجد فيها مستوى كبير من عدم الاستجابة ل Sb. يبلغ معدل الشفاء حوالي 100%. إنّ التأثيرات الجانبية المرتبطة بالتسريب مثل الحمى الشديدة والتهاب الوريد الخثاري والإسهال والإقياء شائعة للغاية. لوحظ بشكل متكرر حدوث تأثيرات جانبية خطيرة، تتضمن السمية الكلوية أوالكبدية ونقص بوتاسيوم الدم ونقص الصفيحات.

إنّ المستحضرات الدهنية للأمفوتريسين B أقل سمية. يعتبر AmBisome الخط العلاجي الأول في أوروبا لـ VL. تختلف توصيات الجرعات حسب المنطقة الجغرافية. في شبه القارة الهندية، تُؤخَذ جرعة إجمالية قدرها 10 أو15 مغ/ كغ، حيث تُعطى كجرعة وحيدة أوجرعات متعددة على مدى عدة أيام على التوالي وتكون كافية، بينما تكون الجرعة في أفريقيا 14– 18 مغ/ كغ وفي أمريكا الجنوبية وأوروبا 21– 24 مغ/ كغ بجرعات مقسمة على مدى 10 أيام للمرضى المؤهلين مناعياً. تكون الجرعات اليومية العالية من المستحضرات الدهنية جيدة التحمل، وفي إحدى الدراسات، عالجت جرعة وحيدة بتركيز 10 مغ/ كغ من AmBisome 96% من المرضى الهنود. تبرعت الشركة المصنعة لـ AmBisome بكمية كبيرة من الدواء لاستخدامه في برنامج القضاء على مرض الكالازار في الهند ونيبال ووبنغلاديش، مما أدى إلى اعتماده كخط علاجي أول.

بقية الأدوية (Other drugs):

تمت الموافقة على دواء الميلتيفوزين (miltefosine) الفموي، وهوألكيل فوسفوليبيد، في العديد من البلدان لعلاج VL. جرعة يومية تبلغ 50 مغ (وزن جسم المريض < 25 كغ) إلى 100 مغ (≤ 25 كغ)، أو2.5 مغ/ كغ للأطفال لمدة 28 يوم تعالج أكثر من 90% من المرضى. تشمل التأثيرات الجانبية الإقياء الخفيف إلى المتوسط والإسهال ونادراً الأرجية الجلدية أوالسمية الكلوية أوالكبدية. نظراً لأنه دواء ماسخ، فلا يمكن استخدامه أثناء الحمل؛ تُنصح المريضات بعدم الحمل خلال فترة العلاج ولمدة 3 أشهر بعد إيقافه بسبب نصف عمره الذي يقارب أسبوع واحد.

الباروموميسين (Paromomycin) هوأمينوغليكوزيد خضع لتجارب في الهند وأفريقيا، وهوفعال للغاية إذا تم إعطاؤه عن طريق العضل بجرعة 11 مغ/ كغ يومياً لمدة 3 أسابيع. لم يلاحظ حدوث أي سمية سمعية أوكلوية كبيرة. تمت الموافقة على الدواء في الهند لعلاج VL.

تم استخدام Pentamidine isethionate لعلاج مرضى VL المعندين على Sb. على أية حال، فقد أدى انخفاض الفعالية والتأثيرات الجانبية الخطيرة، مثل الداء السكري من النوع الأول ونقص سكر الدم وانخفاض ضغط الدم، إلى التخلي عنه.

من المحتمل أن يتم استخدام العلاج متعدد الأدوية لـ VL بشكل متزايد لمنع ظهور المقاومة الدوائية، حيث كانت المشاركات قصيرة الشوط (جرعة واحدة من AmBisome بتركيز 5 مغ/ كغ مع إما 7 أيام من miltefosine أو10 أيام من paromomycin، أو10 أيام لكل من miltefosine وparomomycin) في الهند فعّالة مثل العلاج القياسي. في الهند، في مراكز العلاج حيث لا يتم الحفاظ على سلسلة التبريد (سلسلة إمداد يتم التحكم في درجة حرارتها)، فإن إعطاء الباروموميسين (paromomycin) لمدة 10 أيام جنباً إلى جنب مع الميلتيفوزين (miltefosine) هونظام العلاج البديل.

الاستجابة للعلاج (Response to treatment):

تؤدي الاستجابة الجيدة إلى زوال الحمى وتحسين الحالة العامة وتقليل الضخامة الطحالية وزيادة الوزن واستعادة تعداد الدم. يجب متابعة المرضى بانتظام لمدة 6– 12 شهر، حيث قد يعاني البعض من النكس بغض النظر عن نظام العلاج.

اللشمانيا الحشوية المرافقة للإنتان ب HIV (*Visceral leishmaniasis associated with HIV infection*):

يزيد التثبيط المناعي الناجم عن HIV (الفصل 12) من خطر الإصابة بـ VL بمقدار 100– 1000 ضعف. تم الإبلاغ عن معظم حالات الإنتان المشترك HIV-VL في إسبانيا وفرنسا وإيطاليا والبرتغال. أدى العلاج المضاد للفيروسات القهقرية (ART) إلى حدوث انخفاض ملحوظ في الإنتان المشترك في أوروبا. على أية حال، تتزايد الأرقام في أفريقيا (إثيوبيا بشكل أساسي) والبرازيل وشبه القارة الهندية.

على الرغم من وجود الثالوث السريري المتمثل بالحمى وتضخم الطحال وتضخم الكبد عند غالبية المرضى المصابين بالإنتان المشترك، إلا أن المرضى الذين لديهم تعداد منخفض من CD4 قد يكون لديهم تظاهرات سريرية غير نمطية. قد يتظاهر VL بإصابة هضمية (المعدة أوالعفج أوالقولون) أوجبن أوانصباب الجنب أوالتامور، أوإصابة الرئتين أواللوزتين أوالغشاء المخاطي للفم أوالجلد. تبقى مبادئ التشخيص كما هي عند المرضى غير المصابين ب HIV. تكون أعداد الطفيليات غزيرة ويمكن إظهارها بسهولة، حتى في مستحضرات الغلالة الشهباء. في بعض الأحيان يتم العثور على amastigotes في مواقع غير معتادة، مثل سائل غسيل القصبات والأسناخ أوسائل الجنب أوخزعات الجهاز الهضمي. تملك الاختبارات المصلية حساسية منخفضة. إن اكتشاف DNA عن طريق PCR الدم أوالغلالة الشهباء حساس بنسبة 95% على الأقل ويفيد في متابعة الشفاء والنكس بدقة.

إن علاج VL المرافقة للإنتان ب HIV هونفس العلاج عند المرضى الأسوياء مناعياً ولكن هناك بعض الاختلافات في النتيجة. قد يكون الأمفوتريسين B التقليدي (0.7 مغ/ كغ/ يوم لمدة 28 يوم) أكثر فعالية في تحقيق الشفاء الأولي من Sb (20 مغ/ كغ/ يوم لمدة 28 يوم). باستخدام جرعة عالية من الأمفوتريسين الشحمي B (4 مغ/ كغ في الأيام 1– 5، 10، 17، 24، 31 و38)، يمكن تحقيق معدل شفاء مرتفع. على أية حال، فإن المرضى المصابين بالعدوى المشتركة لديهم ميل للنكس خلال عام واحد، كما أن العلاج الكيميائي المحافظ باستخدام الأمفوتريسين B الشحمي الشهري مفيد.

داء الليشمانيات الجلدية التالية للكالازار (*Post-kala-azar dermal leishmaniasis*):

بعد العلاج والشفاء الواضح من VL في الهند والسودان، يصاب بعض المرضى بمظاهر جلدية بسبب العدوى الطفيلية المحلية.

التّظاهرات السريرية (*Clinical features*):

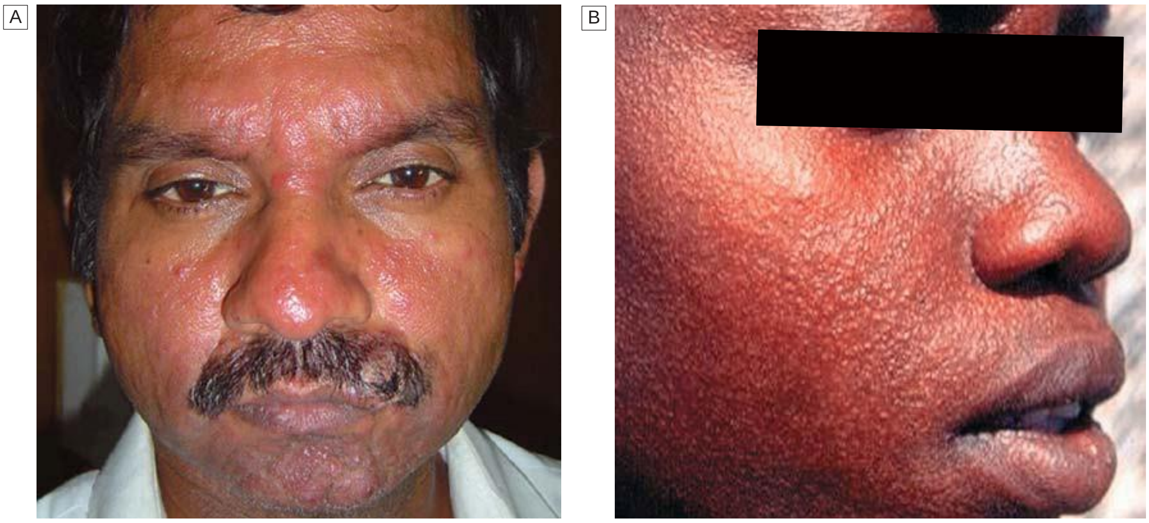
في الهند، تحدث تغيرات جلدية عند أقلية صغيرة من المرضى خلال 6 أشهر إلى 3 سنوات على الأقل بعد الإصابة الأولية. تكون هذه التغيرات بشكل لطخات وحطاطات وعقيدات (في أغلب الأحيان) ولويحات والتي لها ميل لإصابة الوجه، وخاصة المنطقة المحيطة بالذقن. غالباً ما يظهر الوجه حمامي (الشكل 11.43 A). يمكن أن تحدث لطخات ناقصة التصبغ في جميع أجزاء الجسم وتكون متغيرة بدرجة كبيرة. لا توجد أعراض جهازية ويحدث القليل من الشفاء العفوي.

في السودان، يُصاب حوالي 50% من مرضى PKDL بتظاهرات جلدية متزامنة مع VL أو خلال الأشهر الستة التالية. بالإضافة إلى التظاهرات الجلدية، يمكن رؤية طفح جلدي حطاطي شبيه بالحصبة (الشكل 11.43 B) في جميع أنحاء الجسم. في السودان، يصاب الأطفال أكثر من الهند. يحدث الشفاء العفوي عند حوالي ثلاثة أرباع الحالات خلال عام واحد.

الاستقصاءات والتدبير (*Investigations and management*)

يكون التشخيص سريرياً، مدعوم بإثبات وجود طفيليات زهيدة في الآفات عن طريق مسحة الجلد والزرع. قد يُظهر التألق المناعي والكيمياء النسيجية المناعية وجود الطفيلي في أنسجة الجلد. عند غالبية المرضى، تكون الاختبارات المصلية (اختبار التراص المباشر أواختبارات الشريط k39) إيجابية.

علاج PKDL صعب. في الهند، يعطى Sb لمدة 120 يوم، كما يجب إعطاء عدة أشواط من تشريب الأمفوتريسين B أو الميلتيفوزين لمدة 12 أسبوع. في السودان، يعتبر Sb لمدة شهرين علاجاً مناسباً. في حالة عدم وجود إعاقة جسدية، يتردد معظم المرضى في إكمال العلاج. يعتبر مرضى PKDL مستودع بشري، وقد تم ربط الفاشيات البؤرية بمرضى PKDL في مناطق خالية سابقاً من VL.



[redacted]

الشكل 11.43 اللشمانيا الجلدية التالية للكالازار. A في الهند، لطخ وحطاطات وعقيدات ولويحات. B في السودان، تترافق بطفح جلدي صغير العقيدات.

اللشمانيا الجلدية والمخاطية (Cutaneous and mucosal leishmaniasis)

اللشمانيا الجلدية (*Cutaneous leishmaniasis*):

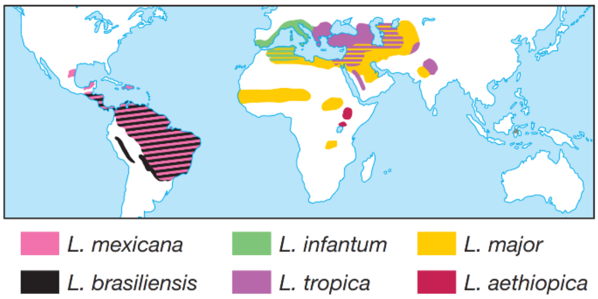
يحدث CL (القرحة الشرقية) في كل من العالم القديم (آسيا، أفريقيا وأوروبا) والعالم الجديد (الأمريكيتان). الانتقال موصوف في.

تكون CL خفيفة في العالم القديم. وتوجد حول حوض البحر الأبيض المتوسط وفي جميع أنحاء الشرق الأوسط وآسيا الوسطى حتى باكستان، وفي أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى والسودان (الشكل 11.44). إنّ الكائنات الحية المسببة لـ CL في العالم القديم حيوانية المصدر وتتضمن اللشمانيا الكبرى واللشمانيا المدارية واللشمانيا الأثيوبية (الإطار 11.57).

تحدث CL المحصورة بالبشر عن طريق اللشمانيا المدارية، وتقتصر على المناطق الحضرية أوالضواحي في العالم القديم. تعد أفغانستان حالياً محور التركيز الأكبر، لكن العدوى مستوطنة في باكستان والصحاري الغربية للهند وإيران والعراق وسوريا ومناطق أخرى من الشرق الأوسط. في السنوات الأخيرة، كانت هناك زيادة في حدوث CL حيواني المصدر في كل من العالمين القديم والجديد بسبب التحضر وإزالة الغابات، الأمر الذي أدى إلى انتقال العدوى إلى محيط المنازل (داخل المساكن البشرية وحولها).

الإطار 11.57. أنواع اللشمانيا الجلدية في العالم القديم

نوع اللشمانيا	المضيف	السمات السريرية
اللشمانيا المدارية	الكلاب	تطور بطيء، أقل عدوانية
اللشمانيا الكبرى	اليربوع، قوارض الصحراء	تنخر سريع، تقرحات رطبة
اللشمانيا الأثيوبية	أرنب الصخور	آفات وجهية عنكبوتية مع سواتل



الشكل 11.44 الانتشار العالمي للشمانيا الجلدية.

تعتبر CL العالم الجديد مرضاً أكثر أهمية، حيث أنها قد تشوه الأنف والأذنين والفم، وتنتج عن مركب اللشمانيا المكسيكية (الذي يضم الشمانيا المكسيكية واللشمانيا الأمازونية واللشمانيا الفنزويلية) وعن مركب اللشمانيا البرازيلية (الذي يضم الشمانيا الغويانية واللشمانيا البنمية واللشمانيا البرازيلية واللشمانيا البيروفية).

إنّ الأشيع أن تكون CL مرضاً وافداً ويجب أخذها بعين الاعتبار عند التشخيص التفريقي لآفة الجلد المتقرحة، خاصة عند المسافرين الذين زاروا المناطق الموبوءة في العالم القديم أو الغابات في أمريكا الوسطى والجنوبية.

الإمراضية (*Pathogenesis*):

يتم التقاط الطفيليات الملقحة بواسطة البالعات الجلدية، حيث تتكاثر وتشكل بؤرة للخلايا اللمفاوية والخلايا الظهارية والخلايا البلازمية. قد يحدث الشفاء الذاتي مع تنخر البالعات المصابة، أوقد تصبح الآفة مزمنة مع تقرح الطبقة السطحية للبشرة، وذلك اعتماداً على العامل الممرض.

التظاهرات السريرية (*Clinical features*):

تتراوح فترة الحضانة عادة من 2 إلى 3 أشهر (تمتد من أسبوعين إلى 5 سنوات). في جميع أنواع CL، تتطور الحطاطة في موقع لدغة الناقل. قد تكون الحطاطات الصغيرة الحمراء مفردة أو متعددة ويزداد حجمها تدريجياً حتى يصل قطرها إلى 2- 10 سم. تتكون قشرة تعلو القرحة ذات القاعدة الحبيبية والحواف المرتفعة (**الشكل 11.45**). تظهر هذه القرحات بعد بضعة أسابيع أوأشهر من اللدغة. يمكن أن تكون هناك آفات ساتلة، خاصة في اللشمانيا الكبرى وأحياناً في اللشمانيا المدارية. قد يحدث اعتلال العقد اللمفية الموضعي والألم والحكة والإنتانات الجرثومية الثانوية.

تشبه آفات اللشمانيا المكسيكية والشمانيا البيروفية تلك التي شوهدت في العالم القديم، لكن الآفات الموجودة على صيوان الأذن تكون شائعة ومزمنة ومُخرِبة. تعتبر اللشمانيا المكسيكية مسؤولة عن قرحات chiclero، وهي تقرحات الشفاء العفوي في المكسيك. إذا كانت المناعة فعالة فعادة ما يكون هناك شفاء عفوي في آفات اللشمانيا المدارية واللشمانيا الكبرى واللشمانيا المكسيكية. عند بعض المرضى الذين يعانون من حساسية للشمانيا، تتطور الآفات الجلدية نتيجة اللشمانيا الأثيوبية واللشمانيا المكسيكية واللشمانيا الأمازونية إلى CL المنتشر؛ تتميز بانتشار الإنتان من القرحة البدئية، عادة ما تكون على الوجه، إلى كامل الجسم بشكل عقيدات غير متقرحة. من حين لآخر، في إنتانات اللشمانيات المدارية، تنتكس القروح التي تلتئم على ما يبدو بشكل مستمر (داء اللشمانيا الذئبية أو الناكسة).

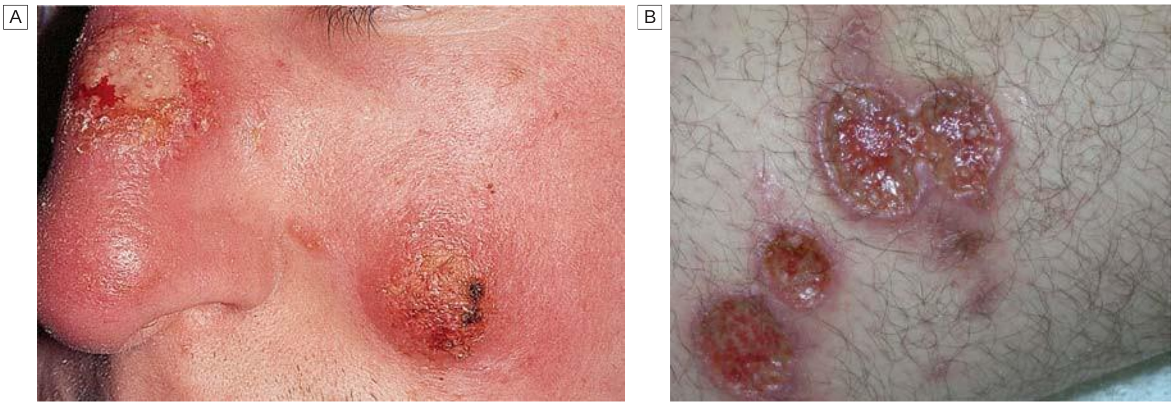
اللشمانيا المخاطية (Mucosal leishmaniasis):

يمتد جنس Viannia الفرعي على نطاق واسع من حوض الأمازون حتى الباراغواي وكوستاريكا، وهو مسؤول عن القروح العميقة وML. في الإنتانات بمعقد اللشمانيا البرازيلية، قد يتبع الآفات الجلدية انتشاراً مخاطياً للمرض في وقت واحد أو حتى بعد عدة سنوات. إنّ الشباب المصابون بالآفات المزمنة معرضون للخطر بشكل خاص، و2- 40% من المصابين يتطور لديهم "espundia"، آفات منتشرة في الغشاء المخاطي للأنف أو الفم. تتميز هذه الآفات بتسمك واحمرار الغشاء المخاطي للأنف، وعادة ما يبدأ عند تقاطع الأنف والشفة العلوية. ويتطور هذا التقرح بمرور الوقت. يمكن أيضاً أن يحصل غزو وتدمير للشفتين والحنك الرخو والحلق والحنجرة، مما يؤدي إلى معاناة وتشوه كبيرين. لا يوجد شفاء عفوي، وقد ينتج الموت عن إنتانات الجهاز التنفسي الحادة بسبب التخريب الهائل للبلعوم.

استقصاءات *CL* و*ML* (*Investigations in CL and ML*):

غالباً ما يتم تشخيص CL بناءً على الخصائص السريرية للآفات. على أية حال، فإن إظهار الطفيلي أمر مهم، لأن التظاهرات السريرية قد تحاكي إنتاناً آخراً. يمكن إظهار Amastigotes على مسحة الجلد مع التلوين بملون غيمزا؛ بدلاً من ذلك، يمكن زرعها من القروح في وقت مبكر أثناء الإصابة. يبدوأن عزل الطفيليات أمر صعب بشكل خاص عن القروح التي تسببها اللشمانيا البرازيلية، المسؤولة عن الغالبية العظمى من الحالات في البرازيل. إنّ مستحضرات المسح من الخزعات والتشريح المرضي عادة ما يكون لها حساسية منخفضة. تم الإبلاغ على أن زرع مادة الرشف بالإبرة الدقيقة هي الطريقة الأكثر حساسية.

يعتبر تشخيص ML أكثر صعوبة من الناحية الطفيلية. يقيس اختبار اللشماين الجلدي فرط الحساسية من النوع المتأخر لمتعضيات الليشمانيا المقتولة. يُعرف الاختبار الإيجابي بأنه تيبّس بقياس أكثر من 5 مم، بعد 48 ساعة من الحقن داخل



الشكل 11.45 اللشمانيا الجلدية. A حطاطة. B قرحة.

الأدمة. يكون الاختبار إيجابي إلّا في حال CL المنتشر و VL النشط. يستخدم PCR بشكل متزايد للتشخيص وتحديد النوع، ويُعدّ أمراً مفيداً في اختيار العلاج.

تدبير CL و ML (*Management of CL and ML*):

قد تشفى الآفات الصغيرة بشكل عفوي أوتعالج بالتجميد بالنيتروجين السائل أوبالتخثير. لا يوجد علاج مثالي مضاد للميكروبات. يجب أن يكون العلاج فردياً بناءً على الكائن الحي المسبب وشدة الآفات وتوافر الأدوية وتحمل المريض للسمية وأنماط المقاومة المحلية.

في CL، يكون التطبيق الموضعي للباروموميسين (paromomycin) بتركيز 15% بالإضافة إلى كلوريد ميثيل البنزيثونيوم (methylbenzethonium chloride) بتركيز 12% مفيداً. يبدوأن حقن الأنتيموان داخل الآفة (Sb بتركيز 0.2–0.8 مل/ آفة) حتى 2 غ سريع الفعالية في الحالات المناسبة، كما أنه جيد التحمل واقتصادي وآمن للمرضى الذين يعانون من أمراض قلبية أوكبدية أوكلوية.

في ML، وفي CL عندما تكون الآفات متعددة أوفي موقع مشوه، من الأفضل حقن Sb بجرعة 20 مغ/ كغ/ يوم (عادة ما يتم إعطاؤه لمدة 20 يوم في CL و28 يوم في ML)، أومع الأمفوتريسين B التقليدي أوالليبوزومي (انظر علاج VL أعلاه). يستطب أيضاً إعطاء Sb لمنع تطور المرض المخاطي، إذا كان هناك أي احتمال أن تكون الآفة المكتسبة في أمريكا الجنوبية ناتجة عن سلالة اللشمانيا البرازيلية (L. brasiliensis). يجب معالجة CL أو ML المعندين باستخدام مستحضر الأمفوتريسين B؛ قد تكون الأنظمة العلاجية الأخرى فعّالة. تكون جرعتان إلى أربع جرعات من البنتاميدين (pentamidine) (2-4 مغ/ كغ) والتي تُعطى في أيام متناوبة، فعالة بعلاج CL في العالم الجديد الناتجة عن اللشمانيا الغويانية (L. guyanensis). في ML، تشفي 8 حقن من البنتاميدين (4 مغ/ كغ في أيام متناوبة) غالبية المرضى. أظهر دواء الكيتوكونازول (Ketoconazole) (600 مغ يومياً لمدة 4 أسابيع) بعض الإمكانات ضد اللشمانيا المكسيكية (L. mexicana). في المملكة العربية السعودية، قلل الفلوكونازول (fluconazole) (200 مغ يومياً لمدة 6 أسابيع) من زمن الشفاء وعالج 79% من المرضى الذين يعانون من CL الناجم عن اللشمانيا الكبرى (L. major). في الهند، أعطى الإيتراكونازول (itraconazole) (200 مغ يومياً لمدة 6 أسابيع) نتائج جيدة في CL.

الوقاية من CL و ML (*Prevention of CL and ML*):

الحماية الشخصية من لدغات ذبابة الرمل مهمة. لا يوجد لقاح فعّال حتى الآن.

الإنتانات الهضمية بالأوالي (Gastrointestinal protozoal infections)

داء الأميبات (Amoebiasis):

ينتج داء الأميبات عن المتحولة الحالة للنسج، والتي تنتقل بين البشر عن طريق كيساتها. يعتبر داء الأميبات أحد الأسباب الطفيلية الرئيسية للمراضة والوفيات في المناطق المدارية؛

يحدث أحياناً في البلدان غير الاستوائية. هناك نوعان من أنواع المتحولة غير الممرضة (E. dispar و E. moshkovskii) متطابقان شكلياً مع المتحولة الحالة للنسج، ويمكن تمييزهما فقط عن طريق التقنيات الجزيئية ودراسات نظير الأنزيم أو تنميط الأجسام المضادة أحادية النسيلة. على أية حال، فإن المتحولة الحالة للنسج فقط هي التي تسبب الزحار الأميبي أو خراجات الكبد. تظهر دورة حياة المتحولة في (**الشكل 11.46 A**).

الإمراضية (*Pathology*):

يتم ابتلاع أكياس المتحولة الحالة للنسج في الماء أو الأطعمة غير المطبوخة الملوثة ببراز الإنسان. يمكن أيضاً الحصول على العدوى من خلال الممارسات الجنسية الشرجية/ الفموية. تنشأ أشكال الأتروفة من الكيسات في القولون.

التظاهرات السريرية (*Clinical features*):

داء الأميبات المعوي – الزحار الأميبي (Intestinal amoebiasis – amoebic dysentery):

معظم الإنتانات الأميبية غير عرضية. تتراوح فترة حضانة داء الأميبات من أسبوعين إلى عدة سنوات، تليها دورة مزمنة مترافقة بآلام بطنية وتبرّزين أو أكثر لطعام غير مهضوم في اليوم. من الشائع حدوث إسهال شديد، بالتناوب مع الإمساك، ووجود دم أو مخاط في البراز. قد يكون هناك ألم في البطن، خاصة في الربع السفلي الأيمن (والذي قد يحاكي التهاب الزائدة الدودية الحاد). يحدث عرض زحاري مع مرور الدم يشبه الزحار العصوي أو التهاب القولون التقرحي، خاصة عند كبار السن وفي النفاس ومع الإنتان القيحي المضاف للقرحة.

خراجات الكبد الأميبية (Amoebic liver abscess):

يوجد الخراج عادة في الفص الكبدي الأيمن. قد لا يكون هناك إسهال مرافق. قد تكون الأعراض المبكرة مجرد إزعاج وتوعك موضعيين؛ في وقت لاحق، قد تتطور الحمى المتأرجحة والتعرق، عادة بدون أعراض أو علامات جهازية ملحوظة. يُعد مضض وتضخم الكبد والسعال والألم في الكتف الأيمن من التظاهرات المميزة، على الرغم من أن الأعراض قد تبقى مبهمة والعلامات ضئيلة. قد يخترق الخراج الكبير الحجاب الحاجز ويتمزق في الرئة، وقد يخرج من خلال الناسور الكبدي القصبي. يكون التمزق في التجويف الجنبي أو الصفاقي أو تمزق خراج الفص الأيسر في كيس التامور أقل شيوعاً ولكنه أكثر خطورة.

الاستقصاءات (*Investigations*):

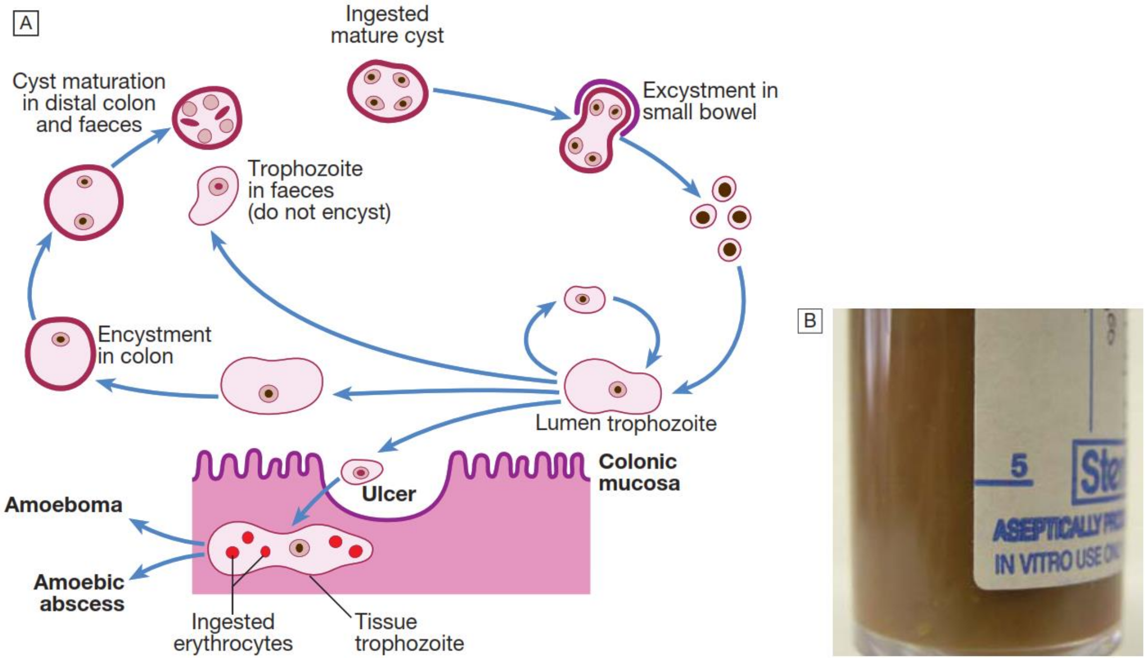
يجب أن يخضع البراز وأي إفرازات أخرى للفحص المجهري الفوري للكشف عن الأتروفات المتحركة التي تحتوي على خلايا الدم الحمراء. تتوقف الحركات بسرعة عندما يبرد مستحضر البراز. قد يلزم فحص العديد من عينات البراز في داء الأميبات المزمن قبل اكتشاف الكيسات. قد يكشف التنظير السيني عن وجود قرح نموذجية على شكل قارورة، والتي يجب كشطها وفحصها فوراً بحثاً عن المتحولة الحالة للنسج. في المناطق الموبوءة، ثلث السكان هم من المارة غير العرضيين المصابين بكيسات أميبية.

يشتبه بوجود خراج أميبي في الكبد لأسباب سريرية؛ غالباً ما يكون هناك كثرة معتدلات وارتفاع نصف الحجاب الحاجز الأيمن على الأشعة السينية للصدر. يتم التأكيد عن طريق المسح بالأمواج فوق الصوتية. يتميز القيح المرشوف من الخراج الأميبي بمظهر الشوكولاته البنية المميز ولكنه نادراً ما يحتوي على الأميبات الحرة (**الشكل 11.46 B**).

يمكن اكتشاف الأضداد المصلية عن طريق التألق المناعي عند أكثر من 95% من المرضى المصابين بداء الأميبات الكبدي والورم الأميبي المعوي، وعند حوالي 60% فقط من داء الأميبات الزحاري. تبين أن اكتشاف DNA بواسطة PCR مفيد في تشخيص المتحولة الحالة للنسج، ولكنه غير متوفر بشكل عام.

التدبير (*Management*):

يستجيب داء الأميبات المعوي والكبدي الباكر بسرعة للميترونيدازول (metronidazole) الفموي (800 مغ 3 مرات يومياً لمدة 5– 10 أيام) أوالنيتروإيميدازول (nitroimidazoles) طويل المفعول مثل التينيدازول (tinidazole) أوالأورنيدازول


A
Ingested mature cyst
Cyst maturation in distal colon and faeces
Excystment in small bowel
Trophozoite in faeces (do not encyst)
Encystment in colon
Lumen trophozoite
Colonic mucosa
Ulcer
Amoeboma
Amoebic abscess
Ingested erythrocytes
Tissue trophozoite
B
5
Ster
ASEPTICALLY PR
IN VITRO USE ON

الشكل 11.46 داء الأميبات. A المتحولة الحالة للنسج. B مظهر الشوكلاته البنية من المادة المرشوفة من الخراجات الكبدية الأميبية.

(ornidazole) (كلاهما بجرعات 2 غ يومياً لمدة 3 أيام). يمكن إعطاء Nitazoxanide (500 مغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام) كدواء بديل. يجب إعطاء إما الديليوكسانيد فوروات (diloxanide furoate) أو الباروموميسين (paromomycin)، بجرعات 500 مغ عن طريق الفم 3 مرات يومياً لمدة 10 أيام بعد العلاج، للقضاء على الأكياس اللمعية.

إذا كان خراج الكبد كبيراً أو مهدداً بالانفجار، أو إذا لم تكن الاستجابة للعلاج الكيميائي سريعة، فإن الرشف مطلوب ويتكرر إذا لزم الأمر. يتطلب تمزق الخراج في التجويف الجنبي أو التاموري أو الصفاقي رشفاً فورياً أو تصريفاً جراحياً. يتم إزالة الانصباب المصلي الصغير دون تصريف.

الوقاية (*Prevention*):

تشمل الاحتياطات الشخصية ضد الإصابة بداء الأميبات عدم تناول الخضار الطازجة، غير المطهية أو شرب المياه غير النظيفة.

داء الجيارديات (Giardiasis)

تم العثور على الإنتان بالجيارديا اللمبلية في جميع أنحاء العالم، خاصة في المناطق الاستوائية. تصيب بشكل خاص الأطفال والسائحين والأفراد مثبطي المناعة، وهوالطفيلي الأكثر شيوعاً الذي يتم إيفاده إلى المملكة المتحدة. يبقى قابلاً للحياة في الماء بشكله الكيسي لمدة تصل إلى 3 أشهر وتحدث العدوى عادة عن طريق تناول الماء الملوث. يرتبط شكله النشيط السوطي بالغشاء المخاطي للعفج والصائم، مما يسبب حدوث الالتهاب.

التظاهرات السريرية والاستقصاءات (*Clinical features and investigations*)

بعد فترة حضانة من 1 إلى 3 أسابيع، يحدث إسهال وألم بطني ووهن وفقدان شهية وغثيان وإقياء. عند الفحص، قد يكون هناك انتفاخ ومضض في البطن، كما قد يحدث الإسهال المزمن وسوء الامتصاص مع البراز الضخم القابل للطفو.

يجب فحص البراز الذي تم الحصول عليه خلال 2– 3 أيام بحثاً عن الكيسات. يعطي رشف العفج أوالصائم بالتنظير مردوداً تشخيصيّاً أعلى. يمكن استخدام "اختبار الخيط"، حيث يتم تمرير أحد طرفي الخيط في العفج عن طريق البلع واسترجاعه بعد صيام ليلة كاملة؛ ثم يتم فحص السائل بحثاً عن وجود أتروفات الجيارديا اللمبلية. يتوفر عدد من اختبارات الكشف عن المستضد البرازي. قد تظهر عينات خزعة الصائم

الجيارديا اللمبلية على السطح الظهاري.

التدبير (*Management*):

يكون العلاج بجرعة وحيدة من التينيدازول (tinidazole) 2غ، الميترونيدازول (metronidazole) 400 مغ 3 مرات يومياً لمدة 10 أيام أوالنيتازوكسانيد (nitazoxanide) 500 مغ عن طريق الفم مرتين يومياً لمدة 3 أيام.

داء خفيات الأبواغ (Cryptosporidiosis):

خفية الأبواغ. هي طفيليات أوالية تصيب البشر والحيوانات الأليفة. تنتقل العدوى بالطريق البرازي – الفموي من خلال شرب المياه الملوثة. فترة الحضانة حوالي 7– 10 أيام ويتبعها إسهال مائي وتشنجات بطنية. عادة ما يكون المرض محدد لذاته، ولكن عند المرضى مثبطي المناعة، وخاصة المصابين ب HIV، يمكن أن يكون المرض مخرب، مع استمرار الإسهال الشديد وفقدان الوزن بشكل كبير.

أخماج الديدان الطفيلية

تشمل الأخماج التي تسببها الديدان الطفيلية (Helmins كلمة يونانية الأصل، بمعنى دودة) ثلاث مجموعات من الديدان الطفيلية (**الإطار 11.58**)، وهي عضويات كبيرة متعددة الخلايا ذات أنسجة وأعضاء معقدة.

الديدان الخيطية (الممسودة) المعوية البشرية

يمكن أن تسبب الممسودات البالغة التي تعيش في الأمعاء البشرية المرض. هناك نوعان:

- الديدان الشصية، والتي لها مرحلة في التربة تتطور فيها إلى يرقات تخترق المضيف بعد ذلك.
- مجموعة من الديدان الخيطية التي تعيش في أحد مراحلها في التربة مثل البيض فقط، والتي يجب ابتلاعها حتى تستمر دورة حياتها.

التوزيع الجغرافي للديدان الشصية مقيد بمتطلبات اليرقات للدفء والرطوبة. يمكن الوقاية من الخمج بالديدان الخيطية المنقولة بالتربة عن طريق تجنب تلوث التربة بالبراز (التخلص الكافي من مياه الصرف الصحي) أو ملامسة الجلد (ارتداء الأحذية)، والنظافة الشخصية الصارمة.

داء الملقوت (الدودة الشصية)

يحدث داء الملقوت بسبب الملقوات العفجية أو الفتاكة الأمريكية. تظهر دورة الحياة المعقدة في **الشكل 11.47**. يبلغ طول الدودة الشصّية البالغة 1 سم وتعيش في العفج والصائم العلوي. تُطرح البيوض مع البراز. في التربة الدافئة الرطبة، تتطور اليرقات للشكل الخيطي ثم المراحل الخيطية المعدية؛ ثم تخترق جلد الإنسان وتنتقل إلى الرئتين. بعد دخول الحويصلات الهوائية، تصعد القصبات وتبتلع وتنضج في الأمعاء الدقيقة، وتصل إلى مرحلة النضج بعد 4–7 أسابيع من الإصابة. تلتصق الديدان بالغشاء المخاطي للأمعاء الدقيقة بواسطة كبسولتها الشدقية (**الشكل 11.48**) ثم تدخل للدوران الدموي. المتوسط اليومي لفقدان الدم في الملقوة العفجية هو 0.15 مل وفي الفتاكة الامريكية 0.03 مل.

i 11.58 تصنيف الديدان التي تتطفل على البشر

الممسودات أو الديدان المدورة

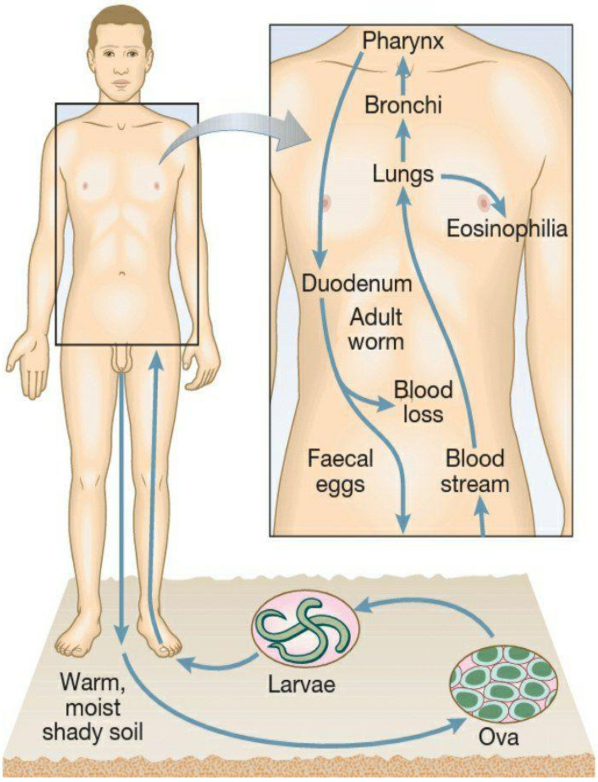
- الممسودات المعوية البشرية: الملقوية العفجية، الفتاكة الأمريكية، الأسطوانيات البرازية ، الأسكاريس
- (الصفر الخراطيني)، السرمية الدويدية، المسكلة شعرية الرأس
- الديدان الخيطية البشرية التي تعيش في الأنسجة: الفخرية البنكروفتية، والخيطاء اللدودة من جنس الفيلاريا
- الديدان الخيطية الحيوانية المنشأ: الشعرينة الحلزونية

المثقوبات أو المتورقات

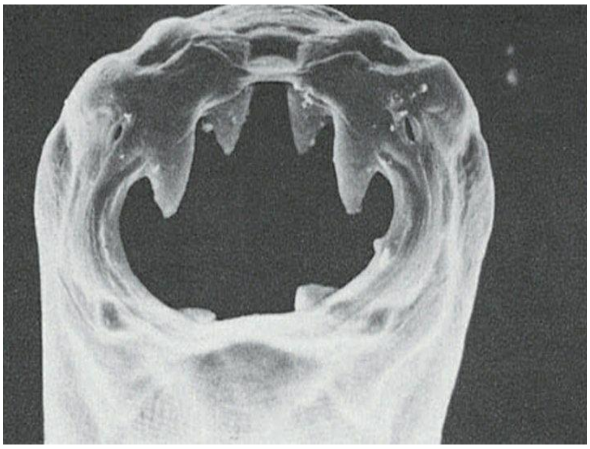
- المثقوبة الدموية: البلهارسيا الدموية البلهارسيا المنسونية، البلهارسيا اليابانية، الميكونغية، المقحمة
- المثقوبات الرئوية: جانبية المناسل
- المثقوبة الكبدية الصفراوية: متفرعة الخصى الصينية، المتورقة الكبدية، متأخرة الخصى الهرية.
- المثقوبة المعوية: المتورقة البوسكية

الشراطيات أو الديدان الشريطية

- الشريطية المعوية: الشريطية العزلاء، العوساء العريضة، المحرشفة القزمة.
- الأكياس أو الديدان التي تعيش في الأنسجة: الشريطية الوحيدة الحبيبية



الشكل 11.47 داء الملقوات. دورة حياة الملقوات.



الشكل 11.48 الملقوة العفجية. صورة مجهرية الكترونية توضح الأسنان البطنية. من Gibbons LM. دليل SEM لشكل الديدان الخيطية للفقاريات. Farnham Royal، Slough: مكتب الكومنولث الزراعي الدولي؛ 1986.

يعد الخمج بالدودة الشصية سبباً رئيسياً لفقر الدم في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية. تستوطن الملقوة العفجية في مناطق الشرق الأقصى والساحل المتوسطي، وهي موجود أيضاً في إفريقيا، بينما تتوطن الفتاكة الامريكية في غرب وشرق ووسط إفريقيا، وأمريكا الوسطى والجنوبية، والشرق الأقصى.

المظاهر السريرية

قد يحدث التهاب الجلد التحسسي، عادة على القدمين (حكة الأرض)، بعد الخمج مباشرة. يؤدي مرور اليرقات عبر الرئتين في حالة الخمج الشديد إلى سعال انتيابي مع قشع مدمّى، تترافق بارتشاح رئوي بقعي وفرط الحمضات. عندما تصل الديدان إلى الأمعاء الدقيقة، قد يحدث قيء وألم شرسوفي يشبه داء القرحة الهضمية. أحياناً، إسهال متكرر. لا تعتمد درجة نقص الحديد والبروتين على عبء الدودة فحسب، بل تعتمد أيضاً على تغذية المرضى ومخازن الحديد. قد ينتج عن ذلك فقر الدم المصحوب بقصور قلبي عالي النتاج. قد يتأخر النمو العقلي والبدني للأطفال في حالة الإصابة الشديدة.

الاستقصاءات

هناك فرط الحمضات. يمكن كشف البيوض المميزة في البراز. إذا كانت الديدان الشصية موجودة بأعداد كافية للتسبب في فقر الدم، فسيكون اختبار الدم الخفي في البراز (FOB test) إيجابياً.

التدبير

جرعة واحدة من ألبيندازول (400 ملغ) هي العلاج المختار. بدلا من ذلك، يمكن استخدام ميبيندازول 100 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام. يستجيب فقر الدم وقصور القلب المرتبط بعدوى الدودة الشصية بشكل جيد للحديد الفموي، حتى وإن كان شديداً؛ نادراً ما يلزم نقل الدم.

داء الأسطوانيات (الدودة الخيطية)

الأسطوانيات الدائرية دودة ممسودة صغيرة (2 مم × 0.4 مم) تتطفل على الغشاء المخاطي للجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة، غالباً بأعداد كبيرة، مما يتسبب في استمرار فرط الحمضات. يفقس البيض في الأمعاء ولكن فقط اليرقات تخرج مع البراز فقط.

في التربة الرطبة، تنسلخ اليرقات وتصبح يرقات خيطية خمجية. بعد اختراق جلد الإنسان، تتطور بشكل مماثل لدورة حياة الديدان الشصية، باستثناء أن الديدان الأنثوية تختبئ في الغشاء المخاطي للأمعاء وتحت المخاطية. قد تتطور بعض

اليرقات في الأمعاء إلى يرقات خيطية الشكل، والتي قد تخترق الغشاء المخاطي أو الجلد حول الشرج وتؤدي إلى العدوى الذاتية والعدوى المستمرة. تم وصف المرضى الذين يعانون من داء الأسطوانيات التي تستمر لأكثر من 35 عاماً. يحدث داء الأسطوانيات في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية، وينتشر بشكل خاص في الشرق الأقصى.

المظاهر السريرية

موضحة في الإطار 11.59. يتكون ثالوث الأعراض الكلاسيكي من الألم البطني والإسهال والشرى.

التظاهرات الجلدية، إما شرى أو داء هجرة اليرقات السريعة (آفة شديدة الحكة، مرتفعة، حمامية، تتقدم بسرعة على طول مسار هجرة اليرقات)، مميزة وتحدث في 66٪ من المرضى. داء الأسطوانيات الجهازي (متلازمة فرط العدوى الأسطوانية)، مع انتشار اليرقات في جميع أنحاء الجسم، يحدث مع تثبيط المناعة (فيروس نقص المناعة البشرية أو عدوى HTLV-1، والعلاج المثبط للمناعة). يعاني المرضى من آلام شديدة في البطن وانتفاخ في البطن وصدمة. غزو اليرقات للرئتين يسبب السعال والأزيز وضيق التنفس. الإصابة الدماغية لها مظاهر تتراوح من العلامات العصبية الدقيقة إلى الغيبوبة. كثيراً ما يعقد الإنتان بسلبيات الغرام الصورة السريرية.

الاستقصاءات

هناك فرط في الحمضات. الاختبارات المصلية (ELISA) مفيدة ولكن التشخيص النهائي يعتمد على العثور على اليرقات. يجب فحص البراز مجهرياً بحثاً عن يرقات متحركة؛ يكون إطراح اليرقات متقطعاً ولذلك يلزم إجراء فحوصات متكررة. يمكن العثور على اليرقات في رشافة الصائم أو اكتشافها باستخدام اختبار الخيط. يمكن أيضاً عزل اليرقات من البراز.

التدبير

كورس من الإيفرمكتين على جرعتين (200 ميكروغرام / كغ)، تكرر في أيام متتالية، فعالة. وكبديل لذلك، يُعطى ألبيندازول الفموي (15 ملغ/ كغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام). قد تكون هناك حاجة إلى دورة ثانية. بالنسبة لمتلازمة الخمج الشديد بالاسطوانيات، يتم إعطاء الإيفرمكتين بمعدل 200 ميكروجرام/كغ لمدة 5–7 أيام.

11.59 التظاهرات السريرية لداء الاسطوانيات

اختراق اليرقات الخمجية الجلد

- طفح حاك

وجودها في الامعاء

- ألم بطني، واسهال واسهال دهني وفقدان وزن.

ظاهرة تحسسية

- لويحات وحطاطات شروية وزيز وألم مفصلي

الانتان الذاتي

- حكة عابرة وخطوط وندبات شروية في البطن والارداف (تيارات اليرقة)

الانتان الجهازي (الشديد)

- اسهال وذات رئة والتهاب السحايا والدماغ والوفاة

الصفر الخراطيني (الدودة المدورة)

دودة الاسكاريس (الصفر) ممسودة لونها أصفر شاحب تقيس 20–35 سم. يصاب البشر عن طريق تناول طعام ملوث بالبيوض الناضجة. تفقس يرقات الأسكاريس في العفج، وتهاجر عبر الرئتين، وتصعد إلى الشعب الهوائية، وتبتلع وتنضج في الأمعاء الدقيقة. يمكن أن تثير هجرة الأنسجة هذه تفاعلات فرط الحساسية الموضعية والمعممة، مع التهاب رئوي وأورام حبيبية يوزينية وأزيز وشرى.

المظاهر السريرية

داء الصفر المعوي يسبب أعراض تتراوح من آلام البطن المبهمة إلى سوء التغذية. يؤدي الحجم الكبير للدودة البالغة وميلها إلى التجمع والهجرة إلى مضاعفات انسداد. المناطق المدارية وشبه الاستوائية متوطنة الداء الصفر، وهنا تسبب ما يصل إلى 35 ٪ من جميع الانسدادات المعوية، والأكثر شيوعاً في اللفائفي النهائي. يمكن أن يكون الانسداد أكثر تعقيداً بسبب الانغلاف، والانفتال، والاحتشاء النزفي والانثقاب. تشمل المضاعفات الأخرى انسداد القناة الصفراوية

أو البنكرياس وانسداد الزائدة الدودية بواسطة الديدان البالغة. ارتبط داء الصفر في المناطق غير الموبوءة بتربية الخنازير ويمكن أن يكون سببه الصفر الخنزيري، والذي لا يمكن تمييزه عن (وربما نفس الأنواع) الصفر الخراطيني.

الاستقصاءات

يتم التشخيص مجهرياً عن طريق الكشف عن البيوض في البراز. كثيراً ما يتم طرد الديدان البالغة عن طريق المستقيم أو الفم. وأحياناً يتم الكشف عن الديدان بالتصوير الشعاعي الظليل بالباريوم. هناك فرط حمضات مخبريا.

التدبير

جرعة وحيدة من ألبيندازول (400 ملغ) أو بيرانتيل باموات (11 ملغ/كغ؛ بحد أقصى 1 غرام) أو إيفرمكتين (150–200 ميكروجرام/كغ) أو بدلاً من ذلك ميبندازول (100 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام) يعالج داء الصفر المعوي. يجب تحذير المرضى من أنهم قد يطرحون العديد من الديدان الكبيرة والكاملة. يجب معالجة الانسداد الناتج عن داء الصفر بالرشف الأنفي المعدي والبيبرازين والسوائل الوريدية. يتطلب الانسداد المعوي الكامل ومضاعفاته تدخلاً جراحيًا عاجلاً.

الوقاية

تقلل برامج العلاج الكيميائي في المجتمع من الإصابة بالإسكارس. يمكن معالجة المجتمع بأكمله كل 3 أشهر لعدة سنوات. بدلاً من ذلك، يتم استهداف طلاب المدارس؛ فإنّ علاجهم يقلل من انتشار مرض الاسكارس في المجتمع.

السرمية الدودية (الأقصور) Enterobius vermicularis

هذه الديدان الطفيلية شائعة في جميع أنحاء العالم وتؤثر بشكل رئيسي على الأطفال. تبدأ دورة الحياة بتناول البيوض، حيث تتطور في الأمعاء الدقيقة ولكن الديدان البالغة تعيش بشكل رئيسي في القولون.

المظاهر السريرية

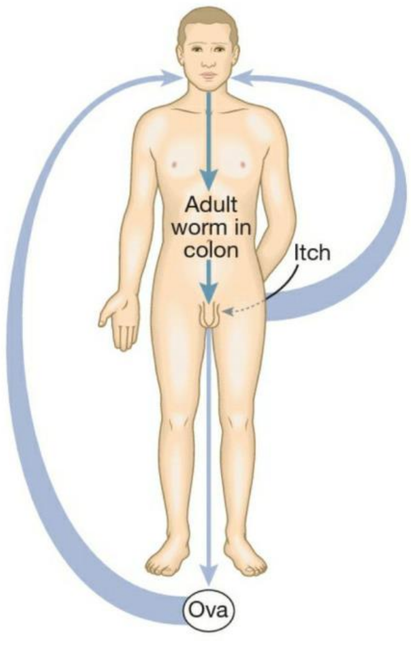
تضع الأنثى البيوض حول فتحة الشرج مسببة حكة شديدة خاصة في الليل. غالباً ما يتم نقل البيوض إلى الفم عن طريق الحقن، وبالتالي تحدث العدوى مرة أخرى أو العدوى من إنسان لآخر (**الشكل 11.49**). في الإناث، قد تكون الأعضاء التناسلية مصابة. يمكن رؤية الديدان البالغة تتحرك على الأرداف أو في البراز.

الاستقصاءات

يمكن كشف البيوض في البراز أو عن طريق وضع شريط السيلوفان اللاصق السيلوفان على الجلد حول الشرج صباحاً. ثم يتم فحصه على شريحة زجاجية تحت المجهر. كما تسمح المسحة حول الشرج، المبللة بمحلول ملحي، بالتشخيص.

التدبير

جرعة واحدة من ميبيندازول (100 ملغ)، ألبيندازول (400 ملغ)، بيرانتيل باموات (11 ملغ/كغ) أو بيبيرازين (4 غ) تعالج العدوى وتكرر بعد أسبوعين للوقاية من العدوى الذاتية. إذا تكرر الخمج، يجب علاج جميع أفراد الأسرة. يتم غسل جميع ثياب النوم وأغطية السرير أثناء العلاج. يجب أن تبقى أظافر الأصابع قصيرة وغسل اليدين بعناية قبل الوجبات.مع العلاج اللاحق خاصة لأفراد الأسرة المصابين بعدوى متكررة.



الشكل 11.49 الدودة الخيطية. دورة حياة السرمية الدويدية.

المُسلّكة شعرية الذيل (السوطاء)

شائعة في جميع أنحاء العالم تحت ظروف صحية سيئة. يبدأ الخمج بعد تناول التراب أو الطعام الملوث بالبيوض، والتي أصبحت معدية بعد المكث لمدة 3 أسابيع أو أكثر في التربة الرطبة. يبلغ طول الدودة البالغة من 3 إلى 5 سم ولها طرف أمامي ملفوف يشبه السوط. تعيش الديدان السوطية في الأعور، وأسفل اللفائفي، والزائدة الدودية، والقولون، والقناة الشرجية. عادة لاعرضي، ولكن الخمج الشديد عند الأطفال قد يسبب إسهال مزمن أو هبوط المستقيم وتأخر النمو. يتم التشخيص بسهولة عبر تحري البيوض في البراز. يكون العلاج بالميبيندازول بجرعات 100 ملغ مرتين يومياً أو ألبيندازول 400 ملغ يومياً لمدة 3 أيام في الخمج الخفيف ولمدة 5–7 أيام في الخمج الشديد.

الممسودات البشرية النسيجية

الفيلاريا دودة ممسودة تستوطن الأنسجة. يتم التلقيح الجلدي مراحل اليرقات عن طريق لدغ البعوض أو الذباب، كل منها خاص بنوع معين من الخيطيات. تتطور اليرقات إلى ديدان بالغة (بطول 2–50 سم)، والتي تنتج بعد التزاوج ملايين الميكروفيلاريا (يرقات) (بطول 170–320 ميكرومتر) التي تهاجر في الدم أو الجلد. تكتمل دورة الحياة عندما يلتقط الناقل الميكروفيلاريا عن طريق عض البشر. في الحشرة، تتطور الميكروفيلاريا المبتلعة إلى يرقات مُعدية للتلقيح عند البشر، ويعد الإنسان ثويها الوحيد. يرجع المرض إلى الاستجابة المناعية للمضيف تجاه الديدان (البالغة والميكروفيلاريا)، وخاصة الديدان المحتضرة، ويختلف نمطه وشدته باختلاف موقع ومرحلة كل نوع (الإطار 11.60).

الديدان المعمرة: الميكروفيلاريا تعيش 2–3 سنوات والديدان البالغة 10–15 سنة. العدوى مزمنة والأسوأ لدى الأفراد المصابين بالعدوى باستمرار.

داء الفيلاريات اللمفاوي

تصيب ديدان الفخرية البنكروفتية و البروجية الملاوية ما يقارب 120 مليون شخص على مستوى العالم وتتسبب في نتائج سريرية تتراوح من العدوى تحت السريرية إلى القيلة المائية وداء الفيل. تنتقل الفخرية البنكروفتية عادة عن طريق لدغة كوليسين أو بعوض أنوفلين (الشكل 11.50). تعيش الديدان البالغة، التي يتراوح طولها بين 4 و10 سم، في الأوعية اللمفاوية، وتنتج الإناث الميكروفيلاريا التي تنتشر بأعداد كبيرة في الدم المحيطي، عادة في الليل. تنتشر العدوى على نطاق واسع في إفريقيا الاستوائية، على ساحل شمال إفريقيا، في المناطق الساحلية في آسيا وإندونيسيا وشمال أستراليا وجزر جنوب المحيط الهادئ وجزر الهند الغربية وأيضاً في أمريكا الشمالية والجنوبية.

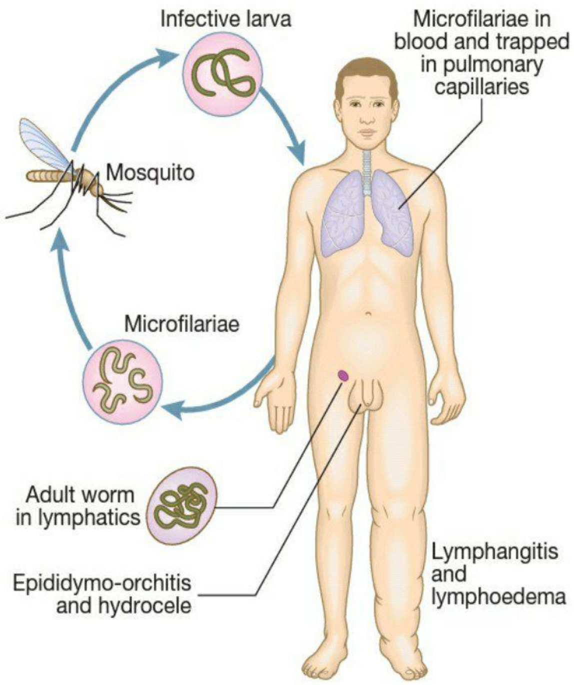
11.60 إمراضية الأخماج الفيلارية تعتمد على موقع ومرحلة الديدان

أنواع الديدان	الدودة البالغة	اليرقات
الفخرية البنكروفتية والبروجية الميلاوية	الاوعية اللمفية+++	الدم– الشعيرات الرئوية++
اللوا لوائية	تحت الجلد +	الدم+
كلابية الذنب الملتوية	تحت الجلد+	الجلد+++ العين+++
ذات الوريقتين اللجوجة	خلف البريتوان–	الدم–
ذات الوريقتين مفتولة الذنب	الجلد+	الجلد++
(+++شديد، ++متوسط، +خفيف، –وجود نادر)		

عادةً ما تسبب البروجية الملاوية B. malayi مرضاً أقل حدة من مرض البنكروفتية W. bancrofti وينتقل عن طريق بعوض المنسونية Mansonia أو الأنوفيل Anopheles في إندونيسيا وبورنيو وماليزيا وفيتنام وجنوب الصين وجنوب الهند وسريلانكا.

تسبب السموم التي تطلقها الديدان البالغة توسع الأوعية اللمفية، مما يؤدي إلى اختلال وظيفي لمفاوي ومظاهر سريرية مزمنة لداء الفيلاريات اللمفاوي والوذمة اللمفية والقيلة المائية. ينتج عن موت الدودة البالغة التهاب الأوعية اللمفية الفيلارية الحاد.

تُصاب الخيطيات بشكل تكافلي بالبكتيريا الشبيهة بالريكتسيا (Wolbachia spp.)، وتسبب عديدات السكاريد الدهنية


Infective larva
Microfilariae in blood and trapped in pulmonary capillaries
Mosquito
Microfilariae
Adult worm in lymphatics
Epididymo-orchitis and hydrocele
Lymphangitis and lymphoedema

الشكل 11.50 **الفخرية البنكروفتية Wuchereria bancrofti والبروجية الملاوية Brugia malayi**. دورة حياة هذه العضيات وآليتها في التسبب في داء الفيلاريات اللمفي.

المنبعثة من بكتيريا Wolbachia الالتهاب. يستمر الانسداد اللمفاوي بعد موت الدودة البالغة. تسبب العدوى البكتيرية الثانوية تدمير الأنسجة. تعتبر استجابة المضيف للميكروفيلاريا أمراً محورياً في التسبب في فرط الحمضات الرئوية المدارية.

المظاهر السريرية

يتظاهر داء الفيلاريات اللمفاوي الحاد بالحمى والألم والمضض والحمامى على طول الأوعية اللمفاوية الملتهبة. التهاب الحبل المنوي والبربخ والخصية أمر شائع. تستمر هذه المرحلة بضعة أيام ولكنها قد تتكرر عدة مرات في السنة.

تصبح الوذمة المؤقتة أكثر ثباتاً وتتضخم الغدد اللمفاوية الناحية. يتطور بشكل تدريجي تورم وخشونة وتغضن وتشقق وخمج بكتيري للجلد والأنسجة تحت الجلد، مما يتسبب في "داء الفيل" غير العكوس. قد يصل كيس الصفن إلى حجم هائل. كما يحدث بيلة كيلوسية وانصباب كيلوسي حليبي عكر.

عند الوقوف، ترتفع كريات الدهون إلى القمة، ويجب التفريق بين المظاهر اللمفاوية الحادة لداء الفيلاريات والتهاب الوريد الخثاري والخمج. يجب التمييز بين تغيرات الوذمة والانسداد اللمفاوي وبين قصور القلب الاحتقاني والأورام الخبيثة والصدمات والتشوهات غير الطبيعية في الجهاز اللمفاوي. السليكات الممتصة من التربة البركانية يمكن أن تسبب أيضاً داء الفيل غير الفيلاري، فرط الحمضات الرئوية الاستوائية هو أحد المضاعفات التي تظهر بشكل رئيسي في الهند، بسبب الميكروفيلاريا الموجودة في الشعيرات الرئوية التي يتم تدميرها بسبب الاستجابة التحسسية ويتظاهر بالسعال الانتيابي والأزيز والحمى. إذا لم يتم علاجه، فقد يتطور هذا إلى داء رئوي خلالي مزمن.

الاستقصاءات

في المراحل الأولى من التهاب الأوعية اللمفية، يتم التشخيص سريرياً، مدعوماً بفرط الحمضات وأحياناً عن طريق المصل الإيجابي للخيطيات. تسبب الاخماج الفيلارية أعلى تعداد للحمضات في جميع أنواع الأخماج الديدانية الطفيلية، ويمكن العثور على الميكروفيلاريا في الدم المحيطي ليلًا، ويمكن رؤيتها إما وهي تتحرك في فيلم دم رطب أو يتم اكتشافها عن طريق الترشيح الدقيق لعينة من الدم المتحلل. عادة ما تكون موجودة في سائل القيلة المائية، والذي قد ينتج أحياناً فيلاريا بالغة. عند تطور داء الفيل، يصبح من الصعب العثور على الميكروفيلاريا. يمكن أحياناً إثبات الفيلاريا المتكلسة شعاعياً. يمكن رؤية حركة الديدان البالغة في الموجات فوق الصوتية لكيس الصفن. تم تطوير الاختبارات المعتمدة على تفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR) للكشف عن DNA الفخرية البنكروفتية و البروجية الملاوية. اختبار التألق المناعي غير المباشر والإليزا تكسف الأضداد في 95% من الحالات الفعالة و70% في داء الفيل. يصبح الاختبار سلبياً بعد 1–2 سنوات من العلاج. الاختبارات المصلية لا يمكنها تمييز الأخماج الفيلارية المختلفة. تتيح اختبارات الاستشراب المناعي حساسية عالية في الكشف وهي متاحة تجارياً عن مستضد الفخرية البنكروفتية المتداول باستخدام عينات دم عن طريق الوخز بالإصبع، تؤخذ في أي وقت من اليوم. تظهر الأشعة السينية للصدر تغيرات دخنية أو عتامة مرقطة. تُظهر اختبارات وظائف الرئة تناذر حاصر، ويهدف العلاج إلى وقف وعكس

تطور المرض.

التدبير

يقتل دي اتيل كاربامازين Diethylcarbamazine (DEC، 2 ملغ/كغ عن طريق الفم 3 مرات يومياً لمدة 12 يوماً، أو 6 ملغ/كغ كجرعة وحيدة) الميكروفيلاريا والديدان البالغة. تعود معظم التأثيرات الضارة التي تظهر مع علاج DEC إلى استجابة المضيف للميكروفيلاريا الميتة، والتي تتناسب طردياً مع الحِمل الميكروفيلاري. الأعراض الرئيسية هي الحمى والصداع والغثيان والقيء وآلام المفاصل والإعياء. تحدث هذه عادة في غضون 24–36 ساعة من الجرعة الأولى من DEC. تعالج مضادات الهيستامين أو الستيروئيدات هذه الظواهر التحسسية. كما أن الجمع بين ألبيندازول (400 ملغ) والإيفرمكتين (200 ميكروغرام/كغ) بجرعة واحدة، مع أو بدون DEC (300 ملغ)، فعال للغاية في إزالة الطفيليات. يوفر علاج Wolbachia بالدوكسيسيكلين (200 ملغ / يوم) لمدة 4–8 أسابيع فائدة إضافية من خلال القضاء على البكتيريا. يؤدي هذا إلى انقطاع التطور الجنيني الطفيلي. بالنسبة إلى كثرة اليوزينيات الرئوية المدارية، فإن DEC لمدة 14 يوماً هو العلاج المفضل.

أظهرت تجارب علم الأمراض في الهند والبرازيل أن التدبير الفعال لأمراض الجهاز اللمفاوي المزمنة يمكن أن تخفف الأعراض. يجب تعليم المرضى العناية الدقيقة بالجلد لمنع الالتهابات البكتيرية والفطرية الثانوية. تساعد الأربطة الضاغطة والتدليك والراحة في الفراش مع رفع الطرف المصاب في السيطرة على الوذمة اللمفاوية. التشخيص الفوري والعلاج بالمضادات الحيوية لالتهاب النسيج الخلوي البكتيري يمنع المزيد من الضرر اللمفاوي وتفاقم داء الفيل الموجود. قد تستطب الجراحة التجميلية في حالة الإصابة بداء الفيل. يمكن الحصول على فائدة عن طريق إزالة الأنسجة الزائدة ولكن من المحتمل تكرارها ما لم يتم إنشاء تصريف لمفاوي جديد. يمكن إصلاح القيلة المائية والكلوية جراحياً.

الوقاية

يمكن أن تقلل معالجة جميع السكان في المناطق الموبوءة بجرعة واحدة سنوية من DEC (6 ملغ /كغ)، إما بمفردها أو مع ألبيندازول أو إيفرمكتين، من انتقال الفيروس. يجب أن يقترن العلاج الجماعي ببرامج مكافحة البعوض.

داء اللُوائيّات Loiasis

العامل المسبب دودة فيلاريا تدعى اللوا اللوائية. المرض مستوطن في الغابات والمستنقعات في غرب ووسط أفريقيا. الديدان البالغة تقيس 3–7 سم × 4 مم، تتطفل بشكل رئيسي على النسيج تحت الجلد للإنسان، وتطلق اليرقات الميكروفيلارية في الدم المحيطي في النهار. الناقل هو ذبابة ذهبية العيون Chrysops، من جنس ذباب الخيل، وعادة ما تكون استجابة المضيف ل Loa loa غائبة أو خفيفة، لذلك قد تكون العدوى غير ضارة. من وقت لآخر، يحدث تورم قصير الأمد، التهابي، وذمي (تورم كالابار) حول الدودة البالغة. الالتهابات الشديدة، خاصة عند علاجها، قد تسبب التهاب الدماغ. عادة ما تكون فترة الحضانة أكثر من عام ولكن قد تكون 3 أشهر فقط. عادة ما تكون العلامة الأولى عبارة عن تورم كالابار: تورم موضعي مزعج ومتوتر قد يكون مؤلماً، خاصةً إذا كان بالقرب من المفصل. يكون التورم بشكل عام على أحد الأطراف. يصل قطره إلى عدة سنتيمترات ولكنها قد تكون منتشرة وواسعة النطاق. عادة ما يختفي بعد بضعة أيام ولكنه قد يستمر لمدة 2–3 أسابيع. قد تظهر عدة انتفاخات على فترات غير منتظمة، غالباً في المواقع المجاورة. أحياناً يوجد شرى وحكة في مكان آخر. ويمكن رؤية دودة تتلوى تحت الجلد، خاصةً في الجفن، وقد تعبر العين تحت الملتحمة، مستغرقةً عدة دقائق للقيام بذلك.

الاستقصاءات

يتم التشخيص بالكشف عن الميكروفيلاريا في الدم المأخوذ نهاراً وقد لا تكشف دائماً في المرضى الذين يعانون من تورم كالابار. تكون أضداد الفيلاريا إيجابية في 95٪ من المرضى وهناك فرط الحمضات بشكل كبير. يمكن رؤية دودة متكلسة على الأشعة السينية.

التدبير

دي ايتيل كاربامازين بجرعة 9–12 ملغ/كغ يومياً، تستمر

لمدة 21 يوماً. قد يؤدي العلاج إلى حدوث رد فعل شديد في المرضى الذين يعانون من ميكروفيلاريا الدم الشديدة، والتي تتميز بالحمى وآلام المفاصل والعضلات والتهاب الدماغ؛ يجب إعطاء مرضى ميكروفيلاريا الدم الستيروئيدات.

الوقاية

بناء المنازل بعيداً عن الأشجار ووجود مساكن مغطاة بالأسلاك(ناموسيات) تقلل الخمج. الملابس الواقية والمواد الطاردة للحشرات مفيدة أيضاً. يؤمن DEC بجرعة 5 ملغ / كغ يومياً لمدة 3 أيام كل شهر وقائية جزئية.

داء كلابية الذنب (العمى النهري)

العامل المسبب كلابية الذنب الملتوية الفيلارية. ينتقل الخمج عن طريق الذباب من جنس الذُّلفاء Simulium، الذي يتكاثر في المياه المتدفقة بسرعة جيدة التهوية. يتسبب الذباب البالغ في لدغات مؤلمة أثناء النهار داخل المنزل وخارجه. أثناء اللدغ، تلتقط الميكروفيلاريا، التي تنضج في اليرقة المعدية وتنتقل إلى مضيف جديد في لدغات لاحقة. البشر هم المضيفون الوحيدون المعروفون (الشكل 11.51). يعتبر داء كلابية الذنب مستوطناً في جنوب الصحراء الكبرى الإفريقية واليمن وأجزاء من وسط وجنوب أمريكا. وتشير التقديرات إلى إصابة 26 مليون شخص، منهم 500000 معاق بصرياً و270000 أعمى.

بسبب داء كلابية الذنب، فإن مساحات شاسعة من الأراضي الخصبة غير محروثة تقريباً مما تسبب في فقر الأفراد والمجتمعات. في مواقع اللدغ، فوق النتوءات العظمية وحول المفاصل، قد يشكل التليف عقيدات حول الديدان البالغة والتي لا تسبب ضرراً مباشراً. يتحرك عدد هائل من الميكروفيلاريا التي تفرغها أنثى O. volvulus، في هذه العقيدات وفي الأنسجة المجاورة. تتوزع الميكروفيلاريا على نطاق واسع في الجلد وقد تغزو العين. تثير الميكروفيلاريا الحية تفاعلاً تحسسياً خفيفاً في الأنسجة، لكن الميتة قد تسبب ارتكاس تحسسي شديد، مما يؤدي إلى تنخر الجسم الزجاجي وفقدان الكولاجين والإيلاستين. يتسبب موت الميكروفيلاريا في العين في حدوث التهاب وقد يؤدي إلى العمى.

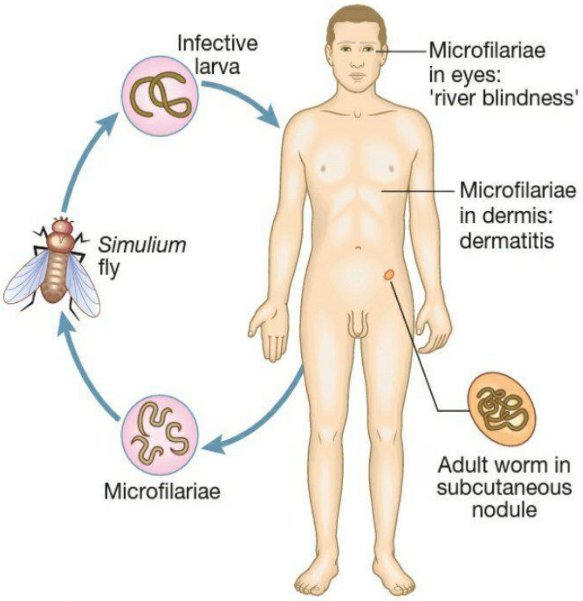
المظاهر السريرية

قد تكون لا عرضية لأشهر أو سنوات. العَرَض الأول عادةً هو الحكة، المتوضعة في قسم من الجسم ثم تصبح معممة فيما بعد وتشتمل على العينين. الوذمة الموضعية أو الشاملة علامة مبكرة، تليها الشرى الحطاطي الذي ينتشر تدريجياً من موقع الإصابة. يصعب ملاحظة ذلك على البشرة الداكنة، حيث العلامات الأكثر شيوعاً هي حطاطات متسحجة بسبب الخدش، وفرط تصبغ لطخي، وتغيرات مزمنة في الجلد من خشونة أو تسمك أو عدم المرونة والتجعد. تتضخم الغدد اللمفاوية السطحية المصابة وغير المصابة. يمكن أن تحدث القيلة المائية والفتق الفخذي وداء الصفن. تحدث عقيدات متينة تحت الجلد يزيد قطرها عن 1 سم (أورام الذنب) في العدوى المزمنة.

تعتبر الإصابة العينية أكثر شيوعاً في المناطق الموبوءة بشدة وترتبط بالعدوى الشديدة المزمنة والعقيدات على الرأس. المظاهر المبكرة تشمل حكة، دماع واحتقان والتهاب الملتحمة. التهاب القرنية تصلبي التهاب القزحية الذي قد يؤدي إلى الزرق وساد؛ وأقل شيوعاً التهاب المشيمية والتهاب العصب البصري. بشكل كلاسيكي، تظهر رواسب "ندفة الثلج" في حواف القرنية.

الاستقصاءات

إن اكتشاف عقيدات أو آفات مميزة للجلد أو العينين في مريض من منطقة موبوءة مرتبطة بفرط الحمضات أمر موجّه. الفحص المباشر لكشاطة جلدية او قطعة مقصوصة من الجلد التي تؤخذ بالمشرط من ربلة الساق والأرداف والكتف، حيث توضع على شريحة زجاجية مجهرية وتغطيتها بستارة ثم غمسها في محلول ملحي ويتم فحصها بعد 4 ساعات. يمكن رؤية الميكروفيلاريا وهي تتلوى بحرية في جميع أنواع الخمج باستثناء الأخف. قد يكشف فحص المصباح الشقي عن وجود ميكروفيلاريا تتحرك في الغرفة الأمامية للعين أو محاصرة في القرنية. يمكن إزالة العقيدة وحفرها، بحيث تظهر الدودة البالغة الملفوفة التي تشبه الخيوط. تكون الأجسام المضادة الفيلارية إيجابية لدى ما يصل إلى 95٪ من المرضى. اختبارات الشريط السريع للكشف عن الأجسام المضادة أو المستضد


Infective larva
Microfilariae in eyes: 'river blindness'
Microfilariae in dermis: dermatitis
Simulium fly
Adult worm in subcutaneous nodule
Microfilariae

الشكل 11.51 **كلابية الذنب الملتوية. دورة حياتها وآليتها في التسبب في داء كلابية الذنب.**

تخضع للتقييم السريري. عندما يكون هناك اشتباه قوي في الإصابة بداء كلابية الذنب ولكن الاختبارات سلبية، فإن اختبار مازوتي الاستفزازي، حيث يؤدي إعطاء 0.5–1.0 ملغ/كغ من DEC إلى تفاقم الحكة أو التهاب الجلد، يشير بقوة إلى داء كلابية الذنب.

التدبير

يوصى بالإيفرمكتين، بجرعة وحيدة من 100–200 ميكروغرام/كغ، إذ يقتل الميكروفيلاريا بأقل سمية وتكرر عدة مرات كل 3 أشهر لمنع الانتكاسات. في الحالات النادرة لحدوث رد فعل ارتكاسي شديد يسبب الوذمة أو انخفاض ضغط الدم الوضعي، يمكن إعطاء بريدنيزولون 20–30 ملغ يومياً لمدة يومين أو 3 أيام. للايفرمكتين تأثير قاتل للفيروسات الكبيرة، لذا بعد عام واحد من العلاج بالإيفرمكتين، تستعيد كثافات الميكروفيلاريا الجلدية 20٪ على الأقل من مستويات ما قبل المعالجة؛ العلاجات المتكررة مطلوبة طوال عمر الدودة البالغة. القضاء على Wolbachia عبر اعطاء الدوكسيسيكلين (100 ملغ يوميا لمدة 6 أسابيع) يمنع تكاثر الدودة.

الوقاية

يقلل العلاج الجماعي بالإيفرمكتين من معدلات الاعتلال في المجتمع ويبطئ تطور الإصابة العينية ولكنه لا يزيل الخمج بالديدان. رش الجداول بالمبيدات الحشرية لمكافحة الحشرة الناقلة (الذلفاء). السراويل الطويلة والتنانير والأكمام تمنع الذبابة من العض.

داء التنينات (دودة غينيا)

تظهر الإصابة بدودة غينيا أو التنينة المدينية Dracunculus medinensis عندما تصيب الدودة الأنثوية، التي يزيد طولها عن متر من الجلد. يصاب البشر عن طريق تناول قشريات صغيرة، وهي الجوادف التي تسكن الآبار والبرك، والتي تحتوي على اليرقات المعدية للدودة. تستوطن الدودة في جميع أنحاء إفريقيا والشرق الأوسط، لكن برامج الاستئصال العالمية الناجحة حدّت من الإصابة في عدد قليل من البلدان في جنوب الصحراء الكبرى الإفريقية. ومع ذلك، فإن النتائج الأخيرة لداء التنينات في الكلاب في تشاد وإثيوبيا تشكل تهديداً جديداً لجهود الاستئصال.

التدبير والوقاية

تقليديا، يتم استخراج الدودة البارزة عن طريق لفها برفق وبشكل تدريجي على مدى عدة أيام على عود الثقاب. يجب ألا تنقطع الدودة أبداً. المضادات الحيوية للأخماج الثانوية والوقاية من الكزاز مطلوبة أيضاً. تهدف حملة المكافحة العالمية إلى توفير مياه شرب نظيفة والقضاء على براغيث الماء من مياه الشرب عن طريق الترشيح البسيط للمياه من خلال مرشح شبكي بلاستيكي ومعالجة كيميائية لإمدادات المياه.

داء الفيلاريات الأخرى

المَنْسُونِيلَةُ اللَّجُوجَة *Mansonella perstans*

تنتقل هذه الدودة الفيلارية عن طريق البراغيش Culicoides austeni و C. grahami. وتشيع في جميع أنحاء إفريقيا المدارية، حتى الجنوب مثل زامبيا، وكذلك في ترينيداد وأجزاء من شمال وشرق أمريكا الجنوبية. لم يتم إثبات مسؤولية M. perstans في حدوث مرض أبداً، ولكنها قد تكون مسؤولة عن استمرار فرط الحمضات ومظاهر الحساسية العرضية. M. perstans مقاوم للإيفرمكتين و DEC، وقد تستمر العدوى

لسنوات عديدة.

الخَيطاءُ اللَّدوِدَة *Dirofilaria immitis*

تصيب هذه الدودة القلبية البشر، مسببة آفات الجلد والرئة. شائع في الولايات المتحدة واليابان وأستراليا.

الديدان الخيطية حيوانية المصدر zoonotic nematodes

داء المتشاخسات (دودة الرنكة) Anisakiasis (herring worm)

تَحدث هذه العدوى بسبب يرقات المدوّرة السمكيّة (Anisakis simplex أو Pseudoterranova decipiens) و تَرتبط باستهلاك الأسماك أو الحبّار غير المطبوخ جيّداً. لا يُمكن للطفيلي أن يُكمل دورة حياته عند البشر، لكن ابتلاع اليرقات يترافق مع وخز في البلعوم و آلام في البطن و إسهال، و إقياء. يتم التشخيص عن طريق كشف اليرقة من قبل المرضى أو أخصائيي التنظير، و يُمكن استخدام ألبيندازول (400 مغ مرتين في اليوم لمدة 5 أيام) في العلاج إذا لم تتم إزالة اليرقات.

اليرقات الجلدية الهاجرة Cutaneous larva migrans

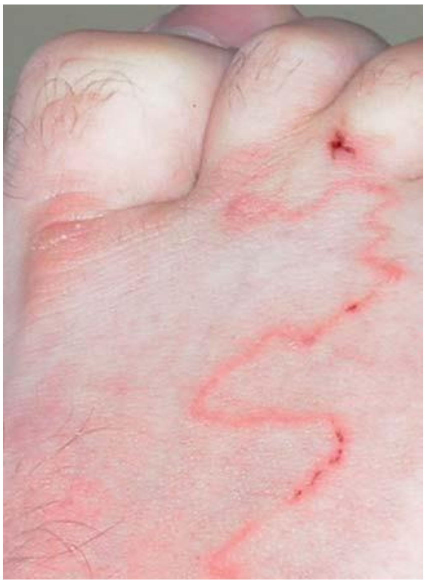
تعتبر اليرقات الجلديّة الهاجرة (CLM) أكثر الآفات الخطيّة شيوعاً عند المسافرين (الشكل 11.52). تَنتج الآفات الحاكّة، الخطيّة، و الساعيّة عن هجرة اليرقات من الدودة الشصية الكلبية (Ancylostoma caninum). تتحرك الآفات الجلدية بمعدل 2–3 سم/ يوم، و هو ما يتناقض مع الطفح الجلدي العابر سريع الحركة الناتج عن الأسطوانيات (ص. 289). على الرغم من أن يرقات الديدان الشصية تصيب البشر بشكل متكرر، إلا أنها لا تتطور عادةً إلى الشكل البالغ. الموقع الأكثر شيوعاً لـ CLM هو القدم و لكن قد يُصاب المرفق و الثدي و الأرداف؛ زار معظم المرضى الشاطئ مؤخراً حيث تعرض الجزء المصاب. التشخيص سريري، أما العلاج قد يكون موضعي باستخدام كريم الثيابندازول 15% كل 12 ساعة، أو جهازي بجرعة وحيدة من الألبيندازول (400 مغ) أو الإيفرمكتين (150– 200 ميكروغرام/ كغ).

الأسطوانية الكانتونية Angiostrongylus cantonensis

تصيب الدودة الرئوية الفأرية البشر في آسيا و حوض المحيط الهادئ، عن طريق القواقع المصابة أو المياه الملوثة. تسبب التهاب السحايا بالحمضات. لا يزال دور العلاج المركب بالستيروئيدات القشرية السكرية و الألبيندازول مثير للجدل.

داء الفغميّات Gnathostomiasis:

ينجم داء الفغميّات عن الديدان الخيطية (الفغميّة المقنفذة) و يحدث غالباً في جنوب شرق آسيا، كما يحدث في أجزاء أخرى من آسيا، أمريكا الوسطى و الجنوبية، و أفريقيا. يصاب البشر باليرقات من مضيفين وسيطين (أسماك المياه العذبة النيئة أو غير المطبوخة جيداً، الروبيان، و الضفادع) و ليس من مضيفين نهائيين. و بالتالي، فإن دورة الحياة تكون غير مكتملة. تظهر العقيدات المهاجرة، الحاكة، و المؤلمة بعد 3–4 أسابيع من الابتلاع نتيجة هجرة اليرقات. تشمل المضاعفات السعال و اضطراب الرؤية و التهاب الدماغ أو التهاب السحايا بالحمضات. تؤكد الاختبارات المصلية التشخيص و العلاج المفضل هو الألبيندازول (400 مغ مرتين باليوم) لمدة 21 يوم، لكن دوره في الاضطرابات البصرية أو العصبية غير مؤكد لأنه قد يزيد من هجرة اليرقات.



الشكل 11.52 اليرقات الجلدية الهاجرة.

المثقوبات Trematodes (flukes):

تكون هذه الديدان ورقية الشكل متطفلة على الإنسان و الحيوان. قد تشمل دورات حياتها المعقدة مضيف وسيط واحد أو أكثر، غالباً رخويات المياه العذبة.

داء البلهارسيا Schistosomiasis:

داء البلهارسيات هو سبب رئيسي للمراضة في المناطق المدارية. الأنواع التي تسبب المرض بشكل شائع عند البشر هي: البلهارسيا الدموية و البلهارسيا المنسونية و البلهارسيا اليابانية و البلهارسيا الميكونغية، و البلهارسيا المُقحمة. تسمى البلهارسيا الدموية أحياناً باسم البلهارسيا أو داء البلهارسيات. تم العثور على بيض البلهارسيا في المومياوات المصرية.

تظهر دورة الحياة في **الشكل A11.53**. يتم طرح البويضة في بول أو براز الأفراد المصابين إلى المياه العذبة، حيث يتم تحرير الطفيلي الهدبي بداخلها؛ يدخل إلى مضيفه الوسيط و يتكاثر، و هو نوع من حلزونات المياه العذبة، ثم يتم تحرير أعداد كبيرة من الذيليات ذات الذيل الشوكي في الماء، حيث يمكنها البقاء على قيد الحياة لمدة 2–3 أيام. يمكن أن تخترق الذيليات الجلد أو الغشاء المخاطي لفم البشر، تتحول بعدها إلى بلهارسيا أثناء مرورها عبر الرئتين ثم يتم نقلها عن طريق مجرى الدم إلى الكبد. و بالتالي، إلى وريد الباب، حيث تنضج. يصل طول الدودة الذكرية إلى 20 مم و تكون الأنثى الأسطوانية الأكثر رشاقة، أطول، و يتم لفها بشكل طولي عادة من قبل الذكر (**الشكل B11.53**). تهاجر الديدان إلى الأوردة التي تُصرّف أحشاء الحوض خلال 4- 6 أسابيع من الإصابة، حيث تضع الإناث البويضات.

الإمراضية:

غالباً ما يحدث المرض نتيجة مرور البيض عبر الغشاء المخاطي و الارتكاس الحبيبي للبيض المترسب في الأنسجة. يمر بيض البلهارسيا الدموية بشكل رئيسي من خلال جدار المثانة، و لكنه قد يشمل أيضاً المستقيم و الحويصلات المنوية و المهبل و عنق الرحم، و البوقين. يمر بيض البلهارسيا المنسونية و البلهارسيا اليابانية بشكل رئيسي عبر جدار الأمعاء السفلية أو ينتقل إلى الكبد. أخطر موقع، على الرغم من ندرته، لترسب البيض المنتبذ هو الجهاز العصبي المركزي. تتكون الأورام الحبيبية من البالعات و الحمضات و الخلايا الظهارية و الخلايا العملاقة حول البويضة. في وقت لاحق، يتليف و يتكلس البيض و يصبح مرئي شعاعياً. قد يترك بيض البلهارسيا الدموية الضفيرة الحويصلية و ينتقل مباشرة إلى الرئة، كما قد يصل بيض البلهارسيا المنسونية و البلهارسيا اليابانية إلى الرئتين بعد حدوث ارتفاع توتر وريد الباب و ما يترتب على ذلك من نشوء دوران جانبي في الجهاز البابي. يمكن أن يؤدي ترسب البويضات في الأوعية الدموية الرئوية، و استجابة المضيف الناتجة، إلى ارتفاع ضغط الدم الرئوي.

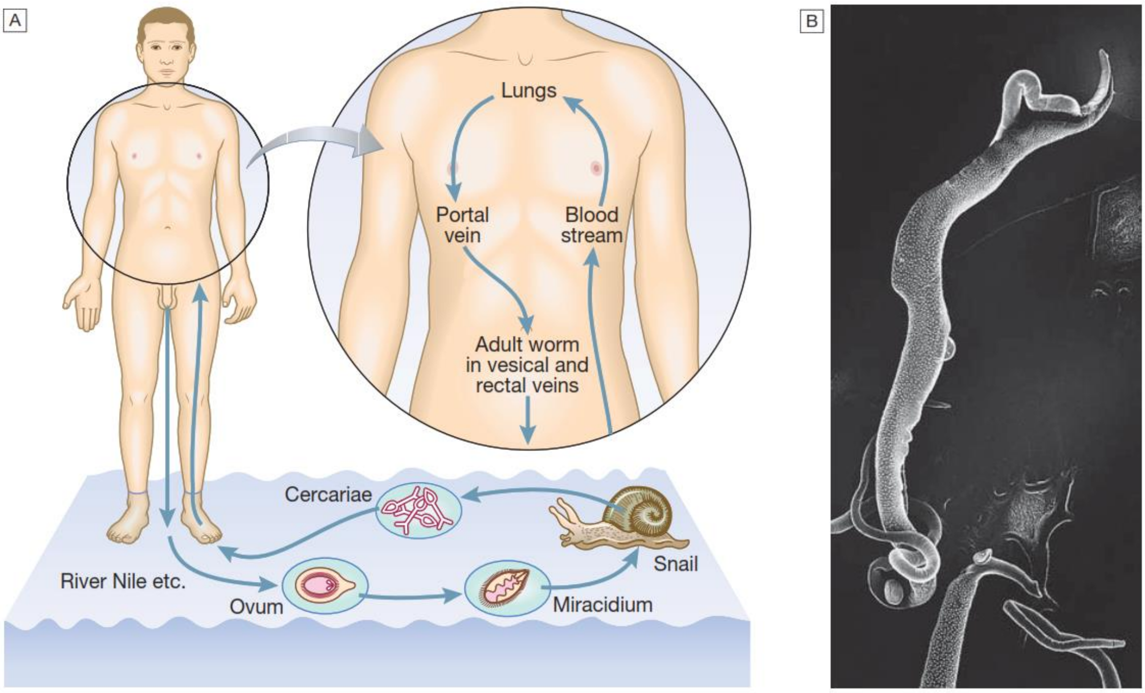
العلامات السريرية:

قد يصاب المسافرون الجدد، و خاصة أولئك الذين يسافرون عبر إفريقيا، بالمظاهر التأتبية و فرط الحمضات؛ من المرجح أن يصاب سكان المناطق الموبوءة بداء البلهارسيات بأمراض المسالك البولية المزمنة أو ارتفاع التوتر البابي.

خلال المراحل المبكرة من العدوى، قد تكون هناك حكة تستمر من يوم إلى يومين في موقع دخول الذيليات ("حكة السباحين"). بعد فترة غير عرضية تستمر من 3 إلى 5 أسابيع، قد يتظاهر داء البلهارسيا الحاد (متلازمة Katayama) بمظاهر تأتبية، مثل الشرى و الحمى و الألم العضلي و الألم البطني و الصداع و السعال، و التعرق. عند الفحص، قد يكون هناك ضخامة كبدية و ضخامة طحالية و ضخامة بالعقد اللمفية و التهاب رئوي. قد تكون هذه المظاهر التأتبية شديدة في البلهارسيا المنسونية و البلهارسيا اليابانية، و لكنها نادرة في البلهارسيا الدموية. تختفي التظاهرات بعد أسبوع إلى أسبوعين. ينتج داء البلهارسيا المزمن عن ترسب البيض، و هو يحدث بعد أشهر إلى سنوات من الإصابة. تعتمد الأعراض و العلامات على شدة الإصابة و أنواع البلهارسيا (**الإطار 11.61**).

البلهارسيا الدموية Schistosoma haematobium:

يُعتبر الإنسان المضيف الطبيعي الوحيد للبلهارسيا الدموية، و



الشكل 11.53 **البلهارسيا**. A دورة الحياة. B صورة مجهرية إلكترونية لديدان البلهارسيا البالغة، و التي تُظهر الدودة الذكرية الأكبر التي تحتضن الدودة الأنثوية الرفيعة.

التي تكون شديدة التوطن في مصر و شرق إفريقيا، كما توجد في جميع أنحاء أفريقيا و الشرق الأوسط (الشكل 11.54). يمكن أن تحدث الإصابة بعد التعرض لفترة وجيزة، مثل السباحة في بحيرات المياه العذبة في أفريقيا. غالباً ما تكون البيلة الدموية الإنتهائية غير المؤلمة هي العَرَض الأول و الأكثر شيوعاً، يليها تكرار التبول بسبب انسداد عنق المثانة. في وقت لاحق، قد تحدث إنتانات متكررة في الطرق البولية، حصيات المثانة أو الحالب أو استسقاء الكلية، و الفشل الكلوي في نهاية المطاف مع المثانة المتكلسة المُنكمشة. غالباً ما يتم الشعور بالألم في الحفرة الحرقفية أو في الخاصرة، و ينتشر إلى الفخذ. في العديد من المناطق الموبوءة، هناك ارتباط وبائي قوي للبلهارسيا الدموية مع سرطان الخلايا الحرشفية في المثانة. قد يؤدي مرض الحويصلات المنوية إلى حدوث تدمي المني. قد تصاب الإناث بالأورام الحليمية البلهارسية في الفرج، و قد يتم الخلط بين آفات البلهارسيا في عنق الرحم و السرطان. قد تتبع الأعراض المعوية إصابة جدار الأمعاء. تسبب الديدان المنتبذة آفات الجلد أو النخاع الشوكي.

تختلف شدة العدوى اختلافاً كبيراً، كما أن العديد من المصابين بالعدوى الخفيفة لا تظهر عليهم أية أعراض. و مع ذلك، يجب دائماً علاج هؤلاء المرضى لأن الديدان البالغة يمكن أن تعيش لمدة 20 عام أو أكثر. و بالتالي، قد تتطور الآفات.

البلهارسيا المنسونية *Schistosoma mansoni*:

تستوطن البلهارسيا المنسونية في جميع أنحاء أفريقيا و الشرق الأوسط و فنزويلا و البرازيل، و منطقة البحر الكاريبي (الشكل 11.54). تبدأ الأعراض المميزة بعد شهرين أو أكثر من الإصابة، و قد تكون طفيفة – لا تزيد عن الشعور بالضيق – أو تتكون من ألم بطني مع تبرز متكرر يحتوي على مخاط ملطخ بالدم. في حالة المرض الشديد المتقدم، قد يكون هناك عدم ارتياح متزايد نتيجة البوليبات المستقيمية. تكون الضخامة الكبدية الباكرة عكوسة، و لكن ارتفاع التوتر البابي قد يؤدي إلى حدوث ضخامة طحالية كبيرة، إقياء دموي قاتل من دوالي المريء، أو حبن مترقي. يتم الحفاظ على وظائف الكبد في البداية لأن الإمراضية تكون تليفيّة و ليست تشمعية. تؤهب البلهارسيا المنسونية و أنواع البلهارسيا الأخرى لنقل السالمونيلا، و يرجع ذلك جزئياً إلى أن السالمونيلا قد تلتصق

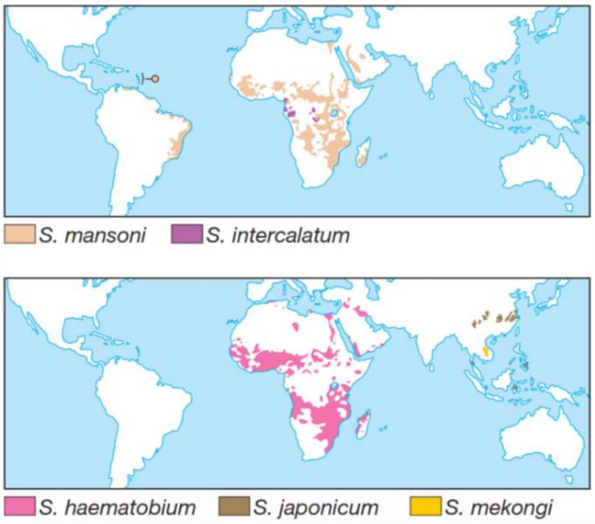
الجدول 11.61 إمراضية داء البلهارسيا

المدة	البلهارسيا الدموية	البلهارسيا المنسونية والبلهارسيا اليابانية
اختراق الذيليات		
أيام	التهاب الجلد الحطاطي في موقع الاختراق	مثل البلهارسيا الدموية
هجرة اليرقات و نضوجها		
أسابيع	التهاب الرئة، التهاب العضلات، التهاب الكبد، الحمى، "داء المصل"، فرط الحمضات، الانقلاب المصلي	مثل البلهارسيا الدموية
ترسب البيض الباكر		
أشهر	التهاب المثانة، بيلة دموية، الآفات الحبيبية المنتبذة: الجلد، الجهاز العصبي المركزي، إلخ. التهاب الكبيبات الكلوية المعقد المناعي	التهاب القولون، التهاب الكبد الحبيبي، ارتفاع التوتر البابي الحاد مثل البلهارسيا الدموية
ترسب البيض المتأخر		
سنوات	-- تليف و تكلس الحالب، المثانة: إنتان جرثومي، الحصيات، استسقاء الكلية، الورم الحبيبي الرئوي و ارتفاع التوتر الرئوي	البوليبات و التضيقات القولونية ، التليف المحيط بالقولون، ارتفاع التوتر البابي.

بالبلهارسيا و جزئياً لأن المستضدات المشتركة على المنشقات قد تحفز التحمل المناعي للسالمونيلا.

البلهارسيا اليابانية Schistosoma japonicum ، البلهارسيا الميكونغية S. mekongi، و البلهارسيا المُقحمة S. intercalatum

بالإضافة إلى الإنسان، تصيب دودة البلهارسيا اليابانية البالغة الكلاب و الجرذان و فأر الحقل و جاموس الماء و الثور و القط و الخنزير و الحصان، و الأغنام. على الرغم من أن بقية البلهارسيا يمكن أن تصيب أنواع أخرى غير البشر، إلا أنّ المستودع غير البشري مهم بشكل خاص فقط في انتقال البلهارسيا اليابانية. تنتشر البلهارسيا اليابانية في أحواض النهر الأصفر و نهر اليانغتسي – جيانغ في الصين – حيث تعد العدوى مشكلة صحية عامة رئيسية، كما أن لها توزيع بؤري في الفلبين و أندونيسيا، و تايلاند (الشكل 11.54). توجد البلهارسيا الميكونغية في لاوس و تايلاندا، و ميانمار، بينما توجد البلهارسيا المُقحمة في غرب و وسط أفريقيا.



الشكل 11.54 التوزيع الجغرافي لداء البلهارسيا

تشبه إمراضية البلهارسيا اليابانية تلك الموجودة في البلهارسيا المنسونية، و لكن نظراً لأن هذه الدودة تنتج الكثير من البيض، فإن الآفات تميل إلى أن تكون أكثر شدة و أوسع انتشاراً. تشبه العلامات السريرية تلك الخاصة بالإنتان الشديد بالبلهارسيا المنسونية، مع وجود علامات عصبية إضافية. قد تصاب الأمعاء الدقيقة و الغليظة، كما يكون التليف الكبدي المترافق مع تضخم الطحال أمر شائع الحدوث. يؤدي ترسب البيض أو الديدان في الجهاز العصبي المركزي، و خاصة في الدماغ أو النخاع الشوكي، إلى ظهور أعراض في حوالي 5% من الحالات، و لا سيما الصرع و العمى و الشلل السفلي، أو الشلل النصفي.

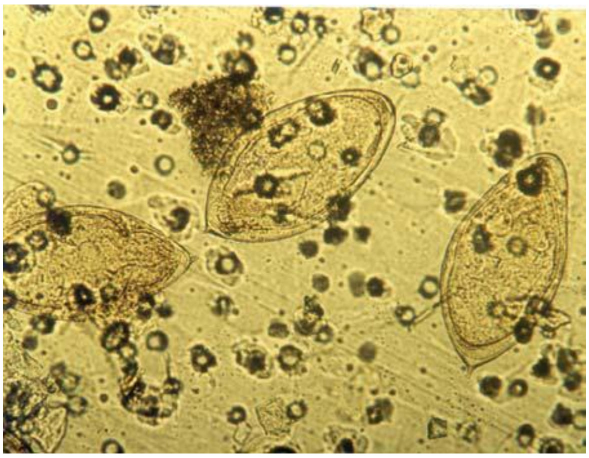
الاستقصاءات:

هناك فرط حمضات ملحوظ. تكون الاختبارات المصلية (ELISA) مفيدة كاختبارات فحص و لكنها تبقى إيجابية بعد العلاج. تُظهر شرائح فحص البول في الإنتان بالبلهارسيا الدموية, الدم و الألبومين. يمكن العثور على البيض عن طريق الفحص المجهري للرواسب النابذة لتيار البول الانتهائي (**الشكل 11.55**). تقيم الأمواج فوق الصوتية المسالك البولية، حيث يمكنها الكشف عن سماكة جدار المثانة و استسقاء الكلية، و تكلس المثانة. يكشف تنظير المثانة عن البقع "الرملية"، نزف الغشاء المخاطي، و التشوه اللاحق.

يمكن عادة العثور على البيضة المميزة بعمودها الفقري الجانبي في البراز في حالة العدوى الشديدة بالبلهارسيا المنسونية أو البلهارسيا اليابانية، كما يمكن إجراء خزعة المستقيم عندما تكون العدوى خفيفة أو طويلة الأمد. قد يظهر التنظير السيني الالتهاب أو النزف. يجب فحص الخزعات بحثاً عن البيوض.

العلاج

الهدف من العلاج هو قتل البلهارسيا البالغة و وقف وضع البيوض. يعتبر البرازيكوانتيل (20 مغ/ كغ مرتين يومياً لمدة يوم واحد) الدواء المفضل لجميع أشكال داء البلهارسيات باستثناء البلهارسيا اليابانية و البلهارسيا الميكونغية، حيث يوصى باستخدام 60 مغ/ كغ (تُعطى على شكل 3 جرعات وفي كل جرعة 20 مغ). يؤدي الدواء إلى إزالة الطفيلي (عند 80%) و انخفاض عدد البيض (عند أكثر من 90%) من الأفراد المعالجين. الآثار الجانبية غير شائعة و لكنها تشمل الغثيان و آلام البطن. يعكس العلاج بالبرازيكوانتيل في حالات العدوى المبكرة ضخامة الكبد و سماكة جدار المثانة و الأورام الحبيبية.



الشكل 11.55 بيوض البلهارسيا الدموية في البول. لاحظ الشوكة الانتهائية

قد تكون الجراحة مطلوبة للتعامل مع الآفات المتبقية مثل تضيق الحالب و المثانة البولية الليفية الصغيرة، أو الكتل الحبيبية في الدماغ أو النخاع الشوكي. قد تؤدي إزالة الأورام الحليمية المستقيمية عن طريق الإنفاذ الحراري أو بوسائل أخرى إلى تخفيف الأعراض.

الوقاية

لم يتم حتى الآن إيجاد وسيلة واحدة للسيطرة على داء البلهارسيات. تنتهي دورة الحياة إذا كانت المياه العذبة التي تحتوي على الحلزون المضيف غير ملوثة بالبول أو البراز المحتوي على البيوض. على أية حال، لا يزال توفير المراحيض و إمدادات المياه الصالحة للشرب يمثل مشكلة رئيسية في المناطق الريفية في جميع أنحاء المناطق المدارية. علاوة على ذلك، يوجد للبلهارسيا اليابانية العديد من المضيفين إلى جانب البشر بحيث يكون تأثير المراحيض ضئيل. يساعد العلاج الجماعي السكاني سنوياً على الوقاية من البلهارسيا الدموية و البلهارسيا المنسونية و لكن حتى الآن لم يحقق نجاحاً يُذكر مع البلهارسيا اليابانية. إن استهداف المضيف الوسيط، الحلزون، يمثل مشكلة و لم يثبت نجاحه بمفرده. للحماية الشخصية، يجب تجنب ملامسة المياه الملوثة.

المثقوبات الكبدية Liver flukes:

تصيب المثقوبات الكبدية ما لا يقل عن 20 مليون شخص و تبقى مشكلة صحية عامة مهمة في المناطق الموبوءة. تترافق مع الألم البطني و الضخامة الكبدية، و التهاب الأقنية الصفراوية الناكس. يعتبر متفرع الخصية الصيني (Clonorchis sinensis) و متأخر الخصية الهِرّي (Opisthorchis felineus) من العوامل المسببة للأمراض الرئيسية لسرطان القناة الصفراوية. يوجد للمثقوبات الكبدية

الجدول 11.62 الأمراض التي تسببها المثقوبات في القناة الصفراوية

	داء مُتفرعات الخصية	داء متأخرات الخصية	داء المُتورقات
الطفيلي	متفرع الخصية الصيني	متأخر الخصية الهرّي	المتورقة الكبدية
مضيفات الثدييات الأخرى	الكلاب، القطط، و الخنازير	الكلاب، القطط، الثعالب، و الخنازير	الأغنام و الماشية
طريقة الانتشار	البيوض في البراز و الماء	مثل متفرع الخصية الصيني	البيوض في البراز على المراعي الرطبة
المضيف الوسيط الأول	الحلزونات	الحلزونات	الحلزونات
المضيف الوسيط الثاني	أسماك المياه العذبة	أسماك المياه العذبة	المُغلفات على الغطاء النباتي
التوزع الجغرافي	الشرق الأقصى، و خاصة جنوب الصين	الشرق الأقصى، و خاصة شمال شرق تايلاندا	عالمي، بما في ذلك المملكة المتحدة
الإمراضية	التهاب الأقنية الصفراوية بالإشريكية القولونية، الخراجات، سرطان القنوات الصفراوية	مثل متفرع الخصية الصيني	تسمم الدم، التهاب الأقنية الصفراوية، فرط الحمضات
الأعراض	غالباً اليرقان المتكرر الغير عرضي	مثل متفرع الخصية الصيني	حمى غير مُفسرة، إيلام كبدي، قد تكون مُنتبذة، على سبيل المثال الشوكة تحت الجلد
التشخيص	البيوض في البراز أو رشافة العفج	مثل متفرع الخصية الصيني	مثل متفرع الخصية الصيني، مع الإختبارات المصلية
الوقاية	طبخ السمك	طبخ السمك	تجنب الجرجير الملوث
العلاج	البرازيكوانتيل 25 مغ/ كغ 3 مرات يومياً لمدة يومين	مثل متفرع الخصية الصيني لكن ليوم واحد فقط	التريكلابيندازول 10 مغ/ كغ جرعة وحيدة؛ قد تكون هناك حاجة لتكرار العلاج *

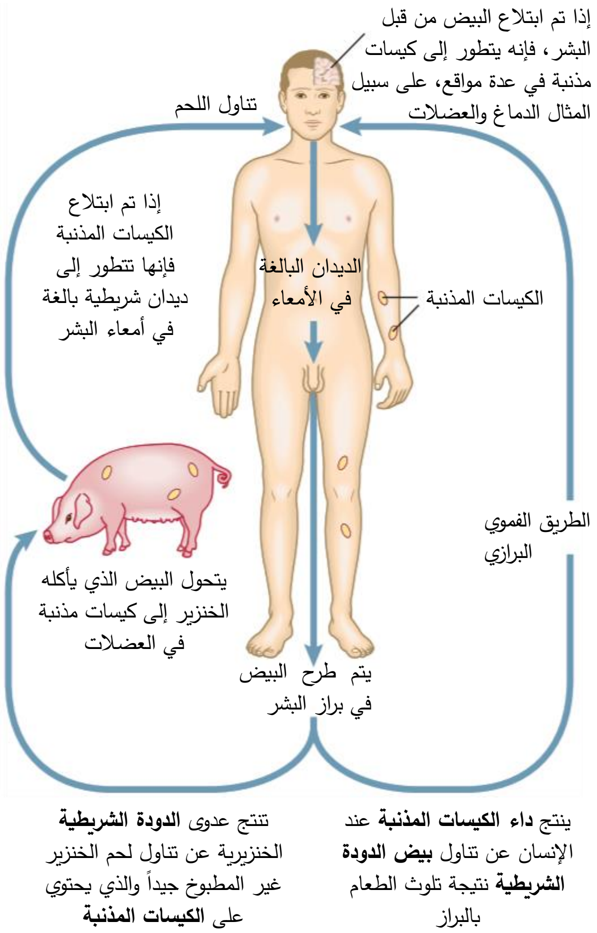
* في المملكة المتحدة، متوفر من مستشفى أمراض المناطق المدارية، لندن

الرئيسية الثلاثة دورات حياة و إمراضية متشابهة، كما هو موضح في الإطار 11.62. تشمل المثقوبات الأخرى ذات الأهمية الطبية المثقوبات الرئوية و المعوية (انظر الإطار 11.58).

الديدان المنبسطة (الشريطية) Cestodes (tapeworms)

الديدان الشريطية هي ديدان على شكل شريط، تسكن الأمعاء، و ليس لديها نظام غذائي حيث تمتص العناصر الغذائية من خلال السطح الغطائي. تحتوي النهاية الأمامية (الرأس) على محاجم تربطها بالمضيف. من الرأس، تظهر سلسلة من المقاطع النامية تدريجياً و العقد، و التي قد تستمر في إظهار حركات نشطة عند السقوط. يحدث الإخصاب المتبادل بين القطع. تبقى البيوض، الموجودة بأعداد كبيرة في العقد الناضجة على قيد الحياة لعدة أسابيع، و خلال هذه الفترة يمكن أن يستهلكها المضيف الوسيط. تمر اليرقات المحررة من البيوض المبتلعة إلى أنسجة المضيف الوسيط، و تشكل اليرقات المذنبة.

تسبب الديدان الشريطية نمطين متميزين من المرض: إما عدوى معوية أو داء الكيسات المذنبة الجهازية (الشكل 11.56). تسبب الشريطية العزلاء (الشريطية البقرية) و الشريطية الآسيوية و العوساء العريضة (الشريطية السمكية)


إذا تم ابتلاع البيض من قبل البشر، فإنه يتطور إلى كيسات مذنبة في عدة مواقع، على سبيل المثال الدماغ والعضلات
تناول اللحم
إذا تم ابتلاع الكيسات المذنبة فإنها تتطور إلى ديدان شريطية بالغة في أمعاء البشر
الديدان البالغة في الأمعاء
الكيسات المذنبة
الطريق الفموي البرازي
يتحول البيض الذي يأكله الخنزير إلى كيسات مذنبة في العضلات
يتم طرح البيض في براز البشر
تنتج عدوى الدودة الشريطية الخنزيرية عن تناول لحم الخنزير غير المطبوخ جيداً والذي يحتوي على الكيسات المذنبة
ينتج داء الكيسات المذنبة عند الإنسان عن تناول بيض الدودة الشريطية نتيجة تلوث الطعام بالبراز

الشكل 11.56 **داء الكيسات المذنبة**. دورة حياة الشريطية الوحيدة.

عدوى معوية فقط عند البشر بعد ابتلاع المضيف الوسيط. تسبب الشريطية العزلاء عدوى معوية إذا تم تناول مضيف وسيط يحتوي على الكيسات المذنبة، و داء الكيسات المذنبة (عدوى جهازية من هجرة اليرقات) إذا تم تناول البويضات. لا تسبب المشوكة الحبيبية (الشريطية الكلبية) عدوى معوية للإنسان، و لكنها تسبب الداء العداري (الذي يشبه داء الكيسات المذنبة) بعد تناول البويضات و هجرة اليرقات اللاحقة.

الديدان الشريطية المعوية Intestinal tapeworm:

يكتسب البشر الدودة الشريطية عن طريق تناول لحم البقر غير المطبوخ جيداً المصاب بالمرحلة اليرقية من الشريطية العزلاء، لحم الخنزير غير المطبوخ جيداً والمصاب بالمرحلة اليرقية من الشريطية العزلاء أو الشريطية الآسيوية، أو أسماك المياه العذبة غير المطبوخة جيداً و التي تحتوي على يرقات العوساء العريضة. غالباً ما توجد دودة شريطية واحدة فقط في القناة الهضمية، و لكن تم الإبلاغ عن وجود ما يصل إلى 10 ديدان شريطية. لا يمكن تمييز بيوض جميع الشريطيات الثلاث مجهرياً. و مع ذلك، فإن فحص الرأس و العقد يمكن أن يفرق بينهما: تتميز الشريطية الوحيدة بوجود منقار و صفين من المحاجم على الرأس مع عقد متعددة (3–5) متصلة مع الدرجات المنخفضة من تفرعات الرحم (حوالي 10)؛ يحتوي رأس الشريطية العزلاء على أربعة محاجم فقط مع عقد مفردة و تفرعات رحمية أكبر (حتى 30)؛ يحتوي رأس الشريطية الآسيوية على منقار بدون محاجم على جانبه و يصعب تمييزه عن الشريطية العزلاء، إلا أن هناك عدد أقل من التفرعات الرحمية (16–21).

الشريطية الوحيدة *Taenia solium*:

تكون الشريطية الوحيدة (الشريطية الخنزيرية) شائعة في وسط أوروبا و جنوب أفريقيا و أمريكا الجنوبية، و أجزاء من آسيا، و هي ليست كبيرة الحجم مثل الشريطية العزلاء. تم العثور على الدودة البالغة فقط عند البشر بعد تناول لحم الخنزير المحتوي على الكيسات المذنبة. تُعالج العدوى المعوية بالبرازيكوانتيل (5–10 مغ/ كغ) أو بالنيكلوساميد (2 غ) كجرعة وحيدة، أو بدلاً من ذلك بالنيتازوكسانيد (500 مغ مرتين يومياً لمدة 3 أيام) مع ملين خفيف (بعد 1–2 ساعة) لمنع العدوى الذاتية المعوية الراجعة. يمنع طهي لحم الخنزير بشكل جيد حدوث العدوى المعوية، كما يجب توخي الحذر الشديد أثناء زيارة مريض لديه ديدان بالغة لتجنب ابتلاع البيوض أو القطع.

الشريطية العزلاء *Taenia saginata*:

تحدث الإصابة بالشريطية العزلاء في جميع أنحاء العالم. قد يبلغ طول الدودة البالغة عدة أمتار، و هي تؤدي لحدوث القليل من (أو لا تسبب) الاضطرابات المعوية عند البشر، و لكن التعرف على أجزاءها في البراز أو على الملابس الداخلية قد يزعج المريض. يعتبر البرازيكوانتيل الدواء المفضل للعلاج، كما يمكن استخدام النيكلوساميد أو النيتازوكسانيد كعلاج بديل. تعتمد الوقاية على الفحص الفعّال للحوم و الطهي الكامل للحوم البقر.

الشريطية الآسيوية Taenia asiatica:

هو نوع معترف به حديثاً من الديدان الشريطية، يقتصر على آسيا، و تحدث الإصابة بها عن طريق أكل أحشاء الخنازير أو اللحوم النيئة. تتشابه السمات و العلاجات السريرية مع تلك الموجودة في الشريطية العزلاء.

داء الكيسات المذنبة Cysticercosis:

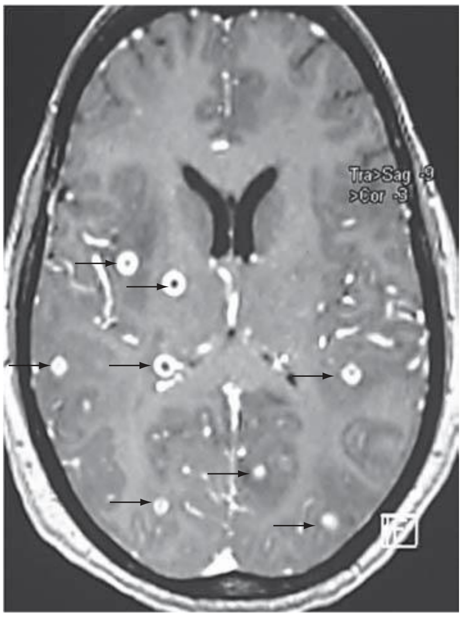
يتم اكتساب داء الكيسات المذنبة عند الإنسان عن طريق تناول بيض الشريطية الوحيدة، إما من الأصابع أو الطعام الملوث (الشكل 11.56). تتحرر اليرقات من البيوض في المعدة، تخترق الغشاء المخاطي المعوي، و تنتقل إلى أجزاء أخرى من الجسم، حيث تتطور و تشكل الكيسات المذنبة؛ كيسات بحجم 0.5 – 1 سم، تحتوي على رأس الدودة الفتية، و لا تهاجر أو تنمو إلى حجم أكبر. أماكن التوضع الشائعة هي الأنسجة تحت الجلد و العضلات الهيكلية، و الدماغ (الشكل 11.57).

العلامات السريرية:

يمكن تحسس الأكياس السطحية تحت الجلد أو الغشاء المخاطي كأجسام بيضوية تشبه البازلاء، و لكنها تسبب القليل من الأعراض (أو لا تسبب) و تموت في النهاية و تصبح متكلسة. قد تسبب إنتانات الدماغ الشديدة، خاصة عند الأطفال، مظاهر التهاب الدماغ. على أية حال، فإن العلامات الدماغية الأكثر شيوعاً لا تحدث حتى تموت اليرقات، بعد 5– 20 سنة. العلامات الأكثر شيوعاً هي الصرع، بما في ذلك النوبات البؤرية الجديدة و تغيرات الشخصية و المشية التعثرية، و علامات استسقاء الرأس.

الاستقصاءات:

يمكن التعرف على الخراجات المتكلسة في العضلات عن طريق التصوير الشعاعي. على أية حال، يحدث تكلس أقل في الدماغ و لا تظهر اليرقات إلا في بعض الأحيان بواسطة الأشعة السينية العادية؛ غالباً ما تَظهر على CT أوMRI. تشير نوبات الصرع التي تبدأ في سن البلوغ إلى احتمال الإصابة بداء الكيسات المذنبة إذا كان المريض قد عاش أو سافر إلى منطقة موبوءة. يجب جس النسيج تحت الجلد و



الشكل 11.57 داء الكيسات المذنبة العصبي. صورة محورية T2 للدماغ تظهر آفات متعددة من داء الكيسات المذنبة العصبية (الأسهم الكبيرة تظهر الآفات الأكبر).

إزالة أي عقدة لإجراء الفحص النسيجي. قد يكون من المفيد إجراء الفحص الشعاعي لعضلات الهيكل العظمي، كما أن الكشف عن الأضداد متاح للتشخيص المصلي.

العلاج و الوقاية:

أصبح الألبيندازول (15 مغ/ كغ يومياً لمدة لا تقل عن 8 أيام) الآن هو الدواء المفضل لمرض داء الكيسات المذنبة العصبي البرانشيمي؛ يعتبر البرازيكوانتيل (50 مغ/ كغ مقسمة على 3 جرعات يومياً لمدة 10 أيام) أحد العلاجات البديلة. يتم أيضاً إعطاء البريدنيزولون (10 مغ 3 مرات يومياً) لمدة 14 يوم، بدءاً من يوم واحد قبل إعطاء الألبيندازول أو البرازيكوانتيل. بالإضافة إلى ذلك، يجب إعطاء الأدوية المضادة للصرع حتى تهدأ الاستجابة الدماغية. يستطب التدخل الجراحي في حالة استسقاء الرأس. تشير دراسات من الهند و البيرو إلى أن معظم الكيسات الدماغية الصغيرة المعزولة ستزول دون علاج.

المشوكة الحبيبيّة Echinococcus Granulosus (الشريطية المشوكة) والداء العُداري hydatid disease

الكلاب هي الأثوياء النهائية لديدان المشوكة الحبيبية الشريطية

الدقيقة. مرحلة اليرقات، وهي الكيسة العُدارية، توجد بصورة طبيعية في الخِرفان والمواشي و الجِمال، والحيوانات الأخرى التي تكتسب الخمج من المراعي أو المياه الملوَّثة. و ربما يتناول الإنسان البيوض من خلال لمس الكلاب أو شرب الماء الملوَّث (الشكل 11.58). تتحرر المضغة من البيضة في الأمعاء الدقيقة وتغزو مجرى الدم، مُنتشرةً إلى الكبد. تنمو الكيسة الناتجة ببطء شديد،و أحياناً بشكل متقطّع. تتألف الكيسة من الغلاف الليفي ما حول الكيسة، والغشاء الهياليني الصفائحي (الكيسة الخارجية)، والطبقات المنتشة الداخلية (الكيسة الداخلية) التي تولّد الكيسات البنات، أو المحفظة الحاضنة للكيسات المُنتشة والتي تتطور فيها اليرقات (الرؤيسات البدئية). تتكلس بعض الكيسات مع مرور الوقت وتصبح غير قابلة للحياة.هذا المرض شائع في الشرق الأوسط، وشمال وشرق إفريقيا، وأستراليا، والأرجنتين. تستمر بؤر الخمج في المملكة المتحدة في أرياف ويلز واسكوتلندا. إن المشوكة متعددة المساكن E.multiocularis، والتي لها دورة بين الثعالب وفئران الحقل، لكنها تسبب خمجاً مشابهاً أكثر شدةً، يسمى ’الداء العُداري السنخي‘، والذي يغزو الكبد مثل السرطان.

المظاهر السريرية

تُكتسب الكيسة العُدارية بصورة نموذجية في الطفولة، ربما تسبب أعراضاً ضاغِطة بعد نموها على مدى سنوات.تتنوع هذه الأعراض تبعاً للموقع المصاب. عند حوالي 75% من المرضى ذوي الداء العُداري، يكون الفص الأيمن للكبد مَغزوّاً ويحتوي على كيسة مفردة. قد توجد كيسة في الرئة، أو العظم، أو الدماغ، أو أي مكان آخر عند الآخرين.

الاستقصاءات

يعتمد التشخيص على الموجودات السريرية والشعاعية وفوق الصوتية عند مريض له تماس عن قُرب مع الكلاب في منطقة مُستوطَنة بالمرض. يكون تثبيت المتممة وELISA إيجابيين عند 70–90% من المرضى.

التدبير والوقاية

يجب استئصال الكيسات العُدارية حيثما يكون ذلك ممكناً. يتم أخذ العناية الفائقة لتجنب الانسكاب ويتم تعقيم الأجواف بنترات الفضة 0.5% أو كلوريد الصوديوم 2.7%. يجب استخدام الألبندازول أيضاً (400 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 شهور) وتتم غالباً مشاركته مع PAIR (اختصار لعلاج مؤلف من البزل عبر الجلد Percutaneous puncture، والبزل Aspiration، وحقن العوامل القاتلة للرؤيسات Injection of scolicidal agent، وإعادة البزل Re-aspiration). يقتل البراتسيكوانتيل (20 ملغ/كغ مرتين يومياً لمدة 14 يوماً) الرؤيسات البدئية أيضاً في فترة ما حول الجراحة.

تكون الوقايةُ صعبةً عندما يكون هناك اتصال مع الكلاب عن قُرب. النظافة الشخصية، والتخلص المقبول من الفطائس، ومعاينة اللحوم، ومعالجة الكلاب من الديدان,تقلل من انتشار المرض.

الديدان الشريطية الأخرى

قد يُخمَج الإنسان في المراحل البالغة أو اليَرقية من الشريطيات الأخرى. داء المكَفَّنات sparganosis هو حالة تتطور فيها ديدان غير ناضجة عند الإنسان، تحت الجلد عادةً ، نتيجة تناول الثوي المتوسط الثانوي أو الثالث أو وضعه على الجلد ، كالضفادع أو الأفاعي.

الطفيليات الخارجية Ectoparasites

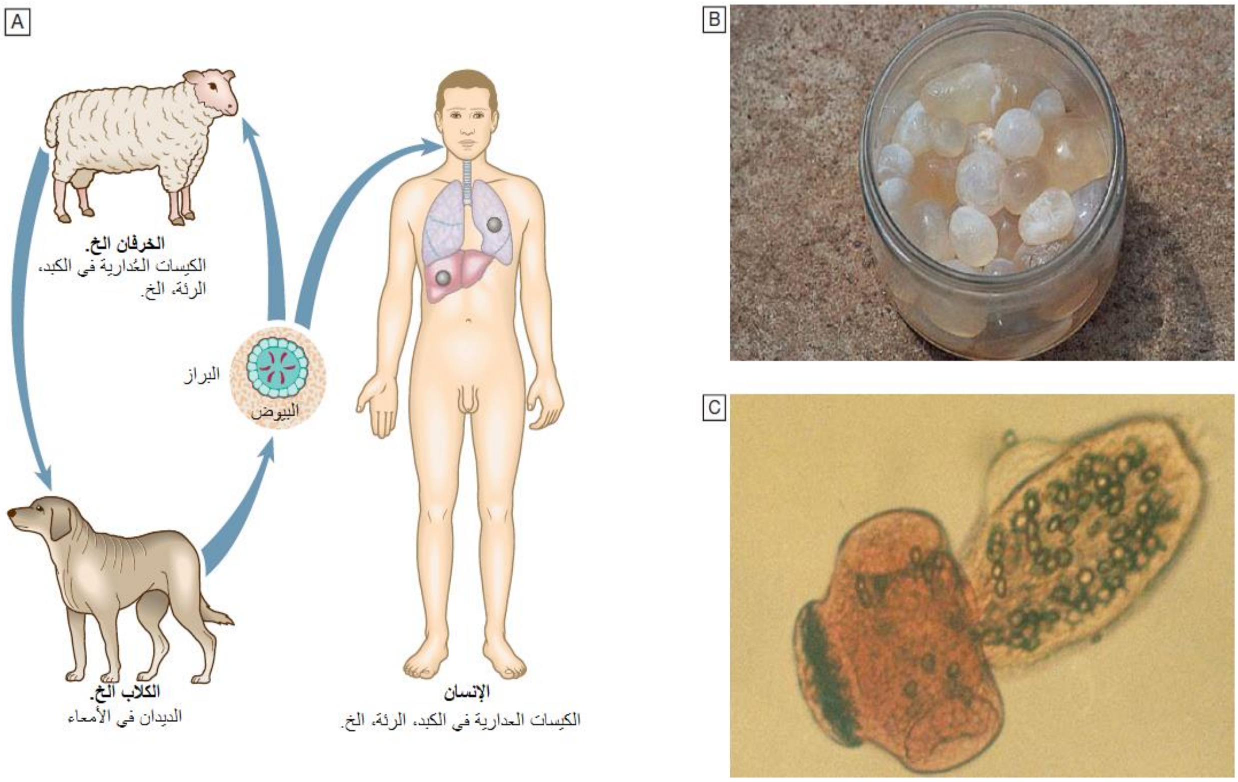
تتأثر الطفيليات الخارجية فقط مع السطوح الخارجية للثوي؛ انظر أيضاً الفصل 29.

البراغيث الوالِجة Jiggers (داء الطوامر)

إنها واسعة الانتشار في المناطق المدارية لقارتي أمريكا وإفريقيا، ويسببه برغوث الرمل الطامر الثاقب Tunga penetrans. يثقب البرغوث الحامل الجلد حول أصابع القدم ويضع أعداداً كبيرة من البيوض. إن الثقوب مزعجة بشكل شديد وينبغي إزالة العُقيدة الالتهابية الكُليّة عبر إبرة مُعقَّمة. إنّ الخمج الثانوي للآفات شائعٌ.

داء النَّغَف Myiasis

يحدث داء النَّغَف بسبب احتشار الجلد بيرقات ذبابة النِّبْر الأمريكية الجنوبية، المُسمَّاة الخامشة البشرية Dermatobia


A
الخرفان الخ.
الكيسات العُدارية في الكبد، الرئة، الخ.
البراز
البيوض
الكلاب الخ.
الديدان في الأمعاء
الإنسان
الكيسات العدارية في الكبد، الرئة، الخ.
B
C

الشكل 11.58. **الداء العُداري**. A دورة الحياة للمشوكة الحبيبية. B الكيسات البنات التي أُزيلت أثناء الجراحة. C داخل الكيسات البنات توجد الرؤيسات البدئية.

Hominis، أو ذباب Tumbu الإفريقي، المُسمَّى الذباب المُورِّم الشَّرِه للبَشَر Cordylobia Anthropophaga. تتطور اليرقات في الحيِّز تحت الجلد عبر جيب مركزي. هذه الفُوْهَة مصدر الهواء لليرقات، تبرز فوهات التنفس لليرقات بشكل دوري عبر هذا الجيب. يشعر المرضى المصابون بداء النَّغَف بحركة داخل الثقوب اليَرقية ويمكن أن يكابدوا آلاماً متقطعة طاعنة حادة. يتم تشخيص داء النغف سريرياً وينبغي الاشتباه به عند أي آفة دُمَّلِية تترافق مع الألم وإحساس الزحف في الجلد. ربما تختنق اليرقة عبر سَدِّ فوهات التنفس بهلام النفط وإزالتها بلطف باستخدام الملاقط. إن الخمج الثانوي في داء النَّغَف نادر ويتبع الشفاءُ السريعُ إزالةَ اليرقات السليمة.

الأخماج الفُطرية

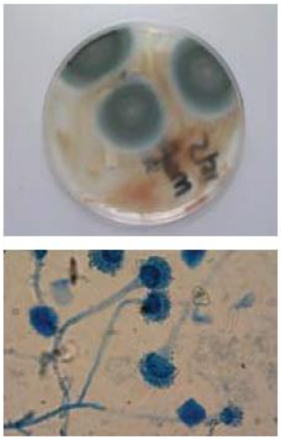
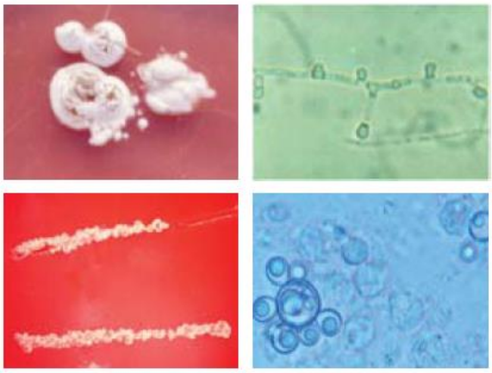
يتم تصنيف الأخماج الفُطرية، أو الفُطارات إلى: سطحية، أو تحت الجلد، أو جهازية (عميقة)، بالاعتماد على درجة الغزو النسيجي. تسببها الفُطريات الخيطية (العَفَن)، أو الخمائر yeasts، أو فُطريات تتنوع بين هذين الشكلين، بالاعتماد على الظروف البيئية (الفطريات ثنائية الشكل؛ **الشكل 11.59**).

الفُطارات السطحية Superficial mycoses

الأخماج الفُطرية الجلدية السطحية التي تسببها الفُطريات الجلدية تم وصفها في **الفصل 29**.

داء المبيضات (السُّلاق)Candidiasis

داء المبيضات السطحي تسببه أنواع المبيضة، بشكل رئيسي م.البيضاء C.albicans. تشمل التظاهرات داء المبيضات الفموي البلعومي (**الفصل 21** و**29**) والمهبلي (’السلاق‘)، والمَذَح، والداحِس المزمن. داء المبيضات السطحي يتبع غالباً العلاج بالمضادات الحيوية. يتميز المَذَح بالتهاب في الطيات الجلدية مع ’آفات تابعة‘ محيطة. يرتبط الداحس المزمن مع الترطيب المتكرر لليدين.تتم معالجة داء المبيضات السطحي بشكل رئيسي عبر الآزولات الموضعية (**الفصل 6**)، يُحتفَظ بالآزولات الفموي للمرض المعنِّد أو المتكرر.

الفطريات الخيطية (العفن)	**الفطريات ثنائية الشكل**	**الخمائر**
Filamentous fungi(moulds)	**Dimorphic fungi**	**Yeasts**
		
تتميز بإنتاج خلايا متطاولة أسطوانية غالباً لها حواجز تقسمها (الخوط) والغُبيرات (الأبواغ)	توجد بالشكل الخيطي (الأعلى) أو الخمائري (الأسفل)، بالاعتماد على الظروف البيئية	تتميز بإنتاج خلايا بيضوية أو مدورة، والتي تتكاثر بالانشطار الثنائي (التبرعم)
أمثلة:	أمثلة:	أمثلة:
• أنواع الرَّشَّاشِيات (تظهر هنا الرشاشية الدَّخْناء) • أنواع المِغْزَلاوِيَّة • الفطريات الجلدية Dermatophyte (أنواع الشَّعْرَوِية، أنواع البويغاء، الخ) • العَفْناوات	• النَّوْسَجة المغمَّدة، الكُرَانية اللدودة، نظيرة الكُرَانية البرازيلية (تظهر هنا)، البُرْعُمِية المُلْهِبة للجلد • الشَّعْرِية المُبَوّغة الشِّنْكية • Talaromyces marneffei • أنواع الملاسيزية	• أنواع المبيضة • أنواع المستخفية (تظهر هنا المستخفية المورِمة)

الشكل 11.59. تصنيف الفطريات الهامة طبياً. تصنيف الفطريات يتم بالاعتماد على المميزات الشكلية البسيطة. المتكيسة الرئوية الجيروفيسية تكون متميّزة شكلياً عن الفطريات الأخرى ولا تُناسب هذا التصنيف. رغم أن المبيضات البيض تتواجد بعدد من الأشكال، التي تشمل الخيطي (الخُوط والخُوط الكاذب)، ولكنها تُصادَف بشكل عام بشكلها الخمائري لذلك تم تصنيفها في هذا الصنف.

داء المبيضات الشديد الفموي البلعومي والمريئي هو من عواقب نفاد/سوء وظيفة الخلايا اللمفاوية $CD4^+$ T، كما في الخمج بـHIV (الفصل 12). ربما يكون داء المبيضات المتكرر في المهبل أو القضيب تظاهرةً للداء السكري. في حالات نادرة ,تسبب الطفرات في الجين المنظِّم للمناعة الذاتية (يُعرف اختصاراً AIRE) أو تِرْجام الإشارة ومنشِّط الانتساخ نمط 1 (يُعرف اختصاراً STAT1) ما يُعرف بمتلازمة من داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن (الفصل 18). تتميز بأخماج فُطر المبيضة للجلد والمخاطيات والأظافر، مع أظافر مفرطة التقرن وجلد حُمامي حول الظفر. وتصيب المرضى الذين لديهم عيوب بالمناعة المتواسطة بالخلايا ضد فُطر المبيضة و ربما لديهم اعتلال الغدد الصم العديد ومظاهر

مناعية ذاتية.

الفُطارات تحت الجلد Subcutaneous mycoses

الفُطار الاصطباغي Chromoblastomycosis

الفُطار الاصطباغي هو مرض مداري أو شبه مداري بصورة سائدة، تسببه الفطريات المريساوية البيئية (ذات الصباغ القاتم)، و بشكل أكثر شيوعاً الفطر Fonsecaea Pedrosoi. تشمل الأسباب الأخرى الفطريات F.compacta، Cladophialophora carrionii، phialophora verrucosa. هذا المرض هو فطار جلدي/تحت جلدي يتم اكتسابه عبر الحقن الرضي. تشمل المناطق المتأثرة بشكل شائع القدم، والكاحل، وأسفل الساق. ربما تبدأ الآفات بعد عدة أشهر من الإصابة البدئية، ويكون الاهتمام الطبي مطلوباً لعدة سنوات لاحقاً. تكون الآفةُ البدئية حطاطةً. تتطور وتتحد الحطاطات الإضافية لتشكِّل لويحات غير منتظمة.ربما تنتج الآفات العُقدية أو العُقيدية مظهراً ’قنبيطياً‘ مميّزاً.

يتم التشخيص عبر الفحص التشريحي المرضي النسيجي للمادة المخموجة، والتي تُبدي ’أجساماً تصلبيّة‘ ثخينة الجدار ، ومدورة، ومريساوية، مع حواجز عند الزوايا القائمة لبعضها البعض. يتم إثبات العامل المسبب عبر الزرع. تشمل المقاربات العلاجية العوامل المضادة للفطور ، والجراحة البردية والاستئصال الجراحي، أحد ما سبق أو بالمشاركة فيما بينها، لكن العلاجَ الأمثل غيرُ معروف. الإتراكونازول والتيربينافين هي العوامل المضادة للفطور الأكثر فعالية. على أية حال،بات البوزاكونازول يُستخدم مع نتائج جيدة أيضاً.

الورم الفُطري Mycetoma (الورم الفُطري الحقيقي والورم الفُطري بالشُّعِّيات)

الورم الفطري هو خمج قيحي مزمن للأنسجة الرخوة العميقة والعظام، بشكل أكثر شيوعاً في الأطراف لكن أيضاً في جدار البطن أو جدار الصدر أو الرأس. تسببه إما فطريات خيطية،مثل الفطريات الحقيقية (الورم الفطري الحقيقي – 40%) أو الشُّعِّيات الهوائية (الورم الفطري بالشُّعِّيات – 60%). تسبب فطرياتٌ عديدةٌ الأورامَ الفطريةَ الحقيقية، الأكثر شيوعاً هم المادوريلَّة الفُطرومية، والمادوريلة السِّنجابية، وLeptosphaeria senegalensis، والبَوْغانة الكَرَفْسِيَّة؛ تشمل أسباب الورم الفطري بالشعيات: النوكارديا، والمُتَسَلْسِلَة، وأنواع المادُورية. تنتج كلتا المجموعتين ’حبوباً‘ ملونة بشكل مميَّز (المستعمرات المجهرية)، يعتمد اللون على المتعضية (حبوب سوداء – الورم الفطري الحقيقي، الحبوب الحمراء والصفراء – الورم الفطري بالشعيات، الحبوب البيضاء – أيّ منها). يحدث المرض في المقام الأول في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية.

المظاهر السريرية

يتم اكتساب المرض عبر الحقن (مثل من شوكة) ويؤثر بشكل أكثر شيوعاً على القدم (قدم مادورا Madura foot). يبدأ الورم الفطري كتورُّم غير مؤلم في موقع الانغراس، والذي يصبح مزمناً ومترقياً، وينمو وينتشر بثبات ضمن الأنسجة الرخوة، وفي النهاية يمتد لداخل العظم. تتطور العقيدات تحت البشرة و تتمزق، كاشفةً الجيوب التي ربما تُفرِّغ عبرها الحبوب محتواها.تشفى الجيوب تاركةً نُدبات، بينما تظهر الجيوب الجديدة في مكانٍ آخر.إن غزو الأنسجة الأكثر عمقاً وإصابة العظم أقل سرعةً وامتداداً في الأورام الفطرية الحقيقية من الأورام الفطرية بالشعيات. هناك ألم ضئيل وعادةً لا توجد حمى أو اعتلال عقد لمفاوية، لكن هناك عجز مترقٍ.

الاستقصاءات

يشمل تشخيص الورم الفطري التعرف على الحبوب في القيح، و/أو الفحص التشريحي المرضي النسيجي للنسيج. إن الزرع ضروريّ من أجل تحديد هوية الأنواع واختبار الحساسية. لا تتوفر اختبارات مصلية.

التدبير

تتم معالجة الورم الفطري الحقيقي عادةً عبر المشاركة بين الجراحة والعلاج المضاد للفطريات. يُوصى بإجراء اختبار الحساسية لمضادات الفطريات، إذا توفرت، رغم أن النتيجة السريرية لا تتوافق بشكل حتمي مع نتائج الاختبار في الزجاج In vitro. يتم استخدام الإتراكونازول والكيتوكونازول (كلاهما 200–400 ملغ/يوم) بشكل أكثر شيوعاً. تم الإخبار أيضاً

عن النجاح بالعلاج الأحادي بالتيربينافين، واستجابت الحالات المعندة للفوريكونازول أو البوزاكونازول. الأمفوتيريسين B ليس فعّالاً عادةً. يستمر العلاج لمدة 6-12 شهراً أو أطول.و قد يكون البتر مطلوباً في الحالات الشديدة. تتم معالجة الورم الفطري بالشعيات عبر المشاركة المطولة بالمضادات الحيوية، بشكل أكثر شيوعاً بالستربتومايسين والدابسون. الدابسون حلَّ محله الكوتريموكسازول في المرض غير المُحتَمَل أو المعند. تم الإخبار عن النجاح بالكوتريموكسازول مع الأميكاسين أيضاً، مع إضافة الريفامبيسين في الحالات الصعبة ولمنع النكس.

الفُطار الغَبَسِيّ Phaeohyphomycosis

الفُطارات الغَبَسِيَّة هي مجموعة متغايرة من الأمراض الفطرية التي يسببها عدد كبير (أكثر من 70) من الفطريات المُرَيساوية. في الفطار الغبسي، الشكل النسيجي للفطر هو أفطوري (خيطي) بشكل سائد، لا الورم الفطري الحقيقي (الحبوب) أو الفطار الاصطباغي (الأجسام التصلبية). وقد يكون المرض سطحياً، أو تحت الجلد، أو عميقاً. التظاهر الأكثر خطورةً هو الفطار الغبسي المخي، الذي يتظاهر بآفة مخية شاغلة للحيّز وتعزز بشكل حلقة. العلاج الأمثل لهذه الحالة لم يترسّخ بعد لكن عادةً يتألف من التداخل الجراحي العصبي والعلاج بمضادات الفطريات (عادةً التريازول). العوامل المسببة هي Cladophialophora bantiana، وأنواع Fonsecaea، و Rhinocladiella mackenziei، والأخيرة تحدث بشكل رئيسي في الشرق الأوسط وتكون قاتلة عادةً.

داء الشّعْرِيات المُبَوّغة Sporotrichosis

داء الشّعْرِيات المُبَوّغَة تسببه الشعرية المبوغة الشَّنْكِيَّة، وهي رمّام فطري ثنائي الشكل على النباتات في المناطق الاستوائية وشبه الاستوائية. المرض يسببه حقن الفطر في الأَدَمة، عادةً من شوكة (وفي أحيانٍ قليلة من خدش قطة). في داء الشعريات المبوغة الجلدي الثابت، تتطور عقيدة تحت الجلد في موقع الخمج وتتقرح لاحقاً، مع تفريغ للقيح. ربما ينتشر المرض بعد ذلك على طول القنوات اللمفاوية الجلدية، مؤدياً إلى عقيدات جلدية متعددة تتقرح وتفرّغ (داء الشعريات المبوغة اللمفاوي الجلدي). تشمل الأشكال النادرة المرض الجلدي الذي يتجلّى بالتهاب المفاصل. فيما بعد، ربما تتشكل جيوب النَّزح. يحدث داء الشعريات المبوغة الرئوي كنتيجة لاستنشاق الغُبيرات (الأبواغ) ويسبب داء مزمناً تكهفياً ليفياً عقيدياً مع نفث دموي وأعراض بنيوية. ربما يحدث الداء المنتشر، خاصةً عند المرضى المصابين بـHIV.

الاستقصاءات

إن الأشكال الخمائرية النموذجية التي يتم اكتشافها بالفحص النسيجي تثبت التشخيص لكنها نادراً ما ترُى؛ يمكن أن تتم زراعة الفطر أيضاً من نماذج الخزعات. يكشف اختبار تراص اللاتكس أضداد الشعرية المبوغة الشنكية في المصل.

التدبير

تتم معالجة المرض الجلدي واللمفاوي الجلدي عبر الإتراكونازول (200-400 ملغ يومياً، ويُوصَف كمحلول فموي، له توافر حيوي أفضل من المستحضر الكبسولي) لمدة 3-6 شهور. تشمل العوامل البديلة المحلول المشبع ليوديد البوتاسيوم (يُعرف اختصاراً SSKI، يُعطى فموياً)، يبتدئ بـ5 قطرات ويزداد إلى 40-50 قطرة 3 مرات يومياً، أو التيربينافين (500 ملغ مرتين يومياً). ربما يستخدم فرط الحرارة الموضعي في الحمل (لتجنب استخدام الآزول).يتطلب المرض العظمي المفصلي شوطاً أطول من العلاج (على الأقل 12 شهراً).و تتم معالجة المرض الشديد أو المهدد للحياة عبر الأمفوتيريسين B (يُفضَّل المستحضر الشحمي).

الفُطارات الجهازية

داء الرَّشّاشِيات Aspergillosis

داء الرَّشَّاشِيات هو فُطار جهازي انتهازي، يؤثر على السبيل التنفسي بشكل أساسي، تم وصفه في الفصل 17.

داء المبيضات Candidiasis

داء المبيضات الجهازي هو فُطار انتهازي تسببه أنواع المبيضة. السبب الأكثر شيوعاً هو المبيضة البيضاء. العوامل الأخرى تشمل C.dubliniensis والمبيضة الجرداء و C.krusei

والمبيضة المَرَطِيَّة والمبيضة المدارية. إن تحديد أنواع المبيضة يُنبِئ غالباً بالحساسية تجاه الفلوكونازول: تكون C.krusei بشكل عام مُقاومة، العديد من حالات المبيضة الجرداء المعزولة لها حساسية متناقصة أو مُقاومة، والأنواع الأخرى عموماً حسّاسة. داء المبيضات عادةً هو مرض داخلي المنشأ ينشأ من المستعمرات الفموية البلعومية، أو البولية التناسلية، أو الجلدية، وقد يحدث الانتشار المستشفوي . المبيضة المذهبة نوع مستجد، له ميل خاص للسراية المستشفوية.

متلازمات داء المبيضات الجهازي *Syndrome of systemic candidiasis*

داء المبيضات المنتشر الحاد Acute disseminated candidiasis

يتظاهر هذا المرض عادةً بإصابة الدم بالمبيضات Candidaemia (عزل أنواع المبيضة من الدم). العامل المؤهب الرئيسي وجود قثطرة وريدية مركزية. وتشمل العوامل الكبرى الأخرى الجراحة البطنية الحديثة، والتغذية الوريدية الكاملة (TPN)، والعلاج الحديث بمضادات الأحياء الدقيقة، والاستعمار الموضعي بالمبيضة. ما يصل إلى 40% من الحالات تحدث لديهم إصابة عينية، مع نضحات ’ندف القطن‘ الشبكيّة المميّزة. ولأن هذه حالة مهددة للرؤية،و لذا ينبغي أن يخضع مرضى الإصابة الدموية بالمبيضة لمراجعة كاملة لتنظير العين.ربما نرى الآفات الجلدية (العقيدات الزهرية/الحمراء غير الممضة) . رغم أنه داء مرضى الجراحة والعناية المركزة بصورة سائدة، فإن داء المبيضات المنتشر الحاد و/أو التهاب باطن العين بالمبيضة يُرى في أحيانٍ قليلة عند متعاطي المخدرات بالحقن، بسبب التلوث بالمبيضات لحمض السيتريك أو عصير الليمون المستخدَمَين في إذابة الهيروئين.

داء المبيضات المنتشر المزمن (داء المبيضات الكبدي الطحالي) Chronic disseminated candidiasis

تقترحُ الحمى المستمرة عند مريض نقص العدلات، رغم العلاج بالمضادات الجرثومية واستعادة العدلات، والمترافقة مع تطور ألم بطني، وارتفاع الفوسفاتاز القلوية، وآفات متعددة في الأعضاء البطنية (مثل الكبد و/أو الطحال و/أو الكلى) على التصوير الشعاعي، تشخيصَ داء المبيضات الكبدي الطحالي. هذا يمثّل شكلاً من متلازمة إعادة بناء المناعة عند المرضى الذين يتعافَون من نقص العدلات وعادةً ما تستمر لعدة شهور ، رغم العلاج المناسب.

التظاهرات الأخرى

إنَّ كلاً من داء المبيضات في السبيل الكلوي، وذات العظم والنقي، والتهاب المفاصل الإنتاني septic، والتهاب البريتوان، والتهاب السحايا، والتهاب شغاف القلب تشكل تظاهرات معروفة وهي عادةً عقابيل للداء المنتشر الحاد. إن تشخيص وعلاج هذه الحالات يتطلب استشارةً اختصاصيةً بالفطريات.

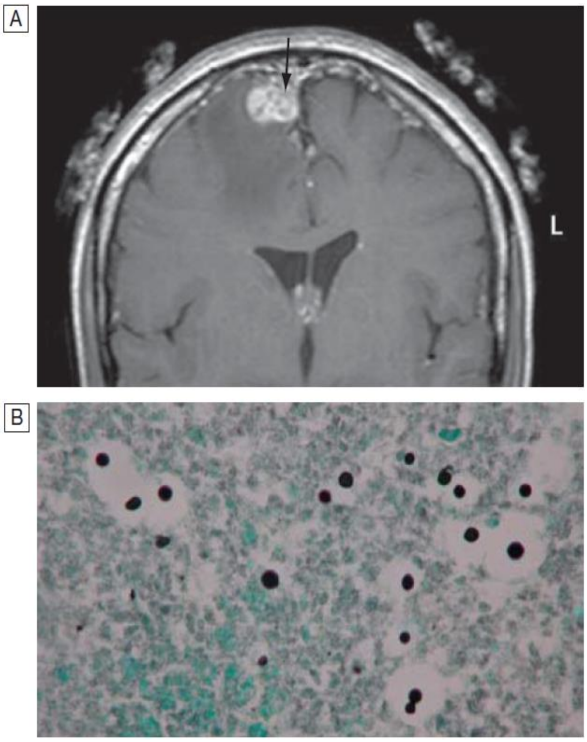
التدبير

يجب ألّا يتم تجاهل زرعات الدم الإيجابية لأنواع المبيضة إطلاقاً. تتم معالجة داء المبيضات المنتشر الحاد عبر العلاج بمضادات الفطريات، وإزالة أية قثطرة وريدية مركزية موضوعة (سواءً عُرفت على أنها مصدر الخمج أو لا)، وإزالة أي مصدر موثّق. ينبغي معالجة إصابة الدم بالمبيضات Candidaemia بدايةً عبر الإيكينوكاندين، مع تعديل لاحق (عادةً عبر الفلوكونازول الوريدي أو الفموي) موجَّه بالاستجابة السريرية، وتحديد هوية النوع، واختبار الحساسية. وينبغي استمرار العلاج لمدة حدها الأدنى 14 يوماً. وتشمل العلاجات البديلة مستحضرات الفوريكونازول والأمفوتيريسين B.

يتطلب داء المبيضات المنتشر المزمن علاجاً مُطوّلاً خلال عدة شهور عبر الفلوكونازول أو العوامل الأخرى، بالاعتماد على النوع والاستجابة السريرية. ربما يتم إنقاص مدة الحالة عبر العلاج المُساعد بالقشرانيات السكرية الجهازية.

داء المستخفيات Cryptococcosis

داء المستخفيات هو فُطار جهازي يسببه نوعان من الخمائر البيئية، المستخفية المُورِمة والمستخفية الغاتية. المستخفية المُورِمة موزعة على أنحاء العالم وهي بالدرجة الأولى عامل ممرض انتهازي، ترتبط بشكل أكثر شيوعاً مع الخمج بـHIV (الفصل 12). المستخفية الغاتية عامل ممرض بدئي مع توزع واسع يشمل أستراليا، وإفريقيا، وكندا (جزيرة Vancouver) وشمال غربي الولايات المتحدة.



الشكل 11.60. داء المستخفيات. ذكر عمره 23 سنة إيجابي HIV تطوَّر عنده صداع وضعف بالجانب الأيسر. A مسح الدماغ بـMRI أظهر آفة شاغلة للحيز (السهم) مع وذمة محيطة. B الفحص التشريحي المرضي النسيجي للآفة المصبوغة بصبغة الفضة لـGrocott يُظهر الخمائر المُمَحْفَظَة. تم زرع المستخفية المُورِمة.

يتم اكتساب داء المستخفيات باستنشاق الخمائر. وربما تنتشر إلى أي عضو، بشكل أكثر شيوعاً الجهاز العصبي المركزي والجلد. إن تظاهرات المستخفية المُورِمة أكثر شدةً عند الأفراد منقوصي المناعة. تسبب المستخفية الغاتية مرضاً شديداً عند الأثوياء المؤهَّلين مناعياً. داء المستخفيات المنتشر (الإنتان sepsis بالمستخفيات الموجودة في تيار الدم أو في مواقع متعددة) محصور بشكل كبير في المرضى منقوصي المناعة. تشمل تظاهرات الجهاز العصبي المركزي لداء المستخفيات التهاب السحايا (الفصل 12) والورم بالمستخفيات (الشكل 11.60)، والثاني أرجح مع الخمج بالمستخفية الغاتية.تمتد تظاهرات داء المستخفيات الرئوي من ذات الرئة الشديدة (عند المرضى منقوصي المناعة بقَدَر أكبر) إلى المرض اللاعرضي ذي العقيدات الرئوية المفردة أو المتعددة، الذي يُبدي أحياناً التكهّف (عند المرضى ذوي الكبت المناعي الأقل شدة). ربما تُقلِّد العقيدات المستخفية الأسباب الأخرى لأمراض الرئة، مثل السّل أو الخباثة، ويتطلب التشخيص التشريح المرضي النسيجي و/أو الزرع.

إن علاج داء المستخفيات الشديد نفس علاج التهاب السحايا بالمستخفيات، بدايةً عبر الأمفوتيريسين B الشحمي (الفصل 12). تتم معالجة الداء الرئوي الخفيف عادةً عبر فلوكونازول، رغم أن استئصال العقيدات اللاعرضية من المرجح أن يكون كافياً.

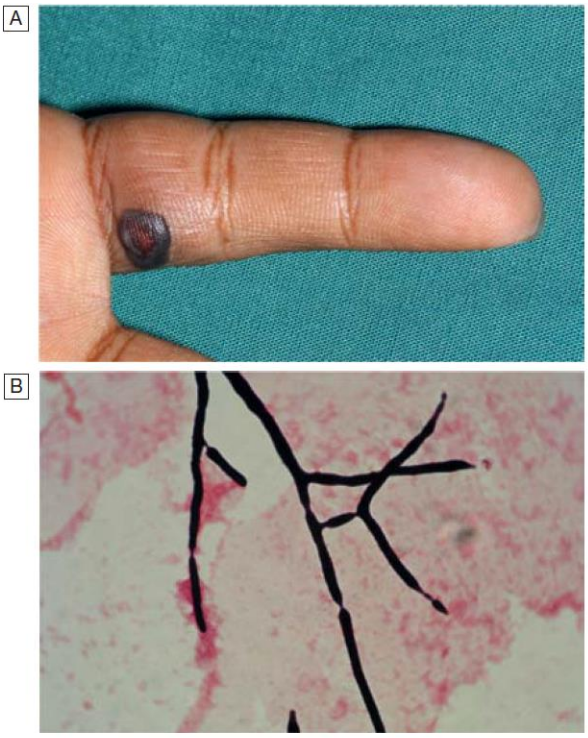
داء المِغْزَلاوِيَّات Fusariosis

تسبب أنواع المِغْزَلَاوِيَّة مرضاً منتشراً عند المرضى ذوي نقص العدلات المُطوَّل. يتظاهر المرض بحمى معنّدِة على المضادات الحيوية وبدليل على الانتشار (مثل العقيدات الجلدية، التهاب باطن العين، التهاب المفاصل الإنتاني septic arthritis، المرض الرئوي؛ الشكل 11.61). وعلى النقيض من أنواع الرشاشيات، تُستخرج أنواع المغزلاوية غالباً من زرعات الدم. يمثّل العلاج تحدياً بسبب المقاومة للعوامل المضادة للفطريات؛ويتم وصف الفوريكونازول، أو البوزاكونازول، أو الأمفوتيريسين B ذي التركيب الشحمي في أغلب الأحيان.

الفُطار العفني Mucormycosis

الفُطار العفني هو فُطار جهازي انتهازي شديد لكن غير شائع يسببه عدد من الفطريات العَفَنِيَّة Mucoraceous moulds، بشكل أكثر شيوعاً أنواع Lichtheimia (سابقاً العَبْسِيَّة)، وأنواع المُتَجَذِّرَة، وأنواع العَفَنَة، وأنواع الرَّازِبَة. تشمل نماذج المرض: المرض الأنفي المخي/القحفي الوجهي، والرئوي، والجلدي، والجهازي. كلها تتميّز بالتطور السريع للنخر النسيجي الشديد، والذي يكون قاتلاً تقريباً بصورة دائمة إذا تُرِك بدون معالجة. العوامل المؤهبة الأكثر شيوعاً الكبت المناعي العميق الناتج عن نقص العدلات و/أو زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم، والداء السكري غير المضبوط، والعلاج الخالِب للحديد بـdesferrioxamine، والحروق الشديدة.

يكون التشخيص النهائي عبر الزرع لكن يكون الإثبات التشريحي المرضي النسيجي مطلوباً، لأن الفطر ربما يكون من الملوّثات البيئية. يتطلب العلاج المشاركة بين العلاج بمضادات الفطريات والتنضير الجراحي، مع تصحيح العامل



الشكل 11.61 الخمج بالمغزلاوية. مريض حَضَر بحمى وعقيدات جلدية بعد حالة نقص عدلات متنامي ثانوي لزرع الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم وللعلاج الكيماوي للابيضاض الناكس. تم عزل المغزلاوية solani من الآفات الجلدية وزرعات الدم. A حطاطات/عقيدات حُمامية مُمِضَّة على أعلى الذراع. B صبغة غرام للمغزلاوية في مستنبت زرع الدم.

المؤهب (أو العوامل المؤهبة) إن أمكن ذلك. يتم استخدام الأمفوتيريسين B ذي التركيبة الشحمية وبجرعة عالية بشكل أكثر شيوعاً. يُعدّ البوزاكونازول فعالاً ضد العديد من الفطريات العَفَنِيَّة Mucoraceous moulds في الزجاج In vitro لكن ربما يتم استخدامه كخط ثانٍ أو كعلاج فموي تخفيضي step-down.

الخمج بفطر Talaromyces marneffei (المِكْنَسِيَّة Penicillium سابقاً)

إن فطر T.marneffei عامل ممرض ثنائي الشكل حرارياً (خيطي في الظروف البيئية وخميرة في درجة حرارة الجسم)، يسبب مرضاً في جنوب شرقي آسيا، بشكل رئيسي بالترابط مع الخمج بـHIV (رغم أن المرضى المؤهلين مناعياً ربما يصابون بالخمج أيضاً). يكون الاكتساب عادةً عبر استنشاق الأبواغ في البيئة، مع خمج رئوي بدئي يتبعه الانتشار الدموي. الطفح الحطاطي المعمم، الذي يترقّى إلى التنخر والتقرح الواسعَين، سمة مميّزة. الآفات الجلدية ربما تشابه المُلَيْساء المُعْدِية. يكون التشخيص عبر التشريح المرضي النسيجي و/أو زرع المفرزات التنفسية، أو الدم، أو أية مادة سريرية مخموجة (مثل الآفات الجلدية، نقي العظم، الخزعات). يتضمن العلاج مستحضر الأمفوتيريسين B الذي يتبعه الإتراكونازول (في الخمج الشديد)، أو الإتراكونازول لوحده.

داء النَّوْسَجات Histoplasmosis

داء النَّوْسَجات هو فُطار جهازي بدئي يسببه الفطر ثنائي الشكل النَّوْسَجَة المُغَمَّدَة. تكون النوسجة المغمدة ضَرْب المغمدة (كلمة ضَرْب تعني مجموعة فرعية ضمن النوع الواحد) مستوطنة في شرق وسط الولايات المتحدة (خاصةً أودية أنهار الميسيسيبي وأوهيو)، وأجزاء من كندا، وأمريكا اللاتينية، ومنطقة البحر الكاريبي، وشرق وجنوب شرقي آسيا، وإفريقيا. إنه يحدث بشكل فُرادي في أستراليا والهند، ويكون نادراً جداً في أوروبا. توجد النوسجة المغمدة ضَرْب الدوبوازيَّة في غرب إفريقيا ومدغشقر. المستودع الرئيسي للنوسجة المغمدة هو التربة المُخْصَبة بروث الطيور والخفافيش، والذي يبقى فيه الفطر قابلاً للحياة لعدة سنوات.يكون الخمج عبر استنشاق الغبار المخموج.توجد الأخماج في الطبيعة في الخفافيش، التي تمثل المستودع الثانوي للخمج. يكون داء النوسجات خطراً خاصاً لمستكشفي الكهوف والناس الذين ينظِّفون مَجَاثِم الطيور (ومنها الدجاج).

التشريح المرضي

يتم استنشاق المتعضية بشكل غُبيرات conidia أو شُدَف خُوطية hyphal fragments وتتحول إلى الطور الخمائري خلال الخمج. الغُبيرات أو الخمائر تتم بلعمتها بالبلاعم السنخية والعدلات، وقد يتبعه الانتشار الدموي إلى أي عضو. التطور اللاحق لاستجابة الخلايا اللمفاوية T يضع الخمج تحت السيطرة، مؤدياً إلى حالة كامنة عند معظم الأفراد المتعرضين.

المظاهر السريرية

تعتمد شدة المرض على كمية الأبواغ التي تم استنشاقها والحالة المناعية للثوي. في معظم الحالات، يكون الخمج لاعَرَضياً.

الأعراض الرئوية تعد التظاهر الأشيع، مع حمى، وسعال غير منتجٍ، وحالة مَرضية مثل الإنفلونزا. الحُمامى العَقِدة، والألم العضلي، والألم المفصلي تحدث بشكل متكرر، وربما يُظهر التصوير الشعاعي للصدر التهاباً رئوياً مع اعتلال عقد لمفاوية سُرِّية أو منصفية.

المرضى ذوو الداء الرئوي الموجود مسبقاً، مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) أو النُّفاخ،قد يطوِّرون داء النوسجات الرئوي المزمن (CPH). المظاهر السائدة لهذه الحالة، والتي ربما تُشخَّص بسهولة بالخطأ على أنها سل، هي الحمى، والسعال، والزلة التنفسية، وفقدان الوزن، والتعرُّقات الليلية. الموجودات الشعاعية تشمل التليّف، والعقيدات، والتكهّف، واعتلال العقد اللمفاوية السُّرِّية/المنصفية.

يتظاهر المرض الذي تسببه النوسجة المغمدة ضَرْب الدوبوازية بالشكل الأشيع بآفات حطاطية عقيدية ومتقرحة على الجلد والنسيج المستبطن تحت الجلد والعظم (أحياناً يُشار له على أنه ’داء النوسجات الإفريقي‘). إن الآفات المتعددة في الأضلاع شائعة وربما تتأثر عظام الأطراف. إصابة الرئة نادرة نسبياً. ربما يُظهِر الفحص الشعاعي بؤراً مدورة من التخريب العظمي، أحياناً يرتبط مع تشكّل الخراجات. تشمل النماذج المرضية الأخرى شكلاً حشوياً مع غزو كبدي وطحالي، ومرضاً منتشراً. قد يُظهر الفحص الإشعاعي بؤراً مستديرة من انهدام العظم، والتي ترتبط أحياناً بتكوّن الخراج. تضم النماذج المرضيّة الأخرى كل من الشكل الحشوي مع غزو الكبد والطحال والمرض (الشكل) المَبذُور/المنتشر disseminated. يُلاحظ داء النوسجات المنتشر الحاد مع نقص المناعة immunocompromise بما في ذلك عدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV. تضُم المظاهر كلاً من الحمى وقلة الكريات الشاملة (نقص التعداد الشامل) pancytopenia وضخامة كبدية طحالية واعتلال عقد لمفاوية وغالباً ما يحدث طفح جلدي حطاطي. يتظاهر المرض المزمن المنتشر بالحمى وفقدان الشهية وفقدان الوزن. قد تتطور الآفات الجلدية والمخاطية واعتلال العقد اللمفاوية والضخامة الكبدية الطحالية والتهاب السحايا. فَرْدِيَّةُ المَباغ الإفريقية Emergomyces africanus (المعروفة سابقاً بالإيمونسية Emmonsia sp) هي فطر ثُنائِيُّ تم وصفه مؤخراً في جنوب إفريقيا، والذي يسبب مرضاً شبيهاً بداء النوسجات المنتشر، ويرتبط بشكل أساسي بعدوى فيروس العوز المناعي البشري. نسيجيّاً، تظهر أشكال الخمائر بشكل مشابه لداء النوسجات ولا يمكن تمييزها إلّا عن طريق تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR.

الاستقصاءات

يجب الاشتباه في داء النوسجات في المناطق الموبوءة مع كل حالة عدوى غير مشخّصة وُجد فيها علامات رئوية أو تضخم في للعقد اللمفاوية أو ضخامة كبدية طحالية أو آفات جلدية/عظمية مميّزة. قد يُظهر الفحص الشعاعي في الحالات طويلة الأمد/القديمة آفات متكلسة في الرئتين أو الطُحال أو الأعضاء الأخرى. في المراحل الأكثر حدّة من المرض، يشاهد على صورة الصدر البسيطة X_ray ظلال رئويّة ناعمة مفردة أو متعددة مع تضخم العقد الرغامية القصبية.

يتم التشخيص المخبري عن طريق الكشف المباشر (التشريح المرضي أو كشف المستضد) والاستنبات (الزرع) والمصليات serology؛ على الرغم من أن اكتشاف المستضد هو الطريقة الأكثر فعالية، إلّا أنّه غير متاح على نطاق واسع. يستخدم علم الأمصال (المصليات) اختبار تثبيت المتممة أو الانْتِشارِ المَناعِيّ؛ التفسير (التأويل) معقّد ويتطلب أخصائي. يمكن أن يكون مستضد النوسجة Histoplasma قابلاً للكشف في الدم أو البول. الزرع هو الحاسم ولكنّه بطيء (حوالي 12 أسبوع). قد يُظهر التشريح المرضي خمائر داخل خلويّة وصفيّة/مُمَيّزة. يتم تشخيص الخمج تحت الجلدي أو العظمي بشكل أساسي عن طريق فحص التشريحي المرضي و/أو الزرع.

التدبير

لا يحتاج المرض الرئوي الخفيف إلى علاج. لكن، في حال امتدّ، يمكن علاجه باستخدام إيتراكونازول itraconazole. يتم علاج الأمراض الرئويّة الأكثر شدّة بواسطة مُستحضر الأمفوتريسين ب amphotericin B لمدة أسبوعين، يليها إيتراكونازول لمدة 12 أسبوعاً، مع إضافة ميثيل بريدنيزولون في أول أسبوعين من المعالجة إذا كان هناك نقص الأكسجة أو متلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS. يتم علاج داء

النوسجات الرئوي المزمن CPH بواسطة محلول إيتراكونازول فموي لمدة 12–24 شهراً وداء النوسجات المنتشر بواسطة مُستحضر الأمفوتريسين ب متبوعاً بالإيتراكونازول. يفضّل استخدام المُستحضرات الدهنية للأمفوتريسين ب لكن استخدامها مرهون بالتوافر. في حالات الخمج تحت الجلدي والعظمي، تكون أنماط الهجوع والنكس أكثر شيوعاً من التعافي. قد تتطلب الآفة العظمية المُفردة علاجاً جراحياً موضعيًا فقط.

داء الفُطارُ الكُرَوانِيّ Coccidioidomycosis

هو عبارة عن فُطار (عدوى فطريّة) جهازي أولي، تُسببه الفطريات ثنائية الشكل الكُرَوانِيَّةُ اللَّدودَة Coccidioides immitis والكُروانيَّة البوساداسية C. posadasii، الموجودة في جنوب غرب الولايات المتحدة الأمريكية وأمريكا الوسطى والجنوبية. يُكتسب المرض عن طريق استنشاق الغبيرة (البوغ الحرشفي arthrospores). في 60% من الحالات يكون لا أعراضيّ ولكن في البقية، يؤثّر على الرئتين والعقد اللمفاوية والجلد. نادراً (في حوالي 0.5%)، قد ينتشر دموياً إلى العظام والغدد الكظرية والسحايا والأعضاء الأخرى، خاصّة في أولئك الذين يعانون من نقص المناعة immunocompromise.

يمتلك الفطار الكرواني الرئوي شكلين: أولي وشكل مترقي (تدريجي). في حال كونه أعراضي، يتظاهر داء الفطار الكرواني الأولي بالسعال والحمى والألم الصدري وضيق التنفس والتهاب مفاصل (عادة) وطفح جلدي (حمامى عديدة الأشكال). يتظاهر المرض المتقدم باضطراب جهازي (كالحمى وفقدان الوزن وفقدان الشهية) وسمات ذات الرئة الفصية وقد يحاكي السل tuberculosis.

التهاب السحايا الكرواني (الذي يمكن أن يكون مصحوباً بوجود الحمِضات في السائل الدماغي الشوكي CSF) هو المظهر الأشد للمرض؛ يعتبر مرضاً قاتلاً إذا لم يُعالج ويتطلّب علاجاً كابحاً مدى الحياة بواسطة الأزولات المضادة للفطريات antifungal azoles.

الاستقصاءات والتدبير

يتم التشخيص عن طريق الكشف المباشر بواسطة التشريح المرضي للعينات، أو زراعة الأنسجة أو السوائل المخموجة، أو الكشف عن الأضداد. يمكن الكشف عن IgM بعد 1–3 أسابيع من المرض عن طريق اختبارات الترسيب (الاختبارات المُرَسِّبَة precipitin tests). يظهر IgG لاحقاً ويتم كشفه من خلال اختبار تثبيت المتممة. يمكن استخدام التبدلات في عيار IgG لمراقبة التقدّم السريري. يعتمد العلاج على تظاهرات مرضيّة معيّنة ويتراوح من إعادة التقييم السريري المنتظم بدون معالجة مضادة للفطريات (في المرض الرئوي الخفيف والتكهّف اللاأعراضي أو المرض العُقيدي المُفرد) إلى العلاج بجرعة عالية من الآزول المضاد للفطريات، والذي قد يستمر إلى أجلٍ غير مسمى (كالتهاب السحايا). يستخدم الأمفوتريسين بعلاج ذات الرئة المنتشرة والمرض المعمم/المنتشر وداخل القراب intrathecally بالنسبة لالتهاب السحايا. تم استخدام دواء بوساكونازول Posaconazole بنجاح في المرض المعنِّد.

الفُطارُ نَظيرُ الكُرَوانِيّ Paracoccidioidomycosis

هو عبارة عن فُطار جهازي أولي تُسببه الفطريات ثنائية الشكل نَظيرَةُ الكُرَوانِيَةِ البَرازيلِيَّة Paracoccidioides brasiliensis، والتي يقتصر وجودها على أمريكا الجنوبية. يصيب المرض الرئتين والأغشية المخاطية (تقرحات مخربة ومؤلمة في 50% من الحالات) والجلد والعقد اللمفاوية والغدد الكظرية (قُصورُ الكظر hypoadrenalism). يتم التشخيص بواسطة الفحص المجهري وزرع الآفات وكشف الأضداد. أظهر محلول الإيتراكونازول itraconazole الفموي (200 ملغ/يوم) فعالية بنسبة 98 % ويعد حالياً العلاج المُختار (متوسط مدة العلاج 6 أشهر). يشكل الكيتوكونازول Ketoconazole والفلوكونازول fluconazole والفوريكونازول voriconazole وكورسات السلفوناميدات courses of sulphonamides –ذات المدّة التي تتراوح من 2 إلى 3 سنوات–بديلاً للعلاج السابق. يُستخدم الأمفوتريسين ب في الأمراض الشديدة أو المعنِّدة، متبوعاً بالآزول أو السلفوناميد sulphonamide.

الفُطَارُ البُرْعُمِيّ Blastomycosis

البُرْعُمِيَّةُ المُلْهِبَةُ للجِلْد Blastomyces dermatitidis هي عبارة عن فطر ثنائي الشكل مستوطِن في أجزاء محدودة من أمريكا

الشمالية، وخاصة حول نهري المسيسيبي وأوهايو. في بعض الأحيان، يتم الإبلاغ عنها في إفريقيا. يظهر المرض عادةً على شكل التهاب رئوي مزمن مشابه لما هو في السل الرئوي. قد تتأثر أيضاً العظام والجلد والسبيل البولي التناسلي. يتم التشخيص عن طريق زراعة المُتَعضّي أو تمييز شكل الخميرة الوصفي في عينة سريريّة/عياديّة. نادراً ما يكون كشف الأضداد أمراً مفيداً. يتم العلاج باستخدام الأمفوتريسين ب (للمرض الشديد) أو الإيتراكونازول itraconazole.

للاستزادة/ لِمعلومات إضافيّة

Websites

britishinfection.org British Infection Association; source of general information on communicable .diseases

cdc.gov Centers for Disease Control, USA; source of general information about infectious diseases. fitfortravel.nhs.uk Scottish site with valuable information for travellers. https://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england Public Health England; information on infectious diseases in the UK. idsociety.org Infectious Diseases Society of America; source of general information relating to infectious diseases and of authoritative practice guidelines. who.int. especially www.who.int/csr/don World Health Organisation; invaluable links on travel medicine with updates on outbreaks of infections, changing resistance patterns and .vaccination requirements

12

G Maartens

الخمج بفيروس HIV ومرض الإيدز

الفحص السريري في مرض فيروس نقص المناعة البشري 500
الوبائيات 502
الوبائيات الإقليمية والعالمية 502
طرق الانتقال 502
علم الفيروسات والمناعة 504
التشخيص والاستقصاءات 506
تشخيص الإصابة بالـ HIV 506
الحمل الفيروسي وCD4 507
المظاهر السريرية لـ HIV 508
المشاكل التظاهرية في الإصابة بالـ HIV 509
تضخم العقد اللمفية 510
فقدان الوزن 510
حمى 511
المرض الجلدي المخاطي 512
الأمراض المعدية المعوية 515
المرض الكبدي الصفراوي 517
الأمراض التنفسية 518
أمراض العين والجهاز العصبي 520
المرض الرئوي 523
الشذوذات الدموية 524
أمراض الكلى 524
أمراض القلب 525
السرطانات المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشري 525
الوقاية من العداوى الانتهازية 525
منع التعرُّض 526
الوقاية الكيميائية 526
التمنيع 528
العلاج المضاد للفيروسات 528
مضاعفات العلاج ART 530
مضادات الفيروسات القهقرية ART في حالات خاصة 531
الوقاية من HIV 532
معلومات إضافية 532

الفحص السريري في مرض فيروس نقص المناعة البشري

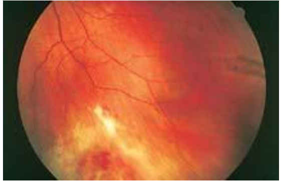
4 العين

الشبكيّة

داء المقوسات

اعتلال الشبكية بفيروس نقص المناعة البشري HIV

نخر الشبكية السطحي التدريجي



▲ التهاب الشبكية بالفيروس المضخم للخلايا

5 الجهاز العصبي المركزي

الوظائف العقلية العُليا

عتاهة HIV

اعتلال المادة البيضاء متعدد البؤر المتقدم

علامات بؤرية

داء المقوسات

لمفوما الجملة العصبية المركزية البدئية

صلابة العنق

التهاب السحايا بالمستخفيات

التهاب السحايا السّلّي

التهاب السحايا بالمُكورات الرئوية

6 الصدر

الرئتان

انصباب الجنب

السل

ساركوما كابوزي Kaposi’s sarcoma

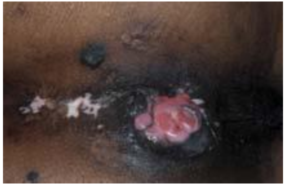
نظير ذات الرئة (انصباب الجنب المجاور لذات الرئة) Parapneumonic

7 البطن

ضخامة كبديّة طحاليّة

8 المنطقة الشرجية التناسلية

طفح



▲ سرطان الشرج

اللقموم

قرحة الهربس البسيط

9 القدمين

فحص أعصاب محيطي

شلل نصفي تشنجي

اعتلال أعصاب محيطي

3 الرقبة

ضخامة العقد اللمفاوية

السل

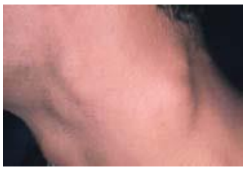
اللمفوما

ساركوما كابوزي Kaposi’s sarcoma

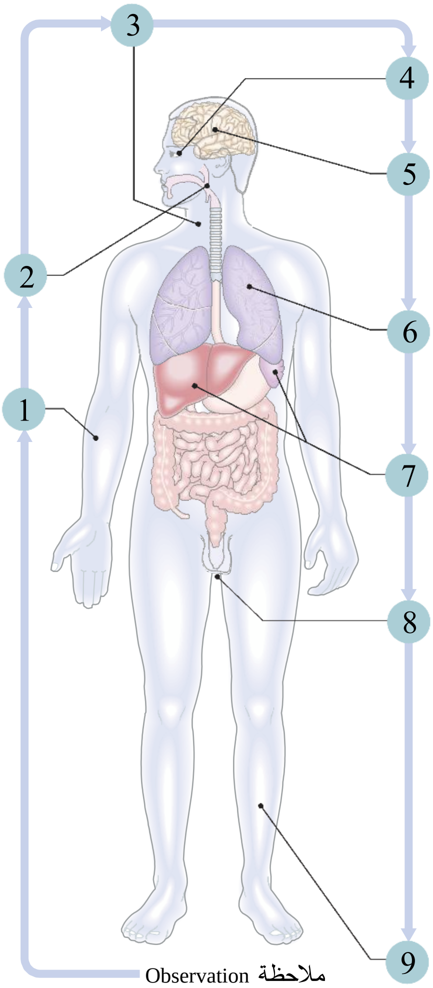
ضخامة معممة مستمرة

اعتلال العقد اللمفاوية

تضخم الغدة النكفية



▲ اعتلال العقد اللمفاوية الرقبية

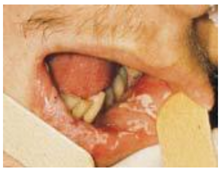


ملاحظة Observation

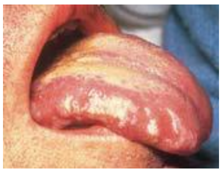
- خسارة الوزن
- تسرع التنفس
- الحمى والتعرق

2 البلعوم الفموي

الأغشية المخاطية



▲ داء المبيضات الفموي البلعومي



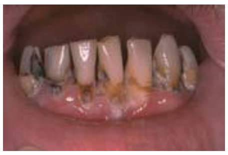
▲ طلاوة مُشعرة فموية

الحلأ البسيط

قرحات قلاعية

ساركوما كابوزي Kaposi’s sarcoma

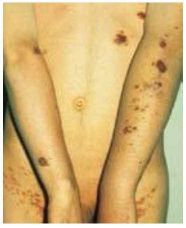
الأسنان



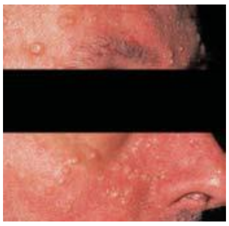
▲ التهاب اللثة/التهاب دواعم السن

1 الجلد

طفح حطاطي حاكّ



▲ ساركوما كابوزي Kaposi’s sarcoma



▲ المُلَيساءُ المُعدِيَة

الحلأ النطاقي

التهاب الجلد المثّي

تصنيفات المراحل السريرية لِعدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV

المرحلة السريرية حسب منظمة الصحة العالمية WHO (تُستخدم في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل)	**الفئات السريرية حسب مَرَاكِزُ مُكافَحَةِ الأَمْراض (CDC) (المُستخدمة في البلدان ذات الدخل المرتفع)**
المرحلة 1 لا أعراضي اعتلال عقد لمفاوية معمم ومستمر	**الفئة A** عدوى فيروس نقص المناعة البشري البدئية لا أعراضي اعتلال عقد اللمفاوية معمم مستمر
المرحلة 2 فقدان الوزن مُعتدل غير مُبرر (أقل من 10% من وزن الجسم) إنتانات متكررة في السبيل التنفسي العلوي الحلأ النطاقي التهاب الشفة الزاوي تقرحات فمويّة مُتكررة اندفاعات حطاطية حاكّة التهاب الجلد المثّي إنتانات الأظافر الفطرية	**الفئة B** الوُرام العصوي Bacillary angiomatosis داء المبيضات، الفموي البلعومي (سلاق) داء المبيضات، الفرجي المهبلي؛ مستمر ومتكرر أو سيّء الاستجابة للعلاج عسر تصنع في عنق الرحم Cervical dysplasia (معتدل أو شديد)/ كارسينوما لابدة (في الموضع) /سرطان داخل الظهارة carcinoma in situ في عنق الرحم أعراض بنيوية، مثل الحُمّى (38.5 درجة مئوية) أو إسهال مستمر لمدّة تزيد عن شهر واحد طلاوة مشعرة في الفم الحلأ النطاقي، الذي يشمل نوبتين منفصلتين أو أكثر من قطاع جلدي واحد فرفرية قلة الصفيحات مجهولة السبب داءُ اللِّيسْتَرِيَّات Listeriosis الداء الحوضي الالتهابي، خاصّة إذا كان مُختلطاً بحدوث خراج بوقي مبيضي اعتلال أعصاب محيطي
المرحلة 3 فقدان وزن شديد غير مُبرر (> 10% من وزن الجسم) إسهال مُزمن غير مُبرر لِمدة تزيد عن شهر حُمّى مستمرة غير مفسرة (>37.5 درجة مئوية لمدة تزيد عن الشهر) داء المبيضات الفموي المستمر طلاوة مشعرة فموية السل الرئوي إنتانات جرثومية شديدة التهاب فم أو التهاب لثّة أو التهاب دواعم سنية تقرحي ناخر حاد فقر دم غير مبرر (< 80 g/L (8 g/dl)) وقلّة عدلات (< 0.5×10^{9}/L) و/أو قلّة صفيحات مزمنة (<50×10^{9}/L)	
المرحلة 4 خمج فيروس نقص المناعة البشري HIV الأعراضيّ المصحوب باعتلال كلويّ* خمج فيروس نقص المناعة البشري HIV الأعراضيّ المصحوب باعتلال العضلة القلبيّة* داءُ اللِّيشْمانِيَّات، اللانموذجيّ المُنتشر*	**الفئة** C داء المبيضات في المريء والرغامى والقصبات الهوائية أو الرئتين سرطان (كارسينوما) عنق الرحم –غازي داءُ المُسْتَخْفِيات –خارج رئوي داءُ خَفِيَّاتِ الأَبْواغ، مزمن (> شهر واحد) داء الفيروس المضخم للخلايا (باستثناء الكبد والطحال والعقد) الحلأ البسيط المزمن (> 1 شهر) على شكل قرحات أو داء حشوي اعتلال الدماغ بفيروس نقص المناعة البشري HIV متلازمة هُزال فيروس نقص المناعة البشري HIV داء متامثلات البوائغ الكيسي (المعروف سابقاً باسم داءُ مُتَمَاثِلاتِ البَوائِغ)، مزمن (> شهر واحد) ساركوما كابوزي Kaposi’s sarcoma لمفوما Lymphoma (دماغية أو لمفوما لا هودجكن/الخلايا البائية) داء المتفطرات، غير السليّ خارج الرئوي أو المنتشر الفُطارات –المُتوطنة المُنتشرة (كالفُطار الكرواني وداء التالاروما talaromycosis {المعروف سابقاً باسم داءُ المِكْنَسِيَّات} وداء النوسُجات) ذات الرئة بالمتكيّسة الجؤجؤيّةPneumocystis pneumonia ذات رئة–جرثوميّة مُتكررة اعتلال المادة البيضاء الدماغية متعدد البؤر المتقدّمProgressive multifocal leucoencephalopathy داء المقوسات Toxoplasmosis–الدماغي داء السل –خارج الرئوي (حسب مراكز مكافحة الأمراض CDC يتضمّن الرئة) إنتان–مُتكرّر (مُتضمّناً السالمونيلا غير التيفيّة) (حسب مراكز مكافحة الأمراض CDC يتضمّن السالمونيلا فقط)

الوبائيات

تم التعرف على متلازمة نقص المناعة المكتسب (AIDS) لَأوّل مرّة في عام 1981، على الرغم من أن أول حالة موثقة للإصابة بفيروس نقص المناعة البشري قد تم إرجاعها/نسبَها لِعينة دم من جمهورية الكونغو الديمقراطية في عام 1959. "الإيدز AIDS" يحدث بسبب فيروس نقص المناعة البشري HIV، والذي يُضعِف المناعة الخلويّة تدريجياً. منشأ/مصدر فيروس نقص المناعة البشري HIV هو عدوى حيوانيّة المصدَر بفيروس نقص المناعة القِرديّ (SIV) من القرود الأفارقة، ومن المحتمل أنه أصاب الصيادين المحليين أولاً. لا تسبّب فيروسات نقص المناعة القرديّة SIVs المرض في مُضيفيها من القردة/الرئيسيات الطبيعيّة. تم انتقال فيروس HIV-1 من الشمبانزي وفيروس HIV-2 من قرود المنجبي mangabey السخاميّة. فيروس HIV-1 هو سبب جائحة فيروس نقص المناعة البشري HIV العالميّة، في حين أن فيروس HIV-2 –الذي يسبب مرضاً مشابهاً لِفيروس HIV-1 ولكنّه يتطوّر بشكل أبطأ وأقل قابلية للانتقال–يقتصر بشكل أساسيّ على غرب إفريقيا. تشير التقديرات إلى أن كلا الفيروسَين HIV-1 وHIV-2 أصاب البشر لَأوّل مرة مُنذ حوالي 100 عام. لن تتم مناقشة HIV-2 بمزيد من التفصيل في هذا الفصل.

يوجد ثلاث مجموعات من فيروس HIV-1، مُتمثّلة بثلاث حوادث انتقال منفصلة من الشمبانزي: M ("رئيسي"، انتشار عالمي)، O ("شاذّ/متطرّف") وN ("غير رئيسي وغير شاذّ"). المجموعات O وN مُقتصرة على غرب إفريقيا. تتكون المجموعة M من تسعة أنماط فرعية (تحت أنماط): A-D وF-H وJ وK (الأنواع الفرعية E وI تبين لاحقاً أنّها مأشوبة من أنواع فرعيّة أخرى). عالميّاً، يُمثّل النوع الفرعي C (السائد في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى والهند) نصف الإصابات ويبدو أنّه ينتقل بسهولة أكبر. يسود النوع الفرعي B في أوروبا الغربية والأمريكتين وأستراليا. في أوروبا، يتزايد انتشار الأنواع الفرعية المختلفة عن النمط الفرعي B بسبب الهجرة. يرتبط النوعان الفرعيان A وD بتقدم المرض بشكل أبطأ وأسرع على التتالي.

الوبائيات الإقليمية والعالمية

في عام 2015، قُدّر أنّ هناك 36.7 مليون شخص حي مصاب بفيروس نقص المناعة البشري/الإيدز AIDS و2.1 مليون إصابة جديدة و1.1 مليون حالة وفاة مرتبطة بالإيدز AIDS. تم تغيير الوبائيات العالمية لفيروس نقص المناعة البشري من خلال توسيع حصول المرضى على العلاج المضاد للفيروسات القهقرية (ART)، والذي وصل إلى 17 مليون شخص في عام 2015: انخفض العدد السنوي للوفيات المرتبطة بالإيدز إلى النصف تقريباً مُنذ أن بلغ الذروة في عام 2005، وانخفض عدد الإصابات الجديدة بنسبة 40% منذ الذروة في عام 1997 وازداد عدد الأشخاص الأحياء المصابين بفيروس نقص المناعة البشري HIV. تميّزت المناطق بفروق ملحوظة في انتشار فيروس نقص المناعة البشري HIV ومعدّل الوقوع وأنماط الانتقال السائدة (**الإطار 12.1**). كان لفيروس نقص المناعة البشرية تأثير مدمر في جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى، ولا سيما في جنوب إفريقيا، حيث انخفض متوسط العمر المتوقع لعامة السكان إلى أقل من 40 عامًا قبل إدخال العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية ART.

طرق الانتقال

ينتقل فيروس نقص المناعة البشري HIV عن طريق الاتصال الجنسي أو عن طريق التعرّض للدم (مثل تعاطي المخدرات بالحقن والتعرّض المهني للعاملين في مجال الرعاية الصحية) ومنتجات الدم أو أن ينتقل الخمج لِأطفال الأمهات المصابات بفيروس نقص المناعة البشري HIV (الذين قد يصابون داخل الرحم أو في الفترة المحيطة بالولادة أو عن طريق الرضاعة الطبيعية). في جميع أنحاء العالم، الطريق الرئيسيّ لانتقال المرض هو الجنس الغيري/المتغاير heterosexual. يعتمد خطر التقاط العدوى بفيروس نقص المناعة البشري HIV بعد التعرض لِإحدى سوائل الجسم المخموجة على سلامة الموقع المُعرَّض ونوع وحجم السائل ومستوى تَفَيْرُس الدم viraemia في الشخص المصدر. مخاطر الانتقال التقريبية بعد التعرض متاحة في **الإطار 12.2**. تمّ إدراج العوامل التي تزيد من خطر انتقال العدوى في **الإطار 12.3**.

12.1 انتشار فيروس نقص المناعة البشري HIV إقليمياً عام 2015 ومنحى الانتشار وطريقة الانتقال السائدة

المنطقة	المصابون –الأحياء– بفيروس نقص المناعة البشري (بالملايين)	منحى انتشار فيروس نقص المناعة البشري (2011–2015)	الانتقال السائد
جنوب الصحراء الإفريقية	25.5	يتناقص	الجنس الغيري
آسيا والمحيط الهادئ	5.1	مستقر	الجنس الغيري، IDU
أمريكا اللاتينية ومنطقة البحر الكاريبي	2	مستقر	الجنس الغيري، MSM
أوروبا الغربية والوسطى وأمريكا الشمالية	2.4	مستقر	MSM
أوروبا الشرقية وآسيا الوسطى	1.5	يتزايد	IDU
الشرق الأوسط وشمال أفريقيا	0.23	مستقر	MSM، IDU

IDU=متعاطو المخدرات بالحقن، MSM= الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال

12.2 خطر انتقال فيروس نقص المناعة البشري HIV بعد تعرُّض وحيد لِمصدر مخموج بفيروس نقص المناعة البشري HIV

التعرض لفيروس نقص المناعة البشري HIV	الخطر التقريبيّ
جنسياً	
الجماع المهبلي: أنثى إلى ذكر	0.05%
الجماع المهبلي: ذكر لأنثى	0.1%
الجماع الشرجي: إدخالي	0.05%
الجماع الشرجي: استقبالي	0.5%
الجماع الفموي: إدخالي	0.005%
الجماع الفموي: استقبالي	0.01%
التعرض للدم	
نقل الدم	90%
تشارك المحاقن من قبل متعاطي المخدرات الوريدية	0.67%
إصابة الوخز بالإبر عن طريق الجلد	0.3%
رذاذ الغشاء المخاطي	0.09%
من الأم إلى الطفل	
الولادة المهبلية	15%
الرضاعة الطبيعية (شهرياً)	0.5%

12.3 العوامل التي تزيد من خطر انتقال فيروس نقص المناعة البشري HIV

مشترك بالنسبة لِجميع فئات الانتقال

الحِمل الفيروسي العالي

الانتقال الجنسي

- الأخماج المنتقلة بالجنس STIs، وخاصّة القرحات التناسلية
- شتر عنق الرحم Cervical ectopy
- تمزقات في المستقيم أو المهبل
- الجماع الشرجي الاستقبالي
- استخدام زرعات البروجسترون العضلية (مانع حمل)
- الشريك الذكر غير المختون
- الطمث

انتقال بسبب تعاطي المخدرات عن طريق الحقن

- تشارك المُعدّات
- تجارة جنس الأرواح
- استخدام الحقن الوريدي
- تعاطي الكوكائين المرافق
- السَجْن (الاعتقال)

الانتقال المهني

- إصابة عميقة
- دم مرئي على الجهاز
- إبرة كانت في وعاء دموي

انتقال عمودي

- تمزق الأغشية المُطوّل
- زيادة العمر الحملي

(الأخماج المنتقلة بالجنس STIs = العدوى المنقولة جنسياً)

نسبة عالية من مرضى الناعور في البلدان ذات الدخل المرتفع أُصيبوا بالعدوى من خلال منتجات الدم الملوّثة ومن ثمَّ تمّ اعتماد/المُصادقة على اختبار مسح الأضداد لِفيروس نقص المناعة البشري في عام 1985. وقد أدى المسح الروتيني للدم ومشتقاته بحثاً عن عدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV إلى استبعاد وسيلة الانتقال هذه بشكل فعليّ. إلّا أنّ منظمة الصحّة العالميّة (WHO) تفترض أنّ 5–10% من عمليات نقل الدم على مستوى العالم تُجرى بواسطة دم مخموج بفيروس نقص المناعة البشري HIV، بسبب عدم كفاية منشآت المسح في البلدان الفقيرة بالموارد.

علم الفيروسات والمناعة

فيروس نقص المناعة البشري HIV هو عبارة عن فيروس قهقري يحتوي على حمض نووي ريبي مطوّق (RNA) كمادة وراثيّة وينتمي لِعائلة الفيروسات البَطيئة. بعد تعرّض الأغشية المخاطيّة، ينتقل فيروس نقص المناعة البشري HIV عبر الخلايا التغصنيّة إلى العقد اللمفاويّة، حيث ينشأ الخمج. ويُتبع ذلك بتفيرُس الدم وانتشاره لِلأعضاء اللمفاويّة، والتي تعدّ المواقع الرئيسيّة لِتضاعف الفيروس. يحتوي كل جُسَيْمٍ فَيروسِيّ ناضج على غشاء شحمي مبطّن ببروتين مطرسي مرصّع بالبروتين السكري والأشواك gp41. يؤوي لُبُ البروتين الداخلي مخروطي شكل (p24) على نسختين من جينوم الحمض النووي الريبي أُحادي الشريط وأنزيمات فيروسية. يتكوّن جينوم فيروس نقص المناعة البشريّ HIV من ثلاثة جينات نوعيّة للفيروسات القهقريّة –الجين gag (ترمّز لِبروتين متعدد تتم مُعالجته إلى بروتينات هيكليّة، بما في ذلك البروتين p24) والجين pol (يرمّز لأنزيم النسخ التعاكسي transcriptase وأنزيم الدمج Integrase وأنزيم البروتياز protease) والجين env (يرمّز لبروتينات الغلاف gp120 و gp41) –بالإضافة لِست جينات مُنظمة.

يصيب فيروس نقص المناعة البشري HIV الخلايا التي تحمل مستقبلات CD4؛ كاللمفاويات التائية المساعدة والوحيدات والبلاعم والخلايا التغصنية والخلايا الدبقية الصغيرة في الجملة العصبيّة المركزيّة (CNS). تبتدأ عملية الدخول إلى الخلية بربط البروتين gp120 بمستقبل CD4 (**الشكل 12.1**)، مما يؤدي إلى تغيير توافقي في البروتين gp120 ممّا يسمح بالارتباط بواحد من مستقبلي الكيموكين المُساعدين (CXCR4 أو CCR5). يتم استخدام مُستقبِل الكيموكين المساعد CCR5 أثناء الخمج الأوليّ، ولكن قد يتكيف الفيروس لاحقاً لاستخدام CXCR4. الأفراد متماثلو اللواقح بالنسبة لِلطفرة delta 32 في جين المستقبل المساعد CCR5 لا يعبرون عن المستقبل CCR5 على خلايا CD4 وبالتالي هم مُحصَّنون ضدّ عدوى فيروس العوز المناعي البشري HIV. يتبع ارتباط مستقبلات كيموكين اندماج الغشاء والدخول الخلوي الذي يتضمن gp41. بعد اختراق الخلية وفكها، يتم نسخ نسخة من الحمض النووي الريبي منقوص الأكسجين (DNA) من جينوم الحمض النووي الريبي بواسطة إنزيم النسخ العكسي، والذي يحمله الفيروس الخامج.الانتساخ العكسي هو عملية عرضة للخطأ وتنشأ طفرات متعددة مع التكرار المستمر، مما ينتج عنه تغايرية جينية فيروسية كبيرة. يتم نقل الحمض النووي الفيروسي إلى النواة ويتم دمجه داخل جينوم الخلية المضيفة بواسطة إنزيم Integrase. يُعرف الفيروس المتكامل باسم DNA Proviral ويستمر طوال حياة الخلية. تنتج الخلايا المصابة بفيروس HIV DNA فيروسات جديدة فقط إذا خضعت للتنشيط الخلوي، مما يؤدي إلى نَسْخ نِسَخ الـ RNA المرسال الفيروسي (mRNA)، والتي تُترجم بعد ذلك إلى سلاسل ببتيدية فيروسية. يتم بعد ذلك شق البروتينات الأولية بواسطة إنزيم البروتياز الفيروسي لتكوين بروتينات هيكلية فيروسية جديدة وإنزيمات تهاجر إلى سطح الخلية ويتم تجميعها باستخدام الجهاز الخلوي المضيف لإنتاج جزيئات فيروسية مُعدِية؛ تتبرعم هذه الخلايا من سطح الخلية، وتدمج غشاء الخلية المضيفة في الغلاف الفيروسي. وتصيب الفيروس الناضج خلايا CD4 الأخرى وتتكرر العملية. تتمتع الخلايا الليمفاوية CD4 التي تقوم بتكرار الـ HIV بفترة بقاء قصيرة جداً تبلغ حوالي يوم واحد. تشير التقديرات إلى أنه في الأشخاص المصابين بالـ HIV بدون أعراض، يتم إنتاج أكثر من 10^{10} فيروسات وتدمير 10^{9} خلية لمفاوية CD4 كل يوم. يتم تدمير الخلايا الليمفاوية CD4 في المقام الأول عن طريق الاستجابة المناعية للمضيف بدلاً من

تأثيرات الاعتلال الخلوي لـ HIV. تدخل نسبة صغيرة من الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة في مرحلة ما بعد الاندماج الكامنة. تعد الخلايا المصابة بالعدوى الكامنة مهمة كمواقع محمية من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية، والتي تعمل فقط على تكاثر الفيروس. إن العلاج المضاد للفيروسات التقهقرية الحالية غير قادر على القضاء على عدوى الـ HIV بسبب استمرار وجود الدنا الأولي في خلايا CD4 الكامنة طويلة العمر.

تكون الاستجابة المناعية للمضيف لعدوى الـ HIV خلطية، مع تطوير الأجسام المضادة لمجموعة واسعة من المستضدات، والخلوية، مع توسع كبير في الخلايا الليمفاوية التائية CD8 السامة للخلايا الخاصة بفيروس نقص المناعة البشرية، مما يؤدي إلى حدوث كثرة لمفاوية CD8 وقلب نسبة CD4:CD8 المعتادة. تقتل الخلايا الليمفاوية التائية CD8 السامة للخلايا خلايا CD4 المنشطة التي تقوم بتكرار الـ HIV، ولكن لا تصاب خلايا CD4 بالعدوى الكامنة. يتجنب الـ HIV التدمير على الرغم من هذه الاستجابة المناعية القوية، ويرجع ذلك جزئياً إلى أن المناطق المحمية بشدة من gp120 وgp41 والضرورية للارتباط والدخول الفيروسي مغطاة بحلقات بروتين سكري شديدة التغير والتي تتغير بمرور الوقت نتيجة للطفرات المختارة من خلال الاستجابة المناعية. تستقر ذروة الإصابة الأولية بتفيرس الدم في العدوى الأولية في مرحلة هضبة من تفيرس الدم المزمن المتواصل. مع مرور الوقت، هناك تناقص تدريجي في عدد الخلايا الليمفاوية التائية المساعدة، وبما أن هذه الخلايا لها دور محوري في تنظيم الاستجابة المناعية، يصبح المريض عرضة للإصابة بالأمراض الانتهازية. العدوى الانتهازية السائدة في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية هي نتائج ضعف المناعة بوساطة الخلايا بدلاً من المناعة التي تتوسطها الأجسام المضادة (مثل المتفطرات، وفيروسات الهربس). ومع ذلك، هناك أيضاً خلل في الخلايا الليمفاوية B مع ضعف إنتاج الأجسام المضادة لمولدات المضادات الجديدة وإنتاج الأجسام المضادة غير المنتظمة مع زيادة متعددة النسيلة في جاما غلوبولين، مما يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالجراثيم ذات المحفظة، ولا سيما العقدية الرئوية.

التنشيط المناعي استجابةً لعدوى الـ HIV لا يحل تماماً عند العلاج المضاد للفيروسات القهقرية الفعالة. هذه الحالة الالتهابية المتبقية متورطة في التسبب في العديد من الأمراض غير الإيدز التي تحدث بمعدل أعلى لدى الأشخاص المصابين بالـ HIV الذين يخضعون للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية

12.4 المرضى الذين يجب أن يُعرض عليهم اختبار فيروس نقص المناعة البشرية في المملكة المتحدة ويوصى به

المرضى الذين يحصلون على خدمات الصحة الجنسية المتخصصة (بما في ذلك أدوية الجهاز البولي التناسلي)

جميع المرضى الذين يحضرون للاختبار أو العلاج

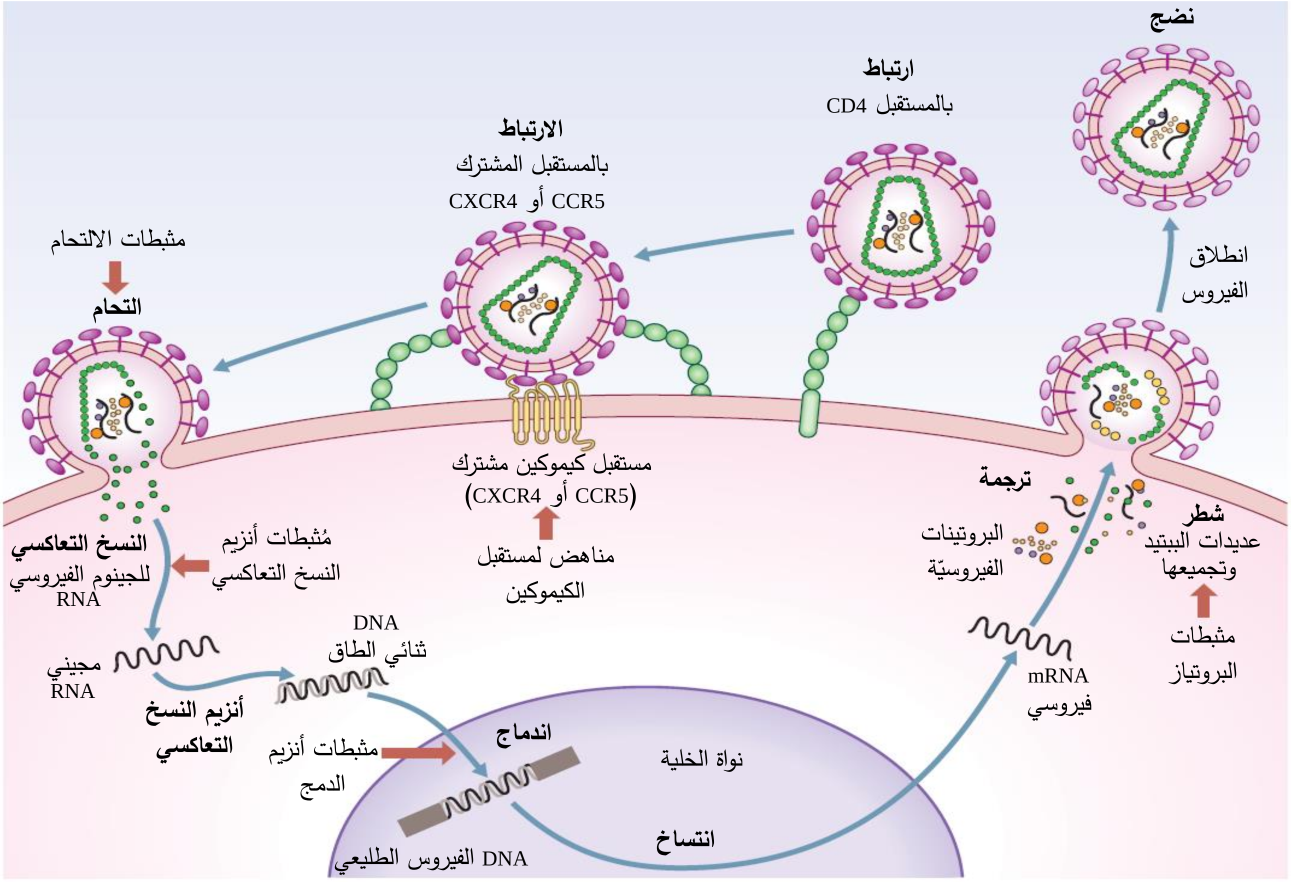
المرضى الذين يحصلون على الرعاية الأولية (بما في ذلك رعاية الطوارئ) والرعاية الثانوية

- يحضر جميع المرضى الذين يحضرون موعدهم الأول في:
  برامج الاعتماد على المخدرات.
  خدمات إنهاء الحمل.
  خدمات علاج التهاب الكبد B أو C أو سرطان الغدد الليمفاوية أو السل.
- جميع المرضى الذين:
  لديهم أعراض قد تشير إلى فيروس نقص المناعة البشرية أو يكون بالـ HIV جزءًا من التشخيص التفريقي
  من بلد أو مجموعة ذات معدل مرتفع من الإصابة بالـ HIV.
  من الذكور، أو النساء المتحولات جنسياً، الذين يمارسون الجنس مع الرجال.
  من أبلغ عن اتصال جنسي مع شخص من بلد ترتفع فيه معدلات الإصابة بالـ HIV.
  الكشف عن الممارسات الجنسية عالية الخطورة ، على سبيل المثال "chemsex".
  يتم تشخيصه بعدوى منقولة جنسيًا أو طلب إجراء فحوصات لها.
  الإبلاغ عن تاريخ من تعاطي المخدرات عن طريق الحقن.
  هم شركاء جنسيون لأشخاص معروف أنهم مصابون بالـ HIV أو معرضون لخطر الإصابة بالـ HIV.
- في المناطق ذات الانتشار المرتفع والمرتفع للغاية:
  جميع المرضى الذين لم يتم تشخيص إصابتهم سابقاً بالـ HIV والذين يسجلون في عيادة عامة أو يخضعون لفحص الدم لأي سبب من الأسباب.
- في المناطق ذات الانتشار المرتفع للغاية:
  جميع مرضى الرعاية الطارئة والرعاية الثانوية الذين لم يتم تشخيص إصابتهم مسبقاً بالـ HIV.
  في كل استشارة للممارسة العامة ، ضع في اعتبارك تقديم اختبار بالـ HIV الانتهازي

نزلاء السجون

جميع النزلاء الجدد الذين لم يتم تشخيص إصابتهم مسبقاً بالـ HIV

مقتبس من المعهد الوطني للتميز في الرعاية الصحية NG60 – اختبار الـ HIV: زيادة الوعي بين الأشخاص الذين قد يكون لديهم إرشادات HIV NICE غير المشخصة (ديسمبر 2016).


نضج
ارتباط
بالمستقبل CD4
الارتباط
بالمستقبل المشترك
CCR5 أو CXCR4
مثبطات الالتحام
التحام
انطلاق
الفيروس
مستقبل كيموكين مشترك
(CCR5 أو CXCR4)
مناهض لمستقبل
الكيموكين
ترجمة
شطر
عديدات الببتيد
وتجميعها
البروتينات
الفيروسيّة
مثبطات
البروتياز
النسخ التعاكسي
للجينوم الفيروسي
RNA
مُثبطات أنزيم
النسخ التعاكسي
مجيني
RNA
أنزيم النسخ
التعاكسي
DNA
ثنائي الطاق
اندماج
مثبطات أنزيم
الدمج
نواة الخلية
mRNA
فيروسي
انتساخ
DNA الفيروس الطليعي

الشكل 12.1 **دورة حياة فيروس نقص المناعة البشري HIV.** تشير الأسهم الحمراء إلى مواقع عمل الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية.

مقارنة بعامة السكان: أمراض القلب والأوعية الدموية، وأمراض الجهاز العصبي والكبد، وأمراض الكلى المزمنة والسرطانات غير المحددة لإيدز.

التشخيص والاستقصاءات

تشخيص الإصابة بالـ HIV

على الصعيد العالمي، يتمّ الاتجاه نحو إجراء اختبار شامل لـ HIV، بدلاً من اختبار المرضى المعرضين لخطر كبير فقط أو أولئك الذين تظهر عليهم مظاهر الإصابة الـ HIV. ومع ذلك، في المملكة المتحدة، لا يزال الاختبار يستهدف الفئات المعرضة للخطر (الإطار 12.4). يتم تشخيص الـ HIV عن طريق الكشف عن الأجسام المضادة للمضيف إما عن طريق اختبارات نقطة الرعاية السريعة أو في المختبر، حيث يتم إجراء اختبارات الامتصاص المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA) عادةً. تكتشف معظم الاختبارات الأجسام المضادة لكل من HIV-1 و HIV-2. يعد اختبار الأجسام المضادة الإيجابي من اثنين من المقاييس المناعية المختلفة كافياً لتأكيد الإصابة. يمكن أيضاً استخدام فحوصات اللطخة ويسترن لتأكيد الإصابة ولكنها باهظة الثمن وأحياناً تسفر عن نتائج غير محددة. غالباً ما تشتمل اختبارات الفحص على اختبار لمستضد p24 بالإضافة إلى الأجسام المضادة، من أجل اكتشاف المرضى المصابين بعدوى أولية قبل حدوث استجابة الجسم المضاد. تُستخدم اختبارات تضخيم الحمض النووي (عادةً تفاعل البوليميراز المتسلسل، PCR) للكشف عن HIV RNA – لتشخيص العدوى عند الرضع من الأمهات المصابات بالـ HIV، اللائي يحملن أجساماً مضادة لـ HIV لمدة تصل إلى 15 شهراً بغض النظر عما إذا كانوا مصابين أم لا، ولتشخيص العدوى الأولية قبل ظهور الأجسام المضادة. يعتبر تفاعل البوليميراز المتسلسل أكثر حساسية من اكتشاف مستضد p24 لتشخيص العدوى الأولية. الغرض من اختبار

الـ HIV ليس مجرد تحديد الأفراد المصابين، ولكن أيضاً لتثقيف الناس حول الوقاية من الفيروس وانتقاله. تعتبر الاستشارة باللغة الأساسية للمريض ضرورية قبل الاختبار وبعد الحصول على النتيجة (الإطاران 12.5 و 12.6). هناك مزايا كبيرة لاستخدام اختبارات الـ HIV في نقاط الرعاية السريعة في أن المشورة قبل الاختبار وبعده يمكن إجراؤها في نفس الزيارة. عدد الاستقصاءات الأساسية التي يجب إجراؤها في التقييم الطبي الأولي (الإطار 12.7). يعتمد مدى هذه الاستقصاءات على الموارد المتاحة.

12.5 كيفية إجراء استشارة ما قبل الاختبار

- ناقش معنى نتائج الاختبار الإيجابية والسلبية
- ندرك أهمية الحفاظ على السرية.
- حدد الشخص الذي يمكن الكشف عن النتيجة الإيجابية له.
- استكشف المعرفة واشرح التاريخ الطبيعي لفيروس نقص المناعة البشرية.
- ناقش الانتقال وتقليل المخاطر.
- اشرح إجراء الاختبار.
- تقييم استراتيجية التأقلم.
- الحصول على الموافقة المسبقة.

12.6 كيفية إجراء الاستشارة بعد الاختبار

نتيجة الاختبار سلبية

- ناقش الإرسال والحاجة إلى تعديل السلوك.
- نصيحة الاختبار الثاني بعد 3 أشهر من التعرض الأخير.

نتيجة الاختبار إيجابية

- اشرح معنى النتيجة.
- تنظيم المتابعة الطبية.
- تقييم استراتيجية التأقلم.
- شدد على أهمية الإفصاح.
- ناقش قضايا السرية.
- تسهيل إخطار الشركاء الجنسيين.
- اشرح قيمة العلاج المضاد للفيروسات.
- تقديم معلومات مكتوبة وموارد مفيدة على الإنترنت.
- تنظيم الدعم العاطفي والعملي (الأسماء / أرقام الهواتف).

12.7 الاستقصاءات الأساسية

- المستضد السطحي لالتهاب الكبد B
- عدد CD4
- الأجسام المضادة لالتهاب الكبد C
- العبء او الحمل الفيروسي
- تحليل البول، مصل الكرياتينين
- اختبارات وظائف الكبد
- مسحة عنق الرحم عند النساء
- تعداد الدم الكامل
- مستضد المكورات الخفية في الدم (إذا كان CD4 <100)
- أمصال مرض الزهري
- مسح للعدوى المنقولة جنسياً
- اختبار الجلد Tuberculin

الحمل الفيروسي و CD4

تعداد *CD4*

عادة ما يتم تحديد عدد الخلايا الليمفاوية CD4 عن طريق قياس التدفق الخلوي ولكن تم تطوير طرق أرخص للبلدان منخفضة الدخل. يعد تعداد CD4 أكثر المؤشرات المخبرية فائدة سريرياً لدرجة كبت المناعة؛ يتم استخدامه، جنباً إلى جنب مع التصنيف السريري، في قرارات بدء الوقاية من العدوى الانتهازية، وله قيمة كبيرة في التشخيص التفريقي للمشاكل السريرية. يختلف عدد خلايا CD4 بنسبة تصل إلى 20% من يوم لآخر، كما يتم تقليله بشكل عابر بسبب العدوى المتداخلة. يتم استخدام النسبة المئوية للخلايا الليمفاوية التي هي CD4$^+$، بدلاً من العدد المطلق، بشكل روتيني في طب الأطفال، حيث أن تعداد CD4 الطبيعي عند الرضع والأطفال الصغار أعلى بكثير من البالغين. في البالغين، تكون النسبة المئوية لـ CD4 مفيدة أحياناً عند تقييم الانخفاضات الكبيرة في عدد خلايا CD4 للفرد، والتي قد تترافق مع قلة اللمفاويات العابرة بسبب العدوى المتداخلة أو الحمل. في هذه الحالة، لن تتغير نسبة CD4. يزيد عدد خلايا CD4 العادية عن 500 خلية / ملم^3. معدل الانخفاض في عدد CD4 متغير بدرجة كبيرة. الأشخاص الذين لديهم تعداد CD4 بين 200 و500 خلية / ملم^3 لديهم مخاطر منخفضة للإصابة بالعدوى الانتهازية الكبيرة. المراضة بسبب الأمراض الجلدية الالتهابية، الهربس النطاقي، داء المبيضات الفموي، السل، الالتهاب الرئوي الجرثومي والاضطرابات المناعية المرتبطة بالـ HIV

(مثل قلة الصفيحات المناعية) تصبح شائعة بشكل متزايد مع انخفاض أعداد CD4. بمجرد أن يكون العدد أقل من 200 خلية / ملم^3، يكون هناك تثبيط مناعي شديد وخطر كبير للإصابة بحالات مميزة لمرض الإيدز. من المهم أن نلاحظ أن المرضى يمكن أن يكونوا بدون أعراض على الرغم من انخفاض عدد CD4 وأن الأمراض الانتهازية الرئيسية تظهر أحياناً مع ارتفاع عدد CD4. يجب إجراء تعداد CD4 كل 3– 6 أشهر للمرضى الذين يخضعون للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية ، جنباً إلى جنب مع قياس الحمل الفيروسي.

الحمل الفيروسي

يتم قياس مستوى تفيرس الدم بواسطة الـ PCR الكمي لـ RNA HIV –، المعروف بالحمل الفيروسي. يعد تحديد الحمل الفيروسي أمراً حاسماً لرصد الاستجابات للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية. يعاني الأشخاص ذوو الأحمال الفيروسية العالية (على سبيل المثال> 100000 نسخة / مل) من الانخفاضات السريعة في عدد CD4، في حين أن الأشخاص ذوي الأحمال الفيروسية المنخفضة (أقل من 1000 نسخة / مل) عادة ما يكون لديهم انخفاض بطيء أو حتى عدم وجود انخفاض في عدد CD4. تحدث الزيادات العابرة في الحمل الفيروسي مع حالات العدوى والتطعيمات المتداخلة، لذلك يجب إجراء الاختبار بعد أسبوعين على الأقل. الأحمال الفيروسية متغيرة؛ فقط التغييرات في الحمل الفيروسي لأكثر من (0.5) Log_{10} نسخ / مل تعتبر مهمة سريرياً.

المظاهر السريرية لـ HIV

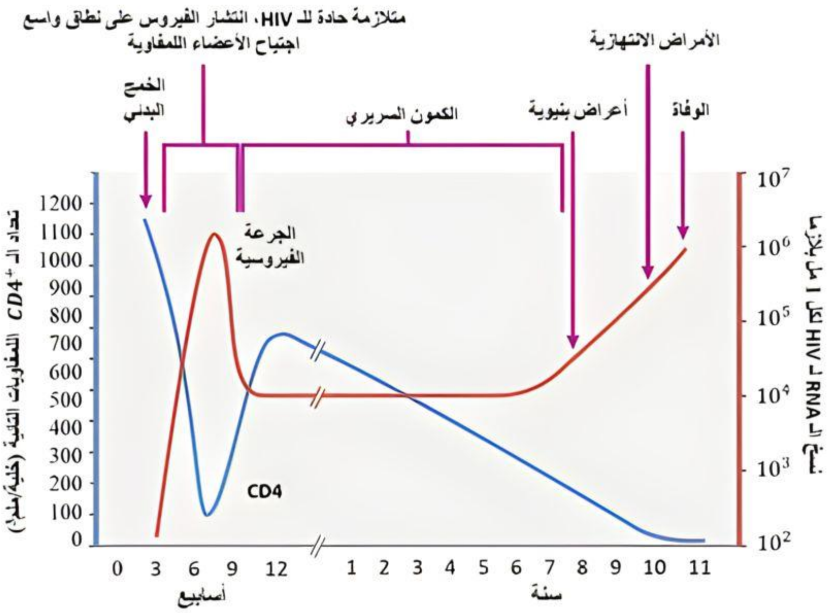
يجب أن يتم التصنيف السريري للمرضى في الفحص الطبي الأولي، لأنه يوفر معلومات تنبؤية وهو معيار رئيسي لبدء الوقاية من العدوى الانتهازية. يتم استخدام نظامين للتصنيف السريري دولياً. في كليهما، يتم ترتيب المرضى وفقاً لأشد المظاهر شدة ولا يحسن تصنيفهم على سبيل المثال، يظل المريض الذي لا تظهر عليه أعراض بعد مرض انتهازي رئيسي (الإيدز) في المرحلة 4 أو الفئة C من أنظمة WHO وCDC، على التوالي، ولا يعود أبداً إلى المراحل السابقة. أخيراً، لا يتقدم المرضى دائماً بثبات في جميع المراحل وقد يصابون بمرض الإيدز، بعد أن كانوا بدون أعراض.

الإصابة الأولية بالـ *HIV*

تظهر أعراض العدوى الأولية في أكثر من 50% من الحالات، لكن غالباً ما يتم إغفال التشخيص. عادة ما تكون فترة الحضانة 2 – 4 أسابيع بعد التعرض. مدة الأعراض متغيرة ولكنها نادرا ما تزيد عن أسبوعين. تتشابه المظاهر السريرية (**الإطار 12.8**) مع داء وحيدات النوى الحمضي / الحمى الغدية ، لكن وجود طفح بقعي حطاطي أو تقرح مخاطي يشير بقوة إلى الإصابة الأولية بالـ HIV بدلاً من الأسباب الفيروسية الأخرى لداء وحيدات النوى الحمضي. في داء وحيدات النوى الحمضي الناجم عن فيروس إبشتاين بار (EBV) أو في الفيروس المضخم للخلايا (CMV)، يحدث الطفح الجلدي بشكل عام فقط إذا تم إعطاء الأمينوبنسلينات. يحدث كثرة اللمفاويات اللانمطية بشكل أقل تكراراً من عدوى EBV. تم العثور على اللمفاويات العابرة، بما في ذلك الخلايا الليمفاوية CD4، في معظم الحالات (**الشكل 12.2**)، والتي قد تؤدي إلى عدوى انتهازية، ولا سيما داء المبيضات الفموي البلعومي.نادراً ما تحدث العدوى الانتهازية الرئيسية مثل الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الجيروفيسي (PJP). يشيع وجود قلة الصفيحات والارتفاع المعتدل في إنزيمات الكبد. يشمل التشخيص التفريقي لـ HIV الأولي فيروس EBV الحاد، والعدوى الأولية لـ CMV، والحصبة الألمانية، وداء المقوسات الأولي، والزهري الثانوي. يتم التشخيص المبكر عن طريق الكشف عن الـ HIV RNA بواسطة PCR أو وجود p24المستضد الفيروسي في الدم. يحدث ظهور أجسام مضادة محددة لـ HIV في مصل الدم (الانقلاب المصلي) بعد 2–12 أسبوعاً من تطور الأعراض. يتم إطالة فترة النافذة التي قد تكون فيها اختبارات الأجسام المضادة سلبية كاذبة عند استخدام الوقاية بعد التعرض.

12.8 المظاهر السريرية للعدوى الأولية

- حمى
- تضخم العقد اللمفية
- صداع
- طفح بقعي جلدي
- ألم عضلي / ألم مفصلي
- شلل بيل
- التهاب البلعوم
- إسهال
- التهاب السحايا والدماغ
- تقرح الفم والأعضاء التناسلية



الشكل 12.2 التطور الفيروسي والمناعي لعدوى الـــ HIV غير المعالجة

إصابة لاعرضية

فترة طويلة من الكمون السريري تتبع العدوى الأولية، وخلالها يكون الأفراد المصابون بدون أعراض. يعتبر اعتلال العقد اللمفية المعمم المستمر مع العقد التي يقل قطرها عن 2 سم نتيجة شائعة. في النهاية، تتراجع ضخامة العقد الليمفاوية، مع تخريب بنية العقد مع تقدم المرض. تبلغ ذروة تفيرس الدم أثناء العدوى الأولية ثم تنخفض مع تطور الاستجابة المناعية، لتصل إلى هضبة بعد حوالي 3 أشهر. يعتبر مستوى تفيرس الدم بعد الانقلاب المصلي مؤشراً على معدل الانخفاض في تعداد CD4، وهو متغير بدرجة كبيرة ويفسر جزئياً بالعوامل الوراثية التي تؤثر على الاستجابة المناعية. متوسط الوقت من الإصابة إلى تطور الإيدز عند البالغين حوالي 9 سنوات (راجع **الشكل 12.2**). نسبة صغيرة من الأشخاص المصابين بالـ HIV غير المعالجين هم غير مترقيين على المدى الطويل، مع تعداد CD4 في النطاق المرجعي لمدة 10 سنوات أو أكثر. بعض غير المترقيين على المدى الطويل لديهم أحمال فيروسية غير قابلة للاكتشاف ويعرفون باسم "المضبوطين النخبة".

الاضطرابات الطفيفة المرتبطة بـ *HIV*

تحدث مجموعة واسعة من الاضطرابات التي تشير إلى بعض ضعف المناعة الخلوية في معظم المرضى قبل أن يصابوا بالإيدز (الـ CDC من الفئة ب أو الـ WHO المرحلتان 2 و3).

يعد الفحص الدقيق للفم أمراً مهماً عند متابعة المرضى، لأن داء المبيضات الفموي والطلوان المشعر الفموي من الحالات الشائعة التي تتطلب بدء العلاج الوقائي ضد العدوى الانتهازية، بغض النظر عن عدد CD4.

متلازمة نقص المناعة المكتسب

يتم تعريف الإيدز من خلال تطور عدوى انتهازية محددة، والسرطانات والمظاهر الحادة لـ HIV نفسه. تعتبر فئة C من الـ CDC هي التعريف الأكثر استخداماً للإيدز. قامت WHO بتحديث تصنيفها مؤخراً وأضافت بعض الشروط للتشخيص المماثل لمرضها في المرحلة الرابعة.

المشاكل التظاهرية في الإصابة بالـ HIV

يرتبط فيروس الـ HIV نفسه بمجموعة متنوعة من المظاهر السريرية، وتضيف الأمراض الانتهازية الكثير، ويمكن أن تتأثر جميع أجهزة الجسم بفيروس نقص المناعة البشرية. يعد تعداد CD4 مفيداً في التشخيص التفريقي (**الإطار 12.9**): الأمراض الانتهازية التي قد تظهر عند تعداد CD4 الأعلى تصبح شائعة بشكل متزايد مع انخفاض تعداد CD4، لذا فإن عدد CD4 يساعد في استبعاد بعض الاضطرابات.

12.9 تعداد CD4 وخطر الإصابة بالأمراض الشائعة المرتبطة بالـ HIV

أقل من 500 خلية / ملم^3

- مرض التدرن
- داء السلمونيلات غير التيفوئيد
- الالتهاب الرئوي الجرثومي
- ساركوما كابوزي
- الحلأ النطاقي
- ليمفوما اللاهودجكين
- داء المبيضات الفموي البلعومي
- فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب المرتبطة بالـ HIV

أقل من 200 خلية / ملم^3

- الالتهاب الرئوي المكورات الرئوية
- متلازمة هزال الـ HIV
- قرح الحلأ البسيط المزمنة
- الخرف المرتبط بالـ HIV
- داء المبيضات المريئي
- الاعتلال العصبي المحيطي
- داء فطري مستوطن
- إسهال داء متماثلة الأبواغ (متماثلة الأبواغ البديعة)

أقل من 100 خلية / ملم^3

- داء المقوسات الدماغي
- فيروس مضخم للخلايا
- التهاب السحايا بالمكورات الخفية
- معقد المتفطرة الطيرية المنتشر (MAC)
- داء خفيات الأبواغ وداء مكرويات الأبواغ
- لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئي
- اعتلال بيضاء الدماغ متعدد البؤر المترقي

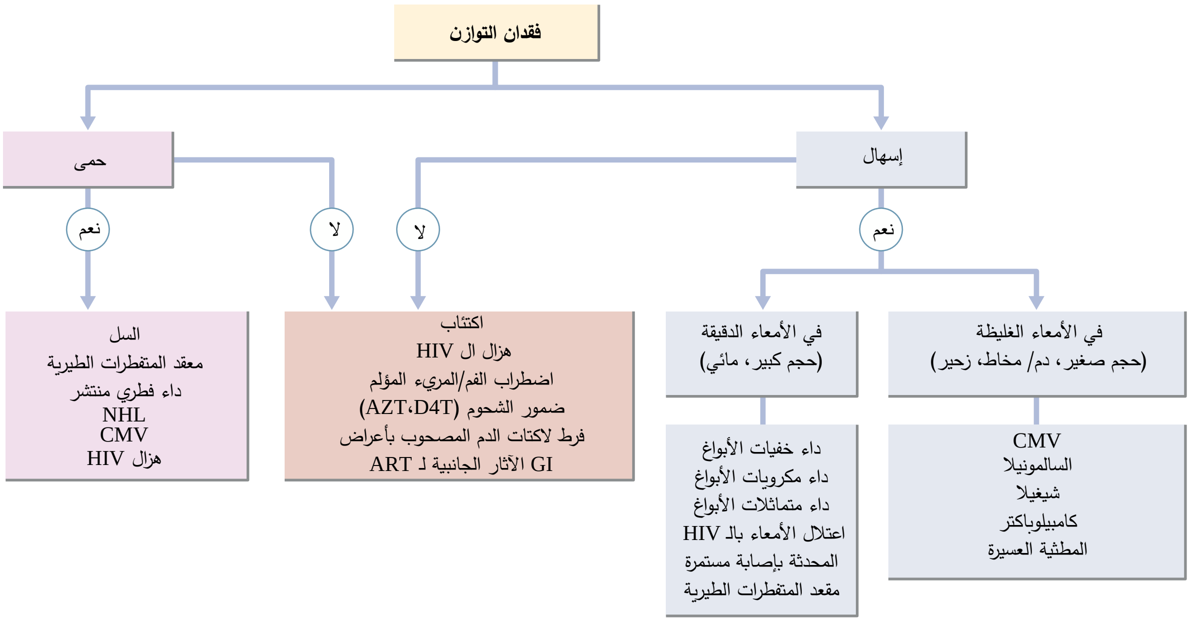
على سبيل المثال، في مريض يعاني من ارتشاح رئوي وعدد CD4 يبلغ 350 خلية / ملم^3، يكون السل الرئوي تشخيصًا محتملاً و PJP بعيد الاحتمال للغاية، ولكن إذا كان عدد خلايا CD4 للمريض هو 50 خلية / ملم^3، فمن المحتمل أن يكون كل من PJP والسل. على الصعيد العالمي، يعد السل السبب الأكثر شيوعاً للمراضة والوفيات بين المرضى المصابين بالـ HIV. يجب أخذ السل في الاعتبار عند التشخيص التفريقي لمعظم المشاكل الحالية في المرضى من المجتمعات التي ينتشر فيها السل.

تضخم العقد اللمفية

تم وصف اعتلال العقد اللمفية المعمم المستمر بسبب الـ HIV أعلاه تحت العدوى بدون أعراض. قد يكون اعتلال العقد اللمفية أيضاً ناتجاً عن ورم خبيث (ساركوما كابوسي أو سرطان الغدد الليمفاوية) أو عدوى، وخاصة السل، وهو سبب شائع للغاية في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل. غالباً ما تكون الغدد الليمفاوية السلية متكتلة وقد تتقلب بسبب النخر الجبني الواسع؛ غالباً ما يقوم الأطباء عديمي الخبرة بإجراء شق وتصريف بشكل غير لائق عندما يكون الطموح البسيط هو الغاية الكلية . قد يحدث اعتلال عقد لمفية معمم متماثل في مرض السل المنتشر. يتظاهر سرطان الغدد الليمفاوية عادة مع عقد كبيرة وثابتة وغير متماثلة. يتطلب التوسيع السريع للعقدة، والتضخم غير المتماثل أو تضخم العقد اللمفية المرتبط بالأعراض البنيوية (حتى لو كانت العقد متماثلة) مزيداً من التحقيق. يجب إجراء الشفط بإبرة للعقدة الليمفاوية (باستخدام إبرة واسعة التجويف مثل G19 في حالة الاشتباه في الإصابة بالسل). يجب تجفيف شريحة واحدة بالهواء وإرسالها لتلوين العصيات المقاومة للحموضة، والتي تحتوي على حوالي 70% من محصول السل. يجب إصلاح الشريحة الأخرى وإرسالها للتحليل الخلوي. إذا تم استنشاق السائل الجبني، فيجب إرسال هذا إلى ثقافة الفطريات أو تفاعل البوليميراز المتسلسل. إذا كان الشفط بالإبرة غير مفيد، أو في حالة الاشتباه في وجود سرطان الغدد الليمفاوية أو ساركوما كابوسي، فيجب إجراء خزعة الاستئصال.

فقدان الوزن

فقدان الوزن هو اكتشاف شائع جداً في حالات الإصابة بالـ HIV المتقدمة. متلازمة هزال الـ HIV هي حالة تعرف بمرض الإيدز وتُعرَّف بأنها فقدان الوزن لأكثر من 10% من وزن الجسم، بالإضافة إلى الإسهال المزمن غير المبرر (يستمر لأكثر من شهر واحد) أو الضعف المزمن والحمى المطولة غير المبررة (تستمر لأكثر من شهر واحد). هذا تشخيص استبعادي. إذا كان فقدان الوزن سريعاً (أكثر من 1 كغ في الشهر)، فستزداد احتمالية الإصابة بالعدوى الانتهازية الرئيسية أو السرطانات. تساهم حالات الفم المؤلمة والغثيان المسببة بالأدوية في الحد من تناولها. الاكتئاب شائع جداً ويمكن أن يسبب فقداناً كبيراً في الوزن. يُعد قياس البروتين التفاعلي C مفيداً في عملية فقدان الوزن، حيث يتم زيادة هذا بشكل ملحوظ مع معظم الأمراض الانتهازية ولكن ليس مع الـ HIV نفسه. معدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) يرتفع بسبب الإصابة بالـ HIV وبالتالي فهو غير مفيد. وجود الحمى أو الإسهال مفيد في التشخيص التفريقي لفقدان الوزن (الشكل 12.3).

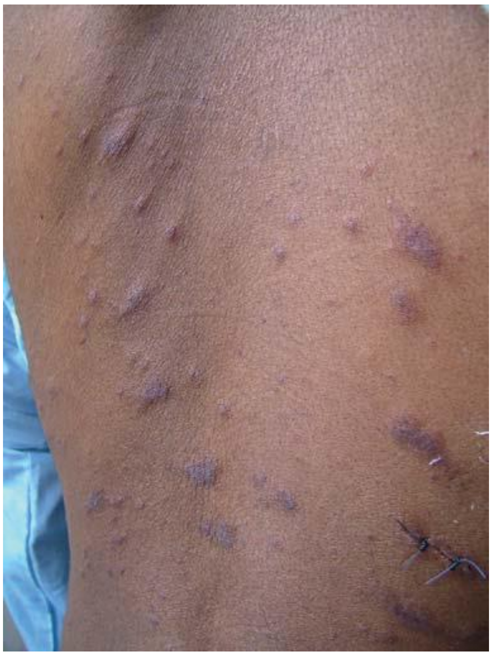

فقدان التوازن
إسهال
حمى
نعم
لا
لا
نعم
في الأمعاء الغليظة (حجم صغير، دم/ مخاط، زحير)
في الأمعاء الدقيقة (حجم كبير، مائي)
CMV
السالمونيلا
شيغيلا
كامبيلوباكتر
المطثية العسيرة
داء خفيات الأبواغ
داء مكرويات الأبواغ
داء متماثلات الأبواغ
اعتلال الأمعاء بالـ HIV
المحدثة بإصابة مستمرة
معقد المتفطرات الطيرية
اكتئاب
هزال ال HIV
اضطراب الفم/المريء المؤلم
ضمور الشحوم (AZT،D4T)
فرط لاكتات الدم المصحوب بأعراض
GI الآثار الجانبية لـ ART
السل
معقد المتفطرات الطيرية
داء فطري منتشر
NHL
CMV
هزال HIV

الشكل 12.3 التظاهر والتشخيص التفريقي لفقدان الوزن.

حمى

الحمى هي سمة شائعة جداً عند التظاهر. تم سرد الأسباب الشائعة للحمى المطولة مع فقدان الوزن في **الشكل 12.3**. تجرثم الدم بالسالمونيلا غير التيفوئيدية، والتي تظهر عادة مع الحمى في البلدان منخفضة الدخل، يصاحبها إسهال في حوالي 50% فقط من المرضى. تُعرف الحمى مجهول المصدر (PUO) في عدوى الـ HIV بأنه درجة حرارة تزيد عن 38 درجة مئوية مع عدم وجود سبب بعد 4 أسابيع في العيادات الخارجية أو 3 أيام في المرضى الداخليين، والاستقصاءات الأولية مثل تصوير الصدر بالأشعة السينية، وتحليل البول، وزرع الدم، فشلت في تحديد السبب. يمكن أن يتسم HIV بحمى مطوّلة ولكن هذا تشخيص بالاستبعاد، حيث يمكن العثور على سبب قابل للعلاج في معظم المرضى. يجب طلب تصوير البطن، ويفضل أن يكون عن طريق التصوير المقطعي (CT). تشير العقد البطنية (خاصة إذا كانت منخفضة الكثافة في المنتصف) أو خراجات الطحال الدقيقة بشدة إلى الإصابة بالسل. يجب إجراء مزارع الدم الفطرية، والتي يمكنها أيضاً اكتشاف الفطريات. يعتبر بزل النخاع العظمي وخزعة التريفين (خزعة عينة صلبة من نخاع العظم) مفيداً إذا أظهر تعداد الدم الكامل قلة الكريات البيض. قد تكون خزعة الكبد مفيدة إذا كانت إنزيمات الكبد مرتفعة ولكنها غازية ونادراً ما تكون ضرورية. يجب إجراء اللطاخات والمزارع الفطرية والمتفطرية على جميع الخزعات. يجب تكرار تصوير الصدر بالأشعة السينية بعد حوالي أسبوع، حيث يمكن أن تظهر ارتشاح عقدي أو خلالي.

يعتبر السل إلى حد بعيد السبب الأكثر شيوعاً لـ PUO في البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، وفي هذه الظروف، هناك ما يبرر تجربة العلاج التجريبي بعد إرسال الزروعات. في البلدان ذات الدخل المرتفع، تعد عدوى معقد المتفطرات الطيرية (MAC) سبباً مهماً للحمى مجهولة السبب PUO، وغالباً ما تصاحب الإسهال وتضخم الطحال. داء المتفطرات المستوطنة المنتشرة (مثل داء النوسجات، داء الكروانيديا، داء الكالازروما) موجود مع PUO، غالباُ مع اندفاعات حطاطية جلدية أو تقرحات مخاطية (**الشكل 12.4**). غالبًا ما تكون خزعة الجلد الخاصة بالدراسة النسيجية والمزارع الفطرية مشخصة.



الشكل 12.4 داء النوسجات المنتشر المتظاهر بطفح جلدي حطاطي منتشر وحمى. خزعة الجلد كانت مشخصة. بإذن من البروفيسور غرايم مينتجيس.

المرض الجلدي المخاطي

يجب فحص الجلد والفم بعناية، حيث أن المظاهر الجلدية المخاطية شائعة للغاية في الـ HIV ويمكن تشخيص العديد من الحالات المهمة من الناحية الإنذارية عن طريق الفحص البسيط. يتم تبسيط التشخيص التفريقي للحالات الجلدية من خلال تصنيف الاضطرابات وفقاً لنوع الآفة (الإطار 12.10). بعض الأمراض الجلدية الشائعة، ولا سيما الصدفية، تتفاقم بسبب الـ HIV. يزداد خطر الإصابة بالعديد من حالات الطفح الجلدي الدوائي في المرضى المصابين بالـ HIV. يجب أخذ خزعة من الجلد وإرسالها إلى الفحص الخلوي وزرع جراثيم المتفطرات والفطور، في المرضى الذين يعانون من الطفح الجلدي الحطاطي أو إذا كانت هناك أعراض جهازية تتزامن مع تطور الطفح الجلدي.

التهاب الجلد الدهني

التهاب الجلد الدهني شائع جداً في الـ HIV؛ تزداد الشدة مع انخفاض عدد خلايا CD4. تظهر على شكل بقع حمراء متقشرة، عادة في الطيات الأنفية الشفوية وفي المناطق المشعرة. يُعتقد أن العدوى الفطرية تلعب دوراً في التسبب في هذه الحالة. يستجيب جيداً للمعالجة المشتركة بمضادات الفطريات الموضعية والقشرية السكرية. شامبو كبريتيد السيلينيوم مفيد في اصابة فروة الرأس.

12.10 التشخيص التفريقي للأمراض الجلدية حسب نوع الآفة

طفح جلدي متقشر

- التهاب الجلد الدهني
- الجلد الجاف / السماك
- الصدفية (تتفاقم بسبب الـ HIV)
- الجرب النرويجي
- سعفة الجسم
- الطفح الدوائي

حطاطات حاكة

- الاندفاع الحطاطي الحاك ("مرض النتوءات الحمراء الحاكة")
- الجرب
- التهاب الجريبات اليوزيني

حطاطات وعقيدات (غير حاكة)

- المليساء المعدية
- ورم وعائي عصوي
- الزهري الثانوي
- البثور
- داء المستخفيات
- ساركوما كابوزي
- داء الفطريات المستوطنة المنتشرة (داء النوسجات، داء الكروانيديا، وداء التالاروما)

بثور

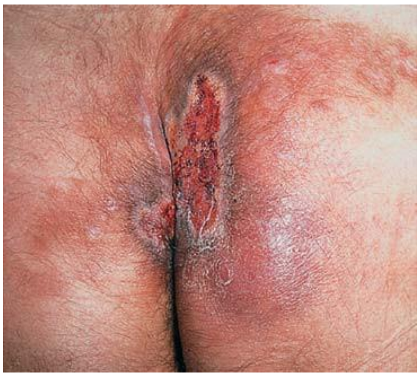
- الهربس البسيط
- الحلأ النطاقي
- ثورات دوائية ثابتة
- الطفح الدوائي (خاصة انحلال البشرة النخري السمي)

القرحة المخاطية الجلدية

- إكزيما
- القرحة القلاعية (الصغرى والكبرى)
- الحلأ البسيط
- داء النوسجات
- الطفح الدوائي (متلازمة ستيفنز – جونسون)

فرط تصبغ

- ما بعد الالتهاب (وخاصة الاندفاع الحطاطي الحاك)
- زيدوفودين
- إمتريسيتابين (راحة اليد وباطن القدم)



الشكل 12.5 الحلأ البسيط الجلدي المخاطي الشديد؛ القرحة التناسلية أو القرحة حول الفم المزمنة شائعة جداً في الإصابة المتقدمة بالـ HIV

12.11 علاج العدوى الانتهازية الشائعة لدى البالغين المصابين بالإيدز AIDs

العدوى الانتهازية	العلاج	العلاج البديل	الوقاية الثانوية*
التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية الجيروفيسية **Pneumocystis jirovecii Pneumonia**	كوتريمكسازول 20l100 ملغ/كغ/اليوم (في 4 جرعات مقسمة) لمدة 21 يوم، والحد الأقصى لكل جرعة 320l1600 ملغ، والبريدنيزون المساعد باكراً 40 ملغ مرتين يومياً، إذا كان هناك نقص أكسجة.	كليندامیسین 900 ملغ 3 مرات يومياً وريدياً (يُستبدل إلى 600 ملغ 3 مرات يومياً عند التحسن)، بالإضافة إلى البريماكين Primaquine 30 ملغ يومياً لمدة 21 يوم	كوتريمكسازول 160/800 ملغ يومياً
داء المقوسات في المخ **Cerebral toxoplasmosis**	سلفاديازين Sulfadiazine 15 ملغ/كغ 4 مرات يومياً بالإضافة إلى بيريميثامين Pyrimethamine 200 ملغ فوراً، ثم 75 ملغ يومياً بإضافة حمض الفوليك 15-25 ملغ يومياً لمدة 6 أسابيع	كوتريمكسازول 320l1600 ملغ مرتين يومياً لمدة 4 أسابيع، ثم 160l800 ملغ مرتين يومياً لمدة 3 أشهر	كوتريمكسازول 160/800 ملغ يومياً
داء المستخفيات **Cryptococcosis**	الأمفوتيريسين ب الشحمي Liposomal amphotericin B 4 ملغ/كغ/اليوم وريدياً بالإضافة إلى فلوسيتوسين Flucytosine 25 ملغ/كغ 4 مرات يومياً لمدة 14 يومياً، متبوعاً بفلوكونازول 400 ملغ يومياً لمدة 8 أسابيع	أمفوتيريسين ب 1 ملغ/كغ/اليوم وريدياً بالإضافة إلى فلوكونازول 800 ملغ يومياً لمدة 14يوم، متبوعاً بفلوكونازول 400 ملغ يومياً لمدة 8 أسابيع	فلوكونازول 200 ملغ يومياً (على الأقل سنة)
داء المبيضات في المري **Oesophageal candidiasis**	فلوكونازول 200 ملغ يومياً لمدة 14 يوم	إتراكونازول 200 ملغ لمدة 14-21 يوم	لا توصى به عادةً
معقد المتفطرة الطيرية المنتثر **Disseminated Mycobacterium avium complex**	كلاريثروميسين 500 ملغ مرتين يومياً بالإضافة إلى إيثامبيتول 15 ملغ/كغ يومياً	أزيثروميسين 500 ملغ يومياً بالإضافة إلى إيثامبيتول 15 ملغ/كغ يومياً	تستمر المعالجة على الأقل سنة
قرحات الحلأ البسيط **Herpes simplex ulcers**	أسكيلوفير 400 ملغ 3 مرات يومياً لمدة 5-10 أيام	فالأسكيلوفير 500 ملغ أو فامسكيلوفير 125 ملغ مرتين يومياً لمدة 5-10 أيام	أسكيلوفير 400 ملغ مرتين يومياً فقط إذا كانت الحالة شديدة /متكررة
الإسهال الناجم عن متماثل الأبواغ الكيسي **Cystoisospora belli diarrhea**	كوتريمكسازول 160l800 ملغ 4 مرات يومياً لمدة 10 أيام	سيبروفلوكساسين 500ملغ مرتين يومياً لمدة 10 أيام	كوتريمكسازول 160/800 ملغ يومياً

*يمكن إيقاف العلاج الوقائي الثانوي عند زيادة CD4 إلى أكثر من 200 خلية/مم3 عبر العلاج المضاد للفيروسات القهقرية لمدة 3 أشهر على الأقل

العدوى بالهربس البسيط Herpes simplex infections

إن تكرار العدوى بالهربس البسيط شائع جداً ويؤثر بشكل رئيسي على المناطق الأنفية الشفوية والشرجية التناسلية (الشكل 12.5). تستغرق القرحات وقتاً طويل للشفاء وتصبح أكثر امتداداً، مع تفاقم كبت المناعة. وإنّ القرحات التي تستمر أكثر من 4 أسابيع نوعية للإيدز. يُشخص المرض سريرياً، لكن عند وجود مظاهرغير عادية يكون PCR للسائل الحويصلي أو المسحات من القرحة مُشخصاً. يستجيب المرض بشكل جيد لكورس من الأدوية المضادة للفيروسات مثل الأسكيلوفير، ولكن النكس شائع. يجب علاج الانتكاسات المتكررة التي تستمر بالرغم من العلاج بـART بالأسكيلوفير 400 ملغ مرتين يومياً لمدة 6-12 شهر (الإطار 12.11).

الهربس النطاقي Herpes zoster

يتظاهر المرض بطفح حويصلي مميز على قاعدة حمامية متوزعة في قطاع جلدي. يكون متوسط عدد CD4 في النوبة الأولى من النطاقي 350 خلية/مم3. قد يشمل الطفح عدة قطاعات جلدية وقد تحدث نوبات متكررة في المرضى الذين لديهم HIV متقدم. النطاقي المنتشر نادر. الهربس النطاقي بشكل عام أكثر امتداداً وله مدة أطول، ويوجد خطر عالي لتطور الإصابة بالألم العصبي تالٍ للهربس في المرضى المصابين بـHIV. يجب أن تُعطى جرعات عالية من

الأسكيلوفير أو مجانساته لجميع حالات المرض الفعّال. بغض النظر عن الوقت الذي بدأ فيه الطفح. ومن الصعب علاج الألم العصبي التالي للهربس. يجب أن نبدأ بالمواد المساعدة المسكنة مثل أمتريبتيلين amitriptyline وبريجابالين Pregabalin، في جميع المرضى الذين لديهم آلام مُطوَّلة. يملك الكابساسين capsaicin الموضعي فعالية متوسطة.

غرن كابوزي Kaposi sarcoma

غرن كابوزي KS هو ورم الخلايا المغزلية من منشأ لمفي بطاني. تنتج كل أشكال KS عن فيروس الهربس البشري 8 المنتقل جنسياً، والمعروف أيضاً بالهربس المرتبط بـKS.

يحدث KS في أربعة أنماط:

- KS التقليدي: نادر، وغير مؤلم ويقتصر على كبار السن من البحر الأبيض المتوسط أو الرجال اليهود.
- KS المتوّطن: يحدث في جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى، وهو أكثر عدوانية، يظهر بعمر أبكر من KS التقليدي ويصيب الرجال أكثر من النساء.
- KS في المرضى الموضوعين على مثبطات مناعة مثل مرضى الزرع، والذين يعانوا من انتشار المرض.
- KS المرتبط بالإيدز.

تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث في KS المرتبط بالإيدز في إفريقيا أقل بكثير مما هو عليه في KS المتوطنة، ولكن تبقى إصابة الذكور أكثر من الإناث، بالرغم من أن الانتشار المصلي لفيروس الهربس البشري 8 واحد في كلا الجنسين.

KS المرتبط بالإيدز متعدد المراكز. وتكون الآفة الجلدية المخاطية الباكرة بقعية ولذا يصعب تشخيصه. وتصبح لاحقاً الآفات حطاطية أو عقيدية، وقد تتقرح. تملك آفات KS لون أحمر بنفسجي (**الشكل 12.6**) لكن تصبح مفرطة التصبّغ خاصة في المرضى ذوي البشرة الداكنة. ومع تقدم المرض تصبح الآفات الجلدية أكثر عدداً وأكبر حجماً. تُشيع الوذمة اللمفية حيث تكون الأوعية اللمفية مرتشحة. ينتشر KS بشكل شائع إلى العقد اللمفية والأحشاء، خاصة إلى الرئتين والجهاز الهضمي. وقد يحدث المرض الحشوي بغياب الإصابة الجلدية المخاطية. قد تحدث أعراض B المكونة من حمى، وتعرّق ليلي ونقص وزن.

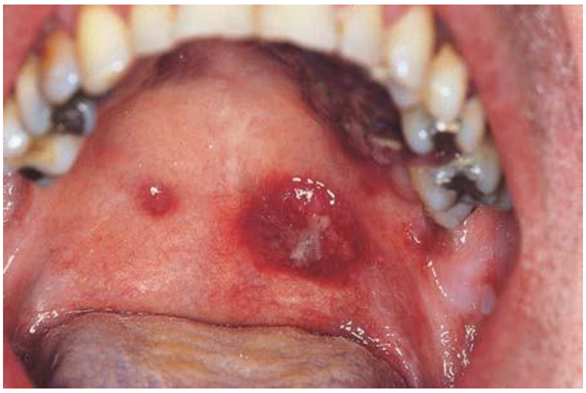
يستجيب KS لـART. يجب إعطاء العلاج الكيميائي للمرضى الذين تفشل لديهم الاستجابة على ART، أو يتم إعطاؤهَ مع ART إذا كان هناك ملامح إنذارية سيئة مثل الإصابة الحشوية، والوذمة، والآفات القرحية وأعراض B.

الورم الوعائي العصوي Bacillary angiomatosis

الورم الوعائي العصوي هو عدوى جرثومية تسببها البارتونيلا Bartonella henselae أو B. Quintana. تتراوح الآفات الجلدية من آفات حمراء بنفسجية سطحية مفردة تشبه KS أو الورم الحبيبي القيحي، إلى عقيدات أو لويحات متعددة تحت الجلد.تكون الآفات مؤلمة وقد تنزف أو تتقرح. قد ينتشر المرض ويسبب حمى واعتلال عقد لمفية وتضخم كبد. يوضع التشخيص عادةً بالخزعة من الأفة والتلوين بصبغة وارثِن ستاري الفضية Warthin-starry silver. يكون العلاج فعّال بالدوكسوسكلين والأزيثرومايسين.

الطفح الحطاطي الحاك Papular pruritic eruption

الطفح الحطاطي الحاك (مرض النتوءات الحمراء الحاكة) عبارة عن طفح جلدي، حاك بشدة، ويؤثر على الجذع والأطراف. ينتج عن رد فعل تحسسي للدغات الحشرات. وهو المظهر الجلدي الأكثر شيوعاً لـHIV في جنوب الصحراء الإفريقية الكبرى. وشائع في فرط التصبّغ التالي للالتهاب.



الشكل 12.6: **غرن كابوزي بالفم.** إن الفحص الكامل مهم للكشف عن إصابة المرض للحنك، والأمعاء، والحلق أو اللسان.

تكون القشرانيات السكرية الموضعية والمطريات ومضادات الهيستامين مفيدة والاستجابة متغيرة. رغم أن التدابير للحد من

لدغات الحشرات منطقية ولكن من الصعب تنفيذها في البيئات منخفضة الدخل.

الطفح الدوائي Drug rashes

يقال أن فرط الحساسية الجلدية للأدوية يحدث أكثر ب100 مرة في عدوى HIV. والطفح الجلدي الحطاطي الحمامي هو النوع الأكثر شيوعاً، ويكون متوسطاً. كل من السلفوناميدات ومثبطات الإنزيم الناسخ العكسي غير النكليوزيدية (NNRTIs، انظر أدناه) هي أكثر الأدوية ترافقاً مع الطفح الجلدي. تتضمن الملامح الشديدة والمهددة للحياة للطفح الجلدي الدوائي التقرحات (يُعرف باسم انحلال البشرة السمي عندما يؤثر على أكثر من 30% من مساحة السطح)، وإصابة الأغشية المخاطية (متلازمة ستيفن جونسن)، أو الإصابة الجهازية مع حمى أو خلل وظيفة الأعضاء (خاصة التهاب الكبد، وغالباً ما يتأخر أسبوع أو أسبوعين بعد تطور الطفح). ولأن السلفوناميدات مهمة في العلاج والوقاية من العدوى الانتهازية، غالباً ما تتم إقياءات التحدي أو إزالة التحسس لدى المرضى الذي عانوا سابقاً من الطفح، بشرط أن رد الفعل لم يكن مهدداً للحياة. وترد أدناه تفاصيل عن الطفح الجلدي الناجم عن ART.

حالات فموية Oral conditions

المبيضات المقاومة للآزول إذا كانت هناك كورسات متكررة من أدوية الآزول. داء المبيضات الغشائي الكاذب هو المظهر الأكثر شيوعاً، يظهر بلطخات بيضاء على الغشاء المخاطي للشدق ويمكن كشطها للكشف عن سطح خام أحمر. يُعدّ داء المبيضات الحمامي أكثَر صعوبة من الناحية التشخيصية ويتظاهر بغشاء مخاطي محمر ولسان لامع أملس. التهاب الشفة الزاوي Angular cheilitis بسبب المبيضات مظهر شائع. وعادة ما تكون مضادات الفطور الموضعية فعّالة. إن أقراص المص المضادة للفطور أكثر فعالية من المحاليل المضادة للفطور. يجب أن يُعطى علاج الآزول جهازياً، ويستخدم الفلوكونازول إذا فشل العلاج الموضعي أو إذا كان هناك أعراض مريئية. تتظاهر الطلاوة المشعرة البيضاء في الفم Oral hairy leukoplakia بلويحات بيضاء متموجة عمودياً على جانب اللسان وهي علامة واسمة ل HIV. عادة غير عرضية ويسببها EBV. القرحات الفموية شائعة. تحدث تقرحات الفم حلئية الشكل في العدوى الأولية. يؤثر الهربس البسيط على المنطقة الأنفية الشفوية ولكنه يسبب تقرحات في الفم. تشيع القرحة القلاعية البسيطة في الأمراض الباكرة. وتحدث القرحة القلاعية العملاقة في الأمراض المتقدمة. هذه الأنسجة المتخربة، مؤلمة، ونميزها عن قرحات الهربس البسيط وCMV بالخزعة. تستجيب للقشرانيات السكرية والART. قد تسبب عدد من الفطريات المتوطنة المنتشرة، مثل داء النوسجات، تقرحات في الفم، وترتبط بأعراض بنيوية. قد تحدث تقرحات الفم السطحية كجزء من متلازمة ستيفن جونسن، والتي تسببها عادة السلفوناميدات أو NNRTIs. يصيبKS الفم، وخاصة الحنك الصلب (انظر أعلاه والشكل 12.6). وترتبط الآفات العقدية بإنذار سيء. التهاب اللثة Gingivitis شائع جداً. نظافة الأسنان الجيدة وفحوصات الأسنان المنتظمة مهمة. يمكن ان يؤدي التهاب اللثة التقرحي الناخر الحاد والتهاب السمحاق إلى فقدان الأسنان، ويجب أن تعالج بكورس من المترانيدازول مع إحالة إلى طبيب الأسنان.

اضطرابات الأظافر nail disorders

العدوى الفطرية (فطار الأظافر) شائعة جداً، وغالباً ماتصيب أظافر عديدة. تلون الأظافر بالأزرق–الأسود شائع جداً وقد يكون بسبب HIV أو دواء زيدوفودين المضاد للفيروسات.

الأمراض المعدية المعوية Gastrointestinal disease

أمراض المريء Oesophageal disease

داء المبيضات المريئي (الشكل 12.7) هو السبب الأكثر شيوعاً للألم عند البلع (بلع مؤلم odynophagia)، وعسرة البلع والقلس. يظهر داء المبيضات الفموي المرافق في حوالي 70% من المرضى. يكون العلاج بالآزول الجهازي، مثل الفلوكونازول 200 ملغ يومياً لمدة 14 يوم، وعادةً مايكون شافياً ولكن النكس شائع (الإطار 12.11). يجب إجراء تنظير المري عند المرضى الذين لا تستجيبُ أعراض المري لديهم في الاستجابة للآزول. التقرح القلاعي الكبير وقرحات CMV هي

الأسباب الأكثر احتمالاً وتحتاج للتمييز عبر الخزعة. إن الهربس والتهاب المري أو KS تعدُّ مسؤولة عن الحالة أحياناً.

الإسهال Diarrhoea

الإسهال المزمن مشكلة شائعة جداً في المرضى الذين لديهم HIV متقدم، خاصة في المناطق التي لايوجد فيها مياه صالحة للشرب. وهو سبب رئيسي للهزال. يعتمد التشخيص التفريقي للإسهال على ما إذا كانت التظاهرات العرضية تالية لإصابة الأمعاء الدقيقة أم الغليظة (انظر الشكل 12.3). إن أعراض ومسببات الإسهال الحاد مماثلة لتلك الموجودة في المرضى غير المصابين بـHIV.

إسهال الأمعاء الغليظة *Large bowel diarrhea*

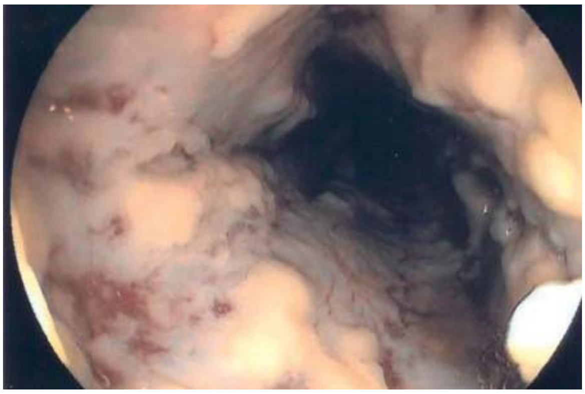
يحدث الإسهال الحاد الناجم عن الجراثيم المعوية المرضية مثل العطيفة، والشيغلا والسالمونيلا بشكل أكثر تواتراً عند الأشخاص غير المصابين بـHIV ويكون المرض أكثر شدة. يحدث تجرثم الدم بالسالمونيلا غير التيفية بشكل أكثر شيوعاً. يجب العناية بمرضى الإسهال الناجم عن المطثية العسيرة في حال كان هناك تعرّض سابق للصادات، كما هو حال المرضى في HIV العرضية. يتظاهر التهاب الكولون بـCMV بأعراض الأمعاء الغليظة المزمنة وحمى في المرضى الذين لديهم تعداد CD4 أقل من 100خلية/مم3. تظهر القرحة، في تنظير الكولون، وتتواجد في الجانب الأيسر من القولون. وتظهر الخزعة من القرحة مشتملات نموذجية تدعى "عين البومة "Owls-eye"

إسهال الأمعاء الدقيقة *Small bowel diarrhea*

قد ينتج الإسهال المزمن في الأمعاء الدقيقة عن اعتلال الأمعاء بفيروس HIV، لكن يجب أن يكون هذا التشخيص استبعادياً. يتظاهر عادة بإسهال مائي مزمن وهزال بدون حمى. إن العدوى بواحد من ثلاث كائنات وحيدة الخلية هي المسؤولة عن معظم الحالات: داء خفيات الأبواغ Cryptosporidiosis، داء مكرويات الأبواغ microsoridiosis، وداء متماثلات الأبواغ الكيسي cystoisosporiasis (المعروف سابقاً باسم متماثلات الأبواغ) (الإطار 12.12). جميع الكائنات الحية الثلاث هي طفيليات داخل الخلايا تغزو الخلايا المعوية. إذا لم يوضع التشخيص بالفحص المجهري للبراز على عينتين على الأقل، يجب إجراء خزعة من العفج (الشكل 12.8). مع ضرورة إجراء الفحص المجهري الالكتروني لأنواع مكرويات الأبواغ. حوالي 40% من المرضى الذين عانوا من عدوى بـMAC المنتشرة لديهم إسهال مائي. والحمى هي سمة بارزة لعدوى MAC، والتي تساعد على تمييزها عن داء خفيات الأبواغ وداء مكرويات الأبواغ وداء متماثلات الأبواغ الكيسي. يصيب السل المعوي منطقة اللفائفي ويتظاهر بحمى، ونقص وزن وإسهال، لكن نادراً مايكون غزيراً.

12.12 الأسباب الشائعة للإسهال المائي المزمن

	داء خفيات الأبواغ Cyptosporidiosis	مكرويات الأبواغ Microsporidiosis	داء متماثلات الأبواغ الكيسي Cystoisosporiasis(داء متماثلات الأبواغ سابقاً)
الكائن الحي	الأوالي	الفطور	الأوالي
الأنواع	خفية الأبواغ الصغيرة cryptosporidium parvum c. hominis	Enterozoon bieneusi راشنة الدماغ المعوية Encephalitozoon intestinalis	Cystoisospora belli
المضيف الحيواني	متعدد	متعدد	لايوجد
الانتشار	عالمي	عالمي	مداري
فحص البراز	صامد للحمض أثناء التلوين	تلوين ثلاثي الألوان تفاعل سلسلة البوليميراز	صامد للحمض أثناء التلوين
المعالجة النوعية	لا يوجد معالجة متفق عليها	ألبيندازول (لبعض الأنواع)	كوتريمكسازول



الشكل 12.7 داء المبيضات في المري. يظهر تنظير المري داء المبيضات الغشائي الكاذب.

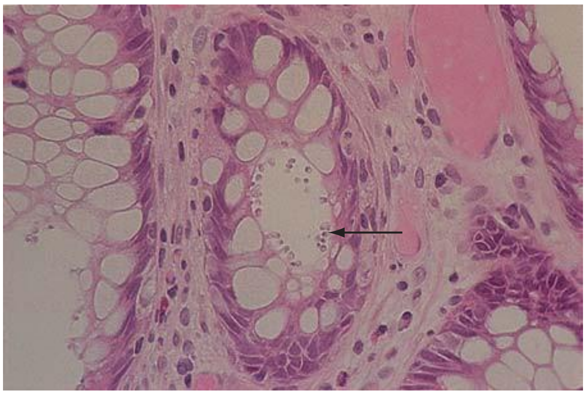
المرض الكبدي الصفراوي Hepatobiliary disease

التهاب الكبد الفيروسي المزمن chronic viral hepatitis

العدوى المرافقة بالتهاب الكبد الفيروسي B و/أو C (HBVو HCV) شائعة في الأشخاص المصابون ب HIV بسبب عوامل الخطر المشتركة لانتقال العدوى. تتغير القصة الطبيعية لكل من HBV و HCV حسب العدوى المرافقة لـHIV. ظهر مرض الكبد المزمن الناجم عن التهاب الكبد الفيروسي في عصر ART، كسبب رئيسي للمراضة والوفيات.

التهاب الكبد الفيروسي *B*

إن العدوى بفيروس التهاب الكبد B شائعة في مجموعات عديدة من الأشخاص المعرّضين لخطر الإصابة بـHIV: سكان البلدان المنخفضة والمتوسطة الدخل، واستخدام الحقن الدوائية، والناعور والمثليين MSM. تزيد العدوى المرافقة بـHIV من تفيرس الدم الناجم عن HBV، ويترافق بارتفاع قليل في ناقلات الأمين (يُفترض بسبب نقص المناعة)، ويزيد من خطر تليف الكبد وسرطان الخلية الكبدية. و العديد من مثبطات إنزيم النسخ العكسي للنكليوزيد (NRTIs: لاميفودين lamivudine، إيمترسيتابين emtricitabine، وتينوفوفير tenofovir) فعّالة ضد HBV. يجب التحرّي عن حالة HBV في جميع المرضى المصابين بـHIV. ويجب أخذ العلاج المضاد لـHBV في جميع المرضى الذين لديهم تنسخ HBV فعّال (HBeAg إيجابي أو HBV DNA>2000 IUlml) و/أو دليل على التهاب أو تليّف في خزعة الكبد.



الشكل 12.8 داء خفيات الأبواغ. قد تكون خزعة العفج ضرورية لإثبات داء خفيات الأبواغ أو مكرويات الأبواغ. يشير السهم إلى البيضة المتكيسة.

قد تترافق هجمة التهاب الكبد بتحسين الوظيفة المناعية بعد البدء بـART أو التوقف عن تناول مضادات الفيروس القهقري التي لها نشاط مضاد لالتهاب الكبد B. تزيد العدوى المرافقة بفيروس HBV من خطر الإصابة بالسمية الكبدية المضادة للفيروسات القهقرية.

التهاب الكبد الفيروسي *Hepatitis C*

إن عدوى فيروس التهاب الكبد C شائعة في مستخدمي الحقن الدوائية والناعور. تزيد العدوى بـHIV من الإصابة بفيروس HCV وتزيد من خطر الإصابة بتليّف الكبد وسرطان الخلية الكبدية. يُفضل تأجيل علاج التهاب الكبد C في المرضى الذين لديهم تعداد 200>CD4 خلية/مم^3 حتى تستقر على الـART. قد يترافق توهج التهاب الكبد كما هو الحال بالتهاب الكبد الفيروسي B مع تحسن الوظيفة المناعية بعد بدء العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، وهناك خطر متزايد للسمية الكبدية المضادة للفيروسات القهقرية. إن الاستجابة للعلاج المضاد لـHCV مماثلة لتلك التي تظهر في الأشخاص غير المصابين بـHIV، لكن هناك تفاعلات دوائية مهمة بين العديد من مضادات الفيروسات القهقرية ومثبطات إنزيم البروتياز الحديث لفيروس HCV.

اعتلال الأقنية الصفراوية بفيروس HIV HIV cholangiopathy

اعتلال الأقنية الصفراوية بفيروس HIV هو شكل من أشكال التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي، وقد يحدث في المرضى الذين لديهم كبت مناعي شديد. قد تحدث عدوى

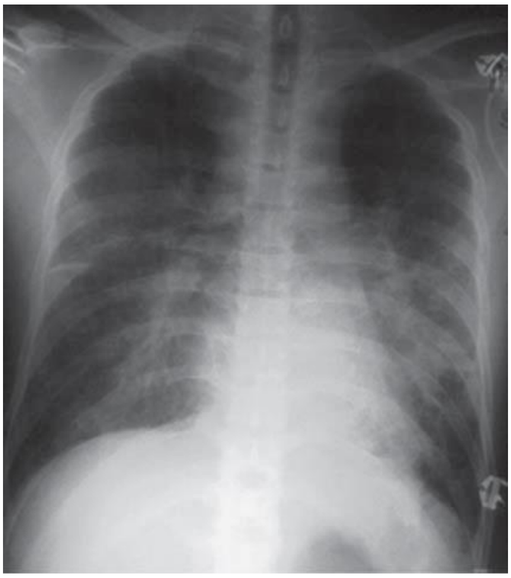
مرافقة بـCMV، وداء خفيات الأبواغ أو مكرويات الأبواغ، لكنه غير مؤكد إذا كانت هذه الكائنات تلعب دوراً في الإمراضية. التضيق الحليمي papillary stenosis شائع وقابل للكيّ عبر تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية عبر التنظير الباطني بالطريق الراجع (ERCP). مما يخفف الأعراض. التهاب المرارة اللاحصوي هو أحد المضاعفات الشائعة لاعتلال الأقنية الصفراوية. وقد يُحسن ART الحالة.

الأمراض التنفسية Resoiratory disease

المرض الرئوي شائع جداً وهو السبب الرئيسي لدخول المشفى. معظم المرضى المقبولين لأمراض تنفسية مصابين بالتهاب رئوي جرثومي، وسل رئوي أو pjp. pjp أكثر شيوعاً في البلدان ذات الدخل العالي، بينما السل أكثر شيوعاُ في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل. وترد أساليب للتشخيص التفريقي لجميع الحالات الثلاث في **الإطار 12.13**.

التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية pneumocystis jirovecii pneumonia

إنّ الزلة المترقية هي العرض النموذجي لذات الرئة بالمتكيس الرئوي (PJP) وتستمر لمدة أقل من 12 أسبوع، كما يشيعُ السعال الجاف والحمى. تظهر صورة الصدر بالأشعة السينية ارتشاح خلالي ثنائي الجانب ينتشر من المناطق النقيرية (**الشكل 12.9**) لكنها طبيعية في بداية المرض. يعد التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة أكثر حساسية من الأشعة السينية للصدر، وعادةً ما يظهر ارتشاح خلالي نموذجي منظر "الزجاج المغشّى ground-glass". قد تحدث القيلة الهوائية وقد تتمزق، وتسبب استرواح الصدر. يُشخّص بالتلون بالصبغة الفضية، أو PCR أو التألق المناعي لغُسالة القصبات الهوائية السنخية أو القشع المحرَّض (لاحظ أنه لا يجب إرسال القشع المنتج تلقائياً، لأن المردودية منخفضة). يشمل العلاج جرعات عالية من كوتريمكسازول، مع القشرانيات السكرية المساعدة الجهازية إذا كان المريض لديه نقص أكسجة (انظر **الإطار 12.11**).



الشكل 12.9 التهاب الرئة بالمتكيسة الرئوية: مظهر صورة الصدر الشعاعية النموذجية. لاحظ الارتشاح الخلالي ثنائي الجانب.

12.13 مقارنة التظاهرات لذات الرئة الجرثومية، وذات الرئة المتكيسة، والسل الرئوي

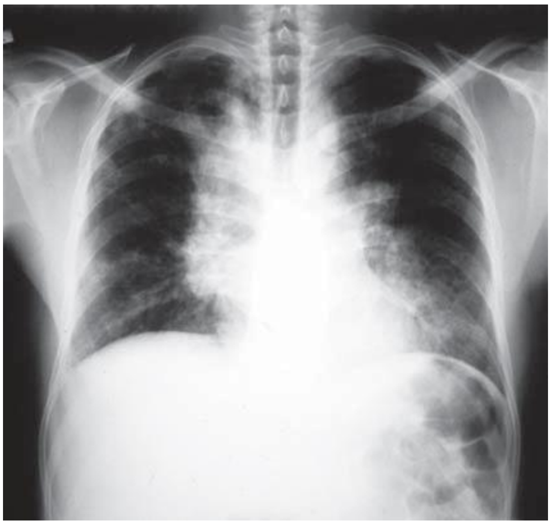
	ذات الرئة الجرثومية	ذات الرئة المتكيسة	السل الرئوي
المدة	حاد	تحت حاد	متغير
الزلة التنفسية	شائعة	مسيطرة	أحياناً
تعداد الكريات البيض	متزايد	طبيعي	متغير
صورة الصدر بالأشعة السينية			
الارتشاح	تصلد رئوي	خلالي	متغير
الارتشاح ثنائي الجانب	أحياناً	عادةً	شائع
الانصباب	أحياناً	لايوجد	شائع
العقد	نادراً	لايوجد	شائع
البروتين المتفاعل c CRP	متزايد بشكل واضح	متغير	متزايد

السل الرئوي Pulmonary tuberculosis

السل الرئوي هو السبب الأكثر شيوعاً للقبول في المشفى في البلدان ذات المعدل المرتفع للإصابة بالسل. يتظاهر السل الرئوي بشكل نموذجي في المرضى ذوي المناعة الضعيفة كما هو الحال في المرضى غير المصابين بـHIV، مع أمراض مزمنة وتجاويف رئوية قمية. هناك أربعة اختلافات مهمة في التظاهرات السريرية للسل الرئوي في المرضى الذين لديهم تعداد CD4 أقل من 200 خلية/مم3:

- يتطور مرض السل بسرعة، بأعراض حادة وتحت حادة. لذلك يحتاج إلى تشخيص وبدء علاج فوري. غالباً ما نبدأ بالعلاج قبل ظهور نتائج الزروع الجرثومية.

- يتبدل مظهر صورة الصدر الشعاعية حيث: نادراً ما نرى التجاويف، وعدم وجود الارتشاحات الرئوية في المناطق القمية، والانصباب الجنبي واعتلال العقد اللمفية النقيرية أو المنصفية شائع (**شكل 12.10**). وليس من غير الشائع أن نجد صورة صدر طبيعية عند المرضى العرضيين مع قشع إيجابي. ويمكن أن تؤدي هذه النتائج غير النموذجية إلى تأخر التشخيص أو تفويته.
- رغم إيجابية مسحة القشع ، في معظم مرضى السل البالغين غير المخموجين بـHIV فإنها سلبية في أكثر من نصف مرضى السل الرئوي المصابين بالإيدز. والسبب الرئيسي في ذلك هو عدم وجود تكهفات رئوية.
- بما في العديد من المرضى من السل المنتشر، والذي يظهر بشكله الدخني التقليدي في بعض المرضى وفي النسبة الباقية يظهر على شكل ارتشاحات رئوية مرافقة مع أعراض خارج رئوية. والموضع الأشيع للإصابة خارج الرئة هو غشاء الجنب والعقد اللمفية، لذا تكون العصيات المقاومة للحمض أكثر شيوعاً في الرشافة المأخوذة عبر إبرة عريضة من العقد اللمفية مقارنة مع إيجابيتها في القشع. كما يظهر بزل الجنب نضحة غنية باللمفاويات تقترح السل كسبب، ويتم تأكيد التشخيص عبر خزعة الجنب. يستجيب السل في مرض HIV بشكل جيد لكورس العلاج القصير.



الشكل 12.10:صورة صدر بالأشعة السينية للسل الرئوي في عدوى HIV المتقدمة. نلاحظ ارتشاح في المنطقة السفلية وضخامة العقد النقيرية والمنصفية في المريض ذي تعداد CD4 أقل من 200خلية/مم3.

ذات الرئة الجرثومية Bacterial pneumonia

يزداد معدل الإصابة بذات الرئة الجرثومية 100 ضعف بسبب ال HIV. وتزداد الشدة، واحتمال تجرثم الدم، وخطر ذات الرئة المتكررة، والوفيات مقارنة مع المرضى غير المصابين بـHIV. تشبه المسببات تلك الموجودة في ذات الرئة المكتسبة في المجتمع في المرضى غير المصابين بـHIV العقديات الرئوية هي السبب الأكثر شيوعاً، تليها المستدميات النزلية، والجراثيم المعوية مثل (الكلبيسلا الرئوية) والعنقوديات المذهبة. انتشار الجراثيم غير النموذجية في المرضى المصابين بـHIV والمصابين بذات الرئة مماثل لتلك الموجودة في عموم السكان. يشمل العلاج طيف من بيتا لاكتام مثل (سفترياكسين، وأموكسيسلين، وكلافولنات)، مع إضافة الماكروليدات إذا كانت ذات الرئة شديدة. وتشمل الجراثيم غير الشائعة والمسببة لذات الرئة، الزائفة الزنجارية، والنوكارديا (التي تحاكي مرض السل) و Rhodococcus equi (التي يمكن أن تسبب تجاويف رئوية).

أسباب متنوعة للارتشاحات الرئوية

قد تتظاهر المكورات الخفية الرئوية كأحد مكونات المرض المنتشر أو المحدود بالرئتين. تكون موجودات صورة الصدر الشعاعية متغيرة. تحدث المستخفيات الرئوية بشكل أقل شيوعاً في الأشخاص غير المصابين بـHIV. يعد الارتشاح اللطخي النمط الشعاعي الأكثر شيوعاً الذي يشاهد في الإصابة بـHIV، مترافقاً مع مناطق صغيرة من التجاويف تشبه السل، والإصابة الجنبية نادرة. تسبب الفطريات المتوطنة المنتشرة (داء النوسجات، والفطار الكرواني وداء تالاروميكوس talaromycosis) ارتشاح رئوي منشر، يحاكي مرض السل الدخني. ذات الرئة الخلالية اللمفاوية هي اضطراب مترقي ببطء، يسبب ارتشاح عقيدي شبكي منتشر. وناجم عن ارتشاح خلالي لمفاوي متعدد النسيلة حميد وهو جزء من متلازمة كثرة اللمفاويات الارتشاحية المنتشرة. قد يكون لدى المرض ملامح أخرى من DILS، ولاسيما تضخم الغدة النكفية. غالباً ماينتشر KS إلى الرئتين. تظهر صورة الصدر الشعاعية عقيدات كبيرة، وغير منتظمة، وأنماط

شبكية خطية وانصباب جنبي. ويشخص عبر تنظير القصبات.

أمراض العين والجهاز العصبي Nervous system and eye disease

عادة ما يشارك الجهاز العصبي المركزي والمحيطي في عدوى HIV، إما كنتيجة مباشرة للإصابة بـHIV أو بسبب الأمراض الانتهازية. تم شرح مقارنة التظاهرات الشائعة في **الشكل 12.11**.

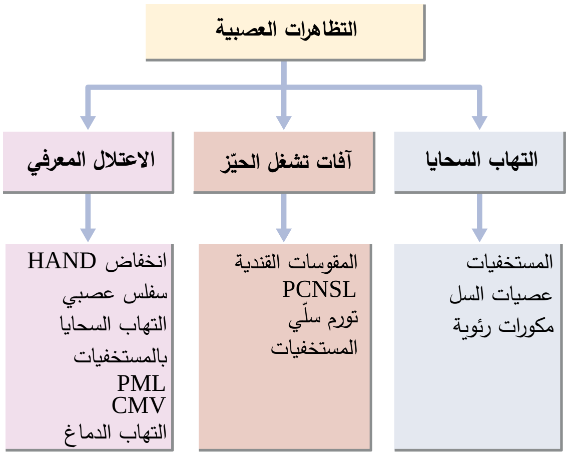
الاعتلال المعرفي Congnitive impairment

الأمراض العصبية المعرفية المرتبطة ب *HIV*

فيروس HIV فيروس عصبي ويغزو الجهاز العصبي باكراً خلال الإصابة. قد يحدث التهاب السحايا والدماغ عند انقلاب تفاعلية المصل. حوالي 50% من المصابين بـHIV لديهم اختبار عصبي نفسي غير طبيعي. يصف مصطلح الاضطراب العصبي المعرفي المرتبط ب HIV (HAND) مجموعة من الأمراض: الضعف العصبي المعرفي غير العرضي (وهو الأكثر شيوعاً)، والاضطراب العصبي المعرفي الصغير والخرف المرتبط بـHIV (يدعى أيضاً اعتلال الدماغ بفيروس HIV). تزداد نسبة المرضى الذين لديهم أعراض HAND مع انخفاض تعداد CD4. والخرف المرتبط بـHIV خرف تحت قشري يتميز بضعف الوظيفة التنفيذية، وتخلف الحركي النفسي وضعف الذاكرة. لايوجد اختبار تشخيصي لهذا المرض. يظهر التصوير المقطعي المحوسب ct أو الرنين المغناطيسي MRI ضموراً دماغياً منتشراً لا يتماشى مع العمر. ومن المهم استبعاد الاكتئاب، والتهاب السحايا بالمكورات العقدية والسفلس العصبي. يحسن العلاج بـART الخرف المرتبط بـHIV لكن غالباً ماتستمر الأشكال المتوسطة من HAND.

اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقي *Progressive multifocal leucoencephalopathy*

اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقي (PML) هو مرض مترقي يتظاهر باختلاجات تشبه السكتة الدماغية والاعتلال المعرفي.



الشكل 12.11 المظاهر والتشاخيص التفريقية للاضطرابات العصبية المرتبطة بـHIV. (CMV= الفيروس المضخم للخلايا، HAND= الأمراض العصبي المعرفية المرتبطة بـHIV، PCNSL= لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية، PML= اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقي).

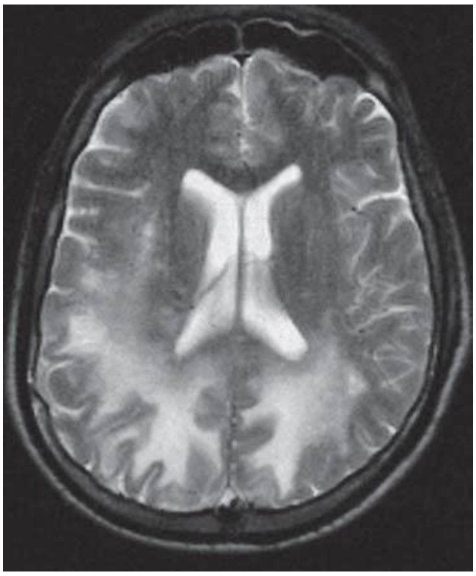
غالباً ما تتأثر الرؤية بسبب إصابة القشر القذالي. يحدث PML بسبب فيروس JC. يتم وضع التشخيص من خلال المظاهر المميزة في التصوير بالرنين المغناطيسي (**الشكل 12.12**) والتحقق من الحمض النووي DNA لفيروس JC في السائل الدماغي الشوكي (CSF) بواسطة تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR). لا يوجد علاج محدد ولا يزال الإنذار سيئاً على الرغم من العلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART.

التهاب الدماغ بفيروس *CMV*

يتظاهر باضطراب في السلوك وضعف الإدراك وانخفاض مستوى الوعي، وقد تظهر أيضاً علامات بؤرية. يُشخص بكشف DNA فيروس CMV في السائل الدماغي الشوكي. عادةً ما تكون الاستجابة للعلاج بمضادات CMV ضعيفة.

الآفات الشاغلة للحيّز

عادةً ما تتظاهر الآفات الشاغلة للحيز عند مرضى الإيدز خلال أيام إلى أسابيع. وتُعد المقوسة القندية toxoplasmosis السبب الأكثر شيوعاً. ونظراً لأن داء المقوّسات يستجيب للعلاج بسرعة، فيجب إجراء تجربة العلاج بمضادات المقوّسات لجميع المرضى الذين يُعانون من آفات في الحيز الدماغي، وذلك أثناء انتظار نتائج الاختبارات التشخيصية.



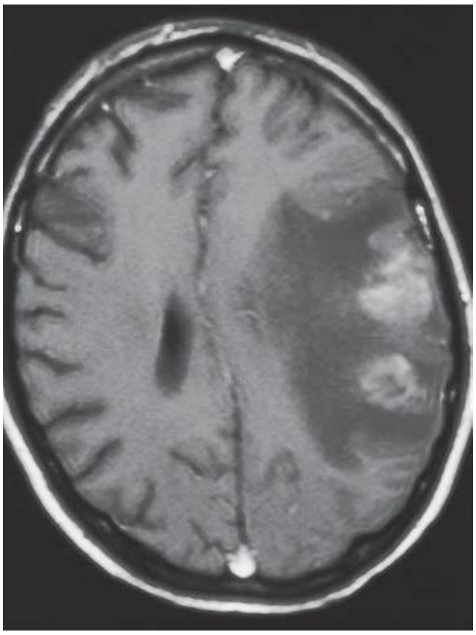
الشكل 12.12 اعتلال بيضاء الدماغ المترقي متعدد البؤر. تظهر آفات المادة البيضاء غير المعززة بدون الوذمة المحيطية.

داء المقوّسات الدماغي *Cerebral toxoplasmosis*

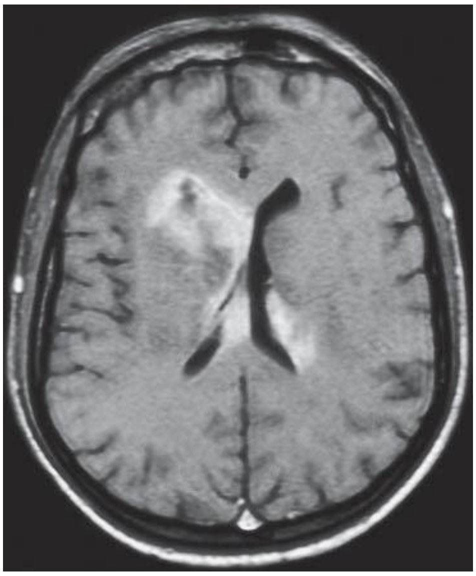
ينتج داء المقوّسات الدماغي عن إعادة تنشيط كيسات المقوّسة القندية المتبقية من عدوى سابقة، مما يؤدي لظهور آفات في الحيّز الدماغي. تشمل المظاهر المميزة في التصوير آفات شاغلة للحيّز ذات حلقة معززة بالتباين، ووذمة محيطة (الشكل 12.13). ويُعدّ وجود أضداد المقوسات في المصل دليلاً على تعرّضٍ سابق (أضداد الغلوبيولين المناعي G(Ig) إيجابية)، إنّ سلبية الاختبار المصلي تستبعد داء المقوّسات ولكن إيجابية الاختبار ليست نوعية. إنّ العلاج القياسي لداء المقوّسات هو سلفاديازين sulfadiazine مع بيريميثامين pyrimethamine بالإضافة إلى حمض الفولينيك folinic acid، وذلك لتقليل خطر تثبيط نقي العظم (انظر الإطار 12.11). ومع ذلك؛ فقد ثبت أن الكوتريموكسازول فعّال وأقل سُمّيّةً، كما أنه متوفر على نطاقٍ أوسع. كما أن حدوث استجابة للعلاج التجريبي يُعد أمراً مُشخّصاً عادةً، مع تحسّن سريري في غضون أسبوعٍ إلى أسبوعين وتقلّص الآفات في التصوير خلال 2–4 أسابيع. ويُجرى التشخيص التأكيدي عن طريق خزعة الدماغ، ولكنه نادراً ما يكون ضرورياً.

لمفوما الجهاز العصبي المركزي البدئية *Primary CNS lymphoma*

لمفوما الجهاز العصبي المركزي (PCNSLs) هي أورام لمفاوية عالية الدرجة من الخلايا B ومترافقة بعدوى EBV. ولها مظهر مميز على التصوير وهو عبارة عن آفة وحيدة محيطة بالبطين معززة بشكل متجانس ومحاطة بوذمة (الشكل 12.14). وإذا كان إجراء البزل القطني آمناً، فإن تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) الخاص بالحمض النووي DNA لفيروس EBV في CSF لديه حساسية ونوعية عالية لـPCNSL. تُعتبر خزعة الدماغ تأكيدية، ولكنها تنطوي على خطرٍ إمراضيّ وقد تكون



الشكل 12.13 داء المقوّسات الدماغي. تظهر آفات متعددة معززة للحلقة مع وذمة محيطة.



الشكل 12.14 لمفوما الجهاز العصبي المركزي. تظهر نموذجياً آفة معززة حول البطينات ذات وذمة متوسطة.

غير تشخيصية في ما يصل إلى ثلث الحالات، وإنذار الحالة سيء.

الورم السلي *Tuberculoma*

تشبه آفاته تلك المشاهدة في سياق داء المقوسات بالتصوير، باستثناء أن الوذمة تكون أقل وضوحاً وأن الآفات المنفردة تحدث بشكلٍ أكثر شيوعاً. كما قد يكون هناك دليل على مرض السل في مكانٍ آخر. وقد يظهر في السائل الدماغي الشوكي مظاهر تتماشى مع التهاب السحايا السلي. رغم كون العلاج وارد، إلا أن الاستجابة له بطيئة ويحدث توسُّع تناقضي للآفات.

السكتة (Stroke)

هناك نسبة أعلى للإصابة بالسكتة لدى مرضى HIV. يتم تسريع تصلب الشرايين بسبب وجود التهاب ناتج عن الاستجابة المناعية ل HIV، والتي لا يتم إخمادها بالكامل عن طريق العلاج المضاد للفيروسات القهقرية، و وجود عسر شحميات الدم الناجم عن بعض الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية. يمكن أن يتسبب اعتلال الأوعية بـ HIV، الذي يُعتقد أنه التهاب الأوعية، في حدوث السكتة. من المهم استبعاد التهاب السحايا السلي والزهري السحائي الوعائي عند جميع المرضى المصابين بالسكتة.

التهاب السحايا (Meningitis)

التهاب السحايا بالمستخفيات (*Cryptococcal meningitis*)

يعتبر Cryptococcus neoformans هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا لدى مرضى الإيدز. عادة ما يصاب المرضى بصداع وإقياء ونقص في مستوى الوعي. تصلب الرقبة موجود عند أقل من نصف المرضى. غالباً ما تكون كثرة خلايا CSF خفيفة أو حتى غائبة، كما تتباين تراكيز البروتين والغلوكوز. من المهم طلب اختبارات مستضد المكورات الخفية في CSF عند جميع مرضى HIV الذين يخضعون لبزل قطني، لأن هذا الاختبار له حساسية ونوعية عالية. يتم العلاج بالأمفوتريسين B (بالإضافة إلى الفلوسيتوزين إذا كان متاح) لمدة أسبوعين، يليه الفلوكونازول (انظر **الإطار 12.11**). يُعد ارتفاع الضغط داخل الجمجمة أمر شائع ويجب معالجته بالبزل القطني العلاجي المتكرر وإزالة CSF الكافي لتقليل الضغط إلى أقل من 20 سم ماء (يتردد معظم الخبراء في سحب أكثر من 30 مل في المرة الواحدة).

التهاب السحايا السلي (*Tuberculous meningitis*)

تتشابه تظاهرات وموجودات CSF في التهاب السحايا السلي مع تلك الموجودة عند المرضى غير المصابين بفيروس العوز المناعي البشري، باستثناء أن السل المرافق في مواقع أخرى هو أكثر شيوعاً في الإنتان بـ HIV.

مرض العصب المحيطي (Peripheral nerve disease)

تسبب عدوى HIV تنكس المحور العصبي، مما يؤدي إلى اعتلال عصبي محيطي حسي حركي عند حوالي ثلث مرضى الإيدز. تزداد الإصابة مع انخفاض تعداد CD4 وكبر السن وزيادة الطول. تسود الأعراض الحسية. يشمل العلاج العناية بالقدم والمواد المساعدة المسكنة والمخدرة. ART له تأثير ضئيل على وقف أو عكس العملية. يمكن أن يتسبب العلاج بـ stavudine و didanosine، اللذين تم التخلي عنهما إلى حد كبير الآن بسبب سميتهما، في حدوث اعتلال الأعصاب المحيطية الناجم عن الأدوية، والذي يكون عادةً أكثر إيلاماً وأسرع تقدماً من اعتلال الأعصاب بـ HIV.

اعتلال الأعصاب العديد المزيلة للميالين الالتهابي الحاد هو مظهر غير شائع، وعادة ما يحدث في العدوى الأولية. إنه يشبه متلازمة Guillain-Barré، فيما عدا أن كثرة خلايا CSF أكثر بروزاً. قد يحدث أيضاً التهاب العصب الأحادي، والذي يصيب بشكل شائع العصب الوجهي.

اعتلال النخاع واعتلال الجذور العصبية (Myelopathy and radiculopathy)

السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال النخاع في HIV هو ضغط الحبل الناتج عن التهاب الفقار السلي. يُلاحظ اعتلال النخاع الفجوي في المرض المتقدم وهو ناتج عن HIV. يتظاهر عادة بخزل سفلي مترقي ببطء مع عدم وجود مستوى حسي. يكون التصوير بالرنين المغناطيسي للعمود الفقري طبيعي ولكنه استقصاء مهم لاستبعاد الأسباب الأخرى. يعاني معظم

المرضى من الخرف المصاحب المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية.

يتظاهر اعتلال جذور الأعصاب بـ CMV بأرجل مؤلمة، خزل سفلي مترقي، خدر سرجي، غياب المنعكسات، وخلل وظيفة المعصرة. يُظهر CSF كثرة العدلات (وهو أمر غير معتاد بالنسبة للعدوى الفيروسية)، ويؤكد اكتشاف CMV DNA بواسطة PCR التشخيص. التعافي الوظيفي ضعيف على الرغم من العلاج بـ ganciclovir أو valganciclovir.

المرض النفسي (Psychiatric disease)

تُعدّ المراضة النفسية الكبيرة شائعة جداً وهي عامل خطر رئيسي لضعف الالتزام. الاكتئاب التفاعلي هو الاضطراب الأكثر شيوعاً. غالباً ما يكون التشخيص صعب، حيث يصاحب العديد من المرضى بـHAND مرافق. يُعدّ إدمان المخدرات شائعاً في العديد من مجموعات الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بـ HIV. يمكن لبعض الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية أن تسبب آثار نفسية ضارة.

اعتلال الشبكية (Retinopathy)

يتظاهر التهاب الشبكية بـ CMV بفقدان بصري غير مؤلم وتدريجي عند المرضى الذين لديهم تثبيط مناعي شديد. في تنظير القاع، يكون الجسم الزجاجي واضح. يُلاحظ النزف والنضحات في الشبكية، غالباً مع تغمد الأوعية ("التهاب الأوعية الدموية ذي الفرع المتجمد"). يبدأ المرض عادة من جانب واحد ولكن تحدث إصابة ثنائية تدريجية عند معظم المرضى غير المعالجين. عادة ما يكون التشخيص سريري، ولكن إذا كان هناك شك، فإن إثبات DNA CMV بواسطة PCR للسائل الزجاجي يُعدّ مشخصاً. العلاج بـ ganciclovir أو valganciclovir يوقف تطور المرض ولكن فقدان البصر لا يتعافى. قد يصاب بعض المرضى بالتهاب القزحية المناعي استجابةً للعلاج المضاد للفيروسات القهقرية، مع حدوث التهاب داخل العين ووذمة بقعية وساد يتطلب علاج فوري باستخدام الستيروئيدات الفموية وداخل العين لمنع المزيد من فقدان البصر. هناك ثلاث حالات أخرى قد تحاكي التهاب الشبكية بـ CMV: داء المقوسات العيني، والذي يتظاهر عادة بالتهاب الجسم الزجاجي والتهاب الشبكية دون نزف في الشبكية؛ واعتلال الشبكية بـ HIV، وهو اعتلال الأوعية الدقيقة الذي يتسبب في ظهور بقع من الصوف القطني لا تهدد البصر؛ والفيروس النطاقي الحماقي، والذي يمكن أن يسبب نخر شبكي خارجي سريع الترقي.

المرض الرثوي (Rheumatological disease)

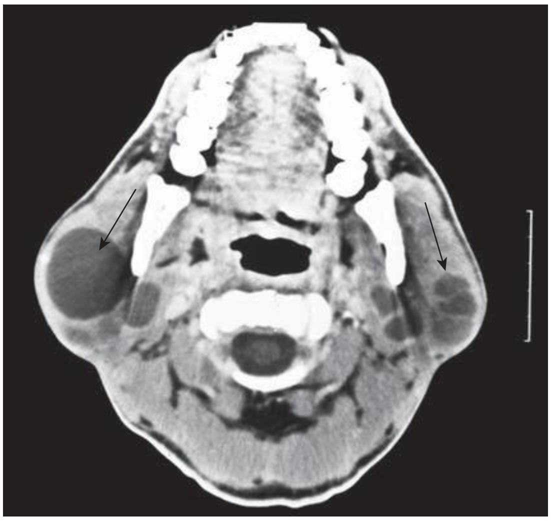
قد يؤدي خلل التنظيم المناعي المرتبط بـ HIV إلى تكوين أضداد ذاتية، عادة بعيار منخفض. يشيع التهاب المفاصل الخفيف والمتلازمة الشبيهة بالألم العضلي الليفي لدى الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشري.

التهاب المفاصل (Arthritis)

يمكن أن يسبب HIV التهاب المفاصل المصلي، والذي يشبه التهاب المفاصل الروماتوئيدي. قد يحدث أيضاً التهاب المفاصل قليل المفاصل الحميد. يكون التهاب المفاصل الارتكاسي أكثر حدة عند الإصابة بـ HIV.

متلازمة كثرة اللمفاويات الارتشاحية المنتشرة (Diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome)

متلازمة كثرة اللمفاويات الارتشاحية المنتشرة (DILS) هي اضطراب حميد يشمل الارتشاح اللمفاوي متعدد النسيلة باللمفاويات CD8 في الأنسجة، والذي له بعض السمات المشتركة مع متلازمة جوجرن. يترافق مع مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) -DRB1. يعاني معظم المرضى من كثرة اللمفاويات CD8. يتظاهر DILS عادة عند المرضى الذين يعانون من تثبيط مناعي خفيف. التظاهر الأكثر شيوعاً هو تضخم الغدة النكفية ثنائي الجانب. غالباً ما تكون الغدد ضخمة، مع وجود كيسات ظهارية لمفاوية في التشريح المرضي (الشكل 12.15). أعراض ال Sicca حالة التجفاف شائعة ولكنها عادةً ما تكون خفيفة. الالتهاب الرئوي الخلالي اللمفاوي هو أكثر المظاهر شيوعًا خارج الغدد اللعابية. قد يحدث تضخم عقد لمفية معمم، مع عقد أكبر من تلك المشاهدة في تضخم العقد اللمفية المعمم المستمر لفيروس نقص المناعة البشرية HIV. قد يحدث أيضًا التهاب كبد



الشكل 12.15 يُظهر التصوير المقطعي المحوسب للغدد النكفية كيسات متعددة (أسهم) في مريض مصاب بمتلازمة كثرة الليمفاويَّات الارتشاحية المنتشرة.

والتهاب عصب الأحادي والتهاب مفاصل عديد والتهاب عضلات متعدد. تستجيب المظاهر خارج الغدد اللعابية للستيروئيدات القشرية الجهازية عادةً. يمكن علاج تضخم الغدة النكفية عن طريق رشف الكيسات النكفية وتستيل (إدخالُ العِلاجَ قَطرةً قَطْرة) المادة المُصلِّبة لأسباب تجميلية، ويفضل تجنب الجراحة. قد يتراجع DILS على ART لكن الاستجابة متغيرة.

الشــــــذوذات الــــدمــــويــــة Haematological abnormalities

قد تحدث اضطرابات في جميع خطوط الخلايا الرئيسية الثلاثة في فيروس نقص المناعة البشرية. في المرض المتقدم، يكون تكوين الدم ضعيفًا بسبب التأثير المباشر لفيروس نقص المناعة البشرية والسيتوكينات. قد تحدث قلة الكريات الشاملة كنتيجة لفيروس نقص المناعة البشرية ولكن من المهم استبعاد الاضطراب الارتشاحي في نقي العظم، مثل العدوى المتفطرية أو الفطرية أو اللمفوما.

فقر الدم Anaemia

يُعتبر فقر الدم سوي الكريات سوي الصباغ شائعًا جدًا في حالات الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية المتقدم. قد تسبب الأمراض الانتهازية فقر الدم الناجم عن مرض مزمن (مثل السل) أو ارتشاح النقي (مثل MAC، السل، اللمفوما، الفطريات). فقر الدم هو أحد الآثار الضارة الشائعة للزيدوفودين zidovudine، والذي يسبب أيضًا كبر الكريات. يعد عدم تنسج الخلايا الحمراء نادرًا وقد يكون ناجمًا إما عن عدوى الفيروسة الصغيرة B19 parvovirus أو عن اللاميفودين lamivudine.

قلة العدلات Neutropenia

تحدث قلة العدلات المعزولة أحيانًا بسبب فيروس نقص المناعة البشرية ولكنها تحدث بشكل دائم تقريباً بسبب سمية الأدوية (مثل زيدوفودين zidovudine، كو تريموكسازول co-trimoxazole، جانسيكلوفير ganciclovir).

قلة الصفيحات Thrombocytopenia

قلة الصفيحات الخفيفة شائعة في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. كثيراً ما توجد قلة الصفيحات العابرة في العدوى الأولية. الاضطراب الأكثر شيوعًا الذي يسبب قلة الصفيحات الشديدة هو تخريب الصفيحات المناعي الذي يشبه فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب idiopathic thrombocytopenic purpura. والذي يستجيب للستيروئيدات القشرية أو الغلوبولين المناعي الوريدي، جنبًا إلى جنب مع ART. يجب تجنب استئصال الطحال إن أمكن لأنه يزيد من خطر الإصابة بالبكتيريا المحفظة. قلة الصفيحات الشديدة المترافقة مع فقر الدم الناجم عن اعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathic anaemia تحدث أيضًا في مرض يشبه فرفرية نقص الصفيحات الخُثارية، والذي يكون له إنذار أفضل وانتكاسات أقل من المرض التقليدي.

أمراض الكلى Renal disease

إصابة الكلى الحادة شائعة، تكون عادةً بسبب العدوى الحادة أو بسبب السمية الكلوية للأدوية (مثل تينوفوفير tenofovir، أمفوتيريسين ب amphotericin B) اعتلال الكلية المرتبط بفيروس نقص المناعة البشرية (HIVAN) هو أهم سبب لأمراض الكلى المزمنة (CKD) ويظهر بشكل متكرر في المرضى المنحدرين من أصل أفريقي وأولئك الذين لديهم تعداد منخفض من CD4. يكون التقدم إلى المرحلة النهائية من

المرض أسرع من معظم الأسباب الأخرى ل CKD، ويتم الحفاظ على حجم الكلى عادةً. يتظاهر HIVAN بالمتلازمة الكلائية أو CKD أو مزيج من الاثنين معاً. يمتلك علاج ART بعض التأثيرات في إبطاء تقدم HIVAN. تشمل أمراض الكلى الأخرى المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشري أمراض الكلى بالمعقد المناعي لفيروس نقص المناعة البشرية واعتلال الأوعية الدقيقة الخُثاري. مع التحسن العام في متوسط العمر المتوقع من ART، تُضاف حالات مثل الداء السكري وارتفاع ضغط الدم وأمراض الأوعية الدموية إلى عبء مرض الكلى المزمن CKD. نتائج زرع الكلى جيدة في المرضى الذين يخضعون ل ART.

أمراض القلب Cardiac disease

يشبه اعتلال عضلة القلب المرتبط بفيروس نقص المناعة البشري اعتلال عضلة القلب التوسعي مجهول السبب idiopathic dilated cardiomyopathy ولكنه يتطور بسرعة أكبر. قد يحسن ART قصور القلب ولكنه لا يعكس اعتلال عضلة القلب الثابت. مرض التامور بسبب الأمراض الانتهازية ليس مستبعداً. على الصعيد العالمي، والسبب الأكثر شيوعًا هو انصباب التامور السلي. التهاب التامور المُضيِّق السلي أقل شيوعًا في الأشخاص غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. قد يسبب KS واللمفوما انصباب التامور أيضاً. التهاب التامور الإنتاني، الذي يحدث عادةً بسبب العقدية الرئوية، غير شائع. يرتبط فيروس نقص المناعة البشري بزيادة خطر الإصابة باحتشاء عضلة القلب بسبب تصلب الشرايين المتسارع الناجم عن الحالة الالتهابية، والتي لا يتم قمعها بالكامل بواسطة ART، وبسبب عسر شحميات الدم الناجم عن بعض الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية.

السرطانات المرتبطة بفيروس نقص المناعة البشري HIV-related cancers

إنّ السرطانات المرتبطة بالإيدز هي KS (انظر أعلاه) وسرطان عنق الرحم ولمفوما لاهودجكن (NHL). قد يحدث NHL في أي تعداد ل CD4 ولكنه أكثر شيوعًا مع تعداد أقل من 200 خلية / مم^3. جميع NHLs تقريبًا هي أورام الخلايا البائية ومعظمها من المرحلة 3 أو 4. يمكن تحقيق معدلات هدأة طويلة الأمد مماثلة لتلك الموجودة في مرضى NHL غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية باستخدام ART والعلاج الكيميائي (بما في ذلك الريتوكسيماب rituximab المضاد أحادي النسيلة المضاد للخلايا B إذا كان الورم في الخلايا البائية). يزداد أيضًا معدل حدوث عدد من السرطانات الأخرى التي تسببها الفيروسات لدى الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية (**الإطار 12–14**). يجب إجراء الفحص الخلوي المنتظم لعنق الرحم والشرج عند الأشخاص الذين يمارسون الجنس الشرجي للكشف عن الآفات ما قبل الخبيثة، والتي يسهل علاجها. بشكل عام، فإن الإصابة بالسرطانات التي لا تسببها الفيروسات مماثلة لتلك التي تحدث في عموم السكان.

الوقاية من العداوى الانتهازية

أفضل طريقة للوقاية من العداوى الانتهازية هي تحسين تعداد CD4 باستخدام ART. ومع ذلك، تستمر العدوى بالحدوث في عصر ART حيث يستغرق تعداد CD4 وقتًا لتحسينه إذا بُدِئَ ب ART في المرضى الذين يعانون من كبت مناعي عميق، وغالبًا ما تكون إعادة تكوين المناعة باستخدام ART دون المستوى الأمثل، وقد ينخفض تعداد CD4 بسبب تطور مقاومة مضادة للفيروسات القهقرية.

12.14 نسبة الإصابة التقريبية للسرطانات المرتبطة بالفيروسات مقارنة بعموم السكان

السرطانات الفيروسية	نسبة الحدوث
المرتبطة بفيروس الهربس البشري 8	
ساركوما كابوزي	3600
المرتبطة بفيروس إبشتاين بار	
لمفوما لاهودجكن	80
لمفوما هودجكن	10
المرتبطة بفيروس الورم الحليميّ البشري	
سرطان عنق الرحم	6
السرطان الفرجيّ	6
السرطان الشرجي	30
السرطان القضيبيّ	4
المرتبطة بفيروس التهاب الكبد B/C	
سرطانة الخلايا الكبدية	5

منع التعرُّض Preventing exposure

أفضل طريقة لتجنب العدوى هي منع التعرُّض للعامل المعدي. هذا ممكن فقط لبعض العداوى الانتهازية. علاوة على ذلك، تحدث العديد من حالات العداوى الانتهازية بعد إعادة تنشيط العدوى الكامنة / الهاجعة بعد التعرُّض المسبق؛ ومن الأمثلة على ذلك فيروس الهربس البسيط، والنُطاق (الهربس النطاقيّ)، والفيروس المضخم للخلايا CMV، وداء المقوسات، وداء المستخفيات، والداء الفطري المتوطن.

المياه الصالحة للشرب والغذاء Safe water and food

قد يكون داء خفيات الأبواغ وداء مكرويات الأبواغ microsporidiosis وداء متماثلات البوائغ منقولاً بالمياه. في حالة عدم توفر المياه الصالحة للشرب، يجب غلي الماء قبل الشرب. الأمراض التي تنقلها الأغذية مهمة أيضًا في الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري، ولا سيما أنواع السالمونيلا. يرتبط التعرُّض للمقوسات بتناول اللحوم النيئة أو غير المطبوخة جيدًا. يحتاج الأشخاص المصابون بفيروس نقص المناعة البشري إلى إطلاعهم على النظافة الغذائية وأهمية اللحوم المطبوخة بشكل كافٍ.

السل Tuberculosis

من المهم الوقاية من التعرُّض للسل عند وجود حالة معدية في الأسرة والعيادات والمستشفيات. تقلل التهوية المناسبة والأقنعة وإجراءات السعال الآمنة من خطر التعرُّض.

مكافحة ناقلات الملاريا Malaria vector control

يجب على جميع الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية الذين يعيشون في المناطق الموبوءة بالملاريا ممارسة مكافحة النواقل، حيث تحدث الملاريا بشكل متكرر وتكون أكثر حدة في الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية. الطريقة الأكثر فعالية من حيث التكلفة لتحقيق ذلك هي استخدام ناموسيات السرير المشربة بمبيدات الحشرات. يجب أيضًا تنفيذ طرق أخرى لمكافحة ناقلات الأمراض تعود بالفائدة على المجتمع، مثل تقليل مستويات المياه الراكدة والرش بالمبيدات الحشرية ومبيدات اليرقات.

الجنس الآمن Safer sex

يجب على الأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشري ممارسة الجنس الآمن من أجل الحد من انتقال فيروس نقص المناعة البشري. حتى إذا كان شركاؤهم مصابين بفيروس نقص المناعة البشري، يجب استخدام الواقي الذكري، حيث يمكن أن تنتقل طفرات فيروس نقص المناعة البشري التي طورت مقاومة للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية. الجنس الآمن سيقلل أيضًا من خطر الإصابة بفيروس الهربس البسيط وفيروس الهربس البشري 8.

الحيوانات الأليفة Pets

يمكن الحصول على المقوَّسة القنديَّة Toxoplasma gondii من القطط الصغيرة أو فضلات القطط، ويجب على الأشخاص المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية تجنب التعامل معها أيضًا. يمكن أن ينتقل داء خفيات الأبواغ من الحيوانات، وينبغي نصح المرضى بغسل أيديهم بعد التعامل مع الحيوانات.

الوقاية الكيميائية Chemoprophylaxis

الوقاية الكيميائية هي استخدام العوامل المضادة للميكروبات للوقاية من العدوى. يتم استخدام الوقاية الأولية لمنع العداوى الانتهازية التي لم تحدث بعد. يتم استخدام العلاج الوقائي الثانوي لمنع تكرار العداوى الانتهازية لأن العديد منها قد يتكرر بعد استجابة أولية للعلاج (انظر **الإطار 12.11**). يمكن إيقاف العلاج الوقائي الثانوي عندما تؤدي ART إلى إعادة تكوين المناعة، مع زيادة تعداد CD4 إلى أكثر من 200 خلية / مم^3، ولكن بالنسبة لـ CMV و MAC، يمكن إيقاف العلاج الوقائي إذا ازداد تعداد خلايا CD4 إلى أكثر من 100 خلية / مم^3.

الوقاية الأولية بواسطة الكوتريموكسازول Co-trimoxazole primary prophylaxis

يقلل الكوتريموكسازول من حدوث عدد من العداوى الانتهازية (**الإطار 12.15**)، مما يؤدي إلى انخفاض معدلات الاستشفاء والوفيات. مؤشرات بدء الكوتريموكسازول هي إما دليل سريري على كبت المناعة (المراحل السريرية لمنظمة الصحة العالمية 3 أو 4) أو دليل مختبري لكبت المناعة (عدد CD4 أقل من

12.15 تقليل العداوى الانتهازية بواسطة الكوتريموكسازول

- الالتهاب الرئوي بالمتكيسة الرئوية الجيروفيزية
- داء المقوَّسات الدماغي
- الالتهاب الرئوي الجرثومي
- تجرثم الدم
- داء متماثلات البوائغ
- الملاريا

200 خلية / مم^3). في البلدان منخفضة الدخل حيث تنتشر الملاريا و / أو العداوى البكتيرية الشديدة بشكل كبير، توصي منظمة الصحة العالمية بالبدء بالكوتريموكسازول بغض النظر عن تعداد CD4 أو المرحلة السريرية. الجرعة الموصى بها من الكوتريموكسازول هي 960 ملغ يوميًا، لكن التجارب أظهرت أن نصف هذه الجرعة فعالة وقد تترافق مع سمية أقل. يمكن إيقاف العلاج الوقائي بالكوتريموكسازول عندما يزيد تعداد CD4 إلى أكثر من 200 خلية / مم^3 على ART، باستثناء البلدان منخفضة الدخل حيث يجب أن تستمر مدى الحياة. الوقاية باستخدام الكوتريموكسازول جيدة التحمل. التأثير الجانبي الأكثر شيوعًا هو فرط التحسس، مما يسبب طفحاً بقعياً حطاطياً. إذا توقف العلاج، يجب محاولة إزالة التحسس أو إعادة المعالجة تحت غطاء مضاد للهستامين، إلا إذا كان الطفح الجلدي مصحوبًا بأعراض جهازية أو إصابة الغشاء المخاطي. يمكن أن تتسبب الجرعات الوقائية من الكوتريموكسازول أيضًا في قلة العدلات، ولكن هذا نادر جدًا ولا يلزم إجراء مراقبة روتينية لتعداد الدم. إذا كان المريض غير قادر على تحمل الكوتريموكسازول، فيجب استبداله بالدابسون dapsone 100 ملغ يومياً. حيث أن الدابسون له نفس الفعالية في تقليل حدوث *P. jirovecii* الرئوية، إلا أن تأثيره ضئيل أو معدوم في الحد من العدوى الانتهازية التي يمنعها الكوتريموكسازول.

العلاج الوقائي من السل **Tuberculosis preventive therapy**

أظهرت التجارب التي أُجريت على مرضى لا يخضعون للعلاج بمضادات الفيروسات القهقرية ART أن العلاج الوقائي سواءً بالإيزونيازيد isoniazid أو بمزيج من الإيزونيازيد والريفاميسين rifamycins يُقلل من خطر الإصابة بالسل فقط لدى المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشري المكتسب HIV مع إيجابية اختبار السلين الجلدي. يُعتبر التصلب induration بمقدار 5 ملم أو أكثر في اختبار مانتو إيجابياً، وذلك في حالة الإصابة بفيروس HIV. وتُشيرُ الدلائل الحديثة إلى أنّ اختبار السلين ليس ذا فائدة لدى المرضى الذين بدؤوا بـART أو الموضوعين على ART في إجراءات الوقاية من السل.

لا يوجد تعداد CD4 أو عتبة سريرية لبدء أو إيقاف لعلاج الوقائي من السل. من المهم استبعاد الإصابة بالسل الفعال قبل بدء العلاج الوقائي، وقد ثبت أن فحص الأعراض كافٍ لتحقيق ذلك (**إطار 12.16**). إنّ المدة المعتادة للعلاج الوقائي بالإيزونيازيد هي 6 أشهر، ولكنها لا تقلل من خطر الإصابة بالسل على المدى الطويل. كما ثبت أن إعطاء الإيزونيازيد لمدة 36 شهراً أكثر فاعلية في الأشخاص الذين لديهم اختبار السلين إيجابي. وثبت أن إعطاء مزيج من الريفامبيسين أو ريفابنتين مع إيزونيازيد لمدة 12 أسبوعاً، هو إجراء فعّال على الأقل كفعالية 6–12 شهراً من الإيزونيازيد.

الوقاية من معقّد المتفطرة الطيرية ***Mycobacterium avium* complex prophylaxis**

يوصى في البلدان ذات الدخل المرتفع باستخدام الماكروليد macrolide (أزيثرومايسين أو كلاريثرومايسين) لمنع MAC في المرضى الذين لديهم تعداد CD4 أقل من 50 خلية/مم^3، والذي يمكن إيقافه بمجرد ارتفاع تعداد CD4 إلى أكثر من 100 خلية/مم^3 عبر العلاج ب ART. إنّ MAC ليس شائعاً في البلدان منخفضة ومتوسطة الدخل، وبالتالي لا يوجد ما يبرر الوقاية الأولية.

الوقاية من داء المستخفيات **Preventing cryptococcosis**

يجب إجراء اختبار مستضد المكورات الخفية في مصل المرضى الذين لديهم تعداد CD4 أقل من 100 خلية/مم^3. وإذا كان إيجابياً فيجب البدء بالعلاج الوقائي بالفلوكونازول fluconazole.

12.16 فحص أعراض السل قبل العلاج الوقائي بالإيزونيازيد

يجب ألا يتواجد:

- سعال نشط
- تعرّق ليلي
- فقدان وزن
- حمى

التمنيع

هنالك مشاكل كبيرة مرتبطة بالتطعيم ضد عدوى HIV. أولاً، التطعيم بالكائنات الحية ممنوع لدى مرضى الكبت المناعي الشديد، لأن ذلك قد يؤدي للإصابة بهذه الكائنات المُضعفَة. ثانياً، ضعف الاستجابات المناعية للتطعيم لدى المرضى المصابين بفيروس HIV. إذا كان تعداد خلايا CD4 أقل من 200 خلية/مم^3، فإن الاستجابات المناعية للتطعيم ستكون ضعيفةً جداً. لذا يُفضل الانتظار حتى يزداد تعداد CD4 إلى أكثر من 200 خلية/مم^3 علىART قبل إعطاء التطعيم، وذلك ضروري عند استخدام لقاحات الفيروسات الحية. كما يجب إعطاء جميع المرضى لقاح المكورات الرئوية المقترن، والتطعيم السنوي ضد الانفلونزا. ويجب إعطاء لقاح التهاب الكبد البائي لمن ليس لديه مناعة. ويوصى أيضاً باللقاحات الإضافية التالية في المملكة المتحدة:

- *التهاب الكبد A*: لمن لديهم خطر مرتفع.
- *الفيروس الحليمي البشري*: الأشخاص الذين أعمارهم >40 سنة.
- *الحصبة والنُّكاف والحصبة الألمانية (MMR)*: عند أولئك الذين لديهم مصل سلبي للحصبة.
- *المكورة السحائية*: الذين أعمارهم >25 سنة والذين يُعانون من انعدام الطحال أو نقص المتممات أثناء تفشي المرض.
- *لقاح الخناق/ الكزاز/ السعال الديكي اللاخلوي (dTaP)/ لقاح شلل الأطفال المعطّل (IPV)*: تلبية الاستطبابات العامة.
- *الحُماق*: وذلك في حال سلبية المصل، أما الذين لديهم مصل إيجابي فيجب إعطاؤهم لقاح الهربس النطاقي shingles.

يُمنع استخدام عصيات كالميت غيران (BCG) في جميع المصابين بـHIV.

العلاج المضاد للفيروسات

لقد حوّلت المعالجة ART فيروس الإيدز HIV من مرض متفاقم ذو نتائج مميتة إلى مرض مزمن يمكن التحكم به، مع متوسط عمر متوقّع شبه طبيعي. تهدف ART إلى:

- تقليل الحمل الفيروسي إلى مستوى غير قابل للكشف لأطول فترة ممكنة.
- رفع تعداد CD4 إلى أكثر من 200 خلية/مم^3 بحيث يكون من غير المحتمل الإصابة بمرض شديد مترافق بفيروس الإيدز.
- تحسين كمية ونوعية الحياة، بدون سُمّية دوائية غير مقبولة.
- التقليل من سراية فيروس HIV.

تم التخلي إلى حدٍّ كبير عن العديد من الأدوية المضادة للفيروسات القهقرية التي كانت تستخدم في البداية بسبب السُّمّية أو ضعف الفعالية. تم عرض الأدوية الموصى باستخدامها حالياً في الإطار 12.17، وأهدافها في دورة حياة فيروس الإيدز في الشكل 12.1.

اختيار نظم مضادات الفيروسات القهقرية Selecting antiretroviral regimens

إنّ نظم العلاج القياسية لمضادات الفيروسات القهقرية عبارة عن نوعين من NRTIs مع NNRTI أو مثبط البروتياز (PI) أو مثبط Integrase. عادةً ما تكون مجموعات NRTI المزدوجة عبارة عن إمتريسيتابين emtricitabine أو لاميفودين lamivudine (لديهما نفس آلية العمل لذا لا يتم دمجهما أبداً)، بالإضافة إلى أباكافير abacavir أو تينوفوفير tenofovir أو زيدوفودين zidovudine. من الممكن بناء نظم علاجية فعّالة بدون NRTIs إذا كان هناك عدم تحمّل أو مقاومة لـNRTIs. يجب أن تُعطى PIs دائماً مع ritonavir، التي هي في حد ذاتها سامّة في الجرعات العلاجية.

12.17 الأدوية المضادة للفيروسات شائعة الاستخدام

الأصناف	الأدوية
مثبطات النسخ العكسي للنيوكليوزيد (NRTIs)	أباكافير وإمتريسيتابين ولاميفودين وتينوفوفير وزيدوفودين*
مثبطات النسخ العكسي غير النوكليوزيدية (NNRTIs)	Efavirenz* و rilpivirine (فقط عندما يكون الحمل الفيروسي أقل من 100,000)
مثبطات البروتياز (PIs)	أتازانافير Atazanavir ودارونافير darunavir ولوبينافير* lopinavir
مثبطات الإنتغراز	raltegravir و dolutegravir و elvitegravir
مثبطات المستقبلات الكيميائية	Maraviroc

*لم تُعد تستخدم هذه الأدوية كخط أول في البلدان ذات الدخل المرتفع وذلك بسبب سُمّيّتها.

معايير الشروع بالعلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART

توصي الدلائل الإرشادية الآن بالبدء بالعلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART في جميع الناس المثبت إصابتهم بفيروس HIV، دون النظر لتعداد CD4 أو الحالة السريرية، الابتداء المبكر لل ART، بالمقارنة مع الإستراتيجية السابقة في تأجيل العلاج المضاد ART حتى الوصول لعتبة CD4 أو أحداث المرض السريري، أظهرت مسبقا التقليل من المراضة والوفيات، وله فائدة إضافية بتقليل خطر العدوى.

إنه نادراً ما يكون من الضروري البدء بالعلاج ART حالا، بعض الإستشارات مطلوبة لتبصرة المريض بالحاجة للعلاج المضاد ART مدى الحياة، للتأكيد على أهمية الإمتثال ولصوغ خطة العلاج الشخصية. كشف حالة مرض الإيدز، الانضمام لمجموعات الدعم والتشجيع على استخدام العلاج الداعم المعين بشكل شخصي، حيث أظهر هذا تحسن الإمتثال. الإعتراف وتدبير الإكتئاب وسبب الظلم هو في غاية الأهمية.

في المرضى الذين يعانون من الأخماج الإنتهازية الكبيرة، يجب البدء بالعلاج عموما ضمن الأسبوعين، مع استثنائين مهمين: في التهاب السحايا بالمستخفيات، العلاج ART يجب أن يؤجل لمدة 5 أسابيع، حيث الابتداء المبكر يزيد خطر الموت؛ وفي التدرن العلاج يجب أن يؤخر لمدة 8 أسابيع (عدا عندما يكون تعداد CD4< 50 cells/mm3) حيث البدء بالعلاج المبكر يزيد خطر الإصابة بمتلازمة الانتشاء الالتهابي المناعي (انظر أدناه).

نجاعة المراقبة

أهم معيار لفعالية ART هي قياس الحمل الفيروسي، القيمة القاعدية للحمل الفيروسي يجب أن تقاس قبل البدء بالعلاج. ويعاد القياس 4 أسابيع بعد العلاج، وعندها يجب أن تنخفض على الأقل لمعشار القيمة القاعدية، والحمل الفيروسي يجب أن يكبت بعد 6 أشهر، وحالما يكبت الحمل الفيروسي، العلاج يجب أن يعاد كل 6 أشهر. ويعرف فشل العلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART عندما نتمكن من قياس الحمل الفيروسي بعد الكبت. في معظم الدلائل الإرشادية، عتبة الحمل الفيروسي عادة تحدد الفشل الفيروسي فمثلا: أكثر من 200 (المملكة المتحدة) أو أكثر من 1000 copies/mL (منظمة الصحة العالمية). العلاج الداعم يجب أن يعزز عند اكتشاف الفشل الفيروسي، ويجب أن يعاد القياس لتأكيد الفشل الفيروسي وذلك قبل الانتقال إلى برنامج العلاج ART الجديد.

يجب أن يراقب تعداد CD4 كل 6 أشهر جنباً إلى جنب مع الحمل الفيروسي، لكن يوجد هناك نقطة فيما يخص إعادة تعداد CD4 بالنسبة للمرضى الذين حافظوا على الكبت الفيروسي والذين لديهم تعداد CD4> 350 cells/mm3، يتميز تعداد CD4 بأنه يزداد بمقدار 100-150 cells/mm3. وحوالي 80 cells/mm3 في العام إلى أن يصل إلى المجال المرجعي. شريطة أن يكبت الحمل الفيروسي، وعلى كل حال فإن استجابة CD4 متباينة بشكل كبير، ففي حوالي 15–30% من المرضى لا يزداد تعداد CD4 بالرغم من الكبت الفيروسي، وبنسبة مشابهة من المرضى فإن استجابة CD4 تكون جيدة بالرغم من وجود الفشل الفيروسي. إذا توقف العلاج ART فإن قيمة CD4 ستهبط إلى القيمة المرجعية المسجلة قبل البدء بالعلاج ART.

مقاومة العلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART

يكون الانتساخ العكسي معطل، مما يولد عدداً هائلاً من الطفرات، إذا كبت الحمل الفيروسي على العلاج بـART، فالانتساخ الفيروسي سيكون مكبوت والمقاومة للطفرات لن تكون انتقائية. إذا أخذ العلاج ART وكان هناك عملية انتساخ جارية، فإما أن تحصل مقاومة للطفرات أو يكون هناك التصاق دون المثالي، فالطفرات تمنح مقاومة لجراعات العلاج ART المنتقاة. جرعات ART تختلف في قابليتها لانتقاء الطفرات المقاومة. بعض الجرعات (مثل: emtricitabine, lamivudine, efaviren) لها حائل جيني منخفض للمقاومة، الانتقاء السريع لطفرة مفردة تمنح مستوى عالي من المقاومة.

PIs and some NRTIs مثل: zidovudine تختار لمقاومة الطفرات ببطء ومقاومة الطفرات المتعددة غالباً تحتاج إلى التراكم قبل أن تفقد نجاعة الدواء، المرضى الذين يطورون مقاومة للدواء المضاد للفيروسات القهقرية ART قد تنتقل المقاومة من فيروس لآخر إلى أن يصبح لديهم فشل سريري تدريجياً.

تقيم مقاومة مضادات الفيروسات القهقرية من خلال تسلسل الجينات الفيروسية لاكتشاف الطفرات المعروفة بأنها تسبب مقاومة، المرضى يجب أن يأخذوا الدواء ART عندما يتموا الاختبارات، من ناحية أخرى؛ سيسيطر نمط الفيروسات البري وطفرات المقاومة لن تكتشف. المقاومة في طليعة الدنا الفيروسية محفوظة في خلايا CD4 الكامنة وسوف تعيد الظهور بسرعة عند إعادة التعرض للفيروس القهقري، في المناطق حيث اختبارات المقاومة متاحة، فإنه موصى بها كخطوة أولية "لاكتشاف المقاومة الأولية" وفي كل فشل فيروسي مثبت. لكي ننتقي أكثر علاج مناسب من ART في التدبير الجديد.

مضاعفات العلاج ART

متلازمة الاستنشاء الالتهابي المناعي

متلازمة الاستنشاء الالتهابي المناعي IRIS شائعة كاختلاط مبكر للعلاج ART، خصوصا في المرضى الذين بدأوا العلاج مع تعداد CD4 أقل من 50 cells/mm3. متلازمة الاستنشاء الالتهابي المناعي IRIS تتجلى بتدهور عجائبي في مرض الكائنات الانتهازية (تتضمن الانتانات اللتي تأتي كاستجابة للعلاج الملائم) أو لكشف القناع عن الأخماج الجديدة. المظهر السريري للمتلازمة IRIS تحدث كاستجابة مناعية مبالغ بها، مع ملامح التهابية واضحة. على سبيل المثال: المرضى الذين لديهم التهاب شبكية بالفيروس المضخم CMV والذين يحصل لديهم متلازمة الاستنشاء الالتهابي يطورون التهاب العنبية؛ تحدث هالات التهابية حول آفات ساركوما كابوزي. تعد أحداث السل التناقضي شائعة ولكن من المهم استبعاد المقاومة متعددة الأدوية، حيث تكون مسؤولة عن التدهور. ترتبط متلازمة الاستنشاء الالتهابي المناعي IRIS بنسبة وفيات 5% ولكن تكون النسبة أعلى عندما تختلط مع أخماج الجهاز العصبي المركزي.

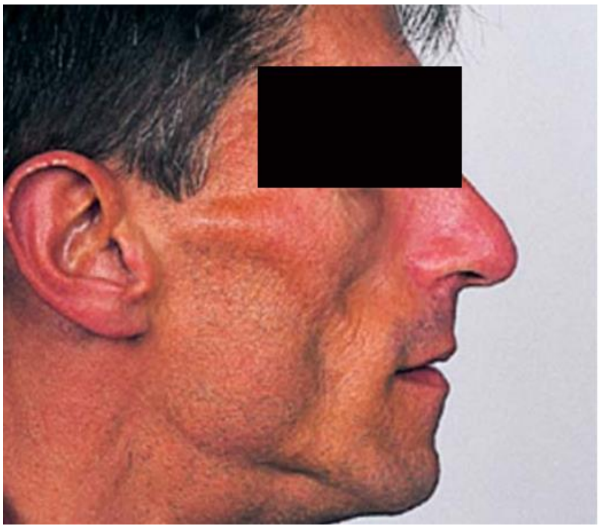
تدبير متلازمة الإستنشاء الإلتهابي المناعي هي الاستمرار بالأدوية المضادة للفيروسات القهقرية ART لضمان علاج الداء الانتهازي بشكل كافي. والعلاج العرضي ذو فائدة، تستعمل القشرانيات السكرية للعلاج في التظاهرات الأكثر شدة من IRIS ولكنها يجب ألا تعطى لمرضى ساركوما كابوزي وهذا قد يكون نتيجة التدهور السريع لآفات ساركوما كابوزي.

الحثل الشحمي

الاستخدام الطويل الأمد للأدوية المضادة للفيروسات القهقرية مرتبط بإحداث تغيرات في توزع الشحم في الجسم تدعى الحثل الشحمي، والتي يمكن أن تحدث إما مع تراكم الشحم (مثل؛ الشحوم الحشوية "حدبة الجاموس") أو مع خسارة الشحم تحت الجلد (الحثل الشحمي **الإطار 12.16**) أو في كلٍ من الخسارة والتراكم. التيميدين المضاهئ لمثبطات النسخ العكسي للنكليوتيدات NRTIsستافودين، وبدرجة أقل؛ زيدوفودين) مرتبطة بخسارة الشحوم. التحول لمثبطات النسخ العكسي للنكليوتيدات NRTIs غير التيميدينة abacavir أو tenofovir سوف تساهم بشكل تدريجي بالتحسن من الحثل الشحمي. سابقاً، اعتقد أن التصلُّب الجانبي الأولي هو المسبب الرئيسي بالحثل الشحمي، على كل حال؛ أظهرت دراسات سابقة أن كل أصناف العلاج المضاد للفيروسات القهقرية ART مرتبطة بكسب الشحم بدرجات متشابهة، والسمنة الحشوية متشابهة في عامة السكان، على الرغم بأنها لم تحل بعد، الوزن الحالي شاهد على كسب الشحوم بسبب ART هو العودة إلى الوزن الطبيعي بعد علاج الخمج بفيروس HIV.

12.18 الخمج بفيروس عوز المناعة البشري عند كبار السن

- **الوبائيات:** جمهرة المصابين بفيروس عوز المناعة يشيخون بفضل التأثير المديد لمضادات الفيروسات القهقرية ART
- **المناعة:** التقدم بالعمر يزيد من فرص الخمج، تعداد CD4 يهبط بسرعة أكبر وصولا لعمر الأربعين، مما يؤدي لتفاقم المرض بشكل أسرع، استجابة CD4 للعلاج ART تتناقص مع تقدم العمر
- **الخَرَف** :فيروس الإيدز يسبب ضمور مخي واضرابات معرفية عصبية، ونتيجة لذلك، الخَرَف يكون أشيع وأشد عند الكهول المخموجين بفيروس الإيدز.
- **الأمراض الوعائية:** فيروس الإيدز مرتبط بزيادة الخطر، ومما يفاقم ذلك بعض أنواع مضادات الفيروسات القهقرية التي تزيد فرص الإصابة بالأمراض الوعائية بسبب اضطراب استقلاب الشحميات ومقاومة الإنسولين.
- **تعديد الأدوية:** علاج الاختلاطات المرضية معقد ويؤدي إلى تعدد الأدوية التي تتآزر مع مضادات الفيروسات القهقرية


[redacted]

الشكل رقم 12.16: اختلاط فقدان الدهون الذي يصاحب الاستخدام طويل الأمد للتيميدين المضاهئ لمثبطات النسخ العكسي للنكليوتيدات NRTIs (ستافودين وزيدوفودين)

الطفح بفرط التحسس

ويعتبر شائع، مثبط النسخ العكسي للنكليوتيدات " " NRTI abacavir يسبب نموذجيا رد فعل فرط تحسسي، وهو مقصور للحاملين ل HLA-B*5701، حوالي 50% منهم سيتطور رد فعل فرط تحسسي. اختبار HLA يجب أن يتم قبل إعطاء abacavir ويجب ألا نعطي الدواء للإيجابيين ب HLA-B*5701، والذين يعتبرون نادرين بين أصحاب الأصول الأفريقية. ولا يجب أن نعيد استئناف الدواء بعد رد الفعل فرط تحسسي ل abacavir. ورد الفعل المميت وارد الحدوث.

الجرعات المسببة لطفح شائعة بين مثبطات النسخ العكسي للنكليوتيدات NNRTIs عندما يكون الطفح المسبب بواسطة NNRTIs خفيف ولا يوجد تورط جهازي نتابع غالبا بالجرعة المشتبهة ونعطي مضاد الهستامين. الطفح غالبا يشفى، وإذا تفاقم أو ظهرت الملامح الجهازية يجب أن نوقف NNRTIs.

التأثيرات الضارة الأخرى

يسبب مثبط النسخ العكسي للنكليوتيدات efavirenz أرق أو هياج أو فرط نشاط أو عصبية ولكن التحمل لتأثيراتها العصبية العقلية يتطور عند معظم المرضى في بضعة أسابيع. يمكن أن يسبب مثبط النسخ العكسي للنكليوتيدات zidovudine فقر دم ونقص عدلات، وقد يسبب tenofovir سمية كلوية ونقص الكثافة العظمية. تكون بعض أنواع التصلُّب الجانبي الأولي مرتبطة بسوء استقلاب الشحم وقد تزيد خطر الاحتشاءات القلبية.

مضادات الفيروسات القهقرية ART في حالات خاصة

الحمل

جميع النساء الحوامل يجب أن يقوموا باختبار HIV خلال المرحلة المبكرة من الحمل. تعداد CD4 يهبط بحوالي 25% خلال الحمل بسبب تمدد الدم. لا يتبدل سبيل سير المرض بالحمل، في فترة ما قبل استعمال ART كان معدل النتقال الأمومي الجنيني 15–40% مع اعتبارها متأثرة بعدة عوامل (انظر المربع 12.3).

خفضت مضادات الفيروسات القهقرية ART معدل الانتقال من الأم للجنين لأقل من 1%. يجب على كل النساء الحوامل أن يبدؤوا بأخذ ART في بداية الثلث الثاني مالم يكن لديهن مرحلة متقدمة، عندها يبدؤوا بأخذ ART من الثلث الأول.

الولادة القيصرية مرتبطة بخطر أقل للانتقال الأمومي الجنيني مقارنة مع الولادة المهبلية، ولكن طريقة الولادة لا تؤثر على الانتقال إذا كان الحمل الفيروسي مكبوت بواسطة ART.

ينتقل الإيدز أيضا عن طريق الإرضاع، في الدول الغنية، يوصى باستعمال الغذاء المعيض عن اللبن بشكل استثنائي، في الدول الفقيرة، الغذاء البديل مرتبط بمراضة ووفيات أعلى للولدان، والتي تلغي الفائدة في عدم الانتقال الفيروسي للولدان. يوجد خطر صغير لانتقال HIV من الأم للطفل عن طريق الإرضاع عندما يكون الحمل الفيروسي مكبوت بواسطة ARTبالإضافة لذلك يشترط أن يعطى الطفل ART عادة جرعة واحدة من nevirapin أثناء الرضاعة أظهرت انخفاض في معدل الإنتقال، الإرضاع الآن بداءا على ذلك مشجع في وضعية الدول الفقيرة. الأطفال على وجه الحصر يجب أن يرضعوا لمدة 6 أشهر، بما أن المزج بين الإرضاع الطبيعي (مع بديل اللبن أو الجوامد) مرتبط بخطر أعلى لحدوث الانتقال.

تشخيص HIV عند الأطفال يتطلب الكشف عن RNA الفيروسي بواسطة PCR، بسبب الأضداد الأمومية لفيروس الإيدز والتي تبقى لمدة 15 شهر والتي ستعطي إيجابية كاذبة عند فحص الأضداد. PCR يجب أن ينفذ ضمن ال6 أسابيع الأولى من الولادة لتساعد على الإعطاء المبكر للعلاج ART إذا كان الطفل رضيع يجب أن يعاد PCR بإسبوعين بعد الفطام.

الوقاية من HIV

تبقى فعالية لقاح HIV مراوغة بسبب التنوع الجيني الواسع ونقص الفيروسات الموهنة بشكل آمن. تدابير الحماية من انتقال HIV موضحة في المربع 12.19

الوقاية قبل التعرض

الوقاية من المرض قبل التعرض (PrEP) مع جرعة يومية من tenofovir و emtricitabine أظهرت تقليل في خطر الإصابة عند الذين لديهم خطر مستمر للخمج (مثل: الجنس أو الجرعات المحقونة) وهي جيدة التحمل والفحوص المستمرة لفيروس HIV يجب أن تتم بشكل مستمر.

الوقاية التالية للتعرض

الوقاية التالية للتعرض (PEP موصى بها عندما يكون هناك خطر معتبر) بعد تقييم الخطر بشكل دقيق عند الحالة المهنية أو غير المهنية. أول جرعة يجب أن تعطى حالما تصبح متاحة. بكل المميزات ضمن 6-8 ساعات. لا يوجد نقطة بداية للوقاية بعد التعرض بعد مرور 72 ساعة. tenofovir و emtricitabine هما أكثر خليط يستعمل على نحو واسع من NRTI معاً إما بشكل كسري أو مثبطات متكاملة. الوقاية التالية للتعرض PEP يجب ألا تعطى إذا كان الشخص المتعرض للفيروس مصاب به. اختبار أضداد HIV يجب أن يتم بعد 3 أشهر من التعرض للفيروس.

12.19 تدابير الوقاية من انتقال فيروس نقص المناعة البشرية

الجنسية

- برامج التربية الجنسية في المدارس
- مراكز للمشورة والفحص الطوعيين يسهل الوصول إليها
- تشجيع الممارسات الجنسية المأمونة (تأخير بدء الممارسة الجنسية، واستخدام الواقيات، وتقليل عدد الشركاء الجنسيين)
- العلاج الفعال بمضادات الفيروسات القهقرية للأفراد المصابين بفيروس العوز المناعي البشري
- الوقاية قبل التعرّض للفيروس للفئات المعرّضة لمخاطر عالية
- ختان الذكور
- الوقاية التالية للتعرض

الحقن

- **نقل منتجات الدم:** استبيان المتبرعين، والفحص الروتيني للدم المتبرع به
- **تعاطي الأدوية بالحقن:** التثقيف، تبديل الإبر/المحاقن، تجنب "صالات الرماية"، برامج العلاج بالميثادون

حول الولادة

- الاختبار الروتيني للأجسام المضادة لفيروس نقص المناعة البشرية قبل الولادة
- تدابير للحد من الانتقال الأمومي الجنيني (انظر النص)

مهني

التعليم/التدريب: احتياطات شاملة، وتجنب الإصابة عن طريق الحقن الوقاية بعد التعرض للفيروس

معلومات إضافية

المواقع التي تحتوي على إرشادات سريرية محدثة

aidsinfo.nih.gov AIDSinfo, a service of the US Department of Health and Human Services (HHS).
bhiva.org British HIV Association

who.int/hiv/pub World Health Organisation.

GR Scott

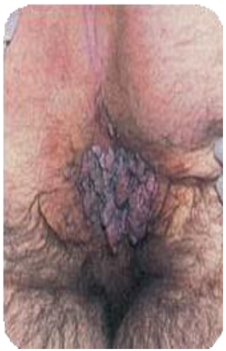
13

الأخماج المُنتقلة بالجنس

الفحص السريري للرجال 534
الفحص السريري عند النساء 536
مقاربة المشتبه بإصابته بالأمراض المنقولة بالجنس STIs 537
عرض المشاكل عند الرجال 538
مفرزات الإحليل 538
الحكة التناسلية و/أو الطفح 540
التقرحات التناسلية 540
الكتل التناسلية 540
التهاب المستقيم عند الرجال المثليين 542
عرض المشاكل عند النساء 542
الضائعات المهبلية 542
ألم أسفل البطن 543
القرحات التناسلية 544
كتل المنطقة التناسلية 545
الألم الفرجي المزمن و/أو الحكة 545
الوقاية من الأخماج النقولة بالجنس 545
الأمراض الجرثومية المنقولة بالجنس 546
السفلس (الزهري) 546
داء السيلان 551
الخمج بالمُتدَثِّرات/الكلاميديا/ 553
أخماج جرثومية أخرى منقولة بالجنس 554
الأخماج الفيروسية المنقولة بالجنس 554
الهربس التناسلي البسيط 554
الورم الفيروسي الحليمي البشري والثآليل الشرجية التناسلية 556
التهاب الكبد الفيروسي 558
معلومات إضافية 559

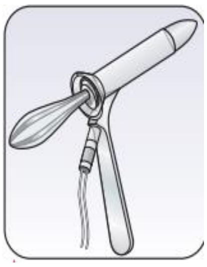
الفحص السريري للرجال

7 المنطقة حول الشرج
(الرجال الشواذ أو مغايري الجنس)

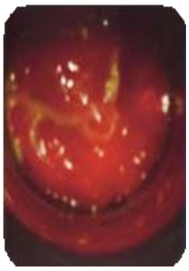


ثآليل

8 المستقيم
(الرجال الذين يمارسون الجنس مع رجال نشطين متقبلين للجنس الشرجي)

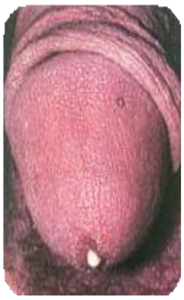


منظار المستقيم

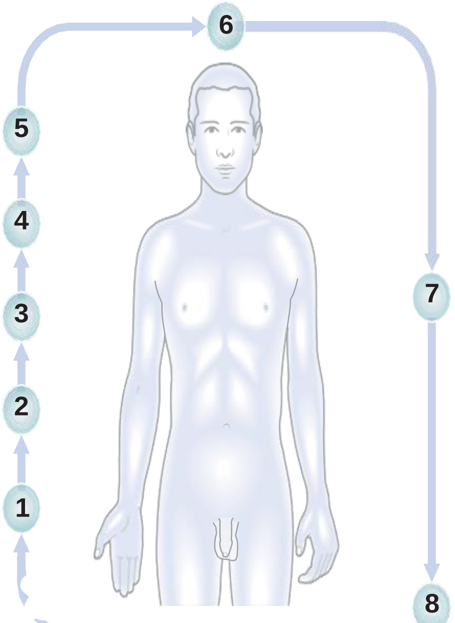


التهاب المستقيم

6 صماخ الإحليل



نجيج



تأمل:

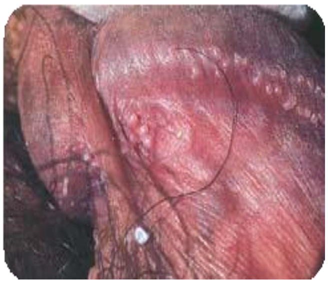
– الفم، العينين، المفاصل،

الجلد:

– طفح ثانوي للسيفلس
– الجرب
– علامات الإنتان بالإيدز (فصل 12)

5 جلد القضيب

– انكماش القلفة إذا فحصت
– تآليل تناسلية – قرحات
–انتبه للملامح التشريحية كالحُلَيمات الإكليلية أو النواتئ تحت الجلد أو الغدد المجاورة للقلفة



الحُلَيمات الإكليلية

4 محتويات الصفن

كتل صفنية أو إيلام (التهاب البربخ والخصية)

3 المنطقة العانية

قمل العانة

2 الجلد حول الناحية الإربية والصفن

– ثآليل
– سعْفَةُ الفخذ

1 العقد اللمفية الإربية

ضخامة معتبرة

Insets (Perianal warts) From McMillan A, Scott GR. Sexually transmitted infections: a colour guide. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2000. (Coronal papillae, mucopus) From McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. Clinical practice in sexually transmissible infections. Saunders, Elsevier Inc.; 2002.

استقصاءات الأخماج المرتبطة بالجنس عند الرجال مغايري الجنس

- البول أول التفريغ * FVU هو العينة المختارة لاختبار تضخيم الحمض النووي المركب NAAT لمرض السيلان والكلاميديا
- بدلاً من ذلك، بالنسبة للسيلان، يمكن زراعة مسحة من الإحليل مغطاة مباشرة على وسط انتقائي وفق مبدأ مدينة نيويورك المعدل MNYC، أو إرسالها في وسط نقل مناسب، للسماح بتقييم الحساسيات المضادة للميكروبات
- الاختبار المصلي لمرض الزهري STS على سبيل المثال المقايسة المناعية الإنزيمية EIA لمضادات الغلوبولين المناعي G (IgG)
- اختبار فيروس نقص المناعة البشرية (انظر الملاحظة)

* يمكن تقديم مسحة الإحليل إذا كان المريض غير قادر على تمرير البول.

استقصاءات الأخماج المرتبطة بالجنس عند الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال

- البول أول التفريغ FVU* مسحات بلعومية ومستقيمية للعلاجات المركبة للسيلان والكلاميديا
- الاختبار المصلي لمرض الزهري STS (قد يكون تكرار الاختبار ضروريا في حالة ظهور نتائج سلبية للاختبار في الأسابيع القليلة الأولى بعد التعرض)
- اختبارات الكبد المصلية A/B لكشف التهاب الكبد (مع النظر للقاحات إذا كان المصل سلبي)
- اختبار الإيدز (انظر الملاحظة)

* يمكن تقديم مسحة الإحليل إذا كان المريض غير قادر على تمرير البول.

اختبار HIV

يجب أن تفرض الممارسة المعيارية إجراء اختبار HIV كجزء من المسوحات للكشف عن الأمراض المنتقلة بالجنس STIs لأن فائدة التشخيص المبكر تفوق كل الاعتبارات، المشورة الواسعة قبل الاختبارات غير مطلوبة في أكثر الأمثلة، ولكنها ضرورية لتأسيس مسلك ذو فائدة لإحالة المريض ذو الخطورة العالية للطبيب السريري بغية الدعم الاختصاصي، ومن أجل أولئك الذين يصنفون كإيجابيي HIV.

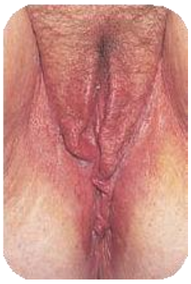
العدوى المنقولة جنسياً بالإنجليزية: (Sexually transmitted infections) هي مجموعة من الحالات المعدية التي يكون انتقالها الرئيسي عن طريق النشاط الجنسي الحميم الذي ينطوي على الأغشية المخاطية الرطبة للقضيب والفرج والمهبل وعنق الرحم والشرج والمستقيم والفم والبلعوم، جنبا إلى جنب مع سطوح الجلد المجاورة. وقد تنتقل مجموعة واسعة من الإصابات عن طريق الاتصال الجنسي، بما في ذلك الزهري والسيلان وفيروس نقص المناعة البشرية والقوباء التناسلية والثآليل التناسلية والمتدثرة وداء المشعرات. ولا نعتبر الجراثيم المهبلية وداء المبيضات التناسلي من الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي، على الرغم من أنها أسباب شائعة للإفرازات المهبلية في النساء الناشطات جنسياً. عادة ما يُرى في البلدان الاستوائية، الورم الحبيبي اللمفاوي الدموي LGV، والورم الحبيبي الإربي. يمكن انتقال فيروسات التهاب الكبد A و B و C و D عن طريق الاتصال الجنسي، وكذلك عن طريق طرق أخرى. وعلى الرغم من أن الفيروس ينتقل في المقام الأول عن طريق لدغة البعوض، فقد وصفت حالات انتقال فيروس زيكا عن طريق الاتصال الجنسي بين الذكور والإناث، ومن المعروف أن الفيروس يعيش في السائل المنوي لعدة أشهر.

الفحص السريري عند النساء

5 منطقة الشرج وحول العجان

ثآليل

تقرحات



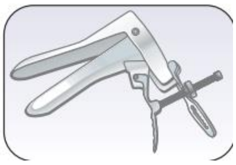
▲ التهاب

6 المهبل وعنق الرحم

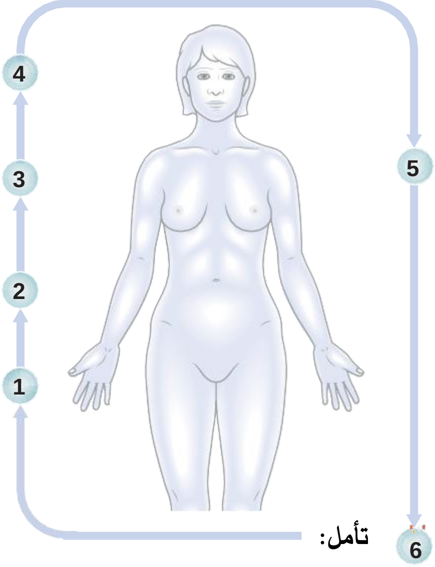
– ثآليل – تقرحات

– التهاب

– عند النساء مع ألم أسفل البطن، فحص يدوي متناظر بحثاً عن ألم الملحقات متلازمة الحوض الإلتهابي(PID)



▲ منظار



تأمل:

- الفم، العينين، المفاصل،

- الجلد:

طفح ثانوي للسيفلس

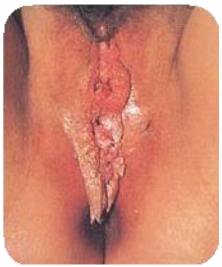
الجرب

علامات الإنتان بالإيدز (فصل 12)

4 الشفرين الكبيرين والصغيرين

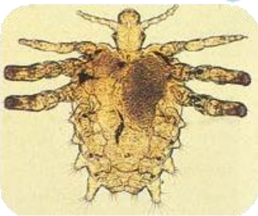
تقرحات

التهاب الفرج



▲ ثآليل

3 منطقة العانة



▲ قمل العانة

2 العقد اللمفية الإربية

ضخامة معتبرة

1 البطن

كتل غير طبيعية أو إيلام

Inset (Inflammation) From McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. Clinical practice in sexually transmissible infections. Saunders, Elsevier Inc.; 2002.

الاستقصاءات عن الأمراض المنقولة بالجنس لدى النساء

– مسحة مهبلية تؤخذ ذاتيا، أو مسحة عنق الرحم أو مسحة مهبلية يتم الحصول عليها سريريا، للمزيج المشترك NAAT للسيلان والكلاميديا

– بدلاً من ذلك، بالنسبة للسيلان، يمكن زراعة مسحات عنق الرحم ومسحات الإحليل مغطاة مباشرة بوسيط انتقائي مثل MNYC، أو ترسل في وسط نقل مناسب، للسماح بتقييم الحساسيات المضادة للميكروبات

– عينة رطبة للفحص المجهري أو المسحة المهبلية العالية لزراعة المشعرات

– الاختبار المصلي لمرض الزهري STS، على سبيل المثال اختبار المقايسة المناعية الإنزيمية للأجسام المضادة من الغلوبولين المناعي ج

– اختبار فيروس نقص المناعة البشرية (انظر الملاحظة)

أهداف التدبير في الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي المشتبه بها

- تخفيف أي أعراض
- فحص الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي التي يمكن علاجها والتي قد لا تكون مسببة للأعراض
- تتبع وعلاج الشركاء الجنسيين الذين يُحتمل إصابتهم.
- تقديم المشورة للحد من خطر العدوى في المستقبل

الأشخاص المعرضون بوجه خاص لخطر الإصابة بالأمراض المنقولة جنسيا *

- العاملون بالجنس، ذكورا وإناثا
- زبائن العاملين بالجنس
- الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال
- متعاطو المخدرات عن طريق الحقن (الجنس مقابل المال أو المخدرات) وشركاؤهم
- المسافرون بكثرة

* مقتبس من منظمة الصحة العالمية/برنامج الأمم المتحدة المشترك المعني بفيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز، 1997.

وتشير تقديرات منظمة الصحة العالمية) إلى حدوث 357 مليون حالة من الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي التي يمكن علاجها (المشعّرة المهبلية، والمتدثرة الحثرية، والسيلان، والزهري) في جميع أنحاء العالم كل عام. وفي المملكة المتحدة في عام 2014، كانت المتدثرة (220000 حالة) والسيلان (40000 حالة تقريباً) أكثر الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي التي تم تشخيصها والقابلة للعلاج. الثآليل التناسلية هي ثاني أكثر الشكاوى شيوعًا التي تظهر في أقسام الطب التناسلي. وبالإضافة إلى التسبب في المراضة نفسها، قد تزيد الأمراض المنقولة جنسياً من خطر نقل عدوى فيروس العوز المناعي البشري أو الإصابة بها (**الفصل 12**). مع ملاحظة حدوث عدوى متزامنة مع أكثر من مرض منقول بالاتصال الجنسي بشكل متكرر، تقدم عيادات علاج الأمراض المعدية الشائعة مجموعة كاملة من الفحوصات بشكل روتيني في الزيارة الأولى للمريض، بغض النظر عن سبب الحضور. وفي حالات أخرى، قد يكون من المناسب إجراء استقصاءات أقل شمولا.

ويعكس مدى الفحص إلى حد كبير احتمال الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية أو الزهري. معظم المغايرين جنسيا في المملكة المتحدة هم في خطر منخفض من هذه العدوى بحيث أن الفحص الروتيني خارج الأعضاء التناسلية غير ضروري. هذا ليس هو الحال في أجزاء من العالم حيث فيروس نقص المناعة البشرية متوطن، أو للرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال MSM في المملكة المتحدة. وبمعنى آخر، يتحدد مدى الفحص بالتاريخ الجنسي (**الإطار 13.1**).

مقاربة المشتبه بإصابته بالأمراض المنقولة بالجنس STIs

المرضى الذين يتخوفون من احتمال الإصابة بالأمراض المنقولة جنسياً غالباً ما يكونون قلقين. يجب أن يكون الموظفون ودودين ومتعاطفين ومطمئنين؛ ولديهم القدرة على جعل المرضى يشعرون بالراحة، مع التأكيد على أن زيارة العيادة سرية. تركز السوابق على الأعراض التناسلية، فيما يتعلق بالتقرح والطفح الجلدي والتهيج والألم والتورم والأعراض البولية، ولا سيما عسر التبول. نسأل عند الرجال عن المفرزات الإحليلية، وعند النساء عن المفرزات المهبلية والألم الحوضي وعسر الجماع. ونستعلم عما يخص الصحة العامة مثل الدورة الطمثية، السوابق الولادية، خلوية عنق الرحم، الأدوية السابقة وخصوصا العوامل المضادة للجراثيم أو الفيروسات، والأخماج السابقة المنقولة بالجنس والتحسس. وننتبه للقاحات لفيروس التهاب الكبد A و B ونسأل عن الكمية المتناولة من الكحول وعن المخدرات المأخوذة. بعض الرجال المثليين يستعملون مواد ذات تأثير نفسي NPS المشار إليها سابقًا في المملكة المتحدة باسم legal highs لتعزيز تجربتهم الجنسية. وكثيرا ما يوصف بأنه "ممارسة الجنس الكيميائي"، وقد ارتبط ذلك بتفشي العدوى بما في ذلك الزهري وفيروس LGV والتهاب الكبد C.

إن السوابق الجنسية المفصّلة أمر حتمي (**الإطار 13.1**)، لأنه يُطلع الطبيب على درجة الاختطار لبعض أنواع العدوى، فضلاً عن المواقع المحددة التي ينبغي أن تؤخذ منها عينات؛ على سبيل المثال: ينبغي أخذ عينات الشرج من الرجال الذين مارسوا الجنس الشرجي مع رجال آخرين دون وقاية. وينبغي تسجيل الشركاء الجنسيين، سواء كانوا من الذكور أو الإناث، والعارضين أو المنتظمين. وينبغي الإشارة إلى الممارسات الجنسية – الإقحامية أو التقبلة المهبلية أو الشرجية أو الفموية التناسلية أو الفموية الشرجية – وكذلك اختيار وسائل منع الحمل للنساء واستخدام الواقيات لكلا الجنسين.

الأمراض المنقولة عن طريق الجنس STI أثناء الحمل

يمكن أن تنتقل العديد من الأمراض المنقولة جنسياً من الأم إلى الطفل أثناء الحمل، إما عن طريق المشيمة أو أثناء الولادة. ويسلط الإطار 13–2 الضوء على النتائج المحتملة.

13.1 كيفية أخذ السوابق الجنسية

- في حياتك، هل كان شركاؤك الجنسيون ذكورا او إناث او كليهما؟
- هل تربطكم حاليا علاقة جنسية منتظمة؟
- اذا كانت الإجابة بنعم: كم مضى على علاقتكما؟
- متى كانت آخر مرة مارست فيها الجنس مع شخص آخر؟
- في حالة النفي: متى كانت آخر مرة مارستما فيها الجنس؟ هل كان شريكاً منتظماً أم عادياً؟
- هل استعملتم واقيا؟

الأمراض المنقولة عن طريق الجنس STI عند الأطفال

وجود الأمراض المنقولة جنسياً في الطفل قد يكون مؤشراً على الاعتداء الجنسي، على الرغم من أن الانتقال العمودي قد يفسر بعض الأعراض في السنتين الأوليين. في طفل أكبر سناً ومراهق، الأمراض المنقولة عن طريق الجنس قد تكون نتيجة لنشاط جنسي طوعي. ويناقش الإطار 11–25 قضايا محددة تتعلق بتدبير الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي وغيرها من الأمراض المعدية في مرحلة المراهقة.

عرض المشاكل عند الرجال

مفرزات الإحليل

في المملكة المتحدة أهم أسباب مفرزات الإحليل هي السيلان والكلاميديا. في أقلية مهمة من الحالات، تكون اختبارات كلا من هذين المرضين سلبية، وهو سيناريو يشار إليه غالبًا بالتهاب الإحليل غير المحدد NSN قد تكون بعض هذه الحالات ناجمة عن المشعرة المهبلية، فيروس الهربس البسيط (HSV) أو الميكوبلازما أو اليوريابلازما أو الفيروسات الغدية. ويبدو أن أقلية صغيرة لا تعاني من مسببات العدوى.

التهاب البول بالمكورات عادة ما يسبب الأعراض في غضون 7 أيام من التعرض. وعادة ما تكون المفرزات غزيرة وقاسية. وتبلغ فترة حضانة التهاب الإحليل بالكلاميديا من أسبوع إلى أربعة أسابيع، ويميل إلى التسبب في أعراض أخف من أعراض السيلان؛ هناك تداخل بينهما، ومع ذلك، ينبغي دائما البحث عن التأكيد الميكروبيولوجي.

الاستقصاءات

يمكن إجراء التشخيص الافتراضي لالتهاب الإحليل من لطاخة ملونة بصبغة غرام من الإفرازات الإحليلية (الشكل 13.1)، والتي ستظهر عدداً معتداً به إحصائياً من الكريات البيضاء متعددة الأشكال النووية (≤5 لكل ساحة بالتكبير العالي). ويجري تشخيص عملي لالتهاب البول بالمكورات البنية إذا شوهدت المكورة ثنائية الخلايا سالبة الغرام GNDC؛ وفي حالة عدم رؤية GNDC توضع علامة NSU.

وفي حالة عدم توفر الفحص المجهري، ينبغي أخذ عينات و/أو مسحات من البول ووصف مضادات الميكروبات التجريبية. وينبغي تقديم عينة من بداية تفريغ البول من أجل اختبار مشترك لتضخيم الحمض النووي NAAT لمرض السيلان والكلاميديا؛ مسحة الإحليل هي بديل إذا كان المريض لا يستطيع تمرير البول. وعندما يُشتبه في وجود مرض السيلان، ينبغي إرسال مسحة من الإحليل من أجل زراعة النيسرية البنية وحساسيتها لمضادات المكروبات. لا يتم إجراء

اختبارات عن الأسباب المحتملة الأخرى لالتهاب الإحليل بشكل روتيني.

13.2 النتائج المحتملة للأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي أثناء الحمل

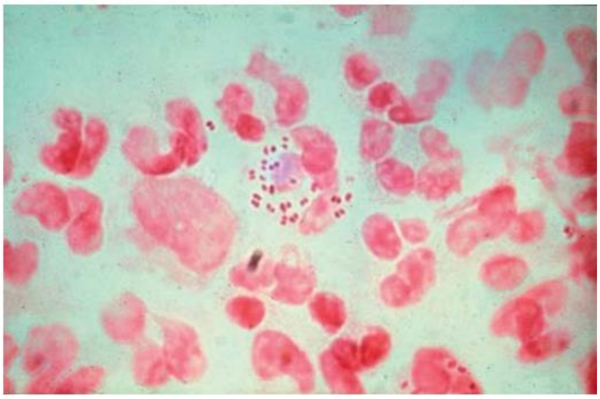
العضوية	طرق الانتقال	النتيجة على الجنين/الوليد	النتيجة على الأم
اللولبية الشاحبة	بطريق المشيمة	مجال يتراوح من انعدام التأثيرات إلى مظاهر شديدة أو إجهاض/إملاص	لا يوجد تأثير مرتبط بالحمل مباشرة
النيسرية البنية	أثناء الوضع	التهاب ملتحمة شديد	احتمال خمج صاعد عند الوضع
الكلاميديا التراخومية	أثناء الوضع	التهاب ملتحمة, التهاب رئة	احتمال خمج صاعد عند الوضع
الهربس البسيط	عادة عند الوضع لكن قد يحدث نادرا عبر المشيمة	مجال يتراوح من انعدام التأثيرات إلى خمج منتشر	نادر, خمج أولي خلال الثلث الثاني/الثالث يصبح منتشر مع معدل وفيات أمومي عالي
فيروس الورم الحليمي البشري	أثناء الوضع	ثآليل شرجية تناسلية أو ورم حليمي حنجري	ثآليل ربما تصبح وردية خلال الحمل, عادة تتراجع بعد الولادة

كما ينبغي أخذ مسحة من البلعوم لأن العدوى بالمكورات البنية هنا لا يمكن استئصالها بشكل موثوق عن طريق العلاج بجرعة واحدة. وفي حالة الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال، ينبغي أخذ مسحات من المستقيم للكشف عن السيلان والكلاميديا.

التدبير

يعتمد على الوبائيات المحلية وتوافر الموارد التشخيصية. وغالبا ما يكون العلاج افتراضيا، مع وصفة طبية لمضادات الميكروبات المتعددة لتغطية إمكانية الإصابة بمرض السيلان و/أو الكلاميديا. ومن المرجح أن يشمل ذلك علاجا بجرعة واحدة من الدواء، وهو أمر مرغوب فيه لأنه يقضي على خطر عدم امتثال المريض.

تختلف العوامل الموصى بها لعلاج السيلان وفقاً لأنماط مقاومة مضادات الميكروبات المحلية، كما ينبغي وصف العلاج المناسب للكلاميديا نظراً لوجود عدوى متزامنة لدى ما يصل إلى 50% من الرجال المصابين بمرض السيلان. يتم علاج التهاب الإحليل غير السيلاني، غير الكلاميدي كما هو الحال مع الكلاميديا.



الشكل 13.1 مسحة إحليل ملونة بصبغة غرام من رجل مصاب بالتهاب البول بالمكورات البنية. تظهر المكورات المزدوجة سالبة الجرام داخل الخلايا البيضاء مفصصة النواة.

وينبغي نصح المرضى بتجنب الاتصال الجنسي إلى أن يتأكد أن أي عدوى قد خُلت، وينبغي، كلما أمكن ذلك، تتبع حالات الاتصال الجنسي الأخيرة. وأفضل أداء لمهمة تتبع المخالطين –التي تسمى أيضاً إخطار الشركاء –هو ممرضات مدربات

يعملن في عيادات إدارة المخاطر المهنية؛ من الممارسات المعتادة في المملكة المتحدة علاج الشركاء الجنسيين الحاليين للرجال المصابين بالمكورات الجنسية أو التهاب الإحليل غير المحدد دون انتظار التأكيد الميكروبيولوجي.

وإذا اتضحت الأعراض، لا يكون من الضروري إجراء اختبار روتيني للشفاء، ولكن ينبغي إعادة مقابلة المرضى للتأكد من عدم وجود تقيؤ أو إسهال فوري بعد العلاج، وعدم وجود خطر عودة العدوى، وطلب الشركاء الذين يمكن تتبّعهم المشورة الطبية.

الحكة التناسلية و/أو الطفح

قد يعاني المرضى من العديد من الأعراض في القضيب/الأعضاء التناسلية، والتي قد تكون حادة أو مزمنة، ومعدية أو غير معدية. ويقدم الإطار 13–3 دليلاً للتشخيص.

التهاب الحشفة يشير إلى التهاب حشفة القضيب، غالبًا ما يمتد إلى السطح السفلي من القلفة، وفي هذه الحالة يسمى التهاب الحشفة والقلفة Balanoposthitis. وقد تكون القلفة المضيق عليها وقلة النظافة من العوامل المفاقمة. ويرتبط داء المبيضات في بعض الأحيان بنقص المناعة، وداء السكري، واستخدام مضادات الميكروبات واسعة الطيف، أو القشرانيات السكرية أو الأدوية المضادة للانقسام الفتيلي. عادة ما يكون الاستحمام بالمحلول الملحي مفيدًا، خاصة عندما لا يوجد سبب لذلك.

التقرحات التناسلية

السبب الأكثر شيوعا للتقرح هو الهربس التناسلي. عادةً، تؤثر القرحة المؤلمة المتعددة على الحشفة أو التلم الإكليلي أو جسم القضيب (الشكل 13.2)، ولكن نادراً ما تحدث الآفات الانفرادية. يمكن رؤية القرحة حول الشرجية في الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال. يتم التشخيص عن طريق كشط المادة بلطف من الآفات وإرسالها في وسط نقل مناسب للزرع أو اكتشاف الحمض النووي لفيروس الهربس البسيط بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR. وتقوم المختبرات أيضاً، على نحو متزايد، باختبار اللولبية الشاحبة بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل.

في المملكة المتحدة، يكون احتمال الإصابة بالزهري أو أي مرض آخر منقول جنسياً أقل احتمالاً إلا إذا كان المريض يمارس الجنس مع الرجال و/أو كان لديه شريك جنسي من منطقة تكون فيها الأمراض المنقولة جنسياً الاستوائية أكثر شيوعاً. الإصابة التقليدية بالزهري الأولي chancre أو القرحة، هي إصابة وحيدة، غير مؤلمة وقاسية؛ ومع ذلك، نادرًا ما تظهر آفات متعددة وتكون التغيرات الشرجية مؤلمة في كثير من الأحيان. يتم التشخيص في عيادات مرض الزهري بواسطة الفحص المجهري في الساحة المظلمة و/أو تفاعل البوليميراز المتسلسل على مسحة من الفتحة، ولكن في أماكن أخرى بواسطة الاختبارات المصلية لمرض الزهري وتشمل الأسباب المعدية النادرة الأخرى التي شوهدت في المملكة المتحدة الحلأ النطاقي الفيروسي والرضوض مع العدوى الثانوية. الأمراض التي تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي الاستوائية، مثل القرحات اللينة LVG والورم الحُبيبي الإربي، موصوفة في الإطار 13–12، وتشمل الأسباب الالتهابية متلازمة ستيفنز جونسون، وداء بهجت والتفاعلات الدوائية المثبتة. وينبغي النظر في الحالات الخبيثة وما قبل الخبيثة في المرضى من كبار السن، مثل سرطان الخلايا الحرشفية والتنسج الأحمر بحسب كيرات (سرطان داخل البشرة).

الكتل التناسلية

السبب الأكثر شيوعًا لـ "الكتل" التناسلية هو الثآليل. توجد هذه بشكل تقليدي في مناطق الاحتكاك أثناء ممارسة الجنس، مثل جلد الغدة المجاورة للقلفة وقلنسوة القضيب. ويمكن أيضا أن ينظر إلى الثآليل في مجرى البول، وأقل شيوعا في جسم القضيب أو حول قاعدة القضيب. تنتشر الثآليل المحيطة بشكل مفاجئ في الرجال الذين لا يمارسون الجنس الشرجي. ويشمل التشخيص التفريقي المليساء المعدية وطغوات الجلد. قد يخلط الأولاد المراهقون بين السمات التشريحية الطبيعية مثل الحليمات الإكليلية، والغدد المجاورة للقلفة أو الغدد الدهنية بقع فورديس (Fordyce spots) مع الثآليل.

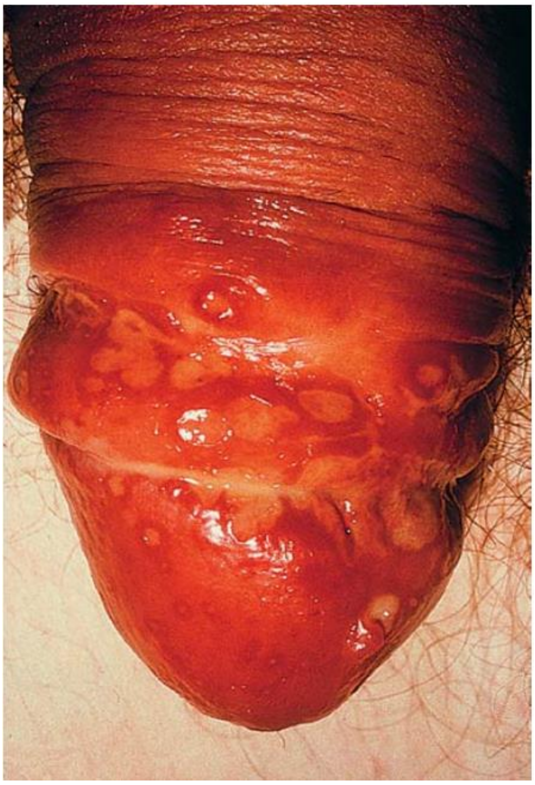
13.3 التشاخيص التفريقية للحكة و/أو الطفح التناسليين عند الرجال

التشخيص المرجح	حاد أو مزمن	حكة	ألم	مفرزات (غير احليلية)	صفات نوعية	اختبارات تشخيصية	العلاج
التهاب الإحليل تحت السرسري	أحدهما	±	–	±	غالبا متقطع	صبغة غرام ومسحة احليلية	كعلاج المفرزات الإحليلية
داء المبيضات	حاد	✓	–	بيضاء	تالي للجماع	مجهريا	مرهم مضاد للفطور مثل: كلوتريمازول
التهاب الحشفة التآكلي اللاهوائي	حاد	±	–	صفراء	رائحة كريهة	سريريا	غسل بمحلول ملحي± ميترونيدازول
داء القمل العاني	أحدهما	✓	–	–	قمل وصئبان ملتصق بشعر العانة	قد يكون مجهريا ولكن عادة عياني	حسب المنطقة– غالبا بيرميثرين
الحزاز المسطح	أحدهما	±	–	–	حطاطات بنفسجية±خطوط ويكمان	سريريا	لا شيء أو ستيروئيدات موضعية خفيفة مثل: هيدروكورتيزون
الحزاز المتصلب	مزمن	±	–	–	لويحات بيضاء–عاجية, تندب	سريريا أو بالخزعة	ستيروئيدات موضعية قوية مثل: كلوبيتاسول
التهاب الحشفة بالبلازميات	مزمن	✓	–	±	لمعان, مناطق ملتهبة محددة	سريريا أو بالخزعة	ستيروئيدات موضعية قوية مثل: كلوبيتاسول
جُلادات مثل: الإكزيما, الصدفية	أحدهما	✓	–	–	شبيهة بالآفات في مناطق أخرى من الجسم	سريري	ستيروئيدات موضعية خفيفة مثل: هيدروكورتيزون
الهربس التناسلي	حاد	±	✓	–	قرحات لانموذجية غير نادرة	مسحة من اجل اختبار pcr للهربس البسيط	مضادات فيروسات فموية مثل: أسيكلوفير
التهاب الحشفة الدائري	أحدهما	–	–	–	تآكل غير مؤلم مع حواف مرتفعة عادة كجزء من التهاب مفاصل ارتكاسي مكتسب جنسيا	سريري	ستيروئيدات موضعية خفيفة مثل: هيدروكورتيزون

التهاب المستقيم عند الرجال المثليين

وتشمل الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي التي قد تسبب التهاب المستقيم لدى الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال السيلان، والكلاميديا، والهربس، والزهري. تم ربط سلالات المتدثرة الحثرية التي تسبب LGV (L1-3) مع فاشيات التهاب المستقيم الحاد في شمال أوروبا، بما في ذلك المملكة المتحدة. وتشمل الأعراض التفريغ الشرجي المخاطي، ونزيف المستقيم، والألم، والتوتر.

قد يظهر الفحص المخاط والحمامى مع نزيف تلامسي. بالإضافة إلى الاختبارات التشخيصية، ينبغي ترتيب اختبار تفاعل البوليميراز المتسلسل لفيروس الهربس البسيط وطلب تحديد سلالة فرعية من فيروس LGV إذا تم الكشف عن عدوى الكلاميديا. يتم توجيه العلاج إلى العدوى الفردية. قد يظهر الرجال المثليين أيضًا مع أعراض الجهاز الهضمي من العدوى بالكائنات الحية مثل المتحولة الحالَّة للنسج، شيغيلا، العطيفة، خفية الأبواغ.



الشكل 13.2 عدوى الهربس القضيبي البسيط HSV-2

عرض المشاكل عند النساء

الضائعات المهبلية

قد تختلف الإفرازات المهبلية الطبيعية بشكل كبير، خاصة تحت التأثيرات الهرمونية المختلفة مثل البلوغ والحمل أو وسائل منع الحمل الموصوفة. والتغير المفاجئ أو الحديث في المفرزات، خاصة إذا كان مرتبطاً بتغيير اللون و/أو الرائحة، أو حكة/تهيج الفرج، هو أكثر احتمالاً من التغيير التدريجي أو الطويل الأمد في الإشارة إلى سبب معدي.

وتكتسب الوبائيات المحلية أهمية خاصة عند تقييم الأسباب المحتملة. في المملكة المتحدة، لا تنتقل معظم حالات

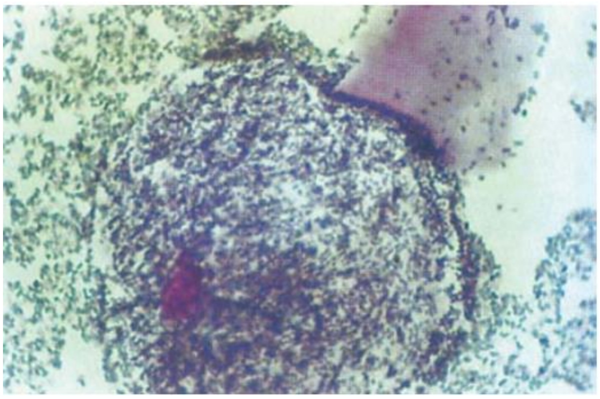
الإفرازات المهبلية عن طريق الاتصال الجنسي، إما بسبب عدوى المبيض أو التهاب المهبل البكتيري. وداء المشعرة هو أكثر الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي القابلة للعلاج والمسببة للإفرازات المهبلية على الصعيد العالمي؛ وتشمل الاحتمالات الأخرى السيلان والكلاميديا، قد يتسبب فيروس الهربس البسيط في زيادة الإفرازات المهبلية، على الرغم من أن آلام الفرج وعسر التبول عادة ما تكون الأعراض السائدة. وتشمل الأسباب غير المعدية السدادات القطنية العالقة، والورم الخبيث و/أو الناسور.

يسمح فحص المنظار عادةً بالتشخيص الدقيق نسبياً، مع العلاج المناسب (الإطار 13.4). إذا كانت المفرزات متجانسةً وغير بيضاء اللون، تكون درجة الحموضة المهبلية أكبر من 4.5، ويكشف الفحص المجهري لصبغة غرام عن قلة أو غياب العصيات اللبنية مع أعداد كبيرة من الكائنات الحية مختلفة الغرام، والتي قد يكون بعضها مغلفا للخلايا الحرشفية المهبلية (ما يسمى بخلايا الدليل، الشكل 13.3)، فإن التشخيص المحتمل هو الفيروس B. عند وجود حُمامَى فرجية أو مهبلية، تكون المفرزات متخثرة في الحالة الطبيعية ودرجة الحموضة المهبلية أقل من 4.5، وتظهر صبغة غرام على المجهر أبواغ فطرية و خيوط كاذبة، والتشخيص هو داء المبيضات. داء المُشعرات يميل لأن يسبب مفرزات غزيرة صفراء أو خضراء اللون وترتبط عادة بالتهاب فرجي مهبلي معتبر. يتم التشخيص عن طريق مراقبة أوالي السوطيات المتحركة على شريحة مجهرية مبللة من المادة المهبلية و/أو عن طريق الزرع.

وإذا كشف الفحص أن منشأ الإفرازات هو عنق الرحم، تزداد إمكانية الإصابة بالعدوى الكلاميدية أو بالمكورات البنية وينبغي أخذ مسحات عنق الرحم أو المهبل المناسبة.

بالإضافة إلى ذلك، فإن صبغة غرام من مادة عنق الرحم والإحليل قد تكشف عن GNDC، مما يسمح بمعالجة مفترضة للسيلان. وفي حالة الاشتباه في الإصابة بالتهاب عنق الرحم بالمكورات البنية، ينبغي أخذ مسحات من البلعوم والمستقيم؛ ولا يمكن القضاء على حالات العدوى الموجودة في هذه المواقع بشكل موثوق عن طريق العلاج بجرعة واحدة، ولذلك سيكون من الضروري إجراء اختبار للعلاج.

وتقدم عيادات علاج الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي في المملكة المتحدة إلى النساء الناشطات جنسياً اللاتي يحملن إفرازات مهبلية فحصًا للأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي.



الشكل 13.3 صبغة غرام من خلية دليل من مريضة التهاب مهبل بكتيري. يتم حجب هامش هذه الخلية الظهارية المهبلية بواسطة غلاف من الكائنات الحية اللاهوائية.

From McMillan A, Young H, Ogilvie MM, Scott GR. Clinical practice in sexually transmissible infections. Saunders, Elsevier Inc.; 2002.

في أماكن أخرى، مثل الرعاية الأولية أو أمراض النساء، يمكن أخذ اختبار الكلاميديا والسيلان في الاعتبار عند النساء الشابات (<25 سنة)، وأولئك اللواتي غيّرن شريكهن مؤخرا، واللواتي لا يستخدِمن وسيلة حاجز لمنع الحمل، حتى لو تم الاشتباه بمرض غير جنسي كسبب للضائعات. يظهر علاج الأخماج التي تسبب الإفرازات المهبلية في الإطار 13.4.

ألم أسفل البطن

الداء الحوضي الإلتهابي PID (التهاب قناة فالوب والتراكيب المحيطة بها) هو جزء من التشخيص التفريقي الواسع النطاق لألم أسفل البطن في النساء، وخاصة الناشطات جنسياً. وتزداد إمكانية حدوث الداء الحوضي الإلتهابي إذا كان هناك، بالإضافة إلى الألم الحاد/شبه الحاد، عسر جماع و/أو مفرزات مهبلية غير طبيعية و/أو نزيف. قد تكون هناك أيضا ملامح جهازية، مثل الحمى والتوعك. عند الفحص، عادة ما يكون ألم أسفل البطن ثنائي الجانب، ويكشف فحص المهبل عن ألم

في الملحقات مع أو بدون تهيج في عنق الرحم. لسوء الحظ، يمكن إجراء تشخيص نهائي فقط عن طريق تنظير البطن. وينبغي إجراء اختبار الحمل لأن التشخيص التفريقي يشمل الحمل الهاجر.

وينبغي وصف المضادات الحيوية واسعة الطيف، بما في ذلك تلك الفعالة ضد السيلان والمتدثرة، مثل: أوفلوكساسين وميترونيدازول، إذا اشتبه في وجود الداء الحوضي الإلتهابي، جنباً إلى جنب مع التسكين المناسب. ويزيد تأخير العلاج من احتمال حدوث مضاعفات سلبية، مثل تكون الخراج، وندبات البوق التي قد تؤدي إلى الحمل خارج الرحم أو العقم. يمكن أن يوجه المريض لدخول المستشفى بسبب الأعراض الشديدة.

13.4 الأخماج التي تسبب مفرزات مهبلية

المسبب	الملامح السريرية	العلاج (أثناء الحمل اطلب استشارة أخصائي)
الكانديدا	التهاب فرجي ومهبلي مفرزات قيحية بيضاء ملتهبة في جدار المهبل درجة حموضة المهبل منخفضة	كلوتريمازول[1] 500 ملغ مرة واحدة في اليوم ليلاً داخل المهبل وكريم كلوتريمازول مرتين يومياً أو إيكونازول 150 ملغ داخل المهبل لمدة 3 ليالٍ وكريم إيكونازول مرتين يومياً (الكريمات الموضعية لمدة 7 أيام) أو فلوكونازول[2] 150 ملغ فموياً
المشعرات	التهاب فرجي ومهبلي مفرزات رقيقة صفراء أو خضراء	مترونيدازول[3] 400 ملغ مرتين في اليوم فموياً لمدة 5–7 أيام أو مترونيدازول[3] 2 غ فموياً جرعة واحدة
الجراثيم المهبلية	لا يوجد التهاب مفرزات بيضاء متجانسة ارتفاع حموضة المهبل	مترونيدازول[3] 2 غ فوراً أو 400 ملغ مرتين في اليوم فموياً لمدة 5–7 أيام أو مترونيدازول[3] جل مهبلي 0.75% يومياً لمدة 5 أيام أو كليندامسين[1,4] كريم مهبلي 2% يومياً لمدة 7 أيام
جراثيم العقديات والعنقوديات	مفرزات مهبلية قيحية	اختيار الصادات معتمد على اختبار الحساسية

[1] كلوتريمازول، إيكونازول وكليندامسين تؤذي الواقي الذكري والحجاب الأنثوي. [2] يجب تجنبه في الحمل والإرضاع [3] تجنب المشروبات الكحولية حتى 48 ساعة من انتهاء العلاج. تجنب التدبير بالجرعات العالية في الحمل أو الإرضاع. [4] تم الإبلاغ عن التهاب القولون بالمطثية المعندة مع استخدام كريم الكليندامسين

القرحات التناسلية

السبب الأكثر شيوعا للتقرح هو الهربس التناسلي. تقليديا، تؤثر القرحات المؤلمة المتعددة على البطن والشفرين والعجان، ولكن نادرا ما تحدث الآفات الانفرادية. إن اعتلال الغدد اللمفاوية الإربية والعلامات الجهازية، مثل الحمى والتوعك، أكثر شيوعا من الرجال. يتم التشخيص عن طريق إزالة المواد بلطف من الآفات وإرسالها في وسط نقل مناسب لزرع أو الكشف عن الحمض النووي HSV عن طريق تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR.

وتقوم المختبرات أيضاً على نحو متزايد باختبار هذه العينات بحثاً عن اللولبية الشاحبة بواسطة تفاعل البوليميراز المتسلسل PCR. في المملكة المتحدة، من المستبعد حدوث أي تقرّح

آخر بسبب الأخماج المنقولة جنسيا ما لم يكن للمريضة شريك جنسي من منطقة تكون فيها الأمراض المنقولة جنسياً الاستوائية أكثر شيوعاً (انظر الإطار 13.12). وتشمل الأسباب الالتهابية الحَزاز المتصلب، ومتلازمة ستيفنز جونسون، داء بهجت والتفاعلات الدوائية الثابتة. وينبغي النظر في الحالات الخبيثة وما قبل الخبيثة للمرضى من كبار السن، مثل سرطان الخلايا الحرشفية.

كتل المنطقة التناسلية

السبب الأكثر شيوعًا لكتل المنطقة التناسلية هو الثآليل. والتي توجد بشكل تقليدي في مناطق الاحتكاك أثناء ممارسة الجنس، مثل العُوَيكشة والعجان. الثآليل المحيطة بالشرج شائعة بشكل مفاجئ في النساء اللواتي لا يمارسن الجنس الشرجي. ويشمل التشخيص التفريقي المليساء المعدية، والطغوات الجلدية، والحليمات الطبيعية أو الغدد الدهنية.

الألم الفرجي المزمن و/أو الحكة

قد تظهر لدى النساء مجموعة من الأعراض المزمنة المتقطعة أو المستمرة (الإطار 13.5). قد يؤدي داء المبيضات المتكرر إلى فرط الحساسية تجاه مستضدات المبيضات، حيث تصبح الحكة والحمامى أكثر بروزًا مع زيادة التفريغ. قد يتطلب العلاج الفعال مضادات الفطريات الفموية المنتظمة، مثل فلوكونازول 150 غرام مرة واحدة في الأسبوع، بالإضافة إلى كريم مضاد للفطريات/القشرانيات السكرية.

الوقاية من الأخماج النقولة بالجنس

كشف الحالة

يساعد التشخيص والعلاج المبكران اللذان ييسرهما الكشف النشط عن الحالات على الحد من انتشار الخمج عن طريق الحد من فترة العدوى؛ كما أن تتبع وعلاج الشركاء الجنسيين سيقلل من خطر الخمج من جديد. ولسوء الحظ، فإن غالبية الأفراد المصابين بالأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي لا تظهر عليهم الأعراض وبالتالي من غير المرجح أن يلتمسوا الرعاية الطبية. وقد يساعد في ذلك تحسين فرص الحصول على التشخيص في مرافق الرعاية الأولية أو غير الطبية، ولا سيما من خلال اختبارات العضويات الانتهازية. ومع ذلك، من المرجح أن يكون أثر التدخل الطبي من خلال تحسين إمكانية الوصول وحده ضئيلاً.

تغيير السلوكيات

إن السلوك الجنسي هو الدافع الرئيسي لانتشار الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي. وتشمل الوقاية الأولية الجهود المبذولة لتأخير بدء النشاط الجنسي والحد من عدد الشركاء الجنسيين بعد ذلك. ومن شأن تشجيع استخدام الوسائل الحاجزية لمنع الحمل أن يساعد أيضا على الحد من خطر نقل أو اكتساب الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي. ولذلك أهمية خاصة في سياق "التزامن الجنسي"، حيث تتداخل العلاقات الجنسية.

لسوء الحظ، هناك أدلة متناقضة حول أي التدخلات (إن وجدت) يمكن أن تقلل من النشاط الجنسي. فالمعرفة وحدها لا تُترجم إلى تغيير في السلوك، وثمة حاجة إلى معالجة مسائل أوسع نطاقا، مثل ضعف نماذج الأدوار الأبوية، وتدني احترام الذات، وضغط مجموعات الأقران في سياق تزايد جنسنة مجتمعاتنا، واختلال توازن القوى بين الجنسين، ورهاب المثليين. وهناك حاجة ماسة في جميع أنحاء العالم لتمكين النساء من حماية أنفسهن من النشاط الجنسي الذكوري غير المنضبط والقسري. ويؤدي الانهيار الاقتصادي واضطرابات الحرب على نحو كبير إلى حالات تُغتصب فيها النساء أو يُضطررن إلى ممارسة البغاء لإطعام أنفسهن وأطفالهن، وتزيد عجزهن عن ممارسة الجنس الآمن من خطر إصابتهن بالأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي، بما في ذلك فيروس نقص المناعة البشرية HIV.

الأمراض الجرثومية المنقولة بالجنس

السفلس (الزهري)

يحدث الزهري بسبب العدوى، من خلال سحجات في الجلد أو الأغشية المخاطية، مع البكتيريا الملتوية اللولبية الشاحبة. فالعدوى تنتقل عادة لدى البالغين عن طريق الاتصال الجنسي؛ ومع ذلك، تم الإبلاغ عن انتقال العدوى عن طريق التقبيل، ونقل الدم والإصابة عن طريق الجلد. يمكن أن تحدث عدوى عبر المشيمة عند الجنين.

التاريخ الطبيعي لمرض الزهري غير المعالج متغير. قد يبقى الخمج كامن بشكل كامل، أو قد تتطور الملامح السريرية في أي وقت. تم عرض تصنيف الزهري في الإطار 13.6. يجب علاج جميع المرضى المصابين. يبقى البنسلين الدواء المفضل لجميع مراحل الخمج.

13.5 الألم الفرجي المزمن و/أو الحكة

التشخيص المرجح	الحكة	الألم	مظاهر نوعية	الاختبارات التشخيصية	العلاج
الكانديدا	✓	±	عادة دورية	المجهر الضوئي (زرع من أجل الخمائر في الكانديدا البيضاء في المرض المعند/الناكس	مضادات الفطور الفموية مثل فلوكونازول 150 ملغ
الحزاز المسطح	±	–	حطاطات بنفسجية ± خطوط ويكهام	سريري	لا علاج أو ستيروئيدات قشرية موضعية خفيفة مثل هيدروكورتيزون
الحزاز المصلّب	±	–	صفائح بيضاء–عاجيّة، ندب ± ارتشاف شفوي	سريري أو بالخزعة	ستيروئيدات قشرية موضعية قوية مثل كلوبيتازول
التهاب الدهليز	–	✓	عسر جماع شائع، ألم عند لمس منطقة الحماق	سريري	يُحال إلى أخصائي في الأمراض الفرج
الألم الفرجي	–	✓	ألم ذو طبيعة عصبية عادةً	سريري	يُحال إلى أخصائي في الأمراض الفرج
الجلادات (مثل الأكزيما والصدفية)	✓	–	مشابهة للآفات في أي مكان على الجلد		ستيروئيدات قشرية موضعية خفيفة مثل هيدروكورتيزون
الهربس التناسلي	±	✓	القرحات اللانموذجية ليست نادرة		مضادات فيروسية فموية مثل الأسيكلوفير

HSV PCR = تفاعل البوليميراز التسلسلي لفيروس الهربس التناسلي البسيط

السفلس المكتسب

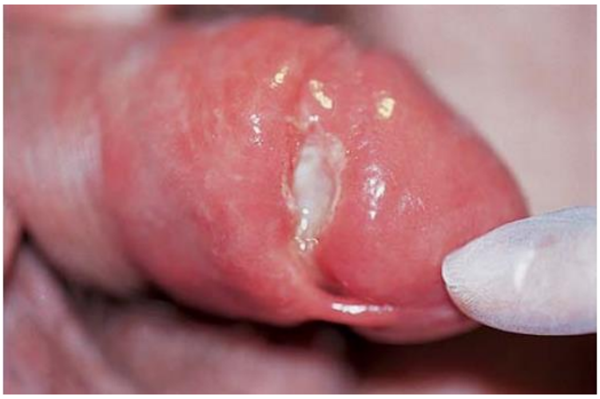
السفلس المبكر

السفلس الإبتدائي

فترة الحضانة عادة ما تكون بين 14 و28 يوما، مع مدى 9–90 يوما. تتطور الآفة الأولية (الشكل 13.4) في موقع العدوى، عادة في المنطقة التناسلية. تنمو البقعة الحمراء الباهتة، وتصبح ورقية ثم تتآكل لتشكل قرحة صلبة

(chancre). قد تصبح العقد اللمفاوية الأربية متضخمة بشكل معتبر، متحركة، منفصلة ومطاطية. إن القرحات والعقد الليمفاوية كلاهما غير مؤلم وصلب، ما لم يكن هناك خمج متزامن أو ثانوي. بدون علاج، سوف تختفي القرحات في غضون 2–6 أسابيع لتترك ندبة ضمورية رقيقة.

قد تتطور القرحة على جدار المهبل وعلى عنق الرحم. تم العثور على التقرح اللاتناسلي في حوالي 10 ٪ من المرضى، والتي تؤثر على مواقع مثل الإصبع، الشفة، اللسان، اللوزتين، الحلمة، الشرج أو المستقيم. غالبًا ما تشبه القرحات الشرجية الشقوق وقد تكون مؤلمة.



الشكل 13.4 الزهري الأساسي. تظهر القرحة غير المؤلمة (chancre) في التلم الإكليلي للقضيب. ويرتبط هذا عادة مع اعتلال الغدد اللمفاوية الأربية.

Courtesy of Dr P. Hay, St George's Hospital, London.

13.6 تصنيف السفلس

المرحلة	مكتسب	خلقي
باكر	أولي ثانوي كامن	سريري وكامن
متأخر	كامن حميد ثالثي قلبي وعائي سفلس عصبي	سريري وكامن

السفلس الثانوي

يحدث هذا بعد 6–8 أسابيع من تطور القرحات، عندما تنتشر اللولبيات لإنتاج مرض متعدد الأجهزة. والسمات الأساسية، مثل الحمى الخفيفة والتوعك والصداع، شائعة. أكثر من 75 في المائة من المرضى يعانون من طفح جلدي على الجذع والأطراف قد يصيب الراحتين والأخمصين فيما بعد؛ وهي في البداية بقعية ولكنها تتطور إلى بقعية حطاطية أو حطاطية، والتي تكون عامة ومتناظرة وغير متهيجة. قد تتشكل حرشفة على الحطاطات في وقت لاحق. الآفات حمراء، تتغير إلى رمادية عندما تبرأ. بدون علاج، قد يستمر الطفح لمدة تصل إلى 12 أسبوعا. قد تتطور أورام لقمية (الحطاطات التي تتجمع إلى لويحات) في المواقع الدافئة والرطبة مثل الفرج أو المنطقة المحيطة بالشرج. الاعتلال اللمفاوي المعمم غير الممض موجود في أكثر من 50 ٪ من المرضى. وقد تؤثر الآفات المخاطية، المعروفة باسم البقع المخاطية، على الأعضاء التناسلية أو الفم أو البلعوم أو الحنجرة، وهي عبارة عن حطاطات متحولة أساسا، وتصبح متآكلة. نادرا ما ينتج التقاء "قرحات مسار الحلزون" المميزة في الفم.

وتظهر في بعض الأحيان ملامح أخرى، مثل التهاب السحايا، وشلل العصب القحفي، والتهاب العنبية الأمامي أو الخلفي، والتهاب الكبد، والتهاب المعدة، والتهاب الكبيبات والكلية، والتهاب السمحاق. قد تكون المشاركة العصبية أكثر شيوعًا في المرضى إيجابيي فيروس العوز المناعي البشري HIV.

يمكن أن يكون التشخيص التفريقي للزهري الثانوي واسع النطاق، ولكن في سياق الاشتباه في العدوى المنقولة جنسياً، تكون العدوى الأولية بفيروس العوز المناعي البشري هي الحالة البديلة الأكثر أهمية التي ينبغي أخذها في الاعتبار (الفصل 12). وتشمل الحالات غير المنقولة بالاتصال الجنسي التي تحاكي الطفح الصدفية، والنخالية الوردية، والجرب، والتفاعل الدوائي التحسسي، والحمامى المتعددة الأشكال، والنخالية المبرقشة.

المظاهر السريرية للزهري الثانوي سوف تختفي دون علاج ولكن قد يحدث انتكاس، عادة في غضون السنة الأولى من العدوى. بعد ذلك، يدخل المرض مرحلة الكمون.

السفلس الكامن

وتتميز هذه المرحلة بوجود مصلية إيجابية للزهري أو شذوذ السائل النخاعي التشخيصي للزهري في مريض غير معالج مع عدم وجود أي دليل على مرض سريري. وينقسم إلى الكمون المبكر (في غضون عامين من العدوى)، عندما يمكن أن ينتقل الزهري جنسيا، والكمون المتأخر، عندما يكون المريض لم يعد معديا جنسيا. انتقال مرض الزهري من امرأة حامل إلى جنينها، ونادرا ما يكون عن طريق نقل الدم، ممكن لعدة سنوات بعد الخمج.

السفلس المتأخر

السفلس المتأخر الكامن

وقد يستمر هذا لسنوات عديدة أو مدى الحياة. بدون العلاج، قد يكون من المتوقع أن يعاني أكثر من 60 ٪ من المرضى من اعتلال صحي ضئيل أو معدوم. الوصفة المصادفة للمضادات الحيوية لأمراض أخرى، مثل الجهاز التنفسي أو التهابات الجلد، قد يعالج الزهري الكامن بالصدفة ويجعل تفسير نتائج الاختبار المصلي صعبا (انظر أدناه).

السفلس الثالثي الحميد

وقد يحدث هذا بين 3 و10 سنوات بعد الإصابة ولكنه الآن نادرا ما يظهر في المملكة المتحدة. ويمكن أن يشمل ذلك الجلد والأغشية المخاطية والعظام والعضلات والأحشاء. السمة المميزة هي آفة ورمية حبيبية مزمنة تسمى الصَمغةُ والتي قد تكون وحيدة أو متعددة. الشفاء مع تشكيل الندبة قد يضعف وظيفة الهياكل المتضررة. قد تأخذ الآفات الجلدية شكل عقيدات أو قرحات، في حين أن الآفات تحت الجلد قد تتقرح مع مفرزات صمغية. ويحدث الشفاء ببطء، مع تكوين ندوب نسيج ورقية مميزة. قد تحدث آفات مخاطية في الفم أو البلعوم أو الحنجرة أو الحاجز الأنفي، وتظهر كقرحات مثقبة. ومما له أهمية خاصة تصمغ اللسان، وشفاؤه قد يؤدي إلى طلاوة مع ما يرافق ذلك من خطر التغير الخبيث. وقد وُصفت صَمْغات في الظنبوب والجمجمة والترقوة وعظم القص، وكذلك في الدماغ والحبل الشوكي والكبد والخصيتين ونادرا في الأعضاء الأخرى. يجب متابعة المرض النشط بعد العلاج، على الرغم من أن بعض التلف في الأنسجة قد يكون دائم. ويمكن ملاحظة بيلة الهيموغلوبين الباردة الانتيابية.

السفلس القلبي الوعائي

قد يحدث هذا بعد سنوات عديدة من الإصابة الأولية. التهاب الشريان الأبهر، الذي قد ينطوي على الصمام الأبهري و/أو الشريان التاجي، هو السمة الرئيسية. وتشمل السمات السريرية قصور الأبهر، والذبحة الصدرية وأم الدم الأبهرية. وتؤثر هذه الحالة عادة في الشريان الأبهري الصاعد وأحيانا في القوس الأبهري؛ أمهات الدم في الشريان الأبهري النازل نادرة. العلاج بالبنسلين لن يصحح الضرر التشريحي وقد يكون التدخل الجراحي مطلوبا.

السفلس العصبي

وقد يستغرق ذلك سنوات ليتطور. ترتبط العدوى اللاعرضية مع شذوذ السائل الدماغي الشوكي في غياب العلامات السريرية. وتشكل الأمراض الوعائية السحائية التابس الظهري والشلل العام للمجانين الأشكال العرضية.

قد يتعايش كل من الزهري العصبي والزهري القلبي الوعائي ويشار إليهما أحياناً باسم الزهري الرباعي.

السفلس الخلقي

ويندر حدوث الزهري الخلقي في الحالات التي يجري فيها التحري المصلي قبل الولادة. العلاج المضاد للزهري في الحمل يعالج الجنين، إذا أصيب، وكذلك الأم. قد تؤدي العدوى الجنينية إلى مجموعة متنوعة من النتائج بعد 4 أشهر من الحمل، عندما يصبح الجنين مؤهلا مناعيا:

- الإجهاض أو الإملاص، قبل الأوان أو في الموعد النهائي

- ولادة طفل مصاب بالزهري (طفل مريض للغاية يعاني من تضخم الطحال الكبدي والطفح الفقاعي وربما الالتهاب الرئوي)
- ولادة طفل تظهر عليه علامات الزهري الخلقي الباكر خلال الأسابيع القليلة الأولى من الحياة (الإطار 13.7)
- ولادة طفل بعدوى كامنة يبقى بصحة جيدة أو يُصاب بالزهري الخلقي/السمات في وقت لاحق من الحياة (انظر الإطار 13.7).

الاستقصاءات عند البالغين

يمكن تحديد اللولبية الشاحبة في المصل الذي تم جمعه من القرحات، أو من الآفات الرطبة أو المتآكلة في مرض الزهري الثانوي باستخدام مجهر الساحة المظلمة، أو اختبار الأجسام المضادة المتألقة المباشر أو تفاعل البوليميراز المتسلسل.

تم سرد الاختبارات المصلية لمرض الزهري في الإطار 13.8. هذه هي اختبارات الأجسام المضادة التي دائما ما تبقى إيجابية، حتى بعد العلاج الناجح. ويؤدي طول فترة الخمج غير المعالج إلى ارتفاع معدل العيارات التي قد لا تنخفض على الإطلاق. تفسير النتائج يتطلب معرفة أي علاج، والتي قد تشمل المضادات الحيوية التي تعطى بالصدفة، على سبيل المثال لالتهابات الجلد أو الجهاز التنفسي.

13.7 الملامح السريرية للسفلس الخلقي

الزهري الخلقي المبكر (الفترة الوليدية)

- طفح جلدي حطاطي
- بقع مخاطية
- تشققات حول الفم والأنف والشرج
- التهاب الأنف مع إفراز أنفي
- التهاب الكبد الطحالي
- التهاب العظم/التهاب السمحاق
- اعتلال الغدد الليمفاوية المعمم
- التهاب السحايا
- فقر الدم/قلة الصفيحات
- زهري خلقي متأخر

زهري خلقي متأخر

- الزهري الحميد الثالثي
- التهاب السمحاق
- بيلة هيموغلوبية باردة انتيابية
- زهري عصبي
- صمم العصب الثامن
- التهاب القرنية الخلالي
- مفاصل كلوتون (انصباب غير مؤلم في مفاصل الركبة)

Stigmata

- قواطع هتشينسون (سماكة أمامية-خلفية مع ثلمة على حافة القطع الضيقة)
- ضروس التوت (نتوءات تشكلت بشكل غير كامل/نقص في مينا الأسنان)
- الحنك المقوس العالي
- نقص تنسج الفك العلوي
- أنف السرج (متبوعا بزكام)
- صدوع (ندوب مشعة حول الفم، الأنف والشرج بعد الطفح الجلدي)
- ندوب ملح وفلفل على الشبكية (من التهاب المشيمية)
- ندوب قرنية (من التهاب القرنية الخلالي)
- الظنبوب السيفي (من التهاب السمحاق)
- نتوء العظام الجبهية والجدارية (العقد السمحاقية)

تستخدم العديد من المراكز المقايسات المناعية الإنزيمية اللولبية (EIAs) للأجسام المضادة IgG و Ig لفحص الزهري. تصبح المناعية الإنزيمية IgM لمضادات اللولبية إيجابية في حوالي أسبوعين، في حين تصبح الاختبارات غير اللولبية إيجابية بعد حوالي 4 أسابيع من الزهري الأولي. يجب تأكيد جميع النتائج الإيجابية في المرضى الذين لا يعانون من أعراض عن طريق تكرار الاختبارات.

تحدث أحيانا تفاعلات بيولوجية إيجابية كاذبة؛ هذه هي الأكثر شيوعا مع مختبر أبحاث الأمراض التناسلية (VDRL) أو اختبار الأجسام المضادة البلازمية السريعة (RPR) (عندما تكون الاختبارات اللولبية سلبية). قد ترتبط ردود الفعل الإيجابية الكاذبة الحادة بالخمج، مثل كثرة الوحيدات والجدري والملاريا المعدية، وقد تحدث أيضًا أثناء الحمل. قد ترتبط ردود الفعل الإيجابية الكاذبة المزمنة بأمراض المناعة الذاتية. يمكن العثور على نتائج سلبية كاذبة للاختبارات غير اللولبية في مرض الزهري الثانوي لأن مستويات الأجسام المضادة العالية للغاية قد تمنع تشكيل أجسام الضد-المستضد الشبكية اللازمة لتصور تفاعل التندف (ظاهرة ظاهرة طليعة المنطقة the prozone phenomenon).

في مرض الزهري الثالثي الحميد والزهري القلبي الوعائي، ينبغي النظر في فحص السائل النخاعي لأن المرض العصبي اللاعرضي قد يتواجد. كما ينبغي فحص السائل النخاعي في المرضى الذين يعانون من علامات سريرية للزهري العصبي وفي كل من الزهري الخلقي المبكر والمتأخر. يمكن العثور على اختبار الزهري المصلي STS الإيجابي في المرضى الذين يتم فحصهم للأمراض العصبية، وخاصة الخرف. في كثير من الحالات، يعكس فحص الأمصال خمج سابق لا علاقة له بتقديم الشكوى، وخاصة عندما تكون العيارات منخفضة. فحص السائل النخاعي ضروري في بعض الأحيان. الأشعة السينية للصدر، مخطط كهربية القلب (ECG) ومخطط صدى القلب مفيد في استقصاء الزهري القلبي الوعائي. قد تكون الخزعة مطلوبة لتشخيص الصَمْغَة.

تنتج أمراض اللولبيات المتوطنة، مثل الداء العليقي والزهري المتوطن (غير التناسلي) والبَجَل، عن اللولبيات التي لا يمكن تمييزها شكليًا عن المثقبية الشاحبة ولا يمكن تمييزها عن طريق الاختبارات المصلية. وقد يساعد اختبار VDRL أو اختبار RPR في توضيح التشخيص الصحيح لأن البالغين الذين يعانون من الداء العليقي المتأخر عادة ما يكون لديهم عيارات منخفضة.

13.8 الإختبارات المصلية في السفلس

اختبارات غير اللولبية (غير النوعية)

- اختبار مختبر بحوث الأمراض التناسلية (VDRL)
- اختبار الأجسام المضادة البلازمية السريعة (RPR)

اختبارات الأجسام المضادة للولبية (النوعية)

- المقايسة المناعية الإنزيمية القائمة على المستضد اللولبي (EIA) من أجل الغلوبولين المناعي G والغلوبولين المناعي M
- مقايسة التراص الدموي للولبية الشاحبة (TPHA)
- مقايسة التراص الدموي للولبية الشاحبة (TPPA)
- اختبار امتصاص الأجسام المضادة اللولبية المتألقة (FTA-ABS)

الاستقصاءات عند الاشتباه بالسفلس الخلقي

قد يؤدي نقل الأجسام المضادة الأمومي الجنيني بشكل سلبي من الأم التي تتلقى العلاج المناسب إلى اختبارات مصلية إيجابية في طفلها. في هذه الحالة، يجب أن تصبح الاختبارات غير اللولبية سلبية في غضون 3–6 أشهر من الولادة. يشير اختبار المقايسة المناعية الإنزيمية الإيجابي IgM المضاد اللولبي إلى الزهري الخلقي المبكر. يتطلب تشخيص الزهري الخلقي الاستقصاء في الأم وشريكها وأي أشقاء.

التدبير

البنسلين هو الدواء المفضل. حاليا، يوصى بجرعة واحدة من 2.4 ميغاوحدة من البنزاتين بنزيل بنسلين العضلي في وقت مبكر من مرض الزهري (مدة < سنتين)، مع ثلاث جرعات على فترات أسبوعية ينصح بها في أواخر مرض الزهري. يوصى بدورة مدتها 14 يومًا من بروكائين البنسلين لعلاج الزهري العصبي، مع استكمال دورة مدتها 3 أيام من بريدنيزولون (انظر أدناه). يوصف الدوكسيسيكلين للمرضى الذين يعانون من الحساسية للبنسلين، إلا في فترة الحمل (انظر أدناه). الأزيثرومايسين أقل تفضيلاً بسبب امكانية المقاومة. يجب متابعة جميع المرضى لضمان العلاج، وإخطار الشريك له أهمية خاصة. إن حل العلامات السريرية في الزهري المبكر مع انخفاض العيّارات للاختبارات غير اللولبية، إلى مستويات لا يمكن اكتشافها عادة في غضون 6 أشهر بالنسبة للزهري الأولي و12–18 شهراً بالنسبة للزهري الثانوي، هو مؤشر على نجاح العلاج. قد تبقى اختبارات الأجسام المضادة اللولبية إيجابية مدى الحياة. في المرضى الذين يعانون من مرض الزهري لسنوات عديدة قد تكون هناك استجابة مصلية قليلة بعد العلاج.

الحمل

البنسلين هو العلاج المفضل في الحمل. يمكن إعطاء ستارات الاريثروميسين إذا كان هناك فرط حساسية للبنسلين، ولكنه يعبر المشيمة بشكل ضعيف، يجب معالجة المولود الجديد بشوط من البنسلين مع مراعاة انسحاب الأم. يوصي بعض المتخصصين بإزالة حساسية البنسلين للأمهات الحوامل بحيث يمكن إعطاء البنسلين أثناء التحمل المؤقت. وهناك بديل آخر

هو شوط مدته 10 أيام من السيفترياكسون. وينبغي علاج الأطفال في المستشفى بمساعدة طبيب أطفال.

ردود الفعل العلاجية

- التأق. البنسلين سبب شائع وينبغي أن تكون المرافق الموجودة متاحة لتدبير الحالة.
- تفاعل جاريش –هركسهايمر. وهو رد فعل مَحموم حاد يتبع العلاج ويتسم بالصداع والتوعك والألم العضلي؛ سيزول خلال 24 ساعة وهو شائع في مرض الزهري المبكر ونادر في مرض الزهري المتأخر. يمكن أن تحدث الكرب الجنيني أو المخاض المبكر أثناء الحمل.

وقد يتسبب التفاعل أيضًا في تفاقم المرض العصبي (انسداد الشريان الدماغي) أو مرض العيون (التهاب العنبية والتهاب العصب البصري)، وإقفار عضلة القلب (التهاب الصمام التاجي) وتضيق الحنجرة (تورم الصمغ). ويوصى باستخدام بريدنيزولون 40–60 ملغ يومياً لمدة 3 أيام لمنع التفاعل لدى المرضى الذين يعانون من هذه الأشكال من المرض؛ يمكن بدء العلاج المضاد للزهري بعد 24 ساعة من إدخال القشرانيات السكرية. في الحالات عالية الخطورة، من الحكمة بدء العلاج في المستشفى.

- تفاعل البروكائين. يحدث الخوف من الموت الوشيك مباشرة بعد الحقن الوريدي العرضي للبروكايين البنسلين، وقد يكون مصاحبا للهلوسة أو النوبات. الأعراض قصيرة الأجل، ولكن هناك حاجة إلى التأكيد الشفوي وأحيانا الحجر الجسدي. يمكن منع رد الفعل عن طريق الشفط قبل الحقن العضلي لضمان عدم وجود الإبرة في الأوعية الدموية.

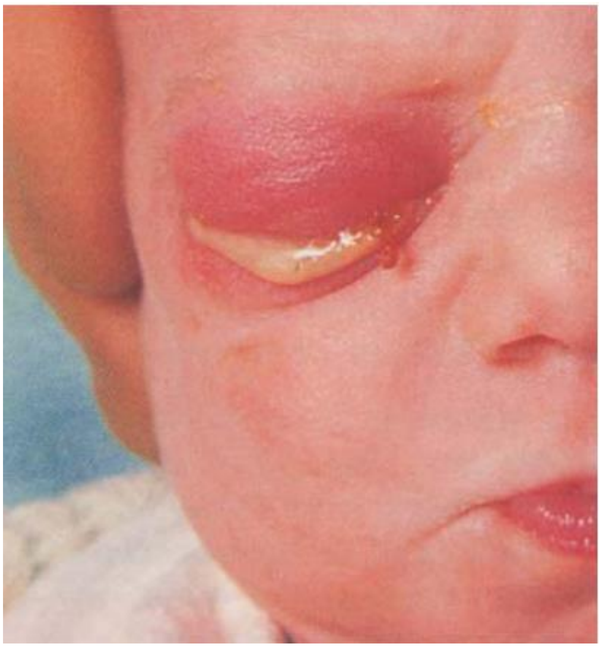
داء السيلان

يحدث السيلان بسبب العدوى بالنيسرية البنية وقد يصيب الظهارة العمودية في المسلك التناسلي السفلي والمستقيم والبلعوم والعينين. وعادة ما يكون انتقال المرض نتيجة للجنس المهبلي أو الشرجي أو الفموي. قد يحدث التهاب الملتحمة بسبب عدوى عرضية من أصابع ملوثة. قد تصيب الأمهات غير المعالجات الرضع أثناء الولادة، مما يؤدي إلى الرمد الوليدي (الشكل 13.5). وعادة ما تشير عدوى الأطفال بعد فترة الوليد إلى الاعتداء الجنسي.

التظاهرات السريرية

فترة الحضانة عادة ما تكون 2–10 أيام. في الرجال يصاب الإحليل الأمامي عادة، مما يسبب إفرازات إحليلية وعسر تبول، ولكن الأعراض غير موجودة في حوالي 10 ٪ من الحالات. عادة ما يظهر الفحص إفراز مجرى البول المخاطي أو القيح. وعادة ما تكون العدوى المستقيمية في الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال عديمة الأعراض ولكن قد تظهر مع عدم الراحة الشرجية أو التفريغ أو نزف المستقيمي. قد يكشف تنظير المستقيم إما عن عدم وجود أي شذوذ، أو دليل سريري على التهاب المستقيم، مثل الغشاء المخاطي المستقيمي الملتهب والمخاط القيحي.

في النساء، قد يكون الإحليل، الغدد/القنوات المجاورة للإحليل، غدد/قنوات بارثولين أو قناة عنق الرحم مصابة. قد يكون المستقيم متورطًا أيضًا إما بسبب التلوث من مواقع بولية تناسلية أو نتيجة للجنس الشرجي. في بعض الأحيان، الشرج هو العضو الوحيد المصاب بالعدوى.



الشكل 13.5 الرمد الوليدي بالمكورات البنية.

From McMillan A, Scott GR. Sexually transmitted infections: a colour guide. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2000.

ونحو 80 في المائة من النساء المصابات بالسيلان لا تظهر عليهن أعراض المرض. وقد تكون هناك إفرازات مهبلية أو عسر تبول، ولكن هذه الأعراض غالباً ما تكون بسبب التهابات إضافية، مثل الكلاميديا (انظر أدناه)، وداء المشعر أو داء المبيضات، مما يجعل الفحص الكامل ضرورياً.

ألم البطن السفلي، عُسْرُ الجماع والنزف الشاذ قد يكون مؤشرا على الداء الحوضي الإلتهابي. قد لا يظهر الفحص السريري أي شذوذ، أو قد يتم افراز القيح من الإحليل، القنوات جانب الإحليل أو قنوات بارثولين. قد يكون عنق الرحم ملتهبا، مع مفرزات مخاطية قيحية ونزيف بالتلامس.

السيلان البلعومي هو نتيجة جنس فموي تناسلي وعادة ما يكون بلا أعراض. التهاب الملتحمة بالمكورات البنية هو من المضاعفات غير الشائعة، ويظهر بمفرزات قيحية من العين، والتهاب شديد في الملتحمة ووذمة في الجفون، والألم ورهاب الضوء. الرمد الوليدي بالمكورات يظهر بشكل مماثل مع التهاب الملتحمة القويّ ووذمة الجفون. يجب علاج التهاب الملتحمة على وجه السرعة لمنع تلف القرنية.

ونادرا ما تظهر العدوى المنتشرة بالمكورات البنية (DGI)، وعادة ما تصيب النساء المصابات بالعدوى التناسلية غير المصحوبة بأعراض. وتشمل أعراضه التهاب مفصل واحد أو أكثر، وآفات جلدية بثرية، والتهاب الأوتار، والحمى. تم وصف التهاب شغاف القلب بالمكورات البنية (التهاب شغاف القلب السيلاني).

الاستقصاءات

يمكن رؤية المكورات المزدوجة سالبة الجرام في الفحص المجهري للطاخات المأخوذة من المواقع المصابة (انظر الشكل 13.1). من الصعب تحليل اللطاخات البلعومية بسبب وجود مكورات بلعومية أخرى، لذلك يجب تأكيد التشخيص عن طريق الزرع أو NAAT.

التدبير عند البالغين

المقاومة الناشئة تجعل من الصعب بشكل متزايد علاج السيلان بجرعة فموية واحدة من مضادات الميكروبات، والعلاج الموصى به في المملكة المتحدة قد تغير إلى سيفترياكسون 500 ملغ عن طريق الفم مع جرعة أزيرومايسين 1 غ، على أمل أن العلاج المركب سوف يبطئ تطور مقاومة السيفالوسبورين. والبدائل المدرجة في **الإطار 13.9** أقل احتمالاً لأن تكون فعالة.

وهناك حاجة إلى أشواط أطول من المضادات الحيوية للأخماج المعقدة. ينبغي لشريك (شركاء) المرضى المصابين بالسيلان أن ينظر إليهم بأسرع ما يمكن. قد يؤدي التأخير في العلاج إلى المضاعفات (**الإطار 13.10**).

13.9 علاج السيلان الشرجي التناسلي من دون مضاعفات

الخمج غير المعقد

- سيفترياكسون 500 ملغ IM بالإضافة إلى أزيثرومايسين 1 غ عن طريق الفم أو
- سيفيكسيم 400 ملغ فورا أو
- سيبروفلوكساسين 500 ملغ عن طريق الفم[1]، [2] أو
- أوفلوكساسين 400 ملغ عن طريق الفم[1]، [2].

الحمل والرضاعة الطبيعية

- سيفترياكسون 500 ملغ بالإضافة إلى أزيثرومايسين 1 غ فورا IM أو
- سبكتينوميسين 2 غ IM فورا[3].

السيلان البلعومي

- سيفترياكسون 500 ملغ IM بالإضافة إلى الأزيثرومايسين 1 غ فورا أو
- سيبروفلوكساسين 500 ملغ[1]، [2] عن طريق الفم أو
- أوفلوكساسين 400 ملغ[1]، [2] عن طريق الفم

(1) مضاد استطباب في فترة الحمل والرضاعة الطبيعية.

(2) إذا كان انتشار مقاومة الكينولون للنيسرية السيلية <5 ٪.

(3) ربما متوفر فقط في العيادات المتخصصة.

13.10 مضاعفات العلاج المتأخر في السيلان

- التهاب البروستات الحاد
- التهاب البربخ والخصية
- خراج غدة بارثولين
- الداء الحوضي الالتهابي (الذي قد يؤدي إلى العقم أو الحمل الهاجر)
- الخمج المنتشر بالمكورات البنية

الخمج بالمُتدَثِّرات/الكلاميديا/

الخمج بالكلاميديا عند الرجال

الكلاميديا تنتقل وتظهر على غرار مرض السيلان؛ ومع ذلك، عادة ما تكون أعراض الإحليل أخف وقد تكون غائبة في أكثر من 50 ٪ من الحالات. ويعتبر التهاب الملتحمة أيضا أكثر اعتدالا منه في مرض السيلان؛ التهاب البلعوم لا يحدث. وتتراوح فترة الحضانة من أسبوع واحد إلى بضعة أشهر. بدون علاج، قد تختفي الأعراض ولكن المريض يبقى مخموجا لعدة أشهر. المضاعفات، مثل التهاب الخصية والبربخ والتهاب المفاصل الارتكاسي المكتسب جنسيا، نادرة. مسببات الأمراض المنقولة جنسيًا، مثل الكلاميديا أو المكورات البنية، عادة ما تكون مسؤولة عن التهاب الخصية والبربخ في الرجال الذين تقل أعمارهم عن 35 عاماً، في حين أن الجراثيم مثل المعويات سالبة الجرام أكثر شيوعًا في الرجال الأكبر سنًا.

ويرد علاج الكلاميديا في **الإطار 13.11**. يتم التعامل مع التهاب الإحليل اللانوعي NSU بنفس الطريقة. يجب علاج شريك (شركاء) الرجال المصابين بالمتدثرة، حتى لو كانت الاختبارات المختبرية للمتدثرة سلبية. التحري ليس إلزامياً ولكنه يخدم غرضاً وبائياً مفيداً؛ وعلاوة على ذلك، تشجع النتائج الإيجابية على بذل مزيد من المحاولات لتعقب المخالطين.

الخمج بالكلاميديا عند السيدات

عنق الرحم والإحليل مصابان بشكل شائع. لا أعراض للعدوى في حوالي 80 ٪ من المرضى، ولكنها قد تسبب نزيف الطمث و/أو ما بعد الجماع، وعسر التبول أو الإفرازات المهبلية. آلام أسفل البطن وعسر الجماع هي من سمات الداء الحوضي الإلتهابي. الفحص قد يكشف إلتهاب عنق الرحم المخاطي، النزف بلمس عنق الرحم، دليل على الداء الحوضي الإلتهابي أو عدم وجود علامات سريرية واضحة. خيارات العلاج مدرجة في **الإطار 13.11**. يجب فحص شريك (شركاء) المريضة الذكور وعلاجه.

العديد من الأخماج تشفى من تلقاء نفسها ولكن البعض الآخر يستمر. يعد الداء الحوضي الإلتهابي، مع خطر تلف قناة فالوب والعقم اللاحق أو الحمل الهاجر، مضاعفًا نادرًا ولكنه مهم على المدى الطويل. وتشمل المضاعفات الأخرى التهاب حوائط الكبد، وآلام الحوض المزمنة، والتهاب الملتحمة، والتهاب المفاصل الارتكاسي المكتسب جنسيا.

قد يؤدي انتقال الخمج في فترة حول الولادة إلى الرمد الوليدي و/أو الالتهاب الرئوي عند حديثي الولادة.

13.11 علاج الخمج بالكلاميديا

التدبير القياسي

- أزيثرومايسين 1 غ عن طريق الفم كجرعة واحدة [1] أو
- دوكسيسيكلين 100 ملغ مرتين يوميا فموي لمدة 7 أيام [2].

التدابير البديلة

- إرثرومايسين 500 ملغ أربع مرات يوميا عن طريق الفم لمدة 7 أيام أو 500 ملغ مرتين يوميا لمدة أسبوعين أو
- أوفلوكساسين 200 ملغ مرتين يوميا فموي لمدة 7 أيام [2].

([1]) لم يتم التأكد بشكل كامل من السلامة أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية.

([2]) مضاد استطباب في فترة الحمل والرضاعة الطبيعية.

13.12 الملامح الكامنة للورم الحبيبي اللمفي المنقول بالجنس، القرحات اللينة، الورم الحبيبي الإربي (داء الدونوفانيات)

الخمج والتوزع	العضوية	فترة الحضانة	الآفة التناسلية	العقد اللمفية	التشخيص	التدبير
الورم الحبيبي اللمفي غرب وشرق أفريقيا، الهند، جنوب شرق آسيا، جنوب أفريقيا ودول الكاريبيا	الأنواع L1-2-3 من المتدثرة الحثرية	3−30 يوم	قرحة صغيرة عابرة غير مؤلمة حويصلية حطاطية غالباً غير مُلاحظة	مؤلمة، عادة أحادية الجانب متلبدة، دُبل متقيحة، مع عقد إربية/فخذية[1]	اختبارات مصلية ل L1-3 نمط مصلي، مسحة من القرحة أو الدُبل المتقيح في الكلاميديا	دوكسوسايكلين[2] مرتين في اليوم فموياً لمدة 21 يوم أو أريثروميسين 500 ملغ 4 مرات في اليوم فموياً
القرحات اللينة أفريقيا، آسيا، دول المتوسط وجنوب أفريقيا	المستدمية الدوكرية (العصيات القصيرة سلبية الغرام)	3−10 يوم	قرحات مؤلمة وحيدة أو متعددة مع حواف مشرشرة	كما هو مذكور أعلاه لكن وحيدة المسكن، دُبل متقيحة مع عقد إربية في 50%	مجهر ضوئي وزرع للكشاطة من القرحة أو الدبل المتقيح	أزيتروميسين[3] 1غ فموياً مرة واحدة أو سفترياكسون 250 ملغ كحقنة عضلية لمرة واحدة أو سيبروفلوكساسين[2] 500 ملغ مرتين باليوم فموياً لثلاثة أيام
الورم الحبيبي الإربي استراليا، الهند، دول الكاريبي، باباوا غينيا الجديدة	الكليبسيلا الحبيبية (جسيمات دونوفان)	3−40 يوم	قرحات أو آفات حبيبية ورمية ضخامية، عادةً غير مؤلمة[4]	تورم أولي في العقد الإربية ثم انتشار الخمج لتشكيل خراج أو قرحة من خلال الجلد المجاور	مجهر ضوئي للمادة الخلوية لأجسام دونوفان الملونة بتلوين القطبين	أزيتروميسين[3] 1غ فموي أسبوعياً أو 500 غ فموي يومياً أو دوكسيسيكلين[2] 100 ملغ فموية مرتين باليوم أو سيفترياكسون 1غ حقنة عضلية يومية

ملاحظة: شركاء المرضى المصابين بالورم الحبيبي اللمفي، القرحات اللينة، الورم الحبيبي الإربي يجب أن يخضعوا للاستقصاء والعلاج، حتى لو كانوا غير عرضيين. [1] تعتبر المتلازمة المستقيمية الشرجية التناسلية تظاهر متأخر للورم الحبيبي اللمفي. [2] يمنع استعمال دوكسيسيكلين وسيبروفلوكساسين في الحمل والإرضاع. [3] لم يتم تأكيد أمان الأزيتروميسين في الحمل والإرضاع. [4] قد يحدث بشكل نادر انتقال الورم الحبيبي الإربي من الأم إلى الطفل.

أخماج جرثومية أخرى منقولة بالجنس

ويرد في **الإطار 13.12** وصف للقرحات والأورام الحبيبية الإربية والأورام الحبيبية اللمفية المنقولة جنسيا كأسباب للقرحات التناسلية في المناطق المدارية. الأورام الحبيبية اللمفية المنقولة جنسيا هي أيضا سبب لالتهاب المستقيم عند الرجال المثليين.

الأخماج الفيروسية المنقولة بالجنس

الهربس التناسلي البسيط

العدوى بفيروس الهربس البسيط من النوع 1 (HSV-1) أو النوع 2 (HSV-2) تنتج مجموعة واسعة من المشاكل السريرية، ويمكن أن تسهل انتقال فيروس نقص المناعة البشرية HIV. عادة ما يتم اكتساب العدوى عن طريق الاتصال الجنسي (المهبل، الشرج، الفموي التناسلي أو الفموي الشرجي)، ولكن قد يحدث انتقال في الفترة حول الولادة إلى حديثي الولادة أيضًا. العدوى الأولية في موقع دخول فيروس الهربس البسيط، والتي قد تكون مصحوبة بأعراض أو بدون أعراض، تتوطن بشكل كامن في العقد الحسية المحلية.

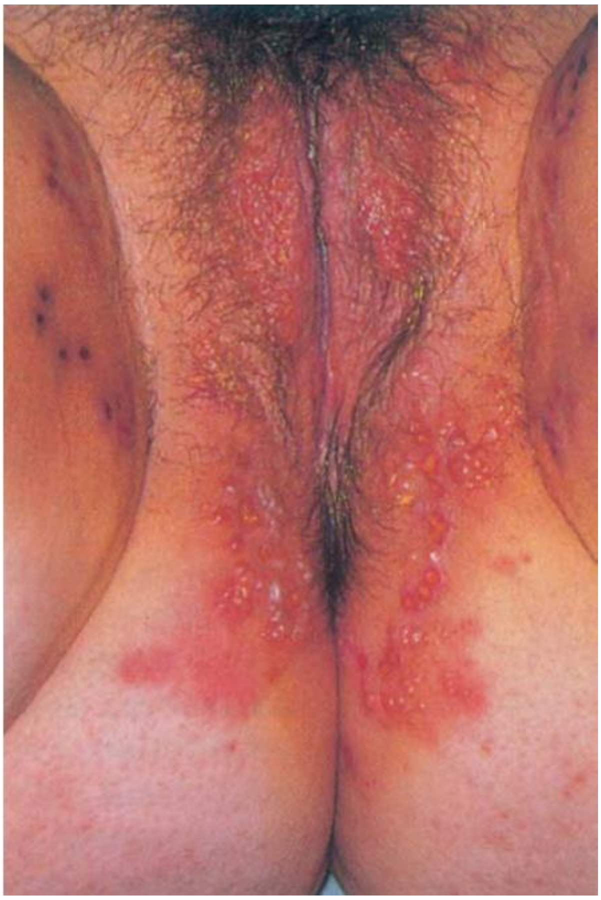
تكرار الإصابة، إما مصحوبة بأعراض أو غير مصحوبة بأعراض، هي نتيجة لإعادة تنشيط فيروس الهربس البسيط. وعادة ما تكون أول الأعراض هي الأكثر حدة. على الرغم من

أن فيروس الهربس البسيط -1 يرتبط تقليديا مع الهربس الفموي وفيروس الهربس البسيط -2 مع الهربس الشرجي التناسلي، فإن فيروس الهربس البسيط -1 يمثل الآن أكثر من 50 ٪ من حالات العدوى الشرجية التناسلية في المملكة المتحدة.

التظاهرات السريرية

تظهر أول نوبة عرضية مع حويصلات مهيجة سرعان ما تتمزق لتكوّن قرحات صغيرة لينة على الأعضاء التناسلية الخارجية (الشكل 13.6 وانظر الشكل 13.2). الآفات في مواقع أخرى (مثل الإحليل، المهبل، عنق الرحم، المنطقة المحيطة بالشرج، الشرج أو المستقيم) قد تسبب عسر تبول، إفرازات الإحليل أو المهبل، أو ألم الشرج أو المستقيم. الأعراض الأساسية، مثل الحمى والصداع والشعور بالضيق، شائعة. تصبح العقد اللمفاوية البطنية متضخمة ومُمِضة، وقد يكون هناك ألم جذر عصبي في الجلدية العجزية الثانية والثالثة.

قد تتطور الآفات خارج الأعضاء التناسلية في مواقع أخرى، مثل الردف أو الأصابع أو العين، بسبب التلقيح الذاتي. قد ينتج الخمج البلعومي من الجنس الفموي التناسلي. الإختلاطات مثل: مثل احتباس البول بسبب الاعتلال العصبي اللاإرادي، والتهاب السحايا العقيم، قد ترى أحيانا. تشفى النوبات الأولى عادة في غضون 2–4 أسابيع بدون علاج؛ التكرار عادة ما يكون أخف وأقصر مدة من الهجمة الأولى.



الشكل 13.6 تقرح الفرج الهربسي.

From McMillan A, Scott GR. Sexually transmitted infections: a colour guide. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2000

تحدث في كثير من الأحيان في عدوى فيروس الهربس البسيط -2 ويميل تواترها إلى الانخفاض مع مرور الوقت. تظهر الأعراض البادرية، مثل التهيج أو الحرق في موقع المعاودة التالي، أو الألم العصبي الذي يؤثر على الأرداف أو الساقين أو الوركين بشكل شائع. قد تكون النوبة العرضية الأولى تكرار خمج أولي لم يتم تشخيصه من قبل. النوبات المتكررة من الذرف الفيروسي بدون أعراض مهمة في انتقال فيروس الهربس البسيط.

التشخيص

يتم أخذ المسحات من السائل الحويصلي أو القرحة للكشف عن الحمض النووي عن طريق تفاعل البوليميراز المتسلسل، أو زراعة الأنسجة وتحديد إما HSV-1 أو 2. لن يعطي المجهر الإلكتروني لمثل هذه المواد سوى تشخيص افتراضي، حيث تبدو فيروسات مجموعة الهربس متشابهة. اختبارات

الأجسام المضادة الخاصة بالنوع متاحة ولكنها ليست دقيقة بما فيه الكفاية للاستخدام العام.

التدبير

النوبة الأولى يجب أن تبدأ الخمسة أيام التالية عن طريق الفم في غضون 5 أيام من بداية النوبة، أو في حين أن الآفات لا تزال تتشكل:

- أسيكلوفير 400 ملغ ثلاث مرات يوميا
- فالاسيكلوفير 500 ملغ مرتين يوميا
- فاميكلوفير 250 ملغ ثلاث مرات يوميا أو أسيكلوفير 200 ملغ خمس مرات يوميا هو البديل.

قد يكون التسكين مطلوبًا ويمكن أن يكون الاستحمام بالمحلول الملحي مهدئًا. يمكن أن يستمر العلاج لمدة أطول من 5 أيام إذا ظهرت آفات جديدة. في بعض الأحيان، قد يتم استخدام العلاج عن طريق الوريد إذا كان العلاج عن طريق الفم ضعيف التحمل أو يحدث التهاب السحايا العقيم. ينصح بالقسطرة عن فوق العانة للاحتباس البولي بسبب الاعتلال العصبي اللاإرادي لأن القسطرة عبر الإحليل قد تدخل فيروس الهربس البسيط في المثانة.

الهربس التناسلي الناكس

عادة ما تكون الأعراض المتكررة خفيفة وقد لا تتطلب أي علاج محدد غير الاستحمام بالمحلول الملحي. بالنسبة للنوبات الأكثر حدة، يجب أن يقلل العلاج الذي بدئه المريض عند البدء، مع واحد من التدابير الفموية التالية لمدة 5 أيام، تخفض عند النكس:

- أسيكلوفير 200 ملغ خمس مرات يوميا
- فامسيكلوفير 125–250 ملغ مرتين يوميا
- فالاسيكلوفير 500 ملغ مرتين يوميا.

عند عدد قليل من المرضى، بدء العلاج في بداية الأعراض البادرية قد يؤدي إلى منع نكس المرض.

قد يكون العلاج التخبري مطلوبًا للمرضى الذين يعانون من نكس متكرر، خاصة إذا كانت هذه الحالات تحدث على فترات أقل من 4 أسابيع. يجب إعطاء العلاج لمدة لا تقل عن سنة واحدة قبل التوقف لتقييم معدل النكس. سيعاني حوالي 20 ٪ من المرضى من انخفاض معدل النوبات بعد ذلك، ولكن بالنسبة لأولئك الذين يبقى النكس عندهم دون تغيير، فإن استئناف العلاج الكابت له ما يبرره. أسيكلوفير 400 ملغ مرتين يوميا هو الأكثر شيوعا.

التدبير عند الحوامل

إذا كان من المعروف أن شريكها مصاب بفيروس الهربس البسيط، ينبغي نصح المرأة الحامل التي لا تعاني من الهربس التناسلي السابق بحماية نفسها أثناء الجماع الجنسي لأن خطر العدوى المنتشرة يزداد في الحمل. الاستخدام المستمر للواقي الذكري أثناء الحمل قد يقلل من انتقال فيروس الهربس البسيط. يعالج الهربس التناسلي المكتسب خلال الثلث الأول أو الثاني من الحمل بالأسيكلوفير كما هو مبين سريريا.

على الرغم من أن الأسيكلوفير غير مرخص للاستخدام في الحمل في المملكة المتحدة، هناك أدلة سريرية كبيرة لدعم سلامته. ارتبط اكتساب العدوى في الثلث الثالث من الحمل بالانتشار الدموي المهدد للحياة ويجب علاجه بالأسيكلوفير.

الولادة الطبيعية يجب أن تكون هي المعتادة عند السيدات اللاتي لم يعانين من أعراض في آخر حمل، ونفكر بالولادة القيصرية إذا كان هناك تكرار في ألم بداية المخاض، وبرغم أن خطر الهربس الوليدي منخفض جدا في الولادة المهبلية، غالبا ما ينصح بإجراء العملية القيصرية إذا حدثت العدوى الأولية بعد 34 أسبوعا لأن خطر الذرف الفيروسي مرتفع جدا في المخاض.

الورم الفيروسي الحليمي البشري والثآليل الشرجية التناسلية

أظهر تنميط الحمض النووي لفيروس الورم الحليمي البشري أكثر من 90 نمطًا جينيًا، منها فيروس الورم الحليمي البشري 6 وفيروس الورم الحليمي البشري 11 وفيروس الورم الحليمي البشري 16 وفيروس الورم الحليمي البشري 18 الأكثر شيوعًا إصابة الجهاز التناسلي عن طريق الانتقال الجنسي. من المهم التمييز بين الأنماط الجينية الحميدة (HPV-6 و11) التي تسبب الثآليل التناسلية، والأنماط الجينية مثل 16 و18 التي

ترتبط بحالات اختلال التنسج وسرطان الجهاز التناسلي ولكنها ليست سببًا للثآليل الحميدة. عادة ما تؤدي جميع الأنماط الجينية إلى الخمج دون السريري للجهاز التناسلي بدلاً من الآفات السريرية الواضحة التي تؤثر على القضيب أو الفرج أو المهبل أو عنق الرحم أو العجان أو الشرج.

الملامح السريرية

قد تكون الثآليل التناسلية التي يسببها فيروس الورم الحليمي البشري فردية أو متعددة، خارجية، حطاطية أو مسطحة. الثآليل المحيطية، في حين أنها أكثر شيوعًا عند الرجال المثليين، توجد أيضًا في الرجال المغايري الجنس وفي النساء. ونادرا ما يتطور الورم اللقمي العملاق (ورم بوشكي – لونشتاين)، مع تدمير الأنسجة المحلية. الثآليل الغير نمطية يجب أن تأخذ منها عينة. في الحمل، قد تزيد الثآليل بشكل كبير في الحجم والعدد، مما يجعل العلاج صعبا. ونادرا ما تكون كبيرة بما يكفي لعرقلة المخاض، وفي هذه الحالة، يتطلب الأمر الولادة القيصرية. بشكل غير شائع، انتقال فيروس الورم الحليمي البشري في الفترة حول الولادة يؤدي إلى ثآليل الشرجية التناسلية، أو ربما الأورام الحليمية الحنجرية، في حديثي الولادة.

التدبير

يمكن أن يساعد استخدام الواقي الذكري في منع انتقال فيروس الورم الحليمي البشري إلى شركاء غير مصابين، ولكن قد يؤثر فيروس الورم الحليمي البشري على أجزاء من المنطقة التناسلية التي لا تحميها الواقي الذكري. تم إدخال التطعيم ضد عدوى فيروس الورم الحليمي البشري وهو قيد الاستخدام الروتيني في العديد من البلدان. هناك ثلاثة أنواع من اللقاح:

- لقاح ثنائي يوفر الحماية ضد أنواع فيروس الورم الحليمي البشري 16 و18، والتي تمثل ما يقرب من 75 ٪ من سرطانات عنق الرحم في المملكة المتحدة.
- يوفر لقاح رباعي حماية إضافية ضد النوعين 6 و11 من فيروس الورم الحليمي البشري، اللذين يمثلان أكثر من 90%من الثآليل التناسلية.
- لقاح تساعي يحمي من خمسة أنواع إضافية عالية الخطورة (31 و33 و45 و52 و58).

وقد تبين أن جميع اللقاحات فعالة للغاية في الوقاية من الأورام العنقية داخل الظهارة عند النساء الشابات، كما ثبت أن اللقاحات الرباعية والتساعية فعالة للغاية في الحماية ضد الثآليل التناسلية المرتبطة بفيروس الورم الحليمي البشري. من المستحسن حاليًا إعطاء لقاح فيروس الورم الحليمي البشري قبل بدء النشاط الجنسي، عادة في سن 11–13، في ثلاث حقن. في المملكة المتحدة، يتم تقديم التطعيم للفتيات فقط، ولكن من الممكن أن يمتد التطعيم إلى الرجال المثليين حيث يرتبط انتقال فيروس الورم الحليمي البشري بزيادة خطر الإصابة بسرطان الشرج. ونظراً لعدم وجود لقاح يحمي من جميع أنواع فيروس الورم الحليمي البشري المسبّب للسرطان، سيظل من الضروري وضع برامج لفحص عنق الرحم.

تتوفر مجموعة متنوعة من العلاجات للأمراض القائمة، بما في ذلك ما يلي:

- بودوفيلوتوكسين، محلول 0.5 ٪ أو 0.15 ٪ كريم (يمنع استخدامه في الحمل)، يتم استخدامه مرتين يوميًا لمدة 3 أيام، تليها 4 أيام راحة، لمدة 4 أسابيع، وهو مناسب للعلاج المنزلي من الثآليل الخارجية.
- كريم إيميكيمود (يحظر استخدامه أثناء الحمل)، يوضع 3 مرات أسبوعياً (ويغسل بعد 6–10 ساعات) لمدة تصل إلى 16 أسبوعاً، وهو أيضاً مناسب للعلاج المنزلي من الثآليل الخارجية.
- ساتيفين (مستخلص من نبتة الشاي الأخضر، Camellia sinensis) يضعه المريض ثلاث مرات في اليوم لمدة تصل إلى 16 أسبوعا.
- العلاج بالتبريد باستخدام النيتروجين السائل لتجميد الأنسجة الثؤلولية مناسب للثآليل الخارجية والداخلية ولكنه يتطلب في كثير من الأحيان زيارات متكررة للعيادة.
- كي الأوردة –تخريب النسيج بالكهرباء الذي يسبب الاحتراق السطحي –مناسب للثآليل الخارجية والداخلية. ويؤدي كي الأوردة إلى عمود الدخان، الذي يحتوي على الحمض النووي لفيروس الورم الحليمي البشري ويمكن أن

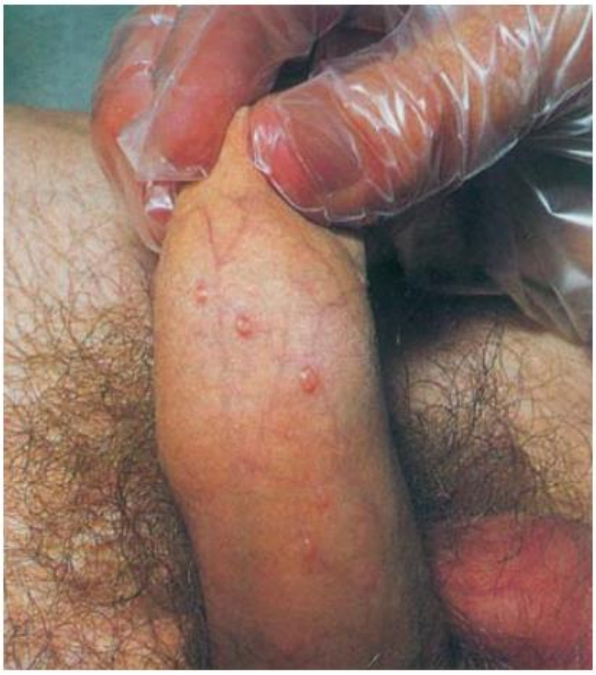
يسبب عدوى تنفسية عند الجراح/المريض. وينبغي ارتداء الأقنعة أثناء الإجراء واستخلاص كمية كافية من الأبخرة.

- يمكن استخدام الاستئصال الجراحي لاستئصال الثآليل المقاومة للحرق، وخاصة الآفات المحيطة بالشرج غير المغروسة، تحت التخدير الموضعي أو العام.

المُلَيساء المعدية

تنتج العدوى بفيروس المُلَيساء المعدية، الجنسي وغير الجنسي على حد سواء، حُبَيطاتٍ نصف كروية ملونة بلون لحمي يصل قطرها عادةً إلى 5 مم بعد فترة حضانة من 3 إلى 12 أسبوعاً (الشكل 13.7). يمكن رؤية إصابات أكبر في عدوى فيروس نقص المناعة البشرية.

الآفات غالبا ما تكون متعددة، وبمجرد أن تنشأ في الفرد، قد تنتشر عن طريق التلقيح الذاتي. يتم العثور عليها على الأعضاء التناسلية، أسفل البطن وأعلى الفخذين عند اكتسابها جنسيا. آفات الوجه تشير بشدة إلى الإصابة الكامنة بفيروس نقص المناعة البشرية. يتم التشخيص سريريا أو نادرا جدا عن طريق المجهر الإلكتروني. عادة، تستمر الآفات لعدة أشهر قبل أن يحدث شفاء تلقائي. ولذلك فإن النظم العلاجية تجميلية؛ وتشمل العلاج بالتبريد، وكي الأوردة، والعلاج الموضعي من 0.15 ٪ كريم بودوفيلوتوكسين (يحظر في الحمل) أو عصر النواة المركزية.



الشكل 13.7 المُلَيساء المعدية على جسم القضيب.

From McMillan A, Scott GR. Sexually transmitted infections: a colour guide. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2000

التهاب الكبد الفيروسي

فيروسات التهاب الكبد A – D قد تنتقل عن طريق الاتصال الجنسي:

- التهاب الكبد A. وقد تم ربط الجنس الفموي الإقحامي، والجنس الإصبعي الإقحامي، والجنس الشرجي الإدراجي، والشركاء الجنسيين المتعددين مع انتقال فيروس نقص المناعة البشرية في الرجال المثليين. كما يمكن انتقال فيروس التهاب الكبد الفيروسي بين الرجال والنساء المغايرين جنسياً من خلال ممارسة الجنس الفموي.

- التهاب الكبد B. يرتبط الجنس الفموي الإقحامي، والجنس الشرجي، والشركاء الجنسيين المتعددين بعدوى فيروس التهاب الكبد ب عند الرجال المثليين، فانتقال فيروس التهاب الكبد ب بين الجنسين موثق جيدا، والعاملات في مجال الجنس معرضات للخطر بوجه خاص. التهاب الكبد D (HDV) قد ينتقل جنسيا أيضا.

- التهاب الكبد C (HCV). إن انتقال فيروس التهاب الكبد C عن طريق الجنس موثق جيداً لدى الرجال المثليين ولكنه أقل لدى المغايرين جنسياً. الانتقال الجنسي أقل فعالية من فيروس التهاب الكبد ب

وينبغي النظر في أقرب وقت ممكن إلى الشريك أو الشركاء الجنسيين للمصابين بفيروس نقص المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد الوبائي، وتزويدهم بالتطعيم عندما تقتضي الحاجة. يجب على المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد الفيروسي الامتناع عن جميع أشكال الجنس غير المحمي حتى غير المعدية. وعلى نحو مماثل، ينبغي للمصابين بالتهاب الكبد ب ان يمتنعوا عن ممارسة الجنس دون وقاية الى ان يصبحوا غير معديين او الى ان يُطعَّم شركاؤهم بنجاح. لا يتوفر أي تطعيم فعال أو سلبي للحماية من فيروس التهاب الكبد C ولكن الاستخدام المستمر للواقيات الذكرية من المرجح

أن يحمي الشركاء المستعدين للإصابة. وينبغي توفير التمنيع النشط ضد فيروس نقص المناعة البشرية وفيروس التهاب الكبد ب للأشخاص المعرضين لخطر العدوى. ويقدم العديد من عيادات الأمراض المنقولة بالاتصال الجنسي تطعيما للرجال المثليين ضد فيروس نقص المناعة البشرية إلى جانب التطعيم الروتيني ضد فيروس التهاب الكبد ب؛ يتوفر لقاح يجمع بين فيروس التهاب الكبد الوبائي (HAV) وفيروس التهاب الكبد الوبائي (HBV)

معلومات إضافية

الكتب ومقالات المجلات

Pattman R, Sankar N, Elawad B, et al. (eds). Oxford handbook of genitourinary medicine, HIV, and sexual health. .Oxford: Oxford University Press; 2010

Rogstad KE (ed.). ABC of sexually transmitted infections, 6th .edn. Oxford: Wiley–Blackwell; 2011

المواقع

bashh.org/guidelines

British Association for Sexual Health and HIV; updates on treatment of all STIs

تم ترك هذه الصفحة فارغة

A Mather
L Burnett
DR Sullivan
P Stewart

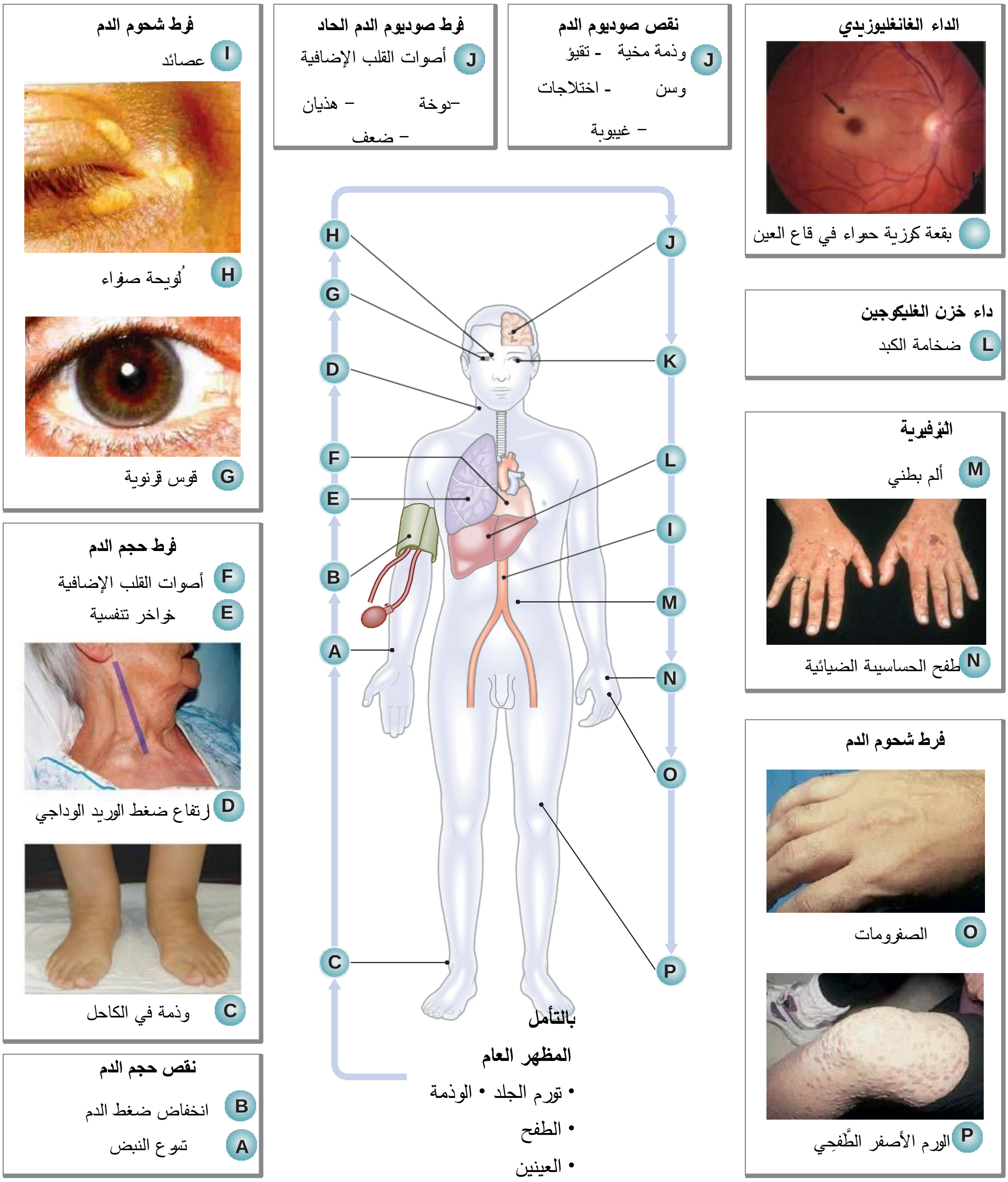
14

الكيمياء الحيوية السريرية والطب الاستقلابي

الفحص السريري في الاضطرابات الكيميائية الحيوية والاستقلابية 562
الاستقصاءات الكيميائية الحيوية 564
توازن الماء والشوارد 565
استتباب الصوديوم 567
التشريح الوظيفي والفيزيولوجي 567
عرض المشاكل في توازن الصوديوم والماء 570
استتباب الماء 576
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 576
عرض المشاكل المتعلقة بتنظيم الحلولية 578
استتباب البوتاسيوم 583
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 584
عرض المشاكل المتعلقة باستتباب البوتاسيوم 585
الاستتباب الحمضي-القلوي 590
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 590
المشاكل التي تتظاهر في التوازن الحمضي- القلوي 591
استتباب الكالسيوم 597
استتباب المغنيزيوم 597
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 597
المشاكل التي تتظاهر في استتباب المغنيزيوم 598
استتباب الفوسفات 599
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 599
المشاكل التي تتظاهر في استتباب الفوسفات 599
اضطرابات استقلاب الأحماض الأمينية 601
اضطرابات استقلاب للكربوهيدرات 602
اضطرابات التمثيل الغذائي للشحوم المعقدة 603
التمثيل الغذائي للشحوم والبروتينات الشحمية 603
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 604
الشحوم وأمراض القلب والأوعية الدموية 605
الاستقصاءات 607
عرض المشكلات في استقلاب للشحوم 607
مبادئ العلاج 611
البورفيريات 615
معلومات إضافية 618

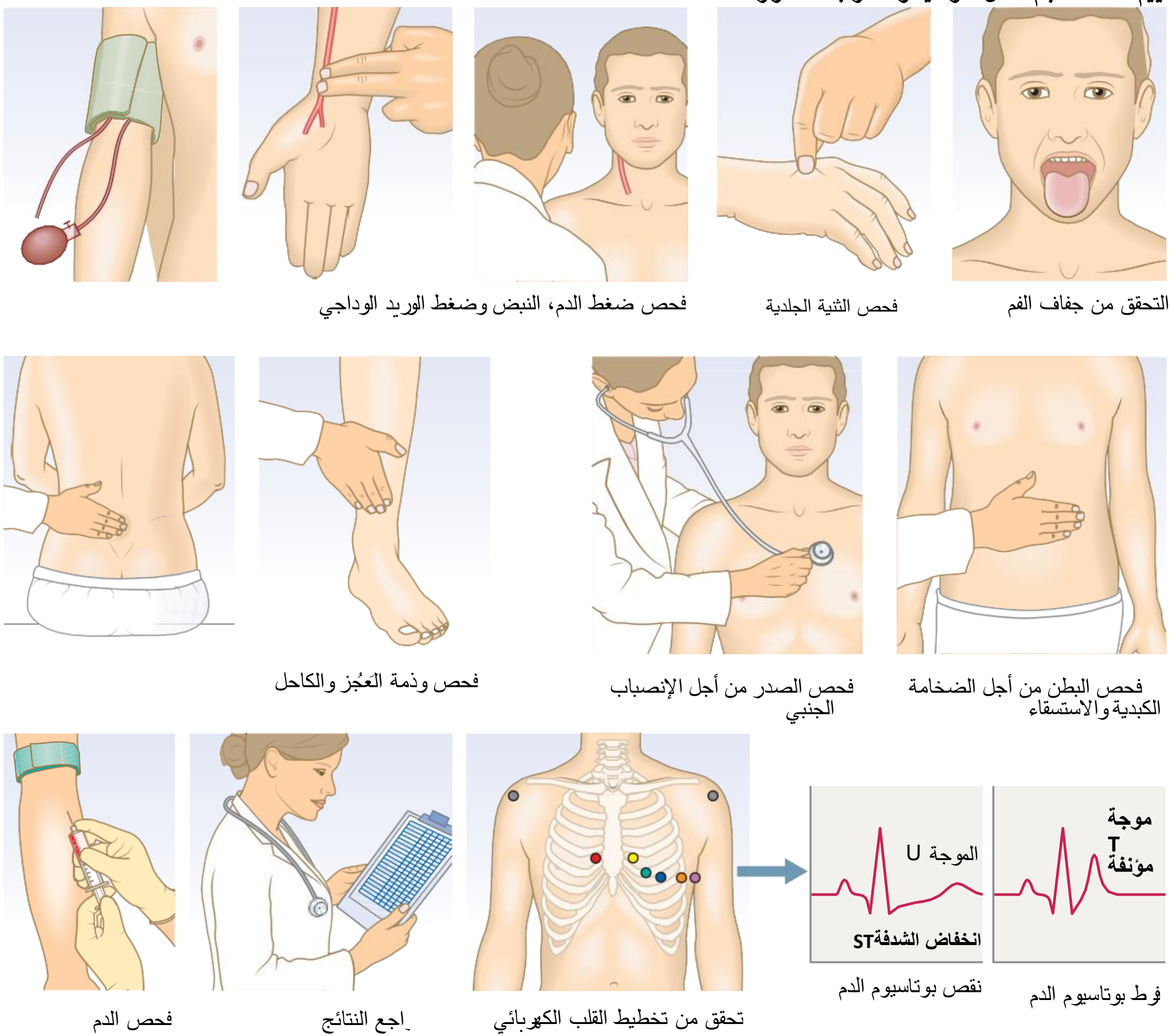
الفحص السريري في الاضطرابات الكيميائية الحيوية والاستقلابية

العديد من الاضطرابات الكيميائية الحيوية والاضطرابات الأيضية تكون صامتة سريريا أو موجودة بمظاهر غير محددة، ويتم الكشف عنها أولا عن طريق الفحوص المخبرية. يمكن اكتشاف العديد من الاضطرابات عن طريق القصة والفحص الجسدي كما هو موجز أدناه .


الداء الغانغليوزيدي
بقعة كرزية حمراء في قاع العين
نقص صوديوم الدم
J وذمة مخية - تقيؤ
وسن - اختلاجات
- غيبوبة
فرط صوديوم الدم الحاد
J أصوات القلب الإضافية
-دوخة - هذيان
- ضعف
فرط شحوم الدم
I عصائد
H لُويحة صفواء
G قوس قرنية
داء خزن الغليكوجين
L ضخامة الكبد
البُرفيرية
M ألم بطني
N طفح الحساسية الضيائية
فرط حجم الدم
F أصوات القلب الإضافية
E خراخر تنفسية
D ارتفاع ضغط الوريد الوداجي
C وذمة في الكاحل
فرط شحوم الدم
O الصفرومات
P الورم الأصفر الطَّفحِي
نقص حجم الدم
B انخفاض ضغط الدم
A تسرع النبض
H G D F E B A C
J K L I M N O P
بالتأمل
المظهر العام
• تورم الجلد • الوذمة
• الطفح
• العينين

phenotype and severity of sialidosis expressed in two siblings presenting with ataxia and macular cherry-red spots. J Clin Neurosci 2013; 20:1327–1328; (photosensitive rash) Ferri FF. Ferri's Color atlas and text of clinical medicine. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2009; courtesy of the Institute of Dermatology, London.

تقييم حالة الحجم داخل الأوعية واضطرابات الشوارد



التحقق من جفاف الفم

فحص الثنية الجلدية

فحص ضغط الدم، النبض وضغط الوريد الوداجي

فحص البطن من أجل الضخامة الكبدية والاستسقاء

فحص الصدر من أجل الإنصباب الجنبي

فحص وذمة العَجُز والكاحل

فوط بوتاسيوم الدم

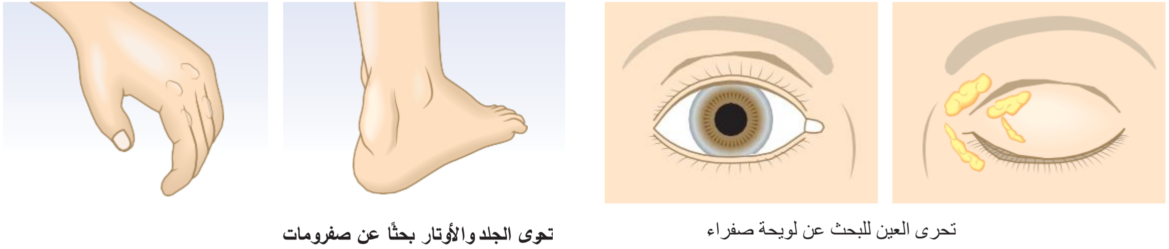
نقص بوتاسيوم الدم

تحقق من تخطيط القلب الكهربائي

راجع النتائج

فحص الدم

تحرى عن علامات فرط شحوم الدم



تحرى العين للبحث عن لويحة صفراء

توى الجلد والأوتار بحثًا عن صفرومات

هناك اتجاه في جميع أنحاء العالم نحو زيادة استخدام الاستقصاءات التشخيصية المخبرية، والفحوصات البيوكيميائية على وجه الخصوص. في أنظمة الرعاية الصحية في البلدان المتقدمة، تشير التقديرات إلى أن 60-70 ٪ من جميع القرارات الحاسمة المتخذة بشأن المرضى، وأكثر من 90 ٪ من البيانات المخزنة في أنظمة السجلات الطبية الإلكترونية، تنطوي على خدمة أو نتيجة مختبرية. يغطي هذا الفصل مجموعة متنوعة من الاضطرابات التي تؤثر على البالغين والتي لم يتم النظر فيها في أي مكان آخر في هذا الكتاب، والتي تظهر في الشذوذات الأولية لنتائج مختبر الكيمياء الحيوية، أو التي تتضمن الفزيولوجيا المرضية المستبطنة فيها اضطراباً في مسارات كيميائية حيوية محددة.

الاستقصاءات الكيميائية الحيوية

وهناك ثلاثة أسباب رئيسية قد تجعل الطبيب السريري يطلب إجراء فحص مخبري بيوكيميائي :

- فحص الشخص الذي لا تظهر عليه أعراض وجود المرض
- المساعدة في تشخيص شكوى المريض المقدمة ؛
- مراقبة التغيرات في نتائج الاختبار، كعلامة على تطور المرض أو الاستجابة للعلاج.

أصبحت الممارسة الطبية المعاصرة تعتمد بشكل متزايد على الفحص المخبري، وعلى وجه الخصوص، على الفحص الكيميائي الحيوي. وقد ارتبط ذلك بتحسينات غير عادية في القدرة التحليلية وسرعة أجهزة المختبرات والاتجاهات التشغيلية التالية :

- تتميز مختبرات الكيمياء الحيوية المركزية الكبيرة بالاستخدام الواسع النطاق للأتمتة وتكنولوجيا المعلومات. يتم نقل العينات من الأماكن السريرية إلى المختبر باستخدام نظم نقل عالية السرعة (مثل أنابيب الهواء المضغوط) محددة بعلامات مقروءة آلياً (مثل الشفرات الشريطية). وقد تم تصغير الأجهزة المختبرية ودمجها مع أنظمة نقل الروبوتات للتمكين من إجراء تحليلات سريعة متعددة لعينة واحدة. وتستخدم تقنيات مراقبة العمليات الإحصائية لضمان جودة نتائج التحليل، وعلى نحو متزايد لمراقبة الجوانب الأخرى من المختبر، مثل الوقت الذي يستغرقه إكمال التحليل.
- تؤَمِّن اختبارات نقطة الرعاية أنظمة تحليل مختبرية مختارة إلى المناطق السريرية، أو إلى جانب سرير المريض أو حتى ربطها بمريض فردي. تسمح هذه الأنظمة للطبيب بتلقي النتائج الفورية تقريبًا للعلاج الفوري للمريض، على الرغم من أن ذلك يعطي دقة أقل أو تكلفة أكبر من استخدام المختبر المركزي .
- اتسع تنوع التحاليل اتساعاً كبيراً مع إدخال العديد من التقنيات المستعارة من الصناعات الكيميائية أو غيرها من الصناعات.

تتضمن الممارسة الطبية الجيدة الترتيب المناسب للفحوصات المختبرية والتفسير الصحيح لنتائج الاختبارات.

ويرد وصف للمبادئ الرئيسية، بما في ذلك مفهومي الحساسية والنوعية، في الصفحة 4. وذكرت المجالات المرجعية للنتائج المختبرية في الفصل 35. ويمكن أن تتأثر نتائج الفحوص المختبرية حسب تناول الطعام أو الصيام؛ كما يوجد تباين اليومي للتحليلات يتعلق بأوقات أخذ العينات؛ كما أن لرصد الجرعات العلاجية توقيت تؤخذ فيه العينات؛ كما يحصل التباين حسب نوع العينة، مثل بلازما المصل؛ استخدام مضادات التخثر، مثل مادة EDTA، التي يمكن أن تتداخل مع بعض الاختبارات؛ أو التأثيرات اليدوية مثل: أخذ عينة وريدية قريبة من موقع التسريب الوريدي. ولذلك فمن المهم أن يتواصل العاملون السريريون والمختبريون بفعالية وأن يتبع الأطباء التوصيات المحلية المتعلقة بجمع العينات ونقلها في الوعاء المناسب وبوضع العلامات المناسبة.

14.1 مجال الوسائل التحليلية المستعمل في المخابر الكيميائية الحيوية السريرية

الوسيلة التحليلية	المادة التي يجرى تحليلها	التطبيق النموذجي
أقطاب الأيونات الإنتقائية	غازات الدم, الشوارد (Na,K,Cl)	اختبار نقطة الرعاية محللات عالية الإنتاجية
التفاعل الكيميائي بقياس اللون أو تفاعل أنزيمي مقترن	الكتل البسيط أو قياس تركيز (الكرياتينين، الفوسفات) الانزيمات البسيطة النشطة	محللات عالية الإنتاجية
اختبار الاقتران (عادة اختبار مناعي)	بروتينات نوعية هرمونات جرعات	توافر اختبار نقطة الرعاية بشكل متزايد أو محللات عالية الإنتاجية
الاستشراب: استشراب الغاز استشرابات السائل عالية الأداء استشراب الطبقة الرقيقة	مركبات عضوية	مراقبة الجرعات العلاجية
تنظير الطيف الكتلي		تحري الجرعات (سوء الاستعمال) والفيتامينات ، الاستقلاب الكيميائي الحيوي
قياس الطيف الضوئي ، قياس العكر ، مقياس الكدر ، مقياس الفلورة	مشتقات الخضاب بروتينات نوعية غلوبينات مناعية	الاصفرار ،البروتينات الشحمية الباراربروتين
الرحلان الكهربائي	بروتينات بعض الانزيمات	الباراربروتينات ، تحليل نظائر الانزيمات
الامتصاص الذري **التحليل الطيفي للبلازما/الكتلة المقترن بالحث الكهربائي**	اقتفاء العناصر والمعادن	معايرة المعادن الثقيلة
التشخيص الجزيئي	تقدير كمي للاحماض النووية و/أو التسلسل	الطفرات الخلايا الموروثة والاجسدية (**الفصل 3**) تعدد الاشكال الوراثية (**الفصل 3**) اختلاف معدل استقلاب الجرعات (**الفصل 2**) تشخيص الميكروبات (**الفصل 6**)

توازن الماء والشوارد

يبلغ إجمالي ماء الجسم (TBW) حوالي 60 ٪ من وزن الجسم لدى الذكور البالغين، على الرغم من أن النسبة أكبر إلى حد ما في الرضع وأقل بالنسبة للنساء. في الرجل الذي يزن 70 كيلوغراماً يكون ماء الجسم الكلي حوالي 40 L، حوالي 25 لتر منها داخل الخلايا (السائل داخل الخلية أو ICF)، وحوالي 15 لتر المتبقية تقع في السائل خارج الخلية (**الشكل 14.1**). ويكون معظم هذا السائل خارج الخلايا عبارة عن سائل خلالي (حوالي 12 لتر) ويقع داخل الأنسجة ولكن خارج الخلايا، بينما يكون الباقي (حوالي 3 لتر) في الحيز البلازمي.

ويوضّح الشكل 14.1 تركيب الأيونات بين أحياز سوائل الجسم الرئيسية داخل الخلية وخارج الخلية. أن الشاردة الموجبة المسيطرة (الكاتيون) داخل الخلايا هي البوتاسيوم، في حين أن الفوسفات والبروتينات سالبة الشحنة تشكل الأيونات سالبة الشحنة الرئيسية داخل الخلايا (الأنيونات).

14.2 كيف نفسر نتائج اختبار اليوريا والشوارد

الصوديوم

- يعكس إلى حد كبير التغيرات في الصوديوم والتوازن المائي
- انظر فرط صوديوم الدم ونقص صوديوم الدم

البوتاسيوم

- قد يعكس انزياحات البوتاسيوم إلى داخل الخلايا وخارجها.
- المستويات المنخفضة تعني عادة زيادة الخسارة (عبر الجهاز الهضمي أو الكلى)
- المستويات المرتفعة عادة تعكس الخلل كلوي
- انظر "نقص بوتاسيوم الدم" و "فرط بوتاسيوم الدم"

الكلوريد

- تحدث التغيرات عموما بالتوازي مع الصوديوم البلازمي
- ينخفض في القلاء الاستقلابي
- يرتفع في بعض أشكال الحماض الاستقلابي

بيكربونات

- غير طبيعي في الاضطرابات الحمضية القاعدية
- انظر الإطار 14.18

يوريا

- تزداد مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي، وانخفاض معدل التروية الكلوية أو تدفق البول، وفي حالات زيادة تناول أو تقويض البروتين العالية

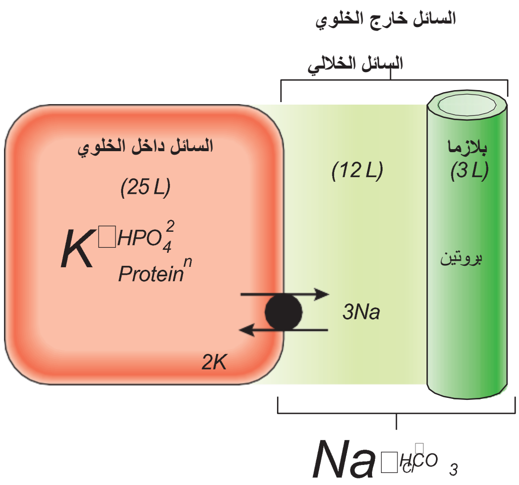
الكرياتينين

- يزداد مع انخفاض معدل الترشيح الكبيبي، لدى الأفراد الذين لديهم كتلة عضلية عالية، ومع بعض الأدوية
- انظر الشكل 15.2

*يشير مصطلح اليوريا والشوارد الكهربائية إلى اليوريا والشوارد و الكرياتينين. في بعض البلدان يتم اختصار هذا إلى EUC (الشوارد/اليوريا/الكرياتينين)

في ECF الكاتيون السائد هو الصوديوم، في حين أن الكلوريد وإلى حد أقل، البيكربونات هي أهم أنيونات ECF. وهناك اختلاف هام بين الأحياز داخل الأوعية الدموية (البلازما) والأحياز الخلالية في ECF وهو أن البلازما فقط تحتوي على تركيزات كبيرة من البروتين.

القوة الرئيسية التي تحافظ على الاختلاف في تركيزات الكاتيون بين ICF وECF هي مضخة صوديوم –بوتاسيوم (Na,K) منشط أدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز (ATPase))، والتي توجد في جميع أغشية الخلايا. الحفاظ على هذه التدرجات ضروري للعديد من عمليات الخلية، بما في ذلك استثارة الأنسجة الموصلة مثل الأعصاب والعضلات. يتم الحفاظ على الفرق في محتوى البروتين بين البلازما وحجرة السائل الخلالي من خلال عدم نفاذ جدار الشعيرات الدموية للبروتين. يساهم هذا التدرج في تركيز البروتين (الضغط الاسموزي الغرواني، أو الاسموزي للبلازما) في توازن القوى عبر جدار الشعيرات الدموية الذي يساعد على الاحتفاظ بالسوائل داخل حجرة البلازما.



الشكل 14.1 التوزيع الطبيعي لمياه الجسم والشوارد. التمثيل التخطيطي للحجم (ل = لتر) والتركيبة الشاردية (الأنواع الأيونية السائدة مبينة فقط) السائل داخل الخلية والسوائل خارج الخلية في ذكر يزن 70 كيلوغراما. الفرق الرئيسي في التركيب بين البلازما والسوائل الخلالية (ISF) هو وجود تركيزات ملحوظة من البروتين في البلازما والتي تغيب عن السائل الخلالي. يتم الحفاظ على تفاضل Na/K بواسطة مضخة Na,K-adenosine triphosphatase (ATPase).

يلعب تركيز الصوديوم دورًا محوريًا في تحديد أسمولية البلازما وبالتالي التحكم في الحجم داخل الخلايا من خلال التغيرات في توازن الماء بين الحيز داخل الخلايا وخارج الخلايا. في المقابل، يتم التحكم في حجم البلازما بشكل كبير عن طريق صوديوم الجسم الكلي، والذي يحدد تغيير الحجم. لذلك، عادة ما تحدث الاضطرابات في توازن الماء مع الاضطرابات الكيميائية الحيوية مثل نقص صوديوم الدم أو فرط صوديوم

الدم، في حين أن الاضطرابات في توازن الصوديوم تحدث مع فرط حجم الدم أو نقص حجم الدم نتيجة للتمدد أو الانكماش في حجم ECF على التوالي.

استباب الصوديوم

يقع معظم الصوديوم في الجسم في السائل خارج الخلوي ECF، حيث أنه الكاتيون الأكثر وفرة إلى حد بعيد. وبناء على ذلك، فإن الصوديوم الكلي في الجسم هو المحدد الرئيسي لحجم ECF. يختلف تناول الصوديوم على نطاق واسع بين الأفراد، ويتراوح بين 50 و250 مليمول/24 ساعة. يمكن للكليتين التعويض عن هذه الاختلافات الكبيرة في تناول الصوديوم عن طريق زيادة إفراز الصوديوم عندما يكون هناك حمل زائد على الصوديوم، والاحتفاظ بالصوديوم في وجود نضوب الصوديوم، للحفاظ على حجم ECF الطبيعي وحجم البلازما.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجي

الوحدة الوظيفية للإفراز الكلوي هي النفرون (الشكل 14.2). يخضع الدم لترشيح فائق في الكبيبة، حيث ينتج سائل خالي من الخلايا والبروتين، يشبه البلازما في تركيبته الشاردية. يتم طرح هذا السائل إلى الأنابيب الكلوية، حيث تحدث إعادة امتصاص الماء والشوارد المختلفة. (مزيد من التفاصيل حول بنية ووظيفة الكبيبة مذكور في الفصل 15.) يبلغ معدل الترشيح الكبيبي (GFR) حوالي 125 مل/دقيقة (أي ما يعادل 180 لتر/24 ساعة) عند البالغين العاديين. يتم امتصاص أكثر من 99 ٪ من السوائل المرتشحة في الدم من خلال الشعيرات الدموية المحيطة بالخلايا خلال مروره عبر أجزاء متتالية من النفرون، ويعود ذلك إلى حد كبيرلإعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي. العمليات التي تتوسط إعادة امتصاص الصوديوم، والعوامل التي تنظمها، هي المفتاح لفهم الاضطرابات السريرية والتدخلات الدوائية للصوديوم وتوازن السوائل.

الأنابيب الكلوية الدانية

حوالي 65 ٪ من الصوديوم المرشح يتم امتصاصه في النبيب الكلوي القريب. الآليات الخلوية معقدة ولكن بعض السمات الرئيسية موضحة في الشكل A14.3. يدخل الصوديوم المصفى في السائل اللمعي إلى الخلية الأنبوبية القريبة من خلال الناقلات في الغشاء القمي التي تقرن دخول الصوديوم مع الجلوكوز والأحماض الأمينية والفوسفات والجزيئات العضوية الأخرى. كما يرتبط دخول الصوديوم إلى الخلايا الأنبوبية في هذا الموقع بإفراز أيونات H+، من خلال مبادل الصوديوم –الهيدروجين (NHE-3). يتم توليد أيونات H+ داخل الخلايا الأنبوبية من خلال تفكك حمض الكربون، الذي يتم إنتاجه من ثاني أكسيد الكربون والماء تحت تأثير أنزيم الكربونيك أنهيدراز . تتواجد أعداد كبيرة من مضخات الصوديوم بوتاسيوم على الغشاء القاعدي الجانبي للخلايا الأنبوبية، والتي تنقل الصوديوم من الخلايا إلى الدم. بالإضافة إلى ذلك، فإن مكونًا كبيرًا من التدفق الراجع للصوديوم الذائب والماء والمواد المذابة الأخرى يحدث من خلال الفجوات بين الخلايا (مسار التحويلة). وعموماً، تكون إعادة امتصاص السوائل والشوارد متساوية التوتر تقريباً في هذا الجزء، حيث تتطابق إعادة امتصاص الماء بشكل وثيق مع تدفقات الصوديوم، بحيث تكون الأسمولية للسوائل التي تمر في حلقة هينلي مشابهة جداً لتلك التي تمر في البلازما. كما يمر أحد مكونات تدفق الماء هذا عبر الخلايا، عبر قنوات المياه aquaporin-1 (AQP-1)، والتي لا تتأثر بالتنظيم الهرموني.

عروة هنلي Loop of Henle

يقوم الطرف الصاعد السميك من عروة هنلي (الشكل B14.3) بإعادة امتصاص 25 ٪ إضافية من الصوديوم المصفى ولكنه غير نفوذ للماء، مما يؤدي إلى تخفيف السائل اللمعي. القوة الدافعة الأساسية هي Na,K-ATPase على غشاء الخلية القاعدي، ولكن في هذا الجزء يدخل الصوديوم إلى الخلية من اللمعة من خلال جزيء حامل معين، الناقل المشارك Na,K,2Cl ('الناقل المشارك الثلاثي'،

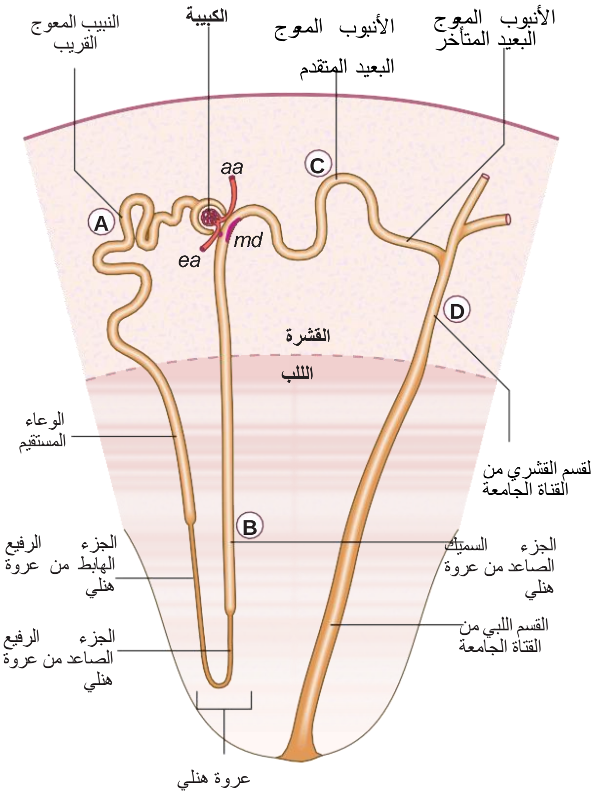
أو NKCC2)، الذي يسمح بدخول هذه الأيونات إلى الخلية الأنبوبية الكلوية عن طريق تحقيق التوازن بين نقل الأنيونات (−Cl) مع الكاتيونات (+Na+/K). يتم إعادة اعادة طرح بعض البوتاسيوم المتراكم داخل الخلية عبر الغشاء القمي إلى اللمعة مرة أخرى من خلال قناة بوتاسيوم مخصصة (ROMK)، مما يوفر إمدادات مستمرة من البوتاسيوم ليتناسب مع التركيزات العالية من الصوديوم والكلوريد في التجويف. يوجد فرق كمون موجب صغير عبر الغشاء في تجويف هذا الجزء نسبة إلى الخلال، وهذا يعمل على دفع الكاتيونات مثل الصوديوم والبوتاسيوم والكالسيوم والمغنيسيوم بين الخلايا، وتشكيل مسار تحويلة إعادة الامتصاص.

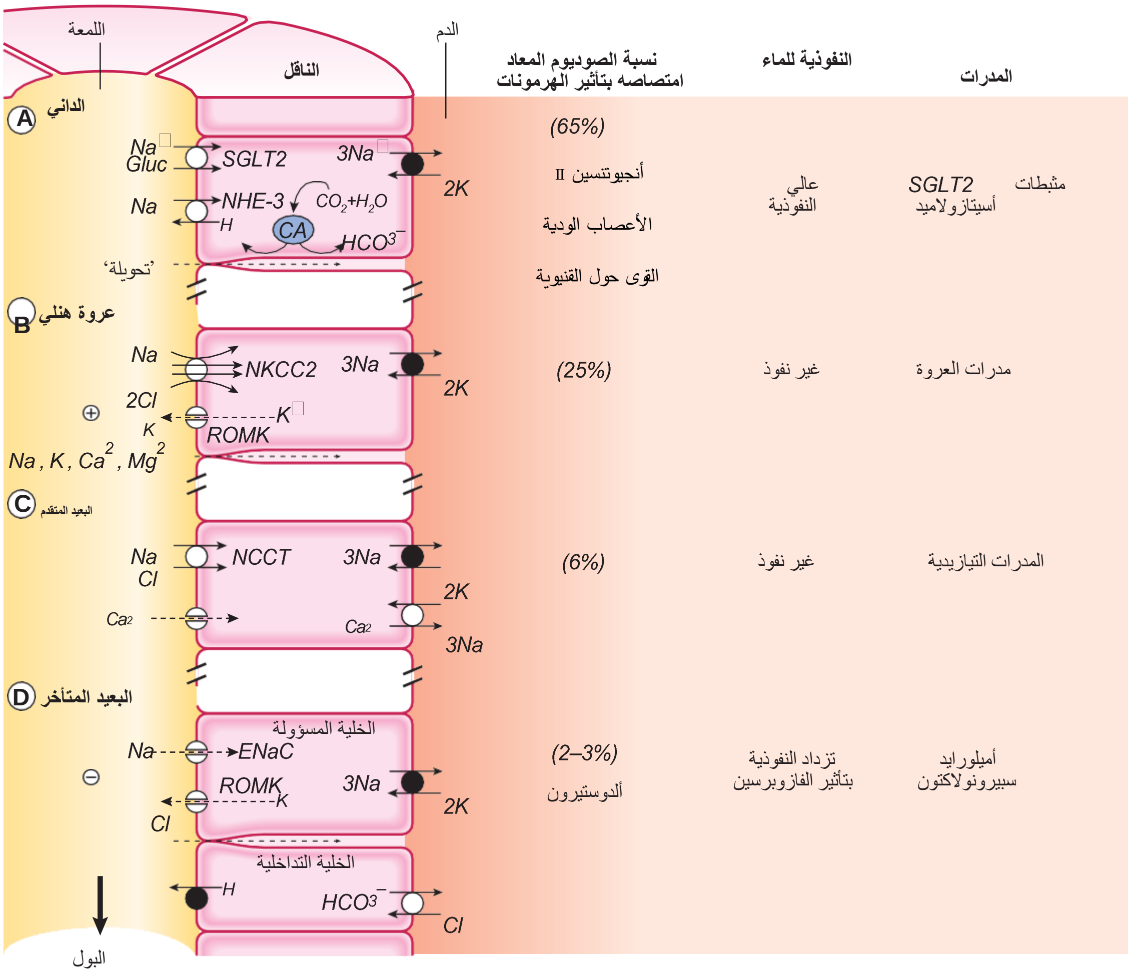
الأنبوب المعوج البعيد المتقدم

يتم امتصاص حوالي 6% من الصوديوم المصفى في الأنبوب المعوج البعيد المتقدم (ويسمى أيضاً الأنبوب الملفوف القاصي) (**الشكل C14.3**)، مدفوعاً مرة أخرى بعمل مضخة صوديوم بوتاسيوم الغشائية. في هذا الجزء، يتم إدخال الصوديوم إلى الخلية من السائل اللمعي من خلال ناقل النقل المشترك لكلوريد الصوديوم (NCCT). هذا الجزء هو أيضا غير نفاذ للماء، مما يؤدي إلى مزيد من تخفيف السائل اللمعي. لا يوجد تدفق كبير للبوتاسيوم عبر الظهارة في هذا الجزء، ولكن يتم امتصاص الكالسيوم من خلال الآلية الموضحة في **الشكل C14.3**: يؤدي مبادل الصوديوم – الكالسيوم القاعدي الجانبي إلى انخفاض تركيزات الكالسيوم داخل الخلايا، مما يعزز دخول الكالسيوم من السائل اللمعي من خلال قناة الكالسيوم.

الأنبوب المعوج البعيد المتأخر والقناة الجامعة

الأنابيب البعيدة والقناة الجامعة القشرية مستمرتان تشريحياً ووظيفياً (**الشكل D14.3**). وهنا، يحدث دخول الصوديوم من السائل اللمعي من خلال قناة الصوديوم الظهارية (ENaC)، التي تولد فرقاً كبيراً في الكمون بين الذوائب السالبة في اللمعة. يتم موازنة تدفق الصوديوم هذا إلى الخلايا عن طريق إفراز أيونات البوتاسيوم والهيدروجين في التجويف وعن طريق إعادة امتصاص أيونات الكلوريد. يتراكم البوتاسيوم في الخلية بواسطة مضخة صوديوم بوتاسيوم الغشائية، ويمر في السائل اللمعي مقلاً من مدروجه الكهروكيميائي، من خلال قناة البوتاسيوم القمية (ROMK). أيونات الكلوريد تمر بشكل كبير بين الخلايا. يتم إفراز أيون الهيدروجين بواسطة مضخة الهيدروجين الموجود على الغشاء اللمعي للخلايا المُقْحَمة، والتي تشكل ما يقرب من ثلث الخلايا الظهارية في هذا الجزء من النفرون. الأنبوب القاصي والقناة الجامعة لديها نفاذية متغيرة للماء، اعتمادا على مستويات دوران هرمون الفاسوبريسين (الهرمون المضاد لإدرار البول ADH).


النبيب المعوج القريب
الكبيبة
الأنبوب الموج البعيد المتقدم
الأنبوب الموج البعيد المتأخر
aa
C
A
md
ea
D
القشرة
اللب
الوعاء المستقيم
القسم القشري من القناة الجامعة
B
الجزء الرفيع الهابط من عروة هنلي
الجزء السميك الصاعد من عروة هنلي
القسم اللبي من القناة الجامعة
الجزء الرفيع الصاعد من عروة هنلي
عروة هنلي


اللمعة
الناقل
الدم
نسبة الصوديوم المعاد امتصاصه بتأثير الهرمونات
النفوذية للماء
المدرات
A الداني
Na Gluc
SGLT2
3Na
2K
Na
NHE-3
H
CO_2+H_2O
CA
HCO_3^-
'تحولة'
(65%)
أنجيوتنسين II
الأعصاب الودية
القوى حول القنيوية
عالي النفوذية
مثبطات SGLT2
أسيتازولاميد
B عروة هنلي
Na
2Cl
K
NKCC2
3Na
2K
K
ROMK
Na, K, Ca^{2}, Mg^{2}
(25%)
غير نفوذ
مدرات العروة
C البعيد المتقدم
Na Cl
NCCT
3Na
2K
Ca2
Ca2
3Na
(6%)
غير نفوذ
المدرات التيازيدية
D البعيد المتأخر
الخلية المسؤولة
Na
ENaC
ROMK
K
3Na
2K
Cl
(2–3%)
ألدوستيرون
تزداد النفوذية بتأثير الفازوبرسين
أميلورايد
سبيرونولاكتون
الخلية التداخلية
H
HCO_3^-
Cl
البول

الشكل 14.3 آليات النقل الرئيسية في أجزاء النفرون. الغشاء القمي للخلايا الأنبوبية هو الجانب المواجه للمعة والغشاء القاعدي هو الجانب المواجه للدم. تشير الدوائر السوداء إلى مضخات النقل النشطة المرتبطة بتحلل ATP والرموز البيضاء تشير إلى القنوات الأيونية والجزيئات الناقلة. وترد في المخطط تفاصيل عن نسبة الصوديوم المعاد امتصاصه، وتأثير العوامل التنظيمية، ونفاذية المياه، ومواقع العمل بالنسبة لمختلف فئات مدرات البول. يتم استخدام مثبطات SGLT2 في المقام الأول لعلاج مرض السكري ولكن لها خصائص مدرة للبول عن طريق تثبيط SGLT2 في النبيب القريب. في نفس الموقع،يثبط الأسيتازولاميد الكاربونيك الأنهيدراز والذي عن طريق الحد من إنتاج أيونات الهيدروجين عن طريق الخلايا الأنبوبية القريبة، يثبط تبادل الصوديوم – هيدروجين من خلال الناقل NHE3. تقوم مدرات العروة بتثبيط الناقل NKCC2 في عروة هينلي، في حين أن مدرات البول الثيازيدية تثبط قناة NCCT في النبيب البعيد المتقدم. يقوم كل من أميلورايد وسبيرونولاكتون بسد قناة ENaC في الأنابيب البعيدة المتأخرة والقنوات الجامعة . انظر النص لمزيد من التفاصيل والاختصارات.

تنظيم نقل الصوديوم

تعتمد كمية الصوديوم التي تفرزها الكلية على حمولة الصوديوم المفلترة (التي يتم تحديدها بشكل كبير بواسطة GFR) والتحكم في إعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي. يعمل عدد من الآليات المترابطة على الحفاظ على توازن الصوديوم في الجسم كله، ومن ثم حجم السائل خارج الخلوي ECF، عن طريق مطابقة إخراج الصوديوم في البول مع مدخول الصوديوم (الشكل 14.4)، والتحكم في هاتين العمليتين.

وتشمل آليات الاستشعار الهامة مستقبلات الحجم في الأذين القلبي والأوردة داخل الصدر، وكذلك مستقبلات الضغط الموجودة في الشجرة الشريانية المركزية (قوس الأبهر والجيب السباتي) والشرايين الواردة داخل الكلى. ويتم توليد إشارة قادمة أخرى داخل الكلية نفسها: فيطلق إنزيم الرينين من خلايا عضلات ملساء متخصصة في جدران الشرايين الواردة والصادرة، عند النقطة التي تتصل فيها بالنبيب القاصي المبكر

(عند البقعة الكثيفة ؛ انظر **الشكل 14.2**) لتشكيل الجهاز المجاور للكُبَيبة. يتم تحفيز إفراز الرينين عن طريق:

- انخفاض الإرواء في الشريان الوارد
- زيادة نشاط الأعصاب الودية
- انخفاض تركيز كلوريد الصوديوم في السائل الأنبوبي القاصي.

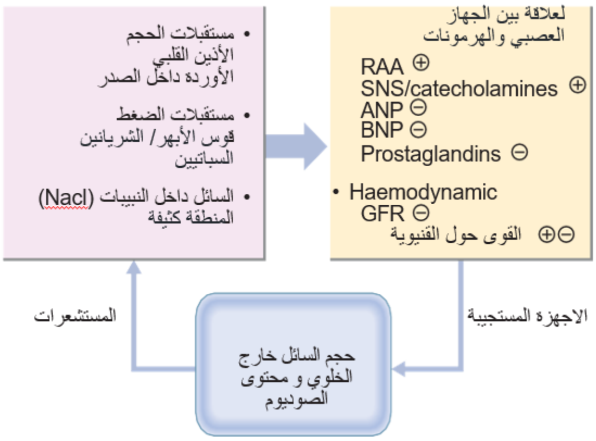
يعمل الرينين على ركيزة الببتيد، الأنجيوتنسين (الذي ينتجه الكبد)، لإنتاج الأنجيوتنسين الأول، الذي يتم تقسيمه بواسطة الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE)، إلى حد كبير في طبقة الشعيرات الرئوية، لإنتاج الأنجيوتنسين II (انظر **الشكل 18.18**). للأنجيوتنسين II مهام متعددة: يحفز إعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي القريب وإطلاق الألدوستيرون من المنطقة الكبيبة في القشرة الكظرية، ويسبب تضييق الأوعية الدموية للشرايين الصغيرة.

الألدوستيرون يزيد احتباس الصوديوم من خلال عمله على القناة الجامعة القشرية. التأثير الصافي لتفعيل نظام الرينين أنجيوتنسين هو رفع ضغط الدم والتسبب في احتباس الصوديوم والماء، وبالتالي تصحيح نقص حجم الدم.

التغيرات في GFR تغير الضغط الهيدروستاتيكي المحيطي والضغط الجرمي في اتجاهين متعاكسين، مما يؤدي إلى تغيير في إعادة امتصاص الصوديوم. على وجه الخصوص، مع نقص حجم الدم، وانخفاض في الضغط الهيدروستاتيكي وزيادة في الضغط الجرمي، وهذا يزيد من إعادة امتصاص الصوديوم.

يعمل الجهاز العصبي الودي أيضًا على زيادة احتباس الصوديوم، من خلال آليات ديناميكية الدم (تضيق الأوعية الشريانية الوارد وتخفيض معدل الترشيح الكبيبي) وعن طريق التحفيز المباشر لإعادة امتصاص الصوديوم الأنبوبي القريب. في المقابل، هناك وسائط خلطية أخرى، مثل الببتيدات المدرة للصوديوم، التي تمنع إعادة امتصاص الصوديوم، تساهم في حدوث بيلة الصوديوم أثناء فترات زيادة الصوديوم وزيادة الحجم.

الزيادة في تناول الصوديوم يسبب فرط حجم الدم، مما يزيد من التروية الكلوية و GFR ويمنع إنتاج الرينين من خلال زيادة توصيل الصوديوم في البقعة الكثيفة. وهذا يؤدي إلى تحريك سلسلة من الأحداث عكس تلك التي تحدث في نقص حجم الدم، مما يسبب زيادة في إفراز الصوديوم.



لعلاقة بين الجهاز العصبي والهرمونات
RAA ⊕
SNS/catecholamines ⊕
ANP ⊖
BNP ⊖
Prostaglandins ⊖
• Haemodynamic
GFR ⊖
القوى حول القنيوية ⊖⊕
• مستقبلات الحجم
الأذين القلبي
الأورده داخل الصدر
• مستقبلات الضغط
قوس الأبهر / الشريانين السباتيين
• السائل داخل النبيبات (Nacl)
المنطقة كثيفة
الاجهزة المستجيبة
المستشعرات
حجم السائل خارج الخلوي و محتوى الصوديوم

الشكل 14.4 آليات المشاركة في تنظيم انتقال الصوديوم. (ANP = الببتيد الأذيني المدر للصوديوم؛ BNP = الببتيد الدماغي المدر للصوديوم ؛ ECF = سائل خارج الخلية ؛ GFR = معدل الترشيح الكبيبي ؛ RAA = جملة الرينين –أنجيوتنسين –ألدوستيرون ؛ SNS = الجهاز العصبي الودي. يشير الرمز + إلى تأثير لتنشيط إعادة امتصاص الصوديوم وبالتالي تقليل إفراز الصوديوم، بينما يشير الرمز – إلى تأثير لمنع إعادة امتصاص الصوديوم وبالتالي زيادة إفراز الصوديوم).

عرض المشاكل في توازن الصوديوم والماء

عندما يحدث اضطراب في توازن تناول الصوديوم وإفرازه، فإن أي ميل إلى تغيير تركيز الصوديوم في البلازما يتم تصحيحه عادة عن طريق آليات التناضح التي تتحكم في توازن الماء. ونتيجة لذلك، فإن الاضطرابات في توازن الصوديوم موجودة بشكل رئيسي كتغيرات في حجم السائل خارج الخلوي ECF، مما يؤدي إلى نقص حجم الدم أو زيادة حجم الدم، بدلا من أن تكون تغييرا في تركيز الصوديوم في البلازما. ويوضح **الإطار 14.3** المظاهر السريرية للتغيرات في حجم السائل خارج الخلوي ECF.

نقص حجم الدم

يعرف نقص حجم الدم بأنه انخفاض في حجم الدم في الدورة الدموية. الأسباب الأكثر شيوعا هي فقدان السوائل المحتوية على الصوديوم أو فقدان الدم الحاد، على النحو الموجز في الإطار 14.4.

14.3 الملامح السريرية لنقص حجم الدم وفرطه

	نقص حجم الدم	نفرط حجم الدم
الأعراض	العطش الدوار عند الوقوف الضعف	وذمة الكاحل توذم البطن عسر التنفس
العلامات	هبوط ضغط انتصابي تسرع القلب جفاف الفم نقص مرونة الجلد نفص الصادر البولي نقص الوزن هزيان ، سبات	وذمة محيطية ارتفاع ضغط الوريد الوداجي خراخر رئوية انصباب جنبي حبن زيادة وزن ارتفاع الضغط (احيانا)

التشخيص

فقدان السائل الذي يحتوي على الصوديوم يثير التغيرات في آلية ضبط الصوديوم الكلوية وتفعيل نظام الرينين – أنجيوتنسين التي تم وصفها في. فقدان الدم الكامل، كما هو الحال في النزف الحاد، هو سبب آخر لنقص حجم الدم، ويثير نفس آليات الحفاظ على الصوديوم والماء مثل فقدان السوائل التي تحتوي على الصوديوم.

الملامح السريرية

نقص حجم الدم تشخيصه في المقام الأول تشخيص سريري، يستند إلى أعراض مميزة مثل العطش والدوار والضعف إلى جانب علامات سريرية مميزة (انظر الإطار 14.3) في سياق مرض متسارع ذي صلة.

الاستقصاءات

تراكيز الصوديوم في الدم عادة ما تكون طبيعية في نقص حجم الدم. عادة ما يتم الحفاظ على GFR إلا إذا كان نقص حجم الدم شديدا جداً أو مطولًا، ولكن يتم خفض معدل الرشح البولي نتيجة تفعيل آليات حفظ الصوديوم والماء في النفرون. عادة ما يكون كرياتنين المصل طبيعيًا، ولكن تركيز اليوريا في المصل يصبح مرتفعًا عادة بسبب انخفاض

14,4 أسباب نقص الحجم

الآلية	مثال
عدم كفاية الوارد من الصوديوم	الحرمان البيئي ، عدم كفاية العلاج التعويضي
نقص الصوديوم المعدي المعوي	التقيؤ ، الإسهال ، الأنبوب الأنفي المعدي، الناسور الخارجي
نقص الصوديوم عبر الجلد	تعرق شديد ، حروق
نقص الصوديوم الكلوي	العلاج بالمدرات، نقص القشرانيات المعدية،الامراض النبيبة الخلالية
حبس الدم الداخلي*	انسداد الأمعاء، التهاب الصفاق، التهاب البنكرياس، الإصابات الهرسية
نفص حجم الدم	خسارة الدم الحادة

*سبب نقص الحجم الدوراني على الرغم من ان صوديوم و ماء الجسم الكلي قد تكون طبيعية او زائدة

معدل رشح البول، والذي يكون مصحوبًا بزيادة عود امتصاص اليوريا. وبالمثل، قد يرتفع حمض البول في الدم، مما يعكس زيادة إعادة الامتصاص في النبيب الكلوي القريب. تزداد أسمولية البول بسبب زيادة إعادة امتصاص الصوديوم والماء، في حين ينخفض تركيز الصوديوم في البول وقد ينخفض إفراز الصوديوم إلى أقل من 0.1 ٪ من حمولة الصوديوم المرشحة.

التدبير

يشمل تدبير نضوب الصوديوم والماء شقين رئيسيين:

- معالجة السبب حيثما أمكن، لوقف الفقد المستمر للملح والماء
- تعويض النقص في الملح والماء، وتوفير متطلبات الصيانة المستمرة، عادة عن طريق تعويض السوائل في الوريد عندما يكون النضوب شديدًا.

العلاج بالسوائل الوريدية

يمكن استخدام العلاج بالسوائل الوريدية للحفاظ على مدخول الماء والصوديوم والبوتاسيوم عند صيام المريض، كما هو الحال أثناء المرض الحاد أو بعد الجراحة. إذا تم تحديد أي عجز أو خسائر مرضية مستمرة، سيكون هناك حاجة إلى سوائل وشوارد إضافية. في فترات الصيام الطويلة (أكثر من بضعة أيام)، يجب إيلاء الاهتمام لتوفير كمية كافية من السعرات الحرارية والتغذية لمنع التدمير المفرط لمخازن طاقة الجسم. يظهر **الإطار 14.5** متطلبات الصيانة اليومية للماء والشوارد لدى البالغين بشكل نموذجي، كما يظهر تركيب بعض السوائل الوريدية المتاحة على نطاق واسع في **الإطار 14.6**. يعتمد اختيار السائل ومعدل الإعطاء على الظروف السريرية، التي يتم تقييمها بجانب السرير وعلى المعطيات المختبرية، كما هو موصوف في **الإطار 14.7**. اختيار العلاج بالسوائل الوريدية في علاج نقص حجم الدم الكبير يرتبط بالمفاهيم الواردة في **الشكل 14.1**. إذا لم يتم إعطاء أي سائل يحتوي على الصوديوم أو البروتين، فإنه سيوزع في حجرات سوائل الجسم بما يتناسب مع التوزيع الطبيعي لمياه الجسم الكلية. على سبيل المثال، عند إعطاء 1 لتر من 5 ٪ ديكستروز يساهم القليل منه (حوالي 40/3 من الحجم المتناول) في توسع حجم البلازما، مما يجعل هذا السائل غير مناسب لاستعادة الدورة الدموية وإرواء الأعضاء الحيوية. من ناحية أخرى، فإن التسريب الوريدي للمحلول الملحي متساوي التوتر (العادي) أكثر فعالية في تمديد السائل خارج الخلوي، على الرغم من أن نسبة صغيرة فقط (حوالي 15/3) من الحجم الذي يتم تسريبه يساهم في حجم البلازما.

عليك أن تتوقع أن المحاليل التي تحتوي على بروتينات البلازما (الغرويات) سيكون سيتم الاحتفاظ بها داخل الحيز الوعائي وتكون أكثر فعالية في تصحيح نقص حجم الدم من السوائل الخالية من البروتين (البلورات). ومع ذلك، لم تظهر الدراسات السريرية الحديثة أي ميزة لتسريب سائل يحتوي على الألبومين في علاج نقص حجم الدم الحاد. وعلاوة على ذلك، فقد تبين أن الغروانيات الاصطناعية مثل الديكستران مرتبطة بزيادة خطر إصابة الكلى الحادة والوفيات في الحالات المرضية الحرجة. لذلك، البلورانيات هي السائل المفضل للإنعاش في نقص حجم الدم الحاد. ومع ذلك، هناك حاجة إلى مزيد من الدراسات لتوضيح البلورانيات الأكثر ملاءمة في هذه الحالة، بالنظر إلى أن المحلول الملحي العادي يمكن أن يسبب الحماض الأيضي الخفيف، ربما بسبب التحميل المفرط للكلوريد، في حين أن "المحاليل المتوازنة"، مثل هارتمان، قد تسبب نقص صوديوم الدم، حيث أن تركيبها منخفض التوتر قليلاً.

14.5 المتطلبات اليومية الأساسية للماء والشوارد

	المتطلبات للكيلو غرام	بافتراض الوزن 70 كغ للبالغ
الماء	45–35 مل / كغ	3.15–2.45 ل/يوم
صوديوم	1.5 –2 ممول / كغ	140–105 ممول/ يوم
بوتاسيوم	1 –1.5 ممول /كغ	105–70 ممول/يوم

14.6 تركيب بعض السوائل الوريدية المتجانسة (الايزوتونية) الحقنية.

السائل	D- غلوكوز	الحريرات	الصوديوم (ملمول\لتر)	الكلور (ملمول\لتر)	أخرى (ملمول\لتر)
5% ديكستروز	50 g	200	0	0	0
طبيعي (9%) سالين	0	0	154	154	0
محلول هارتمان	0	0	131	111	K^+5 CA^{2+} 2 لاكتات$^-$ 29

14.7 كيفية تقييم توازن السوائل والكهارل في المرضى الذين يدخلون المستشفى

الخطوة 1: تقييم حالة الحجم السريري

- فحص المريض للكشف عن علامات نقص حجم الدم أو فرط حجم الدم (انظر **الإطار 14.3**)
- فحص تغير الوزن اليومي

الخطوة 2: مراجعة الرسم البياني لتوازن السوائل

- التحقق من إجمالي الكميات من السوائل الداخل والخارج في اليوم السابق (تكون كمية السوائل الخارجة إيجابية بحوالي 400 مل في التوازن الطبيعي، وهي تعكس كمية سوائل مفقودة بشكل غير محسوس والتي تبلغ حوالي 800 مل وتوليد مياه استقلابية بمقدار حوالي 400 مل)
- التحقق من التغير التراكمي في توازن السوائل اليومي على مدى 3-5 أيام سابقة
- ربط أرقام الرسم البياني بتغير الوزن وحالة الحجم السريرية لتقدير صافي توازن السوائل

الخطوة 3: تقييم العملية المرضية المستمرة

- التحقق من الفاقد من الجهاز الهضمي والمصارف الجراحية • تقدير زيادة الفاقد غير المحسوس (في حالات الحمى مثلا) والحبس الداخلي ('الحيز الثالث')

الخطوة 4: فحص ال U&Es البلازمية (انظر الإطار 14.2)

- فحص صوديوم البلازما كعلامة على توازن الماء النسبي
- فحص بوتاسيوم البلازما كدليل على توازن البوتاسيوم خارج الخلية
- فحص HCO3− كدليل على اضطراب الأحماض والأسس
- فحص اليوريا والكرياتينين لرصد وظيفة الكلى

الخطوة 5: وصف علاج مناسب لتعويض السوائل في الوريد

- استبدال المياه والشوارد الأساسية كل يوم (انظر الإطار 14.5)
- السماح بالمَدْخول الفموي المتوقع وفقد السوائل المرضي
- تعديل كميات المياه المقدَّمة (إذا كانت تعطى في الوريد عادة على شكل دكستروز متساوي التركيز بنسبة 5 في المائة) والصوديوم والبوتاسيوم وفقاً لنتائج الشوارد في البلازما

فرط حجم الدم

فرط حجم الدم هو نتيجة الصوديوم والماء الزائد ونادر الحدوث في المرضى الذين لديهم وظائف قلب وكلى طبيعية، للكلية قدرة كبيرة على زيادة الإطراح الكلوي للصوديوم والماء.

الإمراضية

يوضح **الإطار 14.8** أكثر الاضطرابات الجهازية شيوعاً والمسؤولة عن فرط حجم الدم. وفي حالات فشل القلب وتليف الكبد والمتلازمة الكلوية، يحدث احتجاز الصوديوم استجابة لقصور الدورة الدموية الناجم عن الاضطراب الأولي، كما هو موضح في **الشكل 14.5**، تختلف الفيزيولوجيا المرضية في الفشل الكلوي، عندما يكون السبب الرئيسي للتوسع الحجمي هو الانخفاض العميق في GFR الذي يضعف إخراج الصوديوم والماء، في حين أن الآليات الأنبوبية الثانوية أقل أهمية. في متلازمة كون، تختلف الفيزيولوجيا المرضية أيضًا،

في أن زيادة إفراز الألدوستيرون يحفز مباشرة إعادة امتصاص الصوديوم.

14.8 أسباب فرط الصوديوم والماء

الآلية	مثال
وظيفة كلوية متدهورة	داء كلوي بدئي
فرط ألدوستيرونية بدئي	متلازمة كون
فرط ألدوستيرونية ثانوي (انظر الاطار 14.5)	قصور قلب احتقاني أمراض الكبد التشمعية المتلازمة النفروزية اعتلال معوي مضيع للبروتين سوء تغذية وذمة دورية/مجهولة السبب تضيق الشريان الكلوي*

*الحالات في هذا الجدول عدا فرط الألدوستيرونية البدئية وتضيق الشريان الكلوي عادة ما ترتبط بوذمة معممة

التظاهرات السريرية

الوذمة الطرفية هي العلامة الفيزيائية الأكثر شيوعا لفرط حجم الدم حيث يتسرب السائل الزائد من الشعيرات الدموية لتوسيع الجزء الخلالي من ECF. هذا هو الحال على وجه الخصوص في متلازمة الكلى وأمراض الكبد المزمنة، حيث نقص ألبومين الدم هو سمة بارزة. والاستثناء الرئيسي هو فرط الألدوستيرونية الأولي (متلازمة كون)، التي تظهر مع ارتفاع ضغط الدم ونقص بوتاسيوم الدم في كثير من الأحيان، ولكن في الحالات التي لا تظهر فيها الوذمة المحيطية بشكل شائع.

الاستقصاءات

على الرغم من أن فرط حجم الدم يرافقه زيادة في إجمالي الصوديوم في الجسم، إلا أن تركيزات الصوديوم في الدم طبيعية بسبب احتفاظ المياه المصاحبة. تكون تركيزات البوتاسيوم في مصل الدم طبيعية إلا في متلازمة كون، حيث يوجد نقص بوتاسيوم الدم بسبب زيادة إنتاج الألدوستيرون.

الكرياتينين، GFR واليوريا عادة ما تكون طبيعية، إلا إذا كان السبب الكامن وراء تضخم حجم الدم هو الفشل الكلوي. قد تكشف الاستقصاءات العامة عن أدلة على أمراض القلب أو الكلى أو الكبد.

الشكل رقم 14.5: آليات ثانوية تسبب زيادة الصوديوم والوذمة في الفشل القلبي، وتليف الكبد، والمتلازمة النفروزية. يمكن أن يسهم الاحتفاظ الكلوي الأولي بالصوديوم والماء أيضًا في تكون الوذمة عندما يكون معدل الفرز الغلوميري كبير جدًا (انظر **المربع 14.8**)

التدبير

تدبير فرط حجم الدم يتضمن عددا من المكونات:

- علاج محدد موجه للسبب الكامن، مثل مثبطات الإنزيم القالب للإنجيوتنسين ACE في قصور القلب والقشرانيات السكرية في الحد الأدنى من تغيير اعتلال الكلية
- تقييد الصوديوم الغذائي (إلى 50–80 مل مول/24 ساعة) لمطابقة القدرة الإفرازية المتناقصة
- العلاج بمدرات البول.

مثبطات الكاربونيك أنهيدراز CA

أسيتازولاميد (بالإنجليزية: Acetazolamide) هو مثبط أنهيدراز كربونيك يمنع إنتاج أيونات H+ داخل الخلايا في الأنبوب القريب، مما يقلل من إعادة امتصاص الصوديوم الذي يتم تبادله بـ H+ من قبل الغشاء القمي مبادل الصوديوم – الهيدروجين. وهو مدر للبول ضعيف ولكن نادرا ما يستخدم سريريا لهذا الغرض، حيث أن جزءا صغيرا فقط من إعادة امتصاص الصوديوم القريب يستخدم هذه الآلية، والكثير من الصوديوم الذي لا يعاد امتصاصه في النبيب القريب يمكن إعادة امتصاصه من قبل الأجزاء السفلية من النفرون.

مثبطات نقل الغلوكوز المعتمدة على الصوديوم

تمنع مثبطات ناقل الجلوكوز 2 المعتمد على الصوديوم (SGLT2)، مثل داباجليفلوزين وكاناجليفلوزين، في وقت واحد امتصاص الجلوكوز والصوديوم في الأنابيب القريبة. لها

خصائص مدرة للبول خفيفة ولكنها تستخدم أساسا لخفض مستوى السكر في الدم في علاج مرض السكري.

مدرات العروة

تمنع مدرات العروة، مثل الفوروسيميد، إعادة امتصاص الصوديوم في الطرف الصاعد السميك من عروة هانلي، عن طريق منع عمل الغشاء القمي الناقل المشارك NKCC2. لأن هذا الجزء يعيد امتصاص جزء كبير من الصوديوم المرتشح، هذه الأدوية هي مدرات البول الفعالة، وتستخدم عادة في الأمراض المرتبطة بالوذمة الكبيرة. مدرات العروة لا تسبب إفراز الصوديوم فقط (ومعه الماء) ولكن أيضا البوتاسيوم. يحدث هذا إلى حد كبير نتيجة لإيصال كميات متزايدة من الصوديوم إلى الأنابيب البعيدة والقنوات الجامعة، حيث ترتبط إعادة امتصاص الصوديوم بإخراج البوتاسيوم، ويتم تضخيمها إذا كانت مستويات الألدوستيرون المنتشرة مرتفعة.

المدرات التيازيدية

مدرات البول الثيازيدية تمنع إعادة امتصاص الصوديوم في النبيب البعيد في وقت مبكر، عن طريق منع NCCT الناقل المشارك في الغشاء القمي. وبما أن هذا الجزء يعيد امتصاص جزء أصغر بكثير من الصوديوم المصفى، فإنها تكون أقل فعالية من مدرات العروة، ولكنها تستخدم على نطاق واسع في علاج ارتفاع ضغط الدم والوذمة الأقل حدة. مثل مدرات العروة، تزيد المدرات التيازيدية إفراز البوتاسيوم من خلال توزيع كميات متزايدة من الصوديوم إلى الأنابيب البعيدة والقناة الجامعة. وهي مدرات البول التي من المرجح أن تكون من الاختلاطات المسببة لنقص صوديوم الدم.

المدرات الحافظة للبوتاسيوم

تعمل مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم على النبيب الكلوي القاصي المتأخر وجزء القناة الجامعة القشرية لمنع إعادة امتصاص الصوديوم. وبما أن إعادة امتصاص الصوديوم وإفراز البوتاسيوم مرتبطان في هذا الموقع، فإن إعادة امتصاص الصوديوم المنخفض يترافق مع انخفاض إفراز البوتاسيوم. يتم حجب قناة الصوديوم القمية (انظر الشكل 14.3) عن طريق الأميلورايد والتريامتيرين، في حين يعمل السبيرونولاكتون والإيبليرينون أيضًا في هذا الموقع عن طريق منع ارتباط الألدوستيرون بمستقبلات القشرانيات المعدنية.

المدرات الحلولية

تعمل هذه بشكل مستقل عن آلية النقل المحددة. كما يتم تصفيتها بحرية في الكبيبة ولكن لا يعاد امتصاصها من قبل أي جزء من الأنابيب، فإنها تحتفظ بالسائل التناضحي داخل التجويف الأنبوبي والحد من إعادة امتصاص الصوديوم في قطاعات متعددة. المانيتول هو أكثر المدرات التناضحية استخداما. يتم إعطاؤه عن طريق التسريب الوريدي لتحقيق إدرار على المدى القصير في حالات مثل الوذمة الدماغية.

الاستخدام السريري للمدرات

يجب مراعاة المبادئ التالية عند استخدام مدرات البول:

- استخدام الحد الأدنى من الجرعة الفعالة.
- الاستخدام لأقصر فترة زمنية حسب الضرورة.
- رصد الآثار الضارة بانتظام.

يتم تحديد اختيار مدر البول من خلال الفعالية المطلوبة، ووجود حالات غير موجودة، والآثار الجانبية. تم تلخيص التأثيرات السلبية التي تمت مصادفتها في أكثر الفئات استخداماً من الأدوية المدرّة للبول (مدرات العروة والمدرات الثيازيدية) في الإطار 14.9. ويعد استنفاد الحجم واضطرابات الشوارد الأكثر شيوعًا، كما هو متوقع من آلية عملها. ونادراً ما تكون الآثار الجانبية الاستقلابية المذكورة ذات أهمية سريرية وقد تعكس الآثار على قنوات K^+ التي تؤثر على إفراز الأنسولين.

وبما أن معظم الأدوية من هذه الفئات هي السلفوناميدات، فإن هناك نسبة عالية نسبياً من تفاعلات فرط الحساسية، والآثار الجانبية الخصوصية في بعض الأحيان في مجموعة متنوعة

من أجهزة الجسم. تختلف الآثار الجانبية لمدرات البول الحافظة للبوتاسيوم في عدد من الجوانب الهامة عن مدرات البول الأخرى. الاضطرابات في توازن البوتاسيوم والمغنيسيوم والحمض والأساس هي في الاتجاه المعاكس، بحيث يتم العثور على مستويات طبيعية أو متزايدة من البوتاسيوم والمغنيسيوم في الدم، وهناك ميل إلى الحماض الاستقلابي، وخاصة عندما تكون وظيفة الكلى ضعيفة.

ومن السمات المهمة للأدوية المدرة للبول الأكثر استخدامًا (فوروسيميد وثيازيدات وأميلوريد) أنها تعمل على جزيئاتها المستهدفة من الجانب اللُمعِيّ للظهارة الأنبوبية. بما أنها مرتبطة بالبروتين بشكل كبير في البلازما، فإن القليل جدًا يصل إلى السائل البولي عن طريق الترشيح الكبيبي، ولكن هناك آليات نقل نشطة لإفراز الأحماض والأسس العضوية، بما في ذلك هذه الأدوية، عبر الجدار الأنبوبي القريب إلى التجويف، مما يؤدي إلى إرسال تراكيز كافية من الدواء إلى قطاعات أنبوبية في وقت لاحق. قد تضعف هذه العملية الإفرازية عن طريق بعض الأدوية الأخرى، وكذلك عن طريق الأنيونات العضوية المتراكمة كما يحدث في أمراض الكلى المزمنة وفشل الكبد المزمن، مما يؤدي إلى مقاومة مدرات البول.

وتواجه مقاومة المدرات في ظل مجموعة متنوعة من الظروف، بما في ذلك ضعف وظيفة الكلى، وتفعيل آليات الاحتفاظ بالصوديوم، وضعف التوافر البيولوجي عن طريق الفم (كما هو الحال في المرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز الهضمي) وانخفاض تدفق الدم في الكلى. في هذه الظروف، قد يكون العلاج عن طريق الوريد على المدى القصير مع مدر عروة مثل فوروسيميد مفيدًا.

مزيج من مدرات البول التي تعطى عن طريق الفم قد تزيد أيضا الفاعلية. يمكن الجمع بين مدر عروة أو مدر ثيازيدي مع مدر موفر للبوتاسيوم، ويمكن استخدام جميع الفئات الثلاثة معا لفترات قصيرة، مع مراقبة سريرية ومختبرية بعناية.

14.9 الآثار الضارة لمدرات العروة والمدرات التيازيدية

الآثار الجانبية الكلوية

- نقص حجم الدم
- نقص بوتاسيوم الدم
- القلاء الاستقلابي
- فرط حمض البول
- فرط مغنيزيوم الدم
- فرط كالسيوم الدم
- فرط كالسيوم البول (ثيازيدية)
- نقص كالسيوم البول (ثيازيدية)

الآثار الجانبية الاستقلابية

- عدم تحمل الجلوكوز/فرط سكر الدم
- فرط شحوم الدم

آثار جانبية متنوعة

- تفاعلات فرط الحساسية
- الخلل الوظيفي الخلقي
- التهاب البنكرياس/التهاب المرارة الحاد (ثيازيدي)

استتباب الماء

يمكن أن تتراوح كمية المياه اليومية من حوالي 500 مل إلى عدة لترات في اليوم. يتم فقدان حوالي 800 مل من الماء يوميا من خلال البراز والعرق والجهاز التنفسي (الخسائر غير المحسوسة) وحوالي 400 مل يتم تولدها يوميا من خلال الاستقلاب التأكسدي (الماء الاستقلابي). الكليتان مسؤولتان بشكل رئيسي عن ضبط إفراز المياه لموازنة المدخول، والإنتاج الداخلي، والخروج من أجل الحفاظ على محتوى الجسم الكلي من الماء والأسمولية المصلية ضمن النطاق المرجعي من 280–296 mOsmol/kg.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا

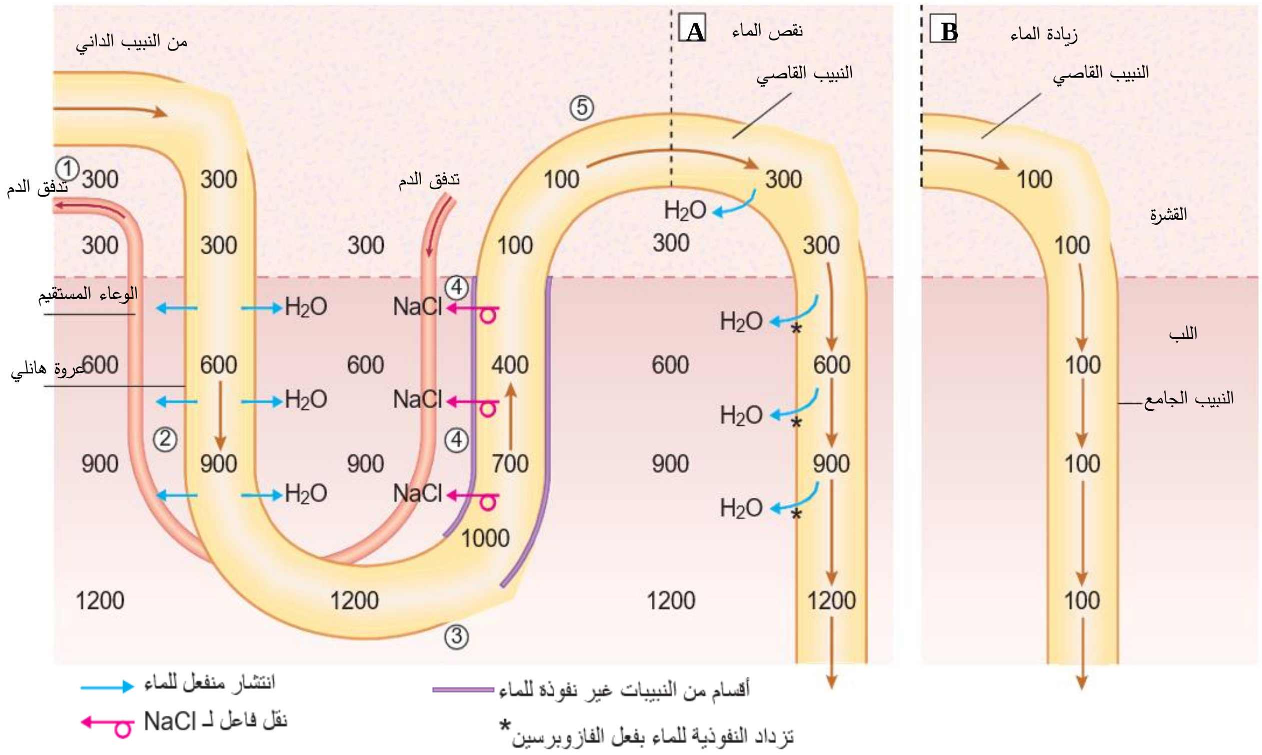
في حين يتم تنظيم الحجم الكلي للسائل خارج الكلوي بشكل كبير من خلال التحكم الكلوي في إفراز الصوديوم، توجد آليات تسمح بإخراج البول عالي التوتر أو منخفض التوتر فيما يتعلق بالبلازما للحفاظ على أسمولية البلازما ثابتة.

تتحقق هذه الوظائف إلى حد كبير بواسطة عروة هنلي والقنوات الجامعة (انظر الشكل 14.2). يتضمن التكوين المعاكس للتدفق في الأطراف المجاورة للعروة (الشكل 14.6) حركة تناضحية للماء من الأطراف النازلة وإعادة امتصاص الذوائب من الأطراف الصاعدة المجاورة، لإنشاء مدروج من الأسمولية من متساوي التوتر (مثل البلازما) في القشرة الكلوية إلى مفرط التوتر (حوالي 1200 mOsmol/kg) في الجزء الداخلي من اللب. في نفس الوقت، يكون السائل الخارج من الطرف الصاعد السميك منخفض التوتر مقارنة بالبلازما لأنه تم تخفيفه عن طريق إعادة امتصاص الصوديوم، ولكن ليس الماء، من الطرف الصاعد السميك ويتم تخفيفه أكثر في الأنابيب البعيدة المتقدمة. ومع مرور هذا السائل المخفف من القشرة عبر نظام القنوات الجامعة إلى اللب الكلوي، فإنه يعبر المدروج الخلالي اللبي من الأسمولية التي أنشأتها عروة هنلي، ويمكن إعادة امتصاص الماء.

المزيد من التغيرات في أسمولية البول عند المرور عبر قنوات التجميع تعتمد على مستوى الفازوبرسين في الدوران، الذي تفرزه الغدة النخامية الخلفية تحت ظروف زيادة أسمولية البلازما أو نقص حجم الدم.

- عندما يكون مدخول الماء عالياً وتكون أسمولية البلازما طبيعية أو منخفضة (الشكل 14.6B)، يتم كبت مستويات الفازوبرسين وتبقى القنوات الجامعة غير نفوذة للماء. لا تزال أسمولية السائل اللمعي منخفضة، مما يؤدي إلى إفراز بول مخفف (الأسمولية الأقل حوالي 50 ملليمول/كغ عند شخص شاب سليم).
- عندما يكون تناول الماء محدوداً وتكون الأسمولية في البلازما مرتفعة (الشكل A14.6)، أو في وجود نضوب حجم البلازما، ترتفع مستويات الفازوبريسين. وهذا يؤدي إلى زيادة نفاذية المياه من القنوات الجامعة من خلال ربط فازوبرسين بمستقبلات V2، مما يعزز نفاذية سائل التجميع من خلال إدخال قنوات AQP-2 في غشاء الخلية اللمعية. وهذا يؤدي إلى إعادة امتصاص تناضحي للماء على طول القناة الجامعة، مع الحد الأقصى من أسمولية البول تقترب من ذلك في لب الكلية (تصل إلى 1200 mOsmol/كغ). وبالتوازي مع هذه التغيرات في إطلاق فازوبرسين هي تغييرات في سلوك البحث عن المياه التي يسببها الإحساس بالعطش، والذي يصبح أيضا نشطا مع ارتفاع أسمولية البلازما. باختصار، لتخفيف البول بشكل كاف يجب أن يكون هناك:

- توصيل مذاب كاف إلى عروة هنلي والنبيب البعيد المتقدم
- الوظيفة الطبيعية لعروة هنلي والنبيب البعيد المتقدم
- غياب فازوبريسين في الدورة الدموية.


من النبيب الداني
A
نقص الماء
B
زيادة الماء
النبيب القاصي
النبيب القاصي
⑤
① تدفق الدم
تدفق الدم
300
300
300
300
300
100
300
300
300
100
100
H_2O
القشرة
الوعاء المستقيم
④
H_2O
NaCl
H_2O
اللب
عروة هانلي
600
600
600
400
600
600
100
النبيب الجامع
H_2O
NaCl
H_2O
②
④
900
900
900
700
900
900
100
H_2O
NaCl
H_2O
1000
1200
1200
1200
1200
100
③
انتشار منفعل للماء
نقل فاعل لـ NaCl
أقسام من النبيبات غير نفوذة للماء
* تزداد النفوذية للماء بفعل الفازوبرسين

الشكل 14.6: الآليات الكلوية للتحكم بالماء. **(1)** يتساوى الضغط الحلولي للرشاحة في النبيب القريب مع البلازما والسائل الخلالي القشري. **(2)** يتحرك الماء إلى أسفل مدفوعاً بمدروج الضغط الحلولي مما يسبب زيادة تركيز الرشاحة دون تخفيف تركيز الخلال. حيث تبعد الأوعية الصغيرة المستقيمة الماء. **(3)** تكون الرشاحة أعلى تركيزاً عند ذروة العروة، مما يجعل اللب المحيطي المحيطي مركزًا أيضًا. **(4)** يُدفَع NaCl خارج الرشاحة في الذراع الصاعدة الصعبة السميكة والجزء الداني للنبيب البعيد، مما يزيد من تركيز السائل الخلالي. **(5)** يكون للرشاحة تركيز 100 ملي أوسمول / كجم عند نهاية الجزء الداني النبيب البعيد. **(A)** في حالة نقص الماء، يسبب الفازوبرسين زيادة نفوذية الأقنية الجامعة للماء، مما يؤدي إلى إعادة امتصاص الماء بفعل التركيز الحلولي العالي للسائل الخلالي. **(B)** في حالة زيادة الماء، يتم تثبيط إفراز الفازوبرسين ويظل البول مخففاً.

إذا كانت أي من هذه العمليات معيبة، قد يؤدي ذلك إلى احتجاز المياه ونقص صوديوم الدم. وعلى العكس من ذلك، لتحقيق تركيز البول يجب أن يكون هناك:

- توصيل ذوائب كافية إلى عروة هنلي
- الوظيفة الطبيعية لعروة هنلي
- إطلاق الفازوبريسين في الدورة الدموية
- عمل فازوبريسين على القنوات الجامعة. الفشل في أي من هذه الخطوات قد يؤدي إلى فقدان غير مناسب للمياه وفرط صوديوم الدم.

عرض المشاكل المتعلقة بتنظيم الحلولية

يتم تحديد التغيرات في الأسمولية في البلازما إلى حد كبير عن طريق التغيرات في تركيز الصوديوم في الدم والأنيونات المرتبطة به. عادة ما تحدث التغيرات في تركيز الصوديوم بسبب الاضطرابات في توازن الماء إما بسبب وجود فائض نسبي في مياه الجسم مقارنة بالصوديوم الكلي في الجسم (نقص صوديوم الدم) أو نقص نسبي في مياه الجسم مقارنة بالصوديوم الكلي في الجسم (فرط صوديوم الدم). يمكن أن تحدث اختلالات في توازن المياه نتيجة لاضطرابات في تركيز أو تخفيف البول.

إذا انخفضت الأسمولية خارج الخلية فجأة، يتدفق الماء بسرعة عبر أغشية الخلية، مما يسبب تورم الخلية، في حين يحدث انكماش الخلية عندما ترتفع الأسمولية. وظيفة الدماغ حساسة

بشكل خاص لمثل هذه التغيرات في الحجم، وخاصة تورم الدماغ خلال نقص الأسمولية، مما يمكن أن يؤدي إلى زيادة في الضغط داخل المخ وانخفاض التروية الدماغية.

نقص صوديوم الدم

يعرف نقص صوديوم الدم بأن تركيزه في المصل Na <135 مليمول/لتر. وهو شذوذ شائع للشوارد له العديد من الأسباب الكامنة المحتملة، على النحو الموجز في **الإطار 14.10**.

الفيزيولوجيا المرضية

في جميع الحالات، يحدث نقص صوديوم الدم بسبب زيادة الاحتفاظ بالماء نسبة إلى الصوديوم. وأفضل تصنيف للأسباب هو تبعاً للتغيرات المصاحبة في السائل خارج الخلوي ECF (**الإطار 14.10**).

نقص صوديوم الدم المترافق مع نقص الحجم

وفي هذه الحالة، هناك استنفاد الصوديوم والماء، ولكن نقص الصوديوم يتجاوز نقص المياه، مما يسبب نقص حجم الدم ونقص صوديوم الدم (انظر **الإطار 14.3**). وعادة ما يكون سبب فقدان الصوديوم واضحًا وتظهر الأمثلة الشائعة في **الإطار 14.10**.

نقص صوديوم الدم المترافق مع فرط حجم الدم

في هذه الحالة لا توجد اضطرابات كبيرة في محتوى الصوديوم في الجسم والمريض يعاني من فرط حجم الدم سريريًا. قد يكون الماء الزائد في الجسم نتيجة تناول كميات كبيرة بشكل غير طبيعي، إما عن طريق الفم (عطاش أولي) أو نتيجة للسوائل التي يتم حقنها طبيًا (كمحاليل ديكستروز في الوريد، أو عن طريق امتصاص سائل ري المثانة الخالية من الصوديوم بعد استئصال البروستاتا).

يحدث الاحتفاظ بالمياه أيضا في متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد لإدرار البول، أو فاسوبريسين (SIADH). في هذه الحالة، يعزز المصدر الداخلي للفازوبرسين (سواء الدماغي أو المشتق من الورم) احتجاز الكلى للمياه في غياب التحفيز الفسيولوجي المناسب (**الإطار 14.11**). التشخيص السريري يتطلب أن يكون المريض يعاني من فرط حجم الدم، مع عدم وجود أي دليل على وجود أمراض قلبية أو كلوية أو كبدية يحتمل أن تكون مرتبطة بنقص صوديوم الدم. كما يجب استبعاد المحفزات غير التناضحية الأخرى التي تسبب إفراز فازوبرسين (الألم والإجهاد والغثيان). وترد الموجودات المخبرية الداعمة في **الإطار 14.11**.

نقص صوديوم الدم المترافق مع فرط حجم الدم

في هذه الحالة، يرتبط احتجاز المياه المفرط باحتباس الصوديوم وتوسع الحجم، كما هو الحال في قصور القلب أو أمراض الكبد أو أمراض الكلى.

التظاهرات السريرية

نقص صوديوم الدم في كثير من الأحيان لا تكون له أعراض ولكن يمكن أن يرتبط أيضا باضطرابات عميقة في وظيفة المخ، تظهر في شكل فقدان الشهية والغثيان والقيء والهذيان والخمول والنوبات والغيبوبة. ترتبط احتمالية حدوث الأعراض بالسرعة التي يتطور بها نقص صوديوم الدم بدلاً من شدة نقص صوديوم الدم. هذا لأن الماء يتدفق بسرعة إلى الخلايا الدماغية عندما تسقط أسمولية البلازما بشكل حاد، مما يؤدي إلى تورمها وإقفارها. ومع ذلك، عندما يتطور نقص صوديوم الدم تدريجيًا، فإن الخلايا العصبية الدماغية لديها الوقت للاستجابة عن طريق خفض الأسمولية داخل الخلايا، من خلال إفراز البوتاسيوم وتقليل تخليق الأسمولية العضوية داخل الخلايا (**الشكل 14.7**). وبالتالي يتم تقليل المدروج التناضحي الذي يساعد على حركة المياه إلى الخلايا ويتم تجنب الأعراض. تستغرق هذه العملية حوالي 24–48 ساعة، وبالتالي يتم تصنيف نقص صوديوم الدم على أنه حاد (>48 ساعة) ومزمن (< 48 ساعة). يمكن أيضًا تعريف نقص صوديوم الدم على أنه خفيف (130–135 مليمول/لتر) أو متوسط (125–129 مليمول/لتر) أو حاد (>124 مليمول/لتر)، بناءً على الموجودات البيوكيميائية أو على درجة شدة الأعراض (**الإطار 14.12**).

14.10 أسباب نقص الصوديوم

حالة الحجم	مثال
نقص الحجم	خسارة الصوديوم الكلوية: العلاج بالمدرات (خاصة الثيازيدية) فشل قشر الكظر خسارة الصوديوم بالسبيل المعدي المعوي: اسهال، اقياء خسارة الصوديوم عبر الجلد: الحروق
حجم سوي	عطاش أولي زيادة تسريب ماء خالي من الشوارد SIADH قصور الدرق
فرط الحجم	قصور قلب احتقاني تشمع متلازمة نفروزية داء كلوي مزمن (خلال تسريب ماء خالي من الشوارد)

SIADH: متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإبالة (انظر **الإطار 14.11**)

الاستقصاءات

يوضح **الشكل 14.8** خوارزمية للتقييم السريري للمرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم. وينبغي النظر في الأسباب الخادعة لنقص صوديوم الدم في جميع الحالات. وتشمل هذه الأسباب فرط شحوم الدم الشديد أو فرط بروتينات الدم، عندما يتم تقليل الجزء المائي من عينة المصل بسبب الحجم الذي تشغله الجزيئات الضخمة (على الرغم من أن هذا النتيجة الخادعة تعتمد على تقنية الفحص). نقص صوديوم الدم العابر قد يحدث أيضا بسبب التحولات التناضحية للماء خارج الخلايا خلال حالات فرط التناضح الناجمة عن فرط سكر الدم الحاد أو عن طريق ضخ المانيتول، ولكن في هذه الحالات تكون أسمولية البلازما طبيعية. عندما يتم استبعاد هذه الحالات، عادة ما تكون شوارد المصل والبول والأسمولية هي الاختبارات الوحيدة المطلوبة لتوضيح السبب الكامن. يتميز نقص صوديوم الدم بانخفاض تركيز الصوديوم في البول (<30 مول/لتر) عندما تكون هناك أسباب خارج الكلى لفقدان الصوديوم وارتفاع تركيز الصوديوم في البول (> 30 مول/لتر) في المرضى الذين يعانون من فقدان الصوديوم الكلوي المفرط.

قياس فازوبرسين ليس مفيدا عموما في التمييز بين الفئات المختلفة من نقص صوديوم الدم. وذلك لأن تركيزات الفازوبرسين ترتفع في كل من حالات نقص حجم الدم وفي معظم حالات فرط حجم الدم المزمن، حيث أن ضعف الدورة الدموية في تلك الاضطرابات ينشط إطلاق الفازوبريسين من خلال آليات غير تناضحية. في الواقع، المرضى الذين يعانون من هذه الاضطرابات قد يكون لديهم مستويات فازوبرسين دوراني أعلى من المرضى الذين يعانون من SIADH. الاضطرابات الوحيدة المدرجة في **الإطار 14.10** التي يتم فيها كبت افراز الفازوبرسين هي العطش الأولي والتسمم بالماء العلاجي، حيث تمنع حالة نقص الأسمولية إفراز الفازوبرسين من الغدة النخامية.

التدبير

يعتمد علاج نقص صوديوم الدم بشكل أساسي على معدل تطوره وشدته ووجود الأعراض والسبب الكامن وراءه. إذا كان نقص صوديوم الدم قد تطور بسرعة (أقل من 48 ساعة) وكانت هناك علامات الوذمة الدماغية، مثل تبلد الإحساس أو الاختلاجات، ينبغي استعادة مستويات الصوديوم بسرعة إلى طبيعتها عن طريق ضخ كلوريد الصوديوم عالي التوتر (3 ٪). الطريقة الشائعة هي إعطاء البلعة الأولية من 150 مل على مدى 20 دقيقة، والتي يمكن أن تتكرر مرة أو مرتين خلال الساعات الأولى من التأمل، اعتمادا على الاستجابة العصبية وارتفاع الصوديوم البلازمي.

14.11 أسباب وتشخيص متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإبالة

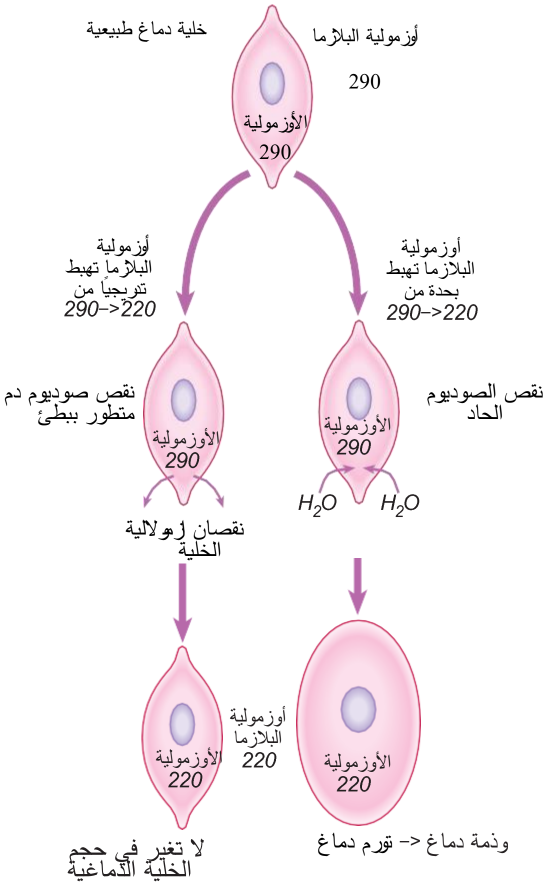
الأسباب

- الأورام
- اضطرابات الجهاز العصبي المركزي: صدمة، رض، خمج، ذُهان، بورفيريا
- الاضطرابات الرئوية: التهاب الرئة، التدرن، آفات الرئة الانسدادية
- الأدوية: مضادات الاختلاج، الأدوية النفسية، مضاذات الاكتئاب، الأدوية السامة للخلايا، خافضات السكر الفموية، الأفيونات
- مجهول السبب

التشاخيص

- انخفاض تركيو الصوديوم البلازمي (أقل من 130 ممول/ل).
- انخفاض حلولية البلازما (أقل من 275 ميلي أوزمول/كغ).
- تركيز صوديوم البول ليس بأدنى مستوياته (أقل من 30 ممول/ل).
- قيم البولة والكرياتينين وحمض البول منخفضة أو طبيعية
- فرط حجم سريري.
- غياب هرمونات الكظر، الدرق، النخامى أو الفشل الكلوي
- عدم استخدام المدرات مؤخراً.
- استبعاد الأسباب الأخرى لنقص الصوديوم (انظر **الإطار 14.10**).
- السياق السريري المناسب.

يمكن أن يكون التصحيح السريع لقصور صوديوم الدم الذي تطور ببطء أكبر (أكثر من 48 ساعة) خطرًا، لأن خلايا الدماغ تتكيف مع نمو نقص الأسمولية ببطء عن طريق تقليل الأسمولية داخل الخلايا، وبالتالي الحفاظ على حجم الخلية الطبيعي (انظر **الشكل 14.7**). في ظل هذه الظروف، يمكن أن تؤدي الزيادة المفاجئة في الأسمولية خارج الخلية إلى تحول المياه خارج الخلايا العصبية، مما يقلل حجمها بشكل مفاجئ ويجعلها تنفصل عن أغماد الميالين الخاصة بها. ويمكن أن يؤدي "انحلال الميالين" الناتج عن ذلك إلى تلف دائم في بنيات الدماغ المتوسط، ويكون قاتلاً بشكل عام. يجب ألّا يتجاوز معدل تصحيح تركيز البلازما في نقص صوديوم الدم المزمن عديم الأعراض 10 مل مول/لتر/24 ساعة، وحتى معدل أبطأ هو أكثر أمانًا بشكل عام.


خلية دماغ طبيعية
أوزمولية البلازما
290
الأوزمولية
290
أوزمولية البلازما تهبط تدريجياً من
290–>220
أوزمولية البلازما تهبط بحدة من
290–>220
نقص صوديوم دم متطور ببطئ
الأوزمولية
290
نقص الصوديوم الحاد
الأوزمولية
290
H2O
H2O
نقصان إزولالية الخلية
أوزمولية البلازما
220
الأوزمولية
220
الأوزمولية
220
لا تغير في حجم الخلية الدماغية
وذمة دماغ –> تورم دماغ

الشكل 14.7 انخفاض تركيز الصوديوم في الدم وتأثيره على الدماغ. الأرقام تمثل تركيز الاسمولي بواحدة (ميلي اوسمول/كغ)

وينبغي أيضاً علاج السبب الكامن وراء ذلك. بالنسبة لمرضى نقص حجم الدم، وهذا ينطوي على السيطرة على مصدر فقدان الصوديوم، وإعطاء محلول ملحي في الوريد إذا كان هناك ما يبرره سريريا. يستجيب المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم المترافق بزيادة الحجم بشكل عام إلى تقييد السوائل في نطاق 600–1000 مل/24 ساعة، يرافقه عند الإمكان سحب التحفيز المعجل (مثل الأدوية المسببة SIADH). في المرضى الذين يعانون من نقص صوديوم الدم المستمر بسبب SIADH لفترات طويلة، يمكن استخدام علاج اليوريا عن طريق الفم (30–45 جم/يوم)، والذي يوفر كمية مذابة لتعزيز إفراز المياه. يمكن استخدام مضادات مستقبلات الفازوبريسين عن طريق الفم مثل تولفابستان لمنع العنصر

بوساطة الفازوبريسين من احتجاز المياه في مجموعة من حالات نقص صوديوم الدم، ولكن توجد مخاوف فيما يتعلق بخطر التصحيح السريع المفرط لقصور صوديوم الدم بهذه العوامل. ويحتاج مرضى فرط حجم الدم الذين يعانون من نقص صوديوم الدم إلى علاج الحالة الأساسية، مع توخي الحذر من استخدام مدرات البول بالتزامن مع تقييد صارم للسوائل. قد تكون مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم مفيدة بشكل خاص في هذا السياق عندما يكون هناك فرط ألدوستيرونية ثانوي كبير.

فرط صوديوم الدم

يتم تعريف فرط صوديوم الدم عندما يكون الصوديوم المصلي $\text{Na} > 145$ مليمول/لتر. وتلخص الأسباب في **الإطار 14.13**، مجمعة وفقاً لأي اضطراب مصاحب في المحتوى الكلي للصوديوم في الجسم.

الفيزيولوجيا المرضية

فرط صوديوم الدم يحدث بسبب عدم كفاية تركيز البول في مواجهة محدودية تناول المياه. قد يحدث ذلك بسبب من الفشل في توليد مدروج تركيز لبي كاف في الكلى بسبب انخفاض GFR أو مدرات العروة، ولكن السبب الأكثر شيوعا هو فشل منظومة الفازوبرسين. يمكن أن يحدث هذا بسبب تلف الغدة النخامية (السكري الكاذب في الجمجمة) أو لأن خلايا القناة الجامعة غير قادرة على الاستجابة لتركيزات الفاسوبريسين الدورانية في مواجهة قلة تناول الماء (السكري الكاذب الكلوي). أيًا كان السبب الكامن وراء ذلك، فإن فرط الصوديوم المستمر أو الشديد عموما يعكس ضعف آلية العطش أو الاستجابة للعطش.

الملامح السريرية

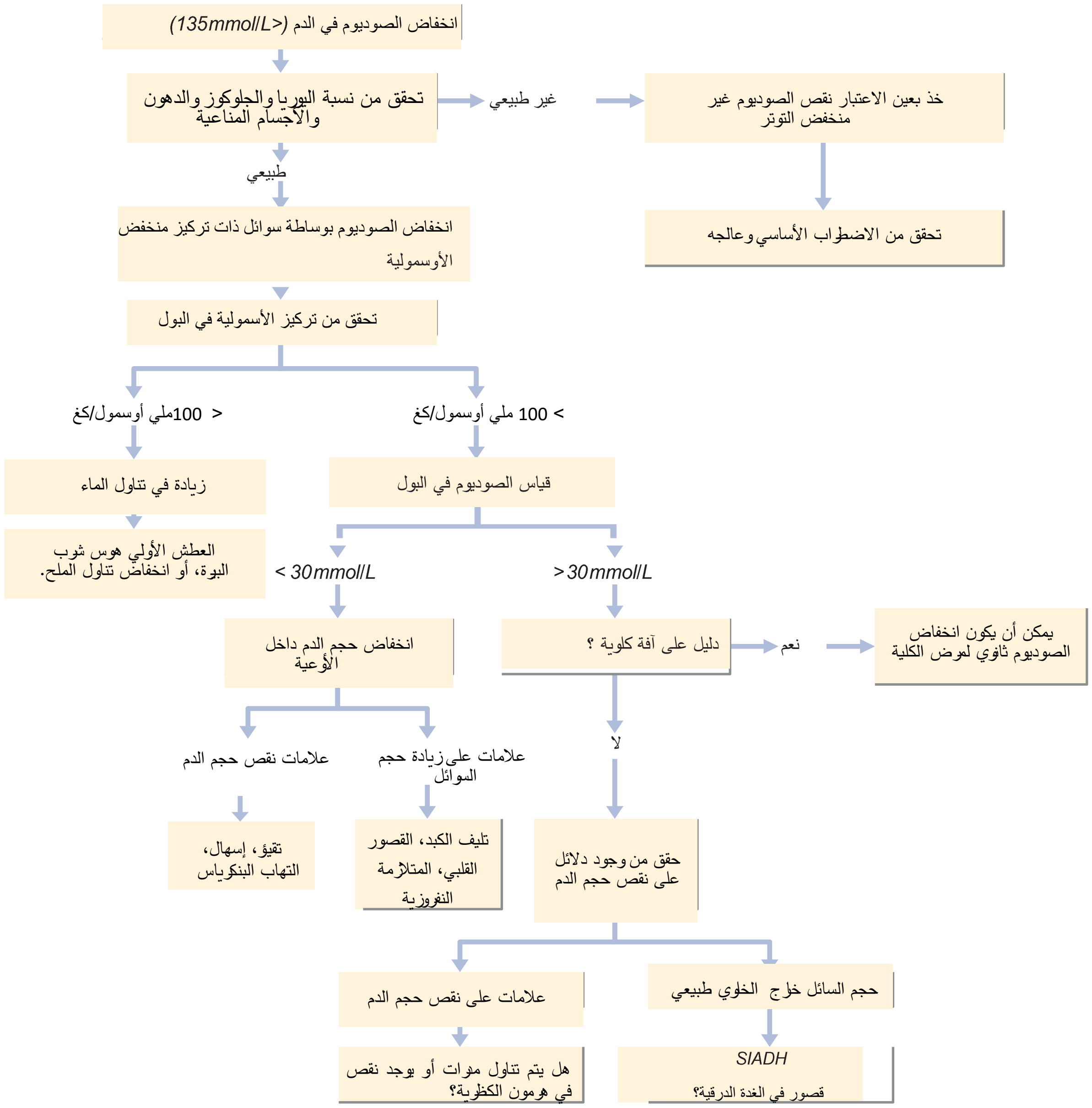
المرضى الذين يعانون من فرط الصوديوم عموما انخفاض وظيفة الدماغ، إما كمشكلة أولية أو نتيجة فرط الصوديوم نفسه، مما يؤدي إلى جفاف الخلايا العصبية وانكماش الدماغ. في وجود آلية عطش سليمة وقدرة محفوظة للحصول على الماء وابتلاعه، فرط صوديوم الدم قد لا يترقى كثيرا. إذا لم يتم الحصول على الماء الكافي، يمكن أن ينتج الدوار والهذيان والضعف، وفي نهاية المطاف، الغيبوبة والموت.

14.13 أسباب فرط الصوديوم في الدم

حالة الحجم	مثال
نقص الحجم	خسارة الصوديوم الكلوية: العلاج بالمدرات (خاصةً المدرات التناضحية أو مدرات العروة خلال تحديد السوائل) بيلة سكرية (فرط سكر الدم مفرط الحلولية) خسارة الصوديوم في السبيل الهضمي: إسهال كولوني خسارة الصوديوم عبر الجلد: تعرّق شديد
سوي الحجم	بيلة تفهة (مركزية أو كلوية)
مفرط الحجم	التغذية عبر التنبيب أو في الوريد إعطاء الملح فموياً أو عبر الوريد الداء الكلوي المزمن (خلال تحديد الماء)

التدبير

علاج فرط صوديوم الدم يعتمد على كل من معدل الترقي والسبب الكامن وراء ذلك. إذا كان هناك سبب للاعتقاد بأن الحالة قد تطورت بسرعة، قد يكون الانكماش العصبي حادا ويمكن محاولة تصحيح سريع نسبيا. ويمكن تحقيق ذلك عن طريق ضخ حجم مناسب من السائل الوريدي (متساوي التوتر 5٪ دكستروز أو محلول ملحي 0.45٪ منخفض التوتر) بمعدل أولي من 50–70 مل/ساعة. ومع ذلك، فمن المرجح أن يكون الاضطراب قد تطور ببطء في المرضى المسنين، وينبغي توخي الحذر الشديد في خفض صوديوم البلازما لتجنب خطر الوذمة الدماغية. كما ينبغي، حيثما أمكن، معالجة السبب المستبطن (**الإطار 14.13**).


انخفاض الصوديوم في الدم (<135mmol/L)
تحقق من نسبة اليوريا والجلوكوز والدهون والأجسام المناعية
غير طبيعي
خذ بعين الاعتبار نقص الصوديوم غير منخفض التوتر
تحقق من الاضطراب الأساسي وعالجه
طبيعي
انخفاض الصوديوم بوساطة سوائل ذات تركيز منخفض الأوسمولية
تحقق من تركيز الأسمولية في البول
< 100 ملي أوسمول/كغ
> 100ملي أوسمول/كغ
قياس الصوديوم في البول
زيادة في تناول الماء
العطش الأولي هوس شرب البيرة، أو انخفاض تناول الملح.
> 30mmol/L
< 30mmol/L
دليل على آفة كلوية ؟
نعم
يمكن أن يكون انخفاض الصوديوم ثانوي لمرض الكلية
انخفاض حجم الدم داخل الأوعية
علامات على زيادة حجم السوائل
علامات نقص حجم الدم
لا
تليف الكبد، القصور القلبي، المتلازمة النفروزية
تقيؤ، إسهال، التهاب البنكرياس
حقق من وجود دلائل على نقص حجم الدم
حجم السائل خارج الخلوي طبيعي
علامات على نقص حجم الدم
SIADH
قصور في الغدة الدرقية؟
هل يتم تناول مدرات أو يوجد نقص في هرمون الكظرية؟

الشكل 14.8: خوارزمية تشخيص نقص الصوديوم في الدم.

يميل المرضى كبار السن، في ظروف مختلفة، إلى نقص صوديوم الدم وفراط صوديوم الدم، ويكون مؤشر الاشتباه العالي في هذه الاضطرابات الشاردية مناسبًا لدى المرضى كبار السن الذين يعانون من تغيرات حديثة في السلوك (الإطار 14.14).

استتباب البوتاسيوم

البوتاسيوم هو الكاتيون الرئيسي داخل الخلايا (انظر الشكل 14.1)، ويلعب مدروج التركيز الحاد للبوتاسيوم عبر غشاء الخلية للخلايا القابلة للاستثارة دورًا مهمًا في توليد جهد الغشاء الكامن، ويسمح بانتشار جهد الفعل المهم للوظائف الطبيعية لأنسجة الأعصاب والعضلات والقلب. يتم وصف التحكم في توازن البوتاسيوم في الجسم أدناه.

الإطار 14.14 نقص صوديوم الدم وفرطه عند كبار السن

- **الانخفاض في معدل الترشيح الكبيبي:** يكون المرضى الأكبر سنا عرضة لنقص صوديوم الدم وفرطه، ويرجع ذلك أساسا إلى انخفاض معدل الترشيح الكبيبي مع التقدم في السن، وضعف قدرة الكلى على تخفيف البول أو تركيزه.
- **نقص صوديوم الدم:** يحدث عندما يستمر تناول المياه مع وجود مدخول ملح غذائي منخفض و/أو أدوية مدرة للبول (وخاصة الثيازيدية).
- **إفراز الفازوبريسين:** يتفاقم احتجاز المياه بسبب أي حالة تحفز إفراز الفازوبريسين، وخاصة قصور القلب. وعلاوة على ذلك، فإن استجابة الفازوبريسين للمؤثرات غير التناضحية قد تكون أكثر سرعة في المرضى الأكبر سنا. قد يكون تقييد الماء المناسب جزءًا أساسيًا من التدبير.
- **فرط صوديوم الدم:** يحدث عندما يكون تناول الماء غير كاف، بسبب القيود البدنية التي تحول دون الحصول على المشروبات و/أو العطش. كلاهما موجود في كثير من الأحيان في المرضى الذين يعانون من الخرف المتقدم أو بعد السكتة الدماغية الشديدة.
- **الملح الغذائي:** يتفاقم فرط صوديوم الدم عند إعطاء المكملات الغذائية أو الأدوية التي تحتوي على نسبة عالية من الصوديوم (وخاصة مستحضرات الفوار). الوصفة المناسبة من السوائل هي جزء رئيسي من التدبير.

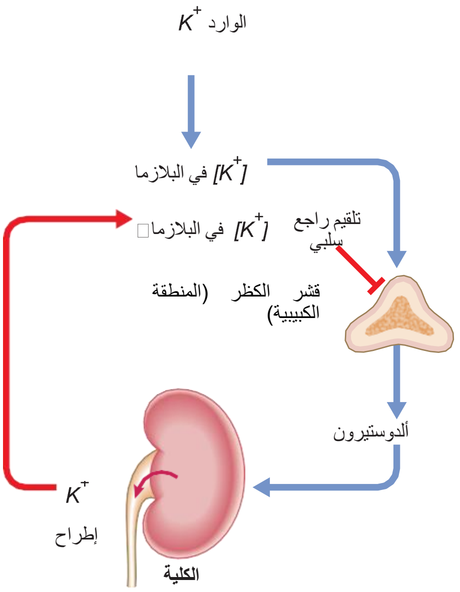
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا

تفرز الكلى عادة حوالي 90 ٪ من الكمية اليومية من البوتاسيوم، عادة 80–100 مل مول/24 ساعة. ويتم ترشيح البوتاسيوم بحرية في الكبيبة؛ يتم امتصاص حوالي 65 ٪ في النبيب القريب و25 ٪ أخرى في الطرف الصاعد السميك من عروة هنلي. يتم نقل القليل من البوتاسيوم في النبيب البعيد المبكر ولكن يتم نقل دفق إفرازي كبير من البوتاسيوم إلى البول في الأنابيب البعيدة والقناة الجامعة القشرية لضمان أن الكمية التي أزيلت من الدم تتناسب مع الحمل المهضوم.

تظهر آلية إفراز البوتاسيوم في الأجزاء القاصية من النفرون في **الشكل D14.3**. حركة البوتاسيوم من الدم إلى اللمعة تعتمد على الامتصاص النشط عبر غشاء الخلية القاعدي بواسطة Na,K-ATPase، يليه انتشار البوتاسيوم عبر قناة ROMK في السائل الأنبوبي. يتم المساهمة في التدرج الكهروكيميائي لحركة البوتاسيوم في التجويف عن طريق كل من تركيز البوتاسيوم العالي داخل الخلايا وفارق الجهد اللمعي السلبي بالنسبة إلى الدم.

هناك عدد من العوامل التي تؤثر على معدل إفراز البوتاسيوم. تشمل التأثيرات اللمعية معدل توصيل الصوديوم وتدفق السوائل من خلال الأنبوب القاصي المتأخر والقنوات الجامعة القشرية. وهذا عامل رئيسي مسؤول عن زيادة فقدان البوتاسيوم الذي يرافق العلاج المدر للبول. العوامل التي تتداخل مع توليد الجهد اللمعي السلبي تضر أيضًا إفراز البوتاسيوم، وهذا هو أساس إفراز البوتاسيوم المنخفض المرتبط بالمدرات الحافظة للبوتاسيوم مثل أميلوريد. العوامل التي تعمل على جانب الدم من هذا الجزء الأنبوبي تشمل البوتاسيوم في البلازما ودرجة الحموضة، مثل فرط بوتاسيوم الدم والقلوية كلاهما يعزز إفراز البوتاسيوم مباشرة. ومع ذلك، فإن العامل الأهم في التلاؤم الحاد والمزمن لإفراز البوتاسيوم ليتناسب مع حمل البوتاسيوم الاستقلابي هو الألدوستيرون.

كما هو موضح في **الشكل 14.9**، توجد علاقة ارتجاعية سلبية بين تركيز البوتاسيوم في البلازما والألدوستيرون. بالإضافة إلى تنظيمه بواسطة جملة الرينين –أنجيوتنسين (انظر **الشكل 18.18**)، يتم تحرير الألدوستيرون من القشرة الكظرية في استجابة مباشرة لارتفاع بوتاسيوم البلازما. ثم يعمل الألدوستيرون على الكلى لتعزيز إفراز البوتاسيوم، وإفراز الهيدروجين وإعادة امتصاص الصوديوم، في الأنابيب البعيدة والقنوات الجامعة القشرية. الزيادة الناتجة عن إفراز البوتاسيوم تحافظ على بوتاسيوم البلازما في نطاق ضيق (3.6–5.0 مليمول/لتر). قد تؤثر العوامل التي تقلل من مستويات الأنجيوتنسين 2 بشكل غير مباشر على توازن البوتاسيوم عن طريق الحد من ارتفاع الألدوستيرون الذي قد يسببه فرط بوتاسيوم الدم. وهذا يفسر زيادة خطر فرط بوتاسيوم الدم أثناء العلاج بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين والعقاقير ذات الصلة.



الشكل 14.9 **تحكم التلقيم الراجع بتركيز البوتاسيوم البلازمي.**

عرض المشاكل المتعلقة باستتباب البوتاسيوم

التغيرات في توزيع البوتاسيوم بين حجرات السائل داخل وخارج الخلوي يمكن أن تغير تركيز البوتاسيوم في البلازما، دون أي تغيير شامل في إجمالي محتوى البوتاسيوم في الجسم. يتم دفع البوتاسيوم إلى الخلايا عن طريق القلوية خارج الخلية وعدد من الهرمونات، بما في ذلك الأنسولين، الكاتيكولامين (من خلال مستقبلات β2) والألدوستيرون. أي من هذه العوامل يمكن أن تنتج نقص بوتاسيوم الدم، في حين أن الحماض خارج الخلية، وعدم وجود الأنسولين، وعدم كفاية أو حصار الكاتيكولامينات أو الألدوستيرون يمكن أن يسبب فرط بوتاسيوم الدم بسبب تدفق البوتاسيوم من الجزء داخل الخلايا.

نقص البوتاسيوم

نقص بوتاسيوم الدم هو اضطراب الكهارل الشائع، ويتم تعريفه أنه عندما يقل +K المصل عن 3.5 مل مول/لتر. تظهر الأسباب الرئيسية لنقص بوتاسيوم الدم في **الإطار 14.15**.

14.15 أسباب نقص البوتاسيوم

السبب	تظاهرات أخرى والتعليق
نقص الوارد سوء التغذية سوائل وريدية خالية من البوتاسيوم	بوتاسيوم البول> 20−30 ممول\يوم
إعادة التوزع إلى الخلايا	
قُلاء أنسولين كاتيكولامينات مناهضات أدرينية بيتا شلل نقص البوتاسيوم الدوري	بسبب تدفق البوتاسيوم إلى الخلايا
زيادة الإطراح البولي	**بوتاسيوم البول> 20−30 ممول\يوم**
تفعيل مستقبلات القشرانيات المعدنية: متلازمة كون متلازمة كوشينغ فرط القشرانيات السكرية كربينوكسولون\عرق سوس	يترافق مع ارتفاع الضغط والقلاء
اضطرابات وراثية: متلازمة ليدل متلازمة بارتر	يترافق مع فرط الضغط والقلاء
متلازمة جيتلمان	يترافق مع فرط الضغط والقلاء وفرط مغنيزيوم الدم
الحماض الأنبوبي الكلوي النمط الأول (القاصي) النمط الثاني (الداني)	الشكل الموروث والمكتسب: يرتبط مع كلوريد مصل عالي. يترافق النمط الثاني مع بيلة سكرية وبيلة حمضمينية وبيلة فوسفاتية
أسيتزولاميد	يترافق مع الحماض
المدرات: مدرات العروة التيازيدية التعافي من النخر الأنبوبي الحاد التعافي من الانسداد الكلوي	يزداد إخراج الصوديوم إلى الأنبوب البعيد
ازدياد الفقد الهضمي	بوتاسيوم البول< 20−30 ممول\ليتر
السبيل الهضمي العلوي: الإقياء الرشف الأنفي المعدي	فقدان الحمض المعدي يترافق مع قُلاء استقلابي
السبيل الهضمي السفلي: إسهال سوء استخدام المليّنات ورم غدي زغابي ناسور\انسداد معوي مفاغرة حالبية سينية	يترافق مع حماض استقلابي

الفيزيولوجيا المرضية

يشير نقص بوتاسيوم الدم بشكل عام إلى فقدان غير طبيعي للبوتاسيوم من الجسم، إما عن طريق الكلى أو الجهاز

الهضمي. يمكن تقسيم الأسباب الكلوية لنقص بوتاسيوم الدم إلى أولئك الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم وأولئك الذين لا يعانون منه. قد يكون نقص بوتاسيوم الدم في وجود ارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة إفراز الألدوستيرون في متلازمة كون أو عيب وراثي يؤثر على قنوات الصوديوم في النبيب القاصي (متلازمة ليدل). قد يؤدي التناول المفرط من العرق أو العلاج بالكربينوكسولون إلى صورة سريرية مماثلة، بسبب تثبيط إنزيم 11 بيتا الكلوي HSD2، الذي يعطل الكورتيزول في الأنسجة الطرفية.

إذا كان ضغط الدم طبيعيًا أو منخفضًا، يمكن تصنيف نقص بوتاسيوم الدم وفقًا للتغيير المصاحب في توازن الحمض – الأساس. وينبغي الاشتباه في العيوب الموروثة في النقل الأنبوبي عندما يحدث نقص بوتاسيوم الدم بالاقتران مع القلوية، شريطة أن يتم استبعاد استخدام مدر للبول. أحد هذه الأمراض هو متلازمة بارتر، حيث يكون إعادة امتصاص الصوديوم في الطرف الصاعد السميك من عروة هنلي معيوبة، عادة بسبب طفرة فقدان الوظيفة في ناقل NKCC2. السمات السريرية والبيوكيميائية مماثلة لتلك التي في العلاج المزمن مع فوروسيميد. في متلازمة جيتلمان Gitelman’s syndrome هناك طفرة فقدان الوظيفة تؤثر على ناقل NCCT في النبيب البعيد المبكر. السمات السريرية والبيوكيميائية مماثلة للعلاج بالثيازيد المزمن. لاحظ أنه في حين أن كل من متلازمات بارتر وجيتلمان تتميز بنقص بوتاسيوم الدم ونقص ماغنيسيوم الدم، فإن إفراز كالسيوم البول يزداد في متلازمة بارتر ولكنه ينخفض في متلازمة جيتلمان، بما يماثل آثار مدرات العروة والمدرات الثيازيدية، على التوالي، على نقل الكالسيوم (انظر **الإطار 14.9**).

إذا حدث نقص بوتاسيوم الدم في وجود ضغط دم طبيعي وحماض استقلابي، ينبغي الاشتباه في حدوث الحماض الأنبوبي الكلوي (القريب أو 'الكلاسيكي' القاصي).

عندما يكون نقص بوتاسيوم الدم بسبب ضياع البوتاسيوم من خلال الجهاز الهضمي، فإن السبب عادة ما يكون واضحا سريريا. في بعض الحالات، عندما يكون هناك تقيؤ خفي، يرتبط نقص بوتاسيوم الدم بشكل مميز مع القلوية الأيضية، بسبب فقدان حمض المعدة. ومع ذلك، إذا حدث فقدان البوتاسيوم من خلال الاستخدام الخفي للمُلَيِّنات، فإن نقص بوتاسيوم الدم يرتبط بشكل عام بالحماض الأيضي. في كلتا الحالتين، يكون إفراز البوتاسيوم في البول منخفضًا ما لم يكن هناك استنزاف كبير لحجم البوتاسيوم خارج الخلية، والذي يمكن أن يرفع مستويات البوتاسيوم في البول عن طريق تحفيز إنتاج الألدوستيرون.

نقص بوتاسيوم الدم يمكن أن يحدث أيضا عن طريق إعادة توزيع البوتاسيوم في الخلايا نتيجة للأنسولين، مناهضات مستقبلات β والقلوية، أو نتيجة لتدفق K+ إلى العضلات في الشلل الدوري بنقص بوتاسيوم الدم، الذي يرتبط مع طفرات في العديد من الجينات التي تنظم تدفق الأيونات عبر الغشاء إلى خلايا العضلات. وأخيرًا، يمكن أن يساهم انخفاض تناول البوتاسيوم في نقص بوتاسيوم الدم ولكنه نادرًا ما يكون السبب الوحيد، إلا في الحالات القصوى.

التظاهرات السريرية

المرضى الذين يعانون من نقص بوتاسيوم الدم الخفيف (K+ 3.0-3.3 مل مول/لتر) عموما لا تظهر عليهم الأعراض، ولكن الانخفاضات الأكثر عمقا في البوتاسيوم البلازمي غالبا ما تؤدي إلى ضعف العضلات والتعب المرتبط بها. قد يحدث نبضات منتبذة بطينية أو اضطرابات نظم خطيرة، وقد يتم تعزيز الآثار الاضطرابية للديجوكسين. تحدث تغيرات تخطيط كهربية القلب (ECG)، تؤثر على موجة T على وجه الخصوص. قد يحدث انسداد وظيفي للأمعاء بسبب العلوص الشللي. قد يتسبب نقص بوتاسيوم الدم لفترة طويلة في تلف أنبوبي كلوي (اعتلال كلوي ناقص بوتاسيوم الدم) ويمكن أن يتداخل مع الاستجابة الأنبوبية للفاسوبريسين (السكري الكاذبة الكلوية)، مما يؤدي إلى بُوال وعُطاش.

الاستقصاءات

عادة ما يكون قياس شوارد البلازما والبيكربونات وبوتاسيوم البول وأحيانًا كالسيوم البلازما والمغنيسيوم كافيًا لإثبات التشخيص. إذا ظل التشخيص غير واضح، ينبغي قياس رينين

البلازما. تكون المستويات منخفضة في المرضى الذين يعانون من فرط الألدوستيرونية الأولي، والأشكال الأخرى من زيادة القشرانيات المعدنية، ولكنها ترتفع في أسباب أخرى لنقص بوتاسيوم الدم. وعندما لا يكون هناك دليل سريري واضح على المسلك المتورط، قد يكون من المفيد قياس البوتاسيوم في البول؛ إذا كانت الكلى هي السبيل لفقدان البوتاسيوم، فإن بوتاسيوم البول يكون مرتفعاً (> 30 مل مول/24 ساعة)، في حين أن الكلى تحتفظ بالبوتاسيوم، مما يؤدي إلى انخفاض البوتاسيوم في البول (عادة <20 مل مول/24 ساعة). ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنه إذا كان فقدان السائل الهضمي مرتبطًا أيضًا بنقص حجم الدم، قد يحدث تنشيط نظام الرينين –أنجيوتنسين –ألدوستيرون، مما يتسبب في زيادة فقدان البوتاسيوم في البول.

قد يظل سبب نقص بوتاسيوم الدم غير واضح على الرغم من الاستقصاءات السابقة عندما تكون قياسات البوتاسيوم البولية غير حاسمة والسوابق غير كاملة أو غير موثوق بها. ويرتبط العديد من هذه الحالات مع القلوية الاستقلابية، وفي هذا الإعداد قياس تركيز كلوريد البول يمكن أن يكون مفيدا. انخفاض كلوريد البول (<30 مل مول/لتر) هو سمة من سمات القيء (تلقائي أو مستحث ذاتيا، حيث يتم فقدان كلوريد الهيدروجين في القيء)، في حين أن كلوريد البول > 40 مل مول/لتر يشير إلى العلاج المدر للبول (المرحلة الحادة) أو اضطراب أنبوبي مثل متلازمة بارتر أو غيتلمان. يمكن تحقيق التمييز بين الاستخدام الخفي للمدرات والاضطرابات الأنبوبية الأولية عن طريق إجراء فحص البول للأدوية المدرّة للبول.

التدبير

علاج نقص بوتاسيوم الدم يتضمن تحديد السبب أولا وتصحيحه حيثما أمكن. إذا كانت المشكلة في الأساس هي إعادة توزيع البوتاسيوم في الخلايا، فإن عكس العملية المسؤولة قد تكون كافية لاستعادة البوتاسيوم المصلي دون توفير مكملات غذائية. ولكن في معظم الحالات، يلزم تعويض البوتاسيوم بشكل ما. ويمكن تحقيق ذلك عموما مع أقراص كلوريد البوتاسيوم بطيئة الإطلاق، ولكن في الحالات الأكثر حدة قد يكون من الضروري حقن كلوريد البوتاسيوم في الوريد. يعتمد معدل إعطاء الدواء على شدة نقص بوتاسيوم الدم ووجود مضاعفات قلبية أو عصبية عضلية، ولكن يجب ألا يتجاوز 10 مللي مول من البوتاسيوم في الساعة الواحدة. في المرضى الذين يعانون من نقص بوتاسيوم الدم الشديد الذي يهدد الحياة، يمكن زيادة تركيز البوتاسيوم في السائل المشبع إلى 40 مللي مول/لتر إذا تم استخدام وريد محيطي، ولكن يجب ضخ تركيزات أعلى في وريد مركزي كبير مع مراقبة القلب المستمرة. في الحالات الأقل شيوعا حيث يحدث نقص بوتاسيوم الدم في وجود الحماض الجهازي، يمكن إعطاء الأملاح القلوية من البوتاسيوم، مثل بيكربونات البوتاسيوم، عن طريق الفم. إذا كان نضوب المغنيسيوم موجودًا أيضًا، فقد يتطلب إعاضة المغنيسيوم أيضًا، لأن المغنيسيوم المنخفض في الخلية يمكن أن يعزز إفراز البوتاسيوم الأنبوبي، مما يتسبب في فقدانه البولي المستمر. في بعض الظروف، يمكن أن تساعد مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم، مثل أميلوريد، في تصحيح نقص بوتاسيوم الدم، ونقص ماغنيسيوم الدم والقلوية الإستقلابية، وخاصة عندما يكون فقدان الكلى للبوتاسيوم هو السبب الكامن وراء ذلك.

فرط بوتاسيوم الدم

فرط بوتاسيوم الدم (بالإنجليزية: Hyperkalaemia) هو اضطراب شاردي شائع، والذي يعرف بأنه موجود عندما يكون $K^+ > 5$ المصل مل مول/لتر. ويلخص **الإطار 14.16** أسباب فرط بوتاسيوم الدم.

الفيزيولوجيا المرضية

من المهم أن نتذكر أن فرط بوتاسيوم الدم يمكن أن يكون خادعا بسبب انحلال الدم من عينات الدم أثناء الجمع أو في المختبر، أو بسبب إطلاق البوتاسيوم من الصفائح الدموية في المرضى الذين يعانون من فرط الصفيحات الدموية.

فرط بوتاسيوم الدم الحقيقي، ومع ذلك، يمكن أن يحدث إما بسبب إعادة توزيع البوتاسيوم بين ICF و ECF، أو لأن تناول البوتاسيوم يتجاوز إطراحه. إعادة توزيع البوتاسيوم من ICF إلى ECF قد يحدث في وجود الحُماض الجهازي، أو عندما تنخفض مستويات الأنسولين في الدوران، الكاتيكولامينات والألدوستيرون، أو عندما يتم منع تأثيرات هذه الهرمونات.

أو قد يساهم تناول كمية كبيرة من البوتاسيوم في النظام الغذائي في فرط بوتاسيوم الدم، ولكنه نادرًا ما يكون التفسير الوحيد إلا إذا ضعفت آليات الإطراح الكلوي. آلية فرط بوتاسيوم الدم في إصابات الكلى الحادة وأمراض الكلى المزمنة هي ضعف إفراز البوتاسيوم في البول نتيجة لانخفاض GFR. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن ترتبط إصابات الكلى الحادة مع فرط بوتاسيوم الدم الحاد عندما يكون هناك زيادة في حمولة البوتاسيوم، كما هو الحال في انحلال الربيدات أو في الإنتان، وخاصة عندما يكون الحماض موجودا. في أمراض الكلى المزمنة، يحدث التكيف مع مستويات بوتاسيوم البلازما المرتفعة باعتدال عادة. غير أن الارتفاع الحاد في البوتاسيوم الناجم عن الإفراط في المدخول الغذائي أو نقص حجم الدم أو العقاقير (انظر أدناه) قد يحدث ويزعزع استقرار الحالة.

فرط بوتاسيوم الدم يمكن أن يتطور أيضا عندما تضعف عمليات إفراز البوتاسيوم الأنبوبي، حتى لو كان GFR طبيعيا. يمكن أن ينشأ هذا بالارتباط مع مستويات منخفضة من الألدوستيرون، كما هو موجود في داء اديسون، نقص الألدوستيرونية أو اضطرابات موروثة مثل نقص الألدوستيرونية المنعزل الخلقي، حيث يوجد عيب في التخليق البيولوجي للألدوستيرون، ونقص الألدوستيرونية الكاذب النوع 2 (متلازمة غوردون)، الناجمة عن طفرات في جينات WNK2 و WNK4، والتي تسبب انخفاض إفراز البوتاسيوم في الأنابيب الكلوية.

وتشمل الأسباب التي يسببها الدواء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، مضادات الالتهابات غير الستيرويدية (NSAIDs) ومضادات مستقبلات β الأدرينالينية (حاصرات β). في مجموعة أخرى من الظروف، ينخفض إفراز البوتاسيوم الأنبوبي نتيجة لمقاومة

14.16 أسباب فرط البوتاسيوم

السبب	تظاهرات أخرى والتعليق
الخادعة حل الدم خلال بزل الوريد، حل الدم في أنبوب العينة، فرط الصفيحات/كثرة الكريات البيض	تحرير البوتاسيوم داخل الخلوي خلال جمع العينة، عبور أو تخثر
زيادة الوارد حمية غنية بالبوتاسيوم، سوائل وريدية تحوي بوتاسيوم	
إعادة التوزيع من الخلايا الحُماض، عوز الأنسولين، فرط سكر الدم الشديد، حاصرات بيتا الأدرنية، شلل نقص البوتاسيوم الدوري، انحلال الربيدات، انحلال الدم الشديد، متلازمة الانحلال الورمية	بسبب تدفق البوتاسيوم داخل الخلوي إلى البلازما
نقص الإفراز البولي نقص التصفية الكبيبية:	
الأذية الكلوية الحادة، الداء الكلوي المزمن	كرياتينين البلازما بشكل نموذجي > 500 ميكرومول/التر (5.67 مغ/دل)
نقص القشرانيات المعدنية	
تفعيل مستقبلات: داء أديسون، فرط التنسج الكظري الخلقي، عوز الألدوستيرون المعزول	
مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين ACEi حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs	تقلل الـacei والـarbs من مستويات الألدوستيرون
مثبطات الكالسينورين، سبيرونولاكتون، إبليرينون	جميعها يغلق مستقبلات القشرانيات المعدنية
هيبارين	يثبط إنتاج الألدوستيرون
تثبيط انتاج الرينين مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs حاصرات بيتا الأمراض النبيبة الخلالية: التهاب الكلية الخلالي، اعتلال الكلية السكري، داء بولي انسدادي	
أسباب أخرى:	
أميلوريد	يحصر تبادل البوتاسيوم في النبيب القاصي
متلازمة كوردون	تأثير مباشر على نقل البوتاسيوم في النبيب الكلوي

الألدوستيرون. ويمكن أن يحدث ذلك في مجموعة متنوعة من الأمراض التي يحدث فيها التهابات في الأنابيب الخِلاَل، مثل الذئبة الحمامية الجهازية؛ بعد زرع الكلى؛ أثناء العلاج بمدرات الحافظة للبوتاسيوم؛ وفي عدد من الاضطرابات الموروثة للنقل الأنبوبي.

في نقص الألدوستيرون أو مقاومة الألدوستيرون، قد يرتبط فرط بوتاسيوم الدم باحتباس الحمض، مما يؤدي إلى نمط من فرط بوتاسيوم الدم القاصي ('النوع 4') الحماض الأنبوبي الكلوي.

التظاهرات السريرية

فرط بوتاسيوم الدم الخفيف إلى المعتدل (<6.5 مل مول/لتر) عادة ما يكون بدون أعراض. يمكن أن يظهر فرط بوتاسيوم أكثر شدة مع ضعف عضلي مُتَرَقٍّي، ولكن في بعض الأحيان لا تكون هناك أعراض حتى يحدث توقف القلب.

علامة T المؤنفة هي علامة تخطيط القلب المبكر، ولكن توسع QRS ينذر اضطراب نظم خطير. ومع ذلك، فإن هذه العلامات المميزة لتخطيط القلب ليست موجودة دائمًا، حتى في فرط بوتاسيوم الدم الحاد.

الاستقصاءات

قياس الإلكتروليتات والكرياتينين والبيكربونات، عندما يقترن مع التقييم السريري، عادة ما يقدم تفسيرا لفرط بوتاسيوم الدم. في نقص الألدوستيرون، تركيز الصوديوم في البلازما منخفض بشكل مميز ، على الرغم من أن هذا يمكن أن يحدث مع العديد من أسباب فرط بوتاسيوم الدم. يجب استبعاد مرض أديسون ما لم يكن هناك تشخيص بديل واضح.

التدبير

علاج فرط بوتاسيوم الدم يعتمد على شدته ومدى تقدمه، ولكن تختلف الآراء حول قيمة بوتاسيوم المصل التي نعتبر عندها أن هناك فرط بوتاسيوم دم حاد ويتطلب علاجا عاجلا. المرضى الذين لديهم تراكيز البوتاسيوم <6.5 مليمول/لتر في غياب الأعراض العصبية العضلية أو تغييرات تخطيط القلب الكهربائي يمكن علاجهم بخفض مدخول البوتاسيوم وتصح العوامل المؤهبة. ومع ذلك، في حالة فرط بوتاسيوم الدم الحاد و/أو الوخيم (بوتاسيوم البلازما > 6.5–7.0 مليمول/لتر)، يجب اتخاذ تدابير أكثر إلحاحاً (**الإطار 14.17**). يجب أن تكون الخطوة الأولى ضخ جلوكونات الكالسيوم 10 مل 10 ٪ لتثبيت الأغشية النسيجية الموصلة (للكالسيوم تأثير معاكس للبوتاسيوم على توصيل جهد الفعل). كما ينبغي تحويل البوتاسيوم من السائل خارج الخلوي إلى السائل داخل الخلوي، لأن لها تأثيرًا سريعًا بشكل عام ولتفادي اللانظميات القلبية. في نهاية المطاف، فإن وسيلة إزالة البوتاسيوم من الجسم ضرورية عموما. عندما يتم الحفاظ على وظيفة الكلى بشكل معقول، فإن مدرات العروة (يرافقها محلول ملحي عن طريق الوريد إذا كان نقص حجم الدم موجودًا) قد تكون فعالة. في حالة الفشل الكلوي، قد تكون هناك حاجة إلى غسيل الكلى. تستخدم راتنجات التبادل الأيوني الفموية، مثل سلفونات بوليستيرين الصوديوم (SPS)، تقليديًا لربط وإخراج البوتاسيوم في الجهاز الهضمي. ومع ذلك، هناك مخاوف فيما يتعلق بعدم فعالية وسلامة SPS المثبتة، مع عدد من التقارير عن النخر المعوي المرتبط باستخدامه. وقد تم تطوير مبادلات

14.17 علاج فرط البوتاسيوم الشديد

الهدف	العلاج
استقرار كمون الغشاء الخلوي[1]	غلوكانات الكالسيوم وريدي (10 مل من محلول 10%)
إدخال البوتاسيوم إلى الخلايا	ناهضات مستقبلات بيتا 2 الأدرينية غلوكوز وريدي (50 مل من محلول 50%) وأنسولين (5 وحدات Actrapid) بيكربونات الصوديوم وريدية[2]
إزالة البوتاسيوم من الجسم	فورسمايد وريدي ومحلول ملحي نظامي[3] الراتينات المبادلة للشوارد (كالريزونيوم) فموي أو شرجي دِيال

[1] إذا كان فرط البوتاسيوم شديداً (بوتاسيوم بشكل نموذجي> 6.5 ممول\لتر). [2] في حال وجود حُماض. [3] إذا كانت الوظيفة الكلوية المتبقية كافية

كاتيون بديلة ويجري تجريبها حاليا، بهدف توفير بدائل أكثر فعالية وأكثر أمانا لعلاج فرط بوتاسيوم الدم.

الاستتباب الحمضي–القلوي

إن الدرجة الطبيعية لباهاء PH البلازما الشريانية هي 7.40 والتي تتناسب مع تركيز شوارد الهيدروجين H^+ الذي يبلغ 40 نانومول/اللتر، وفي الظروف الطبيعية فإن تركيز شوارد الهيدروجين H^+ لا يخرج خارج المجال 37–45 نانومول/اللتر (PH 7.35-7.43)، يمكن أن تحدث الشذوذات في التوازن الحمضي–القلوي في مجموعة واسعة من الأمراض، تسبب الزيادة في تركيز شوارد الهيدروجين H^+ الحُماض acidosis وانخفاض الباهاء PH بينما يسبب انخفاض تركيز شوارد الهيدروجين H^+ القُلاء alkalosis مع زيادة الباهاء PH.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا Functional anatomy and physiology

تحافظ مجموعة من الآليات الفيزيولوجية على باهاء PH السائل خارج الخلوي (ECF) ضمن حدود ضيقة، إن أولها هو عمل الدارئات buffers الدموية والنسيجية، أكثرها أهمية تلك التي تتضمن تفاعل شوارد الهيدروجين مع البيكربونات لتشكيل حمض الكربون والذي يتفكك تحت تأثير إنزيم كاربونيك أنهيدراز carbonic anhydrase (CA) ليشكل الماء وغاز ثنائي أوكسيد الكربون:

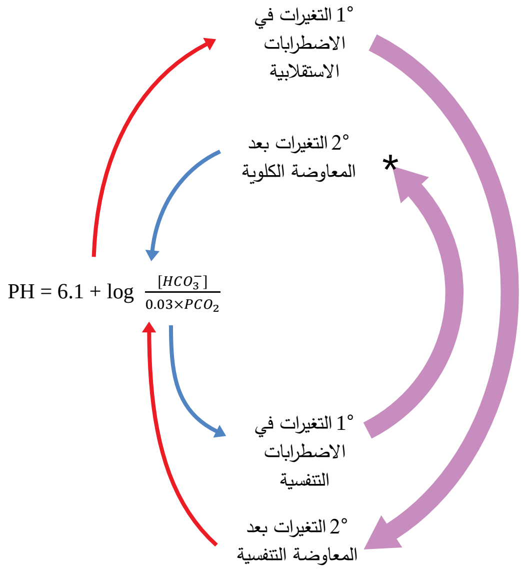
$$CO_2 + H_2O \underset{CA}{\leftrightarrow} H_2CO_3 \leftrightarrows H^+ + HCO_3^-$$

يعد نظام الدارئ مهماً بسبب وجود البيكربونات بتركيز عالٍ نسبياً في السائل خارج الخلوي (21–29 ميلي مول/اللتر) وبسبب كون اثنين من مكوناته الرئيسية خاضعين للضبط الفيزيولوجي وهما غاز ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 الذي يتم ضبطه بواسطة الرئتين واليكربونات التي يتم ضبطها بواسطة الكليتين، لقد تم توثيق هذه العلاقات في **الشكل 14.10** (شكل لمعادلة هيندرسون–هاسلباخ Henderson-Hasselbach equation). يمكن أن تحدث المعاوضة التنفسية للاضطرابات الحمضية–القلوية بسرعة، حيث تحفز تغيرات الباهاء PH في جذع الدماغ كاستجابة لتراكم الحموض مركز التحكم بالتنفس وتنقص من الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 وترفع الباهاء PH ، يؤدي القُلاء الجهازي بشكل معاكس لتثبيط التهوية مما يسبب ارتفاع الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون وانخفاض الباهاء PH ويجب ملاحظة بأن هذه الآلية تتمتع بقدرة محدودة لتغيير الباهاء PH لأن نقص الأكسجة hypoxia يؤدي لتنبيه بديل لمركز التحكم بالتهوية.

تعد الكلى مسؤولة عن الخط الثالث من الدفاع ضد اضطرابات الباهاء PH الشريانية، فعند تراكم الحموض بسبب أسباب تنفسية أو استقلابية (غير كلوية) مزمنة فإن الكلى تتمتع بقابلية طويلة الأمد لتحفيز طرح الحموض عن طريق البول مما يزيد بشكل فعال من تركيز البيكربونات في البلازما.

الضبط الكلوي للتوازن الحمضي–القلوي Renal control of acid-base balance

يحدث تنظيم التوازن الحمضي القلوي في مواقع عدة من الكلية، يقوم النبيب القريب the proximal tube بإعادة امتصاص حوالي 85% من شوارد البيكربونات المرتشحة عن طريق آلية إفراز الهيدروجين المذكورة **في الشكل 14.3A**،


1° التغيرات في الاضطرابات الاستقلابية
2° التغيرات بعد المعاوضة الكلوية
*
PH = 6.1 + log $\frac{[HCO_3^-]}{0.03 \times PCO_2}$
1° التغيرات في الاضطرابات التنفسية
2° التغيرات بعد المعاوضة التنفسية

الشكل 14.10 العلاقة بين الباهاء *PH* والضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون (بالميليمتر الزئبقي) وتركيز البيكربونات المصلي (بالميلي مول/اللتر). *لاحظ بأن التغيرات في تركيز البيكربونات HCO_3^- هي أيضاً جزء من التصحيح الكلوي للاضطرابات الحمضية–القلوية المستمرة ما لم تكن الكلية هي السبب في الاضطراب البدئي.

يعتمد ذلك على إنزيم كاربونيك أنهيدراز والموجود في كل من هيولى خلايا النبيب القريب وعلى السطح اللمعي لأغشية الحافة الفرشاتية، تتمتع هذه الآلية بفعالية عالية وتكون مطلوبة لإنقاذ البيكربونات المرتشحة لكنها لا تؤدي لتحميض هام في السائل اللمعي.

الضبط الكلوي للتوازن الحمضي–القلوي Renal control of acid-base balance

يحدث تنظيم التوازن الحمضي القلوي في مواقع عدة من الكلية، يقوم النبيب القريب the proximal tube بإعادة امتصاص حوالي 85% من شوارد البيكربونات المرتشحة عن طريق آلية إفراز الهيدروجين المذكورة في الشكل 14.3A، يعتمد ذلك على إنزيم كاربونيك أنهيدراز والموجود في كل من هيولى خلايا النبيب القريب وعلى السطح اللمعي لأغشية الحافة الفرشاتية، تتمتع هذه الآلية بفعالية عالية وتكون مطلوبة لإنقاذ البيكربونات المرتشحة لكنها لا تؤدي لتحميض هام في السائل اللمعي.

تتمتع شدف النفرون القاصية أيضاً بدور مهم في إطراح الحموض، يتم إفراز شوارد الهيدروجين إلى اللمعة بواسطة H^+-ATPase في الخلايا المقحمة الموجودة في الأنابيب الجامعة القشرية the cortical collecting duct والأنابيب الجامعة اللبية الخارجية the outer medullary collecting duct، يتم تشكيل شوارد الهيدروجين في الخلية النبيبية من تميُّه ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 مما يشكل حمض الكربون الذي يتفكك لشاردة هيدروجين تفرز في اللمعة وشاردة بيكربونات تمر عبر الغشاء القاعدي الوحشي إلى الدم. تساهم شوارد الهيدروجين المُفرزة في إعادة امتصاص أية شاردة بيكربونات متبقية في السائل اللمعي عن طريق تشكيل شاردة هيدروكسيد OH^- داخل خلوية تتفاعل مع ثنائي أوكسيد الكربون لتشكيل البيكربونات HCO_3^- والتي تخرج عبر الغشاء القاعدي الوحشي، ومع ذلك يساهم إفراز الهيدروجين أيضاً في تصفية الحموض لإزالتها خارج الجسم وذلك عن طريق ارتباطه بمجموعة من الدارئات البولية والتي يعد الفوسفات phosphates والنشادر ammonia أهمها، تنبع الحاجة للدارئات البولية من كونها تمنع انخفاض باهاء PH البول الذي يشكل مدروجاً غير مرغوب به يمنع إفراز المزيد من شوارد الهيدروجين، يرتبط الفوسفات المرتشح (HPO_4^{-2}) مع شاردة هيدروجين في لمعة النبيب القاصي لتشكيل الفوسفات ثنائي الهيدروجين ($H_2PO_4^-$) والذي يتم طرحه في البول مع الصوديوم، يتشكل النشادر (NH_3) ضمن الخلايا النبيبية عن طريق إزالة الأمين للحمض الأميني الغلوتامين glutamine بواسطة إنزيم الغلوتاميناز glutaminase، يتفاعل النشادر بعد ذلك مع الهيدروجين المُفرز إلى اللمعة النبيبية لتشكيل الأمونيوم ammonium (NH_4^+) والذي يصبح محجوزاً في السائل اللمعي ويتم طرحه مع شوارد الكلور.

تقوم هذه الآليتان بإزالة ما يقارب 1 ميلي مول/الكيلوغرام من شوارد الهيدروجين من الجسم باليوم والذي يعادل كمية الحموض غير الطيارة non-volatile acid التي تتشكل من استقلاب البروتين الغذائي. يمكن عزو الطبيعة القلوية الخفيفة للبلازما ذات الباهاء 7.4 (وتركيز الهيدروجين فيها 40 نانو مول/اللتر) والتي تتم المحافظة عليها أثناء الصحة إلى قدرة الكلية في تشكيل بول حامضي (يكون الباهاء فيه نموذجياً 5–6 والهيدروجين 1000–10000 نانو مول/اللتر) يمكن أن يتم فيه إطراح الفائض الصافي اليومي من الحموض الاستقلابية التي ينتجها الجسم.

المشاكل التي تتظاهر في التوازن الحمضي – القلوي

يمكن أن يتظاهر المرضى الذين يعانون من اضطرابات في التوازن الحمضي–القلوي سريرياً إما بتأثيرات سوء وظيفة الأنسجة الناجم عن الباهاء PH المضطرب (كالوظيفة القلبية ووظيفة الجهاز العصبي المركزي المتبدلتين) أو بالتغيرات الثانوية في التنفس التي تحدث كاستجابة للتغير الاستقلابي المستبطن (كتنفس كوسماول Kussmaul في سياق الحُماض الاستقلابي)، تسيطر على الصورة السريرية غالباً ملامح السبب المستبطن وليس الشذوذ الحمضي–القلوي بحد ذاته، في أغلب الحالات تُكشف الاضطرابات الحمضية–القلوية فقط عند قياس تركيز البيكربونات في البلازما الوريدية وإيجاده بقيم غير طبيعية أو عندما يظهر تحليل غازات الدم شذوذات في الباهاء PH أو الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون

PCO_2 أو البيكربونات. تظهر النماذج الأكثر شيوعاً للشذوذات في قياسات غازات الدم في **الإطار 14.18**، لاحظ بأن المصطلحات "حُماض acidosis" و"قُلاء alkalosis" تشير بدقة لاتجاه التغير الحمضي–القلوي المستبطن بينما تُعنى المصطلحات "حُماض الدم acidaemia" و"قُلاء الدم alkalaemia" بالتغيُّر الذي يحدث في الدم، لقد وُصف تفسير غازات الدم الشريانية أيضاً في **الفصل 17**.

تكون المعاوضة التنفسية في الاضطرابات الاستقلابية فورية تقريباً لذلك يتم الوصول إلى التغيير المعاوض المتوقع في الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 بعد وقت قصير من بدء الاضطراب الاستقلابي، من جهة أخرى يحدث تغيير بدئي بسيط في البيكربونات كنتيجة للدرء الكيميائي لثنائي أوكسيد الكربون والذي يحدث معظمه ضمن كريات الدم الحمراء، لكن على مدى أيام وأسابيع تقوم الكلية بالمزيد من المعاوضة عن طريق التغييرات التي تحدث في تركيز البيكربونات كنتيجة للتعديلات طويلة الأمد في فعالية إفراز الحمض. عندما لا تتوافق المقاييس الحمضية–القلوية التي يتم الحصول عليها سريرياً مع المعاوضة المتوقعة فيجب الشك بوجود اضطراب حمضي–قلوي مختلط.

الحُماض الاستقلابي Metabolic acidosis

يحدث الحُماض الاستقلابي عندما يتراكم حمض غير حمض الكربون (بسبب احتباس ثنائي أوكسيد الكربون CO_2) مما يؤدي لانخفاض بيكربونات البلازما، لقد تم تلخيص أسباب الحُماض الاستقلابي في **الإطار 14.19** حيث تم تصنيفه في صنفين اعتماداً على كون فجوة الصواعد anion gap طبيعية أو مرتفعة.

الفيزيولوجيا المرضية

يحدث الحُماض الاستقلابي مع فجوة صواعد طبيعية عند وجود خسارة بدئية في البيكربونات من السائل خارج الخلوي ECF أو عند التسمم بـ أو التسريب العلاجي للحموض المعدنية كحمض كلور الماء أو كلور الأمونيوم، يعد الحُماض الأنبوبي الكلوي Renal tubular acidosis (RTA) سبباً هاماً للحُماض الاستقلابي مع فجوة صواعد طبيعية، يمكن أن يحدث بسبب الخلل في واحدة من هذه الآليات الثلاثة:

14.18 النماذج الرئيسية للاضطرابات الحمضية القلوية

الاضطراب	هيدروجين الدم	التغير البدئي	الاستجابة المعاوضة	المعاوضة المتوقعة
الحُماض الاستقلابي	>40[1]	$HCO_3^-<24$ mmol/L	$PCO_2<5.33$ kPa[2]	انخفاض PCO_2 المقاس بـ kPa= 0.16 × انخفاض HCO_3^- المقاس بـ mmol/L
القُلاء الاستقلابي	<40[1]	$HCO_3^->24$ mmol/L	$PCO_2>5.33$ kPa[2,3]	ارتفاع PCO_2 المقاس بـ kPa= 0.08 × ارتفاع HCO_3^- المقاس بـ mmol/L
الحُماض التنفسي	>40[1]	$PCO_2>5.33$ kPa[2]	$HCO_3^->24$ mmol/L	الحاد: ارتفاع HCO_3^- المقاس بـ mmol/L= 0.75 × ارتفاع PCO_2 المقاس بـ kPa المزمن: ارتفاع HCO_3^- المقاس بـ mmol/L= 2.62 × ارتفاع PCO_2 المقاس بـ kPa
القُلاء التنفسي	<40[1]	$PCO_2<5.33$ kPa[2]	$HCO_3^-<24$ mmol/L	الحاد: انخفاض HCO_3^- المقاس بـ mmol/L= 1.50 × انخفاض PCO_2 المقاس بـ kPa المزمن: انخفاض HCO_3^- المقاس بـ mmol/L= 3.75 × انخفاض PCO_2 المقاس بـ kPa

[1] تركيز الهيدروجين 40 nmol/L=باهاء يعادلا 7.40. [2] PCO_2 يعادل 40 mmHg=5.33kPa. [3] لا يرتفع PCO_2 فوق 7.33 kPa (55mmHg) بسبب تدخل نقص الأكسجة عندها لتقوم بتحفيز التنفس

14.19 أسباب الحُماض الاستقلابي

الاضطراب	الآلية
فجوة صواعد طبيعية	
الإدخال أو التسريب للحموض غير العضوية	التسريب العلاجي أو التسمم بكلور الأمونيوم NH_4، حمض كلور الماء HCl
خسارة البيكربونات HCO_3^- المعدية المعوية	خسارة البيكربونات HCO_3^- في الإسهال، الناسور المعوي الصغير، تحويل مجرى البول
الحُماض الأنبوبي الكلوي (RTA)	خسارة البيكربونات HCO_3^- البولية في سياق الحُماض الأنبوبي الكلوي القريب، اضطراب الإفراز الحمضي الأنبوبي في الحُماض الأنبوبي البعيد
فجوة صواعد مرتفعة	
حمل حمضي داخلي المنشأ	
الحُماض الكيتوني السكري	تراكم الكيتونات[1] في سياق ارتفاع سكر الدم
فرط كيتون الدم الناتج عن المخمصة	تراكم الكيتونات دون ارتفاع سكر الدم
الحماض الكيتوني الكحولي	
الحُماض اللبني	الصدمة، المرض الكبدي، الأدوية
الداء الكلوي	تراكم الحموض العضوية
حمل حمضي خارجي المنشأ	
التسمم بالأسبرين	تراكم الساليسيلات[2]
التسمم بالميتانول	تراكم الفورمات
التسمم بالإيثيلين غليكول	تراكم بالغليكولات، الأوكزالات

[1] تتضمن الكيتونات الصواعد الحمضية: الأسيتوأسيتات acetoacetate وبيتا هيدروكسي حمض الزبدة β-hedroxybutyrate

[2] يرتبط أيضاً التسمم بالساليسيلات مع القُلاء التنفسي بسبب التنبيه التنفسي المباشر

- الخلل في إعادة امتصاص البيكربونات في النبيب القريب (الحُماض الأنبوبي الكلوي القريب)
- الخلل في إفراز الحمض من الخلايا المقحمة الموجودة في القسم الأخير من النبيب البعيد أو في القنوات الجامعة القشرية (الحُماض الأنبوبي الكلوي البعيد الكلاسيكي)
- الخلل في إعادة امتصاص الصوديوم في القسم الأخير من النبيب البعيد أو في القنوات الجامعة القشرية والذي يرتبط مع النقص في إفراز كل من شوارد البوتاسيوم والهيدروجين (الحُماض الأنبوبي القاصي مع فرط البوتاسيوم).

لقد تم التعرف على مجموعات فرعية متنوعة للحُماض الأنبوبي الكلوي وتظهر الأسباب الأكثر شيوعاً **في الإطار 14.20**. تحدث الأشكال الموروثة من الحُماض الأنبوبي الكلوي بسبب الطفرات التي تحدث في المورثات التي تنظم نقل الحموض أو البيكربونات في النبيبات الكلوية (انظر **للشكل 14.3**).

أشيع ما يُشاهد الحُماض مع فجوة صواعد مرتفعة في الحُماض الكيتوني ketoacidosis والفشل الكلوي renal failure والحُماض اللبني lactic acidosis حيث يحدث فيه إنتاج داخلي

14.20 أسباب الحُماض الأنبوبي الكلوي

الحُماض الأنبوبي الكلوي القريب (النوع II من الحُماض الأنبوبي الكلوي)

- موروثة:
  - متلازمة فانكوني Fanconi's syndrome
  - الداء السيستئيني Cystinosis
  - داء ويلسون Wilson's disease
- زيادة البارابروتين في الدم (الغلوبيولين المناعي وحيد النسيلة)
  - الورم النقوي
- الداء النشواني
- فرط نشاط الغدد جارات الدرق
- التسمم بالمعادن الثقيلة:
  - التسمم بالرصاص Lead والكادميوم Cadmium والزئبق Mercury
- الأدوية:
  - مثبطات الكاربونيك أنهيدراز
  - ايفوسفاميد Ifosfamide

الحُماض الأنبوبي الكلوي البعيد الكلاسيكي (النوع I من الحُماض الأنبوبي الكلوي)

- موروثة
- أمراض مناعية ذاتية:
  - الذئبة الحمامية الجهازية
  - متلازمة جوغرن Sjögren's syndrome
- فرط غلوبيولين الدم
- السموم والأدوية
  - التولوين Toluene
  - الليثيوم Lithium
  - الأمفوتيريسين Amphotericin

الحُماض الأنبوبي الكلوي البعيد مع فرط البوتاسيوم (النوع IV من الحُماض الأنبوبي الكلوي)

- نقص الألدوستيرونية (البدئي أو الثانوي)
- اعتلال الكلية الانسدادي
- رفض الكلية المزروعة
- الأدوية:
  - الأميلوريد Amiloride
  - السبيرونولاكتون Spironolactone

المنشأ لصواعد غير الكلور Cl^- والبيكربونات HCO_3^-، يحدث الحُماض الكيتوني بسبب عوز الإنسولين Insulin ويتحرّض حدوثه بزيادة الكاتيكولامينات catecholamine وهرمونات الشدة والتي تجتمع لتسبب انحلال الشحوم وتشكيل الكيتونات الحمضية (الأسيتوأسيتات acetoacetate و3−هيدروكسي حمض الزبدة 3-hedroxybutyrate والأسيتون acetone)، يعد الحُماض الكيتوني السكري (DKA) السبب الأكثر شيوعاً للحُماض الكيتوني؛ لقد تمت مناقشة إمراضيته وعلاجه في **الفصل 20**، يحدث الحُماض الكيتوني الناتج عن المخمصة عند نقص الوارد الطعامي في حالات زيادة الحاجة للسكر كما في الولدان neonates أو في الحمل أو النساء المُرضعات، يوجد عادةً في الحُماض الكيتوني الكحولي قصة لسوء تغذية مزمن مع تعاطي زائد للكحول مؤخراً. لقد تم التعرف على لمجموعتين فرعيتين من الحُماض اللبني:

- النمط 1، يحدث بسبب نقص أكسجة الأنسجة والتشكُّل المحيطي لحمض اللبن lactate، والذي يحدث عند المرضى المصابين بالقصور الدوراني والصدمة
- النمط 2، يحدث بسبب الخلل في استقلاب حمض اللبن والذي يحدث في المرض الكبدي أو بواسطة عدد من الأدوية والسموم والتي تتضمن: الميتفورمين metformin الذي يثبِّط استقلاب حمض اللبن.

يمكن أن يكون أيضاً الحُماض الاستقلابي مع فجوة صواعد مرتفعة نتيجة للحمل الحمضي خارجي المنشأ الناتج عن التسمم بالأسبرين Aspirin أو الميتانول methanol أو الايثيلين غليكول ethylene glycol.

الملامح السريرية

يحدث الحُماض الاستقلابي طبيعي فجوة الصواعد عادةً بسبب إما خسارة البيكربونات في الإسهال ويكون عندها التشخيص السريري واضحاً بشكل عام أو بسبب الحُماض الأنبوبي الكلوي (RTA)، على الرغم من كون بعض أشكال الحُماض الأنبوبي الكلوي موروثة يمكن أن يكون أيضاً اضطراباً مكتسباً وفي هذه الحالات فإن اكتشاف الحُماض الاستقلابي يمكن أن يكون دليلاً باكراً على التشخيص المستبطِن. تسيطر عادةً الملامح السريرية للمرض المستبطن على تظاهرات الحُماض مرتفع الفجوة كالسكري غير المضبوط أو الفشل الكلوي أو الصدمة أو يمكن أن يتم الشك به بناءً على وجود قصة للمخمصة أو الكحولية أو وجود أعراض مرافقة كالشكايات البصرية في حالة التسمم بالميتانول.

الاستقصاءات

يمكن تمييز الأنواع المختلفة من الحُماض الاستقلابي عن طريق قياس غازات الدم إلى جانب قياس الكرياتينين والشوارد والبيكربونات، في الظروف الطبيعية تكون فجوة الصواعد− والتي يتم تعريفها بأنها الفارق الرقمي بين الهوابط cations الرئيسية المقيسة (Na^++K^+) والصواعد الرئيسية المقيسة (Cl^- +Hco_3^-) حوالي 5−11 ميلي مول/اللتر، تتشكل هذه الفجوة عادةً بواسطة الصواعد كالفوسفات phosphate والسلفات sulphate بالإضافة للألبومين. يجب الشك بالحُماض الأنبوبي الكلوي عند وجود حُماض مع فرط كلور الدم مع فجوة صواعد طبيعية مع غياب وجود أي اضطراب معدي معوي، يمكن تأكيد التشخيص عند وجود باهاء عالٍ PH للبول بشكل غير مناسب (>5.5) في ظل وجود حُماض جهازي، يمكن في بعض الأحيان أن يكون الحُماض الأنبوبي الكلوي غير تام وفي هذه الحالة يمكن أن يكون التركيز البلازمي للبيكربونات طبيعياً في حالة الراحة، عندها يجب إجراء اختبار التحدي بالحمض وذلك عن طريق إعطاء حمل حمضي على شكل كلور الأمونيوم لإنقاص تركيز البيكربونات في البلازما ويتم تأكيد تشخيص الحُماض الأنبوبي الكلوي القاصي غير التام إذا انخفض باهاء البول تحت 5.3 في ظل وجود بيكربونات منخفضة.

يمكن تمييز الأنواع الفرعية للحُماض الأنبوبي الكلوي عن طريق ملامح كيميائية حيوية متنوعة، يتظاهر أغلب المرضى المصابين بالحُماض الأنبوبي الكلوي البعيد والقريب بملامح انخفاض كبير في بوتاسيوم الدم بينما يترافق النوع IV من الحُماض الأنبوبي الكلوي مع فرط بوتاسيوم الدم، يترافق الحُماض الأنبوبي الكلوي القريب بشكل شائع مع ضياع الحموض الأمينية والفوسفات والغلوكوز في البول (متلازمة فانكوني Fanconi's syndrome) بالإضافة للبيكربونات

والبوتاسيوم، يمكن للمرضى المصابين بهذا الاضطرابات أن يحمّضوا البول حتى عندما يكون الحُماض شديداً وعندما تنخفض مستويات البيكربونات في البلازما إلى ما دون 16 ميلي مول/اللتر وذلك ما دامت آليات إفراز الهيدروجين القاصية لم تتأثر. على أية حال، يكون تراكم الحموض في الشكل القاصي الكلاسيكي من الحُماض الأنبوبي الكلوي شديداً ومترقياً مما يؤدي لتحريك الكالسيوم من العظام بالإضافة لتليُّن العظام osteomalacia مع ارتفاع كالسيوم البول وتشكل الحصيات البولية والكلاس الكلوي nephrocalcinosis، يتم فقدان البوتاسيوم أيضاً في الحُماض الأنبوبي الكلوي القاصي الكلاسيكي بينما تتم استعادته في الحُماض الأنبوبي الكلوي القاصي مع فرط البوتاسيوم في الدم.

تظهر الاستقصاءات عند المرضى المصابين بالحُماض الاستقلابي مع فجوة صواعد مرتفعة ملامح السبب المستبطن كانخفاض معدل الرشح الكبّي (GFR) في الفشل الكلوي وارتفاع الكيتونات في البول أو الدم في الحُماض الكيتوني. يكون غلوكوز الدم في الحُماض الكيتوني السكري (DKA) مرتفعاً بينما لا يرتفع في المخمصة والحُماض الكحولي بل يمكن أن يكون منخفضاً. يعد قياس مستوى حمض اللبن في البلازما مفيداً في تشخيص الحُماض اللبني عندما ترتفع قيمه فوق الحد الأعلى الأعظمي بمقدار 2 ميلي مول/اللتر.

التدبير

إن الخطوة الأولى في تدبير الحُماض الاستقلابي هي التعرف على السبب المستبطن وتصحيحه عندما يكون ذلك ممكناً (انظر **للإطار 14.19**)، يمكن أن يشمل ذلك السيطرة على الإسهال أو معالجة السكري أو تصحيح الصدمة أو إيقاف الأدوية التي يمكن أن تسبب هذه الحالة أو استخدام التّحال dialysis لإزالة السموم. غالباً ما يحتاج المرضى للإنعاش بالسوائل الوريدية بسبب كون الحُماض الاستقلابي مرتبط بشكل شائع مع نفاد الصوديوم والماء، كما يُستطب في حالة الكحولية وفرط كيتون الدم الناتج عن المخمصة إعطاء الغلوكوز وريدياً، حيث أنه سيتوقف إنتاج الكيتونات الكبدية عن طريق تحفيز الإفراز الداخلي للإنسولين، يمكن أيضاً أن يحتاج المرضى الذين يعانون من سوء التغذية للتزويد بالتيامين thiamin والبوتاسيوم والمغنيزيوم والفوسفات.

يعد استخدام البيكربونات الوريدية في الحُماض الاستقلابي أمراً جدليّاً لأن التصحيح السريع للحُماض يمكن أن يحرض انخفاض بوتاسيوم الدم أو انخفاضاً في الكالسيوم الشارديّ في البلازما، يتم الاحتفاظ بهذا الإجراء للحالات التي لا يمكن فيها تصحيح الاضطراب المستبطن بسرعة أو عند كون الحُماض شديداً ($H^+ > 100$ nmol/L, PH <7.00) أو عند ترافقه مع دليل على اضطراب وظيفة الأنسجة.

يمكن أحياناً أن تتم السيطرة على الحُماض في حالة الحُماض الأنبوبي الكلوي بعلاج السبب المستبطن (انظر **للإطار 14.20**) لكن عادةً ما يكون من الضروري اللجوء للتزويد ببيكربونات الصوديوم والبوتاسيوم في الأنماط I و II من الحُماض الأنبوبي الكلوي للوصول لمستوى بلازمي من البيكربونات >18 ميلي مول/اللتر ولتحقيق تركيز طبيعي للبوتاسيوم في الدم. في الحُماض الأنبوبي الكلوي نمط IV يمكن أن تكون مدرات العروة أو التيازيدات thiazides أو الفلودروكورتيزون fludrocortisone (إذا كان ملائماً للتشخيص المستبطن) فعالة في تصحيح الحُماض وارتفاع بوتاسيوم الدم.

القُلاء الاستقلابي Metabolic alkalosis

يتميز القُلاء الاستقلابي بالزيادة في تركيز بيكربونات و باهاء PH البلازما (انظر **للإطار 14.18**)، توجد زيادة معاوضة في الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 ناتجة عن نقص التهوية لكنها محدودة بالحاجة لتجنب نقص الأكسجة، تتضمن الأسباب الكلاسيكية فرط الألدوستيرونية البدئية (متلازمة كون Conn's syndrome) ومتلازمة كوشينغ Cushing's syndrome والمعالجة بالقشرانيات السكرية. يمكن أن يؤدي أحياناً الاستعمال المفرط للأملاح المضادة للحموضة التي تستعمل في علاج عسر الهضم dyspepsia لنموذج مشابه.

الفيزيولوجيا المرضية

إن أفضل طريقة لتصنيف القُلاء الاستقلابي هي تبعاً للتغيرات المرافقة في حجم السائل خارج الخلوي (ECF)، يعد القُلاء

الاستقلابي المترافق مع نفص الحجم النموذج الأكثر شيوعاً، يحدث هذا النمط بسبب التقيُّؤ المستمر والذي تحدث فيه خسارة السائل الغني بالحمض مباشرة من الجسم أو بسبب العلاج بمدرات العروة أو بالتيازيدات، يكون فقدان الحمض المعدي السبب المباشر للقُلاء بحالة التقيُّؤ المستمر لكن تساهم معه عوامل عديدة للحفاظ على أو مضاعفة القلاء وذلك في سياق النفاد الحجمي (الشكل 14.11)، تؤدي خسارة الصوديوم والسوائل لنقص الحجم وفرط ألدوستيرونية ثانوي يحفز إعادة امتصاص الصوديوم والبيكربونات من النبيب القريب وزيادة إفراز الحمض من النبيب البعيد، يحدث نقص بوتاسيوم الدم بسبب خسارة البوتاسيوم في القيء وفي الكلية كنتيجة لفرط الألدوستيرونية الثانوي كما يعد نقص البوتاسيوم بحد ذاته محفزاً لإطراح الحموض، إضافة إلى ذلك فإن الزيادة المعاوضة في الضغط الجزئي لثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 يزيد من تعزيز الإطراح النبيبي للحمض. النتيجة النهائية هي قُلاء استقلابي مستمر مع بول حامضي لا يتناسب معه لا يمكن إصلاحه حتى يتم تعويض النقص في الحجم الدوراني. يحدث القُلاء الاستقلابي سوي الحجم (أو زائد الحجم) عندما تحدث استعادة البيكربونات وزيادة الحجم بنفس الوقت.

الملامح السريرية

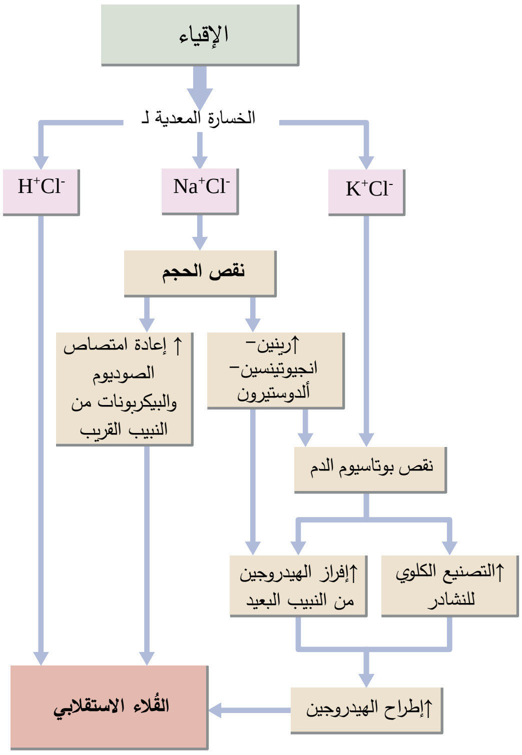
سريرياً، يمكن أن تحدث بعض الأعراض والعلامات التي تتعلق بالقُلاء بحد ذاته بغض النظر عن تظاهرات السبب المستبطن، ومع ذلك عندما يكون ارتفاع الباهاء PH الجهازي مفاجئاً ينخفض مستوى الكالسيوم الشاردي في البلازما ويمكن أن تتطور علامات للهيوجية العصبية العضلية المتزايدة كالتكزُّز tetany.

الاستقصاءات

يمكن تأكيد التشخيص بمعايرة الشوارد وغازات الدم الشرياني.

التدبير

يمكن تصحيح القلاء الاستقلابي مع نقص الحجم بالتسريب الوريدي للمحلول الملحي 0.9% مع تزويده بالبوتاسيوم، يعاكس ذلك فرط الألدوستيرونية الثانوي ويسمح للكلية بطرح القلويات الزائدة في البول. يجب أن يركز العلاج في القُلاء



الشكل 14.11 تشكُّل والحفاظ على القُلاء الاستقلابي أثناء الإقياء المطوّل. تولد خسارة H^+CL^- القُلاء الاستقلابي والذي تتم المحافظة عليه بالتغيرات الكلوية.

الاستقلابي مع حجم طبيعي أو مرتفع على تدبير السبب الغدي المستبطن (الفصل 18).

الحُماض التنفسي Respiratory acidosis

يحدث الحُماض التنفسي عند تراكم ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 بسبب القصور التنفسي نمط II، يؤدي لذلك لزيادة في الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 مع زيادة معاوضة في التركيز البلازمي للبيكربونات وخصوصاً عندما تكون مدة الاضطراب طويلة وتكون الكلية قد طورت بشكل كامل قابليتها لزيادة طرح الحمض.

يمكن أن ينشأ الاضطراب الحمضي–القلوي من الآفات التي تحدث بأي مكان على طول المسارات العصبية العضلية من الدماغ إلى العضلات التنفسية مما يؤدي لخلل في وظيفة التهوية، يمكن أن ينشأ ايضاً في سياق مرض رئوي داخلي إذا أدى لتفارق هام بين التهوية والتروية.

تكون الملامح السريرية في الأصل هي ملامح السبب المستبطن للاضطراب التنفسي كالشلل أو أذية جدار الصدر أو الداء الرئوي الانسدادي المزمن، لكن يمكن أن يؤدي تراكم ثنائي أوكسيد الكربون CO_2 بحد ذاته لخمول يزيد من تثبيط المركز التنفسي.

يتضمن التدبير تصحيح العوامل المسببة إذا كان ذلك ممكناً، لكن يمكن أن يكون الدعم التنفسي ضرورياً في النهاية.

القُلاء التنفسي Respiratory alkalosis

يتطور القلاء التنفسي عند مرور فترة من فرط التهوية المستمر تؤدي للانخفاض في الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 والزيادة في باهاء PH البلازما. تحدث المعاوضة الكلوية إذا كانت الحالة مستمرة حيث ينقص الإفراز الأنبوبي للحمض وينخفض مستوى البيكربونات في البلازما. تكون فترة حدوث القُلاء التنفسي عادةً قصيرة، حيث تحدث في حالات القلق أو كنتيجة للتهوية المساعدة مفرطة الفعالية، يمكن أن تكون فترة الحدوث مطوّلة في سياق الحمل والصمة الرئوية والمرض الكبدي المزمن وتناول أدوية معينة كالساليسيلات salicylates والتي تحفز مباشرةً مركز التنفس في جذع الدماغ.

تكون الملامح السريرية هي ملامح السبب المستبطن لكن يمكن أن يحدث الهياج agitation بسبب الوخز الإصبعي وحول الفموي ويحدث ذلك لأن القلاء يحفز ارتباط الكالسيوم مع الألبومين مما يؤدي لانخفاض تركيز شوارد الكالسيوم الحرة، يمكن أن تكون علامة تروسو Trousseau's sign وعلامة شفوستيك Chvostek's sign إيجابيتين في الحالات الشديدة كما يمكن أن يتطور التكزُّز والنوبات الاختلاجية seizures.

يتضمن التدبير تصحيح الأسباب المحددة والحد من القلق وفترة من التنفس المعاود في كيس مغلق للسماح لمستويات ثنائي أوكسيد الكربون بأن ترتفع.

الاضطرابات الحمضية–القلوية المختلطة

من غير الشائع أن يتواجد بنفس الوقت وبنفس المريض أكثر من اضطراب في الاستقلاب الحمضي–القلوي، على سبيل المثال: حُماض تنفسي بسبب فرط جرعة مادة مخدرة يترافق مع قُلاء استقلابي بسبب الإقياء، سيشير باهاء PH الدم الشرياني في هذه الحالات لصافي تأثير كل التغيرات البدئية وتغيرات المعاوضة، يمكن بالتأكيد أن يكون الباهاء طبيعياً لكن يمكن تحديد وجود اضطرابات حمضية–قلوية مستبطنة بواسطة الشذوذات المرافقة في الضغط الجزئي لغاز ثنائي أوكسيد الكربون PCO_2 وتركيز البيكربونات.

يجب تحديد كل التأثيرات السريرية على حالة المريض الحمضية–القوية أثناء تقييم هذه الاضطرابات كما يجب الاستعانة بجدول المعاوضة المتوقعة المذكور في الإطار **14.18**، إذا تعارض التغير الناجم عن المعاوضة مع المعايير التي يتم التزويد بها فيجب الشك بوجود أكثر من اضطراب حمضي–قلوي واحد.

استتباب الكالسيوم

لقد تمت مناقشة الاضطرابات في استباب الكالسيوم في الفصل **18**، كما تمت مناقشة أمراض العظام في الفصل **24**.

استتباب المغنيزيوم

يعد المغنيزيوم بشكل رئيسي من الهوابط داخل الخلوية، يعد مهماً لوظيفة العديد من الإنزيمات والتي تتضمن: أنزيم الصوديوم بوتاسيوم أتباز Na,K-ATPase كما يمكن أن ينظم قنوات الكالسيوم والبوتاسيوم، إن تأثيره الإجمالي هو المحافظة على استقرار أغشية الخلية القابلة للإثارة.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا Functional anatomy and physiology

تحدث السيطرة الكلوية على المغنيزيوم عن طريق ارتشاح المغنيزيوم الحر في البلازما في الكبّة الكلوية (حوالي 70% من الإجمالي) والذي يتبع بإعادة امتصاص (50–70%) في عروة هانله وأجزاء أخرى من النبيبات الكلوية القريبة والبعيدة، يتم تحفيز إعادة امتصاص المغنيزيوم أيضاً عن طريق هرمون جارات الدرق (PTH).

المشاكل التي تتظاهر في استتباب المغنيزيوم Presenting problems in magnesium homeostasis

تحدث عادةً الاضطرابات في استباب المغنيزيوم بسبب خسارة المغنيزيوم الزائدة عن طريق الجهاز المعوي أو الكلية أو فقدان القدرة على طرح المغنيزيوم بشكل طبيعي عند المرضى المصابين بخلل كلوي.

انخفاض مغنيزيوم الدم Hypomagnesaemia

يتم تأكيد وجود انخفاض مغنيزيوم الدم عندما تكون تراكيز المغنيزيوم البلازمية تحت القيمة المرجعية التي تعادل 0.75–1.0 ميلي مول/اللتر (1.5–2.0 ميلي مكافئ/اللتر).

الفيزيولوجيا المرضية

يعكس انخفاض مغنيزيوم الدم عادةً نضوباً في المغنيزيوم (الإطار 14.21) والذي يمكن أن يحدث بسبب خسارة المغنيزيوم المفرطة من السبيل المعدي المعوي (والذي يُلاحظ في الإسهال المزمن) أو من الكلية (في سياق الاستخدام المزمن لمدرات العروة)، يمكن أن يسبب تعاطي الكحول المزمن نضوباً في المغنيزيوم عن طريق كل من الجهاز الهضمي والكلى، يمكن أن تؤدي أيضاً بعض اضطرابات النقل الأنبوبية الموروثة كمتلازمتي غيتلمان وبارتر Gitelman's and Bartter's syndromes لضياع بولي للمغنيزيوم. يمتلك نضوب المغنيزيوم تأثيرات هامة على استتباب الكالسيوم بسبب الحاجة للمغنيزيوم للإفراز الطبيعي لِهرمون جارات الدرق (PTH) كاستجابة للانخفاض في الكالسيوم المصلي ولأن انخفاض مغنيزيوم الدم يسبب مقاومة الأعضاء الانتهائية لهرمون جارات الدرق.

الملامح السريرية

يمكن أن تكون الدرجات الخفيفة من انخفاض مغنيزيوم الدم لاعرضية لكن يمكن أن يترافق انخفاض مغنيزيوم الدم الأكثر شدة مع أعراض انخفاض كالسيوم الدم كالتكزُّز واللانظميات القلبية (يُلاحظ انقلاب الذُّرى torsades de pointes) وإثارة الجهاز العصبي المركزي التي تترافق مع النوبات الاختلاجية والتقبُّض الوعائي وارتفاع ضغط الدم. يرتبط أيضاً انخفاض مغنيزيوم الدم ونضوب المغنيزيوم (عن طريق آليات غير مؤكدة) مع انخفاض صوديوم الدم وانخفاض بوتاسيوم الدم واللذين يمكن أن يساهما في بعض التظاهرات السريرية.

التدبير

يجب تحديد وعلاج السبب المستبطن إذا كان ذلك ممكناً، العلاج المختار عند تواجد الأعراض هو كلور المغنيزيوم magnesium chloride الوريدي بمعدل لا يتجاوز 0.5 ميلي

14.21 أسباب انخفاض مغنيزيوم الدم

الآلية	الأمثلة
المدخول غير الكافي	المخمصة سوء التغذية الكحولية التغذية بالحقن
الخسارات المفرطة	
المعدية المعوية	الإقياء المطوّل/الرشف الأنفي المعدي الإسهال المزمن/سوء استعمال المسهلات سوء الامتصاص جراحة مجازة الأمعاء الدقيقة النواسير
البولية	المعالجة بالمدرات الكحول الأدوية السامة للنبيبات: الجينتامايسين Gentamicin السيسبلاتين Cisplatin الزيادة في الحجم الحُماض الكيتوني السكري الإدرار ما بعد الانسداد مرحلة الشفاء من النخر الأنبوبي الحاد عيوب النقل الأنبوبية الموروثة: متلازمة بارتر Bartter's syndrome متلازمة غيتلمان Gitelman's syndrome ضياع المغنيزيوم الكلوي البدئي
أسباب متنوعة	التهاب البنكرياس الحاد المعالجة بالفوسكارنيت Foscarnet المعالجة المثبطة لمضخة البروتون متلازمة العظم الجائع الداء السكري

مول/الكيلوغرام في أول 24 ساعة، إذا لم يكن المدخل الوريدي ملائماً فيمكن إعطاء سلفات المغنيزيوم magnesium sulphate ضمن العضل، تتمتع أملاح المغنيزيوم الفموية بفعالية محدودة بسبب امتصاصها الضعيف ولأنها يمكن أن تسبب الإسهال، إذا حدث انخفاض بوتاسيوم الدم بسبب بالمعالجة بالمدرات فإن الاستخدام المساعد لعامل موفر للبوتاسيوم potassium-sparing agent يمكن أن يساعد أيضاً بالحد من خسارة المغنيزيوم في البول.

ارتفاع مغنيزيوم الدم Hypermagnesaemia

يعد شذوذاً أقل شيوعاً بكثير من انخفاض مغنيزيوم الدم. تتضمن الحالات المؤهبة: الأذية الكلوية الحادة والمرض الكلوي المزمن وقصور قشر الكظر، يسبق حدوث هذه الحالة عموماً عند المرضى المعرضين للخطر بجرعة زائدة من المغنيزيوم أو باستخدام الأدوية الحاوية على المغنيزيوم كمضادات الحموضة antacids والمسهلات laxatives والحقن الشرجية enemas.

تتضمن الملامح السريرية بطء القلب bradycardia وانخفاض ضغط الدم وهبوط مستوى الوعي والتثبيط التنفسي.

يتضمن التدبير إيقاف كل الأدوية الحاوية على المغنيزيوم وإنقاص المدخول الغذائي من المغنيزيوم، مع تحسين الوظيفة الكلوية إذا كان ذلك ممكناً وتحريض الإطراح البولي للمغنيزيوم بإعطاء مدرات العروة جنباً إلى جنب مع الإماهة الوريدية وذلك إذا كانت الوظيفة الكلوية المتبقية تسمح بذلك. يمكن إعطاء غلوكونات الكالسيوم calcium gluconate وريدياً لتحسين التأثيرات القلبية، يمكن أن يكون التحّال ضرورياً عند المرضى ذوي الوظيفة الكلوية السيئة.

استتباب الفوسفات

يساهم الفوسفات غير العضوي (الذي يتواجد بشكل رئيسي على شكل HPO_4^{-2}) بشكل كبير في الاستقلاب الخلوي للطاقة وفي الإشارات داخل الخلوية وفي الاستتباب العظمي والمعدني (الفصل 24). إن التركيز الطبيعي في البلازما هو 0.8–1.4 ميلي مول/اللتر (2.48–4.34 ميلي غرام/الديسي لتر).

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا Functional anatomy and physiology

يرتشح الفوسفات بشكل حر في الكبّة ويُعاد امتصاص ما يقارب 65% منه عن طريق النبيب القريب بواسطة الحامل القمي للنقل المشترك للصوديوم–فوسفات، يتم إعادة امتصاص 10–20% أخرى في النبيبات البعيدة مما يترك نسبة 10% منه لأن تُطرح في البول تكون عادةً على شكل $H_2PO_4^-$. يتم إنقاص إعادة الامتصاص القريب بواسطة هرمون الغدد جارات الدرق (PTH) وعامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) وزيادة الحجم والمدرات التناضحية وتسريب الغلوكوز .

المشاكل التي تتظاهر في استتباب الفوسفات Presenting problems in phosphate homeostasis

يتعامل القسم التالي بشكل رئيسي مع الحالات التي تسبب الاضطرابات الحادة في تراكيز الفوسفات المصلية، لقد تمت مناقشة الاضطرابات المزمنة التي تترافق مع نضوب الفوسفات كتلّيُّن العظام osteomalacia والرَّخَد منخفض فوسفات الدم hypophosphataemic rickets في الفصل 24، لقد تمت مناقشة الأذية الكلوية الحادة والمرض الكلوي المزمن اللذين يترافقان مع ارتفاع فوسفات الدم فيما يلي وأيضاً في الفصل 15.

انخفاض فوسفات الدم Hypophosphataemia

يتم تأكيد وجود انخفاض فوسفات الدم عندما تنخفض قيم فوسفات المصل تحت 0.8 ميلي مول/اللتر (2.48 ميلي غرام/الديسي لتر)،تظهر الأسباب في الإطار 14.22 والتي تم تقسيمها لآليات مرضية مستبطنة.

14.22 أسباب انخفاض فوسفات الدمّ

الآلية	أمثلة
إعادة دخوله للخلايا	التغذية بعد المخمصة القلاء التنفسي علاج الحُماض الخلوني السكّري
عدم كفاية القبط أو الامتصاص	التغذية بعد المخمصة القلاء التنفسي علاج الحُماض الخلوني السكّري سوء التغذية سوء الامتصاص الإسهال المزمن خالبات الفوسفات مضادّات الحموضة عوز فيتامين د أو مقاومة الجسم له
زيادة الإطراح الكلوي	فرط نشاط جارات الدرق زيادة حجم السائل خارج الخلوي مع إدرار البول الإدرار الحلولي متلازمة فانكوني الكساح العائلي المترافق مع نقص فوسفات الدم الكساح الناجم عن ورم مع نقص فوسفات الدم

الفيزيولوجيا المرضية

يمكن إعادة دخول الفوسفات للخلايا خلال فترات زيادة استخدام الطاقة (مثل التغذية بعد المخمصة) وأثناء القلاء الجهازي، ومع ذلك يمثّل نقص فوسفات الدم الشديد عادةً عجزاً كلياً في الجسم إمّا بسبب عدم كفاية القبط أو الامتصاص من الأمعاء أو فقدان مفرط عن طريق الكِلى خاصّةً في فرط نشاط جارات الدرق البدئي أو نتيجة لزيادة حجم البلازما الحادّ وإدرار البول الحلولي والمدرّات التي تعمل على النبيبات الكلوية القريبة، وتشمل الأسباب الأقلّ شيوعاً العيوب الموروثة في الناقل المشترك القريب للصوديوم والفوسفات وتليّن العظام Osteomalacia الناجم عن ورم مُنبتِ منتج لهرمون FGF23.

الملامح السريرية

إنّ الملامح السريرية لنضوب الفوسفات واسعة النطاق ممّا يعكس تدخّل الفوسفات في العديد من جوانب الاستقلاب، تظهر العيوب في الدم (خلل وظيفة وأعمار جميع سلالات الخلايا) والعضلات الهيكلية (ضعف وفشل تنفسي) وعضلة القلب (قصور القلب الاحتقاني) والعضلات الملساء (عِلوص ileus)، والجهاز العصبي المركزي (انخفاض الوعي والاختلاجات والسبات) والعظام (تليّن العظام في نقص فوسفات الدم الشديد لفترات طويلة).

الاستقصاءات

يجب إجراء قياس الكرياتينين والكهارل والفوسفات والألبومين والكالسيوم والفوسفاتاز القلوي، وفي حالات محددة قد يكون قياس PTH و 25 هيدروكسي فيتامين د مفيداً لاستبعاد لين العظام أو الكساح المترافق مع نقص فوسفات، ويشير نقص فوسفات الدم المترافق مع فرط كالسيوم الدم إلى فرط نشاط جارات الدرق البدئي ممّا يستوجب إجراء المزيد من الاستقصاءات لقياس PTH، ويشير وجود نقص كالسيوم الدم إلى كساح مترافق مع نقص فوسفات الدم ممّا يستوجب إجراء مزيد من الاستقصاءات عنه.

التدبير

يتضمّن تدبير نقص فوسفات الدم بسبب انخفاض المدخول الغذائي أو العوز المفرط تناول مكمّلات الفوسفات الفموية والمكملات الغذائية الغنية بالبروتين أو الألبان الغنية بالفوسفات الطبيعي، كما يمكن المعالجة عن طريق الوريد بأملاح الصوديوم أو فوسفات البوتاسيوم في الحالات الحرجة، ولكن هناك خطر حدوث نقص كالسيوم الدم والتكلس النقيلي، تمّ وصف تدبير فرط نشاط جارات الدرق البدئي والكساح الناجم عن نقص فوسفات الدم بمزيد من التفصيل في الفصلين 18 و 24.

فرط فوسفات الدم

يحدث فرط فوسفات الدم بشكل شائع بسبب الأذية الكلوية الحادة أو الداء الكلوي المزمن.

الفيزيولوجيا المرضية

يكون السبب الرئيسي في الأذية الكلوية الحادة أو الداء الكلوي المزمن هو نقص طرح الفوسفات نتيجة لانخفاض معدل الرشح الكبي، وعلى النقيض من ذلك فإنّ فرط فوسفات الدم في قصور جارات الدرق وقصور جارات الدرق الكاذب يعود إلى زيادة إعادة امتصاص الفوسفات من الأنابيب الكلوية، ويمكن أن يكون إعادة توزيع الفوسفات من الخلايا إلى البلازما أيضاً عاملاً مساهماً في متلازمات الانحلال الورمي وحالات تقويضية أخرى، كما يمكن أن يتفاقم تراكم الفوسفات في أي من هذه الحالات إذا تناول المريض مستحضرات تحتوي على الفوسفات أو علاجاً غير مناسب بفيتامين د.

الملامح السريرية

ترتبط الملامح السريرية بنقص كالسيوم الدم والتكلس النقيلي خاصةً في الداء الكلوي المزمن المرافق لفرط نشاط جارات الدرق الثالثي (عندما يحدث ارتفا ع في الكالسيوم والفوسفات).

التدبير

يجب معالجة فرط فوسفات الدم لدى مرضى الكلى وذلك عن طريق الحمية الغذائية ناقصة الفوسفات واستخدام خالبات الفوسفات الفموية، لا يتطلب فرط فوسفات الدم في قصور جارات الدرق وقصور جارات الدرق الكاذب العلاج عادةً، ويمكن علاج فرط فوسفات الدم المرتبط بمتلازمات الانحلال الورمي وحالات تقويضية بمحلول ملحي طبيعي عن طريق الوريد والذي يُعطى لتعزيز طرح الفوسفات.

اضطرابات استقلاب الأحماض الأمينية

تظهر الاضطرابات الخلقية في استقلاب الأحماض الأمينية في فترة حديثي الولادة neonatal period عادةً وقد تنطوي على نُظم علاجية مدى الحياة، ومع ذلك فإن بعض الاضطرابات لا سيّما تلك المرتبطة بنقل الأحماض الأمينية قد لا تظهر إلّا في وقت متأخّر من الحياة.

بيلة فينيل كيتون Phenylketonuria

يتم توريث بيلة الفينيل كيتون (PKU) كاضطراب جسمي متنحٍ ناتج عن طفرات فقدان الوظيفة في جين *PAH* والذي يشفر فينيل ألانين هيدروكسيلاز وهو إنزيم مطلوب لتدرّك الفينيل ألانين، ونتيجة لذلك يتراكم الفينيل ألانين بمستويات عالية في دم حديثي الولادة مما يتسبّب في حدوث تخلّف عقلي.

يتم تشخيص بيلة الفينيل كيتون دائماً تقريباً عن طريق الفحص الروتيني لحديثي الولادة، حيث يشمل العلاج الالتزام مدى الحياة بحمية غذائية منخفضة الفينيل ألانين، ويمنع العلاج الغذائي المبكّر والكافي التخلّف العقلي الشديد على الرغم من أنّه قد لا يزال هناك انخفاض طفيف في معدل الذكاء IQ.

بيلة الهوموسيستين Homocystinuria

بيلة الهوموسيستين هي اضطراب وراثي جسمي متنحٍ ناتج عن طفرات فقدان الوظيفة في جين *CBS* والذي يشفر سيستاثيونين بيتا سينثاز cystathionine B-synthase، حيث يسبب نقص الإنزيم تراكم الهوموسيستين والميثيونين في الدم، ويتمّ تشخيص العديد من حالات بيلة الهوموسيستين من خلال برامج فحص حديثي الولادة.

تكون المظاهر السريرية واسعة النطاق وتشمل العين (انتباذ العدسة ectopia lentis– انزياح العدسة) والجهاز العصبي المركزي (التخلّف العقلي وتأخر التطور والاختلاجات والاضطرابات النفسية) والهيكل العظمي (يشبه متلازمة مارفان Marfan's syndrome وكذلك مع هشاشة العظام المعممة) والأوعية الدموية (الآفات الخُثارية في الشرايين والأوردة) والجلد (نقص التصبغ hypopigmentation).

يكون العلاج عن طريق الحمية الغذائية ويتضمّن نظاماً غذائياً فقيراً بالميثيونين ومكمّلاً بالسيستين بالإضافة إلى جرعات كبيرة من البيريدوكسين.

اضطرابات استقلاب للكربوهيدرات

يعتبر داء السكري أكثر اضطرابات استقلاب الكربوهيدرات شيوعاً، وهو ما تمّت مناقشته في الفصل 20، وهناك أيضاً بعض العيوب الوراثية النادرة التي ناقشناها أدناه.

الغالاكتوزيميا Galactosaemia

تنتج الغالاكتوزيميا في الدم عن طفرات فقدان الوظيفة في جين *GALT* والذي يشفر الغالاكتوز –1 فوسفات يوريديل ترانسفيراز ويتمّ توريثه عادة كنمط وراثي متنحٍ، لا يستطيع الوليد استقلاب الغالاكتوز وهو أحد السكاكر السداسية الموجودة في اللاكتوز، حيث يبدأ الإقياء أو الإسهال عادةً في غضون أيام قليلة من تناول الحليب وقد يُصاب الوليد باليرقان، يعدّ الفشل في النمو هو العرض السريري الأكثر شيوعاً، وينتج عن الشكل الكلاسيكي للمرض ضخامة الكبد hepatomegaly والساد العيني cataract والتخلف العقلي.

تعدّ العدوى الخاطفة بالإشريكية القولونية *Escherichia coli* من الاختلاطات المتكررة، ويشمل العلاج تجنب الأطعمة التي تحتوي على الغالاكتوز واللاكتوز مدى الحياة، حيث أدى إدراج الغالاكتوزيميا على نطاق واسع في برامج فحص حديثي الولادة إلى التعرّف على عدد من المتغيرات الخفيفة ("Duarte").

أمراض خزن الغليكوجين

تنجم أمراض خزن الغليكوجين (GSDs أو glycogenoses) عن عيوب موروثة في أحد الإنزيمات العديدة المسؤولة عن تكوين أو تحلّل الغليكوجين وهو سكّر معقد يمكن تفكيكه بسرعة لإطلاق الغلوكوز أثناء التمرين أو بين الوجبات.

هناك عدة أنواع رئيسية من GSD والتي يتم تصنيفها حسب الرقم أو حسب اسم الإنزيم المعيب أو على اسم الطبيب الذي وصف الحالة لأول مرة (**الإطار 14.23**)، يتم توريث معظم أشكال GSD كنمط وراثي متنحٍ ويتم تشخيص GSD على أساس الأعراض والفحص السريري والفحوص المخبرية، وفي بعض الأحيان يلزم أخذ خزعة من العضلات أو الكبد لتأكيد عيب الإنزيم، توجد أنواع مختلفة من GSD في أعمار مختلفة وقد يتطلب بعضها تعديلات مدى الحياة في النظام الغذائي ونمط الحياة.

14.23 أمراض خزن الغليكوجين

النمط	المسمّى	العوز الإنزيمي	الملامح السريرية والاختلاطات
I	فون غيرك Von Gierke	غلوكوز–6–فوسفات	يظهر في فترة الطفولة، نقص سكر ، ضخامة كبد
II	بومب Pompe	ألفا غلوكوزيداز (حمض المالتاز)	التظاهر التقليدي في فترة الرضاعة، ضعف عضلي (قد يكون شديداً)
III	كوري Cori	الإنزيم المُشذِّب للغليكوجين	يظهر في فترة الطفولة، ضخامة كبد، نقص سكر خفيف
IV	أنديرسن Andersen	الإنزيم المُفرِّع	يظهر في فترة الرضاعة، ضعف عضلي شديد (قد يتأثّر القلب)، تشمّع كبد Cirrhosis
V	ماك أردل McArdle	فوسفوريلاز الغليكوجين العضلي	التعب والألم العضلي المُحرّض بالجهد
VI	هيرس Hers	فوسفوريلاز الكبدي	ضخامة كبدية خفيفة
VII	تاروي Tarui	فوسفوفركتوكيناز العضلي	التعب والألم العضلي المُحرّض بالجهد
IX[1]		فوسفوريلاز كيناز الكبدي	ضخامة كبدية خفيفة
0		غليكوجين سينثاز الكبدي	نقص سكّر صيامي، ارتفاع سكّر بعد الطعام
X[2]		فوسفوغليسرات موتاز العضلي	بيلة الميوغلوبين myoglobinuria المحرّضة بالجهد

[1] لاحظ أنّ النمط VIII قد تمّ دمجه مع النمط IX ولا يكون متواجداً ككيان منفصل. [2] كشفت آخر المستجدّات في علم الوراثة الجزيئي عدداً من الأنواع الإضافية النادرة لأمراض خزن الجليكوجين التي لم تُعرض في هذا الإطار والذي توقّف عند النمط X.

14.24 أمراض خزن الليزوزوم

أمراض خزن الليزوزوم	العوز الإنزيمي	الملامح السريرية	المعالجة الإنزيمية المعيضة البشرية
داء فابري	ألفا غالاكتوزيداز A	يبدأ في أعمار مختلفة عصبية (ألم في الأطراف) جلدية (نقص التعرّق، التقران الوعائي) وعائي دماغي (كلوية، قلبية، الجهاز العصبي المركزي)	متوفرة للاستخدام السريري
داء غوشر (أنماط متنوّعة)	غلوكوسيريبروزيداز	ضخامة في الكبد والطحال مع شدّة مختلفة من المرض. تتضمّن بعض الأنماط أعراضاً عصبية أيضاً	متوفرة للاستخدام السريري في بعض الأنماط
عديدات السكريد المخاطية متلازمة هرلر متلازمة هانتر متلازمة سان فيليبو متلازمة موركيو + عدّة أنمط أخرى	عدّة إنزيمات تشارك في تحلّل الغليكوزامينوغليكان	تختلف حسب المتلازمة: يمكن أن تسبّب تخلّفاً عقلياً أو شذوذات مفصليّة وعظمية أو شذوذات في الوجه أو الداء الرئوي السادّ أو أخماج تنفسيّة متكرّرة	متوفرة للاستخدام السريري في بعض الأنماط؛ حيث أن التجارب السريرية قيد الدراسة في الأنماط الأخرى
داء نيمان بيك	حمض السفينغومايليناز	أكثر التظاهرات شيوعاً هي الاضطرابات العصبيّة المترقّية التي تترافق مع ضخامة عضوية بعض التظاهرات لا تبدي أعراضاً عصبية	التجارب السريرية مُعدّة لبعض الأنماط
الداء الغانغليوزيدي GM2			
داء تاي ساكس	هيكسوزامينيداز A	اضطرابات عصبية شديدة مترقية	
عوز مُفعِّل الهيكسوزامينيداز	مُفعِّل الهيكسوزامينيداز	بقعة كرزية حمراء في البُقعة macula	
داء ساندوف	هيكسوزامينيداز A و B	ضخامة عضوية في داء ساندوف	

اضطرابات التمثيل الغذائي للشحوم المعقدة

تعدّ الشحوم المعقدة المكونات الرئيسية لغشاء الخلية والتي يتم تقويضها عادةً في عضيات تسمى الجسيمات الحالّة lysosomes، وإنّ أمراض خزن الليزوزمات هي مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات التي تسببها طفرات فقدان الوظيفة في العديد من الإنزيمات الليزوزومية (**الإطار 14.24**)، ممّا يؤدي إلى عدم القدرة على تفكيك الشحوم السكّرية المعقدة أو الجزيئات الكبيرة داخل الخلايا، وهذه الاضطرابات لها مظاهر سريرية متنوعة بما في ذلك التخلّف العقلي، ويمكن معالجة بعضها من خلال العلاج ببدائل الإنزيم بينما يمكن منع البعض الآخر (مثل مرض تاي ساكس Tay-sachs disease) من خلال مساهمة المجتمع في برامج فحص الحامل الجيني.

التمثيل الغذائي للشحوم والبروتينات الشحمية

الفئات البيولوجية الثلاثة الرئيسية للشحوم هي:

- الكوليسترول: الذي يتكون من حلقات الهيدروكربون.
- الغليسيريدات الثلاثية (TGs): وهي عبارة عن استرات تتكون من الغليسرول المرتبط بثلاثة أحماض دسمة طويلة السلسلة.
- الشحوم الفوسفورية: والتي تتكون من ذيل tail كاره للماء يتكوّن من اثنين من الأحماض الدسمة طويلة السلسلة مرتبطة من خلال الغليسرول برأس محبّ للماء يحتوي على مجموعة فوسفات.

توجد الشحوم الفوسفورية في أغشية الخلايا وهي جزيئات إشارة مهمة.

وعلى الرغم من ضعف قابليتها للانحلال في الماء فهي تحتاج الدسم لتُمتصّ من خلال السبيل الهضمي ويتمّ نقلها إلى جميع أنحاء الجسم، ويتم تحقيق ذلك من خلال دمج الدسم في البروتينات الشحمية، ويعتبر كوليسترول البلازما و الغليسريدات الثلاثية مهمّين سريرياً لأنّهما من عوامل الخطر الرئيسية القابلة للعلاج لأمراض القلب والأوعية الدموية في حين أن فرط شحوم الدم الشديد يؤهّب لالتهاب البنكرياس الحاد acute pancreatitis أيضاً.

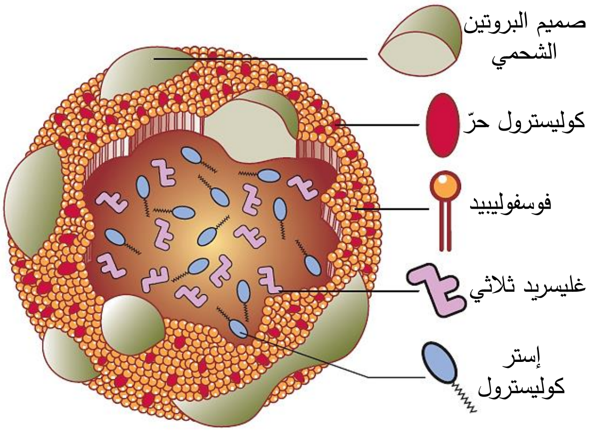
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

يتم نقل الدهون واستقلابها بواسطة صميم البروتينات الشحمية apolipoproteins، والتي تتّحد مع الشحوم لتكوين بروتينات شحمية كروية أو قرصية الشكل تتكون من لُبّ كاره للماء وطبقة أقل كرهاً للماء (الشكل 14.12)، كما أن بنية بعض البروتينات الصميمة تمكّنها من العمل كعوامل مساعدة للإنزيم أو كروابط لمستقبلات الخلية، وتؤدّي الاختلافات في تكوين الشحوم وصميم البروتينات الشحمية إلى فئات مميزة من البروتينات الشحمية التي تؤدي وظائف استقلابية نوعية.

معالجة الشحوم الغذائية

تم وصف امتصاص الأمعاء لشحوم الغذاء في الفصل 21 (انظر أيضاً الشكل 14.13)، تستخرج الخلايا المعوية المبطنة للأمعاء الغليسريد الأحادي والأحماض الدسمة الحرة من المذيلات micelles وإعادة أسترتها re-esterify إلى غليسريدات ثلاثية TGs والتي يتم دمجها مع شكل مبتور من صميم البروتين الشحمي B (Apo B48) كما يتم تصنيعه، ويتم امتصاص الكوليسترول المعوي المشتق من المصادر الغذائية والصفراوية من خلال ناقل غشائي معوي محدّد يسمّى NPC1L1 أيضاً، ينتج هذا الكيلومكرونات chylomicrons التي تحتوي على غليسريدات ثلاثية وإستر كوليسترول والتي تفرز بشكل أساسي من الأوعية اللمفية المعوية lacteals وتنتقل إلى الدورة الدموية عبر القناة الصدرية lymphatic thoracic duct، ومع دخولها لمجرى الدم يتمّ تعديل الكيلومكرونات الناشئة عن طريق إضافة المزيد من البروتينات الشحمية، يتم تحلّل كيلومكرونات الشحوم الثلاثية بواسطة ليباز البروتين الشحمي الموجود على بطانة الأوعية الشعرية للأنسجة، وهذا يطلق الأحماض الدسمة التي يتم استخدامها محلياً لإنتاج الطاقة أو تخزينها على شكل غليسريدات ثلاثية في العضلات أو الشحوم، ويتم التخلص من جسيم الكيلومكرون المتبقي من خلال مستقبلات البروتين الشحمي منخفضة الكثافة (LDLRS) في الكبد، والتي تتعرّف على Apo E على البروتينات الشحمية المتبقية، يستغرق الامتصاص الكامل للدهون الغذائية حوالي 6–10 ساعات لذلك لا يمكن كشف الكيلومكرونات في البلازما بعد 12 ساعة من الصيام عادةً.

إنّ المحددات الغذائية الرئيسية لتراكيز الكوليسترول في البلازما هي تناول الأحماض الدسمة المشبعة وغير المشبعة والتي تقلّل من مستويات LDLR (انظر أدناه)، في حين أن الكوليسترول الغذائي له تأثير ضئيل بشكل مفاجئ على مستويات الكوليسترول الصيامي، تعتبر الستيرولات sterols النباتية والأدوية التي تمنع امتصاص الكوليسترول فعّالة لأنها تقلل أيضاً من إعادة استخدام الكوليسترول الصفراوي، وإنّ المحددات الغذائية لتراكيز الغليسريدات الثلاثية في البلازما معقّدة لأن الإفراط في تناول الكربوهيدرات أو الدهون أو الكحول قد يساهم في زيادة الغليسريدات الثلاثية في البلازما بآليات مختلفة.



الشكل 14.12 بنية البروتين الشحمي.

تخليق الشحوم داخليّ المنشأ

يعتبر الكبد المصدر الرئيسي لدهون البلازما في حالة الصيام (الشكل 14.13)، وقد يكتسب الكبد الشحوم عن طريق الامتصاص أو التخليق أو التحويل من المغذيات الكبيرة الأخرى، يتم نقل هذه الدهون إلى الأنسجة الأخرى عن طريق إفراز البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جداً (VLDLS)، والتي تكون غنية بالغليسريدات الثلاثية ولكنها تختلف عن الكيلومكرونات من حيث أنها أقلّ كتلةً وتحتوي على Apo B100 كامل الطول، وبعد الإفراز في الدوران يخضع VLDLS لعملية استقلاب مماثلة لتلك التي تحدث للكيلومكرونات، تطلق حلمهة VLDL TG الأحماض الدسمة إلى الأنسجة ويحول VLDLS إلى جزيئات متبقية يشار إليها بالبروتينات الشحمية متوسطة الكثافة (IDLs)، يتمّ التخلّص من معظم IDLs بسرعة بواسطة LDLR في الكبد ولكن البعض الآخر تتم معالجته بواسطة الليباز الكبدي والذي يحوّل الجزيئات إلى LDL عن طريق إزالة الغليسريد الثلاثي ومعظم المواد بخلاف Apo B100 والكوليسترول الحر والأسترة، وإنّ تقويض الكيلومكرونات الغنية بالغليسريدات الثلاثية و VLDL بواسطة ليباز البروتين الشحمي يتم تعديله بواسطة Apos C2 و C3 على سطح هذه الجزيئات.

تعمل جزيئات LDL كمصدر للكوليسترول للخلايا والأنسجة (الشكل 14.13)، ويتم إدخال كوليسترول البروتين الشحمي منخفض الكثافة عن طريق الالتقام الخلوي بوساطة مستقبلات البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDLR، حيث ينظم توصيل الكوليسترول عبر هذا السبيل التعبير عن LDLR ويقلّل من تخليق ونشاط إنزيم يحدّ من معدل تخليق الكوليسترول وهو إنزيم هيدروكسي ميثيل غلوتاريل A المرجع،(HMGCOA) وإنّ طليعة البروتين المحوّل الحالّ للإنزيم كيكسين protease proprotein convertase 9 subtilisin kexin 9 (PCSK9) الحساس للستيرول هو منظّم آخر مهم لمستويات LDLR والذي يُدرِّك LDLR، ويتم الحفاظ على تراكيز الكوليسترول الحرة داخل الخلايا ضمن نطاق ضيق من خلال التأثيرات المثبّطة لـ LDL للتعبير عن LRLR والضبط الدقيق لنصف عمر LDLR من خلال PCSK9 وتعديل أسترة الكوليسترول.

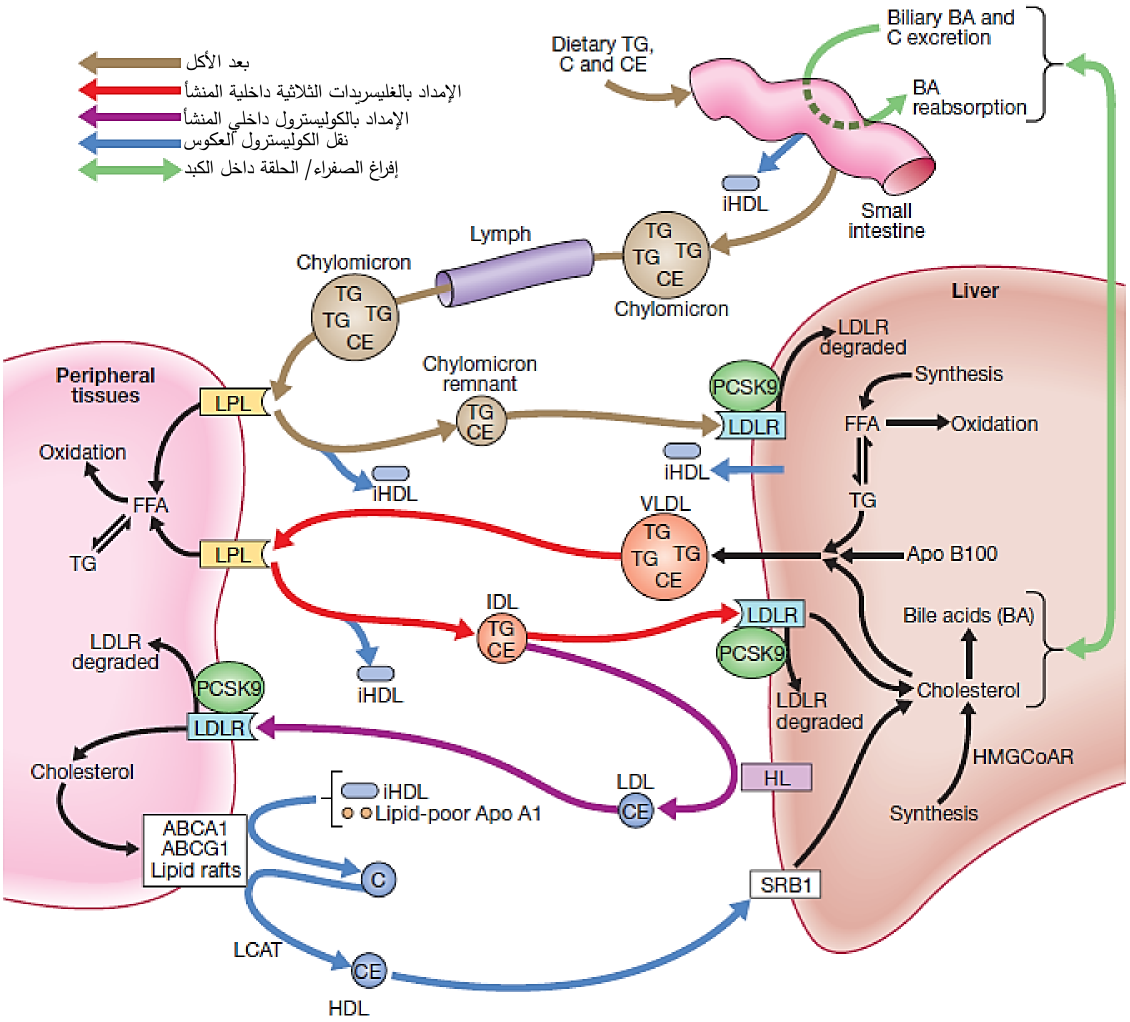
نقل الكوليسترول

يتم حماية الأنسجة المحيطة بشكل أكبر من تراكم الكوليسترول المفرط بواسطة البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة (HDLs؛ الشكل 14.13)، يقبل Apo A1 الفقير بالشحوم (المشتق من الكبد والأمعاء والطبقة الخارجية من الكيلومكرونات و VLDL) الكوليسترول الخلوي والفوسفوليبيد من ناقل غشاء محدد يُعرف باسم الكاسيت A1 cassette المرتبط بـ ATP (ABCA1)، ينتج هذا HDLS صغيراً قادراً على قبول المزيد من الكوليسترول الحر من المناطق الغنية بالكوليسترول في غشاء الخلية المعروف باسم“طوافات rafts" عبر ناقل غشاء آخر (ABCG1)، وإنّ الكوليسترول الذي تمّ قبوله من خلال HDLS الصغيرة يتم أسترته بواسطة الليسيثين أسيل ترانسفيراز الكوليسترول (LCAT) وبالتالي الحفاظ على تدرّج القبط وإعادة قولبة الجزيئات إلى HDL كروي ناضج، وتطلق هذه البروتينات الشحمية مرتفعة الكثافة الكوليسترول في الكبد والأنسجة الأخرى التي تتطلّب الكوليسترول من خلال المستقبل الكاسِح(SRB1)scavenger B1 .

يسمح بروتين ناقل إستر الكوليسترول (CETP) في البلازما بنقل الكوليسترول من HDLS أو LDLs إلى VLDLS أو الكيلومكرونات مقابل غليسريد ثلاثي، وعندما يرتفع الغليسريد الثلاثي قد يقلّل تأثير CETP من كوليسترول HDL ويعيد قولبة LDLs إلى جزيئات LDL " صغيرة وكثيفة " التي قد تكون أكثر إحداثاً للعصيدة atherogenic في جدار الأوعية الدموية، وتكون لأنواع الحيوانية التي تفتقر إلى CETP مقاومة للتصلّب العصيدي atherosclerosis.

الشحوم وأمراض القلب والأوعية الدموية

تعد مستويات البروتين الشحمي في البلازما من عوامل الخطر الرئيسية القابلة للتعديل لأمراض القلب والأوعية الدموية، حيث تساهم المستويات المتزايدة من البروتينات الشحمية المسبّبة


بعد الأكل
الإمداد بالغليسريدات الثلاثية داخلية المنشأ
الإمداد بالكوليسترول داخلي المنشأ
نقل الكوليسترول العكوس
إفراغ الصفراء/ الحلقة داخل الكبد
Dietary TG, C and CE
Biliary BA and C excretion
BA reabsorption
iHDL
Small intestine
Lymph
Chylomicron
TG TG TG CE
Chylomicron
TG TG TG CE
Liver
LDLR degraded
Synthesis
PCSK9
LDLR
FFA
Oxidation
TG
Apo B100
Bile acids (BA)
Cholesterol
HMGCoAR
Synthesis
LDLR
PCSK9
LDLR degraded
HL
SRB1
Peripheral tissues
LPL
Oxidation
FFA
TG
LPL
Chylomicron remnant
TG CE
iHDL
iHDL
VLDL
TG TG TG CE
IDL
TG CE
iHDL
LDLR degraded
PCSK9
LDLR
Cholesterol
ABCA1 ABCG1 Lipid rafts
iHDL
Lipid-poor Apo A1
LDL
CE
C
LCAT
CE
HDL

الشكل 14.13 **امتصاص ونقل وتخزين الشحوم.** تظهر سُبُل نقل الشحوم، بالإضافة إلى ذلك يمكن للبروتين الناقل لإستر الكوليسترول أن يبادل الغليسريدات الثلاثية وإستر الكوليسترول بين البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً أو الكيلومكرونات والبروتين الشحمي منخفض أو مرتفع الكثافة والأحماض الدسمة الحرة المنطلقة من تحلّل الشحم المحيطي في الكبد. (*ABCA1 / ABCG1* = الأدينوزين ثلاثي الفوسفات الرابط للكاسيت *A1 / G1*؛ *Apo =apolipoprotein*؛ *BA* = الحموض الصفراوية؛ *C* = الكوليسترول؛ *CE* = إستر الكوليسترول، *FFA* = الأحماض الدسمة الحرة؛ *HDL* = البروتين الشحمي مرتفع الكثافة الناضج؛ *HL* = اللياز الكبدي، *HMGCOAR* = هيدروكسي ميثيل غلوتاريل تميم إنزيم *A* المرجع ؛ *IDL* = البروتين الشحمي متوسط الكثافة ؛ *iHDL* = البروتين الشحمي مرتفع الكثافة غير ناضج، *LCAT* = ليسيثين كولسترول أسيل ترانسفيراز ؛ *LDL* = البروتين الشحمي منخفض الكثافة؛ *LDLR* = مستقبل البروتين الشحمي منخفض الكثافة (مستقبل *APO B100*)؛ *LPL* ليباز البروتين الشحمي؛ *PCSK9* = طليعة البروتين المحوّل الحالّ للإنزيم كيكسين 9؛ *SRB1*=المستقبل الكاسح *B1 Triglyceride*؛ *TG*= الغليسريد الثلاثي؛ *VLDL* = البروتين الشحمي منخفض الكثافة جداً)

للتصلب العصيدي (خاصة LDL، ولكن أيضاً IDL، وربما بقايا الكيلومكرون) في تطور التصلب العصيدي، تحمل مجموعة فرعية من جزيئات LDL بروتيناً إضافياً يُعرف باسم صميم البروتين الشحمي (a) والذي يتماثل مع البلازمينوجين plasminogen، يُعرف مزيج LDL و صميم البروتين الشحمي (a) بالبروتين الشحمي (a) (Lp (a))، ينقل الفسفوليبيد المؤكسد ويعتبر من مسببات التصلب العصيدي لأن تركيزه في البلازما هو عامل خطر مستقل لأمراض القلب والأوعية الدموية، بعد التعديلات الكيميائية مثل الأكسدة لا يتمّ التخلص من البروتينات الشحمية المحتوية على Apo B بواسطة الآليات العادية، وإنها تؤدي إلى استجابة التهابية ذاتية الاستمرارية ويتم قبطها بواسطة البلاعم لتشكيل خلايا رغوية foam cells

وهي سمة مميزة لآفات التصلب العصيدي، هذه العمليات لها تأثير سلبي أيضاً على وظيفة البطانة.

وعلى العكس من ذلك ينقل HDL الكوليسترول من الأنسجة إلى الكبد حيث يتم استقلابه وطرحه في الصفراء، قد يتعارض HDL أيضاً مع بعض مكونات الاستجابة الالتهابية مثل التعبير عن جزيئات الالتصاق الوعائي بواسطة البطانة وبالتالي فإن انخفاض مستويات HDL الكوليسترول والذي يرتبط غالباً بارتفاع الغليسريدات الثلاثية يرتبط أيضاً بالتصلب العصيدي.

الاستقصاءات

يتم إجراء فحوصات لقياس الشحوم عادةً للأسباب التالية:

- فحص للوقاية الأولية أو الثانوية من أمراض القلب والأوعية الدموية.
- استقصاء المرضى الذين يعانون من المظاهر السريرية لاضطرابات الشحوم وأقاربهم.
- مراقبة الاستجابة للحمية الغذائية والتحكم في الوزن والأدوية.

تظهر شذوذات استقلاب الشحوم بشكل شائع بعد هذه الفحوصات، وتسمح القياسات غير الصيامية للكوليسترول الكلي (TC) و HDL كوليسترول (HDL-C) بتقدير ال HDL غير الكوليسترولي (non-HDLC يُحسب على أنه TC-HDL-C)، ولكن يلزم أخذ عينة على الريق لمدة 12 ساعة لتوحيد قياس الغليسريدات الثلاثية والسماح بحساب كوليسترول LDL (C−LDL) وفقًا لصيغة فرايدوالد Friedewald:

$$\text{LDL-C-TC-HDL-C- (TG / 2.2) mmol/L}$$

أو

$$\text{LDL-C-TC-HDL-C- (TG / 5) mg /dL}$$

تصبح الصيغة غير موثوقة عندما تتجاوز مستويات TG 4 مليمول/ لتر (350 mg/dl)، وقد تؤدي قياسات non-HDLC أو Apo B100 إلى تقييم مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بشكل أكثر دقة من LDL-C خاصة عند زيادة مستويات TG، يتزايد استخدام العينات غير الصيامية لأن TG غير الصيامي هو علامة أكثر حساسية لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، ومع ذلك فإن الصيام لمدة 12 ساعة مطلوب للتشخيص الأساسي لوجود فرط ثلاثي غليسريد الدم hypertriglyceridemia أو استخدام معادلة فريدوالد، ويجب مراعاة العوامل المربكة مثل الأمراض الحديثة والتي تنخفض بعدها مستويات الكوليسترول و LDL و HDL مؤقتاً بما يتناسب مع شدة المرض، ويجب تأكيد النتائج التي ستؤثر على القرارات الرئيسية مثل بدء العلاج الدوائي من خلال القياس المتكرر.

إنّ المستويات المرتفعة من الغليسريدات الثلاثية شائعة في السمنة والسكري ومقاومة الأنسولين (**الفصل 19 و20**) وترتبط بانخفاض HDL وزيادة LDL "الصغير والكثيف" عادةً، وفي ظلّ هذه الظروف قد يقلّل LDL-C من تقدير المخاطر، هذا هو أحد المواقف التي قد يوفر فيها قياس non-HDLC أو Apo B تقييماً أكثر دقّة للمخاطر.

عرض المشكلات في استقلاب للشحوم

يمكن أن يحدث فرط شحوم الدم مرافقاً للعديد من الأمراض والأدوية المختلفة كما هو مُلخص في **الإطار 14.25**، وقد يتسبّب قصور الغدة الدرقية الصريح أو تحت السريري في فرط كوليسترول الدم، وبالتالي فإن قياس وظيفة الغدة الدرقية له ما يبرره في معظم الحالات حتى في حالة عدم وجود أعراض وعلامات نموذجية.

بمجرد استبعاد الأسباب الثانوية يمكن تشخيص شذوذات الشحوم البدئية، ويمكن تصنيف شذوذات الشحوم البدئية وفقاً لمشكلة الشحوم السائدة: فرط كوليسترول الدم أو فرط ثلاثي غليسريد الدم أو فرط شحوم الدم المختلط (**الإطار 14.26**)، وعلى الرغم من أن اضطرابات الجين الواحد مصادفة في جميع الفئات الثلاث إلّا أن معظم الحالات ترجع إلى تفاعل الجينات المتعددة (متعدد الجينات polygenic) مع العوامل البيئية، تختلف العواقب السريرية لخلل شحوم الدم إلى حدٍ ما بين هذه الأسباب.

فرط كوليسترول الدم

فرط كوليسترول الدم هو اضطراب متعدد الجينات وهو السبب الأكثر شيوعاً للزيادة الخفيفة إلى المعتدلة في LDL-C (الإطار 14.26)، ويمكن العثور على العلامات الجسمية كاللّويحة الصفراء Xanthelasma بالإضافة إلى أشكال أخرى من اضطراب الدهون، ويتناسب خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية مع درجة ارتفاع LDL-C (أو Apo B) ولكن يتم تعديله بواسطة عوامل الخطر الرئيسية الأخرى كانخفاض HDL-C وارتفاع Lp(a).

14.25 أسباب فرط شحوم الدم الثانوية

فرط كوليسترول الدم الثانوي

الأشيع باعتدال

- أدوية:
  المدرّات
  السيكلوسبورين
  القشرانيات السكّرية
  الأندروجينات
  العوامل المضادّة للفيروسات القهقرية
- قصور الدرق
- الحمل
- آفات الكبد الركودية

الأقلّ شيوعاً

- المتلازمة الكُلائية
- القهم العُصابي
- البورفيريا
- فرط نشاط جارات الدرق

فرط غليسريد الدم الثانوي

الأشيع

- الداء السكري من النمط الثاني
- الداء الكلوي المزمن
- البدانة البطنية
- الإفراط في شرب الكحول
- آفات الخلية الكبدية
- أدوية:
  حاصرات بيتا
  الريتينوئيدات
  القشرانيات السكّرية
  العوامل المضادّة للفيروسات القهقرية

فرط كولسترول الدم العائلي (FH) هو اضطراب شديد ومنتشر بنسبة 0.4% على الأقل في معظم السكان. عادة ما يحدث بسبب طفرات وظيفية تؤثر على جين LDLR، مما يؤدي إلى نمط وراثي سائد. يمكن أن تنشأ متلازمة مماثلة مع طفرات وتسبب فقداً وظيفياً في الترابط لApo 100 أو طفرات اكتساب الوظيفة في PCSK9، والتي تزيد من التأثيرات السلبية على الجين LDLR يمكن اكتشاف الطفرات المسببة في أحد هذه الجينات الثلاثة عن طريق الاختبارات الجينية في حوالي 70% من مرضى فرط كوليسترول الدم العائلي FH.

معظم المرضى الذي يعانون من هذه الأنواع من فرط كوليسترول الدم العائلي FHلديهم مستويات LDL-C أعلى بضعفين تقريباً من الأشخاص العاديين من نفس العمر والجنس. يعاني المرضى المصابون بفرط كولسترول الدم الحاد من أمراض القلب والأوعية الدموية المبكرة. قد يكون فرط كوليسترول الدم العائلي FHمصحوباً بأورام الصفراء المتوضعة في عظم العقب أو أوتار الأصابع الباسطة، والتي توحي بقوة إلى الإصابة ب فرط كوليسترول الدم العائلي FH إن ظهور قوس القرنية قبل سن الأربعين يوحي ايضاً بهذه الحال. يجب أن يؤدي تحديد الإصابة ب فرط كوليسترول الدم العائلي إلى إجراء فحص وراثي وكيميائي حيوي لأفراد الأسرة الآخرين، وهو طريق فعال من حيث التكلفة لاكتشاف الحالة. يجب معالجة الأفراد المتأثرين منذ الطفولة (الإطار 14.27)

قد يحدث FH المتماثل بشكل متقطع، لاسيما في المجتمعات التي يوجد فيها تأثير جيني "مؤسس" أو زواج الأقارب. ينتج عن تماثل الزيجوت حدوث أورام الصفراء أكثر انتشاراً وأمراض القلب والأوعية الدموية المبكرة، غالباً في مرحلة الطفولة. يشير فرط البروتين الشحمي في الدم إلى زيادة مستويات HDL-Cفي حال عدم وجود زيادة في LDL-C، نادراً ما تسبب هذه الحالة أمراض القلب والأوعية الدموية، ولكن يمكن أن يحدث استثناءات لذلك لا ينبغي اعتبارها حميدة بشكل عام.

قد يظهر فرط شحوم الدم المشترك العائلي، وخلل البروتين الشحمي في الدم، مع نمط فرط كوليسترول الدم السائد (انظر "فرط شحوم الدم المختلط" أدناه).

14.26 تصنيف فرط شحوم الدم

المرض	ارتفاع الدهون	ارتفاع البروتينات الدهنية	أمراض الشرايين الإكليلية	التهاب البنكرياس
فرط كوليسترول الدم السائد				
وراثي (الأشيع)	TC±TG	LDL±VLDL	+	–
فرط كوليسترول الدم العائلي (عيب LDLR، خلل Apo B100، زيادة وظيفة PCSK9)	TC±TG	LDL±VLDL	+++	–
فرط بروتينات الدم	TC±TG	HDL	–	–
زيادة الشحوم الثلاثية النمط السائد				
وراثي(الأشيع)	TG	VLDL±LDL	Variable	+
نقص ليباز البروتين الدهني	TG>>TC	Chylo	?	+++
زيادة الشحوم الثلاثية العائلي	TG>TC	VLDL±Chymo	?	++
فرط شحوم الدم المختلط				
وراثي (الأغلبية)	TC+TG	VLDL+LDL	Variable	+
فرط شحوم الدم العائلي المشترك *	TC and/or TG	LDL and/or VLDL	++	+
شذوذ البروتين الدهني بيتا في الدم *	TC and/or TG	IDL	+++	+

*قد يظهر فرط شحوم الدم العائلي المشترك وخلل البروتين الشحمي في الدم أيضاً في صورة فرط كوليسترول الدم السائد أو فرط شحوم الدم السائد.

(Apo B100= صميم البروتين B100) ؛ CHD = أمراض القلب الإكليلية، Chylo = الكيلومكرونات، HDL = البروتين الدهني عالي الكثافة، IDL= البروتين الدهني متوسط الكثافة، LDL=البروتين الدهني منخفض الكثافة، LDLR= مستقبل البروتين الدهي منخفض الكثافة، TG = الدهون الثلاثية، VLDL= بروتين دهني منخفض الكثافة جداً

14.27 فرط كوليسترول الدم العائلي في مرحلة البلوغ

- **علاج الستاتين:** قد يكون مطلوباً من سن 10 سنوات تقريباً لا يضر بالنمو الطبيعي والنضج
- **التدخين:** يجب نصح المرضى بشدة بعدم التدخين
- **الالتزام بالدواء:** مهم للغاية لنجاح العلاج. يجب استخدام أنظمة بسيطة وتوفير التعليم والدعم.

فرط شحوم الدم

عادة ما يتضمن ارتفاع نسبة الدهون الثلاثية في الدم أيضاً عوامل متعددة الجينات (انظر **الإطار 14.26**). تشمل الأسباب الشائعة الأخرى تناول الكحول الزائد، والأدوية (مثل حاصرات بيتا والريتينويدات)، والداء السكري النمط2، وعدم تحمل الغلوكوز، والبدانة المركزية أو غيرها من مظاهر مقاومة الأنسولين وضعف امتصاص الأحماض الصفراوية. غالباً ما يكون مصحوباً بفرط شحوم الدم بعد الأكل وانخفاض HDL-C، وكلاهما قد يساهم في زيادة مخاطر أمراض القلب والأوعية الدموية. قد يؤدي الإفراط في تناول الكحول أو الدهون الغذائية، أو عوامل تفاقم أخرى، إلى زيادة هائلة في مستويات الشحوم الثلاثيةTG، والتي، إذا تجاوزت 10 ملمول / لتر (880 ملغ / د)، قد تشكل خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد تحدث الأشكال أحادية المنشأ من فرط شحوم الدم أيضاً بسبب طفرات فقدان الوظيفة في الجينات التي تشفر ليباز البروتين الدهني، Apo C2وأ ANGPTL4، والتي تنسق التدرك الدهني للبروتينات الدهنية الغنية بالشحوم الثلاثية TG وتسبب هذه الأشكال الوراثي المتنحية من ارتفاع شحوم الدم الشديد غير القابل للعلاج بالعقاقير. يمكن أن تظهر في مرحلة الطفولة وقد تترافق مع نوبات من آلام البطن الحادة والتهاب البنكرياس. قد يسبب ارتفاع الشحوم الثلاثية في الدم مع الأسباب الأخرى ضخامة كبدية، والورم الأصفر.

قد يتم أيضاً توريث فرط الشحوم الثلاثية في الدم العائلي بطريقة سائدة بسبب الطفرات في جين APOA5، الذي يشفر Apo A5- وهو عام مساعد ضروري لنشاط ليباز البروتين الدهني. قد تترافق هذه الاضطرابات أيضاً مع زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. قد يظهر فرط شحميات الدم المشترك العائلي، وخلل البروتين الشحمي في الدم، مع نمط فرط شحميات الدم السائد (انظر "فرط شحميات الدم المختلط" أدناه).

فرط الشحوم الثلاثية في الدم المختلط

من الصعب تحديد التمييز الكمي بين فرط الشحوم الثلاثية في الدم السائد و فرط الشحوم الثلاثية في الدم المختلط. يشير مصطلح مختلط عادة إلى وجود فرط الشحوم الثلاثية في الدم، بالإضافة إلى زيادة في LDL-C أو IDL و قد يؤدي عالج فرط الشحوم الثلاثية في الدم الهائل إلى تحسين TG أسرع من الكوليسترول، وبالتالي محاكاة فرط الشحوم الثلاثية في الدم المختلط مؤقتاً.

عادة تا يكون فرط الشحوم الثلاثية في الدم المختلط الأولي متعدد الجينات، وغالباً ما يحدث بالاقتران مع مرض السكري من النوع 2، أو عدم تحمل الغلوكوز، أو البدانة المركزية أو غيرها من مظاهر مقاومة الأنسولين. قد يساهم كلا المكونين من فرط الشحوم الثلاثية في الدم المختلط في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

فرط شحميات الدم المشترك العائلي هو مصطلح يستخدم لتحديد الميل الموروث نحو الإنتاج المفرط للبروتينات الدهنية المحتوية على Apo B المسبب لتصلب الشرايين. يؤدي إلى ارتفاع نسبة الكوليسترول أو TG أو كليهما في أفراد الأسرة المختلفين في أوقات مختلفة. يرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ولكنه لا ينتج عنه أي علامات جسدية مرضية. في الممارسة العملية، يتم تعديل هذه الحالة الشائعة نسبياً بشكل كبير بواسطة عوامل مثل العمر والوزن. قد لا تكون حالة أحادية الجين، بل هي أحد أطراف طيف غير متجانس يتداخل مع مقاومة الأنسولين.

عسر تصنع البروتين الدهني بيتا في الدم أو يشار إليه أيضا باسم فرط شحوم الدم من النوع 3 أو عسر تصنع الشحوم الثلاثية في الدم واسع النطاق أو فرط شحوم الدم المتبقي ينطوي على تراكم مستويات متساوية تقريب من الكوليسترول و الشحوم الثلاثية TGوهو ناتج ع وراثة متماثلة اللواقح لأليل Apo E2، وهو الشكل الإسوي الأقل شهرة من قبل LDLR و بالاقتران مع عوامل تفاقم أخرى، مثل البدانة أو الداء السكري، فإنه يؤدي إلى تراكم بقايا IDL والكليومكرونتات وبالتالي حدوث التصلب العصيدي مما يسبب أمراض القلب والأوعية الدموية، وكذلك أمراض الأوعية الدموية الطرفية . قد يؤدي أيضاً إلى تكوين الورم الأصفر الراحي أو الورم الأصفر الدرني أو الأورام الصفراء الوترية .

عسر تصنع شحوم الدم النادر

تم وصف العديد من الاضطرابات النادرة في الاستقلاب الغذائي للدهون (**الإطار 14.28**) حيث أنها توفر رؤى مهمة حول الاستقلاب الغذائي للدهون وتأثيره على مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. يُظهر داء عين السمكة، وعوز Apo A1 Milano ونقص الليسيثين أسيل ترانسفيراز (LCAT) إن المستويات المنخفضة جداً من HDL-C لا تسبب بالضرورة أمراض القلب والأوعية الدموي، ولكن نقص APO A1، وربما داء تانجير، يوضح أن انخفاض في HDL-C يمكن أن يكون مسبباً للتصلب العصيدي. بعض الظروف تكشف طفرات اكتساب الوظيفة الجسدية المتنحية FH و PCSK9 أهمية البروتينات التي ترافق LDLR. يوضح وجود السيترول في الدم وداء الورم الأصفر المنتشر الدماغي الوتري أن الستيرولات الأخرى غير الكوليسترول يمكن أن تسبب الأورام الصفراء وأمراض القلب والأوعية الدموية، في حين أن طفرات فقدان الوظيفة PCSK9 و عسر تصنع شحوم الدم بيتا وانخفاض الشحوم الثلاثية الدموي تشير إلى أن المستويات المنخفضة من البروتينات الدهنية المحتوية على Apo B تقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. تُعزى النتائج الصحية السلبية الوحيدة المرتبطة بمستويات الدهون في البلازما المنخفضة للغاية في الحالتين الأخيرتين إلى نقص

14.28 أشكال متنوعة ونادرة من فرط شحميات الدم

الحالة	نمط البروتين الدهني	خطر CVD
مرض تنجر	HDL منخفض جدًا، TC منخفض	+
نقص Apo A1	HDL منخفض جدا	++
Apo A1 Milano	HDL منخفض جدا	–
Fish eye disease	HDL منخفض جدا، TG مرتفع	–
نقص LCAT	HDL منخفض جدا، TG مرتفع	؟
صبغي جسدي متنحي FH	LDL مرتفع جدا	++
Sitosterolaemia	الستيرولات النباتية عالية بما في ذلك سيتوستيرول	+
داء الورم الأصفر الدماغي	عيب حمض الصفراء (تراكم الكوليستانول)	+

+ = زيادة طفيفة في المخاطر ؛ ++ = زيادة المخاطر. + (CVD = أمراض القلب والأوعية الدموية ؛ FH = فرط كولسترول الدم العائلي ؛ HDL = البروتين الدهني عالي الكثافة ؛ LCAT = الليسيثين كولسترول أسيل ترانسفيراز ؛ LDL = البروتين الدهني منخفض الكثافة ؛ TC = الكوليسترول الكلي ؛ TG = الدهون الثلاثية)

الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون، أو ضعف نقل الدهون من الأمعاء أو الكبد.

مبادئ العلاج

العلاجات الخافضة للدهون لها دور رئيسي في الوقاية الثانوية والأولية من أمراض القلب والأوعية الدموية. تقييم المخاطر المطلقة لأمراض القلب والأوعية الدموية، وعلاج جميع عوامل الخطر القابل للتعديل وتحسين نمط الحياة، وخاصة النظام الغذائي والتمارين الرياضية، كلها عوامل أساسية للعلاج في جميع الحالات. يحصل المرضى الأكثر عرضة للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية على أكبر فائدة مطلقة من العلاج. توصي منظمات الصحة العامة بحدود لإدخال العلاج الخافض للدهون بناءً على تحديد المرضى في الفئات عالية الخطورة للغاية، أو أولئك الذي يُحسب أنهم معرضون لخطر مطلق وفقاً للخوارزميات أو الجداول مثل مخطط التنبؤ بالمخاطر الاكلينيكية للجمعيات البريطانية المشتركة (انظر شكل **16.77**). يجب إعادة معايرة هذه الجداول، التي تستند إلى دراسات وبائية كبيرة، للسكان المحليين، إن أمكن. بشكل عام، المرضى الذي يعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية، الداء السكري، القصور الكلوي المزمن، فرط كوليسترول الدم العائلي أو الخطر المطلق للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة تزيد عن20٪ في السنوات العشر التالية، يُنظر إليهم بشكل تعسفي على أنهم يواجهون مخاطر كافي لتبرير العلاج بالعقاقير. يعتبر العمر محدداً هائلاً للمخاطر القلبية الوعائية المطلقة لدرجة أن بعض التوصيات الحديثة تعتبر خطراً "مدى الحياة". هذا يقل من الضغط لعلاج المرضى المسنين ويدعم التدخل المبكر للمرضى غير المسنين. توصي منظمات الصحة العامة أيضاً بالمستويات المستهدفة للمرضى الذين يتلقون العلاج من تعاطي المخدرات. يجب أن يستهدف المرضى المعرضون لمخاطر عالية HDL-C <1 ملليمولTG / لتر (حوالي 38ملغ/ د)، والصيام TG<2 مليمول/لتر (حوالي 180ملغ/دل)، بينما تم تقليل المستويات المستهدف لل LDL-C إلى 1.8 مليمول / لتر (76 ملغ / د) أو أقل. بشك عام، يجب أن يكو إجمالي الكوليسترول أقل من 5 مليمول / لتر (150 ملغ/ د) أثناء العلاج، في المرضى المعرضين لمخاطر عالية وفي الوقاية الثانوية من أمراض القلب والأوعية الدموية . أظهرت التجارب الحديثة فائدة مستمرة لتخفيض C-LDL إلى مستوى 1.4 مليمول / لتر (54 ملغ/ د)، لذلك يمكن توقع المزيد من الانخفاض في أهداف العلاج.

العلاج غير الدوائي

يجب أن يتلقى المرضى الذي يعانون من اضطرابات في الدهون المشورة الطبية، وإذا لزم الأمر، المشورة الغذائية من أجل:

- تقليل تناول الدهون المشبع وغير المشبع إلى أقل من 7–10٪ من إجمالي الوارد
- تقليل تناول الكوليسترول إلى أقل من 250 ملغ / يوم
- استبدال مصادر الدهون المشبع والكوليسترول بأطعمة بديلة، مثل اللحوم الخالية من الدهون، ومنتجات اللبان

قليلة الدسم، والأطعمة غير المشبعة المتعددة، والكربوهيدرات منخفضة نسبة السكر في الدم

- تقليل الأطعمة كثيف الطاقة مثل الدهون والمشروبات الغازي، مع زيادة النشاط وممارسة الرياضة للحفاظ على الوزن أو إنقاصه
- زيادة استهلاك الأطعمة الواقية للقلب والمغذيات، مثل الخضروات والكربوهيدرات غير المكررة والأسماك والبقول والمكسرات والبقوليات والفواكه
- ضبط استهلاك الكحول، والحد من تناو الكحول إذا كان مفرطاً أو إذا كان مرتبطاً بارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع شحوم الدم أو البدانة المركزية
- تحقيق فوائد إضافية من خلال تناول الأطعمة التي تحتوي على مغذيات مخفضة للدهون مثل الأحماض الدهنية n-3 والألياف الغذائية والستيرولات النباتية

عادة ما تظهر الاستجابة للنظام الغذائي في غضون 4-3 أسابيع ولكن قد يلزم إدخال تعديل النظام الغذائي تدريجياً على الرغم من أن فرط شحوم الدم بشكل عام، وزيادة شحوم الدم بشكل خاص، يمكن أن يكونا متجاوبين للغاية لهذه التدابير، فإن تخفيضاتC-LDL غالباً ما تكون متواضعة فقط في الممارسة السريرية الروتينية. غالباً ما يكون التفسير والتشجيع والمثابرة مطلوبين للمساعدة في التزام المريض. حتى فقدان الوزن البسيط يمكن أن يقلل بشكل كبير من مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، خاصة في المرضى الذي يعانون من البدانة المفرطة. يجب تقييم جميع عوامل الخطر القلبي الوعائي الأخرى القابلة للتعديل ومعالجتها. إذا أمكن، يجب استبدال العلاجات الدوائية المتداخلة التي تؤثر سلباً على ملف الدهون .

العلاجات الدوائية

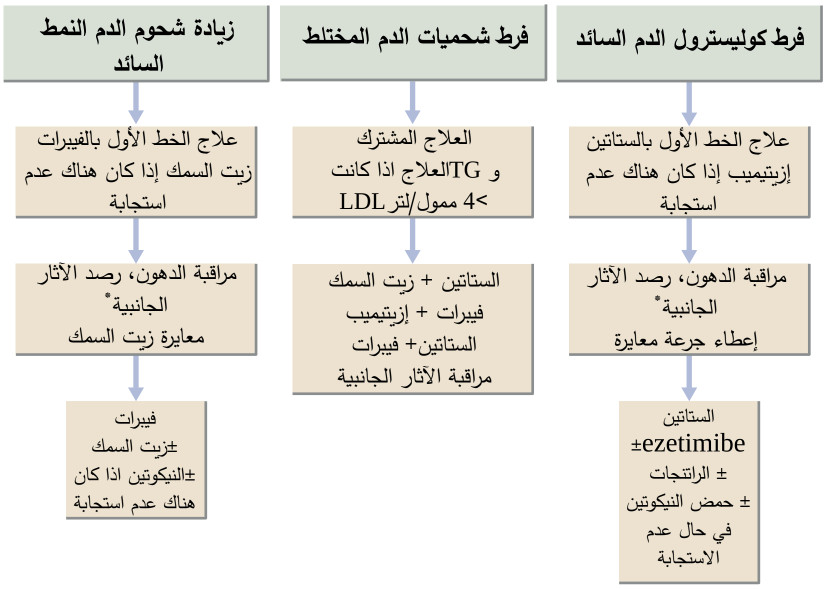
توفر فئات التشخيص الرئيسي إطاراً مفيداً للعلاج واختيار العلاج الدوائي من الدرجة الأولى (الشكل14.14)

فرط كوليسترول الدم

يمكن علاج فرط كوليسترول الدم بواحد أو أكثر من الأدوية الخافضة للكوليسترول كما هو موضح أدناه.

الستاتينات

هذه تقلل من تخليق الكوليسترول عن طريق تثبيط إنزيم اختزال HMGCoA وينظم خفض تخليق الكوليسترول إنتاج البروتين الدهني منخفض الكثافة، مما يزيد من تخليص البروتين الدهني منخفض الكثافة وسلائفه، وهو IDL ، مما يؤدي إلى انخفاض ثانوي في تخليق البروتين الدهني منخفض الكثافة تعمل الستاتينات على تقليل C-LDL بنسبة تصل إلى 60٪ وتقليل TG بنسبة تصل إلى 40٪وزيادة C-HDL بنسبة وصلت إلى 10٪. كما أنها تقلل من تركيز المستقلبات الوسيطة مثل الأيزوبرين، مما قد يؤدي إلى تأثيرات أخرى مثل تثبيط الاستجابة الالتهابية


فرط كوليسترول الدم السائد
علاج الخط الأول بالستاتين إزيتيميب إذا كان هناك عدم استجابة
مراقبة الدهون، رصد الآثار الجانبية*
إعطاء جرعة معايرة
الستاتين
±ezetimibe
± الراتنجات
± حمض النيكوتين
في حال عدم الاستجابة
فرط شحميات الدم المختلط
العلاج المشترك
و TGالعلاج اذا كانت
>4 ممول/لتر LDL
الستاتين + زيت السمك
فيبرات + إزيتيميب
الستاتين+ فيبرات
مراقبة الآثار الجانبية
زيادة شحوم الدم النمط السائد
علاج الخط الأول بالفيبرات زيت السمك إذا كان هناك عدم استجابة
مراقبة الدهون، رصد الآثار الجانبية*
معايرة زيت السمك
فيبرات
±زيت السمك
±النيكوتين اذا كان هناك عدم استجابة

الشكل 14.14 مخطط العلاج الدوائي لفرط شحوم الدم. *توقف العلاج إذا كان الكرياتين كيناز أكثر ب 5–10 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، أو اذا ارتفع مع أعراض عضلية، أو إذا كان الألانين أمينوترانسفيراز أكثر من 2–3 أضعاف الحد الأعلى. لتحويل الدهون الثلاثية TG في ممول/لتر إلى ملغ/دل اضرب ب88، لتحويل LDL في ممول/ل إلى مجم/دل اضرب ب38.

هناك دليل واضح على الحماية ضد الوفيات الكلية والشرايين التاجية والسكتة الدماغي وأحداث القلب والأوعية الدموية عبر طيف مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. عادةً ما يتم تحمل الستاتينات بشكل جيد ا ونادر ما تظهر الآثار الجانبية الخطيرة (أقل بكثير من 2٪)، مثل اضطراب اختبار وظائف الكبد ومشاكل العضلات، مثل الألم العضلي، والزيادة بدو أعراض في الكرياتين كيناز (CK) والتهاب العضلات، ونادراً ما يحدث انحلال الربيدات، هي الأكثر شيوعاً. تزداد احتمالية حدوث الآثار الجانبية عند المرضى كبار السن، أو في حالات الوهن، أو لدى الذي يتلقون أدوية أخرى تتداخل مع استقلاب الستاتين، والذي يتضمم عادة السيتوكروم P450 3A4 أو الغلوكورونيد.

Ezetimibe

يثبط Ezetimibe نشتاط ناقل الغشاء المخاطي المعوي NPC1L1، وهو المسؤول عن امتصاص الكوليسترول الغذائي والكوليسترول الصفراوي. يؤدي استنفاد الكوليسترول في الكبد إلى تنظيم إنتاج LDLR في الكبد. آلية العمل هذه متآزرة مع تأثير الستاتينات. يقلل العلاج الأحادي بجرعة 10 ملغ / يوم من C-LDL بنسبة 15–20%. يحدث انخفاض تدريجي أكبر قليلاً (17–25٪) في C-LDL عند إضافة ezetimibe إلى العقاقير المخفضة للكوليسترول. Ezetimibe جيد التحمل، وهناك أدلة على وجود تأثير مفيد على نقاط نهاية أمراض القلب والأوعية الدموية. الأطعمة المكملة بالستيرول، والتي تقلل أيضاً من امتصاص الكوليسترول، وخفض C-LDL بنسبة 7–15٪

الراتنجات العازلة للحموض الصفراوية *Bile acid-sequesteriy rcsins*

تشمل الأدوية في هذه الفئة كوليسترامين وكوليستيبول وكوليسيفيلام.

هذه تمنع إعادة امتصاص الأحماض الصفراوية، وبالتالي تزيد من تخليق الحموض الصفراوية من الكوليسترول الكبدي. كما هو الحال مع ezetimibe ، فإن استنفاد الكوليسترول الناتج عن الكبد ينظم نشاط مستقبلات LDL ويقلل من C-LDL بطريق تتآزر مع عمل الستاتينات. تقلل الراتنجات من C-LDL وتزيد بشكل طفيف من C-HDL ، ولكنها قد تزيد من TG إنها آمنة ولكنها قد تتداخل مع التوافر البيولوجي للأدوية الأخرى. يشتمل إعطاء Colesevelam على تأثيرات معدية معوية أقل من المستحضرات القديمة التي لا يمكن تحملها بشكل جيد. يتم استشعار نضوب الأحماض الصفراوية عبر مستقبل farnesyl X وقد تؤدي الاستجابة أيضاً إلى تحسين الاستقلاب الغذائي للجلوكوز.

مثبطات *PCSK* 9

تم تطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة التي تعمل على تحييد إنزيم PCSK9، وهو إنزيم يعمل على تحطيم LDLR. يؤدي هذا إلى زيادة مستويات LDLR ، مما يقلل بشكل ملحوظ من C-LDL. مثبطات PCSK 9 المتوفرة حالياً هي evolocumab و alirocumab ، والتي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن وتحت الجلد كل 2–4 أسابيع. هذه الأدوية جيدة التحمل وفعالة للغاية. لوحظ انخفاض في C-LDL بحوالي 50–60٪ في المرضى الذين لم يستجيبوا بشكل كاف للعلاج القياسي بخفض الدهون، وقد ترافق ذلك مع انخفاض في خطر الإصابة بأحداث قلبية وعائية بحوالي 15%.

لا تستنفد مثبطات PCSK 9 التراكيز داخل الخلايا، وبسبب ذلك، لا تؤدي إلى آليات تعويضية تخفف م تأثير الأدوية الأخرى الخافض للكوليسترول.

حمض النيكيتون *Nicotinic acid*

تقلت الجرعات الدوائية من إطلاق الأحماض الدهنية المحيطية، مما يؤدي إلى انخفاض VLDL و LDL بينما يزيد C-HDL. كانت التجارب السريرية العشوائية الحديثة مخيبة للآمال فيما يتعلق بالتأثيرات على تصلب الشرايين والأحداث القلبية الوعائية. يمكن قول الشي نفسه عن العوامل الجديدة التي تمنع بروتين نقل الكوليسترول إسار.

لم يستطب أي من هذه الأدوية التي تزيد من C-HDL في علاج الدهون الحالية.

العلاج المشترك

في كثير من المرضى، يمكن تحقيق علاج فرط كوليسترول الدم السائد عن طريق النظام الغذائي بالإضافة إلى استخدام الستاتين بجرعات كافية لتحقيق مستويات C-LDL المستهدف. المرضى الذين لا يصلون إلى أهداف LDL على أعلى جرعة يمكن تحملها من الستاتين، أو الذين لا يتحملون العقاقير المخفضة للكوليسترول، قد يتلقون ezetimibe أو الستيروالات النباتية أو الراتنجات.Ezetimibe والراتنجات آمن وفعال بالاشتراك مع الستاتين لأن آليات عمل العلاجات الفردية تكمل بعضها البعض بينما تضعف الآليات التعويضية لبعضها البعض.

فرط شحوم الدم

يمكن علاج فرط شحوم الدم السائد بأحد الأدوية الخافضة لمضادات الشحوم الموصوفة أدناه (انظر الشكل **14.14**)

الفيبرات Fibrates

هذه تحفز مستقبلات البيروكسيسوم المنشط(PPAR) ألفا، والتي تتحكم في التعبير عن المنتجات الجيني التي تتوسط في عملية الاستقلاب الغذائي ل TG و HDL . نتيجة لذلك، يتم تقليل تخليق الأحماض الدهنية، TGو VLDL، في حين يتم تسين تركيب ليباز البروتين الدهني، الذي يعمل على تقويض TG بالإضافة إلى ذلك، يتم تنظيم إنتاج Apo A1و ABC A1، مما يؤدي إلى زيادة نقل الكوليسترول العكسي عبر HDL. وبالتالي، تقلل الألياف من TG بنسبة وصلت إلى 50٪ وتزيد C-HDLبنسبة وصلت إلى 20٪ لكن تغيرات C-LDL متغيرة. تم إجراء عدد أقل من التجارب على نطاق واسع باستخدام الفيبرات مقارنة بالستاتينات. النتائج أقل حسماً ولكن تم الإبلاغ عن انخفاض معدلات الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مع العلاج بالفيبرات في مجموعة فرعية من المرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات C-HDL وارتفاع TG>2.3مليمول/لتر (200ملغ/دل) عادة ما تكون الفيبرات جيدة التحمل ولكنها تشترك في نفس الآثار الجانبية للستاتين. بالإضافة إلى ذلك، قد تزيد من خطر الإصابة بالحصيات الصفراوية وتطيل عمل مضادات التخثر.

تشير الأدلة المتراكمة إلى أنه قد يكون لها أيضاً تأثير وقائي ضد مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة للداء السكري.

الأحماض الدهنية $n-3$ طويلة السلسلة غير المشبعة بدرجة عالية

وتشتمل هذه حمض إيكوسابنتاينويك(EPA) وحمض الدوكوساهيكسانويك(DHA)، الذي يشكلان ما يقارب من 30٪ من الأحماض الدهنية في زيت السمك EPA و DHAمن المثبطات القوية لتكوين VLDL TG وإن تناول أكثر م 2 غ من الأحماض الدهنية(**n−3** ما يعادل 6 غ من معظم أشكال زيت السمك) يومياً يقلل مTGن بطريقة تعتمد على الجرعة . يمكن تحقيق انخفاض بنسبة وصلت إلى 50٪ في TG باستخدام 15 غ م زيت السمك يومياً.

التغييرات في C-HDL متغيرة ولكن زيوت السمك لا تقلل بشكل روتيني .C-LDL ثبت أيضاً أن الأحماض الدهنية لزيت السمك تمنع تراكم الصفائح الدموية وتحسن عدم انتظام ضربات القلب في النماذج الحيوانية. اقترحت التجارب الغذائية والدوائية أن الأحماض الدهنية **n−3** قد تقلل الوفيات الناجمة عن أمراض القلب الإكليلي، لكن فائدة مكملات زيت السمك كانت أقل تأكيداً في التجارب الحديثة يبدو أن زيوت الأسماك آمنة وجيدة التحمل ولكن استهلاك الأسماك الغذائي هو المصدر المفضل .

يمكن علاج المرضى الذين يعانون من ارتفاع شحوم الدم السائد والذين لا يستجيبون لتدخل نمط الحياة باستخدام الفيبرات أو زيت السمك، اعتماداً على الاستجابة الفردية و التحمل . إذا لم يتم تحقيق المستويات المستهدفة، فيمكن الجمع بين الفيبرات وزيت السمك وربما حمض النيكوتين. قد يتطلب ارتفاع شحوم الدم الهائل تقييداً أكثر شدة لتناول الدهون الغذائي(<10-20% طاقة على شكل دهون) يجب تصحيح أي درج من نقص الأنسولين لأن الأنسولين مطلوب للنشاط الأمثل لأنزيم ليباز البروتين الدهني.

الهدف الأولي للمرضى الذين يعانون من ارتفاع شحوم الدم الهائل هو TG> 10 مللي مول/ لتر (880 ملغ / د)، لتقليل خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس الحاد.

فرط شحوم الدم المختلط

قد يكون من الصعب علاج فرط شحوم الدم المختلط. من غير المحتمل أن يحقق علاج الخط الأول باستخدام الستاتين وحده المستويات المستهدفة بمجرد أن يتجاوز TGs الصيامي حوالي 4 مليمول / لتر (350 مغ / دل). الفيبرايت هي علاج الخط الأول لخلل البروتين الشحمي في الدم، لكنها قد لا تتحكم في مكون الكوليسترول في الأشكال الأخرى من فرط شحوم الدم المختلط. غالباً ما يكون العلاج المركب مطلوباً، وتشم التركيبات الفعالة ما يلي:

- الستاتين بالإضافة إلى فينوفايبرات (إدراك أن خطر الإصابة بالاعتلال العضلي يزداد مع جمفيبروزيل، ولكن الفينوفيبرات آمن نسبياً في هذا الصدد)
- الستاتين بالإضافة إلى زيت السمك عندما لا يكون TG مرتفعاً جداً
- فايبرايت بالإضافة إلى إزيتيميب عندما لا يكون الكوليسترول مرتفعاً جداً

مراقبة العلاج

يجب تقييم آثار العلاج الخافض للدهون بعد 6 أسابيع(12 أسبوعا للفايبرات). في هذه المرحلة، من الضروري مراجعة الآثار الجانبية، و الاستجابة الدهنية (انظر المستويات المستهدفة أعلاه)، واختبارات وظائف الكبد.

أثناء المتابعة طويلة المدى، يجب تقييم الالتزام بالعلاج والنظام الغذائي والتمارين الرياضية، مع مراقبة الوزن وضغط الدم ومستويات الدهون.

يجب ملاحظة وجود أعراض او علامات قلبية وعائية وتقييم المخاطر القلبية الوعائية المطلقة بشكل دوري. قد يترافق العلاج الفعال بالستاتين مع زيادة متناقضة وغير مبررة حتى الآن في درجة الكالسيوم في الشريان الاكليلية. ليس من الضروري إجراء فحوصات روتينية لل CK و وظائف الكبد مالم تحدث أعراض، أو إذا تم استخدام الستاتين مع الفاييريت، أو عقاقير أخرى قد تتداخل مع تصفيتها. إذا حدث ألم عضلي أو ضعف مرتبط بارتفاع ال CK بما يزيد عن 5–10 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، أو اذا استمر ارتفاع ALTأكثر من 2–3 مرات الحد الأعلى الطبيعي الذي لا يتم تفسيره بواسطة الكبد الدهني، عندها يجب التوقف عن العلاج والبحث عن العلاج البديل.

يمكن تطبيق مبادئ علاج عسر شحميات الدم على نطاق واسع، ولكن أهداف العلاج عند كبار السن(**الإطار 14.29**) وسلامة العلاج الدوائي أثناء الحمل (**الإطار 14.30**) تتطلب عناية خاصة.

البورفيريات

تحدث هذه المجموعة من الاضطرابات بسبب تشوهات وراثية في مسار تخليق الدم (**الشكل 14.15**). معظم الأشكال

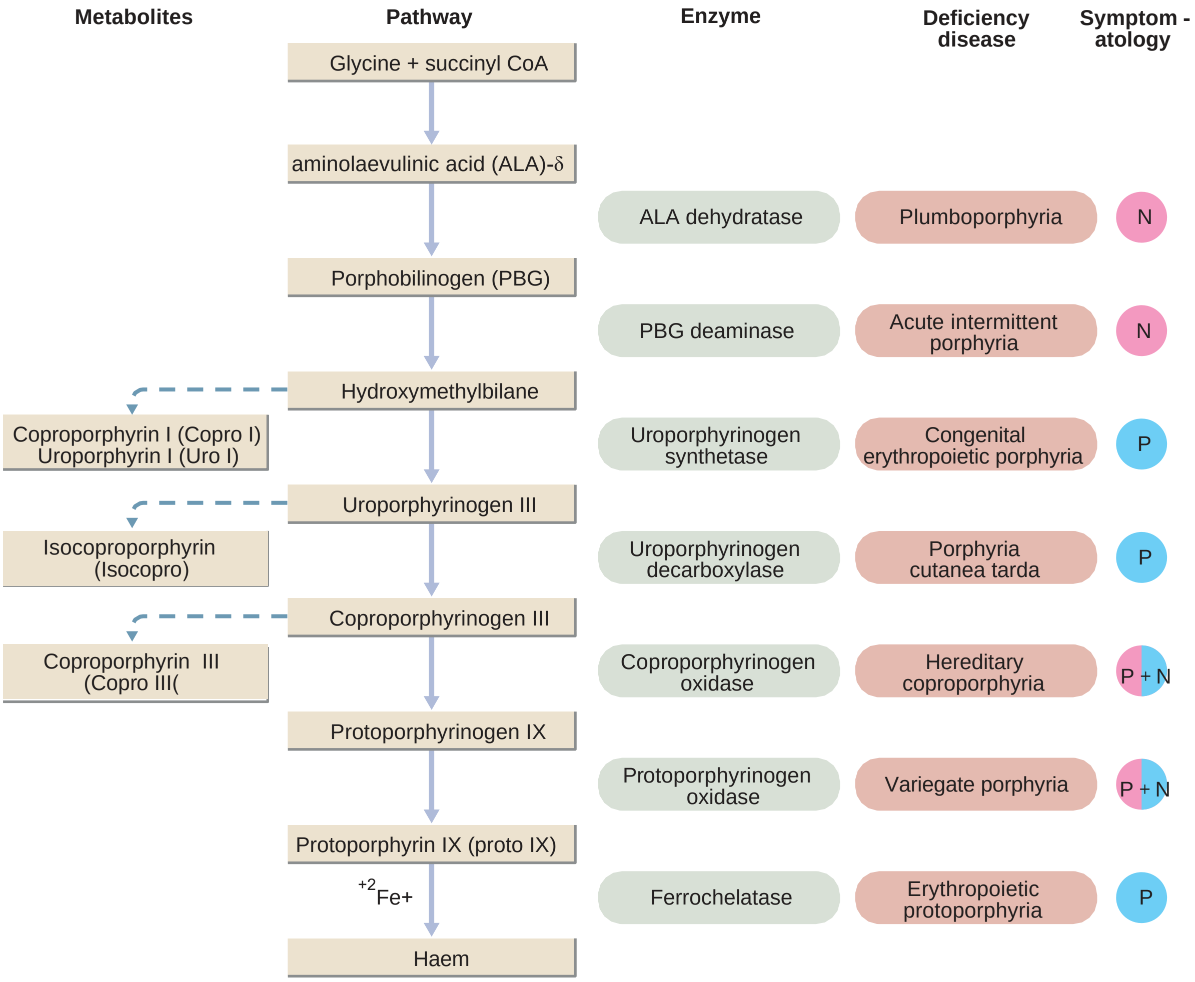
14.29 علاج فرط شحميات الدم في الشيخوخة

- **انتشار مرض تصلب الشرايين القلبي الوعائي:** يكون أكبر في الشيخوخة.
- **مخاطر القلب والأوعية الدموية المصاحبة:** تصبح مستويات الدهون أقل تنبؤية، كما تفعل عوامل الخطر الأخرى بصرف النظر عن العمر نفسه.
- **فائدة العلاج بالستاتين:** يتم الحفاظ عليه حتى سن 80 عامًا ولكن هناك نقص في الأدلة بعد ذلك.
- **متوسط العمر المتوقع والعلاج بالستاتين:** ترتبط الأرواح التي يتم إنقاذها عن طريق التدخل بمتوسط عمر متوقع أقصر مقارنة بالمرضى الأصغر سنًا، وبالتالي يكون تأثير الستاتينات على سنوات العمر المعدلة الجودة أقل في الشيخوخة.

الموصوفة ناتجة عن نقص إنزيم جزئي مع نمط وراثي سائد. يتم تصنيفها عادا على ما إذا كان الموقع الرئيسي عادةً على أنها كبدي أو مكون للكريات الحمر، اعتماداً لزيادة إنتاج البورفيرين في الكبد أو الخلية الحمراء. تبلغ نسبة النفوذية لأمراض البورفيريات 25٪ مما يؤكد أهمية العوامل البيئية في التعبير عن المرض. في البورفيريا الجلدي المتأخرة(PCT)، وهي السبب الأكثر شيوعاً للبورفيريا، تشتمل المحفزات البيئية على الكحول وتراكم الحديد والاستروجين الخارجي والتعرض للمواد الكيميائية المختلفة. ووربط العديد م الحالات بعدوى التهاب الكبد الوبائي C ويجب دائماً فحص هذا عند التقديم.

14.30 عسر شحميات الدم أثناء الحمل

- **استقلاب الدهون:** تزداد مستويات البروتين الدهني أثناء الحمل. يتضمن ذلك زيادة في كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة، والذي يتحلل بعد الولادة. قد يتفاقم عسر شحميات الدم المتبقية وفرط شحوم الدم أثناء الحمل.
- **العلاج:** نادرًا ما يُعتقد أن عسر شحميات الدم يتطلب علاجًا عاجلاً، لذلك عادةً ما يُمنع العلاج الدوائي عند توقع حدوث الحمل أو الحمل. تم الإبلاغ عن حدوث مسخ مع عوامل ممتصة بشكل نظامي، وقد تتداخل العوامل غير الممتصة مع التوافر الحيوي للمغذيات.
- **المراقبة:** بالرغم من أن أمراض القلب والأوعية الدموية لا تزال غير شائعة بين النساء في سن الإنجاب، إلا أنها آخذة في الازدياد. يجب مراعاة مراجعة القلب والأوعية الدموية قبل الحمل للنساء المعرضات لخطر كبير لتحسين الأدوية للحمل ولضمان أن المريض سيكون قادرًا على تحمل متطلبات الحمل والولادة.


Metabolites
Pathway
Enzyme
Deficiency disease
Symptom - atology
Glycine + succinyl CoA
aminolaevulinic acid (ALA)-δ
ALA dehydratase
Plumboporphyria
N
Porphobilinogen (PBG)
PBG deaminase
Acute intermittent porphyria
N
Hydroxymethylbilane
Coproporphyrin I (Copro I)
Uroporphyrin I (Uro I)
Uroporphyrinogen synthetase
Congenital erythropoietic porphyria
P
Uroporphyrinogen III
Isocoproporphyrin (Isocopro)
Uroporphyrinogen decarboxylase
Porphyria cutanea tarda
P
Coproporphyrinogen III
Coproporphyrin III (Copro III(
Coproporphyrinogen oxidase
Hereditary coproporphyria
P + N
Protoporphyrinogen IX
Protoporphyrinogen oxidase
Variegate porphyria
P + N
Protoporphyrin IX (proto IX)
+2Fe+
Ferrochelatase
Erythropoietic protoporphyria
P
Haem

الشكل 14.15 مسار التخليق الحيوي للهيم وعيوب الأزيم المسؤولة عن البورفيريات.

14.31 الموجودات الكيميائية الحيوية التشخيصية في البورفيريا

الحالة	البورفيرينات والطليعات المرتفعة		
	الدم	البولة	البراز
عوز ALA ديهيدراتاز (البورفيريا الرصاصية)	Proto IX	ALA Copro III	
البورفيريا الحادة المتقطعة (AIP)		ALA PBG	
البورفيريا الخلقية المكونة للحمر (CEP)	Uro I	Uro I	Copro I
البورفيريا الجلدية الآجلة (PCT)		Uro I	Isocopro
الكوبروبورفيريا الوراثية (HCP) {ترجمة ثانية: البورفيريا البرازية الوراثية}		ALA, PBG Copro III	Copro III
البورفيريا المبرقشة (VP)		ALA, PBG Copro III	Proto IX
البروتوبورفيريا المكونة للحمر (EPP) {ترجمة ثانية: البورفيريا البدئية المكونة للحمل}	Proto IX		Proto IX

ارجع إلى **الشكل 14.15** من أجل السبل الاستقلابية. [2]إن الارتفاع التناقضي في الكوبروبورفيرين III والبروتوبورفيرين غير مفهوم في هذا الحالة النادرة جداً.

يصعب الحصول على عينات مناسبة للتحليل، تم الآن تمييز كل جينات مسار تحليق الدم الحيوي، وقد أتاح ذلك تحديد الأفراد المصابين في العائلات عن طريق الاختبارات الجنية ويعد ذلك تقدم كبير بالنظر إلى أن انتفاذ (اختراق) البورفيريا منخفض.

تكون أنماط إفراز الأيض غير طبيعية دائماً بشكل صارخ أثناء نوبة حادة أو مع مظاهر جلدية من البورفيريا، وهي تشخيص للبورفيريا المعينة. ومن الطبيعي في هذا المظهر الاستقلابي في ظل هذه الظروف استبعاد البورفيريا فعلياً. عادةً ما تظل المستقلبات غير طبيعية لفترات طويلة بعد هجوم حاد وفي بعض الأفراد لا تعود إلى طبيعتها. التشخيص ليس بهذه البساطة في المرضى الذين في حالة كمون أو الأفراد الذين لا تظهر عليهم الأعراض ولديهم تاريخ عائلي إيجابي، أما البورفيريا العصبية نادراً ما تظهر قبل البلوغ، ولا يمكن تشخيصها بسهولة بعد انقطاع الطمث لأن إفراز البورفيرين قد يكون طبيعياً، ويمكن أن توضح الاختبارات الجينية للطفرات الخاصة بالأمراض الوضع.

التدبير

بالنسبة للمرضى المعرضين لنوبات عصبية، تشمل التدبير العامة تجنب أي عوامل معروفة تسبب البروفيريا الحادة. أما التدابير المحددة تشمل تسريب الغلوكوز وريدياً، حيث أنه يوفر 5000 كيلو جوال يومياً تمكن الجسم في بعض الحالات من إنهاء الهجمات الحادة عن طريق تقليل نشاط حمض ألفا_أمينو ليفولونيك سينثيتاز δ-aminolaevulinic acid synthetase (ALA) مما يؤدي إلى تقليل تصنيع البورفيرين والـ(ALA). في الآونة الأخيرة، ثبت أن إعطاء الهيم (بأشكال مختلفة مثل الهيماتين أو الهيم أرجينات) يقلل من معدل إفراز المستقلبات ويخفف الألم ويسرع الشفاء.

تستجيب الهجمات الدورية الحادة عند النساء أحياناً بتثبيط الدورة الشهرية باستخدام نظائر الهرمون الذي تطلقه الغدد التناسلية. وفي حالات نادرة من نوبات طويلة متكررة أو هجمات مستعصية على العلاج تكون زراعة الكبد فعالة. هناك عدد قليل من التدابير المحددة أو الفعالة لعلاج المظاهر الحساسة للضوء، الهدف الأساسي هو تجنب التعرض لأشعة الشمس وصدمات الجلد، كريمات الشمس الواقية التي تحتوي على الزنك أو أكسيد التيتانيوم هي أكثر المنتجات فعالية، حسنت الكريمات الجديدة عديمة اللون التي تحتوي على تركيبات الجسيمات النانوية من استجابة المريض، يجد مرضى بورفيريا الكريات الحمر فعالية عند استخدام البيتا كاروتين، كما ثبت أن أفاميلانوتيد Afamelanotide، وهو نظير اصطناعي لهرمون تحفيز الخلايا الصباغية (αMSH) ، يوفر

الحماية في بروتوبورفيريا الكريات الحمر، وينتظر التصريح في العديد من البلدان. في البورفيريا الجلدية المتأخرة، يمكن أن تؤدي دورة علاجية وريدية لإزالة الحديد إلى هجوع سريري وكيميائي حيوي طويل الأمد.

خصوصاً عند تحديد بعض المؤهبات وتشمل المحفزات البيئية تشمل الكحول وتراكم الحديد والاستروجين الخارجي والتعرض لمختلف المواد الكيميائية، ترتبط العديد من الحالات بعدوى التهاب الكبد C ويجب دائماً فحص ذلك عند ظهور أعراض.

الصفات السريرية

تنقسم السمات السريرية للبورفيريا إلى فئتين كبيرتين:

الحساسية الضوئية والمتلازمة العصبية الحشوية الحادة. تظهر عيوب الإنزيم المسؤولة عن الأمراض في **الشكل 14.15**، المظاهر الجلدية الحساسة للضوء، التي تعزى إلى الإنتاج الزائد وتراكم البورفيرينات في الجلد، تسبب الألم والحمامي والفقاعات وتآكل الجلد والشعرانية وفرط التصبغ، وتحدث في الغالب في مناطق الجلد المعرضة لأشعة الشمس. يصبح الجلد أيضاً حساساً للضرر الناجم عن الحد الأدنى من الصدمات. النمط الآخر للعرض هو متلازمة عصبية حادة، يظهر هذا دائماً بألم حاد في البطن جنبا إلى جنب مع صفات الخلل الوظيفي اللاإرادي، مثل تسرع القلب وارتفاع ضغط الدم والإمساك. المظاهر العصبية والنفسية، نقص صوديوم الدم بسبب الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإبالة، وقد يحدث أيضاً الاعتلال العصبي الحاد. الاعتلال العصبي هو في الغالب حركي وقد يتطور، في الحالات الشديدة، إلى فشل في الجهاز التنفسي. لا يوجد تفسير مثبت للطبيعة العرضية للهجمات في البورفيريا، والتي يمكن أن تنتكس وتتحول أو تتبع مسارا طويلاً ومتواصلاً. في بعض الأحيان يمكن تحديد محفزات محددة: مثل الكحول أو الصيام أو الأدوية مثل مضادات الاختلاج والسلفوناميدات والإستروجين والبروجسترون وتعد حبوب منع الحمل عن طريق الفم هي عاملاً مسرعاً شائعاً.

الاستقصاءات

يعتمد تشخيص البورفيريا وتصنيفها في الأشكال المختلفة تقليديا على قياسات البورفيرينات وسلائف البورفيرين الموجودة في الدم والبول والبراز (**الإطار 14.31**). يكون التشخيص واضحا عندما تكون المستقلبات مرتفعة بشكل كبير، ولكن هذا ليس هو الحال دائما في الأفراد الذين لا تظهر عليهم أعراض والذين قد يكون لديهم تحاليل بورفيرين طبيعية. في الآونة الأخيرة، قدم قياس الإنزيمات التي تعاني من نقص في البورفيريات المختلفة مزيداً من المعلومات التشخيصية. كمثل قياس نشاط ديميناز البورفوبيلينوجين في خلايا الدم الحمراء لتشخيص البورفيريا المتقطعة الحادة. ومع ذلك، غالباً ما يكون هناك تداخل كبير بين أنشطة الإنزيم في الأشخاص المصابين والطبيعيين. علاوة على ذلك، تحدث بعض الإنزيمات في الميتوكوندريا، والتي هي أكثر من ذلك خاصة إذا تم تقليل التعرض للمحرضات المحددة، مثل الكحول أو الإستروجين. بدلاً من ذلك، فإن الدورة المطولة من العلاج بجرعة منخفضة من الكلوروكين فعالة.

معلومات إضافية

مقالات صحفية

Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia. Eur J Endocrinol 2014; 170:G1–G47.

Walsh S, Unwin R. Renal tubular disorders. Clin Med 2012; 12(5):476–479.

المواقع الإلكترونية

emedicine.medscape.com The Nephrology link on this site contains a useful compendium of articles.

lipidsonline.org Summarises management strategies for dyslipidaemia.

ncbi.nlm.nih.gov The link to OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) provides updated information on the genetic basis of metabolic disorders.

porphyria-europe.com and drugs-porphyria.org Excellent resources on drug safety in porphyria.

B Conway
PJ Phelan
GD Stewart

15

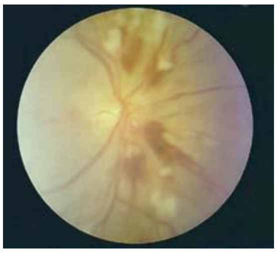
طِبُّ الكلى والمسالك البولية

الفحص السريري للكلى والمسالك البولية 620
التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 622
الاستقصاءات في أمراض وإصابات السبيل البولي 626
معدل الرشح الكبي 626
استقصاءات البول 628
الاختبارات الدموية 629
الأشعة 630
خزعة الكلية 634
التظاهرات العرضية في الكلى وأمراض المسالك البولية 634
قلة البول/انقطاع البول 634
البيلة الدموية 635
البيلة البروتينية 637
الوذمة 641
ارتفاع التوتر الشرياني 643
ألم الخاصرة 643
عسرة التبول 643
زيادة عدد مرات التبول 643
البوال 643
التبول الليلي 644
سلس البول 644
أمراض الكبيبات الكلوية 644
التهاب الكبيبات الكلوية 644
المرض الأنبوبي الخلالي 653
أمراض الكلى الوراثية 656
الأمراض الكبيبية الوراثية 656
الأمراض الأنبوبية الخلالية الموروثة 658
عيوب وظيفة الأنبوب المعزولة 659
أمراض الكلية الكيسية 659
الأمراض الوعائية الكلوية 662
تضيق الشريان الكلوي 662
نقص التروية الكلوية الحاد 664
أمراض الأوعية الصغيرة داخل الكلية 665
الأذية الكلوية في سياق الحالات الجهازية 667
الأذيَّة الكلويَّة الحادَّة 670
المرض الكلوي المزمن 677
العلاجات البديلة للكلية 687
العلاج المُحافظ 688
غسيل الكلية (عن طريق الدم) 688
ترشيح الدم 692
الدَّيال الصِّفاقي 693
زَرع الكُليَة 693
المرض الكلوي في الحمل 695
المرض الكلوي في المراهقة 695
الأدوية والكلية 695
المرض الكلوي الناجم عن الأدوية 695
كتابة الوصفات الطبية في المرض الكلوي 697
إنتانات السبيل البولي 697
التحصي البولي 706
أمراض الجهاز الجامع والحالبين 710
التشوهات الخلقية 710
أورام الكلية والسبيل البولي 711
السَّلس البوليّ 714
أمراض البروستات 716
أورام الخصية 720
اضطراب الانتصاب 721
مزيد من المعلومات 722

الفحص السريري للكلى والمسالك البولية

العديد من أمراض الكلى والمسالك البولية صامتة سريرياً، على الأقل في المراحل المبكرة. وفقاً لذلك، من الشائع اكتشاف هذه الحالات أولاً عن طريق اختبارات الدم الروتينية أو اختبار البول. ومع ذلك يمكن الكشف عن العديد من التشوهات المهمة في الفحص البدني، يتم تلخيصها أدناه.

5 تنظير قاع العين



▲ تغيرات ارتفاع ضغط الدم.

4 الضغط الوداجي الوريدي

مرتفع في الحمل الزائد للسوائل.

3 الضغط الدموي

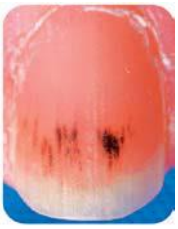
غالباً ما يكون مرتفعاً.

2 الجلد

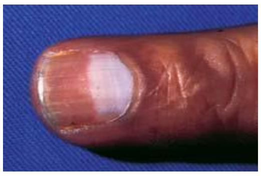
البشرة الصفراء، الكدمات، تسحج الحكة*

انخفاض تورم الجلد في نضوب السوائل.

1 اليدين



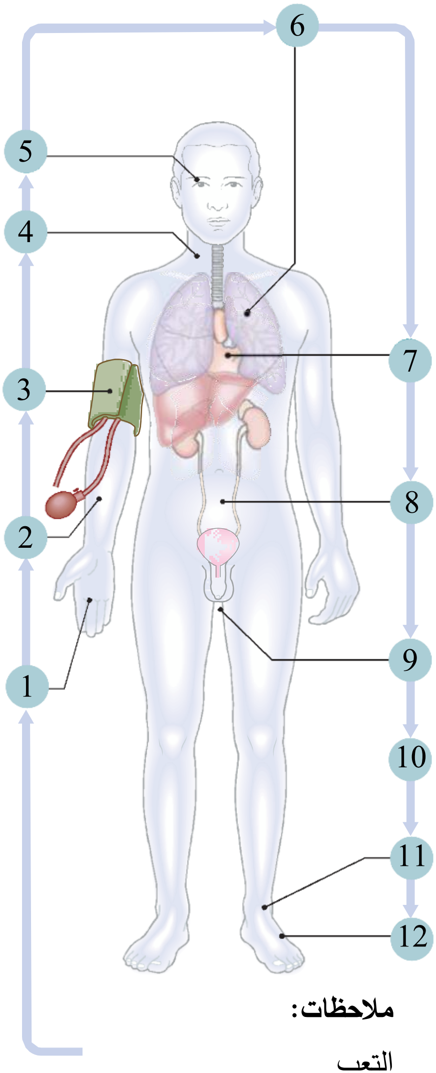
▲ نزيف متشقق



▲ تصبغ الأظافر (الخط البني)

6 الرئتين

الحمل الزائد للسوائل.



ملاحظات:

التعب

زدياد معدل التنفس والعمق في الأحماض الاستقلابي

شحوب

سمات أمراض الكلى المزمنة المتقدمة

(انظر إلى الشكل 15.22)

7 القلب

أصوات القلب الإضافية في الحمل الزائد للسوائل.

احتكاك التامور.

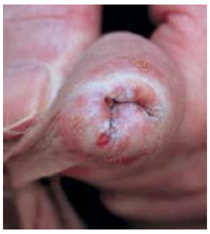
8 البطن

الكتلة الكلوية أو غيرها من الشرايين الشريانية في أمراض الأوعية الدموية الكلوية

فحص المستقيم / البروستات.

9 الأعضاء التناسلية

تورمات كيس السفن



▲ تضيق الفوهة

10 الوذمة العجزية

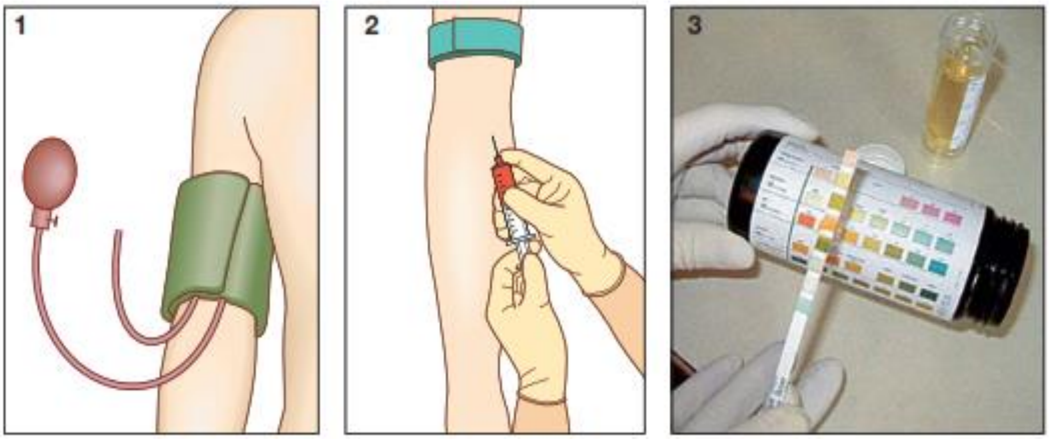
11 وذمات الكاحل

12 اعتلال الأعصاب المحيطية

13 تحليل البول للدم والبروتين

14 مجهر البول

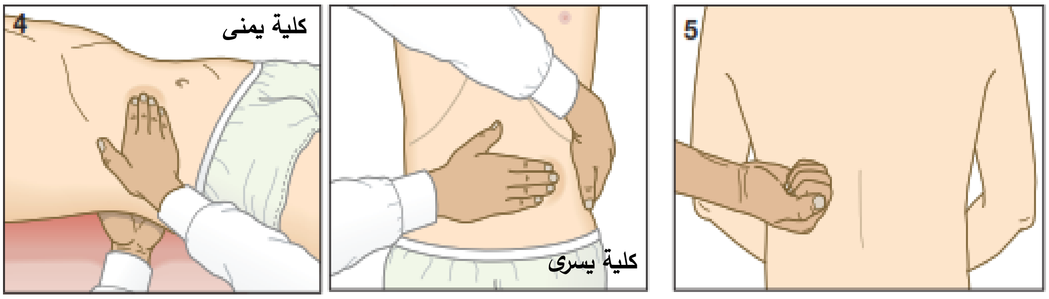
انظر الشكل. 15.3



تحليل البول لقياس البروتين والدم والنتريت والكريات البيض.

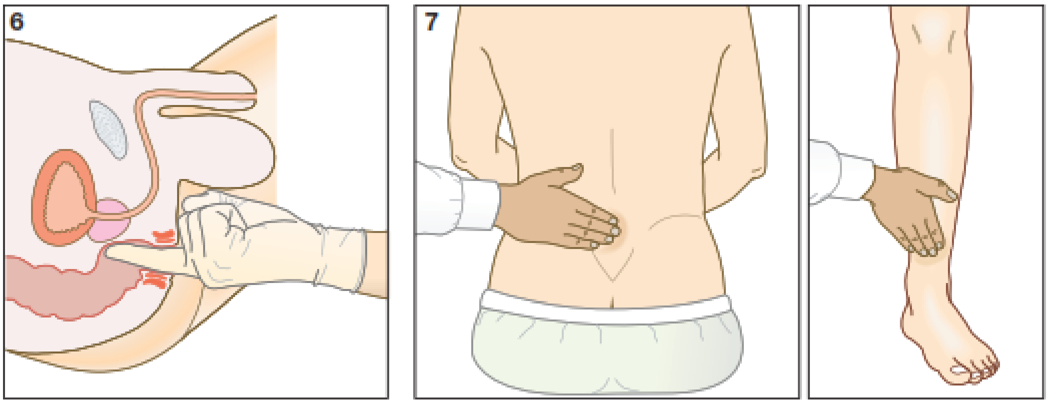
تحليل الدم لقياس المستويات غير الطبيعية من الكرياتينين والكهارل.

قياسات ضغط الدم



قرع الزاوية الكلوية لتحري المضض.

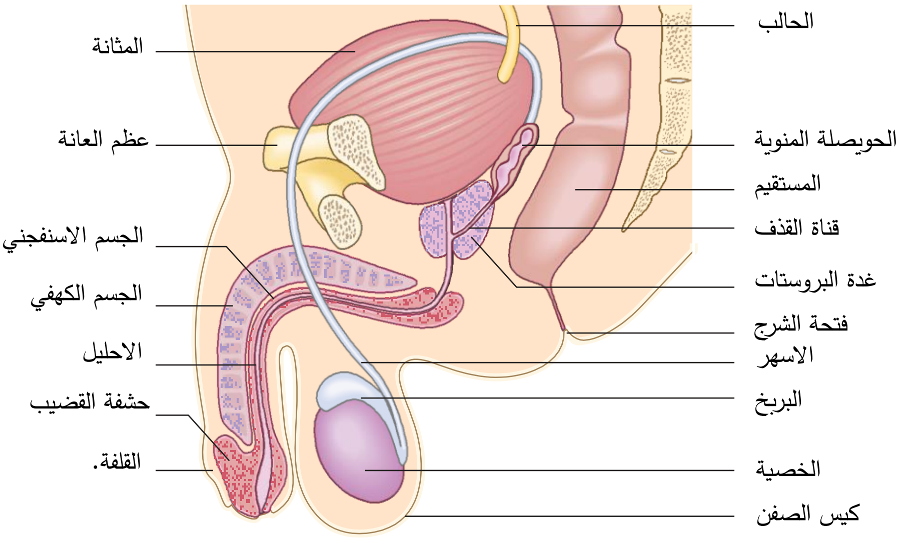
فحص البطن للكلى المجسوسة.



فحص العجز والكاحلين لتحري الوذمات.

المس الشرجي لتحري تضخم البروستات.

تقنيات الفحص السريري لتقييم التشوهات البولية والكلوية nset (Dipstick): From Pitkin J, Peattie AB, Magowan BA. Obstetrics and gynaecology: An Iilustrated colour text. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2003.



شكل يوضح المسالك البول السفلية لذكر التي توضح علاقة المثانة مع الاحليل والاسهر والخصيتين.

يصف هذا الفصل اضطرابات الكلى والمسالك البولية التي تصادَف عادةً في الممارسة الروتينية، فضلاً عن إعطاء لمحة عامة عن مجال متخصص للغاية من العلاج وهو الاستبدال الكلوي. تم وصف اضطرابات الوظيفة الأنبوبية الكلوية، والتي قد تسبب تغيرات في توازن الكهارل والحمض القاعدي في الفصل 14.

التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

الكلى

تلعب الكلى دوراً مركزياً في إفراز العديد من نواتج الاستقلاب، بما في ذلك الأمونيا واليوريا من البروتين والكرياتينين من العضلات وحمض اليوريك من الأحماض النووية والأدوية والسموم، حيث تحقق ذلك عن طريق صنع كميات كبيرة من الترشيح الفائق للبلازما (120 مل/دقيقة، 170 لتر/24 ساعة) في الكبيبة، وإعادة امتصاص مكونات هذا الترشيح الفائق بشكل انتقائي عند نقاط على طول النيفرون.

يتم التحكم في معدلات الترشيح وإعادة الامتصاص بواسطة العديد من الإشارات الهرمونية والديناميكية الدموية لتنظيم توازن السوائل والكهارل وضغط الدم والحمض القاعدي واستتباب فوسفات الكالسيوم، بالإضافة إلى ذلك، تقوم الكلى بتنشيط فيتامين د والتحكم في تكوين خلايا الدم الحمراء عن طريق إنتاج الإرثروبويتين، إن استراتيجيات استبدال كل وظيفة من هذه الوظائف المهمة مطلوبة عند تدبير المرضى الذين يعانون من الفشل الكلوي.

يبلغ طول كل كلية حوالي 11–14 سم في البالغين الأصحاء؛ تقع خلف الصفاق على جانبي الشريان الأبهر البطني والوريد الأجوف السفلي بين الفقرات الصدرية 12 والقطنية 3 (الشكل. A15.1)، عادة ما تكون الكلية السليمة أقل ببضعة سنتيمترات لأن الكبد يقع فوقها، ترتفع كلتا الكليتين وتنخفض عدة سنتيمرات مع التنفس.

تروية الكلى غزيرة وتتلقى ما يقارب من 20–25 ٪ من النتاج القلبي من خلال الشرايين الكلوية، والتي تنشأ من الشريان الأورطي البطني. تمر الشرايين الكلوية بالعديد من التقسيمات الفرعية مختلفة داخل الكلى، وتشكل في النهاية شرايين بين الفصوص تمر عبر القشرة الكلوية تؤدي هذه في النهاية إلى ظهور الشرايين الكبيبية الواردة التي تزود الكبيبات، أما الشريان الصادر الذي يخرج من الكبيبة يزود النفرون القاصي واللب عبر الدوران البابي (الشكل B15.1).

يعكس هذا الترتيب غير المعتاد لسريرين شعريين متسلسلين دور الشرايين الواردة والصادرة في التنظيم الذاتي للترشيح الكبيبي.

النفرون

تحتوي كل كلية على ما يقرب من 1 مليون وحدة وظيفية فردية، تسمى النيفرون. يتكون كل نيفرون من الكبيبة، المسؤولة عن الترشيح الفائق للدم، ونبيب كلوي قريب، وحلقة من هنلي، ونبيب كلوي بعيد وقناة تجميع، وهي مسؤولة معاً عن إعادة الامتصاص الانتقائي للماء والإلكتروليتات التي تم ترشيحها في الكبيبة (انظر **الشكل. 14.2**، و**الشكل. 15.1 ب**). في ظل الظروف العادية، يتم إعادة امتصاص أكثر من 99 ٪ من 170 لتراً من الترشيح الكبيبي الذي يتم إنتاجه كل يوم في الأنابيب. يمر الباقي عبر قنوات تجميع النيفرون المتعددة ويصب في الحوض الكلوي والحالب.

الكبيبة

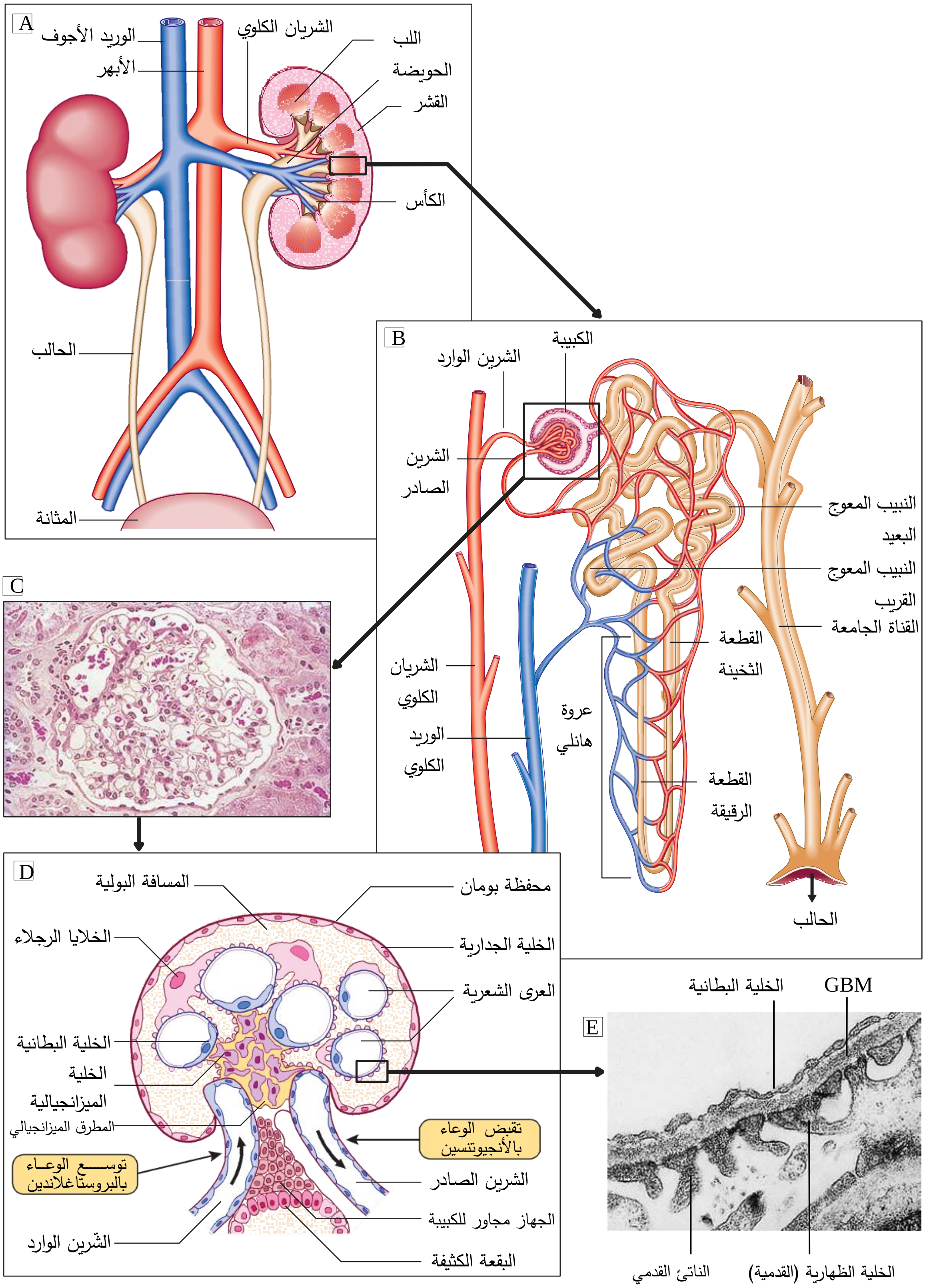
تتكون الكبيبة من حلقة مغلقة من الشعيرات الدموية التي يغذيها شريان وارد ويتم تصريفها بواسطة شريان صادر. محاطة بمحفظة من النبيبات القريبة تسمى محفظة بومان، والتي تتكون من الخلايا الظهارية. تحتوي الخلايا البطانية الشعرية الكبيبية على مسام (فينيستراي)، والتي من خلالها يمكن للجزيئات أن تمر للوصول إلى الغشاء القاعدي الكبيبي الأساسي (GMB)، والذي يتكون من اندماج الأغشية القاعدية للخلايا البطانية الظهارية والأوعية الدموية الأنبوبية (**الشكل. 15.1 C** و **D**). الخلايا الظهارية الكبيبية (الخلايا الرجلاء) لديها العديد من الاستطالات الطويلة التي تتشابك مع تلك الخلايا الظهارية المجاورة، وبالتالي الحفاظ على حاجز انتقائي للترشيح (**الشكل. 15.1 E**).

تقع خلايا المسراق في المنطقة الوسطى من الكبيبة ولها خصائص مقلصة مماثلة لتلك الموجودة في خلايا العضلات الملساء الوعائية وتلعب دورا في تنظيم معدل الترشيح الكبيبي. في الحالة الطبيعية، تكون الكبيبة غير مرشحة للبروتينات بحجم الألبومين (67 كيلو دالتون) أو أكبر، بينما يتم ترشيح البروتينات التي تبلغ 20 كيلو دالتون أو أصغر بحرية، إن قدرة الجزيئات التي تتراوح بين 20 و 67 كيلو دالتون على المرور عبر (GMB) متغيرة وتعتمد على الحجم (يتم تصفية الجزيئات الأصغر بسهولة أكبر) والشحنة (يتم ترشيح الجزيئات موجبة الشحنة بسهولة أكبر) ، يتم ترشيح القليل جداً من الدهون بواسطة الكبيبة.

عادة ما يتم الحفاظ على ضغط الترشيح عند الكبيبة عند مستوى ثابت بعملية تعرف باسم التنظيم الذاتي، في مواجهة الاختلافات الواسعة في ضغط الدم الجهازي والناتج القلبي، عن طريق التغيرات في توتر العضلات داخل الشرايين الواردة والصادرة والخلايا المسراق. يؤدي انخفاض ضغط التروية الكلوية إلى زيادة الإنتاج المحلي للبروستاغلاندين الذي يتوسط توسع الأوعية في الشرايين الواردة، وبالتالي زيادة الضغط داخل الكبيبة (**الشكل. 15.1 D**)، بالإضافة إلى ذلك، يتم إطلاق الرينين بواسطة خلايا عضلية ملساء متخصصة في الجهاز المجاور للكبيبات استجابة لضغط التروية المنخفض، تحفيز الأعصاب الودية أو انخفاض تركيز الصوديوم للسوائل في النبيب الملتوي البعيد في البقعة الكثيفة.

الرينين يشطر الأنجيوتنسين لإطلاق الأنجيوتنسين 1 الذي يتحول بدورة إلى انجيوتنسين 2 بواسطة (ACE)، هذا يعيد ضغط التروية الكبيبي على المدى القصير عن طريق تضيق الشرايين الصادرة داخل الكلى لرفع الضغط داخل الكبيبات بشكل انتقائي (**الشكل. 15.1 D**)، وعن طريق إحداث تضيق الأوعية الجهازية لزيادة ضغط الدم وبالتالي ضغط التروية الكلوية.

على المدى الطويل، يزيد الأنجيوتنسين الثاني من حجم البلازما عن طريق تحفيز إفراز الألدوستيرون، مما يعزز إعادة امتصاص الصوديوم بواسطة الأنابيب الكلوية (انظر **الشكل. 18.18**)، قد يؤدي استهلاك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية ومثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين في سياق استنفاد الحجم إلى إضعاف قدرة الكلى على الحفاظ على الترشيح الكبيبي وتفاقم الفشل الكلوي (انظر **الشكل. 15.19**).


A
الوريد الأجوف
الأبهر
الشريان الكلوي
اللب
الحويضة
القشر
الكأس
الحالب
المثانة
B
الكبيبة
الشرين الوارد
الشرين
الصادر
النبيب المعوج
البعيد
النبيب المعوج
القريب
القناة الجامعة
القطعة
الثخينة
الشريان
الكلوي
عروة
هانلي
الوريد
الكلوي
القطعة
الرقيقة
الحالب
C
D
المسافة البولية
محفظة بومان
الخلايا الرجلاء
الخلية الجدارية
العرى الشعرية
الخلية البطانية
الخلية
الميزانجيالية
المطرق الميزانجيالي
تقبض الوعاء
بالأنجيوتنسين
توسع الوعاء
بالبروستاغلاندين
الشرين الصادر
الجهاز مجاور للكبيبة
الشّرين الوارد
البقعة الكثيفة
E
الخلية البطانية
GBM
الناتئ القدمي
الخلية الظهارية (القدمية)

الشكل 15.1 التشريح الوظيفي للكلية. *A*. العلاقات التشريحية للكلية. *B*. نيفرون واحد. للاطلاع على وظائف القطاعات المختلفة، انظر **الشكلين 14.2** و**14.3**. *C*. النسيج في الكبيبة العادية. *D*. مقطع عرضي تخطيطي للكبيبة، يظهر خمس عرى شعرية، لتوضيح البنية وإظهار أنواع الخلايا. *E*. صورة مجهرية إلكترونية لحاجز الترشيح.

(GBM = glomerular basement membrane) (C) Courtesy of Dr J.G. Simpson, Aberdeen Royal Infirmary.

الأنابيب الكلوية، حلقة هنلي وجمع القنوات

النبيبات الكلوية القريبة وحلقة هنلي والنبيبات الكلوية البعيدة وقنوات التجميع مسؤولة عن إعادة امتصاص الماء الإلكتروليتات والمواد المذابة الأخرى، بالإضافة إلى تنظيم التوازن الحمضي القاعدي، كما هو موضح بالتفصيل في الفصل 14وفي الشكل 14.3.

كما أنها تلعب دوراً رئيسياً في تنظيم توازن الكالسيوم عن طريق تحويل 25–هيدروكسي فيتامين د إلى المستقلب النشط 25،1–ثنائي هيدروكسي فيتامين د. فشل هذه العملية يساهم في التسبب في نقص كالسيوم الدم وأمراض العظام التي تحدث في أمراض الكلى المزمنة (CKD). الخلايا الشبيهة بالخلايا الليفية التي تقع في القسم الخلالي للقشرة الكلوية هي المسؤولة عن إنتاج الإريثروبويتين، والذي بدوره مطلوب لإنتاج خلايا الدم الحمراء. يتم تنظيم تخليق إرثروبويتين عن طريق تواتر الأكسجين؛ فقر الدم ونقص الأكسجة يزيدان الإنتاج، في حين أن كثرة الحمر وفرط التأكسج يمنعانه. يلعب فشل إنتاج الإرثروبيوتين دوراً هاماً في إمراضية فقر الدم في الداء الكلوي المزمن.

الحالبان والمثانة

يصرّف الحالبان البول من الحويضة الكلوية (الشكل 15.1A) ويوصلانه إلى المثانة التي هي عضو عضلي يقع في الجزء الأمامي من القسم السفلي من الحوض خلف عظم العانة مباشرةً. وظيفة المثانة هي تخزين البول ثم تحريره أثناء التبول. المثانة غنية بالأعصاب. تقوم الأعصاب الودية التي تنشأ من T10 – L2 بنقل الإشارة عبر العقد الحوضية لتسبب استرخاء العضلة النافصة وتقلص عنق المثانة (كلاهما عن طريق مستقبلات ألفا الأدرينالية)، وبالتالي منع خروج البول من المثانة. يتم تعصيب عضلة المصرّة البولية البعيدة بواسطة الألياف الحركية الجسدية من الشُّدف العجزية 2S–4، والتي تصل إلى عضلة المعصِرة إما عن طريق الضفيرة الحوضية أو عبر الأعصاب الفرجية. تنتقل النبضات الحسية الواردة إلى القشرة الدماغية، حيث يتم تثبيط التبوّل، بواسطة تعزيز تقلص المعصّرة ومنع انقباض العضلة النافصة، حتى يكون ذلك مناسباً. على العكس من ذلك، فإن الأعصاب نظيرة الودية الناشئة من S2,4 تحفز تقلص العضلة النافصة، مما يعزز التبول.

تحتوي دورة التبول على طور تخزين (ملء) وطور إفراغ (تبول). أثناء مرحلة الملء، تسمح المطاوعة العالية للعضلة النافصة للمثانة بالامتلاء بثبات دون ارتفاع في الضغط داخل المثانة. مع زيادة حجم المثانة، تسبب مستقبلات التمدد في جدارها ارتخاء انعكاسي للمثانة وزيادة تقلص العضلة العاصرة. يبدأ فعل التبول أولاً بشكل إرادي ثم عن طريق منعكس الارتخاء لقاع الحوض وآلية العضلة العاصرة البعيدة، متبوعًا بمنعكس انقباضي للعضلة العاصرة. يتم تنسيق هذه الأحداث من قبل مركز التبول الجسري. يظل الضغط داخل المثانة أكبر من ضغط الإحليل حتى تفرغ المثانة.

غدة البروستات

تقع غدة البروستات عند قاعدة المثانة محيطةً بالإحليل القريب. تنتج الغدد خارجية الإفراز ضمن البروستات سائلاً يشكل حوالي 20% من حجم السائل المنوي المقذوف وهو غنيٌّ بالزنك والإنزيمات الحالة للبروتين. يتكوّن ما تبقى من السائل المنوي ضمن الحويصلات المنوية وغدد بصلة الإحليل بالإضافة إلى الحيوانات المنوية التي تنشأ من الخصيتين. تلعب الألياف العضلية الملساء ضمن البروستات والتي تكون تحت السيطرة الودية دوراً في التحكم بتدفق البول عبر الإحليل البصلي وتتقلص أيضاً أثناء هزّة الجِماع لتحرّك السائل المنوي عبر الأقنية الدافقة إلى الإحليل البصلي (الإطلاق). يؤدي أيضاً تقلص العضلة البصلية الكهفية (عن طريق منعكس عضلي شوكي) إلى قذف المني خارج الإحليل.

القضيب

يتم التحكم بتدفق الدم في الجسم الكهفي للقضيب من قبل أعصاب ودية من الضفيرة الصدرية القطنية والتي تحافظ على تقلص العضلة الملساء. استجابةً للإشارات الواردة من حشفة القضيب والمراكز الأعلى، تعمل الأعصاب الودية الحشويّة في الحوض على استرخاء العضلات الملساء الكهفيّة عبر

النواقل العصبيّة مثل أكسيد النيتريك والأستيل كولين وعديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) والبروستاسكلين، مع ما يترتب على ذلك من توسع في الفراغ الجَوْبي. في الوقت نفسه، يتم ضغط وُرَيدات التصريف، مما يؤدي إلى حبس الدم في الفراغ الجوبي مع ما يترتب على ذلك من ارتفاع في الضغط وانتصاب (انتفاخ) القضيب.

الاستقصاءات في أمراض وإصابات السبيل البولي

معدل الرشح الكبي

معدل الرشح الكبي هو مجموع معدلات الرشح المستدقّ من البلازما داخل مسافة بومان في كل نفرون وهو مقياس للوظيفة الإفرازية الكلوية. يتناسب مع مساحة الجسم وعادةً ما يتم التعبير عن القيمة المرجعية له بعد التصحيح وفقاً لمساحة سطح الجسم بـ120+_25 مل/دقيقة/1.73متر مربع. يمكن قياس معدل الرشح الكبي مباشرة عن طريق الحقن وقياس تصفية المركبات، مثل الإينولين وثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك الموسوم إشعاعياً (EDTA)، التي يتم ترشيحها بالكامل في الكبيبات ولا يتم إفرازها أو إعادة امتصاصها من قبل النبيبات الكلوية (**الإطار 15.1**).

لا يتم إجراء هذه الطريقة بشكل روتيني ويتم الاحتفاظ بها عادة لظروف خاصة مثل تقييم الوظيفة الكلوية لدى المتبرّعين بكلية حيّة. بدلاً من ذلك يتم تقييم معدل الرشح الكبي عادة بشكل غير مباشر في الممارسة السريرية عن طريق قياس المستويات المصلية للمركبات المنتَجة داخلياً التي يتم إفرازها عبر الكلية. الأكثر استخداماً هو كرياتينين المصل الذي تنتجه العضلات بمعدل ثابت والذي يتم ترشيحه بالكامل تقريباً في الكبيبات ولا يُعاد امتصاصه.

15.1 كيف يتم تقدير معدل الرشح الكبي GFR

قياس GFR

- القياس المباشر باستخدام ثنائي أمين الإيثيلين رباعي حمض الأسيتيك (EDTA) أو الإينولين.
- تصفية الكرياتينين:

الإفراز الأنبوبي الصغير للكرياتينين يؤدي إلى المبالغة في معدل الرشح الكبي عندما تكون الوظيفة الكلوية ضعيفة، وقد يتأثر بالأدوية مثل تريمثوبريم وسيميتيدين.

يحتاج إلى جمع عينات بول 24 ساعة (متعب وغير جدير بالثقة).

تصفية الكرياتينين(مل/دقيقة)=[تركيز كرياتينين البول(ميكرومول/لتر) × الحجم(مل)]÷[تركيز كرياتينين البلازما(ميكرومول/لتر) × الزمن(دقيقة)].

تقدير معدل الرشح الكبي مع المعادلات

- معادلة دراسة تعديل النظام الغذائي في أمراض الكلى (MDRD) (انظر www.renal.org/eGFR):

يتطلب معرفة العمر والجنس فقط، لذلك يمكن أن تتم كتابة تقريره تلقائياً من قبل المختبرات من أجل القيود انظر الإطار 15.2

معدل الرشح الكبي المقدّر= 175*× (كرياتينين في ميكرومول/لتر/88.4)$^{-1.154}$ ×(العمر بالسنوات)$^{-0.203}$×(0.742 إذا كانت أنثى) ×(1.21 إذا كان أسوداً).

- معادلة التعاون الوبائي لأمراض الكلى المزمنة (CKD-EPI):

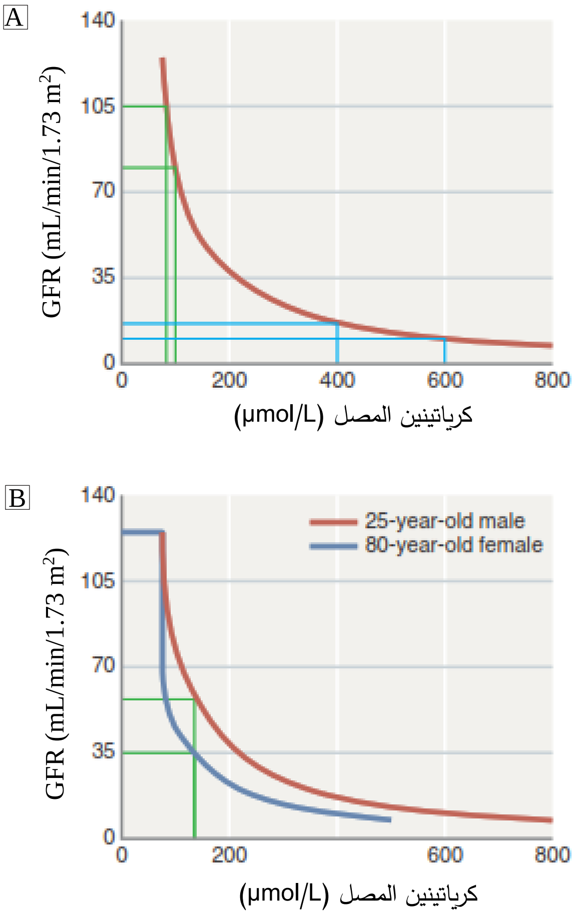
تقدر بشكل أكثر دقة معدل GFR الفعلي من MDRD eGFR في أولئك الذين لديهم وظيفة كلوية محفوظة نسبيًا.

$$eGFR=141\times\min(SCr/\kappa,1)^{\alpha}\times\max(SCr/\kappa,1)^{-1.209}\times0.993^{age}\times1.018(\text{if female})\times1.159(\text{if black})$$

Where SCr = serum creatinine in µmol/L
κ = 61.9 if female and 79.6 if male
α = − 0.329 if female and − 0.411 if male
min = whichever is the minimum of serum creatinine/κ
max = whichever is the maximum of serum creatinine/κ

- لا تؤدي المعادلات أداءً جيدًا في الظروف غير العادية، كما في حال كتلة الجسم (العضلات) الكبيرة أو في المرضى الذين يعانون من حالات مرضية حادة (انظر الإطار 15.2).

* يتم استخدام عامل تصحيح قدره 175 للتخفيف بالنظائر المشعة لقياس الطيف الكتلي الذي يمكن تتبعه لقياسات الكرياتينين. لتحويل الكرياتينين من mg / dL إلى µmol / L ، اضرب في 88.4.



الشكل 15.2 كرياتينين المصل ومعدل الرشح الكبي *(GFR)*.

A. العلاقة بين كرياتينين المصل و *GFR* المقدر (*eGFR*) غير خطية، يمكن أن تشير الزيادات الصغيرة فوق المعدل الطبيعي (على سبيل المثال 80–100 ميكرولتر/لتر؛ الخطوط الخضراء) إلى انخفاض كبير في وظائف الكلى (على سبيل المثال 105–80 مل/ دقيقة/ 1.73 م^2؛ على العكس، في النطاق العالي، التغيرات الكبيرة في الكرياتينين (على سبيل المثال 400–600 ميكرولتر/لتر، خطوط زرقاء) يمكن أن تحدث مع انخفاض طفيف فقط في وظائف الكلى (على سبيل المثال 20–15مل/دقيقة/1.73م^2).

B. يعتمد الكرياتينين على كتلة العضلات؛ وبالتالي قد تعكس قيمة الكرياتينين نفسها بشكل كبير مستويات مختلفة من وظائف الكلى حسب العمر والجنس للفرد. لتحويل الكرياتينين من (ملغرام/ ديسيلتر) إلى (ميكرومول / لتر)، يجب ضربه ب 88.4.

على الرغم من أن الكرياتينين يتم إفرازه لدرجة صغيرة عن طريق النبيب القريب، إلا أن هذا عادة ما يكون مهمًا فقط لتقدير معدل الترشيح الكبيبي في حالات الاعتلال الكلوي الشديد، حيث يمثل نسبة أكبر من الكرياتينين المفرز. وفقًا لذلك، شريطة أن تظل كتلة العضلات ثابتة، فإن التغيرات في تراكيز الكرياتينين في المصل تعكس عن كثب التغيرات في معدل الرشح الكبي. العلاقة بين كرياتينين المصل ومعدل الرشح الكبي ليست خطية، ومع ذلك فإن الارتفاع البسيط في كرياتينين المصل فوق المعدل الطبيعي قد يعكس انخفاضاً مهماً في معدل الرشح الكبي (الشكل 15.2). لهذا السبب، تم تطوير عدة طرق لتقدير معدل الرشح الكبي من قياسات الكرياتينين في الدم (انظر الإطار 15.1) ولكن الأكثر استخدامًا هو تعديل النظام الغذائي في معادلة أمراض الكلى (MDRD). وقد أدت التقارير الروتينية من قبل المختبرات عن معدل الرشح الكبي المقدر (eGFR) إلى زيادة التعرف على الأذية الكلوية المعتدلة وشجعت على النشر المبكر للعلاجات الوقائية؛ ومع ذلك، لا تزال هناك بعض القيود (الإطاران 15.2 و15.3). على وجه الخصوص، يعتمد تعديل النظام الغذائي لأمراض الكلى MDRD على قيمة الكرياتينين في الدم وبالتالي تتأثر بشكل كبير بكتلة العضلات؛ لذلك قد يكون معدل الرشح الكبي المقدَّر eGFR مضللاً للأفراد الذين تكون كتلة عضلاتهم خارج النطاق الطبيعي بالنسبة لجنسهم وعمرهم.

قد يوفر قياس المستقلبات الداخلية الأخرى، مثل السيستئين C، تقديرًا أكثر دقة لمعدل الرشح الكبي في هذا الاختبار، ومع ذلك، ليس متاحًا على نطاق واسع في الممارسة السريرية الروتينية. أصبح إجراء القياس المباشر لتصفية الكرياتينين عن طريق جمع عينة بول 24 ساعة ونسبة مستويات كرياتينين الدم إلى إفراز الكرياتينين في البول (انظر الإطار 15.1) أقل شيوعًا نظرًا لصعوبة الحصول على عينات جمع بول 24 ساعة بشكل دقيق. قد لا يزال لها دور في تقييم وظائف الكلى في المرضى ذوي الكتلة العضلية الكبيرة، حيث يتم إجراء المعادلات المعتمدة على الكرياتينين بشكل سيء.

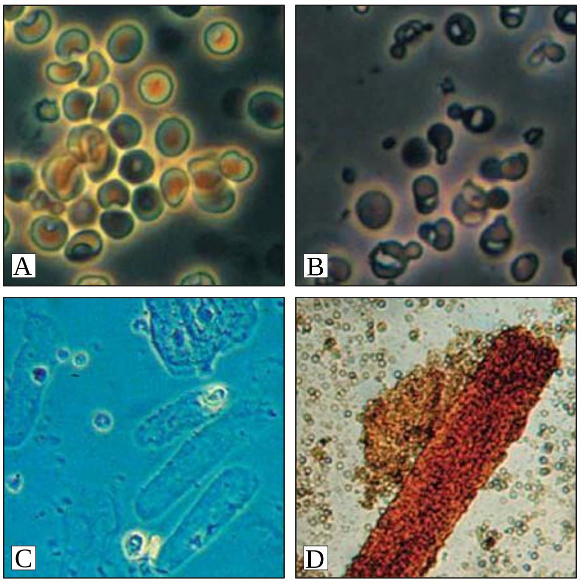
الإطار 15.2 حدود معدل الرشح الكبي المقدّر eGFR

- إنه مجرد تقدير، مع فترات ثقة واسعة (90٪ من المرضى سيحصلون على معدل الرشح الكبي في حدود 30٪ من معدل الرشح الكبي المقاس، و98٪ في نطاق 50٪).
- يعتمد على الكرياتينين في الدم، وبالتالي قد يبالغ في تقدير معدل الرشح الكبي الفعلي في المرضى الذين يعانون من انخفاض كتلة العضلات (مثل أولئك الذين يعانون من الدنف، ومبتوري الأطراف) وقد يقلل معدل الرشح الكبي الفعلي في الأفراد الذين يتناولون مكملات الكرياتين (الكرياتينين هو مستقلب الكرياتين) أو تريميثوبريم (يثبط إفراز الكرياتينين).
- يجب أن يكون مستوى الكرياتينين مستقرًا على مدار أيام، eGFR غير صالح في تقييم إصابة الكلى الحادة.
- يميل إلى التقليل من تقدير الوظيفة الطبيعية أو شبه الطبيعية، لذلك لا ينبغي المبالغة في تفسير القيم المنخفضة قليلاً.
- في كبار السن، الذين يشكلون غالبية أولئك الذين يعانون من انخفاض معدل الرشح الكبي المقدر، هناك جدل حول تصنيف الأشخاص على أنهم مصابون بمرض كلوي مزمن (الصندوق 15.3) على أساس معدل الرشح الكبي المعدل (eGFR) وحده ، لا سيما في المرحلة 3A، نظرًا لوجود أدلة قليلة على النتائج السلبية عندما يكون معدل eGFR أكبر من 45 مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع ما لم يكن هناك أيضًا بيلة بروتينية.
- لا يكون معدل eGFR صالحًا لمن هم دون سن 18 عامًا أو أثناء الحمل.
- لا يتم أخذ العِرق في الاعتبار في التقارير المخبرية الروتينية، لذلك يجب ضرب قيمة eGFR المختبرية بـ 1.21 للأشخاص السود.
- قلة من المرضى سيفهمون معدل eGFR من حيث مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع؛ لذلك قد يكون من المفيد افتراض أن معدل الرشح الكبي 100 مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع طبيعياً تقريبًا ومناقشة قيم معدل الرشح الكبي من حيث النسبة المئوية العادية، على سبيل المثال 25 مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع = 25٪ من وظيفة الكلية الطبيعية.

استقصاءات البول

يمكن أن يتم تحري وجود الدم والبروتين، السكر والكيتونات والنترات والكريات البيضاء وتقييم درجة حموضة البول والأسمولية عن طريق اختبار الشرائط(الغمائس). يشير وجود الكريات البيضاء والنترات في البول إلى وجود إنتان في السبيل البولي. يمكن أن تقدّم درجة حموضة البول معلوماتٍ تشخيصيةً في تقييم الحماض الأنبوبي الكلوي.

قد يكشف الفحص المجهري للبول (الشكل 15.3) عن كريات الدم الحمراء المشوهة، والتي تشير إلى وجود التهاب الكلية، أو عن أسطوانات الخلايا الحمراء والتي تدل على مرض في الكبيبات. تشير أسطوانات الخلايا البيضاء بشدة إلى الإصابة بالتهاب الحويضة والكلية. قد يكشف الفحص المجهري أيضًا عن وجود البكتيريا في المرضى المصابين بإنتان المسالك البولية والبلورات في المرضى الذين يعانون من مرض حصى الكلى. وتجدر الإشارة إلى أن أوكسالات الكالسيوم وبلورات اليورات يمكن أن توجد في بعض الأحيان بشكل طبيعي في بول متروك ليركز نتيجة تشكل البلورات خارج الأنابيب.



الشكل 15.3: الفحص المجهري للبول.

A. كريات دم حمراء بسبب النزف من السبيل البولي السفلي(×400).
B. كريات دم حمراء شاذة بسبب التهاب الكبيبات(×400).
C. أسطوانات هيالينية في البول الطبيعي.
D. كريات دم حمراء وأسطوانة كريات دم حمراء في التهاب كبيبات الكلى(×100).

الإطار ١٥.٣ مراحل الداء الكلوي المزمن CKD

المرحلة[1]	التعريف[2]	الوصف	الانتشار[4]	التظاهر السريري[5]
1	أذية كلوية[3] مع GFR طبيعي أو مرتفع >90	الوظيفة طبيعية	3.5%	لا عرضي
2	أذية كلوية مع GFR 60-89	داء كلوي مزمن خفيف	3,9%	لا عرضي
A3 **B3**	GFR 45-59 GFR 30-44	داء كلوي مزمن خفيف إلى معتدل داء كلوي مزمن معتدل إلى شديد	7,6% (3A و 3B معاً)	عادةً لاعرضي فقر دم لدى بعض المرضى. غالباً غير تقدمي أو يتقدم ببطء شديد
4	GFR 15-29	داء كلوي مزمن شديد	0,4%	تبدأ الأعراض عندما يصبح GFR<20. مشاكل الكهارل محتملة عندما ينخفض GFR.
5	GFR أقل من 15 أو ديال دموي	فشل كلوي	0,1%	أعراض هامة واختلاطات. يختلف بدء الديال ولكن عادة عند GFR<10.

١: تم تحديد مراحل CKD 1–5 في الأصل من قبل مبادرة نتائج جودة أمراض الكلى التابعة لمؤسسة الكلى الوطنية الأمريكية 2002. في تحديث الدلائل الموجهة لمبادرة جودة نتائج أمراض الكلى (K / DOQI) CKD لعام 2013، يوصى ب A1 وA2 وA3، إشارةً إلى وجود بيلة ألبومينية <30، 30–300 و> 300 ملغرام / 24 ساعة على الترتيب، في ضوء الأهمية الإنذارية للبيلة الألبومينية.

٢: يلزم وجود قيمتين لـ GFR تفصل بينهما 3 أشهر لتعيين المرحلة. جميع قيم GFR بوحدة مل / دقيقة / 1.73 متر مربع.

٣: الأذية الكلوية تعني: التشوهات المرضية أو علامات الأذية، بما في ذلك الشذوذات في اختبارات البول أو الدراسات الشعاعية.

٤: الانتشار العالمي لأمراض الكلى المزمنة – مراجعة منهجية وتحليل تلوي (بعدي). ٥: لمزيد من المعلومات، راجع **الفصل 15**.

يمكن إجراء جمع بول 24 ساعة لقياس إفراز المواد المذابة، مثل الكالسيوم والأكسالات واليورات، في المرضى الذين يعانون من مرض حصى الكلى المتكرر. يمكن أيضًا قياس البيلة البروتينية في عينات بول 24 ساعة ولكن عادةً ما يتم قياسها الآن بواسطة نسبة البروتين/الكرياتينين في عينات البول الفورية. الاختبارات الديناميكية الأخرى للوظيفة الأنبوبية، بما في ذلك القدرة على التركيز، والقدرة على إفراز حمل الماء والقدرة على إفراز الحمض، وحساب الكالسيوم الجزئي أو الفوسفات أو إفراز الصوديوم، هي ذات قيمة في بعض الظروف ولكن يتم إجراؤها عادة في حالات محددة للغاية.

يمكن حساب الإفراز الجزئي لهذه الأيونات بالصيغة العامة: 100 × (تركيز التحليل في البول × كرياتينين المصل) / (تركيز التحليل في المصل × الكرياتينين البولي). يمكن أن يساعد حساب الإفراز الجزئي للصوديوم (FENa) في تحديد إصابة الكلى الحادة (AKI) لتمييز نضوب الحجم وفيه تحافظ الأنابيب بشدة على الصوديوم (عادةً FENa أقل من 1.0٪)، عن النخر الأنبوبي الحاد وفيه تكون الأنابيب مصابة وأقل قدرة على الحفاظ على الصوديوم (عادةً FENa أكبر من 1.0٪). نادرًا ما يكون هذا مطلوبًا في الممارسة السريرية.

الاختبارات الدموية

أمراض الدم

إن فقر الدم سوي الصباغ سوي الكريات شائع في مرض الكلى المزمن، ويرجع ذلك جزئيًا إلى نقص الإرثروبيوتين وتثبيط نقي العظم نتيجة للسموم المحتجزة بسبب مرض الكلى المزمن. تشمل الأسباب الأخرى لفقر الدم عوز الحديد بسبب نزف المسالك البولية، وفقر الدم الانحلالي الناتج عن اضطرابات مثل المتلازمة الانحلالية اليوريميائية (HUS) وفرفرية نقص الصفيحات التخثرية (TTP). يمكن ملاحظة التشوهات الأخرى التي تعكس أسباب المرض الأساسية، مثل كثرة العدلات وارتفاع معدل ترسيب الكريات الحمراء (ESR) في

التهاب الأوعية الدموية أو تجرثم الدم، وقلة اللمفاويات وارتفاع معدل ترسيب الكريات الحمراء في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE). يمكن ملاحظة وجود خلايا حمراء مجزأة في اللطاخة الدموية وانخفاض الصفائح الدموية في حالات اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري مثل HUS / TTP وارتفاع ضغط الدم الخبيث. قد تحدث قلة الكريات الشاملة في مرض الذئبة الحمامية الجهازية أو تثبيط نقي العظم بسبب ورم نقوي.

الكيمياء الحيوية

القيم غير الطبيعية في الكيمياء الحيوية الروتينية شائعة في أمراض الكلى. قد ترتفع مستويات الكرياتينين في الدم، مما يعكس انخفاض معدل الرشح الكبي (انظر أعلاه)، وكذلك البوتاسيوم في الدم. غالبًا ما تزداد مستويات البولة في مصل الدم في أمراض الكلى، لكن هذا التحليل له قيمة محدودة كمقياس لـ GFR نظرًا لأن مستويات البولة تزيد مع تناول البروتين، وبعد النزف المعدي المعوي وفي حالات التقويض. على العكس من ذلك، قد تنخفض مستويات البولة في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة أو فقدان الشهية وفي المرضى الذين يعانون من سوء التغذية، بغض النظر عن التغيرات في الوظيفة الكلوية.

في حال عدم وجود الأسباب الأخرى المذكورة أعلاه، فإن ارتفاع نسبة البولة/الكرياتينين تدل على نضوب الحجم والقصور ما قبل الكلوي.

يميل الكالسيوم في الدم إلى الانخفاض بينما ترتفع الفوسفات في CKD، بالاقتران مع ارتفاع مستويات هرمون جارات الدرق (PTH) الناتج عن انخفاض إنتاج 1،25–ثنائي هيدروكسي فيتامين د (1.25 $(OH)_2$ D) من قِبَل الكلية (فرط نشاط جارات الدرق الثانوي). في بعض المرضى، قد يكون هذا مصحوبًا بارتفاع مستويات الفوسفاتاز القلوية في الدم، والتي تدل على الحثل العظمي الكلوي. قد تكون بيكربونات المصل منخفضة في القصور الكلوي وفي الحماض الأنبوبي الكلوي. قد يكون ألبومين المصل منخفضًا في أمراض الكبد، كاستجابة سلبية للطور الحاد أو بسبب سوء التغذية/سوء الامتصاص، ولكن إذا كانت النتيجة جديدة، فيجب أن يدفع ذلك إلى تحليل البول لاستبعاد المتلازمة الكلائية.

يمكن ملاحظة قيم غير طبيعية كيميائية حيوية أخرى تعكس أسباب المرض الأساسية، مثل ارتفاع مستويات الجلوكوز والخضاب السكري HbA1c في داء السكري (الفصل 20) وارتفاع مستويات (CRP) في إنتان الدم والتهاب الأوعية الدموية.

المناعة

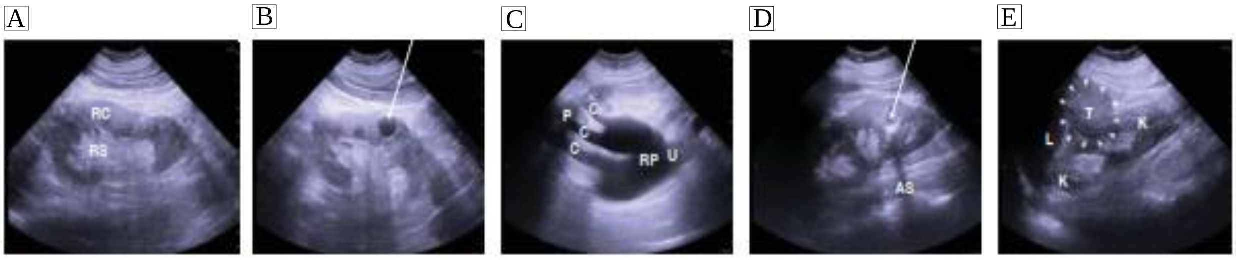
يمكن اكتشاف الأجسام المضادة للنواة ANA والأجسام المضادة للمستضدات النووية القابلة للاستخراج ENAs والأجسام المضادة للحمض النووي ذي الطاقين dsDNA في المرضى الذين يعانون من مرض كلوي ثانوي للذئبة الحمامية الجهازية.

قد يتم الكشف عن الأجسام المضادة السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCAs) في المرضى الذين يعانون من التهاب كبيبات الكلى الثانوي لالتهاب الأوعية الدموية الجهازي وكذلك الأضداد المضادة للغشاء القاعدي GBM لدى مرضى متلازمة غودباستور، ويمكن أن تلاحظ المستويات المنخفضة للعوامل المتممة في عدة أمراض كلوية (انظر الإطار 15.17 في الفصل 15).

الأشعة

الأمواج فوق الصوتية

الأمواج فوق الصوتية الكلوية هي تقنية قيمة غير غازية يمكن إجراؤها لتقييم حجم الكلى ولاستقصاء المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بانسداد المسالك البولية (الشكل 15.4) أو أورام الكلى أو الكيسات أو الحصوات. يمكن أيضاً استخدام الأمواج فوق الصوتية لتوفير صور لغدة البروستات والمثانة، ولتقدير اكتمال التفريغ لدى المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بانسداد في مجرى المثانة. بالإضافة إلى ذلك، يمكن أن تكشف عن أمراض أخرى في البطن والحوض وخلف الصفاق. قد يُظهر التصوير بالأمواج فوق الصوتية إشارة متزايدة في قشر الكلى مع عدم التمييز بين القشر



الشكل 15.4 الأمواج فوق الصوتية الكلوية.

A. كلية طبيعية. القشر الطبيعي أقل كثافة(سواد) صدوية من الكبد المجاور. (*RC*= القشر الكلوي؛ *RS*= الجيوب الكلوية – الكأس، الحويضة الكلوية، الأوعية الدموية، شحم الجيوب) *B*. كيسة كلوية بسيطة نموذجية: دائرية، محتوى خالٍ من الصدى، بدون حُجب، تعزيز صوتي خلفي. (*C* = الكأس؛ *P* = البرانشيم المترقق؛ *RP*= الحويضة الكلوية؛ *U* = الحالب). *C*. تتوسع الحويضة الكلوية والكؤيسات بسبب الانسداد. يشير ترقق البرانشيم إلى انسداد مزمن. *D*. حصاة كلوية نموذجية مع ظل خلفي. (*AS* = الظل الصوتي الخلفي). *E*. *A t1b* ورم كلوي. (*K* = كلية؛ *L* = كبد؛ *T* = ورم).

واللب وهو ما يميز مرض الكلى المزمن. يمكن استخدام التصوير الدوبلري لدراسة تدفق الدم في الأوعية خارج الكلوية والأوعية داخل الكلوية الكبيرة، ولتقييم مشعر المقاومة (سرعة ذروة الانقباض _ سرعة نهاية الانبساط/ سرعة ذروة الانقباض في الشرايين داخل الكلوية)، والذي قد يكون مرتفعاً (< 0.7) في عدة أمراض بما في ذلك النخر الأنبوبي الحاد ورفض الكلية المزروعة. مع ذلك فإن الأمواج فوق الصوتية الكلوية إجراء معتمدٌ على من يقوم بإجرائه وغالباً ما تكون النتائج أقل وضوحاً لدى المرضى البدينين.

التصوير المقطعي المحوسب

يستخدم التصوير المقطعي للجهاز البولي CTU لتقييم الكيسات والآفات الكتلية في الكلى أو عيوب الامتلاء داخل أنظمة التجميع. عادة ما يستلزم مسحًا أوليًا بدون وسيط تباين، ومسحاً لاحقاً بعد حقن وسيط التباين للحصول على صورة للكلية وصور أخرى خلال أطوار الإفراز. حلّ CTU إلى حد كبير محلّ الاستقصاء السابق المعتمد على الذهب في تصوير المسالك البولية عن طريق الوريد (IVU) لاستقصاء المسالك البولية العلوية، مع ميزة توفير معلومات مرحلية كاملة وتفاصيل عن الأعضاء المحيطة. يعد تعزيز التباين مفيدًا بشكل خاص في توصيف الآفات الكتلية داخل الكلى والتمييز بين الآفات الحميدة والخبيثة (انظر **الشكل A15.32**). يعطي التصوير المقطعي بدون تباين تعريفًا واضحًا للتشريح خلف الصفاق بغض النظر عن السمنة ويتفوق على الأمواج فوق الصوتية في هذا الصدد. التصوير المقطعي غير المتباين للكلى والحالب والمثانة (CTKUB) هو الطريقة المفضلة لإظهار الحصوات داخل الكلى أو الحالب (انظر **الشكل 15.29**). لاستقصاء المرضى الذين يعانون من رض كلوي، يتم إجراء فحص بالأشعة المقطعية ثلاثية الطور مع طور متأخر، لتقييم سلامة نظام التجميع. تشمل عيوب التصوير المقطعي المحوسب المعزّز بالتباين حقيقةَ أنّ الجرعات الكبيرة نسبيًا من وسيط التباين مطلوبة، والتي يمكن أن تسبب خللاً وظيفياً كلوياً، وحقيقة أنّ جرعة الإشعاع خطيرة (**الإطار 15.4**).

التصوير بالرنين المغناطيسي

يوفر التصوير بالرنين (MRI) دقة ممتازة ويمنح تمييزًا جيدًا بين أنواع الأنسجة المختلفة (انظر **الشكل 15.15**). إنه مفيد جدًا في التصنيف المرحلي الموضعي لسرطان البروستات والمثانة والقضيب. يوفر تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA) بديلاً للتصوير المقطعي المحوسب لتصوير الأوعية الكلوية ولكنه يتضمن إعطاء وسائط التباين

القائمة على الجادولينيوم، والتي قد تنطوي على مخاطر للمرضى الذين يعانون من ضعف في وظائف الكلى (الإطار 15.4). مع أن التصوير بالرنين المغناطيسي (MRA) يعطي صورًا جيدة للأوعية الكلوية الرئيسية، إلا أنه قد يفوته تضيق الشرايين الفرعية الصغيرة.

15.4 الاختلاطات الكلوية للاستقصاءات الشعاعية

السمية الكلوية لنظائر التباين

- تدهور حاد في وظائف الكلى يبدأ بعد أقل من ٤٨ ساعة من إعطاء وسائط التباين الشعاعية الوريدية.

عوامل الخطر

- قصور كلوي موجود سابقاً.
- استخدام وسائط التباين الأيونية عالية الأسمولية والجرعات المتكررة في فترات زمنية قصيرة.
- الداء السكري.
- الورم النقوي.

الوقاية

- توفير السوائل عن طريق الفم بالإضافة إلى محلول ملحي متساوي التوتر في الوريد 500 مل، ثم 250 مل/ ساعة أثناء الإجراء.
- تجنب الأدوية السامة للكلية، منع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية). حذف الميتفورمين لمدة 48 ساعة بعد الإجراء، في حال حدوث ضعف كلوي
- قد يوفر N-acetylcysteine بعض الحماية ولكن البيانات متضاربة في شأنه.
- إذا كانت المخاطر عالية، فيجب التفكير في طرق بديلة للتصوير.

الانصمام العصيدي

يحدث عادةً بعد أيام إلى أسابيع من الاستقصاءات أو التداخلات داخل الشريانية.

التليف المصلب كلوي المنشأ بعد استخدام عوامل التباين في التصوير بالرنين المغناطيسي

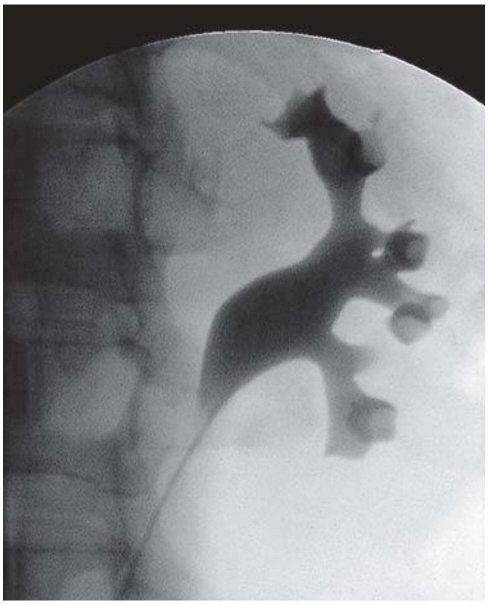
- التصلب التدريجي المزمن للجلد والأنسجة الأعمق والأعضاء الأخرى، المرتبط بعوامل التباين القائمة على الجادولينيوم.
- تم الإبلاغ عنه فقط في المرضى الذين يعانون من ضعف كلوي، عادةً عند غسيل الكلى أو مع GFR <15 مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع، ولكن ينصح بالحذر عند المرضى مع GFR <30 مل/ دقيقة/ 1.73 متر مربع.

تصوير الشرايين الكلوية

يتضمن تصوير الشرايين الكلوية أخذ صور بالأشعة السينية بعد حقن وسيط تباين مباشرة في الشريان الكلوي. الاستطباب الرئيسي هو فحص تضيق الشريان الكلوي أو النزيف بعد الرض الكلوي. غالبًا ما يمكن مشاركة تصوير الأوعية الكلوية مع التوسيع بالبالون العلاجي أو شبكة الشريان الكلوي. يمكن استخدامه لسد الأوعية النازفة والناسور الشرياني الوريدي عن طريق إدخال أسلاك بلاتينية رفيعة (لفائف). تلتف هذه الأسلاك داخل الوعاء وتعزز التخثر، وبالتالي تأمين إرقاء الدم.

تصوير الحويضة

يتضمن تصوير الحويضة الحقن المباشر لوسيط التباين في نظام التجميع من الأعلى (تقدمي) أو الأسفل (رجعي). إنه يوفر أفضل تصوير لنظام التجميع والجهاز العلوي، وغالباً ما يستخدم لتحديد سبب انسداد المسالك البولية. يتطلب تصوير الحويضة التقدمي إدخال إبرة دقيقة في الجهاز الحويضي الكأسي بتوجيه الأمواج فوق الصوتية أو التصوير الشعاعي. بالإضافة إلى تصوير سبب الانسداد، يمكن تركيب صارفة بفغر الكلية عن طريق الجلد وغالبًا ما يمكن تمرير الشبكات عبر أي انسداد. يمكن إجراء تصوير الحويضة الرجعي عن طريق إدخال قسطرة بولية في فتحة الحالب بتنظير المثانة (الشكل 15.5) ومرة أخرى يمكن إدخال شبكة لتجاوز أي انسداد.



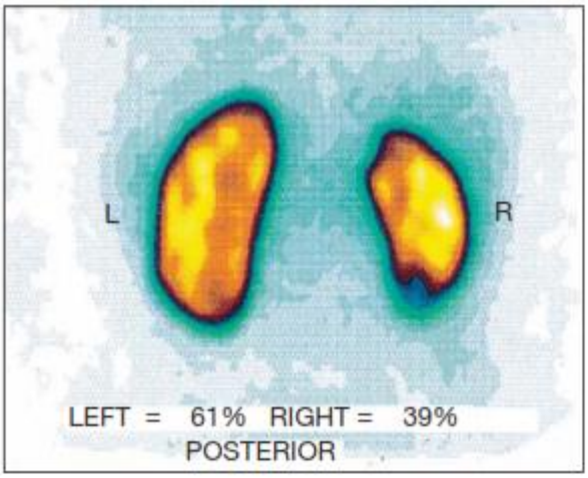
الشكل 15.5 تصوير الحويضة الرجعي. يتم عرض أفضل الصور لنظام التجميع الطبيعي بواسطة تصوير الحويضة. تم إدخال قسطرة إلى الحويضة الكلوية اليسرى من خلال تنظير المثانة. الكؤيسات الشبيهة بشقائق النعمان ذات حواف حادة وطبيعية.

دراسات النوكليدات المشعة

هذه دراسات وظيفية تتطلب حقن المستحضرات الصيدلانية المشعة التي تصدر أشعة جاما، والتي يتم قبطها وإفرازها بواسطة الكلى، وهي عملية يمكن مراقبتها بواسطة كاميرا جاما خارجية. يتم إجراء دراسات النوكليدات المشعة الديناميكية باستخدام ميركابتو أستيل تري غلايسين الموسوم بالتكنيتيوم (^{99m}Tc-MAG3)، والذي يتم ترشيحه بواسطة الكبيبات وإفرازه في البول. يمكن أن يوفر التصوير بعد حقن ^{99m}Tc-MAG3 معلومات قيمة حول تروية كل كلية ولكنه ليس طريقة موثوقة للتعرف على تضيق الشريان الكلوي. في المرضى الذين يعانون من انسداد كبير في مجرى التدفق، يستمر ^{99m}Tc-MAG3 في الحويضة الكلوية وتفشل مدرات العروة في تسريع اختفائه. يمكن أن يكون هذا مفيدًا في تحديد الأهمية الوظيفية لنظام التجميع المسدود بشكل ملتبس دون إجراء تصوير الحويضة.

يمكن إجراء القياسات الرسمية لـ GFR من خلال دراسات النوكليدات المشعة بعد حقن حمض ثنائي إيثيلين تريامين بينتا–أسيتيك (^{99m}Tc-DPTA). يتم إجراء دراسات النوكليدات المشعة الساكنة باستخدام حمض ثنائي مركابتوسكسينيك الموسوم بالتكنيتيوم (^{99m}Tc-DMSA)، والذي يتم قبطه بواسطة الخلايا الأنبوبية القريبة. بعد الحقن في الوريد، يتم الحصول على صور للقشر الكلوي توضح الشكل والحجم والوظيفة النسبية لكل كلية (الشكل 15.6).

هذه طريقة حساسة لإظهار التندب القشري في اعتلال الكلية الارتجاعي أو الجزري وطريقة لتقييم الوظيفة الفردية لكل كلية. يستطب مسح العظم بالنوكليدات المشعة بعد حقن الميثيلين ثنائي الفوسفونات (^{99m}Tc-MDP) لتقييم وجود ومدى انتشار النقائل العظمية لدى الرجال المصابين بسرطان البروستات المتقدم.



الشكل 15.6: تصوير بالنوكليدات المشعة *DMSA*. يظهر منظر خلفي لكلية يسرى طبيعية وكلية يمنى صغيرة (مع دليل على وجود تندب قشري في القطبين العلوي والسفلي) تساهم بنسبة 39٪ فقط من إجمالي الوظيفة الكلوية.

خزعة الكلية Renal biopsy

تستخدم الخزعة الكلوية لتحديد تشخيص وشدة المرض الكلوي وذلك من أجل تحديد الإنذار والحاجة إلى العلاج (الإطار 15.5).

يتم تنفيذ الإجراء عبر الجلد تحت التخدير الموضعي مع توجيه بالموجات فوق الصوتية أو التصوير الشعاعي المتباين لضمان وضع الإبرة الدقيقة في القطب الكلوي. قد يكون هناك حاجة لاستخدام المجهر الضوئي والمجهر الإلكتروني وعلم الأنسجة المناعية لتقييم العينة.

15.5 الخزعة الكلوية

الاستطبابات

- إصابة الكلية الحادة والداء الكلوي المزمن لأسباب غير مؤكدة.
- المتلازمة الكلوية أو البيلة البروتينية الكبيبية (نسبة البروتين: كرياتينين >100 مغ/مول) لدى البالغين.
- المتلازمة الكلوية لدى الأطفال والتي لها سمات غير نموذجية أو المعندة على العلاج.
- متلازمة التهاب الكلية.
- زرع الكلية غير الوظيفي.
- نادراً ما تجرى للبيلة الدموية المعزولة أو البيلة البروتينية المنخفضة الدرجة المعزولة بغياب ضعف الوظيفة الكلوية أو الدليل على وجود اضطراب أعضاء متعدد.

مضادات الاستطباب

- اضطراب التخثر وفرفرية نقص الصفيحات. الأسبرين ومضادات الصفيحات الأخرى تزيد خطر النزف.
- فرط الضغط غير المضبوط.
- الكلية > 60% من الحجم المتوقع.
- الكلية الوحيدة* (باستثناء عمليات الزرع).

الاختلاطات

- الألم، عادةً معتدل
- نزف في البول، عادةً خفيف لكنه قد يسبب خثرات وانسداد
- نزف حول الكلية، أحياناً واسع ويتطلّب تصوير وعائي مع تداخل أو جراحة
- ناسور شرياني وريدي، نادراً ما يكون مهم سريرياً

*مضاد استطباب نسبي

التظاهرات العرضية في الكلى وأمراض المسالك البولية

قلة البول/انقطاع البول

يتم تعريف قلّة البول عندما تكون كمية البول أقل من 400 مل يومياً، في حين يعتبر انقطاع البول موجوداً عند كمية بول أقل من 100 مل من يومياً. يمثل حجم البول الناتج توازناً بين كمية السائل التي يتم ترشيحها في الكبيبة وتلك التي يتم إعادة امتصاصها في الأنابيب الكلوية.

عندما يكون GFR منخفض قد تظل أحجام البول طبيعية إذا قلّ عود الامتصاص الأنبوبي أيضاً، وبالتالي فإن حجم البول وحده هو مؤشر ضعيف على شدة الأمراض الكلوية.

قد تنتج قلة البول وانقطاع البول عن انخفاض في إنتاج البول كما هو الحال في AKI قبل الكلوي عندما يقلّ GFR وتزيد آليات الاستتباب الأنبوبي من إعادة الامتصاص للحفاظ على الملح والماء.

ومع ذلك قد ينتج عن فرط الحمل أو الخلل الوظيفي الأنبوبي المرتبط به كميات بول طبيعية أو زائدة حتى تصبح الإصابة قبل الكلوية شديدة وينقص GFR بشكل ملحوظ، كما يحدث في الحماض الكيتوني السكري مع بيلة سكرية ملحوظة. تكون أحجام البول متغيرة في AKI بسبب المرض الكلوي الداخلي، ولكن يمكن ملاحظة انخفاض سريع في حجم البول أيضاً. يكون التشخيص التفريقي لانقطاع البول: انسداد بولي كامل أو وهط compromise وعائي شديد أو التهاب كبيبات الكلية سريع الترقي (الإطار 15.6)

يمكن أن يؤدي انسداد الجهاز البولي إلى قلة البول وانقطاع البول، ولكن حتى يحدث ذلك يجب أن يكون الانسداد كاملاً ويحدث بعيداً عن عنق المثانة، ثنائي الجانب، أو يكون أحادي الجانب عند وجود كلية وحيدة وظيفية، وقد لا يؤدي انسداد الحالب من جانب واحد إلى أي انخفاض ملحوظ في حجم البول. يشير وجود الألم الذي يتفاقم بسبب حمل السوائل إلى

انسداد حاد في الجهاز البولي، وقد تكون خصائصه ذات قيمة في الوصول إلى التشخيص.

يرتبط الانسداد في عنق المثانة بعدم الراحة في أسفل الخط المتوسط للبطن، في حين أن انسداد الحالب يظهر عادة على شكل ألم في الخاصرة يمتد إلى الفخذ وعلى مستوى الحويضة الكلوية قد يظهر كألم في الخاصرة. نادراً ما يسبب الانسداد المزمن الألم ولكنه قد يؤدي إلى ألم كليل.

يشير وجود تضخم المثانة لدى رجل في منتصف العمر أو مسن إلى تضخم حميد أو خبيث في غدة البروستات كسبب محتمل لقلة البول أو انقطاع البول. من المهم ملاحظة أن العديد من حالات الاحتباس البولي الحاد يتم ملاحظتها بعد التخدير العام خاصة في المرضى الذين يعانون من تضخم البروستات الموجود مسبقاً. قد يترافق الانسداد الجزئي مع حجم البول الطبيعي أو حتى المرتفع بسبب الإصابة الأنبوبية المزمنة والتي تسبب فقدان القدرة على تركيز البول. يجب توجيه تدبير قلة البول وانقطاع البول إلى السبب الاساسي ويتم توضيحه لاحقاً في هذا الفصل.

15.6 أسباب انقطاع البول (نتاج البول >100 مل باليوم)

الحالة	أمثلة
انسداد بولي (تام)	احتباس البول بسبب تضخم البروستات، تضيق الاحليل، ورم مثاني انسداد حالبي ثنائي الجانب بسبب التّليف خلف البريتوان، السرطان، أذية شعاعية حصيات كلوية ثنائية الجانب (عادةً حصيات مرجانية) انسداد بلوري ضخم للأنابيب (نادر)
نقص تروية كلوية (ثنائي الجانب)	تسلّخ أبهر يشمل الشرايين الكلوية نخر أنبوبي حاد شديد نقص تروية وظيفي شديد (قلبي كلوي، كبدي كلوي)
التهاب كبيبات سريع الترقي	داء أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي، التهاب أوعية مع إيجابية أضداد سيتوبلاسما العدلات ANCA (100% أهلّة كبيبية في الخزعة)

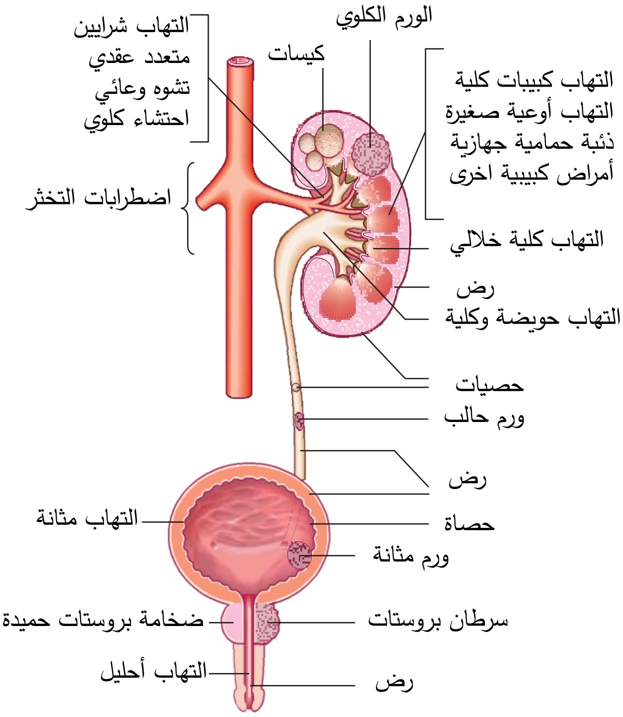
البيلة الدموية Haematuria

قد يكون لدى الأفراد الأصحاء خلايا دم حمراء عابرة في البول (حتى 12500 خلية/ مل)، ولكن وجود بيلة دموية مرئية (عيانية) أو بيلة دموية غير مرئية (مجهرية، لا يمكن اكتشافها إلا في اختبار مقياس اختبار الشريط) يدل على نزيف من مكان ما في السبيل البولي (الشكل 15.7)، وبمجرد استبعاد العدوى والطمث وأسباب اختبار الشريط الإيجابي بغياب الخلايا الحمراء (بيلة الهيموغلوبين/بيلة الميوغلوبين) (الإطار 15.7) فإن كل من البيلة الدموية المرئية وغير المرئية المستمرة تتطلب الاستقصاء لأنها قد تكون ناجمة عن ورم خبيث أو تشير إلى التهاب كبيبات الكلية.

15.7 تفسير البيلة الدموية غير المرئية

اختبار الشريط الإيجابي	الفحص المجهري للبول	السبب المحتمل
بيلة دموية	كريات بيضاء. خلايا ظهارية شاذّة. أسطوانات كريات حمر كريات حمر مشوهة (المجهر متباين الأطوار)	خمج ورم نزف كبيبي*
بيلة خضابية	لا يوجد كريات حمر	انحلال داخل وعائي
بيلة ميوغلوبين (بول بني)	لا يوجد كريات حمر	انحلال عضلات مخططة
*النزف الكبيبي يعني وجود تمزق في الغشاء القاعدي الكبيبي يمكن أن يحدث فيزيولوجياً بعد جهد شديد للغاية ولكنه يشير لمرض كلوي داخلي وهو سمة مميزة لالتهاب الكلية		

من المرجح أن يكون سبب البيلة الدموية المرئية هو الورم والذي يمكن أن يؤثر على أي جزء من الجهاز البولي التناسلي (الشكل 15.7)، وبالتالي يجب إحالة المرضى الذين يعانون من البيلة الدموية المرئية إلى تصوير الجهاز البولي (الموجات فوق الصوتية أو الأشعة المقطعية) وتنظير المثانة (الشكل 15.8). الأسباب الشائعة الأخرى للبيلة


الورم الكلوي
كيسات
التهاب شرايين متعدد عقدي
تشوه وعائي
احتشاء كلوي
التهاب كبيبات كلية
التهاب أوعية صغيرة
ذئبة حمامية جهازية
أمراض كبيبية اخرى
اضطرابات التخثر
التهاب كلية خلالي
رض
التهاب حويضة وكلية
حصيات
ورم حالب
رض
التهاب مثانة
حصاة
ورم مثانة
ضخامة بروستات حميدة
سرطان بروستات
التهاب أحليل
رض

الشكل 15.7: **أسباب البيلة الدموية**

الدموية المرئية هي الخمج البولي والحصيات، كما يمكن أن تحدث أيضاً لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية ب IgA (عادةً بعد عدوى الجهاز التنفسي العلوي). قد تشير البيلة الدموية غير المرئية إلى وجود ورم كامن، وبالتالي يجب أن يخضع جميع المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 40 عاماً والذين يعانون من البيلة الدموية غير المرئية المستمرة (التي تم اكتشافها في 2 من 3 مرات متتالية على الأقل في اختبار شريط) للتصوير وتنظير المثانة، أما في المرضى الأصغر سناً فيكون الورم الكامن أقل احتمالاً بكثير وإذا لم يتم الاشتباه في وجود سبب كبيبي (انظر أدناه)، فقد يكون من المناسب تدبيرهم عن طريق المراقبة الدورية في الرعاية الأولية، على الرغم من أن هؤلاء الأفراد يصابون أحياناً بمرض كلوي صريح أثناء المتابعة. يحدث النزيف الكبيبي عندما تعطل العمليات الالتهابية أو المدمرة أو التنكسية GBM (الغشاء القاعدي الكبيبي) مما يسمح بمرور خلايا الدم الحمراء إلى البول، وتكون السمة المميزة للنزيف الكبيبي هي "الرواسب البولية النشطة" (وجود كريات حمر مشوهة) ولكن هذا ليس موجوداً دائماً. يجب أيضاً لدى المرضى الذين يعانون من البيلة الدموية المرئية وغير المرئية تقييم كل من: ارتفاع ضغط الدم أو البيلة البروتينية أو انخفاض وظائف الكلية أو التاريخ العائلي لمرض كلوي أو سمات مرض جهازي (الشكل 15.8)، حيث أن وجود أي من هذه السمات يدعم إمكانية الإصابة بأمراض الكلى الداخلية ويستدعي الإحالة إلى أخصائي الكلية لمزيد من الاستقصاءات بما في ذلك خزعة الكلية.

i 15.8 استقصاءات متلازمة التهاب الكلية

السبب	الاستقصاء
التهاب كبيبات الكلية سريع الترقي RPGN	
التهاب كبيبات كلية تالي لإنتان.	C4,C3,ASOT
مرض أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي.	أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي
التهاب أوعية دموية صغيرة.	c-ANCA,p-ANCA
التهاب كلية ذئبي.	C4,C3,dsDNA,ANA
أعراض التهاب كبيبات الكلية المعتدل	
اعتلال كلية ب IgA.	IgA المصل (متعدد النسائل يرتفع في 50% من المرضى)
التهاب كبيبات الكلية الغشائي التكاثري.	C4,C3، التهاب كبد B وC مصليات HIV، ANA، dsDNA، غلوبولينات مناعية، PPE
متلازمة ألبورت*	مسح وراثي، اختبار سمع

*ليس التهاب كبيبات كلية لكن قد يتظاهر بطريقة مشابهة مع بيلة دموية، بيلة بروتينية متغيرة، ارتفاع ضغط الدم، تناقص وظائف الكلية ببطء

ANA=الأجسام المضادة للنواة، ASO=أضداد الستربتوليزين O

ANCA=أضداد السيتوبلاسما المضادة للعدلات

C4,C3=بروتينات المتممة 3و4، GBM=الغشاء القاعدي الكبيبي

DsDNA=الحمض النووي مضاعف الطاق

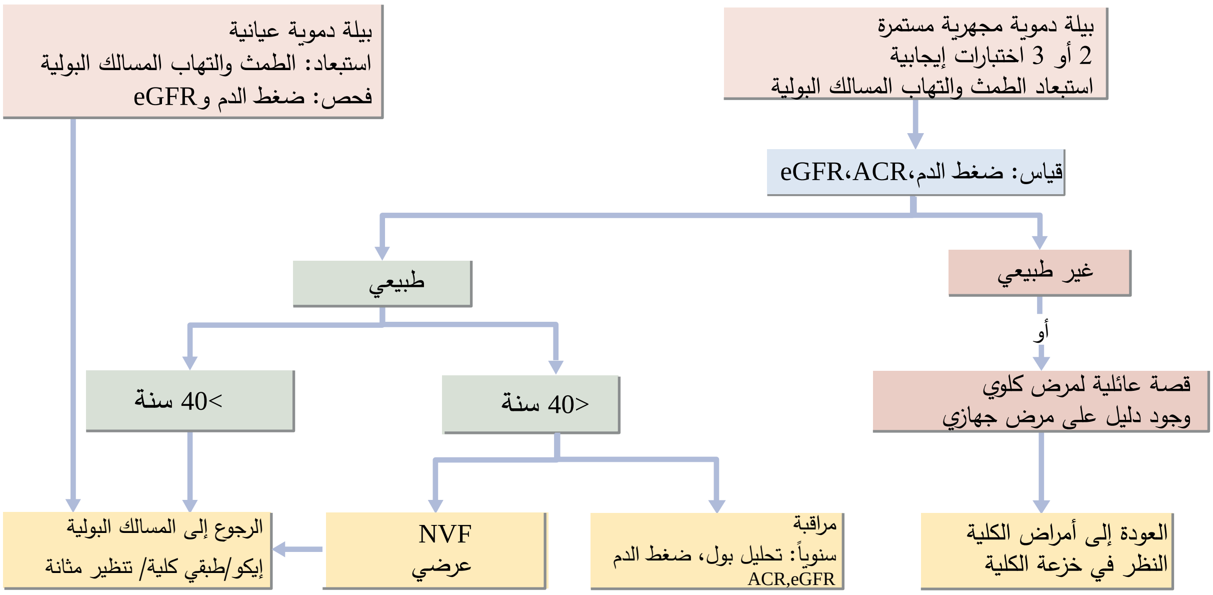
HIV=فيروس نقص المناعة البشري، IgA=الغلوبولين المناعي أ

PPE=الرحلان الكهربائي لبروتينات البلازما

متلازمة التهاب الكلية Nephritic syndrome

تتميز بوجود بيلة دموية مرتبطة بارتفاع ضغط الدم وقلة البول واحتباس السوائل وانخفاض وظائف الكلية، لكن قد لا تظهر هذه الميزات لدى العديد من المرضى الذين يعانون

من التهاب كبيبات الكلية المعتدل. ومع ذلك، فإن وجودها المشترك(للسمات) نموذجي لالتهاب كبيبات الكلية سريع الترقي ويستدعي إجراء استقصاءات عاجلة، وفي كثير من الحالات سيشمل ذلك خزعة كلوية لتأكيد التشخيص وتوجيه التدبير العلاجي، ولكن قد تكون الفحوصات الأقل توغلا مفيدة أيضاً (الإطار15.8). قد تظهر أيضاً لدى المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمة درجات متفاوتة من البيلة البروتينية، ومع ذلك فإن بروز البيلة الدموية في اختبار الشريط يجب أن ينبه الطبيب إلى احتمال حدوث التهاب كبيبات الكلى. في الواقع، من المهم أن ندرك أن السمات المميزة لمتلازمة التهاب الكلية والمتلازمة الكلوية (النفروز) أنها غالباً لا تأتي معزولة عن بعضها ولكن يجب اعتبارها الأنماط الظاهرية الطرفية لكل من حدّي التظاهر السريري (الشكل 15.9).


بيلة دموية مجهرية مستمرة
2 أو 3 اختبارات إيجابية
استبعاد الطمث والتهاب المسالك البولية
بيلة دموية عيانية
استبعاد: الطمث والتهاب المسالك البولية
فحص: ضغط الدم وeGFR
قياس: ضغط الدم، ACR، eGFR
غير طبيعي
طبيعي
أو
قصة عائلية لمرض كلوي
وجود دليل على مرض جهازي
40> سنة
40< سنة
العودة إلى أمراض الكلية
النظر في خزعة الكلية
مراقبة
سنوياً: تحليل بول، ضغط الدم
ACR,eGFR
NVF
عرضي
الرجوع إلى المسالك البولية
إيكو/طبقي كلية/ تنظير مثانة

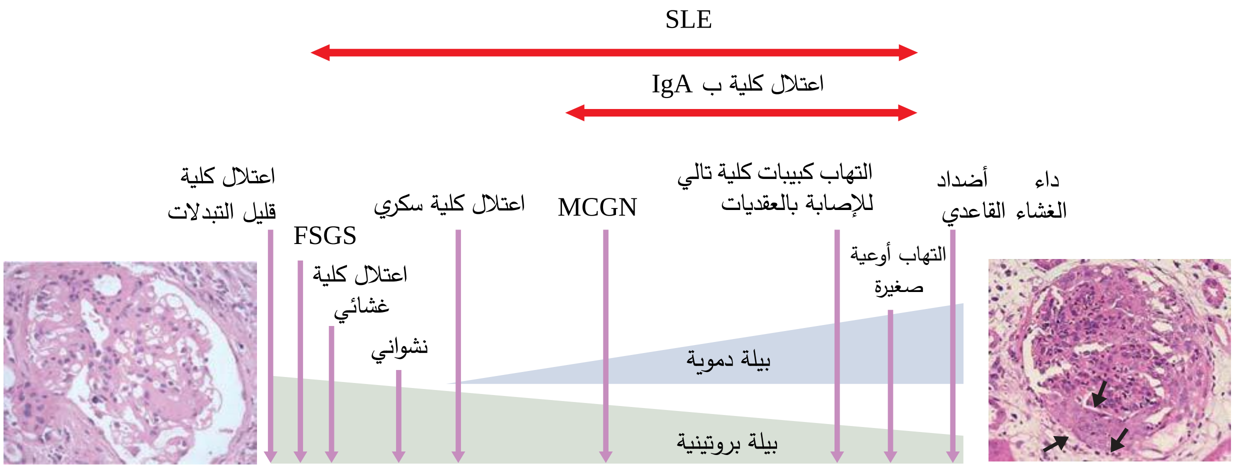
الشكل 15.8 الاستقصاءات الخاصة بالبيلة دموية. *الأعراض: أعراض إفراغ المسالك البولية السفلية مثل التردد والإلحاح وعسر التبول. (*ACR* = الألبومين: نسبة الكرياتينين؛ ضغط الدم *BP* =؛ التصوير المقطعي المحوسب *CT*، *eGFR*=معدل الترشيح الكبيبي المقدر ؛ *NVH* = بيلة دموية غير مرئية؛ عدوى المسالك البولية =*UTI*

البيلة البروتينية Proteinuria

في حين أن كميات صغيرة جداً من البروتينات مرتفعة الوزن الجزيئي وكميات معتدلة من البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي تمر عبر GBM السوي، فإنّ هذه البروتينات عادةً ما يتم إعادة امتصاصها بالكامل بواسطة المستقبلات الموجودة على الخلايا الأنبوبية. وبالتالي في الأفراد الأصحاء، يتم إفراز أقل من 150 ملغ من البروتين في البول كل يوم، والكثير منها مشتق من الخلايا الأنبوبية، وهذا يشمل بروتين تام-هورسفال (uromodulin)، المشفر بواسطة جين UMOD الذي تم ربطه مؤخراً بالمرض النبيبي الخلالي (انظر الإطار 15.20). عادةً ما يكون وجود كميات أكبر من البروتين مؤشراً على مرض كلوي مهم. عادة ما تكون البيلة البروتينية لا عرضية وغالباً ما يتم كشفها عن طريق تحليل البول، على الرغم من أن الكميات الكبيرة من البروتين قد تجعل البول رغوي المظهر. يمكن أن تحدث بيلة بروتينية عابرة بعد ممارسة رياضة عنيفة، أثناء الحمى، في قصور القلب وفي الأشخاص الذين يعانون من خمج المسالك البولية. يجب تقييم

المرضى لوجود هذه الحالات وتكرار اختبار البول بمجرد علاج المحفز المحتمل.

من الأفضل إجراء اختبار البيلة البروتينية على عينة في الصباح الباكر، حيث يظهر بعض الأفراد بيلة بروتينية انتصابية ففي هؤلاء المرضى عادة ما يتم إفراز أقل من 1 غ / 24 ساعة من البروتين فقط عندما يكون الشخص بوضعية قيام، وتكون عينة الصباح الأول سلبية، وتعتبر البيلة البروتينية الانتصابية حميدة ولا تحتاج إلى علاج.


SLE
اعتلال كلية ب IgA
داء أضداد الغشاء القاعدي
التهاب كبيبات كلية تالي للإصابة بالعقديات
MCGN
اعتلال كلية سكري
FSGS
اعتلال كلية قليل التبدلات
التهاب أوعية صغيرة
اعتلال كلية غشائي
نشواني
بيلة دموية
بيلة بروتينية

التهاب الكلية Nephritic

الآليَّة:

- الالتهاب
- تكاثر الخلايا التفاعلي أو الارتكاسي
- شقوق في GBM
- تشكّل الأهلّة

العلامات السريرية:

- البيلة الدموية (البول الأحمر أو البني)
- الوذمة واحتباس السوائل المعمم
- ارتفاع ضغط الدم
- قلة البول
- انخفاض وظائف الكلية

المتلازمة الكلوية Nephrotic

الآليَّة:

- إصابة الخلايا القدمية
- تغيير البنية:
  التندّب
  ترسب المطرق أو العناصر الأخرى

العلامات السريرية:

- البيلة البروتينية العيانية:
  عادة> 3.5 غ/ 24 ساعة (قد يكون البول رغوي)
- نقص ألبومين الدم (> 30غ/ لتر)
- الوذمة واحتباس السوائل المعمم
- احتمال استنفاذ الحجم داخل الأوعية الدموية مع انخفاض ضغط الدم، أو التوسع داخل الأوعية الدموية مع ارتفاع ضغط الدم

الشكل 15.9 التهاب الكلية والمتلازمة الكلوية. في أحد الطرفين، تسبب الإصابة المحددة للخلايا القدمية بيلة بروتينية ومتلازمة كلوية. ويظهر علم الأنسجة إلى اليسار اعتلال الكلية السكري. في الطرف الآخر من الطيف، يؤدي الالتهاب إلى تلف الخلايا وتكاثرها، وتتشكل فواصل في الغشاء القاعدي الكبيبي (*GBM*) ويتسرب الدم إلى البول. وفي شكله الشديد، وبالترافق احتباس الصوديوم الحاد وارتفاع ضغط الدم يسمى هذا المرض متلازمة الكلوية. تُظهر الدراسة النسيجية على اليمين كبيبة بها العديد من النوى الإضافية من الخلايا الداخلية المتكاثرة، وتدفق الخلايا الالتهابية مما يؤدي إلى تكوين الهلال (الأسهم) استجابة لالتهاب كبيبات الكلى الحاد بعد العدوى. (*FSGS* = تصلب الكبيبات البؤري والقطاعي؛ *IgA* = الغلوبولين المناعي أ؛ *MCGN* = التهاب كبيبات الكلى الوعائي المتوسط. *SLEE* = الذئبة الحمامية الجهازية)

15.9 تصنيف البيلة البروتينية في عينات البول العشوائية

ACR[1]	PCR[2]	نتيجة اختبار الشريط[3]	الأهمية
<3.5 إناث <2.5 ذكور	<25	–	طبيعي
3.5–30	25–50	–	بيلة الألبومين الزهيدة
30–70	50–100	+ إلى++	اختبار الشريط إيجابي
70–300	100–350	++ إلى+++	غالباً داء كبيبي، يكافئ>1غ/24ساعة
>300	>350	+++ إلى++++	نفروز، دائماً داء كبيبي، يكافئ>3,5غ/24ساعة

[1] ألبومين البول (مغ/ل) / كرياتينين البول (ممول/ل)

[2] بروتين البول (مغ/ل) / كرياتينين البول (ممول/ل)

(إذا تم قياس الكرياتينين بالبول ب مغ/دل، يمكن اشتقاق القيم المرجعية ل PCRو ACR بالقسمة على 11.31)

[3] تتأثر نتائج اختبار الشريط بتركيز البول وتكون أحياناً إيجابية بشكل ضعيف في العينات الطبيعية

البيلة الألبومينية المرتفعة بشكل معتدل (بيلة الألبومين الزهيدة)

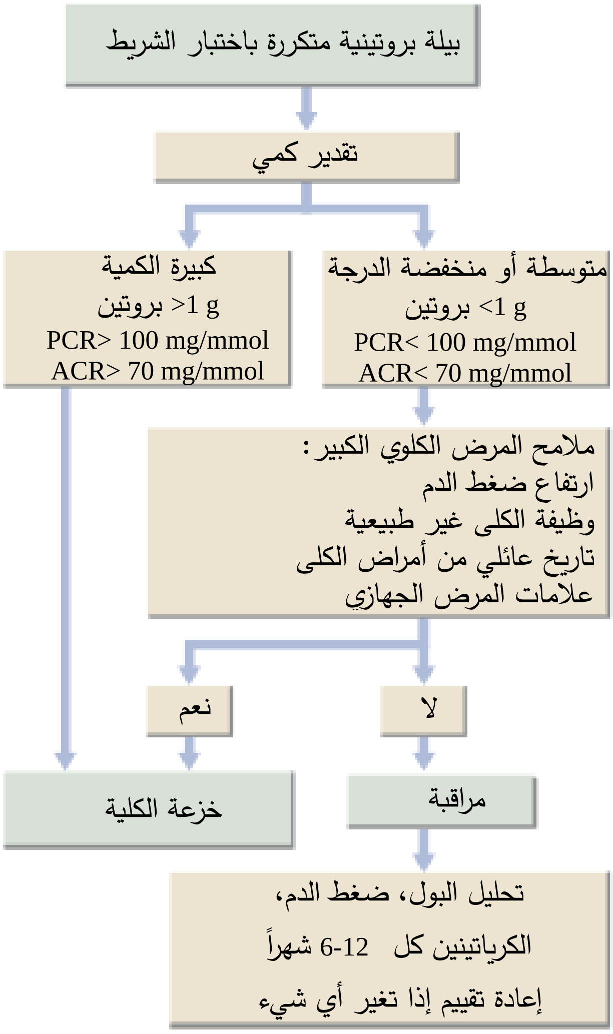
في الأفراد الأصحاء، لا يوجد عملياً أي إفراز بولي لبروتينات المصل ذات الوزن الجزيئي المرتفع مثل الألبومين، على عكس الإفراز البولي القليل للبروتينات المشتقة من الأنابيب. وبالتالي فإن وجود كميات معتدلة من بيلة الألبومين (سابقاً كان يشار إليها باسم بيلة الألبومين الزهيدة) غير طبيعي، وقد تشير إلى أمراض الكبيبات المبكرة، في وقت يظل فيه اختبار الشريط القياسي سلبياً (الإطار 15.9). يجب إجراء مسح البيلة الألبومينية المرتفعة بشكل معتدل بانتظام في مرضى السكري حيث أن المستويات المرتفعة باستمرار تتطلب العلاج بمثبطات نظام الرينين أنجيوتنسين ألدوستيرون، وحتى في الأفراد العاديين لتقليل معدل فقدان وظائف الكلى (انظر الإطار 20.39، الفصل 20). كما ارتبطت بيلة الألبومين المستمرة بشكل معتدل بوفيات القلب والأوعية الدموية لدى مرضى السكري وبدونه، ولكن لم يتم بعد إيجاد تفسير لهذا الارتباط.

البيلة البروتينية الصريحة (إيجابية اختبار الشريط)

اختبار الشريط (مقياس البول) هو أداة فحص قيّمة للكشف عن البيلة البروتينية، ولكن مع ذلك فهو شبه كمي فقط لأنه يعتمد بشكل كبير على تركيز البول. نموذجياً، يكون اختبار الشريط القياسي إيجابي للبروتين بمجرد أن يتم يتجاوز البروتين في البول حوالي 0.5 غ / 24 ساعة، ومع ذلك يمكن ملاحظة تتبع +1 على اختبار الشريط في البول شديد التركيز من الأفراد الذين ليس لديهم دليل على وجود مرض كلوي. وبالتالي يجب تقدير كمية البروتين لدى جميع المرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية مستمرة باختبار الشريط وذلك لتوجيه المزيد من الاستقصاءات (الشكل 15.10). عندما يتم إفراز أكثر من 1 غ من البروتين يومياً فمن المحتمل أن يكون داء كبيبي وهذا استطباب للخزعة الكلوية. ونظراً لأن القياس الكمي عن طريق جمع البول على مدار 24 ساعة غالباً ما يكون غير دقيق، فإن نسبة البروتين: الكرياتينين (PCR) في عينة موضوعية من البول هي الأفضل (الإطار 15.9). تعطي التغيرات في PCR أيضاً معلومات قيّمة حول تطور المرض الكلوي والاستجابة للعلاج في CKD.

من الممكن قياس الألبومين: نسبة الكرياتينين (ACR)، ولكن هذا يتطلب مقايسة مناعية أكثر تكلفة وعادة ما يتم حجزه للحالات التي تتطلب حساسية عالية، مثل الكشف عن المراحل المبكرة من اعتلال الكلية السكري. من المفيد في بعض الأحيان تحديد نوع البروتين في البول، وتشير الكميات الكبيرة من البروتينات منخفضة الوزن الجزيئي مثل β2-microglobulin (الوزن الجزيئي 12 كيلو دالتون) في البول إلى تلف أنبوبي كلوي ويشار إليها باسم البيلة البروتينية

الأنبوبية. نادراً ما يتجاوز هذا 1.5–2 غ/ 24 ساعة (الحد الأقصى لـــــ PCR 150-200 مغ/ممول، انظر **الإطار 15.9** لتحويل مغ/ممول إلى مغ/دل).


بيلة بروتينية متكررة باختبار الشريط
تقدير كمي
متوسطة أو منخفضة الدرجة
بروتين <1 g
PCR< 100 mg/mmol
ACR< 70 mg/mmol
كبيرة الكمية
بروتين >1 g
PCR> 100 mg/mmol
ACR> 70 mg/mmol
ملامح المرض الكلوي الكبير:
ارتفاع ضغط الدم
وظيفة الكلى غير طبيعية
تاريخ عائلي من أمراض الكلى
علامات المرض الجهازي
لا
نعم
مراقبة
خزعة الكلية
تحليل البول، ضغط الدم،
الكرياتينين كل 6-12 شهراً
إعادة تقييم إذا تغير أي شيء

الشكل 15.10 استقصاء البيلة البروتينية.

(ACR = albumin:creatinine ratio; PCR = protein:creatinine ratio.)

يتم ترشيح السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي الحر (الوزن الجزيئي 25 كيلو دالتون) بحرية في الكبيبة ولكن يتم تحديدها بشكل سيئ عن طريق اختبار الشريط، وبالتالي فإن الرحلان الكهربائي للبول وطرق الكشف المناعي المحددة مطلوبة للكشف عن السلاسل الخفيفة للغلوبولين المناعي والمعروفة باسم "بروتين بنس جونز"، وقد يحدث هذا في الداء النشواني (**الفصل 4**) وفي خلل التنسج في الخلايا البائية ولكنه بشكل خاص مهم كعلامة للورم النقوي (**الفصل 23**).

المتلازمة الكلوية Nephrotic syndrome

تتميز المتلازمة الكلوية ببيلة بروتينية ثقيلة جداً (> 3.5 جم / 24 ساعة) ونقص ألبومين الدم والوذمة (انظر أدناه). قد يكون حجم الدم طبيعيا أو منخفض أو مرتفع، احتباس الصوديوم الكلوي هو سمة مبكرة وعامة. تظهر الآليات في **الشكل 14.5**. تؤثر جميع الأمراض التي تسبب المتلازمة الكلوية على الكبيبة (انظر **الشكل 15.9**) إما بشكل مباشر"عن طريق إتلاف الخلايا القدمية"، أو بشكل غير مباشر عن طريق التسبب في تندب أو "ترسب مادة خارجية مثل الأميلويد في الكبيبة". عادةً ما يتضمن تحري المتلازمة الكلوية خزعة كلوية، على الرغم من أن الاختبارات غير الغازية قد تكون مفيدة أيضاً في اقتراح السبب الكامن (**الإطار 15.10**).

في الأطفال، يكون الداء قليل التبدلات هو إلى حد بعيد السبب الأكثر شيوعاً للمتلازمة الكلوية، وبالتالي فإن الخزعة الكلوية ليست مطلوبة عادة ما لم يفشل المريض في الاستجابة للعلاج بجرعة عالية من الستيروئيدات القشرية السكرية. وبالمثل، فإنّ معظم مرضى السكري الذين يعانون من المتلازمة الكلوية سيعانون من اعتلال الكلية السكري، وبالتالي لا يتم إجراء الخزعة الكلوية عادة ما لم يكن مسار المرض غير نمطي (زيادة سريعة في البيلة البروتينية أو انخفاض سريع في وظيفة الكلية). أي يجب توجيه تدبير المتلازمة الكلوية إلى السبب الأساسي. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط المتلازمة الكلوية بعدد من المضاعفات (**الإطار 15.11**)، والتي قد تتطلب تدبير داعم ما لم يكن من المتوقع أن يتم حل الداء الكلوي بسرعة، كما هو الحال في مرض الداء قليل التبدلات المستجيب للستيروئيدات القشرية السكرية.

15.10 استقصاءات المتلازمة النفروزية

السبب	العمر النموذجي	الاستقصاءات
التظاهر الخاطف		
الداء قليل التبدلات	الأطفال، الشباب، قد يُرى بأعمار أكبر	غير نوعية
تصلب كبيبات الكلية البؤري القطعي	الشباب	غير نوعية
التظاهر تحت الحاد		
اعتلال الكلية الغشائي	من الأعمار المتوسطة حتى كبار السن	مصليات التهاب الكبد B وC + HIV ANA, dsDNA
الداء النشواني	المرضى الأكبر سناً	الغلوبولينات المناعية, PPE , بروتين بنس–جونس, السلاسل الخفيفة الحرة بالمصل
التظاهر التدريجي		
اعتلال الكلية السكري	أي عمر، نادر <10 سنوات من تشخيص الداء السكري نمط 1	السكر، الخضاب السكري

ANA=الأجسام المضادة للنواة
DsDNA=الحمض النووي مضاعف الطاق
HIV=فيروس نقص المناعة البشري
PPE=الرحلان الكهربائي لبروتينات البلازما

الوذمة Oedema

تحدث الوذمة بسبب التراكم المفرط للسوائل في الحيّز الخلالي. سريرياً، يمكن الكشف عن ذلك عن طريق استمرار الغؤور في الأنسجة بعد الضغط على المنطقة المصابة (وذمة انطباعية). تميل الوذمة الانطباعية إلى التراكم في الكاحلين أثناء النهار وتتحسن طوال الليل مع إعادة امتصاص السائل الخلالي.

أما الوذمة غير الانطباعية فهي نموذجية للانسداد اللمفاوي وقد تحدث أيضاً نتيجة للترسب المفرط للمطرق في الأنسجة: على سبيل المثال، في قصور الغدة الدرقية أو التصلب الجهازي.

التقييم السريري *Clinical assessment*

عادةً ما تتأثر مناطق الارتكاز مثل الكاحلين وأسفل الساقين أولاً ولكن يمكن أن تقتصر الوذمة على العجز في المرضى المقعدين في السرير. ومع زيادة شدتها، تنتشر الوذمة لتؤثر على الأجزاء العلوية من الساقين والأعضاء التناسلية والبطن.

الحبن شائع وغالباً ما يكون سمة مبكرة عند الأطفال أو الشباب وفي أمراض الكبد، كما يكون الانصباب الجنبي شائع أيضاً ولكن الوذمة الرئوية الصريحة نادرة، وتكون الوذمة الوجهية عند الاستيقاظ شائعة. تحدث ملامح نضوب الحجم داخل الأوعية الدموية (تسرّع القلب، هبوط ضغط الدم الانتصابي) عندما تكون الوذمة ناتجة عن انخفاض ضغط الجرمي أو زيادة نفوذية الشعيرات الدموية. إذا كانت الوذمة موضعية – على سبيل المثال في كاحل واحد دون الآخر فيجب الاشتباه بالخثار الوريدي أو الالتهاب أو المرض اللمفاوي.

الفحوصات *Investigations*

قد تكون الوذمة ناتجة عن عدد من الأسباب (**الإطار 15.12**) والتي عادةً ما تكون واضحة من تاريخ وفحص الجهاز القلبي الوعائي والبطن. يجب أخذ عينة دم لقياس اليوريا والشوارد، ووظائف الكبد وألبومين المصل، واختبار البول بحثاً عن البروتين. يمكن إجراء مزيد من التصوير للكبد أو القلب أو الكلى وذلك اعتمادا على القصة والفحص السريري. حين يحدث الحبن أو الانصباب الجنبي بشكل معزول فإن بزل السائل مع قياس البروتين والغلوكوز والفحص المجهري للخلايا يساعد عادةً على توضيح التشخيص عبر التمييز بين النمط الرشحي (نموذجي للوذمة) والنمط النضحي (أكثر إيحاء بإمراضية موضّعة، **الفصل 17**).

15.11 نتائج المتلازمة النفروزية وتدبيرها

السمة	الآلية	النتيجة	التدبير
نقص ألبومين الدم	خسارة البروتين البولي تتجاوز القدرة التصنيعية للكبد	تناقص الضغط الجرمي وذمة	علاج السبب المستبطن
احتباس الصوديوم	فرط ألدوستيرونية ثانوي آليات إضافية سيئة التوصيف داخل الكلية	وذمة	مدرّات وحمية منخفضة الصوديوم*
فرط كولسترول الدم	ازدياد غير نوعي في تصنيع البروتينات الشحمية في الكبد كاستجابة لانخفاض الضغط الجرمي	ارتفاع معدل تصلب الشرايين	ستاتين، ايزيتيميب
فرط تخثر	خسارة نسبية لمثبطات التخثر (مضاد الترومبين3، البروتين C و S وزيادة تصنيع عوامل التخثر في الكبد	خثار وريدي	النظر في الوقاية في الداء الكلوي الحاد أو المزمن
خمج	نقص الغلوبين غاما بسبب خسارة الغلوبولينات المناعية في البول	خمج بالمكورات الرئوية والمكورات السحائية	النظر في اللقاحات

*قد تحتاج المتلازمة الكلوية الشديدة إلى جرعات عالية جداً من مجموعة مدرات تعمل على أجزاء مختلفة من النفرون (مثل: مدر عروة مع تيازيد مع أميلورايد). في المرضى العرضيين الذين يعانون من نقص حجم الدم، قد يساعد حقن الألبومين قليل الملح في الوريد بإدرار البول لكن الفعالية لاتزال مثيرة للجدل. مخاطر إدرار البول المفرط: ضعف ثانوي في وظيفة الكلية بسبب نقص حجم الدم

15.12 أسباب الوذمة

زيادة السائل خارج الخلوي

- قصور قلب احتقاني
- قصور كلية
- أمراض الكبد

ضغط وريدي موضعي مرتفع

- خثار وريدي عميق أو قصور وريدي
- الحمل
- أورام الحوض

ضغط جرمي بلازمي/ألبومين مصل منخفض

- نفروز
- قصور كبد
- سوء تغذية/ سوء امتصاص

زيادة النفوذية الشعرية

- تسرب البروتين إلى النسيج الخلالي، تناقص مدروج الضغط التناضحي والذي يسحب السوائل إلى الأوعية اللمفية والدم
- التهاب/خمج
- انتان شديد
- حاصرات قنوات الكالسيوم

انسداد لمفاوي

- خمج: الفيلاريا، ورم حبيبي لمفاوي زهري
- خباثات
- أذية شعاعية
- تشوهات خلقية

التدبير *Management*

عادة ما تستجيب الوذمة الخفيفة لرفع الساقين والجوارب الضاغطة، أو الثيازيد أو جرعة منخفضة من مدر عروة مثل فوروسيميد أو بوميتانيد.

في المتلازمة الكلوية، المترافقة مع الفشل الكلوي والفشل القلبي الحاد، قد يكون هناك حاجة لجرعات كبيرة جداً من مدرات البول في بعض الأحيان مجتمعة وذلك لتحقيق توازن سلبي بين الصوديوم والسوائل.

قد تكون هناك حاجة لتقييد تناول الصوديوم وتناول السوائل.

مدرات البول ليست مفيدة في علاج الوذمة الناجمة عن انسداد وريدي أو لمفاوي أو عن طريق زيادة نفوذية الشعيرات الدموية.

كما يجب علاج الأسباب المحددة للوذمة، مثل الخثار الوريدي.

ارتفاع التوتر الشرياني Hypertinsion

وهو من السمات الشائعة جداً والمرافقة لأمراض الكلى، كما أن ارتفاع التوتر الشرياني بحدّ ذاته يشكل عامل خطورة للإصابة بالأمراض الكلوية. والتوصيات الحالية تحثّ على وجوب إجراء فحص دوري سنوي لوظائف الكلية عند مرضى ارتفاع التوتر الشرياني.

ويعدّ الضبط الجيد للضغط الشرياني أمراً بالغ الأهمية عند مرضى القصور الكلوي بسبب علاقته الوثيقة بوظائف الكلية وبسبب المخاطر القلبية الوعائية المرتبطة بالداء الكلوي المزمن CKD، وتمت مناقشتها في **الفصل 16**.

ألم الخاصرة Loin pain

غالباً ما ينجم ألم الخاصرة عن أمراض الجهاز العضلي الهيكلي لكنه قد يكون مظهراً من مظاهر أمراض الجهاز الكلوي كما في حالة الحصيّات الكلوية أو الحصيّات الحالبيّة وأورام الكلية والتهاب الحويضة والكلية الحاد وانسدادات الطرق البولية.

يُطلق على ألم الخاصرة الحاد والمنتشر إلى الأمام والقسم الأنسي للفخذ مصطلح القولنج الكلوي renal colic، وعندما يقترن هذا الألم مع بيلة دموية فإنه غالباً وبشكلٍ نموذجي يكون ناجماً عن الانسداد بحصاة حالبيّة، كما يشير الألم العلوي الموضّع المُحرَّض بتناول كميات كبيرة من السوائل (أزمة ديتيل Ditels crisis) إلى وجود تشوه خِلقي مثل تضيق الوصل الحويضي الحالبي.

عسرة التبول Dysuria

يشير مصطلح عسرة التبول إلى التبول المؤلم وغالباً ما يوصف بأنه حارق أو لاذع ويترافق مع ألم فوق العانة. ويزداد معه عدد مرات التبول نتيجة الشعور بعدم اكتمال إفراغ المثانة، والسبب الأكثر شيوعاً هو إنتانات الجهاز البولي. وقد يكون السبب هو حصيّات مثانية أو أمراض منقولة بالجنس بالإضافة إلى تشاخيص تفريقية إضافية يجب أخذها بالحسبان موجودة في هذا الفصل.

زيادة عدد مرات التبول Frequency

يشير إلى زيادة عدد مرات التبول بشكل أكثر من الطبيعي، وقد يكون ناجماً عن سلس بولي مع حجم بول طبيعي أو مرتفع. وقد تكون هذه الزيادة ناتجةً عن عسرة التبول مثل مرضى ضخامة البروستات الذين يكون لديهم حجم البول الإجمالي طبيعي مع زيادة في عدد مرات التبول.

البوال Polyuria

يُعرّف بأنه زيادة حجم الصادر البولي إلى أكثر من 3 ليتر خلال 24 ساعة وقد ينجم عن أسباب مختلفة إما كلوية أو خارجية المنشأ كما هو موضح في **الإطار 15.13**.

وتتضمن الاستقصاءات المجراة في سياق البوال البولة والكرياتينين والشوارد والسكر والكالسيوم والألبومين. ويعد جمع بول أربع وعشرين ساعة أمراً مهماً في التشخيص لأجل تأكيد حالة البوال. ويشير البوال الليلي إلى سبب مرضي. تم شرح آلية استقصاء وتدبير السكري الكاذب المُشتبه به في **الفصل 18**.

15.13 أسباب البوال

- زيادة الوارد من السوائل.
- الإدرار الأسموزي مثل: ارتفاع سكر الدم أو ارتفاع كلس الدم.
- السكري القحفي الكاذب (البيلة التفهة قحفية المنشأ).
- السكري الكاذب من منشأ كلوي:
    - الذي ينجم عن طفرات وراثية نادرة في مستقبلات الفازوبرسين أو الأكوابورين 2
    - الليثيوم.
    - المدرات.
    - التهاب الكلية الخلالي.
    - نقص بوتاسيوم الدم.
    - فرط كالسيوم الدم.

التبول الليلي Nocturia

وهو الاستيقاظ ليلاً لأجل التبول، قد يكون نتيجة وجود حالة بوال polyuria أو زيادة الوارد من السوائل أو تناول مواد لها دور في زيادة الإدرار البولي مساءً (بما في ذلك الكافيين).

يحدث التبول الليلي عند مرضى الداء الكلوي المزمن CKD وفي حال وجود ضخامة في البروستات مع إفراغ غير كافٍ للمثانة وتقطع في رشق البول، ويشير تعدد البيلات والتقطير البولي إلى وجود انسداد جزئي في المجاري البولية. وقد يحدث التبول الليلي أيضاً في سياق اضطرابات النوم دون أن يكون هناك أي تشوهات وظيفية في المجاري البولية.

سلس البول Urinary incontinence

وهو أي تسرب لا إرادي للبول، قد يحدث بوجود مجاري بولية طبيعية وسليمة، وقد يحدث عند مرضى الخرف والعته dementia أو سوء وضعف الحركة poor mobility أو بشكلٍ عابر مترافق مع الأمراض الحادة أو خلال فترة الاستشفاء وخاصةً عند كبار السن (انظر **الإطار 15.54**)

تمت مناقشة الفيزيولوجيا المرضية والاستقصاءات وتدبير السلس البولي بالتفصيل لاحقاً ضمن هذا الفصل.

أمراض الكبيبات الكلوية

تعتبر الأمراض الكبيبية هي المسؤولة عن نسبة كبيرة من أدواء الكلية الحادة والمزمنة. ومعظمها تكون غير عرضية وتكتشف صدفةً في سياق تحاليل بولية أو دموية روتينية.

هناك عدد من الأسباب الكامنة وراء أمراض الكبيبات وتخربها بما في ذلك الأمراض المناعية والأمراض الوراثية مثل متلازمة ألبورت Alports syndrome، والأمراض الاستقلابية مثل الداء السكري diabetes mellitus (انظر في **الفصل 20**) وترسّب بروتينات غير طبيعية ضمن الكبيبات مثل النشواني amyloid (انظر **الفصل 4**).

ويوضح **الشكل 15.11** أنماط الخلايا الكبيبية المستهدفة في الإصابات الكلوية المختلفة وتعتبر البيلة البروتينية proteinuria هي السمة المميزة لأمراض الكبيبات الكلوية، ومع ذلك فإن الاستجابة الكبيبية والسمات السريرية للإصابة تختلف بشكل كبير باختلاف الأذية الحاصلة بدءاً من المتلازمة الكُلائية الخاطفة fulminant nephrotic syndrome إلى التهاب كبيبات الكلية السريع المترقّي rapidly progressive glomerulonephritis (انظر إلى **الشكل 15.9**). ويوضح **الإطار 15.14** العوامل الإنذارية الشائعة في جميع أنواع التهابات الكبيبات الكلوية وتقييم مدى الجدوى والحاجة إلى استخدام الأدوية المثبطة للمناعة.

15.14 العوامل الإنذارية السيئة في الأمراض الكبيبية

- الجنس المذكر.
- ارتفاع التوتر الشرياني.
- بيلة بروتينية شديدة ومستمرة.
- ارتفاع قيمة الكرياتينين عند التشخيص.
- تراجع سريع في وظائف الكلية.
- وجود تليف خلالي مُثبت بالخزعة.

التهاب الكبيبات الكلوية Glomerulonephritis

يشير المعنى الحرفي لمصطلح التهاب الكبيبات إلى وجود حدثية التهابية على مستوى كبيبات الكلية إلّا أنه في الحقيقة ليس كذلك، فهو يستعمل على نطاق أوسع لوصف جميع أمراض الكبيبات حتى تلك التي لا ترتبط بآليات التهابية مثل الداء الكلوي قليل التبدلات minimal change nephropathy.

تتواسط معظم التهابات الكلية الآليات المناعية ويستجيب العديد منها على العلاج بمثبطات المناعة، مع وجود ترسب للأضداد في العديد من التهابات الكبيبات الكلوية وقد يساعد اختبار الترسيب الكبيبي للأجسام المضادة في الدم بالتشخيص (انظر **الشكل 15.11 والإطارين 15.8** و **15.10**).

بينما لا يلاحظ أي ترسب للأضداد في التهاب الأوعية الصغيرة small-vessel vasculitis لكن قد تساهم هذه الأضداد

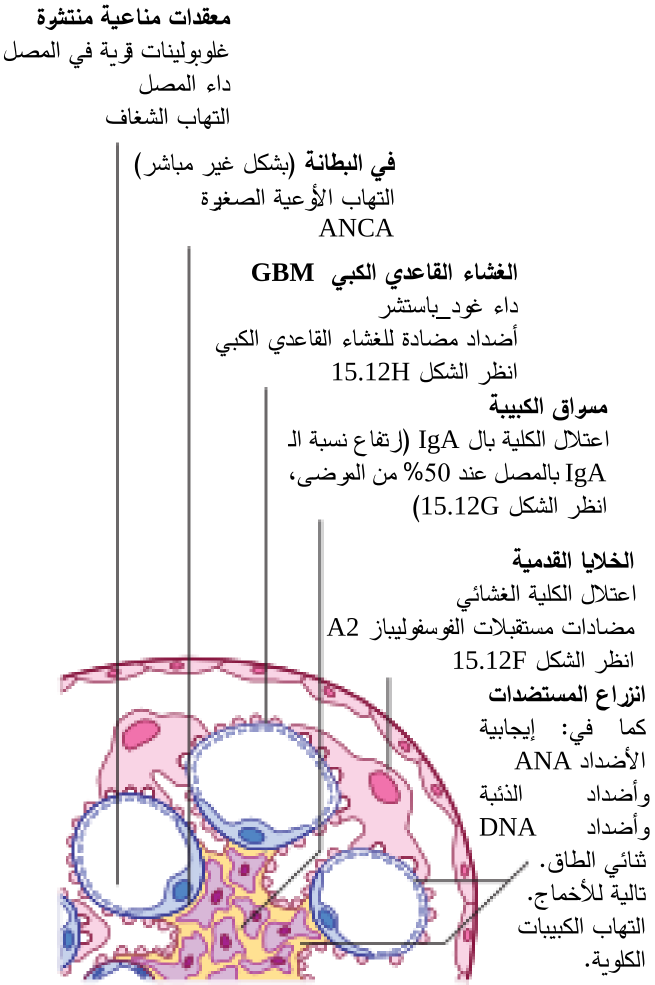
في الآلية الإمراضية بشكلٍ غير مباشر عن طريق تنشيط العدلات وتعزيز الإصابة البطانية (انظر الشكل 15.11).

تُصنّف التهابات الكبيبات والكلية بشكلٍ عام من حيث المظاهر النسيجية والتشريحية المرضية كما هو موضح في الإطار 15.15 والشكل 15.12، ويجد البعض (غير المختصين) صعوبة في استخدام المصطلحات التي تصف التهابات الكبيبات والكلية لذا تم إدراج بعض التعريفات في الإطار 15.16.

ومن المهم معرفة أنّ الدراسة النسيجية نادراً ما تؤكد وجود مرض كلويّ معين ولكنها تضيّق دائرة التشاخيص والتي يمكن أن نثبت أحدها مع مزيدٍ من الاستقصاءات والفحوصات. وبالمقابل فإن بعض الأمراض تحدث فيها تغيرات نسيجية من أكثر من نمط واحد ومثال عليها الذئبة الحمامية الجهازية lupus. يمكن تصنيف الأنواع الفرعية النسيجية الأكثر شيوعاً وفقاً للعرض السريري النموذجي المميّز لها كما هو موضح أدناه. وسيتم وصف الاضطرابات الجينية المرافقة لأمراض الكبيبات لاحقاً.

الأمراض المترافقة مع المتلازمة الكلائية Diseases typically presenting with nephrotic syndrome

تتركز الإصابة في هذه الأمراض على الخلايا القدمية، وهناك بعض الدلائل النسيجية على وجود التهاب أو تكاثر في الخلايا الكبيبية (يظهر الشكل 15.12 الأمراض غير التكاثرية). يترافق التصلب الكبيبي البؤري الأولي FSGS والداء قليل التبدلات عادةً مع المتلازمة الكلائية الخاطفة fulmination nephrotic syndrome، بينما تكون الكبيبات الكلوية أقرب إلى الطبيعية وغير مؤلمة في اعتلال الكلية الغشائي و FSGS الثانوي. تمت مناقشة الأسباب الأخرى للمتلازمة الكلائية الناتجة عن أمراض جهازية بما فيها السكري (في الفصل 18) والداء النشواني (في الفصل 4).



معقدات مناعية منتشرة
غلوبولينات قرية في المصل
داء المصل
التهاب الشغاف
في البطانة (بشكل غير مباشر)
التهاب الأوعية الصغيرة
ANCA
الغشاء القاعدي الكبي GBM
داء غود_باستشر
أضداد مضادة للغشاء القاعدي الكبي
انظر الشكل 15.12H
مسراق الكبيبة
اعتلال الكلية بال IgA (إرتفاع نسبة الـ IgA بالمصل عند 50% من الموضى،
انظر الشكل 15.12G)
الخلايا القدمية
اعتلال الكلية الغشائي
مضادات مستقبلات الفوسفوليباز A2
انظر الشكل 15.12F
انزراع المستضدات
كما في: إيجابية الأضداد ANA وأضداد الذئبة وأضداد DNA ثنائي الطاق.
تالية للأخماج.
التهاب الكبيبات الكلوية.

الشكل 15.11: التهاب كبيبات الكلية المرتبط بالأضداد. قد تُستهدف معقدات ضد–مستضد مناعياً أو قد تترسب في مناطق معينة من الكبيبة الكلوية، مما يؤدي إلى إصابات نسيجية وسريرية متباينة. وقد يساعد اختبار ترسب الأضداد في الكبيبة بواسطة التألق المناعي *IF* الذي يُجرى على خزعة الكلية أو اختبار الأضداد في المصل في التشخيص.

الأجسام المضادة للنواة *ANA= antinuclear antibody*، أضداد سيتوبلاسما الكريات البيضاء المعتدلة *ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody*

الـ*DNA* ثنائي الطاق *dsDNA= double-stranded*. الغشاء القاعدي الكبّي *GBM= glomerular basement membrane*.

الغلوبيولين المناعي *A IgA= immunologbulin A*. الذئبة الحمامية الجهازية *SLE= systemic lupus erythematosus*.

اعتلال الكلية بالداء قليل التبدلات *Minimal change nephropathy*

يمكن للداء قليل التبدلات أن يحدث في جميع الأعمار لكنه يمثل معظم حالات المتلازمة الكلائية (النفروزية) عند الأطفال (انظر **الإطار 15.15**) وحوالي ربع الحالات عند البالغين، وهو ناتج عن خلل وظيفي عكوس في الخلايا القدمية. تبدو الكبيبات طبيعية تحت المجهر الضوئي (**الشكل 15.12 A**)، ولكن لُوحظ وجود التحام (امّحاء) في استطالات الخلايا القدمية تحت المجهر الالكتروني، وتكون المتلازمة الكلوية (النفروزية) عرضيّة بشدّة ويجب أن تُعالج بالستيروئيدات القشرية بجرعاتٍ مرتفعة (يُعطى البريدنيزولون بجرعة 1 ملغ/كغ ولمدة ستة أسابيع) إلا أن الاستجابة للعلاج عند البالغين تكون غالباً غير كافية وغير مُرضية.

يحتاج بعض المرضى الذين يستجيبون بشكلٍ غير كامل للعلاج (مقاومة القشرانيات السكرية) أو ينكسون بشكلٍ متكرر إلى جرعات صيانة من الستيروئيدات القشرية (الاعتماد على الستيروئيدات) أو استخدام أدوية سامة للخلايا أو علاجات أخرى، أما إذا لم يستجب الأطفال على العلاج بالستيروئيدات فيجب إعادة النظر في التشخيص وأخذ خزعة من الكلية لمعرفة التشخيص المؤكد، إذا تم تأكيد التشخيص بالداء قليل التبدلات فعندها يجب مراعاة السبب الوراثي.

لا يتطور الداء قليل التبدلات إلى قصور كلوي مزمن CKD عادةً لكنه يمكن أن يترافق مع اضطرابات تتعلق بالمتلازمة الكلوية والمضاعفات العلاجية (انظر **الإطار 15.11**).

الإطار 15.15: تصنيف التهابات الكبيبات الكلوية حسب الأعراض السريرية والأنماط النسيجية

نسيجياً	الترسبات المناعية	الآلية الإمراضية	المرافقات	ملاحظات
التظاهر النفروزي Nephrotic presentation				
الداء الكلوي قليل التبدلات minimal change				
تكون الخزعة طبيعية على المجهر الضوئي، بينما يُظهر المجهر الالكتروني امّحاء في استطالات الخلايا القدمية (موجودات غير نوعية)	لا يوجد	غير معروفة، قد توجد بعض العوامل التي تزيد من احتمالية إصابة الخلايا القدمية، وبعض الحالات تكون وراثية.	تأتّب وحساسية. أدوية والأكثر شيوعاً هي الـ NSAIDS. الخباثات الدموية.	متلازمة نفروزية حادة وشديدة، استجابته جيدة على الستيروئيدات. السبب الأساسي للمتلازمة النفروزية مجهولة السبب في الطفولة.
التصلب الكبيبي الشدفي (القطعي) البؤري FSGS.				
ندبات شدفية في بعض الكبيبات. لا يوجد حدثية التهابية حادة. شُوهد اندماج استطالات الخلايا القدمية في النمط البدئي لـ FSGS.	احتجاز غير نوعي ضمن الندبات البؤرية.	غير معروف، يوجد عوامل دورانية قد تزيد من النفوذية الكبيبية. وقد تكون إصابة الخلايا القدمية سمة مشتركة وشائعة بعض الحالات وراثية.	تغيرات في جين الـ APOL1 عند الأشخاص المنحدرين من أصل غرب إفريقي. أسباب ثانوية تشمل: أذية كبّية سابقة شافية أذية كبيبية الإصابة بفيروس نقص المناعة البشري HIV تعاطي الهيروين البدانة المرضية / ارتفاع الضغط المزمن	تتظاهر الـ FSGS البدئية على شكل متلازمة كلائية (نفروزية) مجهولة السبب مع استجابة للعلاج أقل من تلك التي في الداء قليل التبدلات قد تتطور إلى قصور كلوي وقد تتكرر (تنكس) حتى بعد إجراء زرع للكلية وتتظاهر الـ FSGS الثانوية على شكل بيلة بروتينية بدرجاتٍ مختلفة

نسيجياً	الترسبات المناعية	الآلية الإمراضية	المرافقات	ملاحظات
اعتلال الكلية الغشائي membranous nephropathy				
زيادة في سماكة الغشاء القاعدي GBM مع ترسبات في المطرق الخلوي وتصلب كبي.	ترسب حُبيبي لأضداد الـ IgG تحت الطبقة الظهارية.	أضداد موجهة ضد المستضد السطحي للخلايا القدمية (عادةً مستقبلات الفوسفوليباز A2) مع وجود أذية بالخلية القدمية معتمدة على المتممة.	HLA-DQA1 في حال كان مجهول السبب. وبعض الأدوية مثل: البينسلامين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDS المعادن الثقيلة. فيروس التهاب الكبد B. الخباثات. الذئبة الحمامية الجهازية[1].	أشيع سبب للمتلازمة الكلائية (النفروزية) الأساسية عند البالغين. ثلث الحالات تتطور إلى مرض كلوي مزمن، وثلث يتراجع عفوياً وثلث يستمر لدى المريض وقد يستجيب على الستيروئيدات أو مثبطات المناعة.
أمراض الكبيبات والكلية ذات الأعراض الخفيفة mild glomerulonephritic presentation				
اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA nephropathy A				
نرى زيادة في الخلايا والمطرق المساراقي (المنطقة المساراقية mesangial matrix) والتهاب كلية شدفي بؤري في الطور الحاد	ترسب IgA في المنطقة الميزنجيالية ومن ثم تفعيل المتممة C3.	غير معروفة. قد يكون لإنتانات الغشاء المخاطي دور بها (مثل الديدان الطفيلية).	عادةً مجهول السبب، وقد تكون تالية لإنتان تنفسي علوي أو هضمي أو مرض كبدي أو داء زلاقي.	مرض شائع مع مجموعة واسعة من الأعراض بما في ذلك بيلة دموية وارتفاع ضغط شرياني. وتعد فرفرية هيونخ شونلاين Henoch- schönlein purpura أحد أنواع الاعتلال بالـ IgA الحادة الشائعة عند الأطفال.
التهاب كبيبات الكلية المسراقي الشعري mesangiocapillary glomerulonephritis				
النمط الأول (نمط الغلوبيولينات المناعية)	غلوبيولينات مناعية.	ترسب المعقدات المناعية الدوّارة (تحت الخلايا البطانية أي بين الغشاء القاعدي والخلايا البطانية)	إنتانات أو أمراض مناعية ذاتية أو اعتلالات وحيدة النسيلة.	أكثر الأنماط ترافقاً مع إنتانات جرثومية تحت حادة ومع بروتينات الدم القرّية cryoglobulinamia مع أو بدون التهاب الكبد بالفيروس C.
النمط الثاني (نمط المتممة).	عناصر المتممة	ينجم عن شذوذات موروثة أو مكتسبة في المتممة. يرتبط هذا المرض (داء الترسبات الكثيفة) بتنشيط غير طبيعي لعمل المتممة	طفرات في جينة المتممة C3 (العامل الكلوي) والحثل الشحمي الجزئي.	يُدعى بداء الترسبات الكثيفة dense deposit disease (ترسبات داخل الغشاء القاعدي intramembranous) لا يوجد علاجات مثبتة إلى الآن.
التهاب الكبب والكلية السريع المترقي Rapidly progressive glomerulonephritis presentation				
التهاب كبيبات الكلية البؤري النخري Focal necritising glomerulonephritis				
التهاب شدفي و/ أو تنخر في بعض الكبيبات الكلوية. قد تتشكل بعض الأهلّة.	تختلف باختلاف العامل المسبب، لكنها غالباً سلبية أو هناك قلّة في الترسبات المناعية.	التهاب أوعية صغيرة مترافق مع إيجابية الـ ANCA.	التهاب أوعية صغيرة أولي أو ثانوي	يترافق غالباً مع أعراض وعلامات جهازية ويستجيب على العلاج بالستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة.

نسيجياً	الترسبات المناعية	الآلية الإمراضية	المرافقات	ملاحظات
التهاب الكبيبات الكلوية التكاثري المنتشر[2] Diffuse proliferative glomerulonephritis				
التهاب كبيبات كلية منتشر مرتبط بالإنتان (الخمج)[3].				
تكاثر منتشر في الخلايا البطانية والمسراقية. ارتشاح بالعدلات والبالعات وتشكيل الأهلّة.	تحت بطانية وتحت ظهارية.	متواسط بالمعقدات المناعية (مثل الإصابة بالمكورات العقدية مع تفاعلات تصالبية افتراضية).	تالية للإصابة بالعقديات مترافقة مع الإصابة بالعنقوديات والتهاب الشغاف الخمجي.	يتظاهر باحتباس شديد للصوديوم والسوائل، وارتفاع ضغط الدم وبيلة دموية وشح بول. يَشفى تلقائياً وبشكلٍ عفوي.
مرض أضداد الغشاء القاعدي الكبيبي Anti-glomerular basement membrane disease				
التهاب كلية مع تشكل الأهلّة.	ترسب IgG بشكل خطي على طول الغشاء القاعدي الكبّي GBM.	أضداد مناعية موجّهة ضد السلسلة α3 من الكولاجين ذي النمط الرابع الموجود في الغشاء القاعدي الكبّي.	(HLA-DR15) والمعرفة سابقاً بـ HLA-DR2.	قد تترافق مع نزف رئوي، وقد تحدث كمرض كلوي أو رئوي معزول. يُعالج بالستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفامايد وتبديل البلازما.

[1]: يمكن للذئبة الحمامية الجهازية أن تسبب أي نمط نسيجي من الأنماط السابقة إلا أنها أشيع ما تسبب اعتلال الكلية الغشائي والتهاب كبيبات الكلية التكاثري.

[2]: بالإضافة إلى ارتباط هذا النمط من الإصابة بالإنتان، إلّا أننا قد نرى علامات التهاب كبيبات كلوية تكاثري منتشر وذئبة حمامية جهازية واعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA في بعض الأحيان.

[3] : قد يترافق الخمج مع التهاب كبيبات كلية تكاثري واعتلال غشائي بالـ HIV.

الأجسام المضادة للنواة. ANA= antinuclear antibody

أضداد سيتوبلاسما الكريات البيضاء المعتدلة ANCA= antineutrophil cytoplasmic antibody

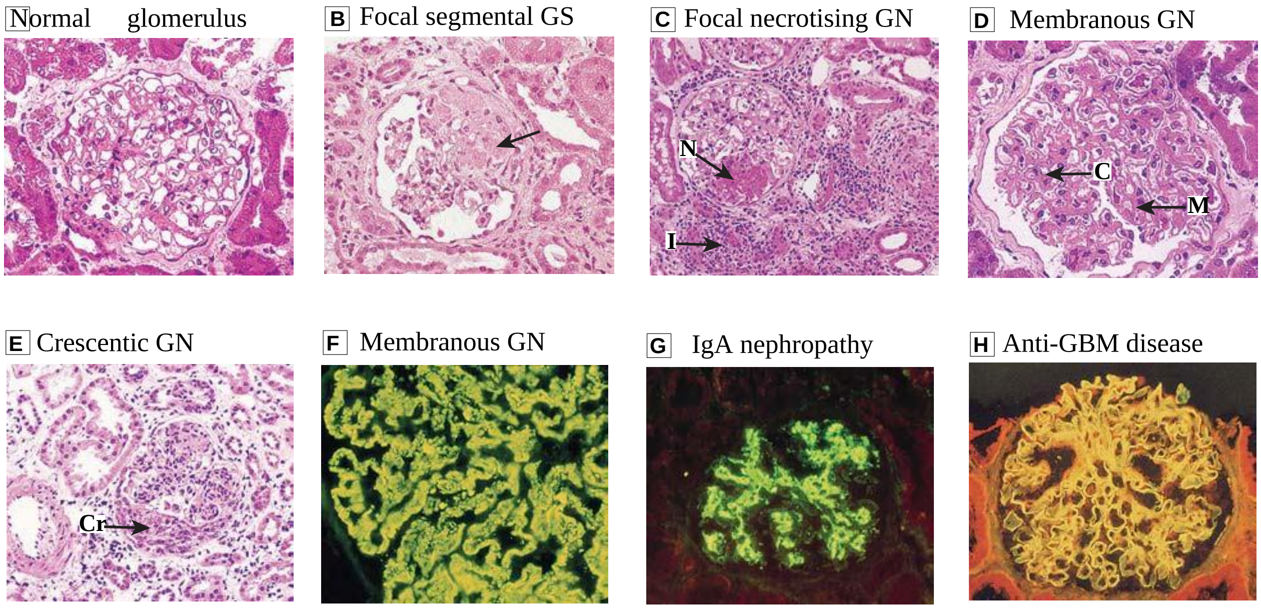
صميم البروتين الشحمي 1 APLO1= Apolipoprotein 1.

الغشاء القاعدي الكبيبي GBM= Glomerular basement membrane.

مستضدات الكريات البيضاء البشرية HLA= human leucocyte antigen.

الغلوبيولين المناعي A IgA= immunoglobulin A.

مضادات التهاب غير ستيروئيدية NSAIDS= non-steroiedal anti-inflammatoory drugs.



الشكل 15.12: التشريح المرضي في الأمراض الكبيبية (من *A* إلى *E* تحت المجهر الضوئي)

A. كبيبات طبيعية ونلاحظ رقّة جدرانها والعرى الشعرية المفتوحة فيها.

B. تصلب الكبيبات البؤري القطعي *GS*: يشير السهم إلى جزء من الكبيبة حيث تم فيها استبدال المطرق *matrix* بالعرى الشعرية والخلايا (غابت العُرى والخلايا وحل مكانها المطرق).

C. التهاب الكبيبات البؤري المنخر *GN*: حلّت مادة وردية زاهية مع بعض الغبار النووي "*Nuclear dust*" مكان الكبب الكلوية، ويمكن رؤية العدلات في مكان آخر من الكبيبة (*N* آفة بؤرية نخرية). مع وجود التهاب خلالي محيطي (*I*) ويرتبط هذا بشكلٍ شائع مع التهاب الأوعية الدموية الصغيرة وقد يترقى إلى التهاب كلية ذي الأهلّة (انظر الشكل *E*).

D. التهاب الكبيبات الغشائي: نلاحظ أن (*C* العُرى الشعرية) سميكة ومتثخنة مقارنةً مع الكبيبة الطبيعية وهناك توسع بالمناطق المسراقية وترسب المطرق فيها (*M*)، ومع ذلك فإنه لا يوجد تكاثر خلوي شديد أو زيادة في الخلايا الالتهابية.

E. التهاب كبيبات الكلية ذو الأهلّة: يَشْغَلُ الجزء السفلي من محفظة بومان تشكيلٌ نصف دائري (هلالي *crescent "Cr"*) من الخلايا الكبيرة الشاحبة مما يؤدي إلى انضغاط الكتلة الكبيبية *Glomerular tuft*، ونشاهد هذا النمط من الإصابات في الأشكال الشديدة والعدائية لالتهابات الكبيبات الكلوية.

(من *F* إلى *H* بالتألّق المناعي المباشر):

F. ترسبات حبيبية من الـ *IgG* على طول الغشاء القاعدي مع توزع تحت ظهاري نموذجي ومميز لاعتلال الكلية الغشائي *GN*.

G. ترسب الـ *IgA* في مسراق الكبيبة ويشاهد باعتلال الكلية بالـ *IgA*.

H. ترسبات خطية شريطية من أضداد موجهة ضد الغشاء القاعدي الكبيبي *GBM* موجودة على طول هذا الغشاء وتشاهد في داء غود باستور *Goodpastures*. (نلاحظ بقاء التركيب الكبيبي سليماً وبحالة جيدة في كلٍّ من الأمثلة (*A, B, C, D*).

تصلب الكبيبات البؤري القِطعي *Focal segmental glomerulosclerosis*

يمكن لتصلب الكبيبات البؤري القِطعي البدئي أن يحدث في كل الفئات العمرية إلا أنه أشيع ما يكون عند الأشخاص المنحدرين من أصلٍ شرق إفريقي والذين لديهم معدل نقل أعلى لصميم البروتين الشحمي L1 (APOL1) مقارنةً بالمجموعات العرقية الأخرى مما يرفع نسبة الإصابة بالـ FSGS. يُظهر الفحص النسيجي في البداية تصلباً مقتصراً على أجزاءٍ من الكبيبات وقد يظهر إيجابية C3 و IgM على التألق المناعي. وقد لا تظهر الكبيبات غير الطبيعية في الخزعة إذا لم يكن عدد العينات كافٍ لأن الـ FSGS عملية بؤرية فعندها يوضع التشخيص على أنه داء قليل التبدلات، وفي معظم الحالات يكون السبب الأساسي غير معروف (FSGS بدئي) ويتظاهر هؤلاء المرضى بمتلازمة كلائية شديدة ومفاجِئة. قد تستجيب FSGS البدئية على جرعات عالية من الستيروئيدات القشرية (بجرعة 0.5–2.0 ملغ/كغ/يوم) لكنها غير كاملة وأبطأ من الاستجابة الحاصلة في الداء قليل التبدلات، وقد تم استخدام أدوية أخرى مثبطة للمناعة مثل السايكلوسبورين والسيكلوفوسفاميد والميكوفينولات موفيتيل لكن فعاليتها غير مؤكدة.

ويعتبر ترقي المرض إلى قصور كلوي مزمن أمراً شائع الحدوث عند المرضى الذين لا يستجيبون على الستيروئدات وكثيراً ما يتكرر المرض بعد زرع الكلية. قد يكون الـ FSGS ثانوياً لأمراض أخرى مثل الإصابة الكلوية بفيروس نقص المناعة البشري HIV (خاصةً عند الأمريكيين من أصلٍ إفريقي) أو البدانة المرضية أو ارتفاع التوتر الشرياني المزمن. بالإضافة إلى ذلك قد يدل على إصابة كبيبية بؤرية سابقة ناتجة عن المتلازمة الانحلالية اليوريميائية HUS أو صمّة كوليسترولية أو التهاب أوعية.

يعاني مرضى الـ FSGS الثانوية من بيلة بروتينية أخفّ وأقلّ حدة من تلك التي تحدث في الـ FSGS البدئية ونادراً ما يتظاهرون بأعراض المتلازمة الكلائية الكاملة، والخطوة الأساسية في تدبير الـFSGS الثانوية هي علاج المرض الأساسي المسبب لها وتقليل البيلة البروتينية عن طريق تثبيط محور الرنين أنجيوتنسين.

الإطار 15.16 المصطلحات المستخدمة في التهاب الكبيبات الكلوية

في المجهر الضوئي Light microscopy

- البؤري Focal: يؤثر على بعض الكبيبات وليس جميعها.
- المنتشر Diffuse: يؤثر على أكثر من 50% من الكبيبات.
- القِطعي Segmental: يؤثر على جزء من الكبيبة.
- الشامل Global: يؤثر على كل الكبيبات.
- النخري Necrotising: إصابة شديدة تؤدي إلى تموّت وتنخّر في المنطقة المصابة وغالباً ما ترتبط بالتهابات الأوعية.
- ذو الأهلّة Crescentic: منطقة من الخلايا التهابية المتجمعة على شكل هلال استجابةً لإصابة كبيبية شديدة.

في المجهر الالكتروني Electron microscopy

- ترسبات مناعية تحت البطانة Subendothelial immune deposits: تتوضع الترسبات المناعية بين الخلايا البطانية والغشاء القاعدي GBM وغالباً ما تتواجد في الالتهابات الكلوية.
- ترسبات مناعية داخل الغشاء Intramembranous immune deposits: تتواجد ضمن الغشاء القاعدي وتوجد في نمط الرواسب الكثيفة لالتهاب كبيبات الكلية المسراقي الشعري.
- ترسبات مناعية تحت الظهارة Subepithelial immune deposits: توجد بين الخلايا الظهارية والغشاء القاعدي GBM وتوجد في التظاهرات النفروزية (الكلائية) بما في ذلك اعتلال الأغشية في سياق الذئبة.

الغشاء القاعدي الكبي GBM = glomerular basement membrane.

اعتلال الكلية الغشائي *Membranous nephropathy*

يعتبر اعتلال الكلية الغشائي السبب الأكثر شيوعاً للمتلازمة الكلوية عند البالغين القوقازيين، تحدث نتيجة أضداد (عادةً أضداد ذاتية) موجهة إلى المستضدات المُعبّر عنها على سطح الخلايا القدمية بما في ذلك مستقبلات الفوسفوليباز A2 من النمط M، بينما تكون النسبة الأكبر من الحالات مجهولة السبب، وترتبط نسبةً منها بأسباب أخرى مثل التسمم بالمعادن

الثقيلة والأدوية والإنتانات والذئبة والأورام (انظر الإطار 15.15 والشكل D و F 15.12).

يتّجه سير المرض إلى أحد ثلاثة احتمالات، فثُلث الحالات تتراجع وتتحسن عفوياً دون علاج، وثُلث يستمر مع المريض وثُلثٌ أخير يتطور بشكلٍ تدريجي إلى مرض كلوي مزمن قد ينتهي بالقصور. تُحسن الجرعات العالية من الستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفامايد كلّاً من المتلازمة الكلائية (النفروزية) والإنذار على المدى البعيد. ومع ذلك يحتفظ العديد من الأطباء بمثل هذه العلاجات للذين يعانون من متلازمة كلائية حادة أو تدهور في وظائف الكلية وذلك بسبب سميتها الشديدة. ويتم توجيه علاج اعتلال الكلية الغشائي الثانوي إلى علاج السبب الأساسي.

الأمراض المترافقة مع المتلازمة الكلائية خفيفة الشدة

يعاني مرضى التهاب الكبيبات الكلوية الخفيفة عادةً من بيلة دموية مجهرية (ليست عيانية) مع بيلة بروتينية زهيدة، ويميل المرض الكلوي لأن يتبّع مسار تدريجي بطيء التطور، وغالباً ما يندرج اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA والتهاب كبيبات الكلية المسراقي الشعري MCGN ضمن هذه الفئة من الأمراض.

تكون الأعراض متغيرة كثيراً لكن يترافق اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA مع التهاب الكبيبات الكلوية سريع التطور بينما قد يصاب مريض التهاب كبيبات الكلية المسراقي الشعري بالمتلازمة الكلائية، وتتضمن الأمراض الأخرى التي تتظاهر على شكل بيلة دموية وبيلة بروتينية زهيدة وسير سريري بطيء متلازمة ألبورت Alports syndrome .

اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي A *IgA neohropathy*

يعتبر أحد أكثر أنواع التهاب كبيبات الكلية شيوعاً ويمكن أن يتظاهر بعدة أشكال، وتعتبر البيلة الدموية هي العلامة الأولى وتكون بيلة دموية مجهرية (غير عيانية) شاملة ويعتبر ارتفاع التوتر الشرياني عرض شائع أيضاً وغالباً ما تُكتَشف أثناء فحوصٍ روتينية مثل الفحوص الطبية المهنية. ويمكن أن نلاحظ بيلة بروتينية أيضاً إلا أنها غالباً ما تظهر متأخرة. وفي أغلب الحالات يكون التراجع في وظائف الكلية بطيئاً وتدريجياً ويقود إلى داء كلويّ انتهائي end-stage renal disease (ESRD)، ومن ميزات اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي IgA عند الشباب هو النوبات الحادة المحددة لذاتها مع بيلة دموية عيانية بالإضافة إلى حدوث أخماج تنفسية بسيطة. قد تكون الأعراض حادة وتتشابه مع التهاب كبيبات الكلية الحاد التال للإنتان مع وجود احتباس سوائل في الجسم وشح بول وارتفاع توتر شرياني وبيلة حمراء أو داكنة ويتميز التهاب الكلية التالي للإنتان بكونه قصير المدة، بضعة أيام أو أقل. وتميل أغلب الحالات لأن تكون غير عرضية عند كبار السن مع بيلة دموية مجهرية وارتفاع توتر شرياني وانخفاض معدل الرشح الكبّي reducation in GFR.

على الرغم من كون اعتلال الكلية بالـ IgA ذي سيرٍ بطيء إلا أنه قد يتطور بسرعة مع وجود أهلّة بالخزعة، ويتم التركيز على ضبط الضغط الشرياني أثناء تدبير الحالة من خلال استخدام مثبطات الرينين أنجيوتنسين (فهو العلاج المفضل في حال وجود بيلة بروتينية) وهناك بعض الأدلة تفيد بأهمية إعطاء الستيروئيدات القشرية بجرعات عالية ولعدة شهور لدى المرضى المعرضين لخطورة تطور وتدهور الحالة المرضية (انظر الإطار 15.14) في حين لا يوجد أدلة على وجود فائدة من استخدام الأدوية المثبطة للمناعة، ولا يزال دور العلاجات الأخرى مثل زيت السمك غير مؤكد.

فرفرية هينوخ شونلاين Henoch–Schönlein purpura

تشيع هذه الحالة عند الأطفال ولكن يمكن مشاهدتها عند البالغين أيضاً. وهو التهاب أوعية جهازي ينشأ غالباً استجابةً لمسببات خمجية. يتميز بالمظاهر الأربعة التالية:

- فرفريات مميزة تصيب عادة الأرداف وأسفل الساقين.
- آلام في البطن بسبب التهاب الأوعية الذي يشمل السبيل الهضمي.
- ألم مفصلي arthralgia.
- مرض كلوي يتميز ببيلة دموية عيانية أو غير عيانية مع أو بدون بيلة بروتينية.

تظهر الخزعة الكلوية ترسب IgA في المنطقة المسراقية، ولا يمكن تمييز مظاهر الخزعة عن اعتلال الكلية الحاد بالـ IgA (**الشكل 15.12 G**). عادةً ما يكون العلاج داعم في معظم المرضى ويكون الإنذار جيداً مع شفاء عفوي على الرغم من شيوع النكس. بعض المرضى وخاصةً البالغين والذين لديهم بيلة بروتينية شديدة أو المستمرة يميلون لتطوير ESRD.

التهاب كُبيبَات الكلى المسراقي الشُّعيريّ Mesangiocapillary glomerulonephritis

(MCGN) المعروف أيضاً باعتلال الكبب والكلية المُنَمِّي الغشائي membranoproliferative glomerulonephritis (MPGN) هو نمط من الأذية التي تظهر في الخزعة الكلوية والتي تتميز بنمو خلوي في المنطقة الميزانجيلية مع تسمك جدران الشرينات الكبية. العَرَض النموذجي هو بيلة بروتينية وبيلة دموية. تم تحديد العديد من الأسباب الكامنة وراءه على النحو المُلخَّص في **الإطار 15.15**. يمكن تصنيفه إلى نوعين فرعيين رئيسيين. الأول يتميز بترسب الغلوبيولين المناعي داخل الكبيبات. يرتبط هذا النوع بالإنتان المزمن وأمراض المناعة الذاتية والاعتلال غاما أحادي النسيلة. والثاني يتميز بترسب المتممة في الكبيبات ويترافق بتشوهات موروثة أو مكتسبة في مسار المتممة. تشمل هذه الفئة "مرض الرواسب الكثيفة" والذي يتسم برواسب كثيفة الإلكترون داخل GBM والتهاب كبيبات الكلى بالبروتين C3 الذي يظهر رواسب مماثلة لـ MCGN بالغلوبيولين المناعي.

يعالج MCGN المرتبط بترسبات الغلوبيولين المناعي بمعالجة المرض الأساسي إن أمكن واستخدام الأدوية المثبطة للمناعة مثل ميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil أو سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide. هناك عدد قليل من العلاجات الخاصة بـMCGN المرتبطة بخلل المتمم على الرغم من أن الإيكوليزوماب eculizumab قد أظهر نتائج واعدة وهو مثبط لـ C5 الذي يمنع تكوين معقد هجوم الغشاء.

الأمراض التي تتظاهر بتطور الاعتلال الكبي الكلوي المترقي بسرعة

يتميز التهاب كبيبات الكلى المترقي بسرعة (RPGN) بفقدان سريع للوظيفة الكلوية خلال أيام إلى أسابيع وعادة ما يرافقه ارتفاع ضغط الدم والوذمة. يوجد دائماً بيلة دموية غير عيانية مصحوبة بكميات متغيرة من البيلة البروتينية ويمكن مشاهدة الأشكال المميزة للخلايا الحمراء وأسطوانات الكريات الحمر في الفحص المجهري للبول (انظر **الشكل 15.3**). تظهر الخزعة الكلوية عادةً آفات هلالية (انظر **الشكل E15.12**) وغالباً ما ترتبط بآفات تنخرية داخل الكبيبة (**الشكل C15.12**) خاصة في الشرينات.

هذا النمط من التطور هو نموذجي لالتهاب كبيبات الكلى التالي للإنتان ومرض الغشاء القاعدي الكبيبي والتهابات الأوعية الصغيرة. يمكن ملاحظته أيضًا في SLE وأحياناً في اعتلال الكلية بالـ IgA وأمراض الكلى الأخرى (انظر **الشكل 15.9**).

15.17 أسباب اعتلالات الكبب والكلية المرتبطة بانخفاض المتممة في المصل

- التهاب كبب وكلية التالي للإنتان.
- العدوى الجرثومية تحت الحادة خاصة التهاب الشغاف.
- الذئبة الحمامية الجهازية.
- جلوبولين الدم القري Cryoglobulinaemia.
- MCGN وعادة ما يكون من النوع المرتبط بالمتممة.

مرض الغشاء القاعدي الكبيبي Anti-glomerular basement membrane disease

مرض الغشاء القاعدي الكبيبي هو مرض مناعي ذاتي نادر يشكل فيه الجسم أضداد للسلسلة α3 الموجودة في النمط الرابع من الكولاجين في الغشاء القاعدي الكبيبي. يقتصر التعبير عن سلسلة α3 إلى حد كبير على الأغشية القاعدية للكبيبات الكلوية والرئتين وبالتالي قد يتظاهر المرض بالإضافة إلى التهاب كبيبات الكلى المترقي بسرعة نزف رئوي أو اعتلال في كلا العضوين وفي هذه الحالة يُعرف باسم متلازمة غودباستور Goodpasture. يعتبر مرض غودباستور أشيع عند المرضى الأصغر سناً بينما يعاني المرضى المسنون غالباً من مرض محدود في الكلية. يجب علاج المرضى الذين يعانون من مرض الغشاء القاعدي الكبيبي بفصد البلازما بالترافق مع السكريات القشرانية ومثبطات المناعة لكن التشخيص المبكر ضروري حيث نادراً ما تتم استعادة وظائف الكلى في المرضى الذين يحتاجون إلى غسيل الكلى عند التشخيص.

يمكن أيضاً أن يترافق التهاب الكبب والكلية مع النزيف الرئوي (متلازمة Goodpasture) في التهاب الأوعية الصغيرة (خاصة التهاب الأوعية الحبيبومي with polyangiitis granulomatosis والمعروف سابقاً باسم حبيبوم فاجنر Wegener's granulomatosis) والذئبة.

اعتلال الكبب والكلية المرتبط بالإنتان Infection-related glomerulonephritis

قد يتطور RPGN إما أثناء أو بعد الإصابة. في كلتا الحالتين توجد معقدات مناعية جائلة في الدم ويؤدي تنشيط المتممة إلى تعزيز استهلاكها مما يؤدي إلى انخفاض تركيز C3 و C4 في المصل كما يُشاهَد في العديد من أنواع التهاب الكبب والكلية (الإطار 15.17).

يُشاهد التهاب الككب والكلية التالي للإنتان بشكل شائع عند الأطفال والشباب ويظهر عادةً بعد 10 أيام من إنتان بلعومي بالعقديات أو أكثر من ذلك بعد الإصابة الجلدية.

يتباين التظاهر السريري من تغيرات طفيفة في تحليل البول إلى RPGN مع أذية كلوية حادة (AKI) شديدة. يكون اختبار أضداد الستربتوليسين (ASO) إيجابيًا في حوالي 95٪ من المرضى المصابين بإنتان بلعومي بالعقديات. يكون العلاج داعماً مع ضبط ضغط الدم والحمل الزائد للسوائل بالإضافة لتقييد الملح ومدرات البول وغسيل الكلية إذا لزم. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى العلاج بالصادات الحيوية حيث يحدث الاعتلال بعد زوال الإنتان. الإنذار جيد للأطفال ومعظم البالغين على المدى المتوسط وتعود وظائف الكلية بشكل نموذجي حتى في أولئك الذين يحتاجون إلى غسيل الكلية. ومع ذلك قد يصاب بعض المرضى بالمرض الكلوي المزمن (CKD) بعد 20–30 عاماً من وقت ظهور المرض.

كما يشاهد تفاعل مناعي مُتواسَط بالمعقدات المناعية أثناء الإصابة وعادة ما يكون نتيجة إنتان بالعنقوديات مثل التهاب الشغاف أو إنتان الجلد أو ذات الرئة بالإضافة إلى التهاب الشغاف تحت الحاد بسبب العنقوديات المُخضرَّة. يشيع هذا الشكل عند كبار السن وغالباً لايكون التظاهر الرئيسي خاطفاً كما هو الحال في الاعتلال الذي يلي الإنتان بالمكورات العقدية. يجب العلاج بالمضادات الحيوية بالإضافة إلى التدابير الداعمة حيث أن العدوى عادة ما تكون متزامنة مع المرض الكلوي.

المرض الأنبوبي الخلالي

تؤثر هذه الأمراض في المقام الأول على النُّبيبات الكلوية والمكونات الخلالية للنسيج الكلوي. تتميز بخلل الوظيفة الأنبوبية مع شذوذات شاردية ومستويات معتدلة من البيلة البروتينية ودرجات متفاوتة من القصور الكلوي. قد يتم المحافظة على النتاج البولي غالباً مهما كانت قيمة الرشح الكبي وفي الواقع قد يكون هناك تعدد بيلات وبيلة ليلية.

التهاب الكلية الخلالي الحاد Acute interstitial nephritis

التهاب الكلية الخلالي الحاد (AIN) هو اضطراب مناعي يتميز بالتهاب حاد يؤثر على النسيج الخلالي المحيط بالنبيبات الكلوية. يحدث غالباً بسبب الأدوية وتبرز الأدوية المثبط لمضخة البروتون (PPIs) بسرعة لتصبح أشيع أسبابه ولكن يمكن أن ينجم عن سموم أخرى ويمكن أن يتسبب

باختلاطات مجموعة متنوعة من الأمراض والالتهابات الجهازية (الإطار 15.18).

المظاهر السريرية

يُشخَّص المرض غالباً بعد تطور قصور كلوي ، ولكن في بعض مرضى AIN المُحرَّض بالأدوية قد تكون هناك علامات على تفاعل فرط الحساسية للأدوية مع الحمى والطفح الجلدي وفرط الحمضات. تكون البيلة البروتينية معتدلة غالباً (PCR<100mg/mmol) وذات تمطٍ أنبوبيّ (انظر الإطار 15.25).

15.18 أسباب التهاب الكلية الخلالي الحاد

تحَسُّسِيَّة

وتشمل العديد من الأدوية لكن بشكل خاص:

- البنسلينات
- مضادات التهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)
- مثبطات مضخة البروتون
- ميزالازين Mesalazine

مناعيَّة

- التهاب الكلية المناعي مع أو بدون التهاب العنبية
- رفض الجسم للكلية المزروعة

إنتانيَّة

- التهاب حويضة وكلية إنتاني حاد
- داء البريميَّات Leptospirosis
- السل
- فيروسات هانتا Hantavirus

سمِّيَّة

- السلاسل الخفيفة الناتجة عن الورم النقوي المتعدد
- الفُطور (الخِتّيِّر Cortinarius)

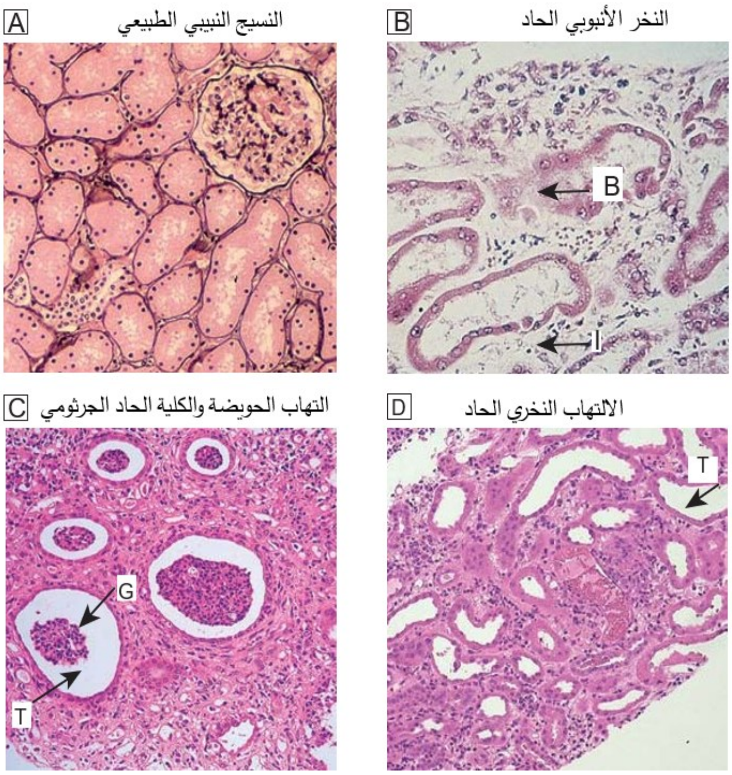
قد يحتوي البول على كريات دم بيضاء وأسطونات كريات بيض ولكنه سلبي الزرع. توجد الحمضات في ما يصل إلى ٪70 من المرضى ولكن هذه النتيجة ليست معيارية. يجب دائمًا مراعاة AIN في المرضى الذين يعانون من AKI بدون شحّ البول. قد يكون هناك تدهور سريع في وظائف الكلية في بعض حالات AIN المُحرَّض بالأدوية مما يتسبب في الخلط بينها وبين RPGN.

الاستقصاءات

الخزعة الكلوية ضرورية لتأكيد التشخيص في أغلب الأحيان (الشكل D 15.13). تُظهر الخزعة مظاهر التهاب شديد مع مع ارتشاح في النبيبات والنسيج الخلالي بالكريات البيض متعددة الشكل النووي واللمفاويات. قد تُشاهد الحمضات أيضاً وخاصة في AIN المُحرَّض بالأدوية كما تُشاهد في كثير من الحالات الحبيبومات بوضوح خاصةً في AIN المُحرَّض بالأدوية أو الساركوئيد. درجة الالتهاب المزمن في الخزعة تفيد في التنبُّؤ بوظيفة الكلى على المدى الطويل. قد تُشاهد بيلة الحمضات لكنَّها ليست معيارية لـ AIN.

الفيزيولوجيا المرضية

قد يتبع هذا المرض من شكل AIN الذي لا يتراجع أو قد يرتبط بالتعرض للسموم والأدوية المختلفة أو بالأمراض الاستقلابية والالتهابات المزمنة كما هو ملخص في الإطار 15.19. تظهر أعراض CIN (النخر الأنبوبي المزمن) في العديد من المرضى في مرحلة متأخرة ولا يمكن تحديد أي سبب أساسي. الأسباب الوراثية قد تكون وراء العديد من هذه الحالات. وتشمل السموم التي ارتبطت بـ CIN تلك الموجودة داخل التهاب الكليمات في نبات الزراوند الظياني Aristolochia clematitis (birthwort). ربما تكون هذه مسؤولة عن السمية الكلوية الشديدة التي يمكن أن ترتبط بالعلاج بالأدوية العشبية في آسيا واعتلال الكلية البلقاني الذي يتواجد في المجتمعات الريفية المعزولة في البوسنة وبلغاريا وكرواتيا ورومانيا وصربيا ربما بسبب الدقيق الملوث. يرتبط اعتلال الكلية بشكل شائع بأورام الجهاز الجامع وربما يرجع إلى التأثيرات المحرضة للطفرات للسموم النباتية على الظهارة البولية. تناول الفطور من جنس الخِتَّيِّر يسبب سمية أنبوبية كلوية مدمرة لا تراجعية. تُصادف هذه الحالات من حين لآخر في الدول الاسكندنافية واسكتلندا.



الشكل 15.13 دراسة التشريح المرضي النسيجي للنُّبيبات الكلوية Tubular histology. **A** النسيج النبيبي الطبيعي. النُّبيبات متلاصقة. يمكن مشاهدة مظهر الفرشاة لخلايا النبيب القريب من جهة اللمعة. **B** النخر الأنبوبي الحاد. هناك تمزقات (B) متفرقة في الغشاء النُّبيبي القاعدي وانتباج وغياب للخلايا النبيبية في بعض المناطق وتنخُّر وتموُّت الخلايا وتساقط الخلايا في اللمعة. يزداد النشاط الانقسامي في مرحلة التجديد. الخلال (I) متوذم ومُرتشح بالخلايا الالتهابية. تبدو الكبيبة (غير ظاهرة) طبيعية نسبياً ولكن قد يُشاهد توذم الخلايا الظهارية وترسب الفيبرين. **C** التهاب الحويضة والكلية الحاد الجرثومي. يظهر رشاحة التهابية واسعة الانتشار تتضمن الكثير من العدلات. تتكشل أسطوانات المحبَّبات (G) في النبيبات المُتوسِّعة (T). يمكن رؤية النبيبات الأخرى بالكاد بسبب امتداد الأذية والالتهاب. **D** الالتهاب النخري الحاد (التحسسي). تشاهد رشاحة التهابية تشمل النبيبات (T) ولا تشمل الكبيبة (غير ظاهرة) بالوحيدات (بدون عدلات) في هذا المريض الذي تلقى مضاد التهاب غير ستيروئيدي (NSAID). تكون الحمضات بارزة أحياناً. المظهر في رفض الزرع مشابهة لهذا.

المظاهر السريرية

يتطور CKD وارتفاع ضغط الدم والكلى الصغيرة عند معظم مرضى CIN في البلوغ. التبدلات في تحليل البول غير نوعية. تعاني أقلية من المرضى من اعتلال الكلية المضيع للملح والذي يتميز بانخفاض ضغط الدم وتعدد بيلات ومظاهر استنفاد الصوديوم والماء. يعاني الأشخاص المصابون بـ CIN من ضعف في القدرة على تركيز البول والحفاظ على الصوديوم مما يعرضهم لخطر حدوث AKI بسبب استنفاد الملح والماء أثناء المرض الحاد. قد ينتج الحماض الأنبوبي الكلوي كاختلاط لـ CIN ولكنه يظهر في أغلب الأحيان في الورم النقوي والساركوئيد وداء السيستيئين والداء النشواني ومتلازمة جوغرن.

التدبير

يُطبَّق علاج داعم في طبيعة الحال مع تصحيح الحماض وفرط بوتاسيوم الدم بتصحيح السوائل والشوارد حسب الحاجة وتطبيق العلاجات الكلوية البديلة إذا حدثت أذية كلوية نهائية.

15.19 أسباب التهاب الكلية الخلالي الحاد

النخر الأنبوبي الحاد:

- أي سبب من أسباب النخر الأنبوبي الحاد في حال استمراره.

الاعتلال الكبي الكلوي:

- تظهر درجات متفاوتة من الالتهاب الخلالي بالتزامن مع أغلب أنواع اعتلال الكبب والكلية الالتهابي.

مناعية أو التهابية:

- الساركوئيد.
- متلازمة جوغرن.
- الرفض المزمن للزرع.
- الذئبة الحمامية المجموعية والأمراض المناعية الذاتية البدئية.

سمية:

- نبات الزراوند في الأدوية العشبية.
- الرصاص.
- اعتلال الكلية البلقاني.
- فطر الخِتَّير.

الدوائية:

كل الأدوية المسببة للنخر الأنبوبي الحاد.
التينوفوفير Tenofvir.
التسمم بالليثيوم.
اعتلال الكلية المسكنة (بالمسكنات).
السيكلوسبورين والتاكروليموس.

إنتانية:

- تكرار وتتالي التهاب الكلية والحويضة الحاد

الخلقية أو التطورية:

- الجَزر المثاني الحالبي: مرتبط ولكن السببية غير واضحة.
- خلل التنسج الكلوي: غالبًا ما يرتبط بالجزر .
- وراثي: أصبح مألوفاً جدًّا لكن الآلية غير واضحة.
- أخرى: داء ويلسون والاعتلال الكلوي المنجلي الكلى الإسفنجية اللب (nephrocalcinosis).

الأمراض الاستقلابية والجهازية:

- تبلور فوسفات الكالسيوم بعد التطبيق المفرط للفوسفات (على سبيل المثال حقن الفوسفات الشرجية في المرضى الذين يعانون من المرض الكلوي المزمن).
- نقص كلس الدم (Hypokalaemia).
- زيادة الأوكزالات بالبول (Hyperoxaluria).

النخر الحليمي Papillary necrosis

تتواجد الحليمات الكلوية في بيئة مفرطة التوتر في لب الكلية في نهاية الوعاء المستقيم vasa recta. وهي بسبب هذا عرضة للتلف الإقفاري ويمكن أن تتعرض للنخر عندما تتراجع التروية نتيجة لمرض السكري أو فقر الدم المنجلي أو تناول مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية على المدى الطويل. قد تحدث الحالة أحياناً في سياق أمراض أخرى حيث أن هناك ترافقٌ مع التهاب الحويضة والكلية ولكن من الصعب تحديد ما إذا كان هذا سبباً للنخر الحليمي أو أحد مضاعفاته. المظهر السريري فيه متنوع. بعض المرضى لا يعانون من أعراض بل يعانون من مرض صامت سريرياً فقط في حين يعاني البعض الآخر من قولنج كلوي وخلل الوظيفة الكلوية بسبب انسلاخ الحليمات المتنخرة وتسببها بانسداد في الحالب. قد يكون تحليل البول طبيعياً ولكن في كثير من الأحيان يوجد بيلة دموية وبيلة قيحية عقيمة. لا تُصادف البيلة البروتينية المهمة ما لم يكن هناك فشل كلوي. طريقة التصوير المختارة لإجراء التشخيص هي CTU أو تصوير الحويضة بالحقن الوريدي. يعتمد التدبير على تخفيف الانسداد إن وجد وإيقاف الأدوية المُتَّهمة.

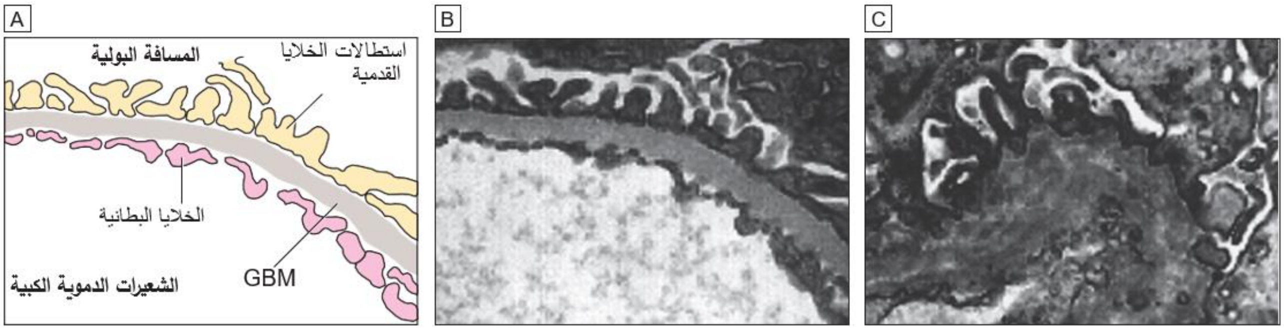
أمراض الكلى الوراثية

لقد سمح لنا ظهور التقنيات الجينية الحديثة مثل دراسة التسلسل الجيني من الجيل الثاني بفهم أفق أمراض الكلى الموروثة على مستوى أعمق بكثير من ذي قبل.

الأمراض الكبيبة الوراثية Inherited glomerular disease

متلازمة AIport

هناك عدد من الأمراض غير الشائعة التي قد تشمل الكبيبات في مرحلة الطفولة ولكن الأهم تلك التي تصيب البالغين وهي متلازمة ألبورت. تنشأ معظم الحالات من طفرة أو حذف جين COL4A5 على الصبغي X والذي يشفر النوع الرابع من الكولاجين مما يؤدي إلى الإصابة على شكل مرض وراثي متنحي مرتبط بالصبغي X.



الشكل 15.14 متلازمة ألبورت. **A** شكل تخطيطي للغشاء القاعدي الكبيبي الطبيعي (GBM). **B** يحتوي GBM العادي (صورة بالمجهري الإلكتروني) في الغالب على سلاسل خاصة بالأنسجة (α3 و α4 و α5) من الكولاجين IV. **C** يصيب هذه الشبكة اختلال في متلازمة ألبورت ويتم استبدالها بسلاسل α1 و α2. على الرغم من أن GBM يبدو طبيعياً من الناحية الهيكلية في الحياة المبكرة لكن يظهر الترقق مع مرور الوقت ويتطور إلى سماكة وانقسام وضمور. (B, C) بإذن من الدكتور جيه كولار مستشفى سانت ماري في لندن.

الطفرات في جينات COL4A3 أو COL4A4 أقل شيوعاً وتسبب مرضاً وراثياً متنحياً. يؤدي تراكم الكولاجين غير الطبيعي إلى تدهور تدريجي في GBM (**الشكل 15.14**). يتطور المرض عند المصابين من البيلة الدموية إلى الداء الكلوي النهائي في أواخر سن المراهقة أو العشرينات. عادة ما تعاني النساء الحاملات لطفرات COL4A5 من بيلة دموية ولكن من النادر لديهن الإصابة بمرض كلوي مهم. يشمل المرض بعض الأغشية الأخرى التي تحتوي على نفس الأشكال الإسوية للكولاجين ولا سيما في الحلزون حيث ترتبط متلازمة ألبورت بالصمم الحسي العصبي وتشوهات العين.

قد تبطئ مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) من تدهور الوظيفة الكلوية ولكنها لا تمنع ذلك. المرضى الذين يعانون من متلازمة ألبورت هم مُرشَّحون جيدون للعلاجات البديلة للكلية (RRT) لأنهم صغار وعادة ما يكونون بصحة جيدة. قد يحدثُ عندهم استجابة مناعية للمستضدات في الكولاجين الطبيعي الموجودة في GBM للكلى المتبرع بها وفي أقلية صغيرة يتطور مرض الغشاء القاعدي الكبيبي ويدمر الطعم الخيفي allograft.

مرض الغشاء القاعدي الكبيبي الرقيق Thin glomerular basement membrane disease

يتظاهر مرض الغشاء القاعدي الكبيبي الرقيق بوجود نزيف كبيبي والذي يكون مجهري عادةً دون ارتفاع ضغط الدم المرافق، أو بيلة بروتينية أو انخفاض في معدل الرشح الكبي. تظهر الكبيبات بشكل طبيعي عن طريق الفحص بالمجهر الضوئي ولكن في المجهر الإلكتروني يبدو GBM رقيقاً بشكل غير طبيعي. قد تكون الحالة عائلية وبعض المرضى يحملون طفرات ألبورت. لكن هذا لا يفسر جميع الحالات على ما يبدو وفي كثير من المرضى يكون السبب غير واضح. يُنصح بمراقبة هؤلاء المرضى حيث قد تتطور بيلة بروتينية لدى البعض ويبدو أن هناك زيادة في معدل CKD المُتَرقِّي على المدى الطويل.

المتلازمة النفروزية الوراثية Hereditary nephrotic syndrome

تم اكتشاف العديد من المورثات التي تسبب ظهور المتلازمة النفروزية المبكرة وغالباً ما تكون مصحوبة بالنمط FSGS من الأذية. قد تكون الوراثة سائدة أو متنحية والظروف السابقة لها تملك نمط ظاهري أخف وظهور متأخر وغالباً ما تظهر اختراقاً غير كامل. جميع المورثات المشمولة تقريباً ترمز لبروتينات الخلية القدمية بما في ذلك النيفرين nephrin (اعتلال الكلية من النوع الفنلندي) والبودوسين podcin وكلاهما يسبب المتلازمة النفروزية الخلقية المبكرة. الطفرات الجسدية السائدة في المورثات المختلفة قد تسبب FSGS كجزء من المتلازمات الجهازية. تشمل هذه المورثات INF2 (مرض شاركو–ماري–توث) و LMX1B (متلازمة الظفر والرضفة) و WT1 (الأعضاء التناسلية غير الطبيعية وورم ويلمز والتخلف العقلي).

إن المتغيرات الموروثة في المورثة APOL1 والتي لوحظت في الغالب لدى الناس من أصل غرب أفريقي تؤدي إلى زيادة كبيرة في خطر الإصابة بأمراض الكلية بما في ذلك FSGS.

الأمراض الأنبوبية الخلالية الموروثة Inherited tubulo-interstitial diseases

توضَّح في السنوات الأخيرة أن عدداً كبيراً من حالات CKD المصحوبة ببيلة بروتينية منخفضة أو غائبة لها أسباب وراثية والتي قد تكون موروثة بنمط جسمي سائد أو متنحي (الإطار 15.20). النمط النسيجي للإصابة مطابق لأشكال أخرى من CIN. هذه مجموعة غير متجانسة من الاضطرابات الموروثة.

تظهر الكيسات الصغيرة في بعض الأحيان موضحة الاسم السابق لداء الكلية اللبي الكيسي، لكن التهاب الكلية الخلالي النبيبي هو النمط السائد للإصابة. تترافق العديد من هذه الحالات خاصة تلك التي كانت تُعرف سابقاً باسم التهاب الكلية nephronophthisis بضمور الشبكية والدماغ أو تشوهات أخرى وقد تترافق بعضها بفرط حمض البول في الدم أو النقرس (طفرات UMOD أو HNF1-beta). لقد كشف علم الوراثة الحديث طيفاً من الأمراض كان يشتمل على العديد من الحالات المختلفة بأسماء سابقة غير دقيقة.

15.20 الأمراض الأنبوبية الخلالية الموروثة

نمط الوراثة	المورثة/المورثات	أسماء أخرى	التظاهرات السريرية
جسمية سائدة	UMOD	MCKD type 2 Juvenile hyperuricemic nephropathy	النقرس
	MUC1	MCKD type 1	CKD تقدمي بدون تظاهرات أخرى
	HNF1-beta	Juvenile hyperuricemic nephropathy	الكلى الكيسية والكلية الوحيدة والنقرس و MODY وعيوب في LFTs وضمور في البنكرياس ونقص مغنيزيوم الدم
	REN (ترمز الرينين)	Juvenile hyperuricemic nephropathy	النقرس وارتفاع كلس الدم واعتلال الكلية المضيع للملح
جسمية متنحية	مورثات NPHP (اكتُشِف 17 منها حتى الآن)	Nephronophthisis كجزء من عدة متلازمات (Bardet–Biedl)	مسبب شائع لـESRD عند الأطفال وتظهر قبل التهاب الكلية الخلالي الجسمي السائد وتشيع التظاهرات خارج الكلوية (صعوبة التعلم ومشاكل الطرف/العين)

CKD = Chronic Kidney Disease المرض الكلوي المزمن, ESRD = End-Stage Renal Disease المرض الكلوي النهائي, LFTs = Liver Function Tests اختبارات وظائف الكبد, MCKD = Medullary Cystic Kidney Disease داء الكلية اللبي الكيسي, MODY = Maturity-Onset Diabetes of the Young سكري الشبان الناضجين

عيوب وظيفة الأنبوب المعزولة

تم الكشف عن عدد متزايد من الاضطرابات التي تسببها تشوُّهات معينة في جزيئات النواقل المُعبَّر عنها في الخلايا النبيبية. لم يرد هنا إلا أشيعها. البيلة الغلوكوزية الكلوية هي عيب وراثي جسمي متنحي حميد في إعادة الامتصاص النبيبي للغلوكوز الناجم عن طفرات في الناقل المشترك للصوديوم و الجلوكوز SGLT2. يظهر الغلوكوز في البول بالرغم من وجود تراكيز طبيعية من الغلوكوز في الدم. من الجدير بالذكر أنه قد تم تطوير مثبطات SGLT2 كعلاج لمرض السكري وتشير الدلائل إلى أنها قد تحسن النَّتائج الكلوية والقلبية الوعائية.

بيلة السيستيئين هي حالة نادرة حيث يكون إعادة امتصاص كل من السيستيئين والأورنيثين والأرجينين واللايزين الرَّاشح معيباً. وهو ناتج عن طفرات في الجين المرمز لناقل الأحماض الأمينية *SLC3A1*. يؤدي التركيز العالي للسيستيئين في البول إلى تكوين حصيات السيستيئين.

تشمل الاضطرابات الأنبوبية غير الشائعة الأخرى الكساح الوراثي ناقص الفوسفات hereditary hypophosphataemic rickets حيث تقل إعادة امتصاص الفوسفات الراشح ومرض السكري الكاذب كلوي المنشأ nephrogenic diabetes insipidus حيث تكون النبيبات مقاومة للفازوبريسين (الهرمون المضاد لإدرار البول ADH) ومتلازمات بارتر Bartter وجيتلمان Gitelman والذي يتكون من ضياع الصوديوم ونقص بوتاسيوم الدم.

يستخدم مصطلح "متلازمة فانكوني" لوصف الخلل النبيب القريب المعمم. تتظاهر عادةً بانخفاض تراكيز الدم من الفوسفات وحمض البول ووجود بيلة سكرية وبيلة أمينية وحماض أنبوبي كلوي قريب. بالإضافة إلى أسباب التهاب الكلية الخلالي الموصوفة أعلاه تترافق بعض الاضطرابات الاستقلابية الخلقية بمتلازمة فانكوني ولا سيما داء ويلسون وداء السيستيئين وعدم تحمل الفركتوز الوراثي.

يصف الحماض الأنبوبي الكلوي نقطة النهاية المشتركة لمجموعة متنوعة من الأمراض التي تؤثر على الوظيفة الأنبوب الكلوي البعيدة (الكلاسيكي أو النوع 1) أو القريبة (النوع 2).

أمراض الكلية الكيسية

تُشاهَد حالات بكيس كلوي واحد أو حتى أكياس متعددة بالصدفة خاصةً في المرضى الذين تبلغ أعمارهم 50 عاماً وأكثر. عادةً لا تكون لهذه الأكياس أي مظاهر سريرية ولا تعطي أعراض ولكن في بعض الأحيان يمكن أن تتظاهر بالألم أو بيلة دموية. بالإضافة إلى ذلك تمَّ التعرف على العديد من الأمراض النوعية الناجمة عن تكون كيسات كلوية عديدة. وستُناقَش هذه الأمراض بمزيد من التفصيل أدناه.

مرض الكلى المتعدد الكيسات عند البالغين Adult polycystic kidney disease

مرض الكلى المتعدد الكيسات (PKD) هو حالة شائعة وتبلغ نسبة انتشارها حوالي 1:1000 وهي موروثة كصفة جسمية سائدة. تتطور الأكياس الصغيرة المبطنة بالظهارة النبيبية منذ عمر الرضاعة أو الطفولة وتتوسع ببطء وبشكل غير منتظم. يتم ضغط أنسجة الكلى الطبيعية المحيطة بها وتتلف تدريجياً. تمثل الطفرات في جين PKD1 ‏85% من الحالات أما طفرات PKD2 تشكل حوالي 15٪ (ترميز بوليسيستين 1 و 2 على التوالي). يحدث الداء الكلوي النهائي في حوالي 50٪ من المرضى الذين يعانون من طفرات PKD1 بمتوسط أعمار يبدأ من 52 عاماً ولكن في أقليّة من المرضى الذين يعانون من طفرات PKD2 بمتوسط أعمار يبدأ من 69 عاماً. تشير التقديرات إلى أن ما بين 5٪ و10٪ من مرضى المعالجة الكلوية البديلة يعانون من PKD.

المظاهر السريرية

تمَّ توضيح المظاهر السريرية الشائعة في **الإطار 15.21**. عادةً ما يكون المرضى لاعرضيين حتى وقت لاحق من العمر ولكن ارتفاع ضغط الدم يحدث عادة من عمر 20 سنة وما بعد. قد تكون إحدى الكليتين أو كلتيهما مجسوسةً وقد يُجَسُّ السطح العُقيدي للكلية. يعاني حوالي 30٪ من مرضى PKD أيضًا من أكياس كبدية (انظر الشكل 22.39 ص 893) ولكن من النادر حدوث اضطراب في وظائف الكبد. في بعض الأحيان (غالباً عند النساء) يتسبب هذا في تضخم الكبد العرطل المصحوب بأعراض وعادة ما يتزامن مع تضخم الكليتين ولكن في بعض الأحيان مع أذية كلوية طفيفة فقط. أمهات الدم التوتية في الأوعية المخية هي سمة مرتبطة في حوالي 5٪ من مرضى PKD. يبدو أن هذا العرض مقتصر إلى حد كبير على عائلات معينة (وطفرات محددة على الأرجح). يُشاهَد القصور التاجي والقصور الأبهري بشكلٍ شائعٍ ولكنه نادراً مايكون شديداً وقد يحدث فتق في جدار البطن ورتوج قولونية.

15.21 مرض الكلى المتعدد الكيسات عند البالغين:
المظاهر السريرية الشائعة:

- انزعاج مبهم في الخاصرة أو البطن بسبب زيادة كتلة النسيج الكلوي.
- ألم خاصرة حاد أو مغص كلوي بسبب النزف داخل الكيس.
- ارتفاع ضغط الدم.
- بيلة دموية (مع أو بدون بيلة بروتينية قليلة).
- إنتان المسالك البولية أو الكيسات.
- الفشل الكلوي.

الاستقصاءات

يعتمد التشخيص عادةً على القصة العائلية والموجودات السريرية والتصوير بالموجات فوق الصوتية. تُظهر الموجات فوق الصوتية الكيسات في حوالي 95٪ من المرضى المصابين فوق سن 20 وهي طريقة الفحص المُختارة ولكنها قد لا تكشف الكيسات الصغيرة النامية في الأشخاص الأصغر سناً. يمكن استخدام طرق التصوير الأخرى لكشف الكيسات أيضاً مثل التصوير بالرنين المغناطيسي (**الشكل 15.15**). قد يتكون لدى الأفراد الطبيعيين كيسات كلوية بسيطة ولكنها غير شائعة تحت سن الثلاثين. يعتمد التشخيص بالموجات فوق الصوتية لمرض PKD في المرضى الذين لديهم تاريخ عائلي ولكن النمط الجيني غير معروف على المعايير التالية:

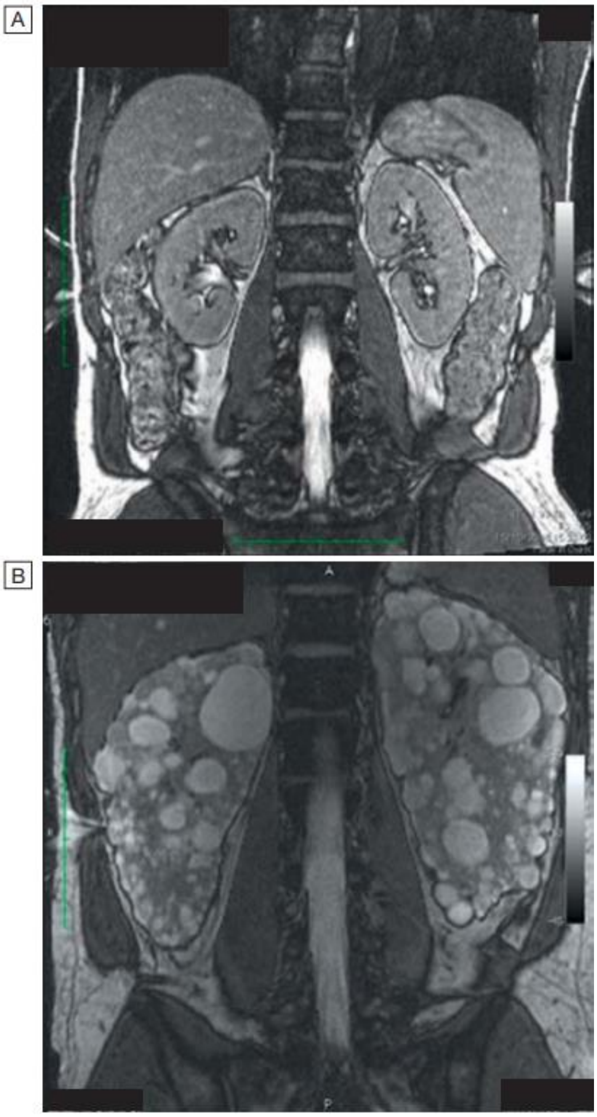
- **15 – 39 سنة:** ما لا يقل عن ثلاث كيسات كلوية أحادية أو ثنائية الجانب.
- **40 – 59 سنة:** كيستان على الأقل في كل كلية.
- **60 سنة أو أكثر:** أربعة أكياس على الأقل في كل كلية.

أصبح من الممكن الآن إجراء تشخيص جزيئي عن طريق كشف الطفرات في PDK1 أو PDK2 ولكن نادراً ما يستخدم هذا في الممارسة السريرية المُعتادة لأن مورثة PDK1 كبيرة جداً وتحمل العديد من الطفرات المحتملة. تسمح سَلسَلة الجيل الثاني بفحص وراثي أسرع وأبسط لـ PDK1 و PDK2. من المحتمل أن يستخدم هذا في الحالات التي يكون فيها التشخيص غير مؤكَّد (المرضى الصغار أو عدد قليل من الكيسات أو عدم وجود قصة عائلية) أو لتحضير متبرعي كلية أحياء أو لفحص الطفرات المرتبطة بالإنذار (انظر أدناه). فحص أمهات الدم داخل القحف لا يستطب ولكن يمكن إجراؤه بواسطة تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي في العائلات التي لديها تاريخ من النزيف تحت العنكبوتي. عائد الفحص منخفض ولكن نسبة المخاطر للفوائد للتدخل في أمهات الدم اللاعرضية في هذا المرض غير واضحة.

التدبير

يُعَد ضبط ضغط الدم أمراً هاماً لأن المراضة القلبية الوعائية والوفيات شائعة جداً في أمراض الكلية ولكن لا يوجد أدلة كافية على أثر ضبط ضغط الدم عند الحدود الموصى بها لمرضى الداء الكلوي المزمن (على سبيل المثال أقل من130/80 mmHg). هناك بيانات تشير إلى أن المحافظة على ضغط دم عند قيم منخفضة جداً (أقل من

(mmHg75/110) بمثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 يؤدي إلى إبطاء زيادة حجم الكلى ولكن لم يلاحظ أي تحسن في انخفاض معدل الرشح الكلوي وغالباً ما لا يُستغنى عن هذا الهدف. أدى الحفاظ على ضغط الدم ضمن هذا المجال الضيق إلى انخفاض أكبر في مؤشر كتلة البطين الأيسر مما يعني أنه قد يقدر على تحسين المخاطر القلبية الوعائية في وقت لاحق من الحياة.



الشكل 15.15 **تصوير الكلية بالرنين المغناطيسي.** **A** كليتين طبيعيتين. **B** كليتين كيسيَّتَيْن بالرغم من الزيادة الكبيرة في حجم الكلية إلا أن النقص في معدل الرشح الكبي طفيف عند هذا المريض.

قد يؤدي التولفابتان (Tolvaptan) وهو مناهض مستقبلات V2 الخاصة بالفازوبرسين إلى إبطاء زيادة حجم الكلى وإبطاء معدل انخفاض معدل الرشح الكلوي. لقد تم ترخيصه الآن في العديد من البلدان للمرضى الذين يحملون خطراً كبيراً لتقدم المرض progression. تشمل عوامل الخطر للتقدم كل من الكلى الكبيرة (وبتفصيلٍ أكبر زيادة حجم الكلية طوليّاً) وطفرات PKD1 المقطوعة والتاريخ العائلي للتقدم المبكر بالإضافة إلى الجنس الذكري وارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية والتطور المبكر للكيسات العرضية.

عادة ما يكون مرضى PKD مرشحين جيدين لغسيل الكلى وزرعها. في بعض الأحيان تكون الكلى كبيرة جداً لدرجة أنه يجب إزالة إحداها أو كلتيهما لإفساح المجال لعملية زرع الكلى. عدا عن ذلك فإنها غالباً ما تُترك في مكانها ما لم تكن مصدراً للألم أو العدوى.

أدواء كيسية أخرى

تحدث متلازمة الكيسات الكلوية والسكري بسبب طفرات HNF1-beta (انظر أعلاه) لها نمط ظاهري كلوي متفاوت يسبب غالبًا الكيسات ولكن قد يتسبب أيضاً في إصابة نمط نبيبي خلالي أو غياب خلقي للكلية. كما أنه يسبب شكلاً من أشكال MODY.

ينتج PKD الجسدي المتنحي عن طفرات في جين PKHD1 مما يؤدي إلى ترميز الفيبروسيستين. وهو أندر من PKD السائد (حوالي 1:20,000 ولادة حية). غالباً ما يتظاهر المرضى في سن الرضاعة أو الطفولة المبكرة بكيسات كلوية وتليف كبدي خلقي.

تترافق بعض الحالات الوراثية السائدة النادرة الوراثة بكيسات كلوية متعددة وأورام في عمر الكهولة. في مرض التصلب الحدبي، قد يؤدي استبدال الأنسجة الكلوية بأورام وعائية عضلية شحمية متعددة angiomyolipoma في بعض الأحيان إلى فشل كلوي عند البالغين. قد يصاب المرضى بكيسات كلوية أيضاً ولديهم خطر أعلى للإصابة بسرطان الخلية الكلوية. تشمل الأعضاء الأخرى المصابة كل من الجلد (الورم الدهني السليم على الوجه) والدماغ (يسبب نوبات الصرع والتخلف العقلي). متلازمة فون هيبل ليندا، وتترافق مع كيسات كلوية متعددة أورام غدية كلوية سليمة وسرطان غدي كلوي.

تشمل الأعضاء المصابة الأخرى الجهاز العصبي المركزي (الورم الأرومي الوعائي) والبنكرياس (الورم الغدي الكيسي المصلي) والغدة الكظرية (ورم القواتم). تم التعرف على عدد من الأمراض الكيسية الموروثة النادرة الأخرى التي لها بعض أوجه التشابه مع PKD ولكن لها أسبابها الوراثية الخاصة. غالباً ما تكون الكلى متعددة الكيسات المُخْتَلَّة التَّنَسُّجِ أحادية الجانب وتشكل خللاً في النمو يحدث عند الأطفال. يبدو أن أغلبها يتراجع أثناء النمو تاركاً كليةً وحيدةً عند البالغين.

يمكن أن يتطور مرض الكلة الكيسية المكتسب في المرضى الذين لديهم تاريخ طويل جداً من الفشل الكلوي لذلك فهو ليس مرضاً كيسياً وراثياً. يرتبط بزيادة إنتاج الإرثروبيوتين وأحياناً مع تطور سرطان الخلية الكلوية.

الأمراض الوعائية الكلوية

الأمراض التي تصيب الأوعية الكلوية قد تسبب نقص تروية الكلية وتسبب أمراض الكلية الحادة أو المزمنة أو ارتفاع ضغط الدم الثانوي. أدى الانتشار المتزايد لتصلب الشرايين والسكري بين السكان المسنين إلى جعل أمراض الأوعية الكلوية سبباً مهماً للداء الكلوي النهائي.

تضيق الشريان الكلوي Renal artery stenosis

يمكن ملاحظة تضيق بنسبة تزيد عن 50٪ في تصوير الشرايين الكلوية عند 20٪ تقريباً من المرضى المتقدمين بالعمر المصابين بأمراض الكلى المتقدمة ومع ذلك فإن التأثير الديناميكي الدموي الكبير لن يُوجَد إلا عند نسبة صغيرة من المرضى. تضيق الشريان الكلوي هو أشيع أسباب ارتفاع ضغط الدم الثانوي مع انتشار يقدر بحوالي 2٪ في كل المرضى ولكن قد يرتفع إلى 4٪ في المرضى الأكبر سناً الذين لديهم دليل على مرض تصلب الشرايين في مكان آخر. تحدث معظم حالات تضيق الشريان الكلوي بسبب تصلب الشرايين وقد يسببه عسر التصنُّع الليفي العضلي الذي يشمل جدار الوعاء عند المرضى الأصغر سناً. تشمل الأسباب النادرة التهاب الأوعية الدموية والصمة الخثرية وأمهات دم الشريان الكلوي.

الفيزيولوجيا المرضية

يؤدي تضيق الشريان الكلوي إلى انخفاض ضغط التروية الكلوية مما يؤدي إلى تفعيل جهاز الرينين–أنجيوتنسين مما يؤدي إلى زيادة المستويات الجائلة في الدوران من الأنجيوتنسين 2. ينتج عن هذا ارتفاع ضغط الدم عن طريق تقبُّض جُذر الأوعية الدموية وتحفيز إنتاج الألدوستيرون في الغدة الكظرية الذي يؤدي إلى إعادة امتصاص الصوديوم في النبيبات الكلوية.

ينخفض الجريان الكلوي بشدة عندما يكون التضيق بنسبةٍ أعلى من 70٪ في الشريان الكلوي وعادةً مايرتبط نقص التروية هذا بالتوسع القاصي بعد التضيق. تتركز آفات التصلب العصيدي عادةً عند فوَّهات الشرايين التاجية مع انتشارٍ في الشريان الأبهر وشرايين أخرى وخاصة الشرايين الحرقفية. يتطور داء الأوعية الدموية الصغيرة غالباً في الكلى المصابة بسبب التصلب العصيدي تحت السريري. عندما يشتد التضيق يؤدي نقص التروية الكلوية الشامل إلى تقلُّص الكلى المصابة وقد يسبب الفشل الكلوي إذا كان ثنائي الجانب أو إذا كان أحادي الجانب في حال وجود كلية واحدة (اعتلال الكلية الإقفاري).

يُعَدُّ عسر التصنُّع الليفي العضلي سبباً مُرجَّحاً لتضيق الشريان الكلوي في المرضى الأصغر سناً والذي يُعَدُّ اضطراب غير شائع وغير معروف السبب ويتميز بتضخم الطبقة الوسطى (التليف الأوسط) الذي يضيق الشريان ولكنه نادراً ما يؤدي إلى انسدادٍ كاملٍ. قد يترافق مع مرض في الشرايين الأخرى، على سبيل المثال مرضى تسلخ الشريان السباتي يكونون أكثر عرضة للإصابة بعسر التصنع في الشرايين الكلوية. يتظاهر بشكلٍ شائعٍ بارتفاع ضغط الدم لدى المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 15 و 30 عاماً ويصيب النساء أكثر من الرجال. قد يحدث تضيق غير منتظم (شكل المسبحة) في الناحية البعيدة من الشريان الكلوي البعيد وقد يمتد أحياناً إلى الفروع داخل الكلوية من الشريان. قد يحدث تضيق الشريان الكلوي كمضاعفاتٍ لالتهاب الأوعية الدموية في الأوعية الكبيرة في حالاتٍ نادرةٍ مثل التهاب الشرايين لتاكاياسو والتهاب الشرايين العقدية المتعدد.

يُعتقد أن عدم علاج التضيق العصيدي في الشريان الكلوي قد يتطور إلى انسداد كامل للشريان في حوالي 15٪ من الحالات ويزداد الاحتمال بازدياد درجة التضيق. إذا كان التقدم بطيئاً فقد يتشكل الدوران الجانبي وقد يتم الحفاظ على جزء من الوظيفة الكلوية مما يمنع الاحتشاء وفقدان بنية الكلى. والعكس بالعكس حيث أن 85٪ على الأقل من المرضى الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي لن يصابوا بفشل كلوي تدريجي ويموت العديد من المرضى بسبب أمراض الشرايين التاجية أو الدماغية أو غيرها من أمراض الأوعية الدموية بدلاً من الفشل الكلوي. لا تزال طرق تحديد أي المرضى معرضين لخطر تقدم المرض وأيُّهُم سيستجيبون للعلاج غير مجدية للأسف.

المظاهر السريرية

يمكن أن يتظاهر تضيق الشريان الكلوي بطرق مختلفة بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم والوذمة الرئوية الحادة والفشل الكلوي المترقي (مع مرض ثنائي الجانب) أو تدهور في وظائف الكلى عند تناول مثبطات ACE أو ARBs. على الرغم من أن العديد من المرضى يعانون من انخفاض طفيف في معدل الرشح الكبي عند بدء هذه الأدوية إلا أن ارتفاع الكرياتينين في الدم بنسبة 30٪ أو أكثر يزيد خطر الإصابة بتضيق الشريان الكلوي. الوذمة الرئوية الحادة هي سمة خاصة للمرض الكلوي الوعائي ثنائي الجانب. تحدث عادةً في الليل وتترافق بارتفاع ضغط الدم الشديد وغالباً مع وجود وظائف الكلى والقلب الطبيعية أو الناقصة بشكل طفيف. يمكن مشاهدة العلامات السريرية للمرض الوعائي المعمم خاصة في الساقين والمرضى الأكبر سناً الذين يعانون من تضيق الشرايين الكلوية. يلخص **الإطار 15.22** المظاهر السريرية المرتبطة بزيادة خطر الإصابة بتضيق الشريان الكلوي لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم. نظراً لخطر التصوير الشعاعي وتصوير الأوعية الدموية الظليل في المرضى الذين يعانون من مرض كلوي (انظر **الإطار 15.4**) فلا يجب إجراء مزيد من الاستقصاءات إلا إذا كان هناك احتمال للتداخل (انظر أدناه).

الاستقصاءات

يجب إجراء تصوير الأوعية الدموية الكلوية إما باستخدام تصوير الأوعية بال CT. أو تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي لتأكيد التشخيص عند الحاجة (**الشكل 15.16**). كلاهما يعطي رؤية جيدة للشريانين الكلويين والأوعية الأكثر تأثُّراً بالأصابة والأكثر قابلية للتداخل عليها. قد تكشف التحاليل عن اعتلال الوظيفة الكلوية وزيادة نشاط الرينين في البلازما وأحياناً وجود نقص بوتاسيوم الدم بسبب فرط الألدوستيرونية الثانوية. قد تكشف الموجات فوق الصوتية أيضاً عن تباين في الحجم بين الكليتين على الرغم من أن هذا الاستقصاء ليس حساساً أو مُمَيّزاً بشكلٍ كافٍ ليكون ذو قيمة في تشخيص الأمراض الكلوية الوعائية لدى مرضى ارتفاع ضغط الدم.

التدبير

الخط الأول في تدبير المرضى الذين يعانون من تضيق الشريان الكلوي هو العلاج الدوائي بخافضات الضغط و مشاركتها بشكلٍ مناسبٍ مع الستاتينات والجرعات المنخفضة من الأسبرين في المصابين بمرض تصلب الشرايين. يجب أخذ التداخلات الجراحية لتصحيح تضيق الوعاء بالاعتبار في:

- المرضى الصغار (الذين تقل أعمارهم عن 40 سنة) المشتبه بإصابتهم بتضيق الشريان الكلوي.
- المرضى الذين لا يمكن ضبط ضغط الدم لديهم بسهولة باستخدام الأدوية الخافضة للضغط.
- المرضى الذين لديهم سوابق من الوذمة الرئوية الحادة المفاجئة "الفلاش".
- المرضى المصابين بارتفاع ضغط الدم المتزايد (الخبيث).
- المرضى الذين لديهم تراجع مستمر في الوظيفة الكلوية.

تصنيع الشريان angioplasty هي أشيع الأساليب الجراحية. يتم الحصول على أفضل النتائج في عسر التصنُّع الليفي العضلي غير العصيدي حيث يوجد فرصة كبيرة لنجاح تصحيح التضيق في تحسين ضغط الدم وحماية الوظيفة الكلوية. وبعيداً عن المؤشرات المذكورة أعلاه نادراً ما يتم إجراء تصنيع الشريان الكلوي أو إدخال الشبكات في حالات

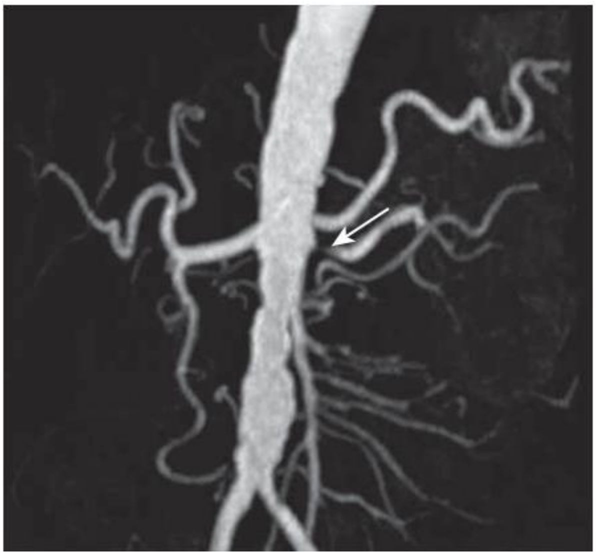
التصلب العصيدي حيث أن التجارب العشوائية مثل ASTRAL و CORAL لم تعطِ أي دليل مقنع على الفائدة الإجمالية من حيث تحسين الوظيفة الكلوية أو ضبط ضغط الدم أو النتاج القلبي الوعائي. تشمل مخاطر تصنيع الشريان والشبكات انسداد الشريان الكلوي واحتشاء الكلية والانصمام العصيدي من التداخل في الشريان الأبهري المصاب بشدة. قد يقف مرض الأوعية الدموية الصغيرة بعد التضيق في وجه استعادة الوظيفة.

15.22 التظاهرات السريرية لتضيق الشريان الكلوي

يجب الشك بتضيق الشريان الكلوي في حال وجود:

- ارتفاع ضغط الدم شديد حديث الظهور أو يصعب السيطرة عليه.
- تباين حجم الكليتين.
- تكرار حدوث الوذمة الرئوية.*
- أمراض الأوعية الدموية المحيطية في الأطراف السفلية.
- قصور كلوي.*
- تدهور وظائف الكلى بسبب مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2.

*بشكل خاص في التضيق ثنائي الجانب.



الشكل 15.16 تضيق الشريان الكلوي. تصوير وعائي بالرنين المغناطيسي بعد حقن المادة الظليلة. قطر الأبهر البطني غير منتظم ويوجد تصلب عصيدي بشكل شديد. الشريان الكلوي الأيسر متضيق (السهم).

نقص التروية الكلوية الحاد Acute renal infarction

هي حالةٌ غير شائعةٍ تحدث نتيجة الانسداد المفاجئ للشرايين الكلوية. عادة ما يكون المظهر السريري الرئيسي مصحوباً بألمٍ في الخاصرة ذو بدءٍ مفاجئٍ وبيلةٍ دمويةٍ تحت عيانيةٍ عادةً ولكن قد يغيب الألم في بعض الحالات. يشيع في هذه الحالة ارتفاع ضغط الدم الشديد ولكنه ليس مقياساً عالمياً. ترتفع مستويات LDH و CRP في الدم غالباً.

قد يكون السبب خُثار الشريان الكلوي أو الصمات الدموية من مصدرٍ بعيدٍ عندما يكون الانسداد في فروع الشريان الكلوي الرئيسي. يمكن أن يسبب هذا احتشاءات منتشرة في البرانشيم الكلوي من كلا الكليتين والتي يمكن رؤيتها عن طريق التصوير المقطعي المحوسب. إذا كان الانسداد ثنائيَّ الجانب أو إذا حدث الانسداد في كلية وظيفية وحيدة فتكون الحالة مصحوبة بأذية كلوية حادة AKI ويتظاهر المريض عادةً بشحِّ البول. تُشاهَد أدلة على انتشار مرض الأوعية الدموية عند المرضى الذين يعانون من الانسداد الثنائي الجانب عادةً وقد يُظهرون أدلة على انسداد الأبهر مع غياب النبض الفخذي ونقص التروية في الأطراف السفلية. التدبير داعم إجمالاً وتَشمل مانع تخثر الدم إذا تم تحديد مصدر الصمات الدموية. من الممكن

في بعض الأحيان تركيب شبكة للشريان الكلوي الرئيسي المصاب بانسدادٍ حادٍّ لمحاولة استعادة جريان الدم ومع ذلك، في معظم الحالات يكون الأوان قد فات لإنقاذ الوظيفة الكلوية.

أمراض الأوعية الصغيرة داخل الكلية Diseases of small intrarenal vessels

الاعتلالات الخثارية في الأوعية الدقيقة Thrombotic microangiopathies

يرتبط عدد من الحالات بالتلف الحاد وانسداد الأوعية الدموية الصغيرة (الشرينات والشعيرات الدموية) في الكلى (الإطار 15.23) والأعضاء الأخرى. السمة الشائعة لهذه المتلازمات هي فقر الدم الانحلالي باعتلال الأوعية الدقيقة microangiopathic haemolytic anaemia (MAHA) حيث ينشأ انحلال الدم وتفتت الكريات الحمر نتيجة الأضرار التي لحقت بأغشيتها الخلوية أثناء المرور عبر الأوعية المعيبة. يمكن مشاهدة تجزؤ الكريات الحمر (الخلايا المجزأة Schistocytes) في المسحات الدموية بالإضافة إلى المعايير المخبرية لانحلال الدم داخل الأوعية وهي ارتفاع مستوى البيليروبين غير المباشر وارتفاع تركيز LDH في الدم وانخفاض مستويات الهابتوغلوبين في الدم. تُشاهد غالباً كثرة الشبكيات. تكون الأذية البطانية واضحة مما يؤدي إلى زيادة التصاق الصفيحات الدموية وانخفاض ملحوظ في عددها. يجب أن تنبه مُشعرات الدم الشاذة هذه الطبيب إلى احتمالية الإصابة باعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري وقد تفيد أيضاً في مراقبة الاستجابة للعلاج. المفتاح هو التمييز بين المسببات المختلفة حيث يختلف التدبير حسب المسبب الرئيسي (المربع 15.23).

المتلازمة الانحلالية اليوريمائية Haemolytic uraemic syndrome

تتميز المتلازمة الانحلالية اليوريمائية (HUS) باعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري الذي يؤثر بشكل رئيسي على الدوران في الأوعية الدقيقة في الكلية مع إصابات في أعضاء أخرى (بما في ذلك الدماغ) لُوحظَت في الحالات الأكثر شدة.

أشيع سبب لـHUS هو العدوى بالمتعضيات التي تنتج ذيفاناتٍ معويةٍ تسمى الذيفانات الشبيهة بالشيغا أو الذيفانات الفيروتوكسية. أشيعها هي الإشريكية القولونية النزفية المعوية Escherichia coli والشيغيلا الزحارية Shigella dysenteriae

15.23 إعتلالات الأوعية الخثارية الدقيقة المترافقة مع أذية كلوية حادّة

الحالة	المظاهر النموذجية	التدبير
الاعتلالات الخثارية في الأوعية الدقيقة البدئية		
المتلازمة اليوريمائية الانحلالية:	الفشل الكلوي بارز في كل المسببات	
بسُمِ الشيغا أو ve HUS	إسهال دموي، افحص البراز بحثاً عن E. coli O157:H7	المعالجة الداعمة
المتواسطة بالمتممة	قصة عائلية إيجابية، ابحث عن طفرات في عوامل المتممة	تبديل البلازما و eculizumab
المُحرَّضة بالأدوية: مثل الكينين والالكالسيرونين ومثبطات VEGF-A	التعرض للأدوية والحمى إذا كان المسبب الكينين	إيقاف الأدوية المسببة
فرفرية نقص الصفيحات الخثارية:	تبرز الأعراض العصبية، تحقق من فعالية ADAMTS-13	تبديل البلازما
الاعتلالات الخثارية في الأوعية الدقيقة المرتبطة بالاضطرابات الجهازية		
الخُثار المنتشر داخل الأوعية DIC	مشاركة جهاز التخثر: ارتفاع دي–دايمر وانخفاض الفيبرونوجين تطاول PT و APTT	علاج السبب البدئي
الخباثات	قد تتظاهر مع أورام الثدي أو البروستات أو الرئة أو البنكرياس أو السبيل الهضمي	علاج الورم عند القدرة

التصلب الجهازي	الأعراض الجهازية للتصلب الجهازي	ضبط ضغط الدم بمثبطات ACE
متلازمتي قبل الارتعاج وHELLP	عادةً في الثلث الثالث ووجود وظائف كبد غير طبيعية	تزول بالولادة
ارتفاع التوتر الشرياني الخبيث	يكون ضغط الدم مرتفع جدًاً عادةً ووجود دليل على اعتلال الشبكية بارتفاع الضغط بما في ذلك وذمة العصب البصري	ضبط ضغط الدم

(ACE = angiotensin-converting enzyme الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ; ADAMTS-13 = a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; APTT = activated partial thromboplastin time الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط; HELLP = haemolysis, elevated liver enzymes and low platelets متلازمة هيلب ; HUS = haemolytic uraemic syndrome; PT = prothrombin time زمن البروثرومبين ; VEGF = vascular endothelial growth factor عامل النمو الوعائي البطاني)

الإشريكية القولونية من النمط المصلي O157:H7 هو أشهرها لكن الأنماط المصلية الأخرى التي تنتج السموم الفيروتوكسية قد تكون مسؤولة أيضاً. على الرغم من أن هذه الجراثيم تشكل جزءاً من الفلورا الطبيعية في أمعاء حيوانات الماشية إلا أنها يمكن أن تسبب إسهالاً نزفياً عند البشر عندما تنتقل العدوى من المنتجات الغذائية الملوثة أو المياه أو الأفراد المصابين. قد تدخل الذيفانات التي تنتجها هذه المتعضيات إلى مجرى الدم في نسبة من الحالات وترتبط بمستقبلات محددة من الغليكوليبيد التي يتم التعبير عنها على سطح الخلايا البطانية للشعيرات الدموية. معظم الحالات فردية ولكن قد تحدث فاشيات كبيرة تتعلق بسوء الصرف الصحي. في البلدان المتقدمة يعد HUS المرتبط بسموم الشيغا هو أشيع أسباب AKI عند الأطفال. الإنذار جيد في معظم المرضى ولكن بعض الحالات تتطلب العلاجات البديلة للكلية لمدة تصل إلى 14 يوماً. لم تثبت أي علاجات محددة أخرى جدارتها في تسريع الشفاء الكلوي.

يجب مراعاة الأسباب الأخرى (غير النمطية) لـ HUS في حالة عدم وجود إسهال دموي: خاصةً عيوب المتممة. ترجع الأشكال العائلية إلى الطفرات في الجينات المختلفة التي تشفر مكونات أو منظمات سلاسل تفاعل المتممة بما في ذلك العامل(CFH) H والعامل B (CFB) وبروتين العامل المشترك الغشائي MCP والمكون C3 للمتممة. تأثير HUS العائلية غير مكتمل مما يشير إلى دور العوامل البيئية أيضاً: غالباً العدوى بما في ذلك الإسهال. قد تترافق الحالات الفردية مع تطور أضداد ذاتية اتجاه عامل المتممة H. بالإضافة إلى العلاج الداعم قد نستخدم العلاجات البديلة للكلية إذا لزم الأمر. يشمل تدبير HUS المتواسطة بالمتممة تبديل البلازما لاستبدال مكونات المتممة وإزالة الأجسام المضادة الذاتية المسببة للأمراض.

أعطى العلاج بالأضداد أحادية النسيلة الموجهة ضد المكون C5 نتائجاً مثيرةً للإعجاب وهو عقار eculizumab الذي يرتبط ب C5. وبالتالي يمنع تنشيط سلسلة المتممة النهائية.

فرفرية نقص الصفيحات الخُثارية Thrombotic thrombocytopenic purpura

تتميز فرفرية نقص الصفيحات الخثارية (TTP) بفقر الدم بسبب الاعتلالات الخثارية في الأوعية الدقيقة ونقص الصفيحات مثل HUS. لكن من جانبٍ آخر فإن الدماغ يتأثر بشكلٍ أشيع في TTP وعادةً ما تكون الإصابة الكلوية أخف. TTP هو اضطراب في المناعة الذاتية تسببه أضداد ADAMTS-13 الذاتية والذي يساهم في تنظيم التصاق الصفيحات الدموية وقد يكون مستوى نشاط ADAMTS-13 المنخفض (أقل من 10٪) مفيدًا في تمييز TTP عن HUS. هذا الفرق مهم لأن العلاج المبكر بتبديل البلازما أمر بالغ الأهمية في TTP.

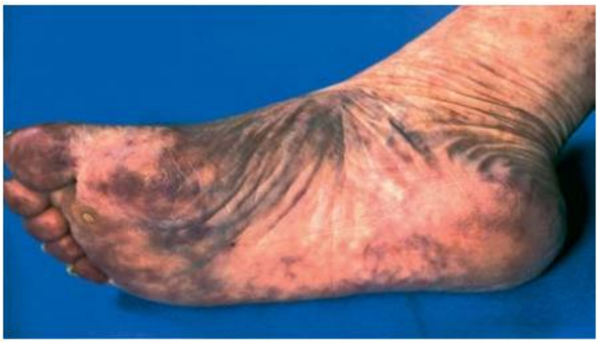
الصِّمَّات الكوليسترولية Cholesterol emboli

تتظاهر بقصور كلوي وبيلة دموية وبروتينية وأحياناً فرط الحمضات مع مظاهر التهابية يمكن أن تقلد التهاب الأوعية الصغيرة. تظهر الأعراض بسبب زخات من الصمات الدقيقة المحتوية على الكوليسترول والتي تنشأ في لويحات التصلب

الصغيرة. تظهر الأعراض بسبب زخات من الصمات الدقيقة المحتوية على الكوليسترول والتي تنشأ في لويحات التصلب العصيدي في الشرايين الرئيسية. يجب الاشتباه بالتشخيص عندما تحدث هذه المظاهر السريرية في المرضى الذين يعانون من مرض التصلب العصيدي المنتشر والذين خضعوا لتداخلات مثل الجراحة أو تصوير الشرايين. قد تتسبب أيضاً مضادات التخثر وحالّات الخثرة في حدوثها. تُشاهد علامات مرض الأوعية الدموية الكبيرة وانسداد الأوعية الدموية الدقيقة في الأطراف السفلية (الأصابع المُقفرّة والتزرُّق الشبكي) بشكل شائع في الفحص السريري لكنها قد تغيب (**الشكل 15.17**). ليس لها علاج خاص.

التهاب الأوعية الصغيرة Small-vessel vasculitis

تتظاهر الإصابة الكلوية الناجمة عن التهاب الأوعية الدموية الصغيرة عادةً مع صورة سريرية نموذجية لالتهاب كبب وكلية (انظر **الشكلين 15.9 و15.12 C**)



الشكل 15.17 قَدَمُ مريضٍ أُصيبَ بصَمّات عصيدية شديدة تَبِعَت عملية تركيب شبكة تاجية.

الأذية الكلوية في سياق الحالات الجهازية

قد تشمل الإصابة الكليتين بشكل مباشر في عدد من الأمراض متعددة الأجهزة أو تتأثر بشكل ثانوي بأمراض الأعضاء الأخرى. تُقسم الإصابات حسب مستوى التأثير إلى المستوى قبل الكلوي أو الكلوي (الكبي أو الخلالي) أو ما بعد الكلوي. وُصِفَت العديد من الأمراض في أقسام أخرى من هذا الفصل أو في فصول أخرى من الكتاب.

السُّكَّري Diabetes mellitus

اعتلال الكلية السكري هو المسبب الأشيع للمرض الكلوي المزمن في البلدان المتقدمة. تتَطَوَّر بيلة الألبومين في مرض السكري من بيلة الألبومين المعتدلة (بيلة الألبومين الزهيدة) إلى بيلة بروتينية يمكن كشفها بالغمائس بالتزامن مع تطور ارتفاع ضغط الدم والفشل الكلوي التدريجي. عند وجود مظاهر غير نمطية مثل التطور السريع جداً للبيلة البروتينية / انخفاض وظائف الكلى أو غياب أذيات الأوعية الدقيقة الأخرى بما في ذلك اعتلال الشبكية يجب الشك في إمكانية وجود حالة أخرى تسبب الأعراض.

يتم التدبير باستخدام مثبطات ACE وARBs لإبطاء تطور الأذية. قد يمكن إيقاف البيلة البروتينية وإيقاف تطور المرض تماماً في بعض المرضى حتى لو كانت الوظيفة الكلوية غير طبيعية ولكن معظم المرضى سيظلون يعانون من المرض لكن بمعدل ترقي أبطأ. تشير الدلائل الحديثة إلى أن مثبطات SGLT2 مثل إمباغليفلوزين empagliflozin وهو دواء حديث يستخدم في مرض السكري ويسبب بيلة سكرية قد يؤدي إلى تحسين النتائج القلبية الوعائية والكلوية على حساب زيادة خطر الإصابة بالإنتانات التناسلية.

الورم النِّقوي المتعدِّد Multiple myeloma

في المايلوما تُنتِج نسخٌ خبيثةٌ من الخلايا البلازمية نظائر بروتينية على شكل سلسلة أحادية النسيلة خفيفة غالباً.

تسبب هذه السلاسل الخفيفة السامة بشكل رئيسي المظاهر الكلوية والتي قد تسبب مجموعة متنوعة من الأذيات (**الإطار 15.24**). قد يحدث أيضاً فرط كالسيوم الدم بسبب النقائل العظمية.

الداء الكبدي الكلوي Hepatic–renal disease

قد يتسبب الفشل الكبدي الشديد في حدوث نوع من الفشل الكلوي بوساطة ديناميكية الدم وهي المتلازمة الكبدية الكلوية (HRS) الموصوفة في.

المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة معرضون أيضاً للإصابة بـ AKI (نخر أنبوبي حاد) استجابةً للأذيات

البسيطة نسبياً بما في ذلك النزف والعلاج بالمدرات والإنتان. يمكن أن يصعب التفريق بين HRS الحقيقي و AKI. يصعب علاج المرضى الذين يعانون من HRS الحقيقة عن طريق غسيل الكلى غالباً ويُعتَبر إنذارهم سيئاً. عندما يكون العلاج مبرراً – مثلاً إذا كانت هناك فرصة جيدة للشفاء أو أمكانية زراعة كبد – فمن غير المرجح أن تؤدي العلاجات البطيئة أو المستمرة إلى حدوث اعتلال الدماغ الكبدي أو تفاقمه. يعتبر اعتلال الكلية بالغلوبيولين المناعي أشيع في المرض الكبدي المزمن.

الساركوئيد Sarcoidosis

أشيع مظاهر الساركويد الكلوية هو فرط كالسيوم الدم من تكوين 1–α– فيتامين د في الحُبيبومات. و قد يؤدي إلى التهاب الكلية الخلالي الحبيبومي بشكل أقل شيوعاً والذي يكون حاداً في بعض الأحيان حيث قد تتحسن وظيفة الكلى مع العلاج بالقشرانيات السكرية. تكشف فحوصات ما بعد الوفاة عن وجود التهاب الكلية الخلالي المزمن في 15-30٪ من مرضى الساركويد ولكن المرض الواضح سريرياً أقل شيوعاً.

15.24 المضاعفات الكلوية في سياق الورم النقوي المتعدد

الآلية المرضية	المظهر السريري	الحالة
اعتلال الكلية بالأسطوانات (الكلية النقوية)	AKI بيلة بروتينية قليل أو معدومة	تتحد السلاسل الخفيفة مع بروتين تام–هورسفال وتترسب في النبيبات
متلازمة فانكوني	بيلة أحماض أمينية وبيلة فوسفاتية وبيلة سكرية و RTA القريب (النمط الثاني)	أذية النبيب القريب بسبب ترسب السلاسل الخفيفة في الظهارة الأنبوبية
الداء النشواني من النمط AL*	بيلة بروتينية أو متلازمة نفروزية وقصور كلوي	السلاسل الخفيفة المطوية بشكل غير طبيعي (غالباً لامدا) تشكل الأميلوئيد الذي يترسب في الكبيبة
داء ترسب الغلوبيولين المناعي وحيد النسيلة*	بيلة بروتينية (قد تصل للمستويات النفروزية) وقصور كلوي	السلاسل الخفيفة (غالباً كابا) تترسب في الكبيبة مسببة تصلب كبي عقيدي
فرط كلس الدم	العطش وتعدد البيلات وألم عظمي وبطني وصداع	تحطم البنية العظمية بسبب النقائل

*قد تظهر كحالات بدئية بدون وجود الورم النقوي المتعدد

أذية كلوية حادة (AKI = acute kidney injury

حماض أنبوبي كلوي RTA = renal tubular acidosis ;

التهاب الأوعية الدموية الجهازي Systemic vasculitis

يصيب التهاب الأوعية الصغيرة الكليتين بشكلٍ شائعٍ مترافقاً مع نقص سريع وشديد في الوظيفة الكبيبة. نشاهد التهاب كبب وكلية بؤري في الدراسة النسيجية وعادة ما يكون مصحوباً بنخر بؤري (انظر الإطار 15.15 والشكل C 15.12) ومع تغيرات هلالية غالباً (انظر الشكل C 15.12). يكون المريض بحالٍ سيئةٍ جهازيًّا في مرحلة الاستجابة الحادة ويعاني من فقدان الوزن وألم المفاصل. يتظاهر على شكل اضطراب محدود في الكلى في بعض المرضى مع تدهور سريع في وظائف الكلية والتهاب الكلية الهلالي (التهاب كبيبات الكلى سريع التقدم). في حالات أخرى قد يحدث نزيفٌ رئويٌ مهددٌ للحياة.

المسبب الأهم هو التهاب الأوعية الناتج عن أضداد (ANCA).

تم التعرف على نوعين فرعيين التهاب الأوعية هما التهاب الأوعية المجهري (MPA) والورام الحبيبي مع التهاب الأوعية. قد يترافق كلاهما مع التهاب كبيبات الكلى ونزيف رئوي إلى جانب الأعراض البنيوية. قد تحدث إصابة الجهاز الهضمي والاعتلال العصبي أيضاً. عادةً ما تكون الاختبارات المصلية للأجسام المضادة للميلوبيروكسيداز myeloperoxidase (MPO) و البروتيناز 3 proteinase 3 (PR3) إيجابية ولكنها ليست مشخصة ويجب الحصول على خزعة من الأنسجة المصابة إن أمكن لتأكيد التشخيص.

التدبير القياسي لالتهاب كبيبات الكلى في سياق التهاب الأوعية الدموية هو تناول جرعات عالية من القشرانيات السكرية مع سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide أو ميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil.

تشير الدراسات الحديثة إلى أن ريتوكسيماب rituximab عندما يقترن بجرعة عالية من القشرانيات السكرية يكون فعالاً بقدر سيكلوفوسفاميد الفموي والجرعات العالية من القشرانيات السكرية في علاج التهاب الأوعية الدموية المرتبط بـANCA. قد يوفر تبديل البلازما فائدة إضافية للمرضى الذين يعانون من تلف كلوي مترقٍّ والذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج المثبط للمناعة.

نادرًا ما يُلاحظ التهاب كبيبات الكلى الثانوي لالتهاب الأوعية الدموية في التهاب المفاصل الروماتويدي والذئبة الحمامية الجهازية وداء الغلوبيولينات البردية على الرغم من أن مرض الذئبة الحمامية الجهازية عادة ما يصيب الكليتين بطرق مختلفة (انظر أدناه). لا يسبب التهاب الأوعية الدموية المتوسطة إلى الكبيرة مثل التهاب الشرايين العقدي، التهاب كبيبات الكلى ولكن يمكن أن يسبب ارتفاع ضغط الدم وتمدد الأوعية الكلوية واحتشاء في حالة إصابة الأوعية الكلوية.

التَّصلُّب المَجمُوعي Systemic sclerosis

تُعدُّ إصابة الكلى من المضاعفات الخطيرة للتصلب الجهازي والتي من المرجح أن تحدث في التصلب الجهازي المنتشر sclerosis diffuse cutaneous systemic (DCSS) أكثر من التصلب الجهازي الجلدي المحدود limited cutaneous systemic sclerosis (LCSS).

تحدث الآفة الكلوية بسبب تنمّي الخلايا الداخلية وتضيق اللمعة في الشرايين داخل الكلوية والشرينات. يرافقه تشنج وعائي شديد داخل الكلى وزيادة نشاط الرينين في البلازما بشكل ملحوظ. عادةً ما تتظاهر الإصابة الكلوية سريرياً بارتفاع ضغط الدم الشديد ومظاهر اعتلال الأوعية الدقيقة وفشل كلوي مع شح بول ("أزمة تصلب الجلد الكلوية"). أدى استخدام مثبطات ACE لضبط ضغط الدم إلى تحسين معدل البقيا لمدة عام واحد من 20٪ إلى 75٪ لكن حوالي 50٪ من المرضى ما زالوا بحاجة إلى العلاجات البديلة للكلية. إن بداية أو تسارع المتلازمة بعد استخدام القشرانيات السكرية أو إيقاف مثبطات ACE موصوفان بشكلٍ جيدٍ.

الذُّئبة الحُماميَّة المجموعية (الذئبة الحمراء) Systemic lupus erythematosus

تشيع الإصابة الكلوية تحت السريرية مع بيلة دموية مجهرية وبيلة بروتينية ولكن مع وظيفة كلوية طبيعية أو ناقصة بشكل طفيف في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE). يسبب هذا مرض الكبيبات على الرغم من أن التهاب الكلية الخلالي قد يحدث أيضاً خاصةً في المرضى الذين يعانون من متلازمات متداخلة مثل مرض النسيج الضام المختلط ومتلازمة جوغرن.

قد أي نمط نسيجي من التهاب الكبيبات في مرض الذئبة الحمراء وتراوح درجات المرض من التهاب كبيبات الكلى المنتشر سريع التقدم إلى المتلازمة النفروزية. الشكل الأشيع هو المرض تحت الحاد والمظاهر الالتهابية (بيلة دموية وارتفاع ضغط الدم وقصور كلوي متبدل) مصحوباً ببيلة بروتينية ثقيلة تصل غالباً إلى مستويات نفروزية. في المرضى المصابين بشدة يكون النمط النسيجي الأشيع هو التهاب كبيبات الكلى المنمِّي مع ظهور ترسبات كبيرة من الغلوبيولين المناعي على التألق المناعي. أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد أن خطر الداء الكلوي بمراحله الأخيرة في التهاب الكلية الذئبي ينخفض بشكل كبير عند العلاج بجرعات عالية من القشرانيات السكرية مع سيكلوفوسفاميد وعادة ما يتم إعطاؤه على شكل دفعات وريدية منتظمة. بعد ذلك ثبت أن الجمع بين القشرانيات السكرية و ميكوفينولات موفيتيل له نفس الفعالية لكل من العلاج المُحفِّز والصيانة.

قد تهجع SLE عند العديد من المرضى الذين تطور لديهم داء كلوي نهائي ربما بسبب التثبيط المناعي المرتبط بالداء الكلوي النهائي.

إنَّ مرضى الداء الكلوي النهائي الناجم عن مرض الذئبة الحمراء مرشحون جيدون لغسيل الكلى وزرعها. على الرغم من أنه قد ينكس في الكلية المزروعة إلا أن التثبيط المناعي المطلوب لمنع رفض الطعم عادة ما يضبط SLE.

اعتلال الكلية المنجلي Sickle-cell nephropathy

أدَّى تحسن بقيا مرضى فقر الدم المنجلي لجعل نسبةً عاليةً منهم تعيش كفايةً لتتطور مضاعفات مزمنة بسبب انسداد الأوعية الدموية الدقيقة. بالنسبة للكلى تكون هذه التغيرات أوضح مايمكن في اللب حيث يكون الوعاء المستقيم موقعَ التمنجل بسبب نقص الأكسجة وفرط التوتر. تعدد البيلات وفقدان القدرة على تركيز البول هي أول الأعراض. يعد كل من الحماض الأنبوبي البعيد وضعف إفراز البوتاسيوم عرضين نموذجيين. قد يحدث أيضًا نخر حليمي نسبة صُغرى من المرضى تطور الداء الكلوي النهائي. يتم التدبير هذا وفقاً للمبادئ المُعتادة ولكن الاستجابة للإريثروبويتين المُركَّب ضعيفة بسبب عيوب الهيموغلوبين. مرضى السمة المنجلية لديهم زيادة في حدوث بيلة دموية مجهرية غير مفسرة.

الأذيَّة الكلويَّة الحادَّة

إصابة الكلى الحادة (AKI) التي كان يشار إليها سابقاً بالفشل الكلوي الحاد ليست تشخيصاً بل هي وصف للحالة التي يوجد فيها فقدان مفاجئ وغالباً قابل للعكس في وظائف الكلى والذي يتطور على مدار أيام أو أسابيع وغالباً ما يرافقه انخفاض في حجم البول. ما يقرب من 7٪ من جميع المرضى في المستشفى و 20٪ من المرضى المصابين بأمراض حادة يصابون بال AKI. في حالات AKI غير المختلطة يكون معدل الوفيات منخفضاً حتى عند الحاجة للمعالجة البديلة للكلية. تبلغ نسبة الوفيات 50-70٪ في AKI المرتبطة بإنتان الدم وفشل الأعضاء المتعددة وعادةً ما يتم تحديد الإنذار من خلال شدة الحالة الأساسية والمضاعفات الأخرى وليس عن طريق الأذية الكلوية بحد ذاتها. المرضى المسنون أكثر عرضة للإصابة بأمراض القصور الكلوي الحاد ولديهم إنذار أسوأ (**الإطار 15.25**).

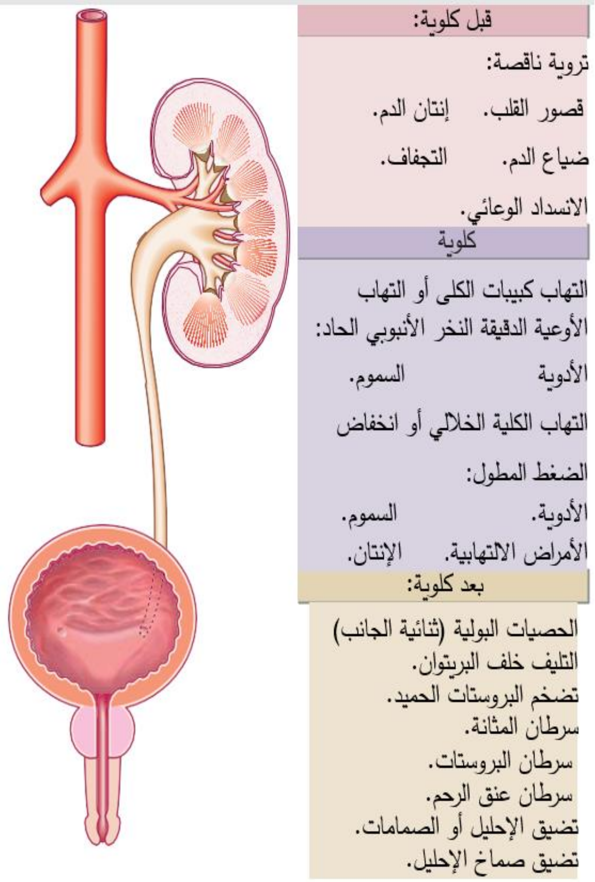
الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

هناك العديد من أسباب AKI وغالباً يُحَفِّزها عدة عوامل معاً. من المفيد تصنيفها إلى ثلاثة أنواع:

- "قبل كلوية pre-renal" عندما انخفاض التروية الكلوية.
- "كلوية renal" عندما تكون الأذية الأولية تصيب الكلى بحد ذاتها.
- "بعد كلوية post-renal" عندما انسداد مجرى البول في أي نقطة من النبيبات إلى الإحليل (**الشكل 15.18**).

في القصور الكلوي الحاد قبل الكلوي يؤدي انخفاض التروية إلى تقليل معدل الرشح الكبي. وفي حال عدم معالجة الحالة فقد يؤدي ذلك إلى أذية "كلوية": وهي النخر الأنبوبي الحاد (ATN). من الناحية النسيجية تظهر الكلى تبدلات التهابية قطعية بؤرية في الغشاء القاعدي النبيبي ووذمة خلالية (انظر **الشكل 15.13 B**). قد تسقط الخلايا الأنبوبية الميتة في لمعة الأنبوب مما يؤدي إلى انسداده. على الرغم من أن أذية الخلايا الأنبوبية هو المظهر الغالب مجهرياً فقد يرافقه تبدلات عميقة في دوران الأوعية الدقيقة الكلوية. قد تسبب الأدوية السامة للكلية حالة AKI والتي يمكن أن تسبب ATN أو التهاب الكلية الخلالي التحسسي. السبب "الكلوي" الشائع الآخر هو التهاب كبيبات الكلى حيث يوجد أذية التهابية مباشرة للكبيبات.

تحدث AKI بعد الكلوية نتيجة انسداد مجرى البول. يؤدي هذا إلى ارتفاع الضغط داخل لمعة الحالب والذي ينتقل إلى النيفرون بعد انسداد طويل الأمد مع انخفاض لاحق في معدل الرشح الكبي (GFR). يستمر انخفاض معدل الرشح الكبي إذا لم يتم تخفيف الانسداد بسبب انخفاض الجريان الدموي للكلية وذلك بواسطة الثرومبوكسان A2 والأنجيوتنسين II. هذا يؤدي إلى أذية كلوية مزمنة بمرور الوقت (عدة أسابيع). يعتمد استرداد وظائف الكلى على مدة الانسداد وكذلك معدل الرشح الكبي قبل الإصابة.


قبل كلوية:
تروية ناقصة:
قصور القلب. إنتان الدم.
ضياع الدم. التجفاف.
الانسداد الوعائي.
كلوية
التهاب كبيبات الكلى أو التهاب الأوعية الدقيقة النخر الأنبوبي الحاد:
الأدوية السموم.
التهاب الكلية الخلالي أو انخفاض الضغط المطول:
الأدوية. السموم.
الأمراض الالتهابية. الإنتان.
بعد كلوية:
الحصيات البولية (ثنائية الجانب)
التليف خلف البريتون.
تضخم البروستات الحميد.
سرطان المثانة.
سرطان البروستات.
سرطان عنق الرحم.
تضيق الإحليل أو الصمامات.
تضيق صماخ الإحليل.

الشكل 15.18 أسباب الأذية الكلوية الحادة.

المظاهر السريرية Clinical features

الكشف المبكر والتدخل مهم في AKI يجب إجراء اختبارات الوظيفة الكلوية وقياس ضغط الدم ودرجة الحرارة والنبض لكل الحالات الإسعافية عند القبول ويجب أن تخضع لتقييم احتمالية الإصابة بـAKI. يتضمن ذلك النظر في الأمراض الموجودة مثل مرض السكري وأمراض الأوعية الدموية والكبد والتي تزيد من احتمالية الإصابة بـ AKI فضلاً عن جمع المعلومات حول العلاجات الدوائية مثل مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والتي قد تترافق مع اختلال وظائف الكلى. إذا وُجد عند المريض تركيز مرتفع من الكرياتينين في الدم فمن المهم تحديد ما إذا كانت هذه حالة حادة أو حالة حادة على أرضية مزمنة أو علامة لـ CKD (انظر **الشكل 15.22**). يمكن أن تكون الاختبارات السابقة للوظيفة الكلوية ذات قيمة كبيرة في التمييز بين هذه الاحتمالات. يحتاج مرضى القصور الكلوي الحاد إلى تقييم سريع لتحديد السبب الكامن المحتمل. يتم عرض السمات السريرية والتحقيقات ذات الصلة لأسباب مختلفة من القصور الكلوي الحاد في **الإطار 15.25**. تم اقتراح معايير مختلفة لتصنيف القصور الكلوي الحاد وللمساعدة في تحديد المرضى عاليي الخطر وتوجيه العلاج وتوفير المعلومات المتعلقة بالإنذار ولكنها تُستخدَم في الغالب في بيئة بحثية لتوحيد التشخيص. الأكثر استخداماً هي معايير KDIGO و AKIN و RIFLE.

15.25 تصانيف الأذية الكلية الحادة اعتماداً على القصة السريرية والفحص السريري ونتائج الاستقصاءات

نوع AKI	القصة المرضية	الفحص السريري	الاستقصاءات
قبل كلوية	نقص الحجم (إقياء أو إسهال أو حروق أو نزف) أدوية (مدرات أو مثبطات ACE أو ARBs أو NSAIDs أو مثبطات الكالسينورين أو مواد التصوير الظليلة الميودنة) المرض الكبدي قصور القلب	انخفاض ضغط الدم (بما فيه انخفاض الضغط الانتصابي) تسرع القلب نقص الوزن جفاف الأغشية المخاطية وازدياد توتر الجلد JVP غير مرئي حتى عند الاستلقاء	صوديوم البول أقل من 20mmol/L نسبة إفراز الصوديوم أقل من 1% ارتفاع نسبة البولة:كرياتينين تحليل البول غير واضح
كلوية ATN	حالة قبل كلوية لمدة طويلة إنتان الدم	علامات حيوية تقييم السوائل	صوديوم البول أكثر من 40mmol/L نسبة إفراز الصوديوم 1% أو أعلى

	ATN التسممي (أمينوغليكوزيدات أو سيسبلاتين أو تينوفوفير أو ميثوتريكسات أو اليود في مواد التصوير الظليلة) أخرى (انحلال الربيدات أو لدغة ثعبان أو فطر الأمانيتا)	متلازمة الأجواف المغلقة في الأطراف	أسطوانات كثيفة حبيبية "بُنِّية بلون الوحل" الكرياتين كيناز
الكبيبية	طفح جلدي أو فقدان الوزن أو ألم مفصلي الأعراض الصدرية (المتلازمة الرئوية الكلوية) تعاطي المخدرات عن طريق الوريد	ارتفاع الضغط الوذمة الطفح الجلدي على شكل فرفريات والتهاب القزحية والتهاب المفاصل	بيلة بروتينية و/أو دموية أسطوانات كريات حمر و كريات حمر مشوهة ANCA و أضاد GBM وANA و C3 و C4 فحص التهاب الكبد الفيروسي و HIV الخزعة الكلوية
الأنبوبية الخلالية Tubulo-interstitial	التهاب الكلية الخلالي: الأدوية (PPIs أو البنسلين أوNSAIDs) الساركوئيد	الحُمَّى طفح جلدي	بيلة كريات بيض بيلة الحمضات (وفرط الحمضات المحيطي) أسطوانات الكريات البيض بيلة بروتينية خفيفة
	انسداد أنبوبي: 1. المايلوما (اعتلال الكلية بالأسطوانات) 2. اعتلال الكلية البلوري الأنبوبي: الأدوية (أسيكلوفير أو إندينافير أو تريامتيرين أو ميثوتريكسات) أوكزالات (سوء امتصاص الدهون أو الإيثيلين غليكول) حمض البول (تحلل الورم)		نظير البروتين والكالسيوم (المايلوما والساركوئيد) فحص راسب البول المجهري رؤية البلورات حمض بول المصل جمع البول للأوكزالات
الوعائية (بما في ذلك الاحتشاء الكلوي وخثار الأوردة الكلوية والصمات الكوليسترولية وارتفاع ضغط الدم الخبيث)	ألم في الخاصرة أو كدمة مانعات تخثر الدم تصوير الأوعية الدموية الحديث (صمات الكوليسترول) المتلازمة الكلوية (خثار الأوردة الكلوية) التصلب الجهازي (أزمة كلوية) الإسهال (HUS)	ضغط الدم (ارتفاع ضغط الدم الخبيث) تنظير تنظير قعر العين التزرُّق الشبكي (صمة الكوليسترول) تصلب الأصابع	تحليل البول الطبيعي أو بيلة دموية أحياناً C3 و C4 (صمات الكوليسترول و TMA) تصوير إيكو دوبلر للكلية تصوير الأوعية بالـCT تعداد الصفيحات الدموية وفحص انحلال الدم و LDH ضع في اعتبارك ADAMTS13 ودراسة جينات المتممة (TMA)
بعد كلوية	سوابق لسرطان البروستات المثانة العصبية سرطان عنق الرحم التليف خلف البريتوان	فحص المستقيم (قوام البروستات والشرج) المثانة المتمددة كتلة حوضية	تحليل البول طبيعي غالباً (قد يكشف عن بيلة دموية حسب السبب)

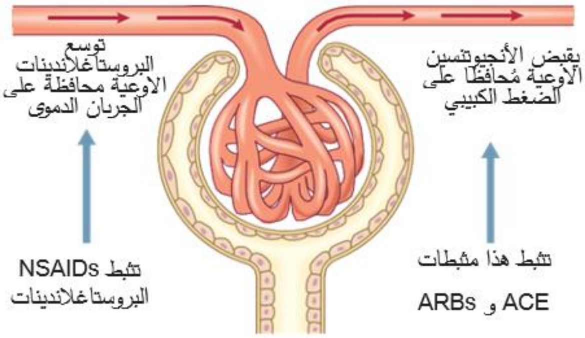
أعراض مخرج المثانة	ضد الخلايا الحبيبية العدلة	الموجات فوق الصوتية الكلوية (موه الكلية) مخطط إعادة النظر بالنظائر (تأخر الإفراز) إذا كان الإيكو غير حاسم

(ACE = angiotensin-converting enzyme; ANA = antinuclear antibody الأضداد الموجهة ضد النواة ; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody ضد الخلايا الحبيبية العدلة ; ARBs = angiotensin receptor blockers; GBM = glomerular basement membrane الغشاء الكبيبي القاعدي ; HIV = human immunodeficiency virus فيروس نقص المناعة البشري ; HUS = haemolytic uraemic syndrome المتلازمة الانحلالية اليوريمائية ; JVP = jugular venous pulse نبض الوريد الوداجي ; LDH = lactate dehydrogenase نازعة هيدروجين اللاكتات ; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs مضادات التهاب غير ستيروئيدية ; PPIs = proton pump inhibitors مثبطات مضخة البروتون ; TMA = thrombotic microangiopathy اعتلال الأوعية الدقيقة الخثاري)

قبل كلوية Pre-renal

يعاني مرضى AKI قبل الكلوي من انخفاض ضغط الدم وعدم انتظام دقات القلب مع علامات ضعف التروية المحيطية مثل تأخر عودة امتلاء الشعيرات الدموية. يعد عدم انتظام دقات القلب وانخفاض ضغط الدم الوضعي (انخفاض ضغط الدم بمقدار أكبر من 10/20 mmHg من الاستلقاء إلى الوقوف) علامات قيّمة لنقص حجم الدم المبكر. يعاني العديد من مرضى إنتان الدم في البداية من نقص التروية المحيطية كما هو مذكور أعلاه ولكن بعد ذلك يظهرون علامات توسع الأوعية المحيطية بمجرد خضوعهم للإنعاش الأولي بالسوائل الوريدية. ومع ذلك فإن هذا يترافق مع نقص نسبي في امتلاء الشجرة الشريانية وتستجيب الكلى لتضيق الأوعية الكلوية كما تستجيب لنقص حجم الدم المطلق. من المهم ملاحظة أن AKI قبل الكلوي قد يحدث أيضاً بدون انخفاض ضغط الدم الجهازي خاصةً في المرضى الذين يتناولون NSAIDs أو مثبطات ACE (الشكل 15.19).

غالباً ما يكون سبب انخفاض ضغط الدم واضحاً ولكن فقدان الدم الخفي الذي يمكن أن يحدث في الجهاز الهضمي خلف البريتوان تالٍ للرضوض (خاصة مع كسور الحوض والفخذ) وفي رحم الحامل. يمكن أيضاً فقدان كميات كبيرة من السوائل داخل الأوعية الدموية في الأنسجة بعد إصابات السحق أو الحروق وفي أمراض الجلد الالتهابية الشديدة أو إنتان الدم. قد يتطور نقص الجريان الدموي الكلوي غير المعالج الذي يسبب آزوتيميا ما قبل كلوية إلى ATN.


توسع البروستاغلاندينات الأوعية محافظة على الجريان الدموي
يقبض الأنجيوتنسين الأوعية مُحافظًا على الضغط الكبيبي
تثبط NSAIDs البروستاغلاندينات
تثبط هذا مثبطات ACE و ARBs

الشكل 15.19 الديناميكية الدموية الكلوية والتنظيم الذاتي لمعدل الرشح الكبي (GFR). يتضح من هذا الشكل كيف يمكن أن تترافق مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE) / حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) مع انخفاضات كبيرة في GFR في سياق تضيق الشريان الكلوي الثنائي أو نقص الحجم داخل الأوعية الدموية (مما يقلل الجريان في الشرينات الواردة). (NSAIDs = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية).

كلوية Renal

تم تلخيص العوامل التي يمكن أن تساعد في التمييز بين الأسباب المختلفة لـ AKI الداخلي في الإطار 15.25. يتظاهر مرضى التهاب كبيبات الكلى ببيلة دموية وبروتينية وقد يكون لديهم مظاهر سريرية لمرض بدئي مثل SLE أو التهاب الأوعية الدموية الجهازي. على الرغم من ضرورة إجراء الاختبارات الدموية بما في ذلك الفحص المناعي لتوضيح التشخيص في التهاب كبيبات الكلى إلا أن الخزعة الكلوية مطلوبة عادةً. التهاب الكلية الخلالي الحاد الناجم عن الأدوية صعب الاكتشاف ولكن يجب الاشتباه به في مريض سابق سليم إذا كان هناك تدهور حاد في الوظيفة الكلوية بالتزامن

مع إدخال علاج دوائي جديد. تشمل الأدوية المتورطة عادةً مثبطات مضخة البروتون ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والعديد من المضادات الحيوية.

بعد كلوية Post-renal

يجب فحص المرضى سريرياً للبحث عن دليل على تمدد المثانة ويجب التصوير بالموجات فوق الصوتية للكشف عن وجود انسداد فوق مستوى المثانة. نشاهد موه الكلية في AKI بعد الكلوية غالباً.

التدبير

تمت مناقشة خيارات التدبير المشترك لجميع أشكال AKI بمزيد من التفصيل أدناه وتلخيصها في **الإطار 15.26**.

الوضع الديناميكي الدموي:

يجب تصحيح نقص حجم الدم عن طريق تسريب السوائل الوريدية أو الدم يجب تجنب الإفراط في إعطاء السوائل حيث يمكن أن يؤدي ذلك إلى حدوث وذمة رئوية وتفاقم AKI. قد تكون مراقبة الضغط الوريدي المركزي قيّمةً في تحديد معدل تسريب السوائل في هذه الحالة. قد تكون المحاليل البلورية المتوازنة مثل بلازما–لايت Plasma-Lyte أو هارتمان أو رينجر لاكتات أفضل من المحلول الملحي متساوي التوتر (0.9٪ كلوريد الصوديوم) عند الحاجة إلى كميات كبيرة من السوائل من أجل تجنب الحماض مفرط الكلور ولكن ما يزال من غير الواضح إن كان لهذا أثراً مهماً على الحالة الأساسية. يجب تجنب تسريب محاليل هيدروكسي إيثيل النشاء hydroxyethyl starch لأنها مرتبطة بزيادة خطر AKI. قد يحتاج المرضى المصابون بأمراض خطيرة إلى أدوية مُقَبِّضة لاستعادة ضغط الدم الفعال ولكن التجارب السريرية لا تعطي أهميةً خاصةً لجرعة منخفضة من الدوبامين.

فرط بوتاسيوم الدم والحماض:

يشيع فرط بوتاسيوم الدم خاصة في المرضى الذين يعانون من انحلال الربيدات أو الحروق أو انحلال الدم أو الحماض الاستقلابي، إذا كان تركيز بوتاسيوم المصل أعلى من 6.5mmol/L فيجب تصحيحه على الفور كما هو موضح في **الإطار 14.17** لمنع اللانظميات القلبية المهددة للحياة. يتطور الحماض الاستقلابي ما لم يتم منعه بفقدان شوارد الهيدروجين في الإقياء. يمكن تخفيف الحماض الشديد باستخدام بيكربونات الصوديوم إذا كان حجم الدم مناسب. ستؤدي استعادة حجم الدم إلى تصحيح الحماض عن طريق استعادة الوظيفة الكلوية. يمكن أيضاً تسريب محلول بيكربونات الصوديوم متساوي التوتر إذا كان الحماض شديداً لتقليل فرط بوتاسيوم الدم الذي يهدد الحياة **(الإطار 15.26)**.

المضاعفات القلبية الرئوية Cardiopulmonary complications

قد تكون الوذمة الرئوية **(الشكل 15.20)** ناتجةً عن إعطاء كميات زائدة من السوائل بالنسبة للبول المطروح وزيادة نفاذية الشعيرات الدموية الرئوية. إذا كانت الوذمة الرئوية موجودةً ولا يمكن استعادة الطرح الطبيعي للبول بسرعة فقد يكون العلاج بغسيل الكلية ضروريًّا للتخلص من السوائل الزائدة. قد يكون الدعم التنفسي المؤقت ضرورياً باستخدام التهوية غير الغازية. بمجرد إجراء الإنعاش الأولي يجب أن يكون الوارد من السوائل مطابقاً لإخراج البول بالإضافة إلى 500ml يومياً لتغطية الضياع غير المحسوس ما لم يكن هناك إسهال وفي هذه الحالة قد تكون هناك حاجة لسوائل إضافية.

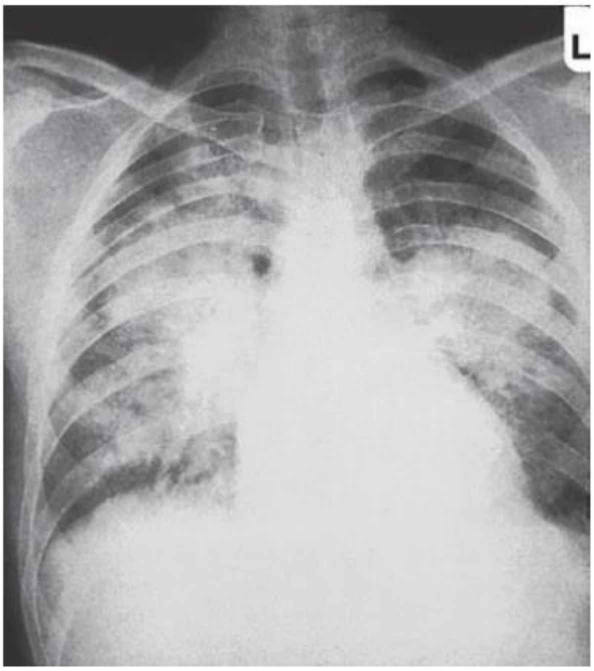
15.26 تدبير الأذية الكلوية الحادة

- تقييم حالة السوائل لأن هذا سيحدد وصفة السوائل:

إذا كان ناقص حجم الدم: قم بتحسين الحالة الديناميكية الدموية الجهازية عن طريق تسريب السوائل والأدوية المُقَبِّضة إن لزم وعندما يصبح سويّ الحجم قم بمقارنة كمية السوائل مع طرح البول بالإضافة إلى 500ml إضافية لتغطية الخسائر غير المحسوسة.

في حالة زيادة السوائل قم بوصف المدرات (مدرات العروة بجرعات عالية مطلوبة غالباً) وإذا كانت الاستجابة غير مرضية فقد يحتاج لغسيل الكلى.

- قم بإعطاء ريزونيم الكالسيوم لإعادة استتباب عضلة القلب والجلوكوز والأنسولين لتصحيح فرط بوتاسيوم الدم إذا كان أعلى من 6.5mmol/L (انظر **الإطار 14.17**) كإجراء مؤقت حتى الوصول إلى طريقة نهائية لإزالة البوتاسيوم (غسيل الكلى أو استعادة الوظيفة الكلوية).
- أخذ إعطاء بيكربونات الصوديوم بالاعتبار (100mmol) لتصحيح الحماض إذا كانت شوارد الهيدروجين أعلى من 100nmol/L (PH<7.0).
- التوقف عن الأدوية التي يحتمل أن تكون سامة كلوياً وتقليل جرعات الأدوية العلاجية حسب مستوى الوظيفة الكلوية.
- ضمان الدعم الغذائي الكافي.
- ضع في اعتبارك مثبطات مضخة البروتون لتقليل خطر النزيف الهضمي العلوي.
- فحص الالتهابات المتداخلة وعلاجها على الفور إن وجدت.
- في حالة انسداد المسالك البولية قم بتصريف المسالك البولية العلوية أو السفلية حسب الضرورة.



الشكل 15.20 **الوذمة الرئوية في سياق الأذية الكلوية الحادة.** لا يمكن تمييز المظهر الشعاعي لها عن فشل البطين الأيسر ولكن حجم القلب طبيعي عادة. يكون ضغط الدم مرتفعاً غالباً.

اضطرابات الشوارد Electrolyte disturbances

قد تحدث اضطرابات الشوارد مثل نقص صوديوم الدم المخفف إذا استمر المريض في الشرب بحرية على الرغم من قلة البول أو تلقى كميات غير مناسبة من محلول الدكستروز الوريدي. يمكن تجنبها من خلال المراقبة اللَّصيقة لتوازن السوائل وإعطاء السوائل الوريدية ببطء. يعد نقص كالسيوم الدم المعتدل أمراً شائعاً ولكنه نادراً ما يحتاج العلاج. تكون مستويات الفوسفات في الدم مرتفعة عادةً ولكنها قد تنخفض في المرضى الذين يخضعون للعلاج بالعلاجات البديلة للكلية اليومية أو المستمرة (CRRT) مما يستلزم تبديل الفوسفات.

الإجراءات الغذائية Dietary measures

يجب ضمان الدعم الغذائي الكافي ومن المهم إعطاء كميات كافية من الطاقة والبروتين ويجب تجنب تناول نسبة عالية من البروتين. هذا مهم بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من إنتان الدم والحروق والذين يعانون من فرط الاستقلاب. قد تكون هناك حاجة إلى التغذية المعوية أو الوريدية.

الإنتان Infection

المرضى الذين يعانون من AKI معرضون لخطر كبير للإصابة بالإنتانات المتداخلة بسبب تثبيط آليات المناعة الخلطية والخلوية. الفحص السريري المنتظم مع الفحص الميكروبيولوجي المُكمَّل عند الحاجة مطلوب لتشخيص الإنتان. إذا تم اكتشاف الإنتان فيجب معالجته على الفور وفقاً للمبادئ القياسية (الفصل السادس).

الأدوية Medications

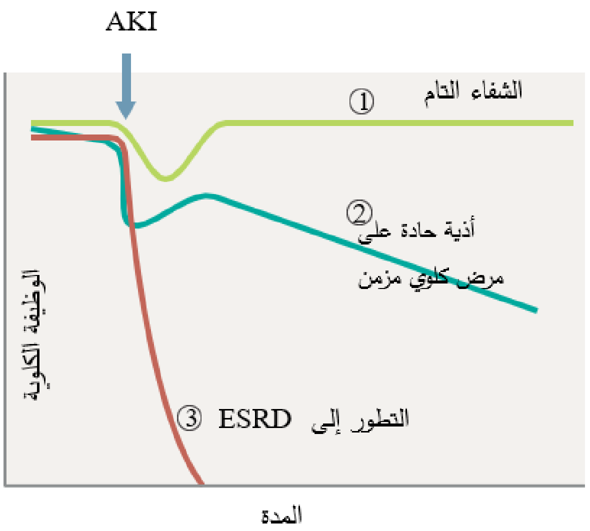
المرضى الذين يعانون من الأذية الكلوية الناجمة عن الأدوية يجب أن يوقفوا الدواء المخالف. بالإضافة إلى ذلك يجب التوقف عن الأدوية النشطة وعائياً مثل NSAIDs ومثبطات ACE لأنها قد تطيل أمد AKI (انظر **الشكل 15.19**). يجب إعطاء مضادات مستقبلات H2 أو مثبطات مضخة البروتون لمنع النزيف المعدي المعوي. يجب مراجعة العلاجات الدوائية الأخرى وتعديل الجرعات إن لزم لمراعاة الوظيفة الكلوية. يجب إيقاف العلاجات الدوائية غير الضرورية.

انسداد المسالك الكلوية Renal tract obstruction

يجب تخفيف الانسداد في أسرع وقت ممكن في حالة AKI بعد كلوية. قد يشمل ذلك قثطرةً بوليةً لانسداد تدفق المثانة أو تصحيح انسداد الحالب بواسطة دعامةٍ حالبيةٍ أو فغر الكلية عن طريق الجلد.

العلاجات البديلة للكلية Renal replacement therapy

يمكن أن تنجح الإدارة المحافظة في حالات AKI مع المراقبة اللَّصيقة لتوازن السوائل والشوارد الكهربائية والتغذية ولكن قد تكون المعالجة الاحتياطية السريعة مطلوبةً في المرضى الذين لا تظهر عليهم علامات التعافي بعد هذه التدابير (المربع 15.26). لم يتم تحديد قيم حدية للبولة أو الكرياتينين في المصل التي يجب أن تبدأ عندها RRT ولم تظهر التجارب السريرية على RRT الباكرة مقابل المتأخرة في مرضى AKI غير المرشحين أي اختلافات في النتيجة. علاوة على ذلك يمكن أن يكون RRT تدخلاً محفوفاً بالمخاطر لأنه يتطلب وضع قثطرات وريدية مركزية قد تصاب بالإنتان وقد تمثل تحدياً كبيراً في ديناميكية دم المرضى غير المستقرين. وفقاً لذلك يجب اتخاذ قرار إجراء RRT على أساس فردي مع الأخذ في الاعتبار المخاطر والفوائد المتوقعة والإمراضية المشتركة وتقييم ما إذا كان الشفاء المبكر أو المتأخر محتملاً. البيلة الدموية الشديدة المصحوبة بالتهاب التامور والعلامات العصبية (اعتلال الدماغ اليوريميائي) غير شائعةٍ في AKI ولكنها عند وجودها تُعد حافزاً مهماً لإجراء RRT توجد مؤشرات أخرى في الإطار 15.35، الخياران الرئيسيان لـ RRT في AKI هما غسيل الكلية المتقطع و CRRT (انظر الإطار 15.38). الديال الصفاقي هو أيضاً خيار في حالة عدم توفر غسيل الكلية (التحال الدموي).



الشكل 15.21 الشفاء من الأذية الكلوية الحادة (AKI). يسترجع العديد من المرضى الوظيفة الكلوية كاملةً (1). إذا كانت الأذية مطولة أو إذا كانت الوظيفة الكلوية السابقة غير طبيعية فقد يصاب المرضى بمرض الكلى المزمن المترقي (2) أو نادرًا فقداناً كاملاً للوظيفة الكلوية (3).

التعافي من AKI

تتعافى معظم حالات AKI بعد زوال العامل المسبب للأذية ولكن قد يتعطل الشفاء في حالة الإصابة بـ CKD الموجود مسبقاً أو أذية شديدة مطولة (الشكل 15.21). تشير العودة التدريجية لطرح البول والتحسن المتزايد في الكيمياء الحيوية للبلازما للشفاء. في البداية غالباً ما تكون هناك مرحلة مدرة للبول يزداد فيها إنتاج البول بسرعة ويظل مفرطاً لعدة أيام قبل العودة إلى طبيعته. قد يكون هذا بسبب الضرر الأنبوبي وفقدان مؤقت لعوامل تركيز البول في اللب. بعد بضعة أيام ينخفض حجم البول إلى طبيعته حيث تتم استعادة آلية التركيز وإعادة الامتصاص النُبيبي. أثناء مرحلة التعافي من AKI قد يكون من الضروري توفير مكملات مؤقتة من البيكربونات والبوتاسيوم وأحياناً الكالسيوم والفوسفات والمغنيسيوم.

15.27 الأذية الكلوية في الأعمار المتقدمة

- **التغير الفيزيولوجي:** ينخفض عدد النيفرونات مع تقدم العمر وينخفض متوسط معدل الرشح الكبي (GFR) تدريجياً لذلك يكون لدى العديد من المرضى المسنين CKD واحتياطي وظيفي أقل. لذلك قد يكون للانخفاضات الحادة الصغيرة في الوظيفة الكلوية تأثيرٌ كبيرٌ.
- **الكرياتينين:** مع انخفاض كتلة العضلات مع تقدم العمر يتم إنتاج كمية أقل من الكرياتينين كل يوم. يمكن أن يكون الكرياتينين في الدم مضللاً كمحدِّدٍ للوظيفة الكلوية.
- **الوظيفة الأنبوبية الكلوية:** تتراجع مع تقدم العمر مما يؤدي إلى فقدان القدرة على تركيز البول.
- **الأدوية:** قد تساهم زيادة الأدوية الموصوفة عند كبار السن (مدرات البول ومثبطات ACE وNSAIDs) في خطر الإصابة بـAKI.
- **الأسباب:** الشائعة هي الإنتان وأمراض الأوعية الدموية الكلوية وانسداد البروستات ونقص حجم الدم والقصور القلبي الشديد.
- **الوفيات:** تزداد مع تقدم العمر ويرجع ذلك أساساً إلى ظروف المراضة المشاركة.

المرض الكلوي المزمن

يشير المرض الكلوي المزمن (CKD) إلى تدهور لا رجعة فيه في الوظيفة الكلوية يتطور عادة على مدى سنوات (الإطار 15.3). في البداية يتجلى فقط على أنه تبدلات بيوكيميائي غير طبيعية ولكن في النهاية يؤدي فقدان الوظائف الإطراحية والاستقلابية والصمية للكلية إلى الأعراض السريرية وعلامات الفشل الكلوي والتي يشار إليها مجتمعة باسم اليوريميا uraemia. عندما يكون الموت محتملاً بدون RRT (CKD المرحلة 5) فإنه يسمى المرض الكلوي في المراحل الأخيرة end-stage renal disease (ESRD).

الوبائيَّات

العواقب الاجتماعية والاقتصادية للمرض الكلوي المزمن كبيرة. في العديد من البلدان تبلغ تقديرات انتشار مراحل CKD 3–5 (eGFR<60 mL/min/1.73 m$_2$) حوالي 5–7٪ وتؤثر في الغالب على الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 65 عاماً وما فوق (انظر **الإطار 15.3**). لدى مرضى ضغط الدم والسكري وأمراض الأوعية الدموية معدلات أعلى بكثير لحدوث CKD وينبغي إجراء فحوص المسح لـ CKD في هذه المجموعات وغيرها من الفئات المعرضة للخطر. أكثر من 25٪ من السكان الذين تزيد أعمارهم عن 75 عاماً لديهم معدل eGFR أقل من 60 mL/min/1.73 m2 معظمهم مرضى من المرحلة A3 والتي تعكس في هذا السياق عادةً زيادة مخاطر المضاعفات القلبية الوعائية. في هؤلاء المرضى يجب أن تركز الاستقصاءات والتدابير على الوقاية من المضاعفات القلبية الوعائية حيث أن قلةً قليلةً منهم ستصاب بالداء الكلوي بمراحله الأخيرة. ومع ذلك فإن العديد من الأمراض الكلوي الأولية أشيع عند كبار السن لذلك فإن الاستقصاء عنها له ما يبرره لأولئك الذين يعانون من تدهور الوظيفة الكلوية أو إيجابية البيلة الدموية أو البروتينية على الغمائس.

الفيزيولوجيا المرضية

الأسباب الشائعة للمرض الكلوي المزمن (CKD) مذكورة في **الإطار 15.28**. في كثير من الحالات يكون تشخيص الحالة الكامنة وراء المرض غير واضح خاصة بين عدد كبير من المرضى المسنين المصابين بالمرحلة الثالثة من CKD (انظر **الإطار 15.3**). العديد من المرضى المُشخَّصون بمرحلة متأخرة لديهم كليتان صغيرتان ونادراً ما يتم إجراء خزعة الكلية في هذه المجموعة لأنها أخطر وأقل احتمالا لتوفير التشخيص النسيجي بسبب شدة الضرر ومن غير المرجح أن تغير التدبير.

15.28 المسببات الشائعة للمرض الكلوي المزمن

المرض	الاحتمال	مُلاحظات إضافية
السكري	20–40%	فروق عِرقية وجغرافية كبيرة
الأمراض الخلالية	20–30%	الناجمة عن الأدوية غالباً
الأمراض الكبيبية	10–20%	أشيعها الاعتلال الكلوي بـ IgA
ارتفاع ضغط الدم	5–20%	مثير للجدل بشكلٍ عام وقد يكون ثانويّاً لمرض كلوي بدئي آخر
الأمراض الالتهابية الجهازية	5–10%	الذئبة الجهازية أو التصلب العصيدي أو التهاب الأوعية الدموية
المرض الكلوي الوعائي	5%	التصلب العصيدي غالباً وقد تكون النسبة فيه أكبر
الأكياس الخلقية والوراثية	5%	الكلية متعددة الكيسات ومتلازمة ألبورت
مجهول السبب	5–20%	

المظاهر السريرية

يتمثل العرض الرئيسي النموذجي في وجود ارتفاع في البولة والكرياتينين بشكل عرضي أثناء اختبارات الدم الروتينية غالباً عند فحص المرضى عاليي الخطر مثل مرضى السكري أو ارتفاع ضغط الدم. معظم المرضى الذين يعانون من المرض المتقدم ببطء لا يعانون من أعراض حتى ينخفض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 30 mL/min/1.73 m$_2$ ويمكن أن يظل البعض بدون أعراض مع قيم GFR أقل بكثير من هذه. من الأعراض المبكرة البوال الليلي بسبب فقدان القدرة على التركيز وزيادة الحمل التناضحي لكل نيفرون ولكن هذا غير محدد. عندما ينخفض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 30 mL/min/1.73 m$_2$ تكون الأعراض والعلامات شائعة ويمكن أن تؤثر على جميع أجهزة الجسم تقريباً **(الشكل 15.22)**. وعادة ما تشمل التعب أو ضيق التنفس والذي قد يكون مرتبطاً جزئياً بفقر الدم الكلوي المنشأ أو زيادة السوائل. مع مزيد من التدهور في الوظيفة الكلوية قد يعاني المرضى من الحكة وفقدان الشهية ونقص الوزن والغثيان والقيء والفواق. في حالة الفشل الكلوي المتقدم جداً قد يكون التنفس عميقاً بشكل خاص (تنفس كوسماول Kussmaul) بسبب الحماض الاستقلابي الشديد وقد يصاب المرضى بوخز عضلي ونوبات ونعاس وصولا للغيبوبة.

الاستقصاءات

الفحوصات الموصى بها لمرضى CKD موضحة **في الإطار 15.29**. الأهداف الرئيسية هي:

- لاستبعاد AKI الذي يتطلب إجراء استقصاء سريع في المرضى الذين يعانون من ارتفاع غير متوقع في اليوريا والكرياتينين (عندما تكون هناك زيادة عن النتائج السابقة أو لا تتوفر نتائج سابقة) يجب إعادة اختبار وظائف الكلية في غضون أسبوعين لتجنب تفويت تشخيص AKI.
- لتحديد السبب الكامن عند الإمكان ذلك لأن هذا قد يؤثر على العلاج.
- لتحديد العوامل القابلة للعكس التي قد تؤدي إلى تفاقم التدهور في الوظيفة الكلوية مثل ارتفاع ضغط الدم أو انسداد المسالك البولية.
- للكشف عن مضاعفات CKD مثل فقر الدم وحثل العظم الكلوي.
- لفحص عوامل الخطورة القلبية الوعائية.

الإحالة إلى أخصائي أمراض الكلية مناسبة للمرضى الذين يعانون من أمراض كامنة يمكن علاجها وأولئك الذين من المحتمل أن يتقدموا إلى ESRD. معايير الإحالة المقترحة مدرجة في **الإطار 15.30**.

التدبير

أهداف التدبير في CKD هي:

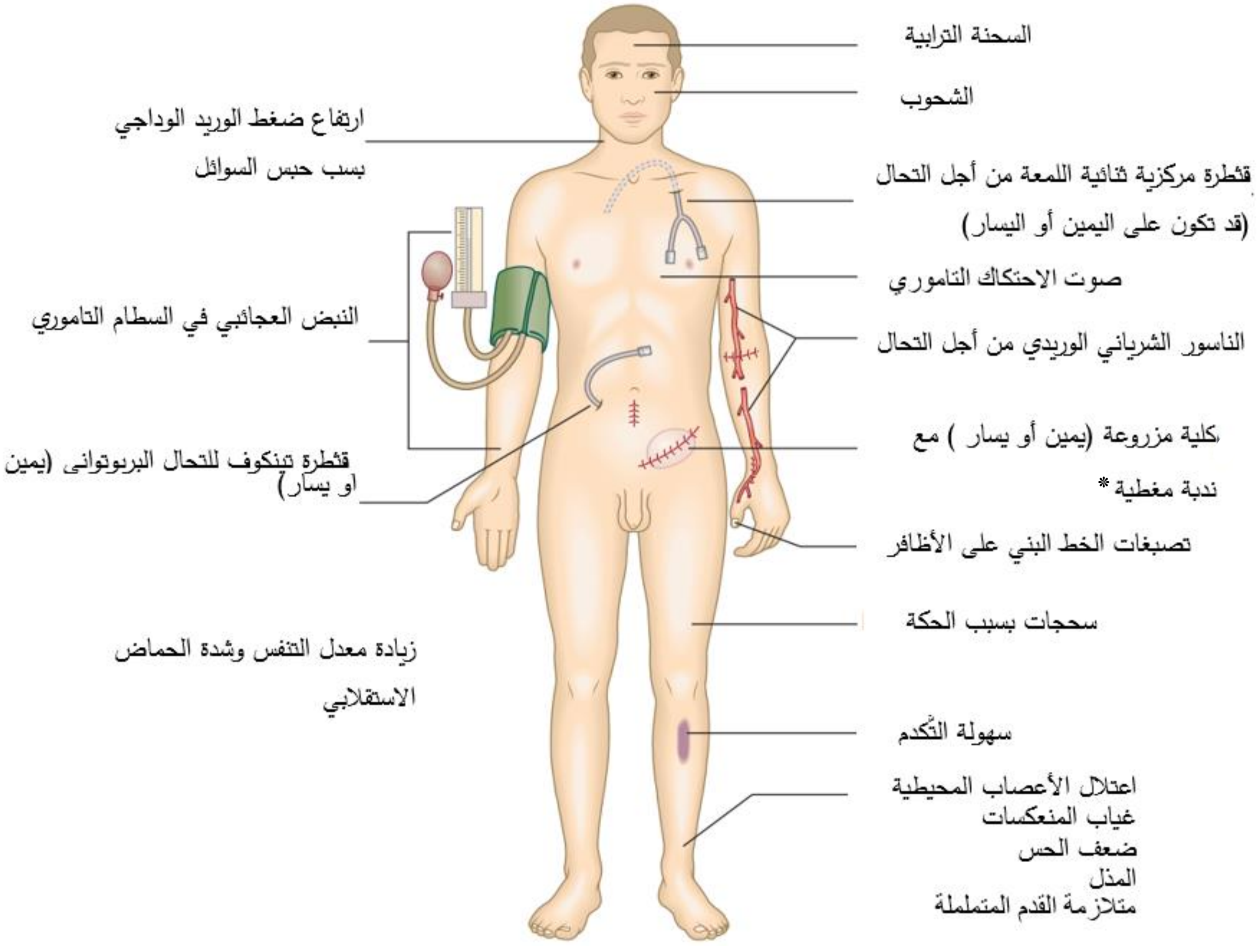
- مراقبة الوظيفة الكلوية.
- منع أو إبطاء الأذية الكلوية.
- الحد من مضاعفات الفشل الكلوي.
- علاج عوامل الخطر لأمراض القلبية الوعائية.
- التجهيز لـ RRT إذا كان ذلك مناسبا.

مراقبة الوظيفة الكلوية

يختلف معدل التغير في الوظيفة الكلوية بين المرضى وقد يتغير بمرور الوقت في كل فرد. لذلك يجب مراقبة الوظيفة الكلوية كل 6 أشهر في المرضى الذين يعانون من المرحلة 3 من CKD ولكن في كثير من الأحيان في الحالات التي تتفاقم بسرعة أو في المرحلة 4 أو 5 من CKD. يمكن أن نرى من خلال مقارنة معدل GFR مع مدة المرض **(الشكل 15.23)** ما إذا كان العلاج ناجحاً في إبطاء التقدم واكتشاف أي زيادة غير متوقعة في معدل الانخفاض الذي قد يتطلب مزيداً من الاستقصاء والمساعدة في توقع موعد الوصول إلى ESRF لتسهيل تحديد الوقت المناسب لـ RRT.

إبطاء معدل تطور المرض

قد يؤدي إبطاء معدل تطور CKD إلى تقليل المضاعفات وتأخير ظهور الأعراض والحاجة إلى RRT **(الشكل 15.23)**. يجب استخدام العلاجات الموجهة نحو المسبب الرئيسي للمرض الكلوي المزمن (CKD) عند الإمكان وبذلك يمكن تطبيق ضبط ضغط الدم الصارم في حالات CKD بغض النظر عن المسبب ومع ذلك فإن تقليل البيلة البروتينية هو هدف رئيسي في المصابين بالمرض الكبيبي.

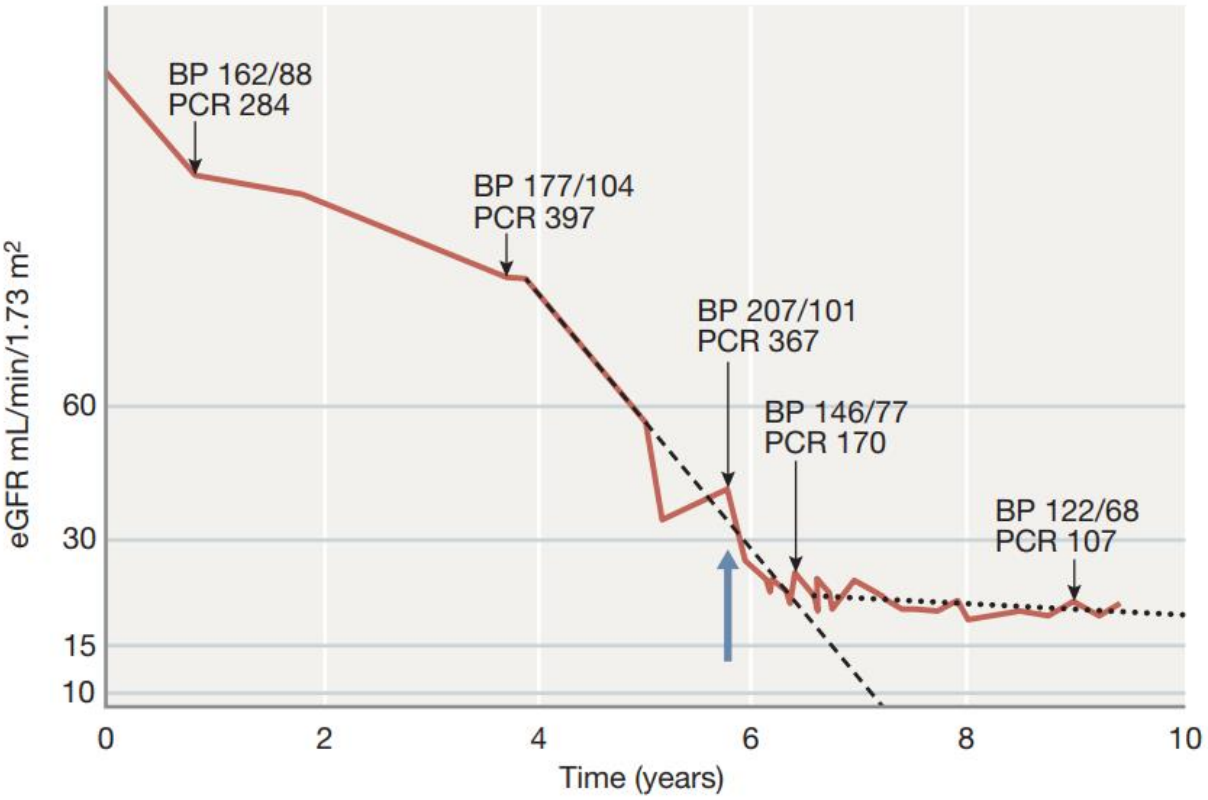

السحنة الترابية
الشحوب
قثطرة مركزية ثنائية اللمعة من أجل التحال
(قد تكون على اليمين أو اليسار)
صوت الاحتكاك التاموري
الناسور الشرياني الوريدي من أجل التحال
كلية مزروعة (يمين أو يسار) مع
ندبة مغطية *
تصبغات الخط البني على الأظافر
سحجات بسبب الحكة
سهولة التكدم
اعتلال الأعصاب المحيطية
غياب المنعكسات
ضعف الحس
المذل
متلازمة القدم المتململة
ارتفاع ضغط الوريد الوداجي
بسب حبس السوائل
النبض العجائبي في السطام التاموري
قثطرة تينكوف للتحال البريوتوانى (يمين
او يسار)
زيادة معدل التنفس وشدة الحماض
الاستقلابي

الشكل 15.22 **العلامات الجسدية في المرض الكلوي المزمن المتقدم.** (* علامات استخدام العلاجات البديلة للكلية).

15.29 الاستقصاءات المقترحة في المرض الكلوي المزمن

الاختبارات الأولية	التفسير
البولة والكرياتينين	لتقييم تطور/استقرار المرض بالمقارنة مع نتائج سابقة.
تحليل البول وقياس البيلة البروتينية	قد يشير تحليل البول وقياس البيلة البروتينية إلى مرض الكبيبات والحاجة إلى خزعة. تشير البيلة البروتينية إلى خطر الإصابة بالمرض الكلوي المزمن التقدمي الذي يتطلب تثبيطاً وقائياً ACE أو علاج ARB.
الشوارد	الكهارل لتحديد فرط بوتاسيوم الدم والحماض.
الكالسيوم والفوسفات ووهرمونات جارات الدرق و 25(OH)D	تقييم الحثل العظمي الكلوي.
الألبومين	انخفاض الألبومين: ضع في الاعتبار سوء التغذية والالتهاب والمتلازمة النفروزية.
تعداد الدم الكامل (± الحديد والفيريتين والفولات و B_{12})	في حالة فقر الدم استبعد التفسيرات غير الكلوية الشائعة ثم قم بمعالجة فقر الدم الكلوي.
تصوير الكلى بالأمواج فوق الصوتية	فقط في حال وجود أعراض انسداد في المسالك البولية أو بيلة دموية مستمرة أو قصة عائلية لمرض الكلية متعددة الكيسات أو المرض الكلوي المزمن التقدمي. الكلى الصغيرة تشير إلى الإزمان. يشير الحجم الكلوي غير المتماثل إلى الأمراض الكلوية الوعائية أو أمراض النمو.
التحليل المصلي لالتهاب الكبد و HIV	عند التخطيط لغسيل الكلى أو الزرع. يوصى بالتطعيم ضد التهاب الكبد B إذا كان الاختبار المصلي سلبي.
اختبارات إضافية	ضع في اعتباراتك اختبارات من **الإطار 15.25** خاصةً عندما يكون السبب مجهولاً.

(ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin II receptor blocker; 25(OH)D = 25-hydroxyvitamin D)



الشكل 15.23 مخطط معدل الرشح الكبي التقديري (eGFR) مقابل المدة في مريض مصاب بالسكري من النمط الأول. بعد ما يقرب من 6 سنوات من المراقبة (السهم الأزرق) دخل هذا المريض في برنامج علاجي قوي يهدف إلى تحسين ضغط الدم (BP) وضبط تركيز السكر في الدم. كان الانخفاض في ضغط الدم مصحوباً بانخفاض في البيلة البروتينية (نسبة البروتين:الكرياتينين و PCR مقدَّراً بـ mg/mmol). في المعدل السابق للانخفاض في الوظيفة الكلوية (الخط المتقطع) كان من المحتمل أن يصل إلى مستوى الوظيفة الكلوية التي تتطلب عادة علاج غسيل الكلية (eGFR=10 mL/min/1.73 m2) في غضون 18 شهراً ومع ذلك فإن الاستقرار النسبي في الوظيفة الكلوية (الخط المنقط) يعني أنه قد تم تأجيل ذلك ربما لعدة سنوات.

المعالجة المضادة لضغط الدم Antihypertensive therapy:

يؤدي خفض ضغط الدم إلى إبطاء معدل تدهور الوظايفة الكلوية في CKD بغض النظر عن الدواء المُستخدم (بصرف النظر عن المصابين بالبيلة البرروتينية، انظر أدناه) وله فوائد إضافية في تقليل مخاطر الإصابة بالقصور القلبي الناتج عن ارتفاع ضغط الدم والسكتة الدماغية وأمراض الأوعية الدموية المحيطية. لم يتم تحديد عتبة للتأثيرات المفيدة ويبدو أن أي خفض في ضغط الدم مفيد. تم اقتراح قيمٍ هدفيةٍ مختلفةٍ مثل 140/90 mmHg للمرضى الذين يعانون من CKD ولا يوجد بيلة ألبومينية (ACR <3 mg/mmol). يجب مراعاة عتبةٍ أقلّ من 130/80 mmHg لأولئك الذين يعانون من ارتفاع معتدل في البيلة الألبومينية (ACR 3-3 mg/mmol) ويوصى به لأولئك الذين لديهم ACR أعلى من 30 mg/mmol. حتى القيم الهدفية الدنيا مثل 75/175 mmHg قد تكون ضرورية في المرضى الذين يعانون من CKD وبيلة بروتينية ثقيلة (PCR > 100 mg/mmol أو ACR > 70 mg/mmol). غالباً ما يتطلب تحقيق قيم ضغط الدم هذه عقاقيراً متعددة وقد يكون نجاح العلاج محدوداً بسبب الآثار الضارة وضعف الالتزام.

15.30 معايير تحويل مرضى المرض الكلوي المزمن إلى أخصائي أمراض الكلية:

- ·eGFR < 30 mL/min/1.73 m^2
- التراجع السريع في الوظيفة الكلوية (25% أقل من الاختبار السابق أونقص eGFR أكثر من 15 mL/min/1.73 m^2/year).
- بيلة بروتينية مهمة (PCR > 100 mg/mmol أو ACR > 70 mg/mmol) إلا إذا كان المسبب هو داء السكري وقد بدأ المريض بالعلاج المناسب.
- ACR > 30 mg/mmol مع بيلة دموية مجهرية.
- ارتفاع الضغط صعب الضبط بالرغم من تطبيق أربعة خافضات ضغط على الأقل.
- الشك بالإصابة الكلوية في سياق مرض متعدد الأجهزة.

الحد من البيلة البروتينية Reduction of proteinuria:

المرضى الذين يعانون من البيلة البروتينية هم الأعلى خطراً لتطوير المرض الكلوي وهناك أدلة قوية على أن الحد من البيلة البروتينية يقلل من خطر التطور. تعمل مثبطات ACE و ARBs على تقليل البيلة البروتينية وتأخير تطور CKD. يعود الفضل في هذه التأثيرات جزئياً إلى انخفاض ضغط الدم ولكن هناك دليل على وجود تأثير مفيد محدد في المرضى الذين يعانون من البيلة البروتينية (PCR > 50 mg/mmol أو ACR > 30 mg/mmol) من خلال تقليل ضغط التروية الكبيبي. بالإضافة إلى ذلك فقد ثبت أن مثبطات ACE تقلل من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية وجميع أسباب الوفيات في CKD. وفقاً لذلك يجب وصف مثبطات ACE و/أو ARBs لجميع المرضى الذين يعانون من اعتلال الكلية السكري والمرضى الذين يعانون من CKD والبيلة البروتينية بغض النظر عما إذا كان ارتفاع ضغط الدم موجوداً أم لا.

يجب وصف مثبطات ACE و ARBs بحذر في بعض الحالات على الرغم من أنها عقاقير ممتازة لمرضى السكري أو مرضى CKD والبيلة البروتينية. قد يكون بدء العلاج بمثبطات ACE و ARBs مصحوباً بانخفاض فوري في GFR لذلك يجب فحص الوظيفة الكلوية في غضون 7-10 أيام من بدء أو زيادة جرعة أحد الدوائين. يمكن أن يستمر العلاج طالما أن الانخفاض في GFR لا يزيد عن 25٪ ولا يتطور. يعد هرمون الأنجيوتنسين 2 مهماً للتنظيم الذاتي لـ GFR في سياق التروية الكلوية المنخفضة (انظر **الشكل 15.1 D**) وبالتالي فإن مثبطات ACE أو ARBs قد تؤدي إلى تفاقم القصور قبل الكلوي (انظر **الشكل 15.19**). لذلك يجب تحذير المرضى الذين يتناولون مثبطات ACE أو ARBs بالتوقف عن تناول الدواء إذا شعروا بأعراض المرض مثل الحمى أو الغثيان أو الإسهال وإعادة البدء بالأدوية بمجرد تحسنهم. ينطبق هذا أيضاً على الأدوية الشائعة الأخرى المستخدمة في المرضى الذين يعانون من المرض الكلوي المزمن مثل المدرات والميتفورمين و NSAIDs ويمكن تعزيز هذه النصيحة من خلال تقديم معلومات مكتوبة مثل بطاقات "قاعدة يوم المرض" **(الإطار 15.31)**. تزيد مثبطات ACE وARBs بوتاسيوم المصل ويجب عدم البدء بها في المرضى الذين لديهم تركيز البوتاسيوم الأساسي أعلى من 5.5mmol/L. يجب تقليل جرعة مثبطات ACE أو ARBs أو إيقافها تماماً في المرضى الذين لديهم تركيز بوتاسيوم الدم أعلى من 6.05mmol/L ولكن فقط بعد أخذ جميع التدابير الأخرى لتقليل البوتاسيوم في الاعتبار (انظر أدناه). لم يظهر أن العلاج المشترك من مثبطات ACE وARBs أو مثبطات الرينين المباشرة يقلل من تطور المرض الكلوي ولكنه يرتبط بمعدلات أعلى من فرط بوتاسيوم الدم وAKI وبالتالي يجب تجنبه.

15.31 نموذج عن بطاقة يوم المرض

توقف عن تناول الأدوية التالية عندما تكون مريضاً مع إقياء أو إسهال أو حمى:

- مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين: الأدوية التي تنتهي بـ "–بريل" "-pril" على سبيل المثال ليزينوبريل lisinopril أو راميبريل ramipril.
- حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين: الأدوية المنتهية بـ "–سارتان" "-sartan" على سبيل المثال إيربيسارتان irbesartan أو لوسارتان losartan أو كانديسارتان candesartan.
- المسكنات المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية: على سبيل المثال ايبوبروفين (بروفين) ibuprofen (Brufen) أو ديكلوفيناك (فولتارول) diclofenac (Voltarol).
- مدرات البول: على سبيل المثال. فوروسيميد furosemide أو بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide أو إنداباميد indapamide أو سبيرونولاكتون spironolactone.
- الميتفورمين Metformin: دواء لمرض السكري.

أعد البدء عندما تتحسن صحتك مرة أخرى (بعد 24-48 ساعة من الأكل والشرب بشكل طبيعي).

15.32 الأغذية عالية البوتاسيوم

- فواكه: الموز والأفوكادو والتين والرواند.
- خضار: البندورة والسبانخ والجزر الأبيض والكوسة وبراعم النباتات والبطاطس (بما فيها البطاطس المطهية كالمقلية أو الويدجز wedges، غلي الخضار يقلل محتواها من البوتاسيوم).
- الحلويات أو الوجبات الخفيفة: شرائح البطاطس والشوكولاتة والتوفي والمكسرات (بما فيها زبدة الفستق).
- المشروبات: البيرة وعصير التفاح والنبيذ (المشروبات الروحية بها نسب أقل من البوتاسيوم) الشوكولاتة الساخنة وعصير الفواكه والحليب واللبن.
- بدائل الملح مثل Lo-Salt: يتم استبدال كلوريد الصوديوم بكلوريد البوتاسيوم

علاج المضاعفات

للكلية وظائف عديدة بالإضافة إلى طرح الفضلات، لذلك يجب تحريض العلاجات التي تحل محل جميع الأدوار الطبيعية للكلية للحفاظ على الاستتباب الطبيعي للجسم ومنع حدوث المضاعفات.

الحفاظ على توازن السوائل والشوارد تطرح الكليتين الفضلات وتنظم تراكيز العديد من الشوارد وبالتالي قد تتراكم الفضلات عند مرضى CKD وتتسبب في حدوث شذوذات شاردية.

البولة هي منتج رئيسي لتقويض البروتين وتتراكم مع CKD التقدمي. يجب إعطاء جميع المرضى الذين يعانون من المراحل 4 و 5 من CKD توصيات غذائية تهدف إلى منع الاستهلاك المفرط للبروتين. ولكن لا ينصح بتقييد البروتين الشديد لا يوجد دليل على أن هذا يقلل من معدل التراجع في الوظيفة الكلوية ولكنه قد يؤدي إلى سوء التغذية.

غالباً ما يتراكم البوتاسيوم عند المرضى الذين يعانون من CKD التقدمي والذين يجب تزويدهم بالتوصيات الغذائية لتقليل المدخول اليومي من البوتاسيوم إلى أقل من 70mmol **(الإطار 15.32)**. المركبات الرابطة للبوتاسيوم تحد من امتصاص البوتاسيوم من القناة الهضمية وقد تكون علاجاً مساعداً مفيداً. لا يوصى باستخدام ريزونيم الكالسيوم إلا كتدبير قصير المدى للغاية حيث يمكن أن يترافق مع نخر الأمعاء ومع ذلك فإن المركبات الحديثة مثل سيكلوسيليكات الزركونيوم zirconium cyclosilicate و باتيرومر patiromer تبدو واعدة للاستخدام المزمن. كما يعد كل من العلاج بالمدرات وضبط على الحماض ببيكربونات الصوديوم (انظر أدناه) تدابيراً أخرى قد تساعد في ضبط البوتاسيوم. ينبغي النظر في وقف أو تقليل الأدوية التي ترفع مستوى البوتاسيوم مثل مدرات البول الحافظة للبوتاسيوم ومثبطات ACE و ARBs ومع ذلك يجب موازنة ذلك مع الفائدة المحتملة التي قد تكون لهذه الأدوية في تأخير تطور المرض الكلوي والقلبي الوعائي وبالتالي يجب اللجوء للإيقاف في هذه الحالة فقط عند فشل التدابير الأخرى.

عادةً ما يؤدي الفشل الكلوي إلى عدم قدرتها على إفراز الصوديوم والماء ثم إلى تراكمها والذي قد يظهر على شكل وذمة وقد يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم. يجب توجيه المرضى الذين لديهم دليل على زيادة الحجم لاتباع نظام غذائي منخفض الصوديوم (أقل من 100 mmol/24 hrs) ويجب أيضاً تقييد تناول السوائل في الحالات الشديدة. تكون مدرات البول مطلوبة عادة ومع تدهور الوظيفة الكلوية قد يكون من الضروري زيادة جرعة مدرات البول القوية أو التوليفات التآزرية من مدرات البول العروية والثيازيدية والحافظة للبوتاسيوم.

يمكن أن يصاب بعض المرضى الذين يعانون من مرض أنبوبي خلالي بمرض "مضيع للملح" في بعض الأحيان وقد يحتاجون إلى تناول كميات كبيرة من الصوديوم والماء بما في ذلك مكملات أملاح الصوديوم لمنع استنفاد السوائل وتدهور الوظيفة الكلوية.

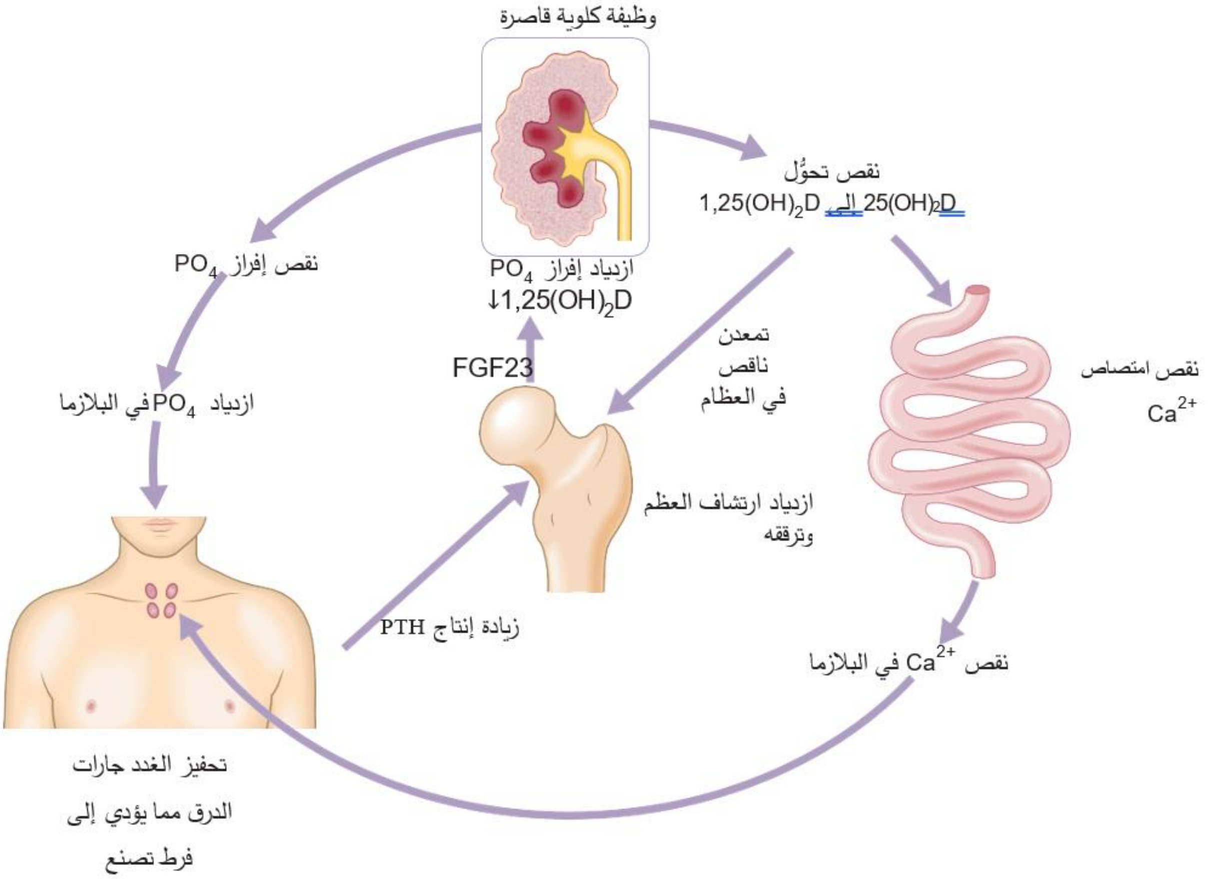
التوازن الحمضي الأساسي: قد يؤدي انخفاض القدرة على إفراز الأحماض العضوية في البول عند مرضى CKD إلى حدوث حماض استقلابي مرتفع فجوة الصواعد. بالإضافة إلى ذلك في المرضى الذين يعانون من مرض أنبوبي خلالي أو اعتلال الكلية السكري قد تكون هناك عيوب في التنظيم

الحمضي القاعدي داخل الكلية مما يسبب الحماض الأنبوبي الكلوي طبيعي فجوة الصواعد، على الرغم من أن الحماض عادة ما يكون بدون أعراض إلا أنه قد يترافق مع زيادة تقويض الأنسجة وانخفاض تخليق البروتين وقد يؤدي إلى تفاقم أمراض العظام ومعدل التدهور في الوظيفة الكلوية. ومن ثم يجب الحفاظ على تركيز بيكربونات البلازما أعلى من 22mmol/L عن طريق وصف مكملات بيكربونات الصوديوم (جرعة بدئية من 1g كل 8 ساعات ,تزداد حسب الحاجة). هناك بعض الأدلة على أن تصحيح الحماض قد يقلل من معدل التدهور في الوظيفة الكلوية.

أمراض العظام الكلوية: اضطرابات استقلاب الكالسيوم والفوسفات تكاد تكون عامة في CKD المتقدم (الشكل 15.24). تسلسل الأحداث التي تؤدي إلى مرض عظم الكلى معقد ، ولكن هناك عاملين أساسيين هما ضعف إفراز الفوسفات وفشل الخلايا الأنبوبية الكلوية في تحويل 25-هيدروكسي فيتامين د إلى مُستقلَبه الفعال 1،25-ديهيدروكسي فيتامين د. تعزز مستويات الفوسفات في الدم إنتاج هرمون نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) من الخلايا العظمية (الشكل 24.3) وتحفز إفراز هرمون الغدد جارات الدرق (PTH) وتضخم هذه الغدد. يعزز FGF23 و PTH إفراز الفوسفات الأنبوبي وبالتالي يعوض جزئيًا عن انخفاض الرشح الكبي للفوسفات.

انخفاض مستويات 1،25-ديهيدروكسي فيتامين د يُضعِف امتصاص الأمعاء للكالسيوم. كمت أن ارتفاع مستويات مركب فوسفات المصل مع الكالسيوم في الحيز خارج الخلوي يؤدي إلى ترسب فوسفات الكالسيوم. يسبب كل من انخفاض امتصاص الكالسيوم وزيادة ترسبه حدوث نقص كالسيوم الدم والذي يحفز أيضاً إنتاج هرمون الغدد جارات الدرق PTH.

ومن ثم في العديد من المرضى الذين يعانون من CKD تحافظ الاستجابات التعويضية مبدئياً على مستويات الفوسفات والكالسيوم في الأطراف العلوية والسفلية من نطاقاتهم الطبيعية على حساب ارتفاع مستوى PTH (فرط نشاط جارات الدرق الثانوي). يرتبط هذا بالانتقال التدريجي للكالسيوم والفوسفات من العظام إلى الأنسجة الأخرى مما يؤدي إلى ارتشاف العظم (التهاب العظم الليفي الكيسي osteitis fibrosa cystica) وفي الحالات الشديدة قد يؤدي ذلك إلى ألم عظمي وزيادة خطر الإصابة بالكسور . في المقابل هناك زيادة في ترسب فوسفات الكالسيوم في العديد من الأنسجة وعلى الأخص الأوعية الدموية وصمامات القلب مما قد يساهم في زيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية عند مرضى CKD في بعض الحالات يحدث فرط نشاط جارات الدرق الثالثي بسبب الإنتاج الذاتي لـ PTH عن طريق الغدد جارات الدرقية المتضخمة والذي يتظاهر مع فرط كالسيوم الدم. تشمل المشاكل الإضافية في استقلاب العظام انخفاض معدل الاستقلاب العظمي (مرض العظام اللاديناميكي adynamic bone disease) في المرضى الذين عولجوا بشكل مفرط مع نواتج فيتامين د وتلين العظام مع العلاج الزائد لفرط فوسفات الدم وهشاشة العظم في المرضى الذين لديهم سوء التغذية.


وظيفة كلوية قاصرة
نقص تحوُّل
1,25(OH)$_2$D الى 25(OH)$_2$D
نقص إفراز PO$_4$
ازدياد إفراز PO$_4$
↓1,25(OH)$_2$D
FGF23
تمعدن ناقص في العظام
نقص امتصاص Ca^{2+}
ازدياد PO$_4$ في البلازما
ازدياد ارتشاف العظم وترققه
زيادة إنتاج PTH
نقص Ca^{2+} في البلازما
تحفيز الغدد جارات الدرق مما يؤدي إلى فرط تصنع

الشكل 15.24 **الآلية المرضية للحثل العظمي الكلوي osteodystrophy.** يتسبب انخفاض مستويات 25،1–ديهيدروكسي فيتامين د ($1,25(OH)_2D$) في سوء امتصاص الكالسيوم وهذا جنبًا إلى جنب مع مستويات الفوسفات المرتفعة يسبب نقص كالسيوم الدم مما يزيد من إنتاج هرمون الغدد جارات الدرق (PTH) بواسطة الغدد جارات الدرق. يزيد المستوى المرتفع من PTH من ارتشاف العظم. على الرغم من أن إنتاج عامل نمو الأرومة الليفية 23 (FGF23) من الخلايا العظمية يزيد أيضاً مما يعزز إفراز الفوسفات إلا أن هذا غير كافٍ للوقاية من فرط فوسفات الدم في المرض الكلوي المزمن المتقدم.

يجب أن يكون التركيز الرئيسي في تدبير أمراض العظم الكلوية مُوجَّهاً نحو عاملين رئيسيين هما فرط فوسفات الدم وعدم كفاية تنشيط فيتامين د. يجب معالجة فرط فوسفات الدم عن طريق المراقبة الغذائية للأطعمة التي تحتوي على نسبة عالية من الفوسفات (الحليب والجبن والبيض والأطعمة الغنية بالبروتين) وباستخدام الأدوية الرابطة للفوسفات. تتوفر العديد من الأدوية بما في ذلك كربونات الكالسيوم وهيدروكسيد الألومنيوم وكربونات اللانثانوم والمواد اللاصقة للفوسفات القائمة على البوليمر مثل سيفيلامير sevelamer. الهدف هو الحفاظ على قيم فوسفات المصل عند 1.5 mmol/L (4.6 mg/dL) أو أقل إن أمكن ولكن يصعب تناول العديد من هذه الأدوية ويمكن أن يمثل الالتزام بها مشكلة. يجب إعطاء مُستقلبات فيتامين د النشطة (إما 1-α-hydroxyvitamin D أو 1,25-dihydroxyvitamin D) في المرضى الذين لديهم نقص كالسيوم الدم أو لديهم مستويات PTH في الدم أكثر من ضعف الحد الأعلى الطبيعي. يجب تعديل الجرعة لمحاولة تقليل مستويات هرمون الغدد جارات الدرق إلى ما بين 2 و 4 أضعاف الحد الأعلى الطبيعي للحد من فرط نشاط جارات الدرق مع تجنب الإفراط في تثبيط الاستقلاب العظمي وأمراض العظام اللادیناميكية، ولكن يجب توخي الحذر لتجنب فرط كالسيوم الدم. في المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم الدم المستمر (فرط جارات الدرق الثالثي) قد تكون هناك حاجة لاستئصال جارات الدرق. إذا لم ينجح استئصال جارات الدرق أو أنه غير ممكن فيمكن استخدام العوامل المحاكية للكلس مثل سيناكالسيت cinacalcet. هذه ترتبط بمستقبلات استشعار الكالسيوم في الغدد جارات الدرق وتقلل من إفراز PTH.

15.33 أسباب فقر الدم في سياق المرض الكلوي المزمن

- عدم كفاية الإريثروبويتين erythropoietin.
- الأثر السمي لليوريميا على نقي العظم.
- قصر عمر الكريات الحمر.
- خسارة كميات من الدم بسبب هشاشة الشعيرات الدموية وضعف وظيفة الصفيحات الدموية.
- ضعف وارد الحديد من الغذاء وامتصاصه واستهلاكه.

فقر الدم Anaemia: يشيع فقر الدم في مرضى CKD ويسهم في العديد من الأعراض غير النوعية بما في ذلك التعب وضيق النفس. يمكن أن يصل الخضاب إلى 50-70mg/L في المرحلة الخامسة من CKD على الرغم من أنه غالبًا ما يكون أقل حدة أو غائباً في مرضى الكلية متعددة الكيسات. هناك العديد من الآليات المتضمنة على النحو الملخص في الإطار **15.33**.

يعد نقص الحديد شائعاً في المرضى الذين يعانون من CKD وأشيع حتى في أولئك الذين يخضعون لغسيل الكلية نتيجة لانحلال الدم في جهاز الديال. وإذاً يحتاج العديد من المرضى إلى مكملات الحديد والتي يمكن إعطاؤها عن طريق الوريد لمن يعانون من نقص الحديد أو في المواقف التي قد يكون من الصعب الالتزام بها. بمجرد استبعاد نقص الحديد والأسباب الأخرى لفقر الدم أو تصحيحها يصبح الإرثروبويتين البشري المضمن فعالاً جداً في تصحيح فقر الدم الناتج عن CKD وتحسين الأعراض. لا يؤثر علاج الإريثروبويتين على معدل الوفيات ومع ذلك فإن تصحيح الخضاب إلى المستويات الطبيعية قد يحمل بعض المخاطر الإضافية بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم والتخثر. تتراوح قيمة الخضاب الهدفية عادةً بين 100 و 120mg/L. يعتبر الإريثروبويتين أقل فعالية في حالة وجود نقص الحديد أو الالتهاب النشط أو الأورام الخبيثة خاصة الورم النقوي.

علاج عوامل خطورة الأمراض القلبية الوعائية

Treatment of risk factors for cardiovascular disease

يزداد خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية بشكل كبير في المرضى الذين يعانون من GFR أقل من $30\ mL/min/1.73m^2$ وفي أولئك الذين يعانون من بيلة بروتينية فإن الجمع بين انخفاض معدل الرشح الكبي التقديري (eGFR) والبيلة البروتينية غير مُحبَّذٍ بشكل خاص. المرضى الذين يعانون من CKD لديهم معدَّلٌ أعلى من عوامل الخطورة التقليدية لتصلب الشرايين مثل ارتفاع ضغط الدم وفرط شحوم الدم والسكري ومع ذلك قد تشارك أيضاً آليات إضافية للأمراض القلبية الوعائية. يُلاحَظ تضخم البطين الأيسر بشكل شائع في المرضى الذين يعانون من CKD وهو ثانوي لارتفاع ضغط الدم أو فقر الدم. من الشائع أيضاً تكلس الطبقة الوسطى في الأوعية الدموية وصمامات القلب وعضلة القلب وحزم القلب العصبية وقد يرجع جزئياً إلى ارتفاع مستويات الفوسفات في الدم. تعكس هذه الظاهرة مستويات FGF23 في المصل والتي تزداد استجابةً لفوسفات المصل وهي مؤشرٌ مستقلٌ للوفيات في CKD. قد يؤدي كل من تضخم البطين الأيسر وتكلس القلب إلى زيادة احتمال حدوث اللانظميات القلبية والموت القلبي المفاجئ وهو وضع أشيع للوفاة لدى مرضى CKD منه لدى عامة السكان خاصةً أولئك الذين يعانون من مرض أكثر تقدماً والذين يخضعون لغسيل الكلية.

لتقليل الخطورة الوعائية يجب تشجيع مرضى CKD على اتباع نمط حياةٍ صحي بما في ذلك ممارسة التمارين الرياضية بانتظام وفقدان الوزن والإقلاع عن التدخين عند الاقتضاء. تقلل الأدوية الخافضة للدهون من الحوادث القلبية الوعائية لدى CKD على الرغم من أن فعاليتها قد تقل عندما يحتاج المرضى إلى غسيل الكلية.

التحضير للعلاجات البديلة للكلية

Preparing for renal replacement therapy

تُعَدُّ الجاهزية المسبقة لـ RRT من الأمور المهمة جدَّاً بالنسبة للمرضى المُشخَّصين بـ CKD. يتضمن ذلك التأكد من إحالتهم إلى أخصائي أمراض الكلية في الوقت المناسب حيث لدى أولئك الذين تمت إحالتهم في وقت متأخر نسبياً عندما يكونون

في مرحلة الحاجة غسيل الكلية أو قريبين جدًّاً منها إلى نتائج سيئة.

يجب اتخاذ العديد من القرارات بالمناقشة مع المريض والأسرة. الأول هو تحديد ما إذا كان RRT هو الاختيار الأنسب أو ما إذا كان العلاج المحافظ هو المفضل.

هذا مهم بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من اعتلال مشترك كبير. بالنسبة لأولئك الذين قرروا المضي قدماً في العلاج السريع لإعادة التأهيل هناك خيارات أخرى بين التحال الدموي والتحال البريتوني (الإطار 15.34) وبين العلاج في المستشفى والمعالجة المنزلية وفيما يتعلق بالإحالة إلى زراعة الكلية.

إن الهدف العام هو بدء RRT عندما تبدأ أعراض CKD في التأثير على نوعية الحياة ولكن قبل حدوث مضاعفات خطيرة وذلك بسبب عدم وجود دليل على أن البدء المبكر لـ RRT يحسن الإنذار. تحدث هذه المضاعفات عادةً عندما يقترب معدل eGFR من 10 mL/min/1.73m^2 بالرغم من وجود تباين كبير بين المرضى. قد تكون هذه علامة مفيدة للتنبؤ بوقت بدء RRT من خلال الاستقراء من مخطط لقياسات eGFR المتتابعة بمرور الوقت (انظر **الشكل 15.23**).

يجب أن تبدأ الاستعدادات لبدء RRT قبل 12 شهراً على الأقل من تاريخ البدء المتوقع. يتضمن ذلك تزويد المريض بالدعم النفسي والاجتماعي وتقييم ظروف المنزل ومناقشة الخيارات المختلفة للعلاج (**الشكل 15.25**). الاكتئاب شائع في المرضى الذين يستخدمون RRT أو يقتربون منه ويجب تقديم الدعم من فريق الكلية متعدد التخصصات لكل منهم ولأقاربهم لشرح ومساعدتهم على التكيف مع التغييرات في نمط الحياة التي قد تكون ضرورية بمجرد بدء RRT قد يساعد ذلك في تقليل مخاوفهم بشأن هذه التغييرات. تشمل الاستعدادات الفيزيائية توفير الوصول في الوقت المناسب لغسيل الكلي أو التحال البريتوني والتطعيم ضد التهاب الكبد B.

15.34 مقارنة بين غسيل الكلية (التحال الدموي) و التحال البريتوني

غسيل الكلية Haemodialysis	التحال البريتوني Peritoneal dialysis
أكثر فعالية حيث عادة ما تكون مدة 4 ساعات ثلاث مرات في الأسبوع كافية.	أقل فعالية لأنه عادةً ما تكون هناك حاجة إلى أربع عمليات تحال في اليوم كل منها يستغرق 30–60 دقيقة (غسيل الكلى البريتوني المتنقل المستمر) أو 8–10 ساعات كل ليلة (غسيل الكلى البريتوني الآلي).
عدة أيام بين كل جلسة.	عدة ساعات بين كل جلسة.
يتطلب زيارات إلى المستشفى (لكن العلاج المنزلي ممكن لبعض المرضى).	يمكن القيام به في المنزل.
يحتاج دوران وريدي فعال لإمكانية الوصول للجريان الدموي الوعائي.	يتطلب تجويفاً بريتونياً سليماً بدون ندبات كبيرة بسبب جراحات السابقة.
يتطلب الالتزام الدقيق بالنظام الغذائي وتقييد السوائل بين الجلسات.	تقييد أقل على الأغذية والسوائل.
اقتصار إزالة السوائل على جلسات العلاج قد يسبب أعراضاً وعدم استقرار ديناميكي دموي.	إزالة السوائل بطيئة ومستمرة وعادةً بدون أعراض.
إمكانية حدوث الإنتانات بسبب فتح الأوعية.	إمكانية حدوث التهاب البريتوان والإنتانات المتعلقة بالقثاطر.
يعتمد المرضى على الآخرين بشكل كامل.	يمكن أن نضع كامل المسؤولية في العلاج على المرض.

العلاجات البديلة للكلية

قد تكون هناك حاجة للعلاج ببدائل الكلى (RRT) على أساس مؤقت في المرضى الذين يعانون من القصور الكلوي الحاد أو على أساس دائم لأولئك الذين يعانون من مرض الكلى المزمن المتقدم. منذ ظهور RRT على المدى الطويل في الستينيات ازداد عدد المرضى الذين يعانون من الداء الكلوي النهائي والذين ظلوا على قيد الحياة عن طريق غسيل الكلية والزرع بشكل كبير.

بحلول نهاية عام 2014 كان ما يقرب من 59000 مريض يعتمدون على RRT في المملكة المتحدة بمتوسط عمر 65 عاماً. بعد فترة طويلة من الازدياد بدأ عدد مرضى غسيل الكلية في المملكة المتحدة والولايات المتحدة في الاستقرار ومع ذلك يستمر العدد الإجمالي للمرضى الذين يخضعون لـ RRT في الازدياد وذلك بسبب زيادة نسبة المرضى الذين خضعوا لعملية زرع وظيفية (53٪). أما باقي المرضى فكانوا يخضعون لغسيل الكلية (41٪) والديال الصفاقي (6٪).

هناك اختلافات في أعداد المرضى الذين يتلقون RRT في بلدان مختلفة بسبب الاختلافات في حدوث المرض المسبب فضلاً عن الاختلافات في الممارسة الطبية. على سبيل المثال كان معدل حدوث RRT في الولايات المتحدة أعلى بثلاث مرات تقريباً من المملكة المتحدة (363 مقابل 115 مريضًا لكل مليون من السكان) وكان معدل الانتشار أعلى مرتين (2034 مقابل 913 لكل مليون من السكان). اعتلال الكلية السكري هو أشيع سبب للداء الكلوي النهائي في كثير من الناس تمثل 26٪ من الداء الكلوي النهائي في المملكة المتحدة وحوالي 50٪ في الولايات المتحدة الأمريكية. تؤدي الزيادة الكبيرة في انتشار مرض السكري من النوع 2 في البلدان النامية إلى ارتفاع متوقع في حالات الداء الكلوي النهائي الأمر الذي يمثل تحدياً لموارد الرعاية الصحية المنهكة بالفعل.

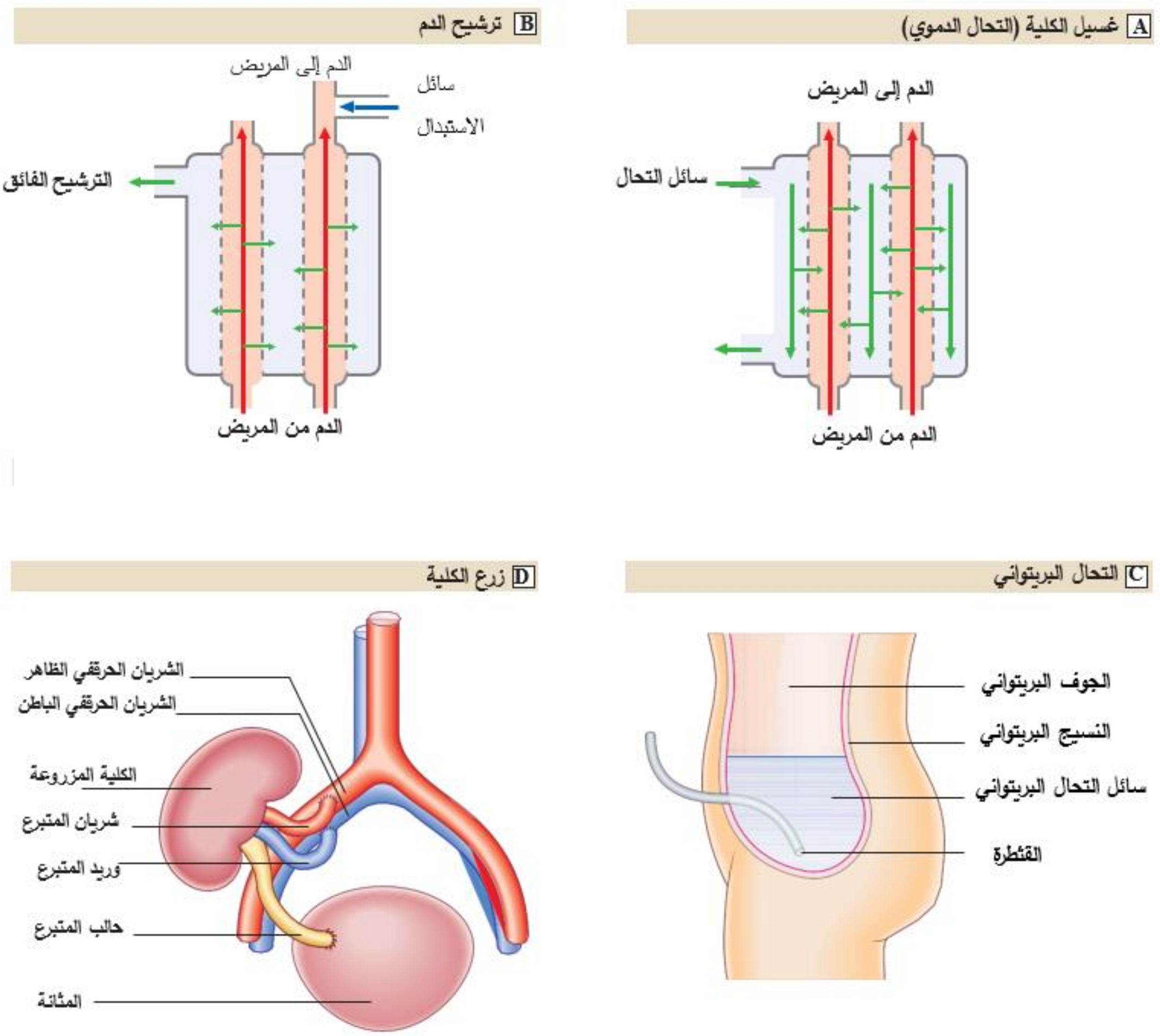
يتأثر معدل البقيا في غسيل الكلية بالعمر بشدة ووجود مضاعفات مثل مرض السكري **(الشكل 15.26)**. لهذا السبب قد تكون الرعاية المحافظة بدلاً من العلاج البديل للكلية أكثر ملاءمة للمرضى الأكبر سناً أو المصابين بأمراض مصاحبة مهمة. على الرغم من أن العديد من المرضى الشباب الذين لا يعانون من أمراض خارج كلوية يعيشون حياةً طبيعيةً معتمدين على RRT فإن أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 30 و 34 عاماً لديهم معدل وفيات أعلى بمقدار 25 مرة مُقارنتاً مع أمثالهم الأصحاء. الهدف من RRT هو تعويض الوظيفة الإطراحية للكلية والحفاظ على تراكيز الشوارد الطبيعية وتوازن السوائل. تتوفر خيارات مختلفة بما في ذلك غسيل الكلية (التحال الدموي) وترشيح الدم وغسيل الكلية البريتواني وزرع الكلية وتتم مناقشة كل منها بمزيد من التفصيل أدناه. قد يمكن العثور على المؤشرات لبدء RRT في سياق كل من AKI و CKD في **الإطار 15.35**.

العلاج المُحافظ Conservative treatment

في المرضى الأكبر سناً الذين يعانون من أمراض مصاحبة متعددة يُنظر بشكل متزايد إلى العلاج المحافظ للمرحلة الخامسة من CKD والذي يهدف إلى الحد من الأعراض الضارة للداء الكلوي بمراحله الأخيرة دون بدء RRT باعتباره خياراً إيجابياً **(الإطار 15.36)**. تشير الدلائل الحالية إلى أن البقيا لدى المرضى دون غسيل الكلية يمكن أن يكون مشابهاً أو أقصر قليلاً من المرضى الذين خضعوا لـ RRT لكنهم يتجنبون دخول المشفى والتداخلات المرتبطة بغسيل الكلية. يُقدَّم للمرضى الدعم الطبي والنفسي والاجتماعي الكامل لتحسين وظائف الكلى الحالية والحفاظ عليها وعلاج المضاعفات مثل فقر الدم، لأطول فترة ممكنة مع الرعاية الملطفة المناسبة في المرحلة النهائية من مرضهم. يتمتع العديد من هؤلاء المرضى بنوعية حياة جيدة لعدة سنوات. عندما تكون نوعية الحياة على غسيل الكلية رديئة فمن المناسب التفكير في إيقافها بعد التناقش مع المريض والأسرة وتقديم الرعاية التلطيفية.

غسيل الكلية (عن طريق الدم) Haemodialysis

غسيل الكلية (عن طريق الدم) هو أشيع أشكال RRT في الداء الكلوي النهائي ويستخدم أيضاً في AKI. ينطوي غسيل الكلية على الوصول إلى الدورة الدموية إما من خلال قثطرة وريدية مركزية أو ناسور شرياني وريدي أو طعم. يُضَخُّ دم المريض من خلال جهاز غسيل الدم والذي يسمح بالانتشار ثنائي الاتجاه للذوائب بين الدم وسائل التحال (سائل الديال) عبر غشاء شبه نفوذ حسب مدروج التركيز **(الشكل 15.25 A)**. يمكن تغيير تركيبة سائل التحال لتحقيق التدرج المطلوب ويمكن إزالة السائل عن طريق الضغط السلبي على جانب الديالة.


A غسيل الكلية (التحال الدموي)
الدم إلى المريض
سائل التحال
الدم من المريض
B ترشيح الدم
الدم إلى المريض
سائل
الاستبدال
الترشيح الفائق
الدم من المريض
C التحال البريتواني
الجوف البريتواني
النسيج البريتواني
سائل التحال البريتواني
القثطرة
D زرع الكلية
الشريان الحرقفي الظاهر
الشريان الحرقفي الباطن
الكلية المزروعة
شريان المتبرع
وريد المتبرع
حالب المتبرع
المثانة

الشكل 15.25 الخيارات في المعالجة البديلة للكلية. A في غسيل الكلية تنتشر الذوائب من الدم إلى السائل عبر غشاء نصف نفوذ حسب مدروج التركيز. B في ترشيح الدم ترشح كل من الماء والمذابات عبر غشاء مسامي نصف نفوذ حسب مدروج الضغط. يضاف سائل الاستبدال إلى الدم المصفى قبل إعادته إلى المريض. C في الديال الصفاقي (PD) يتم إدخال السائل في تجويف البطن باستخدام قثطرة. تنتشر الذوائب من الدم عبر الغشاء البريتواني إلى سائل التحال إلى أسفل مدروج التركيز وينتشر الماء من خلال التناضح (انظر النص للحصول على التفاصيل). D في عملية الزرع؛ تحصل الكلية على التروية الدموية من الأوعية الحرقفية الخارجية والحالب يصب في المثانة بعد مفتغرتها كلها جراحياً. تعيض الكلية المزروعة عن الوظائف الكلوية الكاملة للكلية الفاشلة.

غسيل الكلية Haemodialysis في سياق AKI

يوفر غسيل الكلية أعلى معدل لإزالة الذوائب الصغيرة في AKI مقارنة بالتقنيات الأخرى مثل ترشيح الدم ولكن يجب أن يبدأ تدريجياً بسبب خطر الإصابة بالهذيان والتشنجات بسبب الوذمة الدماغية (مُتلازمة اختلال التَّوازن بغسيل الكلية). يتم وصف من ساعة إلى ساعتين من غسيل الكلية في البداية عادةً ولكن بعد ذلك يمكن علاج مرضى AKI الذين يعانون من عدم الاستقرار الدموي الديناميكي لمدة 4-5 ساعات من غسيل الكلية على عدة أيام أو 2-3 ساعات كل يوم. يُعطى مرضى غسيل الكلية مضادات التَّخُّر (الهيبارين) بشكل اعتيادي لكن قد تُقلَّل الجرعة عند وجودة خطورة النزف. يمكن استخدام إيبوبروستينول Epoprostenol كبديل للهيبارين ولكنه قد يؤدي إلى انخفاض ضغط الدم.

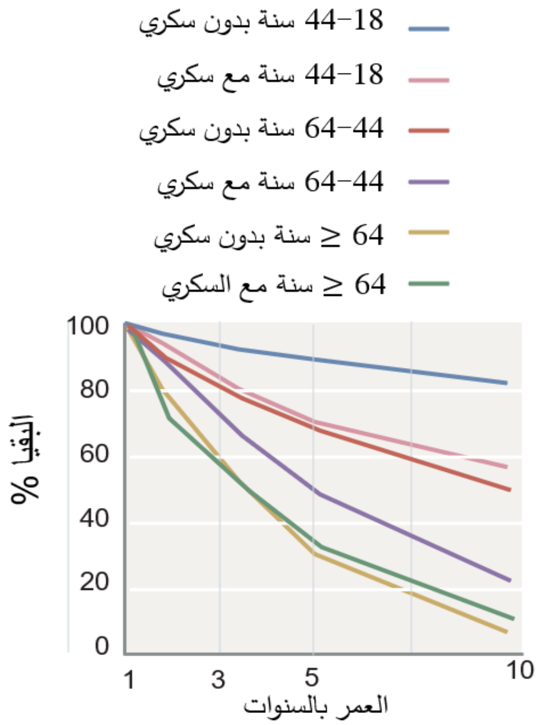
15.35 مؤشرات البدء بالتَّحال مع أمثلة من AKI و CKD

المؤشر	مثال عن الحالة الحادة	مثال عن الحالة المزمنة
فرط حمل السوائل	الوذمة الرئوية الحادة	وذمة مستعصية ومعندة على المدرات وذمة رئوية ارتفاع ضغط الدم الشديد
فرط بوتاسيوم الدم	ارتفاع البوتاسيوم (بشكلٍ عامٍّ أعلى من 6.5 mmol/L) مع تبدلات على ECG (خاصةً مركب QRS عريض)	فرط بوتاسيوم معند على العلاج بالمدرات والتداخلات
يوريميا	التهاب التامور اعتلال دماغي	المتلازمة اليوريمائية بما يتضمن القهم أو الغثيان أو الخمول ..إلخ. (لا تظهر عادةً حتى $eGFR<10\ mL/min/1.73m^2$
الحماض الاستقلابي	حماض شديد ($H+ > 79\ nmol/L$ أو $pH < 7.1$)	حماض مزمن غير مستجيب على العلاج بالبيكربونات
أخرى (مؤشرات نسبية غالباً)	أهبة النزف بسبب اعتلال وظيفة الصفيحات اليوريمائي	فقر دم معند بالرغم من العلاج بالإريثروبويتين والحديد فرط فوسفات الدم مستعصي على رابطات الفوسفات

* وجود انقطاع في البول في AKI سيغير المؤشرات المذكورة أعلاه، لأن هذه المضاعفات لن تُحَل إذا كان المريض يعاني من انقطاع البول بشكل مستمر.

معظم المؤشرات لبدء الغسيل الكلوي المزمن هي مؤشرات نسبية. يُتَّبَع منهجٌ شاملٌ لاتخاذ هذا القرار.

(ECG = electrocardiogram) تخطيط القلب الكهربائي; eGFR = estimated glomerular filtration rate معدل الترشيح الكبيبي التقديري



الشكل 15.26 نسب البقيى بعد البدء بالعلاجات البديلة للكلية حسب المجموعة العمرية ووجود السكري.

ويُمكن تجنُّب مضادات التخثر تماماً في المرضى الذين يخضعون لعلاجات قصيرة وفي المرضى الذين يعانون من تخثر غير طبيعي.

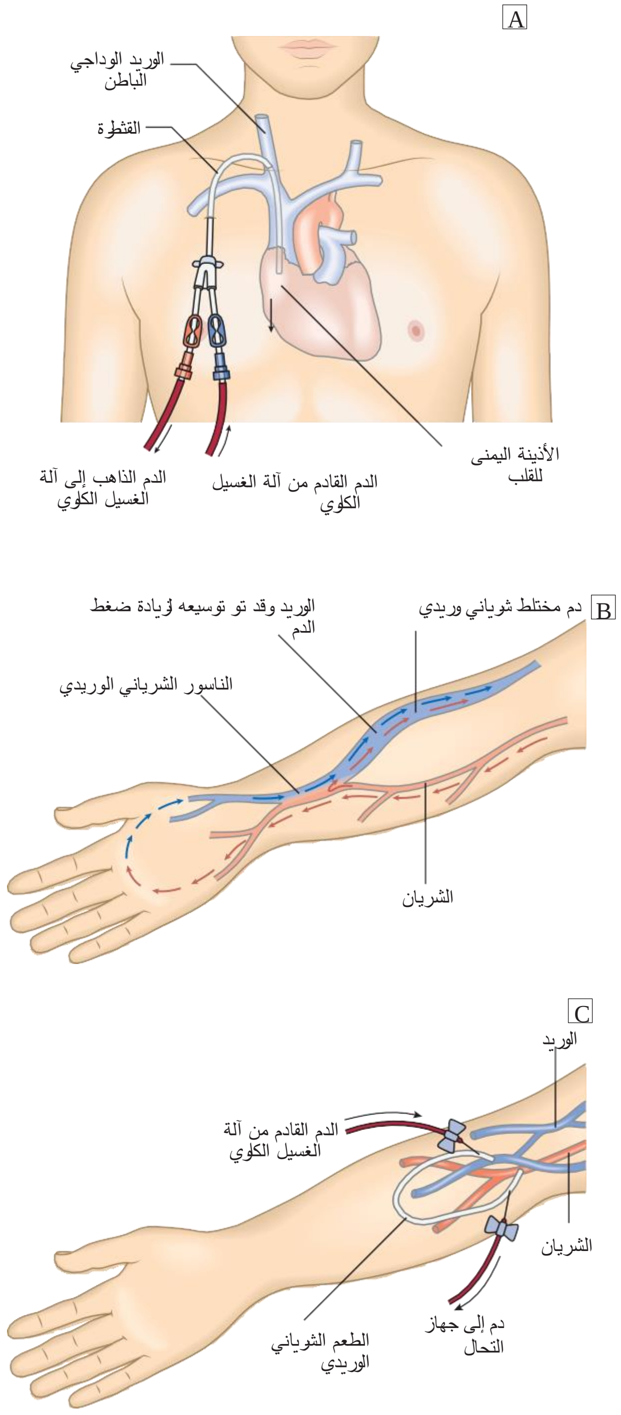
يُجرى غسيل الكلية في سياق AKI بواسطة قثطرة واسعة الثقب ثنائية اللَّمعة يتم إدخالها في الوريد الفخذي أو الوريد الوداجي الباطن (الشكل 15.27 A). يتم تجنُّب المداخلة تحت الترقوة قدر الإمكان ويرجع ذلك إلى حد كبير بسبب خطر النزف. تضعف الخثارات أو التضيقات هنا القدرةَ على صنع نواسيرٍ وظيفيةٍ في الذراع في حال فشل المريض في التعافي استعادة وظائف الكلية وأصبح بحاجةٍ إلى غسيل كلوي مستمر.

15.36 العلاجات البديلة للكلية عند المرضى كبار السن

- **نوعية الحياة:** لا يمنع العمر بحد ذاته التمتع بنوعية حياة جيدة في RRT.
- **المرض القلبي الوعائي المرافق:** كبار السن أكثر حساسية للتغيرات في توازن السوائل مما يجعلهم عرضة لانخفاض ضغط الدم أثناء غسيل الكلية مع ارتفاع ضغط الدم الارتدادي بين الجلسات. لا يستطيع القلب القاصر التعامل مع الحمل الزائد من السوائل وتتطور الوذمة الرئوية بسهولة.
- **توفير العلاج:** غالباً ما يكون غسيل الكلية الذي تقدمه المستشفى مناسباً ويحتاج المرضى الأكبر سناً إلى مزيد من المعالجة الدوائية ووقت رعاية أكثر.
- **البقيا في سياق غسيل الكلية:** من الصعب التنبؤ بمريض فردي ولكن الشيخوخة بالإضافة إلى المراضة المرافقة الكبير مرتبطان بمتوسطات بقيا سيئة. يمكن تحقيق نفس البقيا من خلال الرعاية المحافظة دون المضاعفات المرتبطة بغسيل الكلية.
- **إيقاف التحال:** قد يكون مناسباً عندما تتدهور نوعية الحياة بشكل لا رجعة فيه ونقوم بذلك عادةً في سياق مرض مرافق شديدة.
- **زرع الكلية:** للجراحة والتثبيط المناعي أخطارٌ نسبيةٌ ويجب استثناء معظم المرضى كبار العمر من الزرع.
- **العلاج المحافظة:** معالجة مناسبة بدون ديال. تُعدُّ خياراً مناسباً للمرضى ذوي الخطر العالي لحدوث مضاعفات التحال والذين لديهم إنذار سيء وأمل ضعيف لاستعادة الوظيفة الكلوية.

غسيل الكلية Haemodialysis في سياق CKD

يتم الوصول إلى الأوعية الدموية من أجل غسيل الكلية في CKD عن طريق تكوين نواسير شريانية وريدية arteriovenous fistula (AVF) عادة في الساعد قبل سنةٍ حتى من التفكير في غسيل الكلية (الشكل 15.27 B). بعد 4-6 أسابيع يؤدي الضغط المتزايد المنتقل من الشريان إلى الوريد المؤدي عن طريق الناسور إلى انتفاخ الوعاء الدموي وتسمك جداره (تكوّن الشرايين arterialisation). يمكن بعد ذلك إدخال إبر واسعة الثقوب في الوريد لتوفير الوصول لكل جلسة من الجلسات. وبالتالي فإن الحفاظ على أوردة الذراع مهم جداً في المرضى الذين يعانون من المرض الكلوي التقدمي والذين قد يحتاجون إلى غسيل الكلية في المستقبل.


A
الوريد الوداجي الباطن
القثطرة
الأذينة اليمنى للقلب
الدم الذاهب إلى آلة الغسيل الكلوي
الدم القادم من آلة الغسيل الكلوي
B
دم مختلط شرياني وريدي
الوريد وقد تم توسيعه لزيادة ضغط الدم
الناسور الشرياني الوريدي
الشريان
C
الوريد
الدم القادم من آلة الغسيل الكلوي
الشريان
دم إلى جهاز التحال
الطعم الشرياني الوريدي

الشكل 15.27 طرق وصول التَّحال الدموي. A القثطرة المركزية. B الناسور الشرياني الوريدي. C الطعم الشرياني الوريدي.

إذا لم يكن إنشاء AVF ممكناً فقد يتم استخدام طعوم البوليتيترا الاصطناعية polytetrafluoroethylene Synthetic

(PTFE) بين الشريان والوريد أو يمكن استخدام القثطرة الوريدية المركزية للوصول لمدة قصيرة (الشكل 15.27 C). يتم حفر هذه النفق تحت الجلد لتقليل مخاطر الإنتان. يجب

فحص جميع المرضى مسبقاً للكشف عن التهاب الكبد B والتهاب الكبد C و HIV والتطعيم ضد التهاب الكبد B إن لم يكونوا مُحصَّنين. يجب أن تحتوي جميع وحدات غسيل الكلية على مرافق فصل للمرضى المصابين بالتهاب الكبد B نظراً لسهولة انتقاله. المرضى المصابون بالتهاب الكبد C و HIV أقل عدوى ويمكن علاجهم بشكل مُرضٍ باستخدام الفصل الآلي وإجراءات مكافحة العدوى القياسية.

تُجرى الجلسات ثلاث مرَّاتٍ أسبوعيا وتمتد لمدة 3–5 ساعات إما في المنزل أو في وحدة غسيل الكلية في العيادات الخارجية. يجب تعديل شدة وتكرار غسيل الكلية لتحقيق انخفاض في تركيز البولة أثناء الغسيل لأكثر من 65٪ (نسبة خفض اليوريا) حيث ترتبط التراكيز تحت هذا المستوى في زيادة معدل الوفيات. يلاحظ معظم المرضى تحسناً في الأعراض خلال الأسابيع الستة الأولى من العلاج. يمكن تكثيف الغسيل من خلال:

- زيادة عدد الجلسات القياسية إلى أربع جلسات أو أكثر في الأسبوع.
- إجراء جلسات غسيل قصيرة ومتكررة لمدة 3-2 ساعات لـ 7-5 مرات في الأسبوع.
- إجراء غسيل الكلية الليلي عند استخدام سرعات منخفضة لمضخة الدم وغسيل الكلية بإبرة واحدة لمدة 8 ساعات تقريباً طوال الليل من 5 إلى 6 مرات في الأسبوع.
- يمكن أن يُؤدي المزيد من غسيل الكلية المتكرر وغسيل الكلية الليلي إلى تحقيق نتائج أفضل.

يمكن لغسيل الكلية المتكرر وغسيل الكلية الليلي تحقيق توازن أفضل للسوائل وضبط تراكيز الفوسفات وتحسين كتلة البطين الأيسر وربما يحسن معدل الوفيات على الرغم من أن هذا الأخير لم يتم إثباته بشكل قوي حتى الآن. يلخص **الإطار 15.37** بعض المشكلات المتعلقة بغسيل الكلية.

ترشيح الدم Haemofiltration

تستخدم هذه التقنية بشكل أساسي في علاج القصور الكلوي الحاد مثل CRRT **(الإطار 15.38)**. ترشح كميات كبيرة من الماء من الدم عبر غشاء نصف نفوذ بفضل مدروج الضغط. تتم إزالة المواد المذابة عن طريق "سحب المذيب solvent drag". يضاف سائل بديل بتركيبة محددة من الشوارد مناسبة إلى الدم بعد خروجه من مرشِّح الدم. إذا كانت إزالة السائل مطلوبةً تتم إضافة كمية أقل من السوائل التي أُزيلَت (انظر **الشكل 15.25 B**). قد يكون الترشيح الدموي متقطعاً أو مستمراً وعادةً ما يتم استبدال 1 – 2 لتر من سائل الترشيح كل ساعة (ما يعادل GFR بقيمة 15–30 mL/min/1.73 m2) قد تكون معدَّلات الترشيح المرتفعة مفيدةً في المرضى الذين يعانون من إنتان الدم وفشل الأعضاء المتعددة. في الترشيح الدموي الشرياني الوريدي المستمر (CAVH continuous arteriovenous haemofiltration) تكون الدورة الدموية خارج الجسم مُعتمدةً على الفرق بين الضغط الشرياني والوريدي ولكن تشيع معدلات الترشيح السيئة وحالات تجلُّط المِرشح (الفيلتر) وقد انخفضت إيجابيات هذا العلاج. يتم تشغيل ترشيح الدم الوريدي المستمر (CVVH continuous venoovenous haemofiltration) بواسطة مضخة مما يوفر دوراناً فعَّالاً خارج الجسم. تتشابه القضايا المتعلقة بمنع تخثر الدم مع تلك الخاصة بغسيل الكلية ولكنها قد تكون أكثر إشكالية لأن منع تخثر الدم لفترة أطول أو المستمر ضروري.

Haemodiafiltration

تجمع هذه التقنية بين غسيل الكلية والترشيح الفائق بقدر حوالي 30-20 لتراً (مع استبدال سائل التَّرشيح) على مدار جلسةٍ لمدة 5-3 ساعات. يستخدم غشاء ذو مسام كبيرة ويجمع بين خاصيَّتي التصفية الجيدة للجزيئات المتوسطة الحجم لترشيح الدم مع إزالة الذوائب الصغيرة لغسيل الكلية. يتم استخدامه أحياناً في علاج AKI غالباً كعلاج مستمر **(الإطار 15.38)**. يتم تفضيله بشكل متزايد في علاج CKD ولكنه أعلى تكلفةً من غسيل الكلية ولم يتم تحديد فوائده على المدى الطويل بعد.

15.37 مشاكل غسيل الكلية عن طريق الدم

المشكلة	المظهر السريري	السبب	التدبير
أثناء العلاج			
انخفاض الضغط	انخفاض ضغط الدم المفاجئ وتشنُّجات القدم وألم صدري أحياناً	إزالة السوائل ونقص الحجم	تسريب محلول ملحي بعد نفي نقص التروية القلبية وقد يساعد الكينين في التشنجات
اللانظميات القلبية	انخفاض الضغط وألم صدري أحياناً	التغيرات في تركيز البوتاسيزم والتوازن الحمضي الأساسي	تحقَّق من تركيز البوتاسيوم وغازات الدم الشريانية
النزف	الضياع الدموي (الخفي أو الظاهر) وانخفاض الضغط	مضادات التخثر خروج الإبرة الوريدية من مكانها	أوقف الجلسة وابحث عن مصدر النزف وضع في اعتبارك إيقاف الهيبارين
الصمة الهوائية	تدهور الدوران وأزمة قلبية	الانفصال أو أنابيب معيبة وأعطال الآلات	إيقاف جلسة الديال
بين الجلسات			
الوذمة الرئوية	انقطاع النفس	زيادة حمل السوائل	ترشيح الدم والديال
إنتان الدم الجهازي	تيبُّس الأعضاء وحمَّى وانخفاض ضغط الدم	يرتبط غالباً بأجهزة الوصول الوعائي (القثطرة أو الناسور)	زرع الدم والعلاج بالصادات

الدَّيال الصِّفاقي Peritoneal dialysis

يُستخدم الديال الصفاقي (التحال البريتواني) بشكل أساسي في علاج CKD على الرغم من أنه يمكن تطبيقه أحياناً في تدبير AKI. يتطلب ذلك إدخال قثطرة سيليكون دائمة في التجويف البريتواني (انظر **الشكل 15.25 C**). هناك نوعان يُستخدمان بشكلٍ شائعٍ. في الديال الصفاقي الجوَّال المستمر (CAPD) يتم إدخال حوالي 2 لتر من السوائل العقيمة والمتجانسة وتركها في المكان لمدة تتراوح بين 4-6 ساعات. تنتشر الفضلات الاستقلابية من الشعيرات الدموية للبريتوان إلى سائل الديال حسب مدروج التركيز . يتم تصريف السائل وإدخال سائل جديد للديال بشكل مستمر أربع مرات في اليوم. يتم رفع أوزمولارية السائل الوارد بإضافة الغلوكوز أو البوليمر الغليكولي وهذا يؤدي إلى تخليصٍ جيدٍ المريض من السوائل خلال كل دورة نظراً لانتشار الماء من الدم عبر غشاء البريتوان إلى السائل بفضل مدروج التركيز الحلولي (الترشيح الفائق). يمكن للمريض التنقل والقيام بالأنشطة اليومية العادية. يشبهه الديال الصفاقي الآلي (APD Automated peritoneal dialysis) ولكنه يَستخدم جهازاً ميكانيكياً للقيام بتبديل السائل خلال الليل مما يترك المريض حراً خلال النهار أو بعملية تبديل واحدة فقط.

يُعتبر CAPD مفيداً بشكلٍ خاصّ للأطفال وللبالغين الذين يعانون من تراجع وظائف الكلية كعلاج أولي وكعلاج للمرضى المسنين الذين يعانون من عدم الاستقرار القلبي الوعائي. قد يكون الاستخدام طويل الأمد للديال الصفاقي محدوداً بسبب نوبات التهاب البريتوان الجرثومي وأذية الغشاء البريتواني بما في ذلك التصلب البريتوني المُحجِّم ولكن تم علاج بعض المرضى بنجاح لأكثر من 10 سنوات. يلخص **الإطار 15.39** بعض المشكلات المتعلقة بـ CAPD.

زَرع الكُلْيَة Renal transplantation

يوفر زرع الكلية أفضل فرصة للبقيا طويلة المدى في الداء الكلوي بمراحله الأخيرة وهو العلاج الأكثر فعالية من حيث التكلفة. يجب النظر في إمكانية الزرع عند جميع المرضى الذين يعانون من ESRD لكن العديد منهم غير مناسبين بسبب ترافق المراضة المشتركة مع العمر المتقدم (على الرغم من

عدم وجود حد أقصى للعمر). تُعتبر الأورام الخبيثة النشطة والتهاب الأوعية الدموية والأمراض القلب الوعائية والخطر العالي لنكس المرض الكلوي (بشكل عام التهاب كبيبات الكلى) من أشيع مضادات استطباب الزرع.

يمكن أخذ الطعوم الكلوية من متبرع متوفى في المملكة المتحدة بعد موت الدماغ (40٪) أو الموت الدوراني (24٪) أو من متبرع حي (36٪).

إن مطابقة المتبرع مع متلقي معين تتأثر بشدة بالعوامل المناعية لأن رفض الطعم هو السبب الرئيسي لفشل الزرع. عادةً ما يكون توافق زمرة ABO الدموية بين المتبرع والمتلقي مطلوباً ويُعتبر كل من درجة تطابق مستضد التوافق النسيجي الأعظمي (MHC) وخاصة مستضد الكريات البيض البشرية DR (HLA-DR) مؤثران مهمان على حدوث الرفض. مباشرة قبل الزرع يجب إجراء المطابقة التبادلية لأضداد HLA (خلط مصل المتلقي مع الخلايا الليمفاوية للمتبرع).

تتنبأ الاختبارات الإيجابية بالرفض المبكر وبقيا أسوأ للطعم. على الرغم من أن بعض عمليات الزرع غير المتوافقة من حيث ABO و HLA أصبحت ممكنة الآن فإن هذا يتضمن التحضير المناسب من تبديل البلازما قبل الزرع و/أو تثبيط المناعة بحيث يتم تقليل أضداد جسم المتلقي لنسيج المتبرع إلى المستويات المنخفضة المناسبة. هذا الخيار متاحٌ بشكلٍ عام فقط في حالات المتبرعين الأحياء بسبب التحضيرات المطلوبة. يتم أيضاً استخدام زوجٍ من المتبرعين والمتلقيين غير المتوافقين (سواءً في فصيلة الدم أو HLA) مع زوج آخر للتغلب على عدم التوافق للمساعدة في زيادة عدد عمليات الزرع الناجحة المُجراة وهذا ما يُدعى التبادلات المزدوجة Paired exchanges.

توضع الكلية المزروعة في الحوض في عملية الزرع. عادة ما يتم مفاغرة أوعية المتبرع مع الأوعية الحرقفية الخارجية ويُوصل الحالب المتبرع إلى المثانة (انظر **الشكل 15.25 D**). تُترك الكلى الأصلية في مكانها عادةً ولكن يمكن استئصالها قبل الزرع إذا كانت مصدراً للإنتان المتكرر أو لإفساح المجال للزرع في المرضى الذين يعانون من كلى كبيرة جدّاً بسبب مرض الكلية متعددة الكيسات عند البالغين.

يحتاج جميع مرضى الزرع إلى متابعة منتظمة مدى الحياة لمراقبة الوظيفة الكلوية ومضاعفات التثبيط المناعي. غالباً ما يكون الخلل الوظيفي في الطعم الخيفي لاعرضي ويُكشف أثناء اختبارات الدم الروتينية للمراقبة. تم تلخيص الأسباب الشائعة في نقاط زمنية مختلفة بعد الزرع في **الإطار 15.40**. العلاج المثبط للمناعة (انظر **الإطار 4.26**) مطلوب لمنع الرفض ويكون أكثر كثافةً في الفترة المبكرة بعد الزرع عندما يكون خطر الرفض مرتفعاً. النظام الشائع هو العلاج الثلاثي مع البريدنيزولون prednisolone و السيكلوسبورين ciclosporin أو التاكروليموس tacrolimus والآزاثيوبرين azathioprine أو الميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil. السيروليموس Sirolimus هو بديل يمكن تقديمه لاحقاً ولكنه لا يستخدم في البداية عادةً بسبب إضعافه لالتئام الجروح. يزداد استخدام أضداد خاصة عند بدء الرفض لتقليل أو تعديل بعض مجموعات الخلايا الليمفاوية لعلاج الرفض الحاد المقاوم للقشرانيات السكرية. كثيرا ما يستخدم باسيليكسيماب Basiliximab وهو مضاد لمستقبلات إنترلوكين IL-2 في خفض معدلات الرفض عند بدء الرفض. تُستخدم أشواطٌ قصيرةٌ من جرعاتٍ عاليةٍ من القشرانيات السكرية في المقام الأول لعلاج الرفض الخلوي الحاد مثل ميثيل بريدنيزولون في الوريد لمدة ثلاثة أيام متتالية. تُستخدم المستحضرات المضادة للخلايا اللمفاوية (مثل الجلوبيولين المضاد للخلايا التوتية ATG) للرفض المقاوم للقشرانيات السكرية. يصعب علاج الرفض بوساطة الجسم المضاد وعادة ما يتطلب التبديل الوريدي للبلازما والغلوبيولين المناعي. تشمل مضاعفات تثبيط المناعة الإنتانات والأورام الخبيثة ما يقرب من 50٪ من المرضى البيض يصابون بأورام جلدية خبيثة بعد 15 عاماً من الزرع. الإنذار بعد زرع الكلية جيد. تشير الإحصائيات الحديثة في المملكة المتحدة لعمليات الزرع من المتبرعين بالجثث إلى بقيا 96٪ من المرضى و 93٪ من الطعوم في السنة الأولى و 88٪ من المرضى و 84٪ من الطعوم بعد 5 سنوات. نجد أرقاماً أفضل عند الزرع من متبرعين أحياء (91٪ نسبة بقيا الطعم بعد 5 سنوات).

15.39 مشاكل الديال الصِّفاقِيّ الجوَّال المستمرِّ

المشكلة	المظهر السريري	السبب	التدبير
التهاب البريتوان	مظهر عكر للسائل الخارج بينما يتباين كل من الألم البطني وإنتان الدم الجهازي	دخول ملوّثات الجلد عن طريق القثطرة عادةً بينما الفلورا المعوية أقل شيوعاً	زرع سائل الديال وتطبيق الصادات داخل البريتوان كالتوبراماييسين والفانكومايسين وأحيانا يجب إزالة القثطرة
إنتان مخرج القثطرة	حُمامى وتقيُّح حوله	الفلورا الجلدية عادةً	الصادات وأحياناً التصريف الجراحي
فشل الترشيح الفائق	زيادة حمل السوائل	أذية الغشاء البريتواني مؤديةً إلى الامتصاص السريع للغلوكز وفقدان مدروج التركيز	استبدال الغلوكوز ببوليمير صناعي صعب الامتصاص (أيكودوكسترين icodextrin)
فشل الغشاء البريتواني	تخليص غير جيد للبولة .. إلخ	تندُّب أو أذية الغشاء البريتواني	قم بزيادة حجوم التَّبديل، أخذ الديال الصفاقي الآلي أو اللجوء إلى الديال الدموي
التهاب البريتوان المصلب	انسداد معوي متقطع سوء التغذية	غير معروف، يظهر عادةً بعد عدة سنوات	التبديل إلى الديال الدموي (قد يستمر بالتطور) قد نلجأ إلى الجراحة أو التاموكسيفين tamoxifen

المرض الكلوي في الحمل

للحمل تأثيرات فيزيولوجية مهمة على الجهاز البولي. تشيع بعض الأمراض أثناء الحمل (الإطار 15.41) وتتغير مظاهر أمراضٍ أخرى أثناء الحمل كما تنحصر بعض الأمراض مثل قبل الارتعاج (الإطار 30.8) على فترة الحمل. تمَّت مناقشة هذه بالتفصيل في الفصل 30.

المرض الكلوي في المراهقة

هناك العديد من أسباب الفشل الكلوي سواءً في الرضاعة أو في الطفولة مثل تشوهات المسالك البولية الخلقية والاضطرابات الوراثية مثل داء السيستيئين وداء الكلية متعددة الكيسات المتنحي. تستمر العواقب طوال حياة المريض وغالباً ما تظهر الحالة حيث ينتقل المرضى من خدمات الطبابة الكلوية للأطفال إلى الطبابة الكلوية للبالغين. تم تلخيص بعض القضايا والتحديات المحيطة بهذا التحول في الإطار 15.42.

الأدوية والكلية

المرض الكلوي الناجم عن الأدوية

الكلية عرضة للأذية بسبب الأدوية، لأنها الطريق لإطراح العديد من المركبات الذوَّابة في الماء بما في ذلك الأدوية ومستقلباتها. قد يصل بعضها إلى تراكيز عالية في القشرة الكلوية نتيجة آليات النقل في النبيبات القريبة. يتركز البعض الآخر في اللب بسبب عمل نظام التيار المعاكس. الأمر نفسه ينطبق على بعض السموم. قد تحدث الأذية الكلوية السمية عبر عدة آلياتٍ مختلفة (الإطار 15.43). تساهم الأدوية في تطور النخر الأنبوبي الحاد بشكلٍ شائعٍ جداً كواحدةٍ من الأذياتِ العديدة. تُعتبر التفاعلات مع NSAIDs ومثبطات ACE هي الأهم إحصائيّاً. يُعدُّ كلٌّ من القصور الكلوي الهيموديناميكي والنخر الأنبوبي الحاد وردود الفعل التحسسية أذياتٍ عكوسةً إذا تم كشفها مبكراً بشكلٍ كافٍ. ومع ذلك فإن الأذياتِ الأخرى خاصةً تلك المرتبطة بالتليف الشديد أقل احتمالاً لأن تكون عكوسةً.

15.40 الأسباب الشائعة لفشل الطعم الكلوي الخيفي

المدة بعد الزرع	السبب	عوامل الخطر
ساعات إلى أيام	خُثار الشريان أو الوريد الكلوي	جراحة صعبة تقنيًا أهبة الخثار /SLE
	تسريب بولي	مثانة صغيرة أو انقطاع البول قبل الزرع
	تأخر وظيفة الطعم (أي لا يبدأ بالعمل فوراً)	نقص التروية الباردة لمدو مطوَّلة* التبرع بعد الموت الدوراني متبرع كبير بالسن مصاب بارتفاع الضغط توفي بسبب الجلطة الدماغية وارتفاع مستويات التاكروليموس
	الرفض تحت الحاد	أضداد HLA متشكلة مسبقاً عدم توافق HLA عملية زرع سابقة
أسابيع	الرفض الحاد (لاسيما قبل 3 أشهر وقد يظهر لاحقاً مع عدم الالتزام أو التثبيط المناعي غير الكافي)	أضداد HLA متشكلة مسبقاً عدم توافق HLA عملية زرع سابقة
أشهر	اعتلال الكلية بفيروس BK	التثبيط المناعي الشديد استعمال شبكات السبيل البولي
	تضيق الشريان الكلوي	مرض المتبرع أذية العضو أثناء الاستئصال
سنوات	أذية الطعم الخيفي المزمنة (غالباً متواسطة بالأضداد)	حوادث الرفض الحاد السابقة عدم الالتزام أو التثبيط المناعي غير الكافي
أي وقت	سمية السيكلوسورين أو التاكروليموس Tacrolimus	ارتفاع الجرعة أو التراكيز في المصل الاستعمال المستمر للأدوية التي تثبط جهاز السيتوكروم p450
	إنتان الدم (الانتهازية والاعتيادية)	
	نكوس أمراض: باكرة (FSGS/MCGN) ومتأخرة (IgA nephropathy / membranous glomerulonephritis)	

* الوقت المستغرق من استئصال العضو من جسم المتبرع مع حدوث نقص التروية الباردة خارج الجسم الحي حتى الزرع في جسم المتلقي.
(FSGS = focal segmental glomerulosclerosis تصلب كبيبات قطعي بؤري ; HLA = human leucocyte antigen مستضد الكريات البيض البشرية ; IgA = immunoglobulin A; MCGN = mesangiocapillary glomerulonephritis التهاب كبيبات الكلى المنمي ; SLE = systemic lupus erythematosus الذئبة الحمامية الجهازية)

15.41 الأمراض الكلوية في الحمل

- **الارتعاج:** ارتفاع الضغط الشديد والاعتلال الدماغي والنوبات.
- **التَّخَثُّر المُنْتَثِرُ داخِلَ الأَوعِيَة.**

- **اعتلال الأوعية الدقيقة الخُثاري:** قد يظهر أيضاً بعد الولادة (فرفرية نقص الصفيحات الخثارية بعد الولادة أو المتلازمة اليوريميائية الانحلالية).
- **الكبد الشحمية الحملية الحادة.**
- **متلازمة هيلب 'HELLP':** انحلال دم وارتفاع خمائر الكبد وانخفاض الصفيحات (اعتلال الأوعية الدقيقة الخُثاري مع وظيفة كبدية مُعيبة).

15.42 المرض الكلوي في المراهقة

- **الالتزام:** قد يصبح الشباب الذين ينتقلون من الإشراف الوالدي منفصلين عن علاج مرضهم. وقد ينخفض أيضاً الالتزام بالتدابير الوقائية والعلاجية.
- **الأحداث الضائرة:** هناك خطر متزايد لفقدان الزرع والأحداث الضائرة الأخرى لدى الشباب عند تطبيق العلاجات البديلة للكلية.
- **التدبير:** يجب إنشاء عيادات انتقالية بالاشتراك مع فريق طب الأطفال لتسهيل التحويل إلى العيادات المتخصصة بالبالغين.

مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية Non-steroidal anti-inflammatory drugs

قد يتطور قصور الوظيفة الكلوية عند المرضى الذين يُعالجون بـ NSAIDs لأن البروستاغلاندينات prostaglandins تلعب دوراً هامَّاً في تنظيم التروية الكلوية عن طريق توسيع الشرينات الواردة (انظر **الشكل 15.19**). يحدث هذا بشكلٍ خاصٍ في المرضى الذين يعانون من اضطرابات أخرى مثل فقد الحجم وقصور القلب وتشمُّع الكبد وإنتان الدَّم وضعف الوظيفة الكلوية الموجودة مسبقاً. بالإضافة إلى ذلك قد تحدث تفاعلات مناعية خاصة مما يؤدي إلى المتلازمة النفروزية في سياق الداء قليل التَّبدُّلات واعتلال الكلية الغشائي والتهاب الكلية الخلالي الحاد، أصبح اعتلال الكلية بالمسكنات الآن من المضاعفات النادرة للاستخدام طويل الأمد.

مثبِّطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE inhibitors

تقوم هذه الأدوية بعكس تأثير الأنجيوتنسين 2 المعاوض والمضيق للأوعية للشُّرين الصادر الذي يحدث للحفاظ على ضغط التروية الكبيبية بعيداً الشريان الكلوي المتضيق وفي نقص التروية الكلوية (انظر **الشكلين 15.1 و 15.19**). من المهمِّ مراقبة الوظيفة الكلوية قبل وبعد بدء العلاج ويلاحظ بشكلٍ متكررٍ ارتفاعٌ متوقَّع في الكرياتينين بنسبة 20٪ تقريباً.

كتابة الوصفات الطبية في المرض الكلوي

تُطرح العديد من الأدوية ومستقلابات الأدوية عن طريق الكلية ولذلك فوجود القصور الكلوي يفرض تغيير الجرعات الدوائية وتواترها.

إنتانات السبيل البولي

في الصحة يقتصر الاستعمار الجرثومي على الطرق البولية السفلية بينما تبقى العلوية عقيمة (انظر **الفصل 6**). يمكن أن تُصاب المسالك البولية بجراثيم مختلفة ولكن أشيعها هي الإشريكية القولونية المنتقلة من السبيل الهضمي. أشيع الحالات هي التهاب المثانة مع التهاب الإحليل (يشار إليه عموماً باسم عدوى المسالك البولية).

عدوى السبيل البولي Urinary tract infection

عدوى السبيل البولي (UTI) هو المصطلح المستخدم لوصف التهاب الإحليل الحاد والتهاب المثانة الناجم عن المتعضيَّات الدقيقة. وهو اضطرابٌ شائعٌ يمثل 1-3٪ من الاستشارات في الممارسة الطبية العامة. يبلغ معدل انتشار عدوى المسالك البولية عند النساء حوالي 3٪ في سن العشرين ويزيد بنحو 1٪ في كل عقد لاحق. بينما لايكون شائعاً عند الذكور إلا في السنة الأولى من العمر وعند الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً حيث قد يؤدي إلى تفاقم انسداد مخرج المثانة.

15.43 آليّاتُ الأذيَّات الكلوية النَّاجمة عن الأدوية وأمثلةٌ عنها

الآلية	الدواء أو السم	ملاحظات
الهيموديناميكية	NSAIDs	تنخفض التروية الكلوية بسبب تثبيط تركيب البروستاغلاندين مما يسبب تضيق الشرايين الواردة.
	ACE inhibitors	تقلِّص الشرينات الصادرة خاصة في وجود تضيق الشريان الكلوي والأسباب الأخرى لنقص تدفق الدم الكلوي (مثل NSAIDs).
	التصوير بالمواد الظليلة	قد تشمل المسببات المرضية متعددة العوامل تضيق الأوعية الشديد.
النخر الأنبوبي الحاد **Acute tubular necrosis**	الأمينوغليكوزيدات والأمفوتراييسين Aminoglycosides, amphotericin	يوجد دليل على وجود سمية أنبوبية مباشرة في معظم الحالات لكن من المحتمل أن تساهم عواملٌ هيموديناميكيةٌ وعواملٌ أخرى.
	زيادة جرعة الباراسيتامول	قد يحدث النخر الأنبوبي مع أو بدون السمية الكبدية.
	التصوير بالمواد الظليلة	لها تأثير سُمِّيٌّ مباشرٌ على خلايا النُّبيبات القريبة.
توقف وظيفة النبيبات أو القناة الجامعة	الليثيوم Lithium	يسبب فقدان القدرة على تركيز البول ويكون مرتبطاً بالجرعة وعكوساً جزئياً.
	السيسبلاتين	يحدث في حالات التعرض الأخف من التي تسبب نخراً أنبوبياً حاداً.
	الأمينوغليكوزيدات والأمفوتراييسين	
التهاب كبيبات الكلى المُتواسط بالمناعة **(immune-mediated) Glomerulonephritis**	البنسيلامين Penicillamine والذهب	اعتلال الكلية الغشائي.
	البنسيلامين وبروبيثيوراسيل وهيدرالايزين	التهاب كبيبات الكلى ذه الأهلَّة أو البؤري المنخِر مع التهاب الأوعية الدموية بـ ANCA والجهازي.
	NSAIDs	الداء قليل التبدلات واعتلال الكلية الغشائي.
التهاب الكلية الخلالي المُتواسط بالمناعة **Interstitial nephritis (immune-mediated)**	NSAIDs والبنسلينات ومثبطات مضخة البروتون وأسبابٌ عديدةٌ أخرى	التهاب الكلية الخلالي الحاد.
التهاب الكلية الخلالي السُّمِّي **Interstitial nephritis (toxicity)**	الليثيوم	يحدث كنتيجةٍ للسمية الحادة.
	السيكلوسبورين والتاكروليموس Ciclosporin, tacrolimus	التهاب الكلية الخلالي المزمن.
التهاب الكلية الخلالي مع نخر حليمي **Interstitial nephritis (with papillary necrosis)**	العديد من NSAIDs	تحدث أذيَّةٌ إقفاريةٌ كنتيجةٍ لأثر الـ NSAID على الجريان الدموي
انسداد نُبيبي (بتشكُّل البلُّورات) **Tubular obstruction (crystal formation)**	أسيكلوفير Aciclovir	تتشكَّل بلُّورات الدواء في النُّبيبات. أصبح الأسيكلوفير الآن أشيع من النموذج الأصلي من السلفوناميدات.
الكُلاسُ الكُلْوِيّ **Nephrocalcinosis**	العلاج الكيماوي	تتشكَّل بلُّورات حمض البول نتيجةً لتحلل الورم (يحدث غالباً بعد الجرعة الأولى في علاج الخباثات الدموية).

	مستحضرات تطهير الأمعاء الفموية الحاوية على فوسفات الصوديوم	يحدث ترسب فوسفات الكالسيوم في 1-4٪ ويتفاقم بنقص الحجم عادة ما تكون الأذية خفيفةً ولكنها غير عكوسةٍ.
التَّليُّف خلف الصِّفاق **Retroperitoneal fibrosis**	شادّات الدوبامين الإرغولينية (مثل الكابرغولين cabergoline) الميثيسيغريد* والبراكتولول* methysergide*, practolol*	يُعدُّ التَّليُّف خلف الصِّفاق مجهول السبب أشيع

*أدوية لم تعد تُستخدم في المملكة المتحدة.

(ACE = angiotensin-converting enzyme; ANCA = antineutrophil cytoplasmic antibody; NSAIDs = non-steroidal anti-inflammatory drugs)

الفيزيولوجيا المرضية

البول هو وسط ممتاز لنمو الجراثيم. قد تكون الظهارة البولية للأشخاص المعرَّضين للإصابة مستقبلات أكثر والتي تلتصق بها السلالات الخبيثة من الإشريكية القولونية. في النساء يكون صعود المتعضِّيات إلى المثانة أسهل مما هو عند الرجال حيث يكون لديهنَّ الإحليل أقصر كما قد يرتبط ذلك بغياب إفرازات البروستات القاتلة للجراثيم. قد يتسبب الاتصال الجنسي في إصابة مجرى البول بصدمة طفيفة ويوصل الجراثيم من العجان إلى المثانة. قد يؤدي استخدام الأجهزة الطبية في المثانة أيضاً إلى إدخال المتعضِّيات. ثم يعتمد تكاثر الكائنات الحية على عدد من العوامل بما في ذلك حجم الجرعة ومدى فوعتها. الحالات المؤهِّبة للإصابة بالتهاب المسالك البولية مُوضِّحَة في **الإطار 15.44**.

المظاهر السريرية

تشمل المظاهر النموذجية لالتهاب المثانة والتهاب الإحليل ما يلي:

- بداية مفاجئة لتكرار التبول والإلحاح البولي.
- ألم حارق في الإحليل أثناء التبول (عسر التبول dysuria).
- ألم فوق العانة أثناء وبعد التبول.
- الرغبة الشديدة في إخراج المزيد من البول بعد التبول بسبب تشنج جدار المثانة الملتهب (الزحير البولي strangury).
- قد يكون للبول مظهرٌ عكرٌ ورائحةٌ كريهةٌ.
- بيلة دموية غير عيانية أو عيانية.

تكون الأعراض الجهازية طفيفةً أو غائبةً عادةً. ومع ذلك يمكن أن تنتشر العدوى في الجزء السفلي من المسالك البولية لتسبب التهاب الحويضة والكلية الحاد. نشكُّ بالتهاب الحويضة والكلية الحاد عند وجود الأعراض الجهازية الهامة مع الحمى والتشنجات والغثيان وانخفاض ضغط الدم وألم الخاصرة والقساوة البطنية أو المضض وقد يكون مؤشراً على الاستشفاء. يعاني حوالي 30٪ فقط من مرضى التهاب الحويضة والكلية الحاد من أعراض التهاب المثانة أو التهاب الإحليل. نشكُّ التهاب البروستات عند وجود الألم العجاني أو فوق العانة وألم عند القذف ومضض في البروستات عند فحص المستقيم.

يشمل التشخيص التفريقي لأعراض الجهاز البولي السفلي كلّاً من التهاب الإحليل بسبب الأمراض المنقولة جنسياً ولا سيَّما الكلاميديا chlamydia والتهاب الإحليل المرتبط بالتهاب المفاصل الارتكاسي.

يعاني بعض المرضى (الإناث عادةً) من أعراض توحي بالتهاب الإحليل والتهاب المثانة ولكن لا نجد أي بكتيريا في زرع البول (متلازمة مجرى البول urethral syndrome). تشمل التفسيرات المحتملة الإصابةَ بالكائنات الحية التي يصعبُ زرعها بالطرق العادية (مثل الكلاميديا وبعض اللاهوائيات) أو البيلة الجرثومية المتقطعة أو المنخفضة العدد أو الارتكاس لمستحضرات التجميل أو المطهرات أو الأعراض المتعلقة بالاتصال الجنسي أو التهاب المهبل الضموري بعد انقطاع الطمث.

15.44 عوامل خطورة عدوى السبيل البولي:

انسداد مخرج المثانة:

- تضخم البروستات الحميد.
- سرطان البروستات.
- التضيق الإحليلي.

الشذوذات التشريحية:

- الجزر المثاني الحالبي.
- هبوط الرحم Uterine prolapse.
- الناسور المثاني.

المشاكل العصبية:

- التصلب العديد.
- الشوك المشقوق Spina bifida.
- اعتلال الكلية السكري.

الأجسام الأجنبية:

- القثطرة الإحليلية فوق العانة.
- الدعامة الإحليلية.
- أنبوب فغر الكلية.
- التحصِّي البولي Urolithiasis.

فقد دفاعات المضيف:

- التهاب الإحليل والمهبل الضموري عند النساء بعد سن الضهي.
- الداء السكري.

يشمل التشخيص التفريقي لالتهاب الحويضة والكلية الحاد كُلّاً من الكُلاَء الحُوَيضِي pyelonephrosis والتهاب الزائدة الدودية الحاد والتهاب الروتج الهضمية والتهاب المرارة والتهاب البوق وتمزق كيسة مبيضية والحمل الهاجر. في الكُلاَء الحُوَيضِي الناتج عن انسداد المسالك البولية العلوية قد يصاب المرضى بمرضٍ شديدٍ مع ارتفاعٍ في درجة الحرارة وزيادة عدد الكريات البيضاء وإيجابية زروع الدم. عند وجود خراج حول الكلى هناك ألم ملحوظ وممضض وغالباً ما يكون هناك انتفاخٌ في الخاصرة في الجانب المصاب. قد تكون الأعراض البولية غائبةً في هذه الحالة واختبار البول سلبياً ولا يحتوي على خلايا قيح ولا متعضيات.

15.45 الاستقصاءات اللازمة لمريض لديه عدوى السبيل البولي:

جميع المرضى:

- الغمائس* قياس كميات النتريت وإستراز الكريات البيض والسكر في البول بشكل تقديري.
- الفحص المجهري للبول أو تعداد الخلايا فيه بحثاً عن الكريات البيض أو المتعضيات.
- زرع البول.

الرُضَّع والأطفال وأي أحد لديه حمًى أو إنتان مُختلط:

- تعداد الدَّم الكامل؛ البولة والشوارد والكرياتينين.
- زرع الدم.

التهاب حويضة وكلية: الرجال أو الأطفال أو النساء الذين لديهم إنتانات متكررة:

- تصوير المسالك البولية بالموجات فوق الصوتية.
- الفحص الحوضي للنساء وفحص المستقيمي للرجال.

بيلة دموية مستمرة أو الشك بآفة في المثانة:

- تنظير المثانة

* قد تُغني عن الفحص المجهري والزرع في الإنتانات البسيطة غير المختلطة.

الاستقصاءات

وَرد نهج الاستقصاءات في **الإطار 15.45**. في حالة النساء الأصحاء المصابات بعدوى واحدة في المسالك البولية السفلية فإن زرع البول قبل العلاج ليس إلزاميّاً. ومع ذلك فإن الاستقصاء ضروري في المرضى الذين يعانون من عدوى متكررة أو بعد فشل العلاج الأولي أو أثناء الحمل أو في المرضى المعرضين لعدوى خطيرة مثل مُضعفي المناعة أو مرضى السكري أو القثطرة الساكنة وكبار السن **(الإطار 15.46)**. يمكن إجراء التشخيص من خلال الجمع بين المظاهر السريرية النموذجية والتبدلات في تحليل البول. تستطيع معظم الكائنات البولية الممرضة إرجاع النترات إلى نتريت ويمكن عادةً كشف العدلات والنتريت في حالات العدوى العرضية عن طريق الغمائس الخاصة بإستراز الكريات البيض والنتريت على التوالي.

غياب النتريت وإستراز الكريات البيض في البول يجعل التهاب المسالك البولية مُستبعداً. يعتمد كلٌّ من تفسير التعداد البكتيري في البول وما هو نتيجة زرعٍ "هامٍّ" على الاحتمالات. يجب أن يكون البول المأخوذ عن طريق الشفط فوق العانة عقيماً ولذلك فإنَّ وجود أي كائنات حية أمر مهم. إذا كان المريض يعاني من أعراض ووجدت العدلات في البول فإن وجود عدد قليل من الكائنات الحية أيضاً أمر مهم. في المرضى اللاعرضيين يُنظر إلى أكثر من 10^5 متعضيةٍ في الميلي ليتر على أنها مهمة (بيلة جرثومية لاعرضية؛ انظر أدناه).

الكائنات الحية النموذجية التي تسبب التهاب المسالك البولية في المجتمع تشمل الإشريكية القولونية القادمة من السبيل الهضمي (حوالي 75٪ من الالتهابات) وأنواع المتقلبة *Proteus* spp. وأنواع الزائفة *Pseudomonas* spp. والمكورات العقدية والمكورات العنقودية البشروية. كما لا تزال الإشريكية القولونية هي السائدة في المستشفى ولكن حاليًّا يزيد شيوع كلّاً من الكليبسيلا *Klebsiella* والمكورات العقدية. يوجد سلالات معينة من الإشريكية القولونية التي لديها ميل خاص لغزو المسالك البولية.

تُستخدم استقصاءات للكشف عن العوامل الكامنة المؤهبة للإصابة بالتهاب المسالك البولية بشكلٍ انتقائيٍّ عند الأطفال والرجال والمرضى المصابين بعدوى متكررة أكثر من غيرهم (انظر **الإطار 15.45**).

التدبير

يوصى باستخدام الصادات الحيوية في جميع حالات التهاب المسالك البولية المثبتة (**الإطار 15.47**). إذا تم إجراء زرع البول فقد يبدأ العلاج أثناء انتظار النتيجة. بالنسبة لعدوى المسالك البولية السفلية فإن العلاج لمدة 3 أيام هو القاعدة ويقل فيه احتمال إحداث تعديلات كبيرة على الفلورا المعوية مقارنةً بالعلاج المطول. الخيار الأول المعتاد للعلاج الأولي هو التريميثوبريم Trimethoprim أو النتروفورانتوئين nitrofurantoin ؛ لكن ما بين 10٪ و 40٪ من الكائنات الحية المسببة لعدوى المسالك البولية مقاومة على التريميثوبريم، وتنخفض هذه النسب في الممارسة الطبية في المجتمع. لا ينصح باستخدام التريميثوبريم والنتروفورانتوئين إذا كان eGFR أقل من 30 mL/min/1.73m^2 بسبب انخفاض نسبة الفعالية مقابل زيادة الخطورة السمية. بالإضافة إلى ذلك، قد يزيد التريميثوبريم من مستويات البوتاسيوم والكرياتينين في الدم ويؤدي إلى انخفاض فعلي في معدل الترشيح الكبيبي والذي يُشفى بمجرد إيقاف الدواء. تُعدُّ الصادات الحيوية من فئة الكينولون Quinolone فعالةً أيضاً بشكل عام مثل سيبروفلوكساسين ciprofloxacin ونورفلوكساسين norfloxacin وسيفاليكسين cefalexin. لم يعد يُنصح باستخدام كو–أميكسيلاف Co-amoxiclav والأموكسيسيلين amoxicillin كعلاج تخبُّري حيث أن ما يصل إلى 30٪ من الكائنات الحية مقاومة عليها. يمكن استخدامها بمجرد أن تؤكد الزروع أن الكائن المسبب حساس عليها. البنسلين والسيفالوسبورينات آمنة للاستخدام أثناء الحمل ولكن يجب تجنب التريميثوبريم والسلفوناميدات والكينولونات والتتراسيكلين.

15.45 العدوى البولية في الأعمار المتقدِّمة

- **وجود بيلة بكتيرية لاعرضية:** تزداد مع تقدم العمر. وترتفع هذه النسبة إلى 40٪ بين النساء و 30٪ بين الرجال الأضعف في الرعاية المؤسساتية (المستشفيات أو دور العجزة).
- **قرار العلاج:** علاج البيلة الجرثومية عديمة الأعراض لا يحسن سلس البول المزمن أو ينقص الوفيات أو مراضة عدوى المسالك البولية العرضية. كما أنه يهدد بالآثار العكسية للصادات الحيوية وتعزيز ظهور كائنات مقاومة. لا يجب علاج البيلة الجرثومية في غياب الأعراض البولية.
- **مصدر العدوى:** المسالك البولية هي المصدر الأكثر شيوعاً لتجرثم الدم لدى المرضى الأكبر سناً الذين يدخلون المستشفى.
- **سلس البول:** سلس البول الجديد أو المتزايد هو عرض شائع لالتهاب المسالك البولية لدى النساء الأكبر سناً.
- **العلاج:** قد تحتاج النساء بعد انقطاع الطمث المصابات بأعراض حادة في المسالك البولية إلى علاج لمدة تزيد عن 3 أيام.

15.47 برامج الصادات الحيوية لعلاج عدوى السبيل البولي عند البالغين

الحدث المرضي	الدواء	البرنامج	المدة	ملاحظات
التهاب المثانة Cystitis				
الخيارات الأولى	تريميثوبريم Trimethoprim	200mg مرتان في اليوم	ثلاثة أيام	من سبعة إلى عشرة أيام عند الرجال
	نتروفورانتوئين Nitrofurantoin	50mg أربع مرات في اليوم		
الخيارات الثانية[1]	السيفاليكسين Cefalexin	250mg أربع مرات في اليوم		
	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	250mg مرتان في اليوم		
	بيفيسيليانام Pivmecillinam	400mg ثلاث مرات في اليوم		
في الحمل	نتروفورانتوئين Nitrofurantoin	50mg أربع مرات في اليوم	سبعة أيام	تجنب التريميثوبريم والكينولونات أثناء الحمل وتجنب النتروفورانتوئين عند نهايته.
	سيفاليكسين Cefalexin	250mg أربع مرات في اليوم		
المعالجة الوقائية				
الخيار الأول	تريميثوبريم Trimethoprim	100mg في الليل	مستمرة	
الخيار الثاني[1]	نتروفورانتوئين Nitrofurantoin	50mg في الليل		
التهاب حويضة وكلية Pyelonephritis				
الخيارات الأولى	سيفاليكسين Cefalexin	1g أربع مرات في اليوم	14 يوماً	الإدخال إلى المستشفى إذا لم تحدث أي استجابة في 24 ساعة.
	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	500mg مرتان في اليوم	7 أيام	
الخيارات الثانية	جينتامايسين[2] Gentamicin	عدل الجرعة حسب الوظيفة الكلوية ومستوياته في المصل.	14 يوماً	استبدله بالأدوية الفموية المناسبة في أقرب وقت ممكن.
	سيفيوروكسيم Cefuroxime	750-1000mg ثلاث مرات في اليوم		
التهاب الخصية والبربخ Epididymo-orchitis				
الخيار الأول	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	500mg مرتان في اليوم	14 يوماً	قم بتحويل الشباب قسم الأمراض التناسلية والبولية للتحقق من وجود النيسرية البنية Neisseri gonorrhoeae التي تتطلب جرعةً 500mg عضلية من السفترياكسون .ceftriaxone
الشباب	دوكسيسيكلين Doxycycline	100mg مرتان في اليوم		
الرجال الأكبر سنّاً	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	500mg مرتان في اليوم		

التهاب البروستات الحاد Acute prostatitis			
الخيار الأول	تريموثبريم Trimethoprim	200mg مرتان في اليوم	28 يوماً
الخيار الثاني	سيبروفلوكساسين Ciprofloxacin	500mg مرتان في اليوم	
[1] يجب أخذ أنماط المقاومة المعرَّفة محليَّاً على الصادات في الحسبان، عند اختيار الدواء في كل الحالات. [2] انظر إلى مخطط هارتمان البياني Hartman nomogram (الشكل 6.18).			

في حالات العدوى الأكثر شدةً، يجب أن تستكر الصادات لـ 7 إلى 14 يوماً. قد يحتاج المريضين بشدة إلى العلاج الوريدي بالجنتامايسين لعدة أيامٍ (الإطار 15.47) واستبداله بالدواء الفموي لاحقاً.

يوصى بإعطاء ليترين في اليوم من السوائل على الأقل لكن هذه التوصية غير مبنية على الأدلة وقد تفاقم حالة عسر التبول.

عدوى السبيل البولي المعندة أو المتكررة Persistent or recurrent UTI

إذا استمر الكائن المسبب في الظهور على الزروع المتكررة رغم العلاج أو إذا كانت هناك عدوى بأي كائن ممرض مرة أخرى بعد فترة فمن المرجح وجود سببٍ كامنٍ مؤهِّبٍ (انظر الإطار 15.44) وتُجرى استقصاءات أدق (انظر الإطار 15.45). تشيع العدوى المتكررة عند النساء ولا يكون الاستقصاء مبرراً إلا إذا أصبحت العدوى مُعتادة (ثلاث مرات أو أكثر سنوياً) أو شديدة بشكل غير طبيعي. قد تنتج أذية كلوية دائمة عن عدوى السبيل البولي المتكررة خاصةً في حالة وجود سبب كامن في حين أن العدوى غير المختلطة نادراً تسببها (إن حدثت الأذية أصلاً) (انظر اعتلال الكلية الجزري المزمن).

إذا تعذر علاج السبب الكامن، فيمكن استخدام العلاج بالصادات الحيوية الكابحة (انظر الإطار 15.47) لمنع تكررها وتقليل مخاطر الإصابة بالإنتان والأذية الكلوية. يجب زراعة البول بفواصل زمنية منتظمة؛ غالباً ما يستخدم برنامج من اثنين أو ثلاثة من الصادات الحيوية على التوالي، بالتناوب كل ستة أشهر، في محاولةٍ للحد من ظهور الكائنات الممرضة المقاومة. قد تساعد التدابير البسيطة الأخرى في منع تكرّرها.

15.48 الإجراءات الوقائية التي يجب أن تتبعها النساء اللاتي يعانين من العدوى البولية المتكررة:

- وارد سوائلٍ لا يقل عن ليترين في اليوم.
- إفراغ المثانة بشكلٍ منتظم.
- المحافظة على النظافة الشخصية.
- إفراغ المثانة قبل وبعد الجماع.
- قد تكون أقراص أو عصير التوت البري فعالةً.

(الإطار 15.48). يوصى باستخدام التريموثبريم أو النتروفورانتوئين للوقاية. تشمل الصادات الحيوية البديلة السيفاليكسين والكوأموكسيكلاف والسيبروفلوكساسين ولكن يجب تجنبها إن أمكن بسبب الآثار الضارة وبناء المقاومة.

البيلَة الجُرثوميَّة اللاعَرضيَّة Asymptomatic bacteriuria

تُعرَّف على أنها وجود أكثر من 10^5 كائن حي في الميلي ليتر من بول المرضى اللاعرضيين الأصحاء ظاهريًّا. يعاني حوالي 1٪ من الأطفال دون سن السنة و 1٪ من فتيات المدارس و 0.03٪ من فتيان المدارس والرجال و 3٪ من النساء البالغات غير الحوامل و 5٪ من النساء الحوامل من البيلة الجرثومية اللاعرضية. وهي شائعةٌ بشكلٍ متزايدٍ لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً. لا يوجد دليل على أن هذه الحالة تسبب تندبًّا بوليًّا لدى البالغين غير الحوامل والذين لديهم مسالك بولية طبيعية، ولا يُنصح بالعلاج بشكل عام. ومع ذلك، فإن ما يصل إلى 30٪ سيصابون بعدوىً عرضيةٍ في غضون عامٍ واحدٍ. العلاج مطلوبٌ عند الرضع والنساء الحوامل ومن يعانون من تشوهاتٍ في المسالك البولية.

البِيلَة الجُرثوميَّة المرافقة للقَثطرةِ البوليَّةِ Catheter-related bacteriuria

تزيد البيلة الجرثومية من خطر الإصابة بتجرثم الدم بسلبيات الغرام بمقدار خمسة أضعاف عند المرضى الذين يستخدمون القثطرة البولية. تشيع البيلة الجرثومية، وتكاد تكون دائمةً في حالات استخدام القثطرة على المدى الطويل.

عادةً نتجنَّب علاج المرضى اللاعرضيين لأن هذا يمكن أن يحفز بناء مقاومة على الصادات الحيوية. تعتبر تقنية الإدخال العقيم الدقيقة مهمة. ويجب إزالة القثطرة بمجرد أن تصبح غير ضروريَّةٍ.

التهاب الحويضة والكلية الحاد Acute pyelonephritis

تصاب الكلية في أقلِّيةٍ من مرضى UTI. يظهر إنتان الكلية الحاد (التهاب الحويضة والكلية) على شكل ثالوث أعراض كلاسيكي من ألم الخاصرة والحمى والمضض فوق الكلية. الحويضة الكلوية ملتهبة وغالباً ما تنشأ خراجات صغيرة في اللب الكلوي (انظر **الشكل 15.13 C**).

يحدث الإنتان الكلوي تقريباً دائماً بسبب كائنات صاعدة من المثانة، والأنواع البكتيرية المسببة هي نفسها بالنسبة لعدوى المسالك البولية السفلية.

قد يؤدي تجرثم الدم إلى نشوء خراجات كلوية أو خراجات حول الكلية في حالات نادرة وغالباً ما يكون السبب هو المكورات العنقودية. يوجد عواملٌ مؤهبةٌ تسهل العدوى مثل الخراجات أو تندب الكلية.

نادراً ما يرافق النخرُ الحليميُّ التهابَ الحويضة والكلية الحاد. تسقط أجزاء من الحليمات الكلوية في مجرى البول ويمكن التعرف عليها نسيجيّاً. قد تسبب انسداد الحالب، وإذا حدث ذلك بشكل ثنائي أو في كلية واحدة، فقد تُحدث AKI. تشمل العوامل المؤهبة داءَ السكري وانسدادَ المسالك البولية المزمن واعتلالَ الكلية بالمُسكِّنات وفقرَ الدَّم المنجلي. يُشاهد أحياناً في مرضى السكري شكلٌ ناخرٌ من التهاب الحويضة والكلية مع تشكُّل الغاز أو "الْتِهابُ الحُوَيضَة والكلية الانتِفَاخيّ Emphysematous pyelonephritis". التهاب الحويضة والكلية الورميُّ الحُبَيبِيُّ الأصفَر pyelonephritis Xanthogranulomatous هو عدوىً مزمنةٌ يمكن أن تشبه سرطان الخلية الكلوية. عادة ما يكون مرافقاً للانسداد. ويتميز بتراكم الخلايا (البالعات) الرغوية ويتطلب عادةً استئصال الكلية. تتطلب عدوى الأكياس في مرض الكلي المتعددة الكيسات العلاج بالصادات الحيوية لفترات طويلة.

عُرضت الاستقصاءات المناسبة في **الإطار 15.45** ومجموعة التدابير موصوفة أعلاه في **الإطار 15.47**. قد تكون هناك حاجة لمعالجة التجفاف وريديَّاً في الحالات الشديدة. في حالة الاشتباه بوجود عدوى مختلطة أو عدم الاستجابة للعلاج على نحوٍ سريعٍ، يجب إعادة زرع البول وتصوير السبيل البولي بالموجات فوق الصوتية لاستبعاد انسداده أو تجمع البول حول الكلية. ينبغي أخذ التصريف في الحسبان في حال وجود انسداد عن طريق فغر الكلية عن طريق الجلد أو دعامة الحالب.

السِّل Tuberculosis

يكون سل الكلية والسبيل البولي ثانوياً للإصابة بالسل في مكان آخر من الجسم وينتج عن العدوى المنقولة بالدم. في البداية، تتطور الآفات في القشرة الكلوية. قد تتقرح هذه في الحويضة الكلوية وتصل العدوى للحالب والمثانة والبربخ والحويصلات المنوية والبروستات. التكلس في الكلية وتضيق الحالب من الأعراض النموذجية.

قد تشمل المظاهر السريرية أعراض إصابة المثانة (زيادة تواتر التبوُّل، عسر البول) والبيلة الدموية (عيانية في بعض الأحيان) والتوعك والحمى والتعرق الليلي والإرهاق وفقدان الوزن. بينما يشير ألم الخاصرة إلى المرض المرافق في الأعضاء التناسلية والفشل الكلوي المزمن نتيجة انسداد المسالك البولية أو تدمر النسيج الكلوي.

توجد العدلات في البول ولكن قد يكون زرع البول الروتيني سلبيَّاً ("بيلة قيحية عقيمة"). قد تكون هناك حاجة إلى تقنيات خاصة للفحص المجهري والزرع لكشف العصيات السلية وتُحقِّق أقصى فائدة منها في عينات البول المأخوذة في الصباح الباكر. يجب تقييم إصابة المثانة عن طريق تنظير المثانة. يُعد كلٌّ من التصوير الشعاعي للمسالك البولية وصورة

الصدر البسيطة إجراءاتٍ إلزاميةً للكشف عن السل الرئوي. العلاج الكيميائي المضاد للسل يتبع البرامج المعيارية، قد تكون هناك حاجة لعملية جراحية لتخفيف انسداد المسالك البولية أو لاستئصال الكلية شديدة الإنتان.

اعتِلاَل الكُليَة الجَزرِي Reflux nephropathy

والذي كان يُعرف سابقاً بالتهاب الحويضة والكلية المزمن، هو نوعٌ معينٌ من التهاب الكلية الخلالي المزمن المرتبط بالجزر (الارتجاع) المثاني الحالبي vesico-ureteric reflux (VUR) في بداية الحياة وظهور ندبات في الكلية، والتي نستطيع كشفها بواسطة تقنيات التصوير المختلفة. قد يعاني حوالي 12٪ من المرضى الذين يحتاجون إلى العلاج الخاص بالداء الكلوي بمراحله الأخيرة في أوروبا من هذا الاضطراب ولكن معايير تشخيصه غير دقيقة.

الفيزيولوجيا المرضية

يُعتقد أن اعتلال الكلية الجزري ناتج عن الارتداد المزمن للبول من المثانة إلى الحالب بالإضافة إلى UTI المتكرر في الطفولة. اعتُقِد سابقاً أن العدوى الصاعدة كانت ضروريةً للتلف الكلوي التدريجي في المرضى الذين يعانون من الجزر المثاني الحالبي ولكن هناك أدلة تشير إلى إمكانية حدوث تندُّب كلوي، حتى عند غياب العدوى. علاوةً على ذلك، فقد وَجدت المسوحات الوبائية والتجارب ذات الشواهد أن الجهود المبذولة لتصحيح الجزر المثاني الحالبي جراحيّاً أو غيرها من الوسائل غير فعالةٍ في وقف تطور المرض. القابلية للإصابة بالجزر المثاني الحالبي لها مكون وراثي وقد تترافق مع خلل التنسج الكلوي والتشوهات الخلقية الأخرى في المسالك البولية. يمكن أن يرافقه بانسداد المجرى، والذي يحدث عادةً بسبب صمامات الإحليل، ولكنه يحدث عادةً مع مثانة طبيعية المظهر.

المظاهر السريرية

تكون الندبات والتوسع الكلوي لاعرضيةً عادة وقد يصاب المريض في أي عمر بارتفاع ضغط الدم (الشديد أحياناً) أو بيلة بروتينية أو مظاهر CKD. قد لا يكون هناك قصة لإصابةٍ مهمَّةٍ بـ UTI. ومع ذلك، قد تظهر الأعراض الناتجة عن UTI وتشمل تكرار التبول وعسر البول وآلاماً قطنية. قد يحدث الجزر المثاني الحالبي عند الأطفال ولكنه يتضاءل مع نمو الطفل، وعادةً ما يختفي عند البلوغ.

يُظهر تحليل البول غالباً وجود كريات الدم البيضاء وابيلةً بروتينيةً معتدلةً (عادةً أقل من غرامٍ واحدٍ في 24 ساعة) ولكنها ليست ثابتةً. يزداد خطر تكوين الحصيات البولية. يتظاهر عدد من النساء بدايةً بارتفاع ضغط الدم و/أو بيلة بروتينية أثناء الحمل.

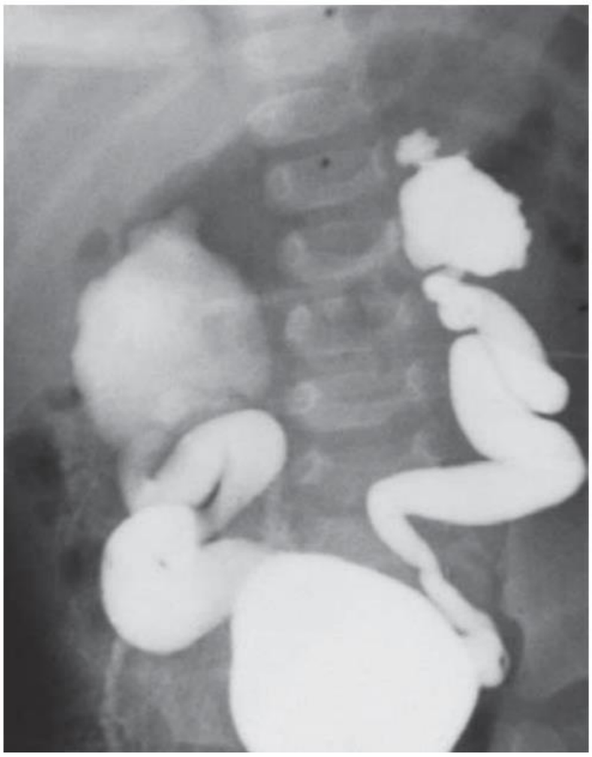
الأطفال والبالغين الذين يعانون من ندبات كلوية صغيرة أو أحادية الجانب لديهم إنذارٌ جيدٌ، بشرط أن يكون النمو الكلوي طبيعياً. عادة ما يكون هناك تضخم تعويضي في إحدى الكليتين عند وجود ندوب كبيرة في الكلية الأخرى. يرتبط التشخيص بشدة الخلل الكلوي وارتفاع ضغط الدم والبروتينية عند المرضى الذين يعانون من مرضٍ أشدَّ ثنائيَّ الجانب. إذا كان مستوى الكرياتينين في الدم طبيعياً وكان ارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية غائبين، فعادةً ما يكون الإنذارُ على المدى الطويل جيداً.

الاستقصاءات

يمكن الكشف عن التندب الكلوي عن طريق الموجات فوق الصوتية، لكنها ضعيفة الحساسية وقادرة فقط على اكتشاف العيوب الكبرى ونفي الانسداد الجليّ. تعتبر عمليات مسح النويدات المشعة DMSA أكثر حساسية (انظر **الشكل 15.6**)، وقد يكون التصوير التسلسلي بـ MRI أو CT المحوسب مفيداً في تقييم التطور. قد تكون التشوهات أحادية أو ثنائية الجانب وبأيِّ درجةٍ من الخطورة. يُشاهد تندبٌ خشنٌ في الكلى، عادةً في القطبين، مع انخفاض حجم الكلى وتضيق في القشرة والنخاع.

قد تكون الندوب الكلوية مترافقةً مع الكؤيسات المتوسعة. تظهر الخزعات الكلوية تضخم الكبيبات وتصلب الكبيبات البؤري في المرضى الذين يعانون من بيلة بروتينية شديدة وارتفاع ضغط الدم، ربما كاستجابة ثانوية لإنخفاض أعداد النيفرونات. يمكن أيضاً استخدام تقنيات النويدات المشعة لإثبات الجزر المثاني الحالبي كبديل غير جراحي لتصوير المثانة والإحليل التَّبوُّلي أو الإفراغي Micturating Cystourethrography (MCUG)

(تُملئ المثانة بالمادة الظليلة من خلال قثطرة بولية وتؤخذ الصور أثناء التبول وبعده؛ **الشكل 15.28**). تراجع استخدام هذا النوع من التصوير في كثيرٍ من الأحيان نظراً لانخفاض شعبية التداخل الجراحي لإصلاح الجزر المثاني الحالبي (انظر أدناه).



الشكل 15.28 الجزر المثاني الحالبي (من الدرجة الرابعة) مُوَضَّحاً بواسطة تصوير المثانة التبوُّلي. مُلئَت المثانة بمادة ظليلةٍ عن طريق قثطرةٍ بوليةٍ. بعد التبول، كان هناك جزر مثاني حالبي كبير إلى الحالب والجهاز الحُويضيّ الكأسيّ المتوسعان بشدَّةٍ. بإذنٍ من الطبيبين A.P. Bayliss و P. Thorpe، مستشفى أبردين الملكي.

التدبير

يجب معالجة العدوى إن وجدت، ويجب منعها بالعلاج الوقائي إذا تكررت، كما هو موصوف في UTI عند تكرر التهاب الحويضة والكلية في كلية غير طبيعية ووظيفتها قد وصلت لأدنى مستوىً، ويمكن اعتبار ذلك استطباباً استئصالها. أحياناً، يتم علاج ارتفاع ضغط الدم عن طريق استئصال الكلية المريضة عندما يكون المرض في غالبه أو كامله في جانب واحد.

نظراً لأن أغلب حالات الجزر عند الأطفال تميل إلى الاختفاء تلقائياً ولم تظهر التجارب أية فوائد أو فوائداً طفيفةً فقط من الجراحة المضادة للجزر، فأصبح هذا التدخل أقل شيوعاً الآن. يمكن ضبط الجزر الشديد عن طريق إعادة زرع الحالب أو الحقن تحت مثلث المثانة Subtrigonal injection من التفلون Teflon أو عديد السكاريد (STING) تحت فتحة الحالب.

التحصي البولي

مرض الحُصَيَّات البولية مرضٌ شائعٌ، ويصيب الناس من جميع البلدان والمجموعات العرقية. في المملكة المتحدة، يبلغ معدل الانتشار حوالي 1.2٪، مع وجود خطر دائم مدى الحياة للإصابة بالحصيات البولية بحلول سنِّ 60-70 بنسبة 7٪ تقريباً لدى الرجال. يكون الخطر أعلى في بعض المناطق، وعلى الأخص في بلدان مثل المملكة العربية السعودية، حيث يزيد خطر الإصابة بالحصيات البولية عند الرجال الذين تتراوح أعمارهم بين 60-70 عاماً بنسبة تزيد قليلاً عن 20٪.

الفيزيولوجيا المرضية

تتكون الحصيات البولية من تجمع البلورات الحاوية عادة على الكالسيوم أو الفوسفات مع كميات صغيرة من البروتينات والبروتينات السكرية. تم تلخيص أشيع الأنواع في **الإطار 15.49**. تم تحديد عدد من عوامل الخطورة لتكوين الحصيات البولية (**الإطار 15.50**). ومع ذلك تظهر معظم الحصيات في البلدان المتقدمة عند الشباب الأصحاء دون أن تكشف الاستقصاءات عن سببٍ مؤهبٍ واضحٍ. تختلف الحصيات البولية اختلافاً كبيراً في الحجم، من جزيئات تشبه الرمل في أي مكان في المسالك البولية إلى حصيات كبيرة مستديرة في المثانة. تُعتبر حصيات المثانة شائعةً في البلدان النامية، خاصةً عند الأطفال. بينما في البلدان المتقدمة ينخفض معدل الإصابة بحصيات المثانة في مرحلة الطفولة ويرتفع معدل الإصابة بالحصيات البولية عند البالغين. تملأ حصيات قرن الوعل Staghorn الحوض الكلوي بالكامل وتتفرع إلى الكؤوس (**الشكل 15.29**)؛ عادة ما تكون مرافقةً للإنتان وتتكون بشكل أساسيٍّ من الستروفيت. قد توجد رواسب من الكالسيوم في جميع أجزاء اللب الكلوي، مما يؤدي إلى تكلس دقيق داخله (الكلاس الكلوي nephrocalcinosis)، خاصةً في المرضى

الذين يعانون من الحماض الأنبوبي وفرط نشاط جارات الدرق والتسمم بفيتامين د والسل الكلوي الشافي. قد يحدث الكلاس الكلوي القشري في مناطق النخر القشري، عادةً بعد AKI أثناء الحمل أو حالات AKI الأخرى.

15.49 تركيب الحصيات البولية

المكوِّن	النسبة
أوكزالات الكالسيوم[1]	60%
فوسفات الكالسيوم	15%
حمض البول	10%
مغنيزيوم أمونيوم فوسفات (ستروفيت struvite)[2]	15%
السيستيئين أو مكونات أخرى	1%

[1] تحتوي الحصيات غالباً على كمياتٍ صغيرةٍ من فوسفات الكالسيوم.

[2] تترافق مع الأنتانات.

15.50 العوامل المؤهبة لحصيات الكلية

عوامل بيئية وتغذوية:

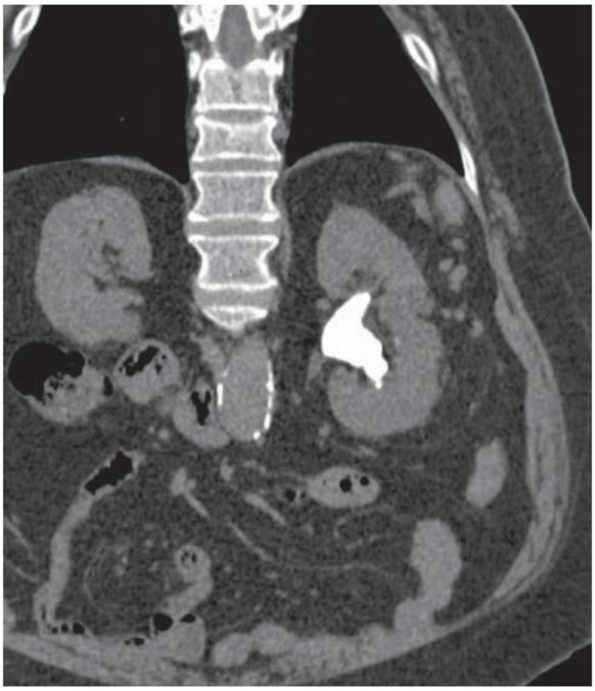
- انخفاض كميات البول: ارتفاع حرارة الجو وانخفاض الوارد من السوئل.
- النظام الغذائي: زيادة البروتين والصوديوم ونقص الكالسيوم.
- زيادة المطروح من الصوديوم.
- زيادة المطروح من الأوكزالات.
- زيادة المطروح من حمض البول.
- نقص المطروح من السيترات.

أسباب مكتسبة:

- ارتفاع كلس الدم لأي سبب.
- اعتلال اللفائفي أو استئصاله (يزيد امتصاص الأوكزالات وطرحها في البول).
- الحماض الأنبوبي الكلوي من النمط الأول البعيد

أسباب خلقية ووراثية:

- البيلة الكلسية العائلية.
- الكلية إسفنجية النخاع.
- بيلة السيستيئين.
- الحماض الأنبوبي الكلوي من النمط الأول (البعيد).
- بيلة الأوكزالات البدئية.



الشكل 15.29 منظر إكليلي بالتصوير المقطعي المحوسب للكلية والحالب والمثانة (CTKUB): يُظهر حصية قرع الوعل في الكلية اليسرى. بإذن من الطبيب I. Mendichovszky ، جامعة كامبريدج.

المظاهر السريرية

العرض السريري متغير للغاية. العديد من المرضى الذين يعانون من الحصيات البوليو لا يعانون من أية أعراض، في حين أن آخرين يتظاهرون بالألم أو البيلة الدموية أو UTI أو انسداد المسالك البولية. ألم الخاصرة الحاد من الأعراض الشائعة الذي ينتشر إلى الجدار الأمامي للبطن، مترافقاً مع بيلة دموية: مُعقَّد أعراضي يدعى القولنج الكلوي أو الحالبي. يحدث غالباً بسبب انسداد الحالب بسبب حصاة قرن الوعل ولكن يمكن أن تظهر الأعراض نفسها بسبب حليمة كلوية متساقطة أو ورم أو خثرة دموية. يشعر المريض بألمٍ مفاجئٍ في الخاصرة، والذي ينتشر حول الخاصرة إلى الفخذ وغالباً إلى الخصية أو الشفرين، في القطاع الحسي للعصب القطني الأول. يزداد الألم شدة بشكلٍ مطردٍ ليصل إلى ذروته في غضون دقائقَ قليلةٍ. المريض لا يهدأ ويحاول بشكل عام الحصول على الراحة من خلال تغيير وضعه أو التجوُّل في الغرفة. هناك شحوب وتعرق وتقيؤ في كثيرٍ من الأحيان. قد يزيد عدد مرات التبوُّل ويحدث عسر بول وبيلة دموية. عادة ما ينحسر الألم الشديد في غضون ساعتين ولكنه قد يستمر

بلا هوادةٍ لساعاتٍ أو أيامٍ. عادة ما يكون ثابتاً أثناء النوبات، على الرغم من إمكانية ملاحظة تغيُّراتٍ طفيفةٍ في الشدة. قد يستمر الألم الخفيف المتقطع في الخاصرة أو الظهر لعدة ساعات عقب نوبة القولنج الكلوي.

الاستقصاءات

يجب فحص المرضى الذين يعانون من أعراض القولنج الكلوي لتحديد ما إذا كانت الحُصيَّات موجودة أم لا، لتحديد موقعها وتقييم ما إذا كانت تسبب الانسداد. تحتوي حوالي 90٪ من الحُصيَّات على الكالسيوم ويمكن تصويرها على الأشعة السينية للبطن (حُصيَّات غير شفافة (عاتمة على الأشعَّة)) ولكن CTKUB بدون حقن (**الشكل 15.29**) هو المعيار الذهبي لتشخيص الحُصيَّات الكلوية أو الحالبية، حيث 99٪ منها يمكن رؤويتها باستخدام هذه الطريقة. يمكن أن تظهر الموجات فوق الصوتية الحُصيَّات الكلوية وتوسع في الحويضة والحالب إذا كانت الحُصيَّات تعيق مجرى البول؛ إنه مفيد في المرضى غير المستقرين أو النساء اليافعات، الذين لا يحبذون التعرض للإشعاع المؤين.

يجب إجراء مجموعة من الفحوصات (الإطار 15.51) على الأقل في المرضى الذين يعانون من الحصيات الكلوية للمرة الأولى. تعتبر حصيلة الاستقصاء الأكثر تفصيلاً منخفضة، وبالتالي فهي مخصصة عادةً للمرضى الشباب أو المصابين بحُصيَّات متكررة أو متعددة أو أولئك الذين يعانون من أعراض معقدة أو غير متوقعة. غالباً ما يكون التحليل الكيميائي للحصى مفيداً لتحديد السبب الكامن. نظراً لأن معظم الحُصيَّات تمر تلقائياً عبر المسالك البولية، فمن المثالي أن يتم غربلة البول لبضعة أيامٍ بعد نوبة القولنج من أجل جمع الحُصيَّات لتحليلها.

التدبير

العلاج الفوري للمغص الكلوي يكون بتسكين الألم ومضادات التقيء. غالباً ما يكون القولنج الكلوي مؤلماً بشكلٍ لا يطاق ويتطلب تسكيناً قوياً.

15.51 الاستقصاءات في الحصيات البولية

العينة	الاختبار	الحصية الأولى	الحصية المتكررة
الحصية	التركيب الكيميائي[1]		✓
الدم	الكالسيوم	✓	✓
	الفوسفات	✓	✓
	حمض البول	✓	✓
	البولة والشوارد	✓	✓
	البيكربونات	✓	✓
	هرمون جارات الدرق[2]		(✓)
البول	اختبار الغمائس للبروتين والدم والغلوكوز	✓	✓
	الأحماض الأمينية		✓
بول 24 ساعة	البولة		✓
	تصفية الكرياتينين		✓
	الصوديوم		✓
	الكالسيوم		✓
	الأوكزالات		✓
	حمض البول		✓

[1] الاختبار ذو القيمة الأعلى تشخيصياً إذا تمكنَّا من الحصول على الحُصيَّة.
[2] نجريه فقط إذا وجدنا ارتفاعاً في كالسيوم المصل أو البول.

غالباً ما يكون الديكلوفيناك Diclofenac عن طريق الفم أو على شكل تحميلة (100mg) فعالاً جداً، يليه المورفين morphine (10-20mg) أو البيثيدين pethidine (100mg) العضليين. حوالي 90٪ من الحصيات التي يقل قطرها عن 4mm تمر تلقائياً ولكن هذا ينطبق فقط على 10٪ من الحصيات الأكبر من 6mm وقد تتطلب التدخل (انظر أدناه). المرضى الذين يعانون من الحُصيَّات الكلوية أو الحالبية معرضون لخطر الإصابة بالإنتان. إذا تم التفكير في الجراحة، يجب تغطية المريض بالصادات الحيوية المناسبة. مطلوب

اتخاذ إجراءات فورية في حالة حدوث إنتان في البول الراكد القريب من الحصاة (التهاب الحويضة) وفي المرضى الذين لديهم من كلية وحيد يصابون بانقطاع البول مع وجود حصية في الحالب.

قد تحتاج الحُصيَّات التي لا تمر تلقائياً عبر المسالك البولية إلى إزالتها جراحياً، باستخدام تنظير الحالب وتفتيت الحُصيَّات عادةً باستخدام الليزر أو استئصال حُصيَّات الكلية عن طريق الجلد percutaneous nephrolithotomy (PCNL) والتفتيت باستخدام جهاز تفتيت فوق صوتي. كما يمكن تفتيت الحصيات بواسطة الموجات الصادمة من خارج الجسم (ESWL)، حيث تركز موجات الصدمة المتولدة خارج الجسم على الحصية، مما يؤدي إلى تحطيمها إلى قطع صغيرة يمكن أن تمر بسهولة عبر الحالب. تم تلخيص استطبابات التدخل لتدبير أو إزالة الحُصيَّات من المسالك البولية في **الإطار 15.52**. تختلف الإجراءات حسب موقعها (**الشكل 15.30**).

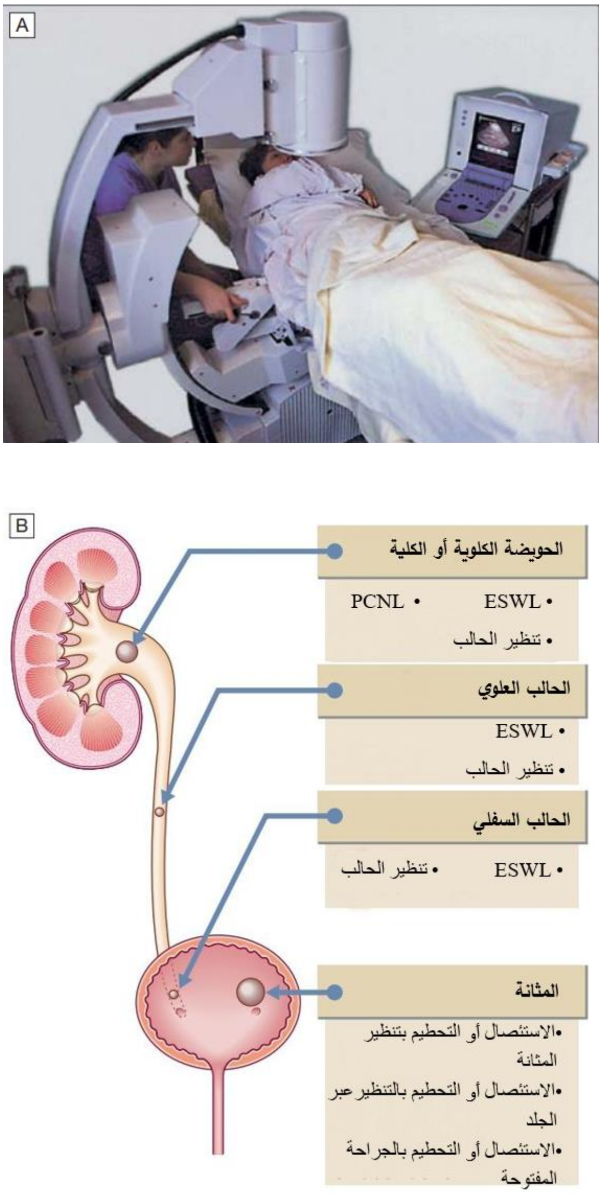
15.52 استطبابات التدخل لتدبير أو إزالة الحصيات من المسالك البولية

العرض السريري	الإجراء
الانسداد و/أو انعدام البول.	فغر كلية إسعافي أو قثطرة إسعافية.
التهاب الحويضة والكلية المرافق للحصية.	فغر كلية إسعافي أو قثطرة إسعافية.
حصية في كلية وحيدة.	PCNL طارئ أو قثطرة أو ESWL أو تنظير الحالب*.
ألم شديد وحصية معندة في المسلك البولي.	PCNL طارئ أو قثطرة أو ESWL أو تنظير الحالب*.
ألم وحصية معندة في المسلك البولي.	PCNL انتخابي أو قثطرة أو ESWL أو تنظير الحالب*.

* يعتمد الإجراء على موقع الحصية انظر **الشكل 15.30**.

(ESWL = extracorporeal shock wave lithotripsy رَضْخُ الحَصَى الكَهْرَبائِيُّ; PCNL = percutaneous nephrolithotomy تفيت الحصيات الكلوية عبر الجلد)

ترشد الاستقصاءات في **الإطار 15.51** الإجراءات التي تمنع تكوّن الحُصيَّات. تنطبق بعض المبادئ العامة على كل مريض تقريبًا يعاني من حُصيَّات تحتوي على الكالسيوم (**الإطار 15.53**). تُتَّخذ تدابير أكثر تحديداً على بعض الأنواع. يمكن أن يمنع الألوبيورينول allopurinol حُصيَّات حمض البول ولكن دوره في المرضى الذين يعانون من حُصيَّات الكالسيوم وارتفاع طرح حمض البول غير مؤكَّد. يمكن تقليل الحُصيَّات المتكونة في البيلة السيستينية عن طريق العلاج بالبنسيلامين penicillamine. قد تفيد أيضاً محاولة قلونة البول ببيكربونات الصوديوم، حيث أن ارتفاع pH يعيق تكوين حُصيَّات السيستين وحمض البول.


A
B
الحويضة الكلوية أو الكلية
• ESWL
• PCNL
• تنظير الحالب
الحالب العلوي
• ESWL
• تنظير الحالب
الحالب السفلي
• ESWL
• تنظير الحالب
المثانة
•الاستئصال أو التحطيم بتنظير المثانة
•الاستئصال أو التحطيم بالتنظير عبر الجلد
•الاستئصال أو التحطيم بالجراحة المفتوحة

الشكل 15.30 خيارات لإزالة حصيات المسالك البولية. **A**– مريض يخضع لتفتيت الحصى بالموجات الصادمة من خارج الجسم (ESWL). **B**– طرق إزالة حصيات المسالك البولية موضحة حسب بموقع الحصية. (PCNL: تفيت الحصيات الكلوية عبر الجلد).

15.53 إجراءات لمنع تشكُّل حصيَّات الكالسيوم

الحمية:

السوائل:

- طرح لترين على الأقل من السوائل (الوارد 3–4 لتر).

توزيع الوارد على طول اليوم خاصةً قبل النوم.

الصوديوم:

مراقبة الوارد.

البروتين:

معتدل، أي غير مرتفع.

الكالسيوم:

- المحافظة على وارد جيد من الكالسيوم (يشكل الكالسيوم ملحاً غير منحل مع أوكزالات الغذاء مما يقلل من امتصاص الأوكزالات).
- تجنُّب معيضات الكالسيوم المنفصلة عن الوجبات (لأن طرح الكالسيوم دون أن تنقص طرح الأوكزالات).

الأوكزالات:

تجنُّب الأغذية الغنية بالأوكزالات (السبانخ والريراب).

الأدوية

المدرَّات الثيازيدية:

- تقلل طرح الكالسيوم.
- ذات قيمة عند الذين يعانون من الحصيات الناكسة والبيلة الكلسية.

ألوبيورينول:

- إذا كان طرح حمض البول مرتفعاً (غير مثبت إلا في حالة حصيات حمض البول).

تجنُّب:

- معيضات فيتامين D (تزيد امتصاص الكالسيوم وطرحه).
- معيضات فيتامين C (تزيد طرح الأوكزالات).

أمراض الجهاز الجامع والحالبين

التشوهات الخلقية Congenital abnormalities

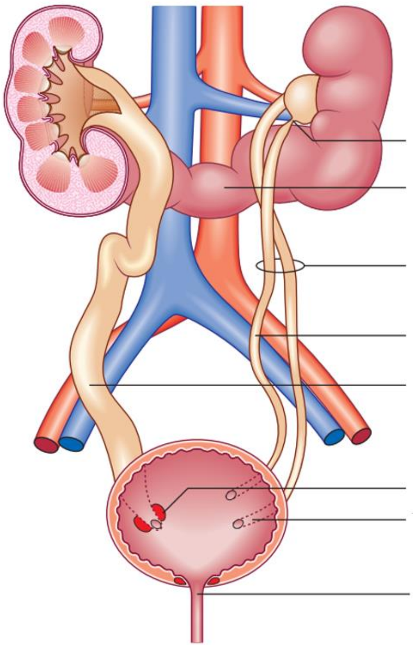
يمكن أن تحدث تشوهات خلقية مختلفة في المسالك البولية (الشكل 15.31)؛ تصيب أكثر من 10٪ من الولدان. يمكن أن تؤدي إلى مضاعفات في وقت لاحق من الحياة إن لم تكن قاتلة على الفور، بما في ذلك اعتلال الكلية الانسدادي و CKD.

الكلية الوحيدة Single kidney

يولد حوالي 1 من كل 500 وليد بكلية واحدة فقط. على الرغم من أن هذه الحالة عادة ما تكون متوافقةً مع الحياة الطبيعية، إلا أنها قد تكون مرتبطةً بتشوهاتٍ أخرى.

مرض الكُلْيَةِ إِسْفَنْجِيَّة اللُّبّ Medullary sponge kidney disease

الكلية الإسفنجية اللب هو اضطراب خلقي يتميز بتشوه القنوات الجامعة الحليمية في المنطقة حول الحلقة من الأهرامات الكلوية. وهذا يؤدي إلى تكوين كيساتٍ لبيةٍ مجهريةٍ وكبيرةٍ. غالباً ما يأتي المرضى وهم بالغون مصابون بحصياتٍ كلويةٍ ولكن الإنذار جيدٌ بشكل عام.



الشكل 15.31 تشوهات المسالك البولية الخلقية. (PUJ: pelvic-uretric junction الوصل الحويضي الحالبي).

يتم التشخيص عن طريق الموجات فوق الصوتية، أو التصوير المقطعي المحوسب، أو تصوير الجهاز البولي عن طريق الوريد، حيث تُشاهد المادة الظليلة بعد أن ملأت الأنابيب المتوسعة أو الكيسية، والتي تكون متكلِّسةً أحياناً.

القيلة الحالبية Ureterocele

تحدث القيلة الحالبية خلف فتحة الحالب المتضيقة عندما يتمدد الجزء داخل المثانة من الحالب وينتفخ في المثانة. يمكن أن

يصبح كبيراً جداً ويسبب انسداداً في الجزء السفلي من المسلك البولي. شق الفتحة المتضيقة يخفف الانسداد.

الحالب الهاجر والكلية ثنائية المخرج (دوبليكس) Ectopic ureters and duplex kidneys

يظهر الحالب الهاجر مع تضاعف النظام الجامع في إحدى الكليتين أو كليهما (**duplex kidneys**). تطوُّريًا، يكون للحالب فرعان رئيسيان، وإذا استمر هذا النسق فقد يستمر الحالبان في الكلية المزدوجة بالإفراغ بشكل منفصل في المثانة. يدخل الفرع السفلي المثانة في مستوىً أعلى وأقرب إلى الوحشي، بينما يدخل الفرع العلوي المثانة إنسي وأسفل الفرع السفلي، أو يدخل المهبل أو الحويصلة المنوية في حالات نادرة. يحتوي الفرع السفلي على آليةٍ صماميةٍ غير فعالةٍ، بحيث يعود البول إلى الحالب عند التبول (الجزر المثاني الحالبي)، بينما غالباً ما يترافق الفرع العلوي مع قيلة حالبية.

تَضَخُّمُ الحالِب Megaureter

تضخُّم الحالب هو عبارةٌ عن حالب يزيد قطره عن 5mm. قد يكون مسدوداً أو غير مسدودٍ أو فيه ارتجاع أو ليس فيه ارتجاع. حوالي 50٪ من الحالات لاعرضية ولكن قد يصاب المرضى بألم أو بيلة دموية أو إنتان. قد تكون هناك حاجة للتصوير الشعاعي وقياس نسبة الضغط للجريان لتحديد ما إذا كان هناك ما يعيق تدفق البول. يتم علاج المرضى الذين يعانون من أعراض أو قصور كلوين. نموذجيّاً، يكون العلاج تخبُّري بالوقاية بالصادات الحيوية. قد تكون هناك حاجةٌ لعمليةٍ جراحيةٍ (تضييق الحالب و/أو إعادة الزرع) للأعراض المتكررة وفقد أكثر من 10٪ من الوظيفة الكلوية أو المضاعفات (مثل الحصيات).

انسداد الوصل الحويضي الحالبي Pelvi-ureteric junction obstruction

يتسبب انسداد مفصل الحوض والحالب (PUJO) في حدوث موه الكلية مجهول السبب وينتج عن انسداد وظيفي عند تقاطع الحالب والحويضة. يمكن أن يكون الشذوذ خلقياً وغالباً ما يكون ثنائيَّ الجانب. يمكن رؤيته عند الأطفال الصغار بكثرةٍ ولكن قد يظهر موه الكلية في أي عمر. العرض الشائع هو ألم كلوي غير واضح المعالم، يتفاقم بسبب شرب كميات كبيرة من السوائل (أزمة ديتل Dietl's crisis). نادراً ما يكون لاعرضياً. غالبًا ما يُشتبه به بعد التصوير بالموجات فوق الصوتية أو CT ويمكن تأكيده باستخدام التصوير بـ ^{99m}Tc-MAG3 متبوعاً بمدر للبول. في PUJO، يُظهر تصوير الكلية MAG3 "منحنى صاعداً" مسببا للمرض حيث تتراكم النظائر المشعة في الحويضة ولا يتم تصريفها بعد حقن مدرٍّ بوليٍّ. العلاج هو الاستئصال الجراحي لمفصل الحوض والحالب وانسداد القناة الهضمية (رأب الحويضة) ، والذي يمكن إجراؤه الآن بالتنظير البطني. من الممكن أيضًا استخدام بدائل أقل تدخلاً ، بما في ذلك التوسيع بالبالون وبضع الحويضة بالمنظار ، ولكنها أقل فعالية بشكل عام.

التَّليُّف خلف البريتوان Retroperitoneal fibrosis

قد يؤدي تليف الأنسجة الضامة خلف البريتوان إلى تطويق وضغط الحالب (الحالبين)، مما يتسبب بانسدادهما. يشيع التليف مجهول السبب ولكنه يمكن أن يكون ارتكاسيًّا للعدوى أو الإشعاع أو أمهات الدم الأبهرية أو يكون سببه النقائل السرطانية. يتم التعرف عليه كجزء من مجموعة الاضطرابات المرتبطة بارتفاع مستويات IgG4.

في حالاتٍ نادرةٍ، يمكن أن يترافق مع مرض التهاب الأمعاء. يصاب المرضى عادة بأعراض غير محددة لانسداد الحالب. عادةً، هناك استجابة الطور الحاد (ارتفاع CRP و سرعة التثفل، وفرط جاما غلوبولين الدم متعدد النسيلة). يُظهر التصوير باستخدام CT أو IVU انسداداً في الحالب مع انحراف إنسي للحالب. قد يستجيب التليف خلف البريتوان مجهول السبب بشكلٍ جيدٍ للقشرانيات السكرية (مع انخفاض في تراكيز المؤشرات الالتهابية) ولكن غالباً ما تكون دعامة الحالب ضروريةً لتخفيف الانسداد والحفاظ على الوظيفة الكلوية. يشير عدم التحسن إلى الحاجة إلى الجراحة (توسيع الحالب)، لتخفيف الانسداد واستبعاد الأورام الخبيثة.

أورام الكلية والسبيل البولي

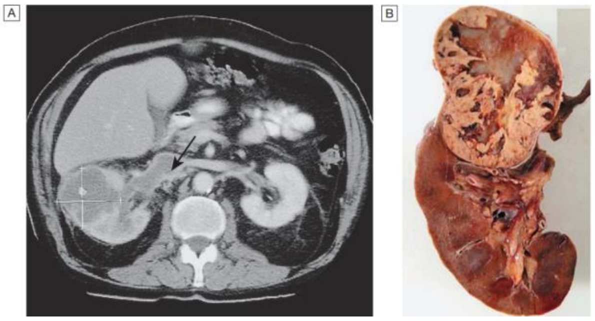
يمكن أن تصيب العديد من الأورام الخبيثة الكلية والمسالك البولية بما في ذلك سرطان الخلية الكلوية وسرطان الظهارة

البولية العلوي وسرطان المثانة وسرطان البروستات وسرطان الخصية والقضيب. يمكن أيضاً أن يتأثر الجهاز البولي التناسلي بالأورام الحميدة والنقائل الثانوية والتي يمكن أن تسبب اعتلال المسالك البولية الانسدادي. يرد سرطان الخلايا الكلوية وسرطان المثانة هنا.

سرطان الخلية الكلوية Renal cell cancer

سرطان الخلايا الكلوية (RCC) هو أشيع أورام الكلية الخبيثة إلى حدٍّ بعيدٍ لدى البالغين حتى الآن، ويشكل 2.5٪ من جميع السرطانات لدى البالغين، مع معدل انتشارٍ 16 حالة لكل 100000 من السكان. يصيب الذكور أكثر بمرتين من الإناث. تكون ذروة الإصابة بين 65 و 75 عاماً وهي غير شائعة قبل سن الأربعين. ينشأ الورم من خلايا النبيبات الكلوية. يعطي النزف والنخر للسطح المقطوع مظهراً مميزاً مختلطاً بالألوان الأصفر الذهبي والأحمر (الشكل **15.32 B**).

مجهريًا؛ يُعتبر سرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا clear cell هي النوع الفرعي النسيجي الأشيع (85%)، وتشكل الأورام الحليمية والأورام الكارهة للصباغ chromophobe وأورام القناة الجامعة الـ 15% الباقية. من المحتمل أن ينتشر RCC على مسار الوريد الكلوي والوريد الأجوف السفلي. الغزو المباشر للأنسجة حول الكلية شائعٌ. يحدث الانتشار اللمفاوي للعقد جانب الأبهر بينما تحدث النقائل الدموية (والتي قد تكون مفردة) بشكل شائع إلى الرئتين والعظام والدماغ.



الشكل 15.32 سرطان الخلايا الكلوية. A في صورة CT هذه يتسبب ورم منخفض الكثافة بزيادة حجم الكلية اليمنى ولا يمتص المادة الظليلة. تُظهر الصورة امتداد الورم إلى الوريد الكلوي والوريد الأجوف السفلي (السهم). **B** عينة نسيجية تُظهر تنخراً نموذجياً لـ RCC. (**A**، **B**) بإذن من الطبيبين A.P. Bayliss و P. Thorpe، مستشفى أبردين الملكي.

المظاهر السريرية

تُكشف أورام الكلية اللاعرضية بالصدفة عند 50٪ من المرضى عند القيام بالفحوصات الشعاعية لأسبابٍ أخرى. أما المرضى العرضيين، فيعاني حوالي 60٪ منهم من بيلة دموية، و 40٪ يعانون من آلام في الخاصرة و 25٪ يعانون من كتلة مجسوسة. بينما يعاني حوالي 10٪ من ثالوث عرضيٍّ من الألم والبيلة الدموية والكتلة المجسوسة؛ غالباً ما يمثل هذا الثالوث مرضاً متقدماً. قد توجد مجموعة ملحوظة من التأثيرات الجهازية كالحمى وارتفاع ESR وكثرة الحمر واضطرابات التخثر وفرط كالسيوم الدم واضطرابات كل من بروتينات البلازما واختبارات وظائف الكبد. قد يتظاهر المريض بالحمى من أصل غير معروف (PUO) أو نادراً باعتلالٍ عصبيٍ. بعض هذه التأثيرات الجهازية ناتجٌ عن إفراز موادٍ ينتجها من الورم مثل الرينين والإريثروبويتين والبروتين المرتبط بهرمون الغدة الجار درقية (PTHrP parathyroid hormone-related protein) والقوناديتروفينات gonadotrophins. تختفي التأثيرات عند استئصال الورم ولكنها قد تظهر مرة أخرى عند تطور النقائل.

الاستقصاءات

الاستقصاء الأولي هو التصوير بالموجات فوق الصوتية غالباً وتسمح بالتمييز بين الورم الصلب والكيسات الكلوية البسيطة. إذا كانت النتائج توحي بوجود ورم، فيجب إجراء CT للبطن والصدر لتحديد الدرجة (الشكل **15.32 A**). يمكن استخدام الخزعة الموجهة بالإيكو أو CT عندما لا نجد للأورام دليلاً على انتشار النقائل أو عندما تكون طبيعة الآفة غير مؤكدة لتجنُّب استئصال الكلية في حالة الأمراض الحميدة.

التدبير

العلاج المفضل هو استئصال الكلية الجذري الذي يشمل الغلاف اللفافي المحيط بالكلية. عادة ما يتم إجراء استئصال الكلية بالتنظير مع نتائج مماثلة للجراحة المفتوحة. يوصى باستئصال الكلية الجزئي الذي يمكن إجراؤه عن طريق الجراحة المفتوحة أو الجراحة قليلة التداخل للأورام التي يبلغ طولها 4cm أو أقل حيث يوجد معدل مراضة قلبية وكلوية أقل على

المدى الطويل. يمكن علاج المرضى المعرضون لخطرٍ كبيرٍ من الجراحة الذين لديهم أورام صغيرة عن طريق الجلد بالعلاج بالتبريد أو الاستئصال بالترددات الراديوية. يتطور دور للمراقبة النشطة مع التصوير التسلسلي في مرضىً مختارين يعانون من كتل كلوية صغيرة أقل من 4cm. قد تلعب الجراحة دوراً أيضاً في علاج النقائل المفردة حيث يمكن أن تظل مفردة لفترات طويلة وقد يكون الاستئصال علاجاً.

الـ RCC مقاومٌ لمعظم عوامل العلاج الكيمياوي. طُبِّقَ السيتوكين مع الإنترفيرون والإنترلوكين 2 في سرطان الكلية النقيلي لسنواتٍ عديدةٍ، ولكن أدخلت فئتان جديدتان من الأدوية الهدفية في السنوات الأخيرة وهما الآن الدعامة الأساسية للعلاج. هي مثبطات التيروزين كيناز tyrosine kinase inhibitor السونيتينيب sunitinib والبازوبانيب pazopanib,، والهدف الثديي لمثبطات راباميسين (mTOR mammalian target of rapamycin inhibitors) تيمسيروليموس temsirolimus وإيفيروليموس everolimus.

عُولج المرضى الذين يعانون من نقائل بعيدة باستئصال الكلية الخلوي في السنوات السابقة، حيث اقترن استئصال الكلية بالعلاج الجهازي بالسيتوكينات، حيث ثبت أن هذا يحسن البقيا بشكلٍ أفضل بالمقارنة مع أيٍّ من العلاجين وحدهما. ليس واضحاً حاليَّاً ما إذا كانت زيادة البقيا هذه لا تزال سائدة مع العوامل الأحدث المذكورة أعلاه.

تظهر الدراسات التي سبقت تطبيق هذه العوامل الجديدة أنه إذا كان الورم محصوراً في الكلية ، فإن البقيى لمدة 5 سنوات يكون 75٪، ولكنه ينخفض إلى 5٪ عند وجود نقائل بعيدة.

أورام الظهارة البولية Urothelial tumours

يمكن أن تؤثر الأورام التي تنشأ من الظهارة الانتقالية للسبيل البولي على الحويضة الكلوية أو الحالب أو المثانة أو الإحليل. وهي نادرة الحدوث تحت سن الأربعين، وتؤثر على الرجال بمعدل أعلى 3–4 مرات من النساء، وتمثل حوالي 3٪ من جميع الأورام الخبيثة. المثانة هي الموقع الأكثر إصابةً إلى حدٍّ بعيدٍ. على الرغم من أن جميع الأورام تقريباً عبارة عن سرطانات خلايا انتقالية transitional cell carcinomas (تُعرف أيضاً باسم سرطان الظهارة البولية) فقد يظهر سرطان الخلايا الحرشفية في الظهارة البولية التي تعرَّضت للحؤول وعادةً ما تكون بعد التهاب مزمن بسبب الحصيات أو داء البلهارسيا. يتراوح مظهر ورم الخلية الانتقالية من بنيةٍ حليميةٍ دقيقةٍ مع إنذارٍ جيدٍ نسبياً إلى كتلةٍ متقرحةٍ صلبةٍ في مرضٍ أكثر عدوانيةٍ.

الفيزيولوجيا المرضية

تتضمَّن عوامل الخطورة؛ تدخين السجائر والتعرض للمواد المسرطنة الصناعية كالأمينات العطرية والصبغات المعتمدة على الأنيلين والألدهيدات.

المظاهر السريرية

يعاني أكثر من 80٪ من المرضى من بيلة دمويةٍ مرئية غير مؤلمة. نعتبر أن هذا النزف ناتج عن ورم حتى يثبت العكس قد تسبب أورام الحالب أو المثانة أعراضاً انسداديةً أيضاً حسب موقع الإصابة، وتتظاهر أورام المثانة مع عسر التبول أو أعراض تخزين البول. يكون الفحص البدني غير محددٍ عادةً، إلا في المرضى الذين يعانون من مرضٍ متقدمٍ للغاية، حيث قد يكشف الفحص الجسدي عن كتلة محسوسة.

الاستقصاءات

تنظير المثانة (تنظير المثانة المرن عادةً تحت التخدير الموضعي) إلزاميٌّ لتقييم المثانة في حالات البيلة الدموية أو الاشتباه سرطان المثانة. تصوير المسالك البولية العلوية (CT الجهاز البولي هو المعيار الذهبي ولكن IVU مع إيكو الكلية مقبولٌ أيضاً) مهمٌّ أيضاً لاستبعاد تشوهات الكلية والحالب والحويضة في مرضى البيلة الدموية. إذا لوحظ عيبٌ مشبوهٌ في CT الجهاز البولي أو IVU في الحالب أو الحويضة، يلزم إجراء فحص تنظير الحالب إلى الوراء وتنظير الحالب والخزعة. إذا تم العثور على دليل على وجود ورم صلب في المسالك البولية، فيجب إجراء CT للبطن والحوض والصدر لتحديد مرحلة الورم.

التدبير

معظم أورام المثانة هي آفات سطحية منخفضة الدرجة يمكن علاجها بنجاح بالتنظير الداخلي عن طريق استئصال الورم عبر الإحليل. عادة ما يتم إعطاء العلاج الكيميائي داخل المثانة مع ميتوميسين سي Mitomycin C كعلاجٍ لمرةٍ واحدةٍ بعد الاستئصال لمنع نكس الورم، أو يمكن إعطاء شوطٍ مطولٍ منه لعلاج أورام المثانة المتعددة منخفضة الدرجة. يملك السرطان الموضعي خطراً عالياً للتطور إلى سرطانٍ غازٍ. غالباً ما يستجيب مرضى السرطان الموضعي جيداً للعلاج داخل المثانة بعصيات كالميت غيران Calmette–Guérin (BCG) ولكن قد تكون هناك حاجةٌ أيضاً إلى مزيدٍ من العلاج الجذري إذا لم ينجح ذلك. يلزم إجراء فحص منتظم لتنظير المثانة للبحث عن النكس بعد العلاج الأولي والتنظيف بالمنظار. يمكن عادةً علاج المرضى الذين يعانون من نكس الإصابة بمرضٍ سطحيٍ عن طريق المزيد من الاستئصال والإنفاذ الحراري، ولكن إذا لم ينجح ذلك فقد تكون هناك حاجةٌ لاستئصال المثانة.

يتضمن تدبير أورام المثانة الغازية استئصال المثانة الجذري ومفاغرة مجرى البول مع اللفائفي بلا سلسٍ أو كيسٍ معويٍّ قابلٍ للقثطرة. عادة ما يحتفظ بالخيار الأخير للمرضى الذين تقلُّ أعمارهم عن 70 عاماً.

يعتمد إنذار أورام المثانة على مرحلة الورم ودرجته. يتطور سرطان المثانة السطحي منخفض الدرجة ليغزوا عضلة المثانة عند حوالي 5٪ من المرضى المصابين به وعند بحوالي 50٪ من المصابين بسرطان المثانة السطحي عالي الدرجة. على العموم، تبلغ نسبة البقيا لمدة 5 سنواتٍ للمرضى المصابين بسرطان المثانة الغازي للعضلية من أي درجة 50–70٪. عادةً ما يتم علاج سرطان الخلايا الظهارية في الحويضة والحالب عن طريق استئصال الكلية والحالب بالجراحة المفتوحة أو بالتنظير، ولكن يمكن علاجه بالتنظير الداخلي إذا كان الورم مفرداً ومنخفض الدرجة.

متلازمات الأورام الوراثية التي تصيب المسالك البولية

Inherited tumour syndromes affecting the renal tract

تترافق بعض الحالات النادرة الموروثة بالوراثة الجسدية السائدة مع أورام كلوية متعددة في حياة البالغين. في مرض التصلب الحدبي قد يؤدي استبدال الأنسجة الكلوية بالأورامٍ الشحميّة العضليّة الوِعائِيّة (الحَدَبَات) أحياناً إلى فشلٍ كلويّ عند البالغين، وقد ينزفون أيضاً مما يتطلب التخثير.

تترافق متلازمة فون هيبل لينداو von Hippel–Lindau مع العديد من الكيسات الكلوية والأدينومات الكلوية وسرطان الخلية الكلوية رائق الخلايا. تشمل الأعضاء الأخرى المصابة؛ الجهاز العصبي المركزي (الأورام الأرومية الوعائية الدموية haemangioblastomas) والبنكرياس والغدة الكظرية (ورم القواتم phaeochromocytomas).

السَّلس البوليّ

يعرف سلس البول بأنه أي تسريب لا إرادي للبول. قد يحدث في المرضى الذين يعانون من المسالك البولية الطبيعية، نتيجة للخرف أو ضعف الحركة، أو بشكل عابرٍ أثناء مرضٍ حادٍ أو الإقامة في المشفى، خاصَّةً عند كبار السن (الإطار 15.54). معدل انتشار سلس البول بكل أشكاله عند الإناث هو 25–45٪ مع ما يصاحب ذلك من عبءٍ اجتماعيّ واقتصاديّ. الولادة واستئصال الرحم والسمنة وعدوى المسالك البولية المتكررة والتدخين والكافيين والإمساك هي عوامل خطرٍ لسلس البول.

الفيزيولوجيا المرضية

يزداد توتر العضلة العاصرة تدريجياً مع تراكم البول في المثانة أثناء مرحلة التخزين، ولكن لا توجد تغييرات كبيرة في الضغط الكيسي (الضغط داخل المثانة) أو ضغط العَضَلة الدَّافِعَة للبول أو الضغط داخل البطن. أثناء التفريغ، يزداد الضغط داخل المثانة نتيجة تقلص العضلة النافصة (الدَّافِعَة للبول) وترتخي المصرة المثانية، مما يسمح للبول بالتدفق من المثانة حتى تفرغ. ترتبط الاضطرابات السريرية المرتبطة بسلس البول بعيوبٍ مختلفةٍ في هذه الدورة وستردُ بمزيدٍ من التفصيل أدناه.

سلس البول الإجهادي Stress incontinence

يحدث هذا بسبب تجاوز ضغط المثانة على الراحة ضغط مجرى البول، إما بسبب ضعف دعم قاع الحوض أو ضعف العضلة المصرة المثانية. عادةً ما يكون هناك تشاركٌ من هذين العاملين. سلس البول الإجهادي شائع جداً عند النساء ويحدث بشكل متكرر بعد الولادة. وهو نادرٌ عند الرجال وعادةً ما يتبع جراحة البروستات. تكون الشكاية المحضرة للمريض سلس البول أثناء السعال أو العطس أو المجهود. قد يكشف الفحص العجاني عند النساء عن تسريب البول عند السعال.

سلس البول الإلحاحي Urge incontinence

يحدث هذا عادة بسبب النشاط المفرط للعضلة الدافعة للبول مما يؤدي إلى زيادة الضغط داخل المثانة الذي يتغلب على ضغط المُصِرَّة الإحليلية. قد يكون سبب الإلحاح مع سلس البول أو بدونه هو المثانة شديدة الحساسية الناتجة عن التهاب المسالك البولية أو حصيات المثانة. عادةً ما يكون النشاط المفرط للعضلة الدافعة للبول مجهول السبب، بخلاف المرضى الذين يعانون من حالات عصبية مثل الشوك المشقوق أو التصلب المتعدد حيث يكون عصبي المنشأ.

يزداد حدوث سلس البول الإلحاحي مع تقدم العمر، ويحدث في 10–15٪ من السُّكان الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً وفي حوالي 50٪ من المرضى الذين يحتاجون إلى رعاية منزلية تمريضية. يُلاحظ أيضاً عند الرجال الذين يعانون من انسداد في المسالك البولية السفلية ويتراجع غالباً بعد زوال الانسداد.

سلس البول المُستمر Continual incontinence

يشير إلى وجود ناسور عادةً بين المثانة والمهبل (المثاني المهبلي)، أو الحالب والمهبل (الحالبي المهبلي). يكون أكثر شيوعاً بعد الجراحة النسائية ولكنه يظهر أيضاً في المرضى الذين يعانون من خباثات نسائية أو بعد العلاج الشُّعاعي.

يمكن أن تكون الولادة العسيرة لفترات طويلة سبباً شائعاً للناسور المثاني المهبلي في أجزاء من العالم التي تكون فيها خدمات التوليد نادرة. يمكن أيضاً رؤية سلس البول المُستمر عند الرضع المُصابين بالحالبين الخلقيّين الهاجرين. يكون سلس البول الجهدي أحياناً شديداً لدرجة أن المريض يُسرِّب باستمرار.

15.54 السَّلس في الأعمار المتقدمة

- **الانتشار:** يصيب سلس البول 15٪ من النساء و 10٪ من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً.
- **السبب:** قد يكون سلس البول عابراً وبسبب الهذيان أو عدوى المسالك البولية أو الأدوية (مثل المدرات) أو انحشار البراز أو نقص الحركة، ويجب معالجة هذه الأمور قبل الشروع في إجراء مزيد من الاستقصاءات الخاصة.
- **فرط النشاط العضلة الدافعة للبول:** يعتبر أشيع سببٍ للسلس الثابت في الشيخوخة هو النشاط المفرط العضلة الدافعة للبول، والذي قد يكون ناتجاً عن أذية المراكز المثبطة المركزية أو عيوب العضلة الموضعية.
- **القثطرة:** قد يستلزم ضعف البراعة اليدوية أو الضعف الإدراكي مساعدة مقدمِ رعايةٍ للمساعدة في إجراء القثطرة المتقطعة.

سلس البول بالإفاضة Overflow incontinence

يحدث عندما تصبح المثانة مُفرطة التَّمدُّد بشكل مزمن وقد يؤدي إلى حدوث أذية كلوية حادة (AKI) (احتباس بولي مُزمن عالي الضغط). يكون أكثر شيوعاً عند الرجال الذين يعانون من ضخامة البروستات الحميدة أو انسداد عنق المثانة (انظر أدناه) ولكنه قد ينشأ في أيّ من الجنسين نتيجة لقصور العضلة الدَّافعة (مثانة مُرتَخيَة). قد يكون هذا الأخير (قصور العضلة الدَّافعة) مجهول السبب ولكن الأكثر شيوعاً هو أن يكون نتيجة لأذية الأعصاب الحوضية، إما من الجراحة (عادةً، استئصال الرحم أو استئصال المستقيم)، أو الرَّض أو الخمج، أو من انضغاط ذيل الفرس عن طريق انزلاق قرص فقري أو الرَّض

أو الورم. يمكن اعتبار سلس البول النَّاتج عن تضخم البروستات نوعاً من سلس البول بالإفاضة.

التَّنقيط بعد التَّبوُّل Post-micturition dribble

يكون شائع جداً عند الرجال، حتى في الشباب نسبياً. يرجع ذلك إلى احتباس كمية صغيرة من البول في الانحناء على شكل حرف U من الإحليل البصلي، والتي تتسرَّب عندما يتحرك المريض. يكون التَّنقيط بعد التبول أكثر وضوحاً إذا كان مرتبطاً برتج إحليلي أو تضيق إحليل. قد يحدث عند النساء المصابات برتج إحليلي وقد يُحاكي سلس البول الجهدي.

التَّظاهرات السَّريرية Clinical features

يجب تشجيع المرضى على الاحتفاظ بمذكرات تفريغ، تتضمَّن الحجم المُقاس الذي تمَّ إفراغه، وتكرار الإفراغ، وملاحظة استخدام وسادة سلس البول، والعوامل المؤهّبة والتَّظاهرات المرافقة لها، مثل الإلحاح، نظراً لأن هذا يمكن أن يكون ذا قيمة تشخيصية. قد تساعد الاستبيانات المُنظَّمة في تحديد الأعراض بشكل موضوعي. يجب تقييم المريض بحثاً عن دليل على ضعف الإدراك وضعف الحركة. يجب إجراء تقييم عصبي للكشف عن الاضطرابات مثل التَّصلب المُتعدّد الذي قد يؤثر على تعصيب المثانة، ويجب فحص النُّخاع القطني بحثاً عن تظاهرات السَّنسنة المشقوقة الخفية (spina bifida occulta). يجب تقييم الإحساس العجاني ومقوّية العضلة المُعصِّرة الشرجية. يُعدّ فحص المستقيم ضرورياً لتقييم البروستات عند الرجال واستبعاد تأثير البراز كسبب لسلس البول. يجب إجراء الفحص التَّناسلي لتحديد تضيُّق القلفة (phimosis) أو الجلاع (اختناق القلفة الخلفي) (paraphimosis) عند الرجال، وضمور الغشاء المخاطي المهبلي أو القيلة المثانية أو القيلة المستقيميّة عند النساء.

الاستقصاءات Investigations

يجب إجراء تحليل بول وزرع بول في جميع المرضى. يمكن أن يكون الفحص بالموجات فوق الصوتية مفيداً في تحديد المرضى الذين يعانون من سلس البول بالإفاضة والذين لديهم تفريغ غير كامل للمثانة، حيث قد يكشفون عن كمية كبيرة من السوائل في المثانة (< 100 مل) بعد التَّبول. قد تكون مُعدَّلات تدفُّق البول والتَّقييم الكامل للديناميكية البولية بواسطة تخطيط المثانة مطلوباً لتشخيص نوع سلس البول ويُستطبُّ في حالات انتقائية عندما يكون التَّشخيص غير واضح لأسباب سريرية. يجب إجراء تصوير طبقي محوري (CT scan) وتنظير مثانة (cystoscopy) للمرضى الذين يعانون من سلس البول المُستمر والذين يُشتبَه في إصابتهم بالنَّاسور. يُستطبُّ التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) عند الاشتباه في وجود رتج إحليلي.

التَّدبير Management

إن إنقاص الوزن لدى المرضى البدينين سيساعد في حل مشكلة سلس البول. تستجيب النساء المصابات بسلس البول الجهدي بشكل جيد للعلاج الطبيعي. إنَّ الدعامة الأساسية لعلاج سلس البول الإلحاحي هي إعادة تدريب المثانة، والتي تتضمن تعليم المرضى حبس المزيد من البول بشكل طوعي في مثانتهم بمساعدة الأدوية المُضادَّة للكولين. قد تكون الجراحة مطلوبة في مرضى سلس البول الشديد أثناء النهار على الرغم من العلاج المحافظ. يكون علاج سلس البول النَّاتج عن تشكُّل ناسور علاجاً جراحياً. يجب معالجة المرضى الذين يعانون من سلس البول بالإفاضة النَّاتج عن انسداد المثانة جراحياً أو بقثطرة طويلة الأمد (مُتقطعة أو مُستمرة). يمكن تدبير سلس البول النَّاتج عن الأمراض العصبية عن طريق قثطرة ذاتية مُتقطعة.

أمراض البروستات

التهاب البروستات Prostatitis

يَنتُج عن التهاب غدة البروستات. يمكن أن يحدث التهاب البروستات الجرثومي الحاد أو المزمن بسبب الخمج بنفس الجرثوم المرتبط بالتهاب المسالك البولية ولكن يُمكن أيضاً أن يكون التهاب البروستات "غير جرثومي"، وفي هذه الحالة لا يمكن زرع أي عُضيَّات حية من البول. يُعرف هذا أيضاً باسم متلازمة الألم الحوضي المزمن. تشمل التَّظاهرات السَّريرية لالتهاب البروستات تكرار التَّبول، وعسر التَّبول، والقذف المؤلم، وألم العجان أو الفخذ، وصعوبة التَّبول، وفي الأمراض

الحادة يحدث اضطراب جهازي كبير. تتضخَّم البروستات وتصبح مؤلمة. يتم تأكيد التهاب البروستات الجرثومي من خلال زرع بول إيجابي أو من إفرازات الإحليل التي تمَّ الحصول عليها بعد تمسيد البروستات، ويكون العلاج المُختار هو صاد حيوي من فئة الكينولون. يتطلَّب كورس علاجي من الصَّادات الحيوية لمُدّة 4–6 أسابيع (انظر **الإطار 15.47**). يُعتبَر علاج متلازمة الألم الحوضي المزمن تحدّياً ولكن يستجيب بعض المرضى لمزيج من حاصرات ألفا ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) والأميتريبتيلين (amitriptyline).

ضخامة البروستات الحميدة Benign prostatic enlargement

تُعدّ ضخامة البروستات الحميدة (BPE) شائعة جداً. تشير التَّقديرات إلى أن حوالي نصف الرجال الذين تبلغ أعمارهم 80 عاماً وأكثر يعانون من أعراض المسالك البولية السُّفليّة المرتبطة بانسداد مخرج المثانة (BOO) بسبب ضخامة البروستات الحميدة (BPE). يُعدّ فرط تنسُّج البروستات الحميد (BPH) الشّذوذ النسيجي الذي يُشكل أساس ضخامة البروستات الحميدة (BPE).

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

يزداد حجم غدة البروستات وسطياً بمقدار 2,4 سم3 سنوياً بدءاً من سن الأربعين. تبدأ العملية في المنطقة المحيطة بالإحليل (الانتقالية) وتشمل الأنسجة الغدية وأنسجة اللُّحمة بدرجات متفاوتة. إنَّ السَّبب غير معروف، على الرغم من أن ضخامة البروستات الحميدة (BPE) لا تحدث في المرضى الذين يعانون من قصور الأقناد، مما يشير إلى أن العوامل الهرمونية قد تكون مهمة.

التَّظاهرات السَّريرية Clinical features

تظهر الأعراض الأولية لضخامة البروستات الحميدة (BPE) بسبب صعوبة إفراغ البول النَّاجم عن انسداد الإحليل من قبل البروستات. تتكون أعراض التَّبول هذه من البول المُتقطِّع الإلحاحي (hesitancy) وضعف تدفُّق البول والإحساس بالتَّفريغ غير الكامل. تشمل أعراض التخزين الأخرى تكرار التَّبول، وإلحاح التَّبول، وسلس البول الإلحاحي، على الرغم من أن هذه الأعراض ليست نوعية لضخامة البروستات

15.55 المقياس العالمي لأعراض البروستات (IPSS)

العَرَض	السؤال	درجة المثال
صعوبة خروج البول (Straining)	كم مرة احتجت إلى الضغط أو الشدّ لبدء عمليّة التَّبول؟	1
الإلحاح (Urgency)	كم مرة واجهت صعوبة في تأجيل عمليّة التبول؟	2
البول المُتقطِّع الإلحاحي (Hesitancy)	كم مرة وجدت أنك توقَّفت عن التبول وبدأت مرة أخرى عدة مرات؟	1
تفريغ غير كامل البول (Incomplete emptying)	كم مرة شعرت بعدم تفريغ مثانتك بالكامل بعد الانتهاء من التَّبول؟	3
تكرار التَّبول (Frequency)	كم مرة احتجت للتَّبول مرة أخرى بعد أقل من ساعتين من الانتهاء من التَّبول؟	1
ضعف تدفُّق البول (Weak stream)	كم مرة كان تدفُّق البول ضعيفاً؟	2
التَّبول الليلي (Nocturia)	كم مرة استيقظت للتَّبول من وقت ذهابك للنوم ليلاً حتى وقت استيقاظك صباحاً؟	1
مجموع الدَّرجات		11

0 = لا على الإطلاق ؛
1 = أقل من خُمس الوقت ؛
2 = أقل من نصف الوقت ؛
3 = حوالي نصف الوقت ؛
4 = أكثر من نصف الوقت ؛
5 = دائماً تقريباً.

تُشير الدرجة من 0 إلى 7 إلى أعراض خفيفة و8–19 إلى أعراض مُعتدلة و20–35 إلى أعراض شديدة. في المثال المُوضَّح، كان المريض يعاني من أعراض مُعتدلة.

الحميدة (BPE). يُصاب بعض المرضى فجأة باحتباس بولي حاد عندما يكونون غير قادرين على التَّبول ويصابون بمثانة مؤلمة ومفرطة التَّمدُّد. يحدث هذا غالباً بسبب الإفراط في تناول الكحول أو الإمساك أو خمج البروستات. يمكن التَّحقق من شدة الأعراض باستخدام استبيان المقياس العالمي لأعراض البروستات (IPSS) **(الإطار 15.55)**، والذي يُمثِّل نقطة انطلاق قيّمة لتقييم حالة المريض. يمكن مراقبة أي تحسُّن أو تدهور في الزيارات اللاحقة بمجرد تحديد القيمة الأساسية. يمكن دمج IPSS مع درجة نوعية الحياة، حيث يُطرح على المرضى السؤال التالي: 'إذا كنت ستقضي بقية حياتك مع حالتك البولية كما هي الآن، فما هو شعورك حيال ذلك؟' الإجابات تتراوح من 0(مسرور) إلى 6 (مرعوب).

قد يُصاب المرضى أيضاً بالاحتباس البولي المزمن. تتمدَّد هنا المثانة ببطء بسبب التَّفريغ غير الكافي على مدى فترة طويلة من الزمن.

يمكن للمرضى الذين يعانون من احتباس مزمن أن يصابوا أيضاً بالاحتباس الحاد: ما يُسمَّى بالاحتباس الحاد على أرضية احتباس مزمن. تتميز هذه الحالة بتمدُّد المثانة الخالي من الألم، والذي قد يؤدي إلى استسقاء الحالب واستسقاء الكلية والفشل الكلوي (احتباس مزمن عالي الضغط، يكون سلس البول الليلي عرضاً واسماً). يكون لدى مرضى ضخامة البروستات الحميدة (BPE) وعبر المسّ الشَّرجي (DRE) دليل على تضخُّم البروستات مع غدة بروستاتية ملساء. قد يكشف فحص البطن أيضاً عن دليل على تضخُّم المثانة في المرضى الذين يعانون من احتباس البول.

الاستقصاءات Investigations

إنَّ تشخيص انسداد مخرج المثانة (BOO) الثَّانوي لضخامة البروستات الحميدة (BPE) هو تشخيص سريري ولكن يمكن قياس مُعدَّلات التَّدفق بدقة باستخدام مقياس التَّدفق، وحجم البول المُتبقي بعد التَّفريغ الذي يُقيَّم بالموجات فوق الصوتية، وحجم البروستات عن طريق الفحص بالموجات فوق الصوتية عبر المستقيم (TRUS).

15.56 علاج ضخامة البروستات الحميدة

دوائي

- البروستات < 30 غ: حاصرات مستقبلات ألفا الأدرينالية
- البروستات > 30 غ: مثبطات 5-α ريدكتاز ± حاصرات مستقبلات ألفا الأدرينالية

جراحي

- استئصال البروستات عبر الإحليل (TURP)
- الاستئصال بالليزر
- التَّبخير بالليزر
- استئصال البروستات بالجراحة المفتوحة

يكون التَّقييم الموضوعي للانسداد مُمكناً عن طريق حركيّة البول ولكنَّ هذا نادراً ما يكون مطلوباً. يجب تقييم الوظيفة الكلوية في حالة وجود أعراض أو علامات، مثل المثانة المجسوسة أو سلس البول الليلي أو التهاب المسالك البولية المُتكرّر أو وجود قصة مرضية لحُصيَّات كلوية؛ إذا كان غير طبيعي، يجب إجراء تقصّي بحثاً عن دليل على اعتلال بولي انسدادي عن طريق الفحص بالموجات فوق الصوتية.

التَّدبير Management

يحتاج المرضى الذين يعانون من احتباس حاد إلى علاج عاجل ويجب أن يخضعوا لقثطرة فورية لإزالة الانسداد. يمكن علاج الأشخاص الذين يعانون من أعراض خفيفة إلى معتدلة عن طريق الأدوية **(الإطار 15.56)**. إنَّ علاجات الخط الأول هي حاصرات مستقبلات-α_{1A}-الأدرينالية مثل التامسولوزين (tamsulosin)، والتي تُقلِّل من توتُّر الخلايا العضلية الملساء في البروستات وعنق المثانة، وبالتالي تُقلِّل الانسداد. إنَّ مثبطات 5-α ريدكتاز كالفيناستريد (finasteride) والدوتاستريد (dutasteride) تُثبّط تحويل هرمون التستوسترون إلى ديهدروتستوسترون الأقوى بتسع مرات في البروستات وبالتالي تتسبَّب في انخفاض حجم البروستات. تُستطبُّ هذه الفئة من الأدوية في المرضى الذين يبلغ حجم البروستات التَّقديري لديهم أكثر من 30 غ أو يزيد مستوى مستضد البروستات النوعي (PSA) لديهم عن 1,4 نانوغرام / مل. يمكن علاج المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لدواء واحد بمزيج من حاصرات

ألفا ومثبطات 5-α ريدكتاز، لأن هذا أكثر فعاليّة من أي دواء منهما بمفرده. تتطلب الأعراض المُقاوِمة للعلاج الدَّوائي علاجاً جراحياً لإزالة بعض أنسجة البروستات التي تُسبّب انسداد الإحليل. يتم تحقيق ذلك عادةً عن طريق استئصال البروستات عبر الإحليل (TURP)، لكنَّ استئصال البروستات بواسطة ليزر الهولميوم أو التَّبخير بواسطة ليزر البوتاسيوم تيتانيل فوسفات (KTP) (ليزر الضَّوء الأخضر) يكون بنفس الفعاليّة ويُحتمل أن يكون له مضاعفات أقل. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى الجراحة المفتوحة، إلا إذا كانت الغدة كبيرة جداً.

سرطان البروستات Prostate cancer

سرطان البروستات هو أكثر أنواع الخباثات شيوعاً عند الرّجال في المملكة المتحدة، ويبلغ معدَّل انتشاره 105 لكل 100000 نسمة. كما أنَّه شائع في شمال أوروبا والولايات المتحدة (خاصة عند الأمريكيين من أصل أفريقي) ولكنه نادر في الصين واليابان. إنَّه غير شائع في الهند ولكن حدوثه آخذ في الازدياد. يحدث سرطان البروستات بشكل نادر قبل سن الخمسين ويبلغ متوسط العمر عند ظهوره 70 عاماً.

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

تميل سرطانات البروستات إلى الظهور داخل المنطقة المحيطية للبروستات وجميعها تقريباً سرطانات غدية (adenocarcinomas). يحدث انتشار النَّقائل إلى العقد اللمفاوية الحوضية باكراً وتكون النقائل إلى العظم وخاصةً العمود الفقري القطني والحوض شائعة. من المعروف أن العوامل الوراثية تلعب دوراً مهماً في الإمراضيّة، وقد تمَّ العثور على مواقع جينية مُتعدّدة تُؤهّب للمرض في دراسات الارتباط على مستوى الجينوم. تزيد القصة العائلية للإصابة بسرطان البروستات بشكل كبير من فرص إصابة الرَّجل بالمرض.

التَّظاهرات السَّريرية Clinical features

يكون معظم المرضى لا عرضيّين أو يعانون من أعراض المسالك البولية السُّفليّة التي لا يمكن تمييزها عن ضخامة البروستات الحميدة (BPE). في المسّ الشرجي (DRE)، قد تَشعُر بالبروستات بأنها عقيدية وصلبة مُتحجّرة، وقد يُفقَد الثُّلم المتوسط، ولكن أكثر من 45 ٪ من الأورام غير مجسوسة. وتكون الأعراض والعلامات النَّاتجة عن النقائل أقلّ شيوعاً في التَّظاهر الأولي ولكنها قد تشمل الألم الظهري وفقدان الوزن وفقر الدم وانسداد الحالبين.

الاستقصاءات Investigations

يُعدّ قياس مستويات PSA في عينة الدَّم المحيطية مع المسّ الشرجي (DRE)، حجر الأساس في التَّشخيص. ينبغي قبل إجراء اختبار PSA إعطاء الرّجال مشورة دقيقة حول قيود الاختبار: أي أنَّ المستوى الطبيعي لا يَستبعد سرطان البروستات، في حين أن القيمة العالية لا تُؤكّد التَّشخيص ولكنها ستفتح مناقشة حول الخزعة والعلاجات المستقبلية المحتملة ذات الآثار الجانبية المُحتملة (الإطار 15.57). لا تزال الحاجة إلى العلاج الجذري لسرطان البروستات الموضعي غير مُثبتة؛ إنَّ العلاجات الجذرية لها مراضة ووفيات محتملة كبيرة، ولكنَّ الكشف المُبكّر عن سرطان البروستات وعلاجه قد يُنقذ الأرواح. تشير الدَّلائل الحالية إلى أنَّ التَّقصّي السُّكاني عن سرطان البروستات باستخدام PSA محدود القيمة، ويرجع ذلك جزئياً إلى حقيقة أنَّه يحتاج أكثر من 700 مريض إلى التَّقصّي لعلاج رجل واحد من سرطان البروستات. يجب على الأفراد المُشتبه في إصابتهم بسرطان البروستات بناءً على ارتفاع PSA و/أو DRE غير طبيعي الخضوع لخزعات البروستات عبر المستقيم المُوجَّهة بالموجات فوق الصوتية. سيكون لدى حوالي 40٪ من المرضى الذين لديهم PSA في الدم من 4.0–10 نانوغرام / مل أو أكثر سرطان بروستات في الخزعة، على الرغم من أنَّ 25٪ من المرضى الذين لديهم PSA أقل من 4 نانوغرام / مل قد يكون لديهم سرطان بروستات. يتم العثور أحياناً على بؤرة صغيرة للورم بالمصادفة في المرضى الذين يخضعون لاستئصال البروستات عبر الإحليل (TURP) لفرط تنسُّج حميد. يجب إجراء تصوير بالرَّنين المغناطيسي للحوض (pelvic MRI) إذا تمَّ تأكيد تشخيص سرطان البروستات لتقييم وجود ومدى الإصابة الموضعية. يجب إجراء مسح عظمي بالنَّظائر إذا تم الاشتباه بوجود نقائل بعيدة (نادراً إذا كان PSA أقل من 20 نانوغرام / مل)؛ تشير المستويات العالية جداً من PSA في

الدم (< 100 نانوغرام / مل) دائماً تقريباً إلى النَّقائل العظمية البعيدة. بعد التشخيص، يكون التَّقييم التَّسلسلي لمستويات PSA مفيداً لمراقبة الاستجابة للعلاج وتطوُّر المرض.

التَّدبير Management

يمكن علاج الورم المحدود في البروستات عن طريق استئصال البروستات الجذري أو العلاج الشُّعاعي الجذري أو العلاج الشُّعاعي الموضعي (brachytherapy) (زرع جزيئات مُشعَّة صغيرة في البروستات). يجب التَّفكير في هذه الخيارات فقط في المرضى الذين تزيد الأعمار المتوقَّعة لهم عن 10 سنوات. لا يبدو أنَّ المرضى الذين يعانون من مرض صغير الحجم ومنخفض الدرجة يحتاجون إلى علاج مُحدَّد ولكن يجب متابعتهم بشكل دوري باختبار PSA و DRE وجدول الخزعات؛ ويُعرف هذا بالمراقبة الفعَّالة. إنَّ سرطان البروستات مثل سرطان الثدي حسَّاس للهرمونات الستيروئيدية. يتم علاج سرطان البروستات النَّقائلي عن طريق استنفاد الأندروجين، بما في ذلك الجراحة (استئصال الخصيتين) أو الأدوية المُضادّة للأندروجين بشكل أكثر شيوعاً. قد تمنع أيضاً حاصرات مستقبلات الأندروجين مثل بيكالوتاميد (bicalutamide) أو أسيتات سيبروتيرون cyproterone (acetate) نمو الخلية الورمية. إن نظائر الهرمون المطلق للموجهة القندية (GnRH) مثل غوسريلين (goserelin) تَشغُل باستمرار مستقبلات الغدة النخامية، مما يَمنُعها من الاستجابة لنبضات GnRH التي تُحفّز عادةً إفراز الهرمون اللوتيئيني (LH) والهرمون المُنبّه للجريب (FSH). يؤدي هذا مبدئياً إلى زيادة هرمون التستوستيرون قبل إنتاج مُنخفض مُطوَّل، ولهذا السبب يجب تغطية الجرعة الأولية بحاصرات مستقبلات الأندروجين لمنع اندلاع الورم.

تفشل نسبة صغيرة من المرضى في الاستجابة للعلاج الغدي. يستجيب عدد أكبر من المرضى لمدة عام أو عامين ولكن يتطوَّر المرض بعد ذلك. يمكن أن يكون العلاج الكيميائي باستخدام الدوسيتاكسيل (docetaxel) فعالاً ويُوفِّر ميّزة بُقيا بسيطة (حوالي 3 أشهر). يكون العلاج الشُّعاعي مفيداً للألم العظمي الموضعي ولكن يبقى أساس العلاج هو السيطرة على الألم عن طريق التَّسكين (analgesia)، إنَّ مُعدَّل البُقيا لمدة 10 سنوات للمرضى المصابين بأورام موضعية في البروستات هو 95٪ بشرط ألا يموت المرضى لسبب آخر، ولكن في حالة وجود نقائل فإنَّ هذا ينخفض إلى 10٪. لا ينخفض مُتوسّط العمر المُتوقَّع في المرضى الذين يعانون من بؤر صغيرة من الورم.

i 15.57 مزايا وعيوب اختبار مستضد البروستات النوعي (PSA) من أجل تحديد الرِّجال المُصابين بسرطان البروستات

المزايا

- التّعرُّف على سرطان البروستات في مرحلة قابلة للعلاج، والتي ربما لم يتم تحديدها بطريقة أخرى*

العيوب

- ارتفاع معدل الإيجابية الكاذبة: 50-60٪ من الرجال الذين يعانون من ارتفاع PSA لن يكونوا مصابين بسرطان البروستات.
- ارتفاع معدل السَّلبية الكاذبة: 25٪ من الرجال الذين لديهم PSA طبيعي مصابون بسرطان البروستات.
- يؤدي إلى مزيد من الاختبارات الغازية (خزعة) مع المراضة (مثل الإنتان أو النَّزف).
- قد يؤدي إلى تشخيص سرطان البروستات، والذي يتم علاجه غالباً بشكل مفرط عن طريق الجراحة أو العلاج الشُّعاعي مع الآثار الجانبية المرافقة له (مثل العنانة أو سلس البول).
- إذا كان PSA مرتفعاً ولكن الخزعة طبيعية، فيوجد حاجة مُحتملة لمزيد من الاختبارات وما يرتبط بها من قلق.

* يجب التَّفكير في مزايا الكشف عن سرطان البروستات في وقت أبكر من الكشف في حال أُصيب الرجل بمرض عرضي, مقابل قيود اختبار PSA.

أورام الخصية

تُعدّ أورام الخصية غير شائعة، بمُعدَّل انتشار 5 حالات لكل 100000 من السُّكان. تحدث بشكل رئيسي عند الشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و 40 عاماً. تُفرِز غالباً ألفا فيتو بروتين (AFP) و مُوجّهة الغدد التَّناسلية المُشيمائية البشرية (β-hCG)، وهي واسمات كيميائية حيوية مفيدة للتَّشخيص والإنذار معاً. يُمثّل الورم المنوي (Seminoma) والورم العجائبي

(teratoma) 85٪ من جميع أورام الخصية. تُعدّ أورام خلايا لايدغ أقل شيوعاً.

تنشأ الأورام المنوية من الأنابيب المنوية وتمثل خباثة منخفضة الدَّرجة نسبياً. يمكن أن تحدث النَّقائل من خلال الانتشار اللمفاوي، وتصيب الرِّئتين عادةً.

تنشأ الأورام العجائبية من الخلايا المُنتشة البدئية وتميل إلى الحدوث في سن أصغر من الأورام المنويّة. قد تحتوي على غضاريف وعظام وعضلات وشحم وأنسجة أخرى، وتصنف حسب درجة التَّمايز. تكون الأورام المُتمايزة بشكل جيد أقل عدوانية. في الطَّرف الآخر، يكون الورم العجائبي الأرومي الغاذي (trophoblastic teratoma) خبيثاً للغاية. يحدث الورم العجائبي والورم المنوي أحياناً معاً.

تكون أورام خلايا لايدغ عادةً صغيرة وسليمة ولكنَّها تفرز هرمون الإستروجين ممَّا يؤدي إلى حدوث التَّثدي (gynaecomastia).

التَّظاهرات السَّريرية والاستقصاءات Clinical features and investigations

إنَّ التَّظاهر الشَّائع هو اكتشاف كتلة غير مؤلمة في الخصية صدفةً، على الرغم من أنَّ بعض المرضى يشكون من آلام في الخصية.

يجب تصوير جميع الكتل المشبوهة في الصَّفن بالموجات فوق الصوتية. ترتفع مستويات الـ AFP و β-hCG في المصل في حالة المرض الواسع الامتداد. قد يرتفع مستوى الإستراديول مما يؤدي إلى تثبيط LH و FSH وهرمون التستوستيرون. يعتمد التَّصنيف المرحلي الدَّقيق على التصوير الطَّبقي المحوري للرئتين والكبد والمنطقة خلف البريتوان.

التَّدبير والإنذار Management and prognosis

العلاج الأساسي هو استئصال الخصيتين الجراحي. يعتمد العلاج التَّالي على النَّوع والمرحلة النَّسيجية للورم. يُعدّ العلاج الشُّعاعي العلاج المُختار لورم منوي في مرحلة باكرة. يمكن تدبير الورم العجائبي المحدود في الخصيتين بشكل محافظ، ولكن يتمّ علاج السرطانات الأكثر تقدُّماً بالعلاج الكيميائي، ويكون عادةً مزيجاً من البليومايسين (bleomycin) والإيتوبوسيد(etoposide) والسيسبلاتين (cisplatin). تتم المتابعة عن طريق CT وتقييم AFP و β-hCG. يتمّ الآن إجراء تجريف العقد اللمفاوية خلف البريتوان للكتل العُقدية المُتبقية أو المتكرِّرة فقط.

إنَّ معدل البُقيا لمدة 5 سنوات للمرضى الذين يعانون من الورم المنوي هو 90–95٪. وبالنسبة للورم العجائبي، يتراوح معدل البُقيا لمدة 5 سنوات بين 60٪ و 95٪ وذلك اعتماداً على نوع الورم ومرحلته وحجمه.

اضطراب الانتصاب

يتم عرض أسباب فشل الانتصاب في **الإطار 15.58**. تُعدّ الأسباب الوعائية، والاعتلال العصبي، والأسباب النَّفسية هي الأكثر شيوعاً. يُعدّ استبعاد أمراض القلب والأوعية الدموية غير المعروفة سابقاً أمراً مهماً عند الرجال الذين يعانون من اضطراب الانتصاب. إن الأسباب الغدية غير شائعة نسبياً باستثناء الدَّاء السكري وتتميَّز بفقدان الرغبة الجنسية بالإضافة لاضطراب الانتصاب. يحدث اضطراب الانتصاب وانخفاض الرَّغبة الجنسية في أكثر من 50٪ من الرجال المصابين بالدَّاء الكلوي المزمن (CKD) المُتقدِّم أو الذين يخضعون لغسيل الكِلَى، وهي مشكلة لا يتم تشخيصها بشكل ملحوظ. إنَّه من المهم مناقشة الأمور بصراحة مع المريض، وتحديد ما إذا كان هناك تظاهرات مرتبطة بقصور الأقناد (hypogonadism)

15.58 أسباب اضطراب الانتصاب

مع انخفاض الرغبة الجنسية

- قصور الأقناد
- الاكتئاب

مع رغبة جنسية سليمة

- مشاكل نفسية بما في ذلك القلق
- قصور الأوعية الدموية (تصلُّب الشرايين)
- أسباب الاعتلال العصبي (الدَّاء السكري، والإفراط في تناول الكحول، والتَّصلب المُتعدِّد)
- الأدوية (حاصرات بيتا، والمُدرَّات الثيازيدية)

وما إذا كان الانتصاب يحدث في أي وقت آخر. إذا كان المريض يحدث لديه الانتصاب عند الاستيقاظ، فإنَّ الأسباب الوعائية والاعتلال العصبي أقلّ احتمالاً بكثير ويجب الاشتباه في السَّبب النَّفسي.

الاستقصاءات Investigations

يجب أخذ الدم من أجل سكر الغلوكوز والشحوم واختبارات وظائف الغدة الدَّرقية والبرولاكتين والتستوستيرون و LH و FSH. يتوفر عدد من الاختبارات الإضافية ولكن يتم استخدامها بشكل نادر لأنها لا تؤثر عادةً على التَّدبير. وتشمل هذه الاختبارات مراقبة الانتباج اللَّيلي (باستخدام مقياس حجمي يوضع حول جسم القضيب طوال الليل) لتحديد ما إذا كانت التَّروية الدموية ووظيفة الأعصاب كافية للسَّماح بحدوث انتصاب أثناء النوم؛ والحقن داخل الجسم الكهفي للبروستاغلاندين E1 لاختبار كفاية التَّروية الدموية؛ والتَّصوير الوعائي للشريان الاستحيائي الباطن؛ واختبارات النَّقل العصبي الحسي الذَّاتي والمحيطي.

التَّدبير Management

يكون علاج الخط الأول عادةً باستخدام مُثبّطات خميرة فوسفو دي استراز من النَّمط 5 عن طريق الفم، مثل السيلدينافيل التي ترفع مستويات الغوانوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cGMP) في الخلايا العضلية الملساء الوعائية في الجسم الكهفي، مما يتسبَّب في توسُّع الأوعية وانتصاب القضيب. يُمنَع تناول هذه الأدوية بالمشاركة مع أكسيد النيتريك، مثل ثلاثي نترات الغليسرين، بسبب خطر انخفاض ضغط الدم الشَّديد. تشمل العلاجات الأخرى للعنانة الحقن الذاتي داخل الجسم الكهفي أو إعطاء البروستاغلاندين E1 عبر الإحليل؛ وأجهزة الشَّفط (vacuum devices) التي تُحقّق الانتصاب بواسطة عُصابَة حول قاعدة القضيب؛ وزرع البدائل الصُّنعيَّة، إما من دعامة ثابتة أو مستودع قابل للنفخ. قد يكون العلاج النفسي الذي يشمل المريض والشريك الجنسي مفيداً للمشاكل النفسية. يَصعُب علاج اضطراب الانتصاب المُرافق للاعتلال العصبي المحيطي والأمراض الوعائية. إذا تمَّ الكشف عن قصور الأقناد، فيجب تدبيره كما هو موضح في.

مزيد من المعلومات

مواقع الكترونية للاستزادة

edren.org Renal Unit, Royal Infirmary of Edinburgh; information about individual diseases, protocols for immediate in-hospital management and more.
edrep.org/resources Educational resources.
nephron.com The links under ‘Physicians’ include useful urology pages, eGFR and other calculators, and other resources.
renal.org/ckd UK Renal Association; current UK guidelines on the detection, referral and management of CKD.
renalfellow.blogspot.co.uk/Educational blog written by renal trainees for trainees.

uroweb.org/guidelines European Association of Urology guidelines; current European guidelines on the management of all common urological conditions.

16

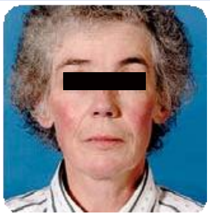
DE Newby
NR Grubb

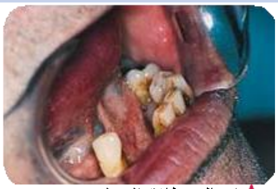
طِبُّ القلب

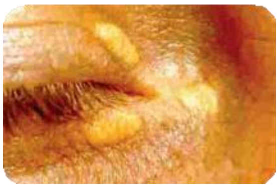
الفحص السريري للجهاز القلبي الوعائي 724
التشريح الوظيفي و فيزيولوجيا القلب 727
تشريح القلب 727
فيزيولوجيا القلب 730
الاستقصاءات في أمراض القلب والأوعية 734
تخطيط القلب الكهربائي 734
الواسمات الكيميائية الحيوية القلبية (الخمائر القلبية) 738
صورة الصدر البسيطة 738
إيكو القلب 739
التصوير الطبقي المحوري 742
التصوير بالرنين المغناطيسي 742
القثطرة القلبية 743
الفيزيولوجيا الكهربائية للقلب 744
التصوير بالنَّظائر المُشعَّة 744
الشكايات المُحضِرة للمريض في أمراض القلب والأوعية 745
الألم الصدري على الجهد 745
الألم الصدري الشَّديد طويل الأمد 746
ضيق التنفس 746
الغُشيّ 746
الخفقان 747
توقُّف القلب 748
قصور القلب 756
اللانظميَّات القلبية 768
مبادئ تدبير اللانظميات القلبية 788
الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي 789
العلاجات غير الصيدلانية 795
الداء الإكليلي (التاجي) 799
الخناق الصدري (الذبحة الصدرية) 805
المتلازمة الإكليلية الحادة 815
الجراحة غير القلبية للمرضى القلبيين 831
أمراض الشرايين المحيطية 831
أمراض الأبهر 837
أم الدم الأبهرية 837
التسلخ الأبهري 839
التهاب الشريان الأبهر 843
متلازمة مارفان 843
تضيق برزخ الأبهر 844
ارتفاع ضغط الدم 844
أمراض الصمامات القلبية 856
الداء القلبي الرئوي 857
داء الصمام التاجي 861
داء الصمام الأبهري 868
داء الصمام ثلاثي الشرف 875
داء الصمام الرئوي 876
الصمامات البديلة (التعويضية) 877
أمراض القلب الخلقية 885
أمراض العضلة القلبية 897
التهاب العضلة القلبية 897
اعتلال العضلة القلبية 898
الأورام القلبية 904
أمراض التامور 904
للمزيد من المعلومات 908

الفحص السريري للجهاز القلبي الوعائي

6 الوجه والفم والعينين
- شحوب
- زرقة مركزية
- نخور سنية
- قعر العين (اعتلال الشبكية)
- فرط شحميات الدم وأمراض الدرق


▲لويحة صفراء


▲إهمال نظافة الفم لدى مريض مصاب بالتهاب شغاف القلب الخمجي


▲ احمرار (بيغ) وجني

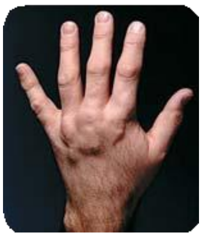
7 الناحية أمام القلب (البَرْك)
- التأمل ومعاينة هذه المنطقة
- جس المنطقة (انظر للمقابل)

8 الإصغاء
(انظر للمقابل)

9 الظهر
خراخر رئوية و ذمة عَجُزيّة

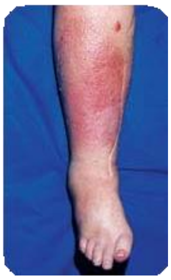
10 البطن
- ضخامة كبدية – حبن
- أم دم أبهرية – نفخات

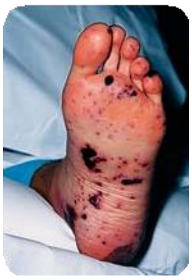
11 الصفرومات الوترية



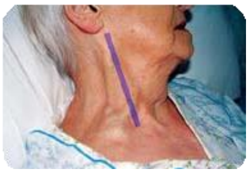
12 النبض الفخذي
- افتراق النبض الكعبري/ الفخذي
- نفخات

13 القدمين
- نبضان محيطي – وذمات


▲وذمات محيطية لدى مريض مصاب بقصور قلب احتقاني


▲التهاب أوعية لدى مريض مصاب بالتهاب شغاف القلب الخمجي

5 النبض الوريدي الوداجي
- ارتفاع الموجة – شكل الموجة
- (انظر للمقابل)


▲النبض الوريدي الوداجي

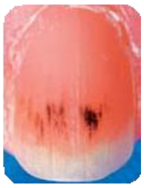
4 النبض السباتي
- حجم النبض – شكل النبض
- نفخات – (انظر للمقابل)

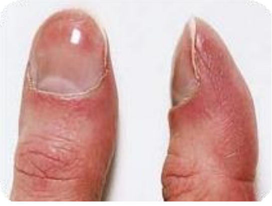
3 ضغط الدم

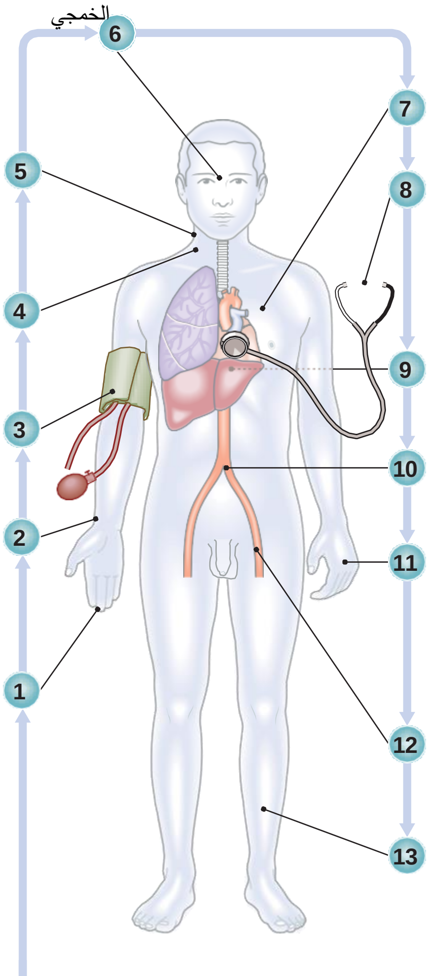
2 النبض الكعبري
سرعة النبض

النظم

1 اليدين
تبقرط أصابع , نزوف شظوية وعلامات أخرى على التهاب شغاف القلب الخمجي


▲نزوف شظوية


▲ زرقة وتبقرط أصابع لدى مريض يعاني من مرض قلب خلقي مُزرِق معقد



المراقبة

الأعراض والحالة العامة:
- ضيق التنفس – الشِّدَّة وما إلى ذلك.

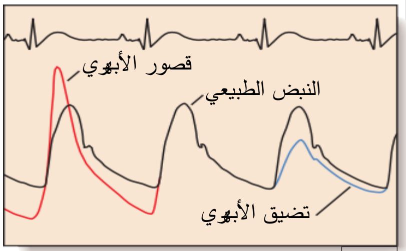
الهيئة الخارجية (مظهر الجسم):
- كتلة الجسم (بدانة ، دنف)
- متلازمة مارفان ومتلازمات أخرى

التروية النسيجية:
- درجة حرارة الجلد – التعرق
- الصَّادر البولي

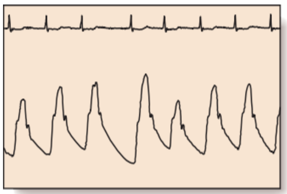
تم إدراج (النزف الشظوي ، النبض الوريدي الوداجي ، الطفح الوجني ،الصفرومات الوترية) من Newby D، Grubb N.Cardiology : نص ملون مصور . إدنبرة: تشرشل ليفينغستون, Elsevier Ltd؛ 2005.

4 فحص النبض الشرياني

- تُحدَّد طبيعة النبض من خلال حجم الضربة والمطاوعة الشريانية والتقييم الأفضل لها يكون عن طريق جس شريان رئيسي مثل الشريان السباتي أو العضدي.
- ينتج عادةً عن قصور الأبهري Aortic regurgitation وفقر الدم والإنتان والأسباب الأخرى لازدياد حجم الضربة القلبية نبض يدعى بالنبض القافز والذي يتميز بسعة عالية وضغط نبضي واسع (اللوحة أ).
- يعيق تضيق الأبهري Aortic stenosis إفراغ البطين. وفي حال كان التضيق شديداً فإنه يسبب نبضاً بطيء الارتفاع وضعيفاً ومتأخراً (اللوحة أ).
- يُنتِج النظم الجيبي نبضاً منتظماً في الزمن والشِّدة. قد تسبب اللانظميات عدم انتظام ضربات القلب. يُنتِج الرجفان الأذيني نبضاً غير منتظم في الزمن والحجم (اللوحة ب).



أ



ب

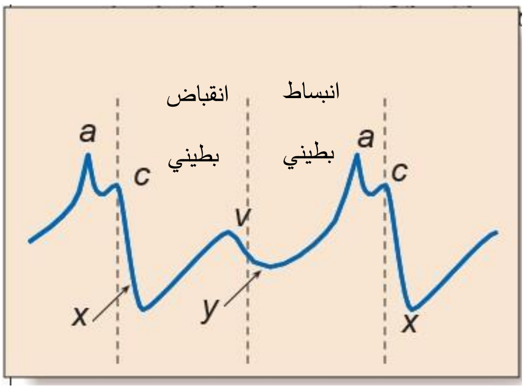
التمييز بين النبض الوريدي الوداجي والشرياني في العنق

- يحتوي النبض الوريدي الوداجي ذروتين في كل دورة قلبية, بينما النبض الشرياني له ذروة وحيدة.
- تتأثر ذروة النبضان الوريدي الوداجي بالتنفس (تنخفض الذروة بالشهيق) , كما تتأثر بوضعية الجسم.
- يسبب انضغاط البطن ارتفاع ذروة النبضان الوريدي الوداجي .
- لا يمكن جس النبض الوريدي الوداجي بسهولة, ويمكن أن يختفي النبض بالضغط الخفيف على الوريد .

5 فحص النبض الوريدي الوداجي

يكون الوريد الوداجي الباطن متمادياً ومستمراً مع الوريد الأجوف العلوي ومن ثم مع الأذينة اليمنى, لذلك فإن ذروة نبضان الوريد الوداجي تعكس الضغط داخل الأذينة اليمنى. نلاحظ النبض الوريدي الوداجي عيانياً على طول خط العضلة القترائية وذلك عندما يكون المريض مستلقياً بزاوية 45 درجة , ورأسه مستند ومستدير إلى اليسار(انظر للمقابل). في الحالة الطبيعية يكون النبض الوريدي الوداجي عادةً مرئياً فوق الترقوة.

- تتحدد ذروة النبضان الوريدي الوداجي بضغط الأذينة اليمنى , ولذلك ترتفع في حالة قصور القلب الأيمن, وتنخفض عند نقص حجم الدم الجائل.
- في حال عدم التمكن من رؤية نبضان الوريد الوداجي بسهولة , فمن الممكن تطبيق ضغط ثابت على البطن للكشف عنه.
- في النظم الجيبي, لدينا ذروتان وريديتان يُعبَّر عنهما بالموجة a والموجة v , حيث تتوافقان مع الانقباض الأذيني والبطيني على التوالي.
- يعكس الانحدار X الاسترخاء الأذيني والإزاحة القمية لحلقة الصمام مثلث الشرف (تنخفض حلقة الصمام باتجاه قمة القلب). بينما يعكس الانحدار Y الإفراغ الأذيني الباكر أثناء الانبساط. هذه العلامات غير واضحة.
- ينتج عن قصور مثلث الشرف موجة V كبيرة والتي تتزامن مع الانقباض البطيني.



7 جس الناحية أمام القلب (البَرْك)

الآلية

ضع أطراف الأصابع على قمة القلب (1) لتقييم التوضع والخصائص. و ضع كعب اليد على الحافة اليسرى للقص (2) لتقييم وجود رفعة جانب القص. ثم قيم الهرير في كافة المناطق بما فيها المناطق الأبهرية و الرئوية (3). تكون الوضعية الطبيعية لقمة القلب في المسافة الوربية الخامسة أو السادسة على خط منتصف الترقوة.

شذوذات شائعة في صدمة القمة

فرط حمل حجمي على البطين الأيسر؛ كما في قصور التاجي أو الأبهري: حيث يحصل انزياح بموضع صدمة القمة ودفع.

فرط حمل ضغطي على البطين الأيسر؛ كما في تضيق الأبهري وارتفاع الضغط الشرياني: حيث تصبح صدمة القمة غير مترابطة discrete ويحصل رفعة جانب القص.

خلل حركية؛ كما في أمهات دم البطين الأيسر: حيث يحصل انزياح بموضع صدمة القمة وتكون غير متناسقة.

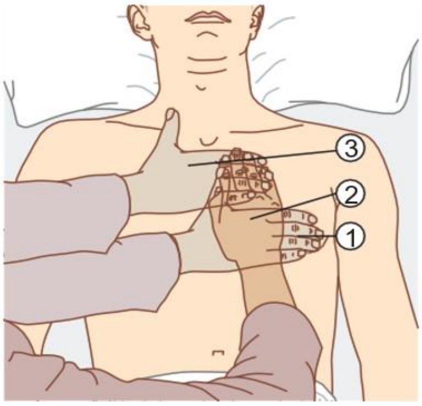
شذوذات أخرى

S1 مجسوس (نقر ضربة القمة كما في تضيق التاجي).

P2 مجسوس (ارتفاع توتر رئوي شديد).

رفعة على الجانب الأيسر للقص يمكن الشعور بها بكعب اليد (كما في ضخامة البطين الأيمن)

هرير مجسوس (كما في تضيق الأبهري).



8

الإصغاء القلبي

- استخدم حجاب السماعة لفحص قمة القلب و الحافة اليسرى السفلية للقص (بؤرة مثلث الشرف) والحافة اليسرى العلوية للقص(البؤرة الرئوية) والحافة اليمنى العلوية للقص(البؤرة الأبهرية).
- استخدم قمع السماعة لفحص الأصوات منخفضة اللحن لا سيما عند قمة القلب في حال وجود نفخة منتصف الانبساط نتيجة تضيق التاجي.

حدد زمن الأصوات والنفخات من خلال تحسس النبض السباتي. فالصوت القلبي الأول (s1) يسبق الضربة النبضية و الصوت القلبي الثاني (s2) لا يتماشى مع هذه الضربة. وفي حال كان الصوت القلبي الثالث(s3) موجوداً فإنه يتبع مباشرة (s2) والصوت القلبي الرابع (s4) يسبق (s1). وتكون النفخات الانقباضية متزامنة مع النبض.

- استمع لانتشار النفخات الانقباضية فوق قاعدة العنق كما في (تضيق الأبهري) وإلى الإبط كما في (قصور التاجي).
- أصغ فوق الحافة اليسرى للقص, والمريض بوضعية جلوس ومنحنٍ للأمام كما في (قصور الأبهري) ثم إلى قمة القلب والمريض مضطجع على جانبه الأيسر كما في (تضيق التاجي).

تعتبر أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الأكثر شيوعاً لوفاة البالغين في العالم الغربي. في المملكة المتحدة، ثلث الرجال و ربع النساء يموتون نتيجة لأمراض نقص التروية القلبية. في كثير من البلدان المتقدمة، كان هنالك تراجع في حالات الإصابة بأمراض نقص التروية القلبية على مدى العقدين أو الثلاثة عقود الماضية، لكنها أخذت بالارتفاع في أوروبا الشرقية وآسيا. ستصبح قريباً أمراض القلب والأوعية الدموية السبب الرئيسي للوفاة في جميع القارات. يمكن أن تكون الاستراتيجيات المتبعة لعلاج أمراض القلب والوقاية منها ذات فعالية عالية وتخضع لتقييم صارم. قاعدة الأدلة المُتوفّرة لعلاج أمراض القلب والأوعية الدموية أقوى من أي مجموعة مرضية أخرى تقريباً.

تعتبر أمراض القلب الصمامية شائعة لكن تتباين مسبباتها في أجزاء مختلفة من العالم. في شبه القارة الهندية وفي إفريقيا غالباً ما يكون المسبب هو الحمى الرثوية، بينما يعتبر تكلس الصمام الأبهري المشكلة الأكثر شيوعاً في الدول المتقدمة.

إن المعرفة الفورية بتطور المرض القلبي مرتبطة بعاملين رئيسيين. أولاً، غالباً ما يكون المرض كامناً؛ فعند الإصابة بآفات الشريان التاجي يمكن أن يصل المرض إلى مرحلة متقدمة قبل أن يلاحظ المريض أي أعراض. ثانياً، إن تنوع الأعراض التي تُعزى إلى أمراض القلب محدود، لذلك قد تظهر الأمراض المختلفة في كثير من الأحيان بنفس الأعراض

التشريح الوظيفي و فيزيولوجيا القلب

تشريح القلب

يعمل القلب كمضختين متسلسلتين تشتركان في المكونات الميكانيكية والكهربائية المستقلة. يعمل القلب الأيمن على نقل الدم إلى الرئتين حيث تتم أكسجته، بينما يقوم القلب الأيسر بنقله إلى باقي أنحاء الجسم (الشكل 16.1). تعتبر الأذينات بنى رقيقة الجدران تعمل كمضخات أولية للدم إلى البطينات والتي بدورها توفر معظم الطاقة اللازمة للحفاظ على الدوران الدموي. تقع الأذينات في الخلف داخل المنصف حيث يتوضع الأذين الأيسر (LA) أمام المريء و الأبهر النازل. يتلقى الأذين الأيمن(RA) الدم من الوريد الأجوف العلوي و الوريد الأجوف السفلي و الجيوب الإكليلية. يتلقى الأذين الأيسر الدم من الأوردة الرئوية الأربعة، اثنان من كل من الرئتين اليمنى و اليسرى. تعتبر البطينات بنى ثخينة الجدران، تكيَّفت لضخ الدم عبر الأوعية الدموية الكبيرة تحت ضغط مطبق. يتم الفصل بين الأذينات والبطينات بواسطة الحلقة الليفية، التي تشكل الهيكل للصمامات الأذينية البطينية (AV) و تعزل الأذينات كهربائياً عن البطينات. تبلغ ثخانة البطين الأيمن (RV) حوالي 2–3 مم وهو مثلثي الشكل. يمتد من الحلقة الليفية إلى القرب من قمة القلب و يتوضع في الأمام و إلى الأيمن من البطين الأيسر (LV). السطح الأمامي العلوي للبطين الأيمن مدور ومحدب، وله امتداد خلفي يحدُّه الحاجز بين البطينين، والذي

يشكل بروزاً في الحجرة البطينية. امتداده العلوي مخروطي الشكل، ويقوم بتشكيل المخروط الشرياني the conu (arteriosus) أو ما يسمى مخرج البطين، والذي ينشأ منه الشريان الرئوي. إن البطين الأيسر أكثر مخروطية في الشكل و يبدو في المقطع العرضي دائري تقريباً. يمتد من الأذين الأيسر إلى قمة القلب. عادة ما تكون ثخانة الطبقة العضلية للبطين الأيسر حوالي 10 ملم وذلك بسبب أنه يضخ الدم تحت ضغط أعلى مما هو عليه في البطين الأيمن.

يحتل القلب عادةً أقل من50٪ من القطر عبر الصدر في المستوى الأمامي، وذلك كما يظهر في صورة الصدر البسيطة. يتشكل ظلّ القلب على يسار المريض بواسطة قوس الأبهر والجذع الرئوي ولاحقة الأذينة اليسرى والبطين الأيسر. أما على يمين المريض، فيتشكل ظلّ القلب بواسطة البطين الأيمن والوريد الأجوف العلوي والسفلي، والحافة السفلية اليمنى التي يشكلها البطين الأيمن **(الشكل 16.2)**. قد يتغير ظلّ القلب في الحالات المرضية أو تشوهات القلب الخلقية, وذلك نتيجة لتضخم القلب أو توسُّعه.

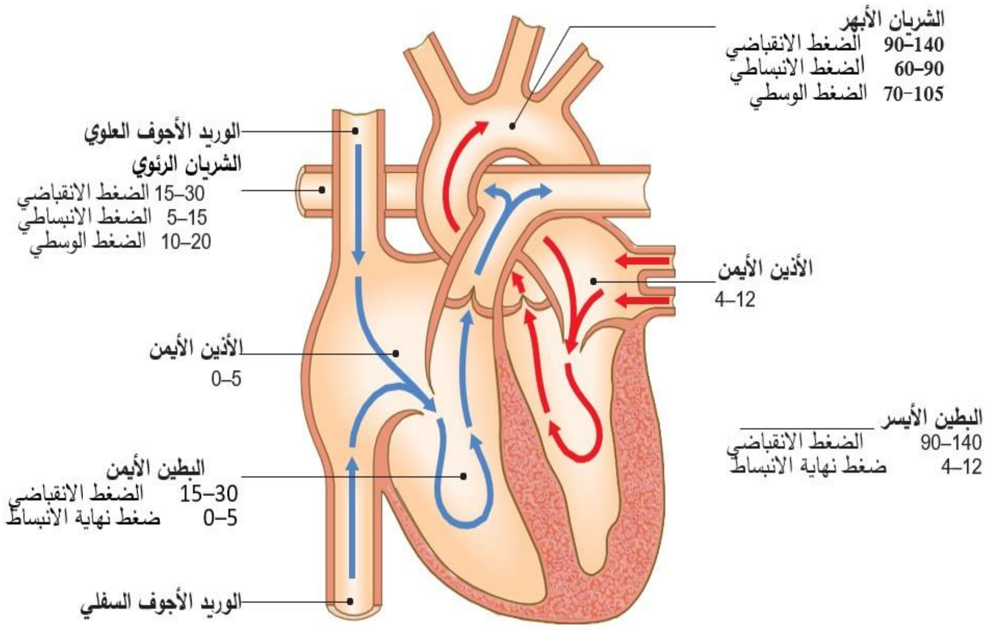
الدوران الإكليلي (Coronary circulation)

ينشأ الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر و الشريان الإكليلي الأيمن من الجيوب الإكليلية اليسرى واليمنى من جذر الأبهر بعيداً عن الصمام الأبهري **(الشكل 16.3)**. ينقسم الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر بعد حوالي 2.5 سم من منشئه إلى الشريان النازل الأمامي الأيسر(LAD) والذي يسير في الثلم بين البطينين الأمامي, وإلى الشريان المنعكس الأيسر(CX) الذي يسير خلفياً في الثلم الأذيني البطيني.

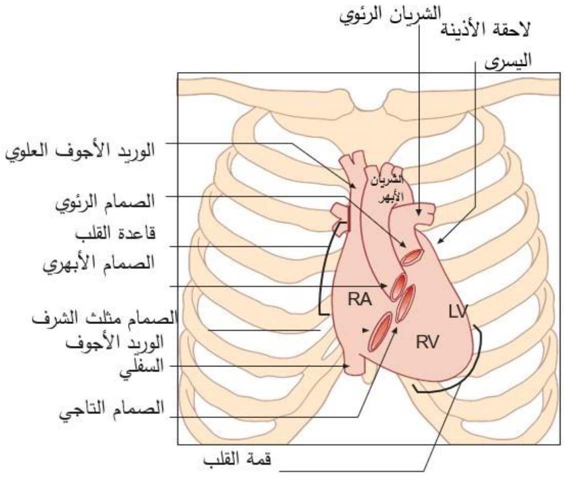
يعطي الشريان النازل الأمامي الأيسر(LAD) فروعاً لتروية الجزء الأمامي من الحاجز بين البطينين (الثُّقَب الحاجزية) والجدران الأمامية والجانبية والقمية من البطين الأيسر. يعطي الشريان المنعكس الأيسر(CX) الفروع الهامشية التي تروي الأجزاء الجانبية والخلفية والسفلية من البطين الأيسر. يسير الشريان الإكليلي الأيمن(RCA) في الثلم الأذيني البطيني الأيمن معطياً فروعاً تروي الأذين الأيمن و البطين الأيمن و الجوانب السفلية الخلفية للبطين الأيسر. يسير الشريان النازل الخلفي في الثلم بين البطينين الخلفي و يروي القسم السفلي من الحاجز بين البطينين. يعدّ هذا الوعاء الدموي فرعاً من الشريان الإكليلي الأيمن(RCA) في حوالي 90٪ من البشر (النظام الأيمن سائد) و يتم توفيره بواسطة الشريان المنعكس الأيسر(CX) في الباقي (النظام الأيسر سائد). يختلف التشريح الإكليلي بشكل كبير من شخص لآخر, و يوجد هناك العديد من التبدلات الطبيعية.

يقوم الشريان الإكليلي الأيمن(RCA) بتروية العقدة الجيبية الأذينية (SA-N) في حوالي 60 ٪ من الأفراد والعقدة الأذينية البطينية في حوالي 90٪ منهم. لذلك غالباً ما يؤدي الانسداد القريب لـ (RCA) إلى بطء قلب جيبي وقد يسبب أيضاً حصار العقدة الأذينية البطينية. يؤدي الانسداد المفاجئ لـ (RCA) نتيجة الخُثار الإكليلي إلى احتشاء الجزء السفلي من البطين الأيسر وغالباً احتشاء البطين الأيمن. يسبب الانسداد المفاجئ لـ (LAD) أو (CX) احتشاء في المنطقة المقابلة من البطين الأيسر، وغالباً ما يكون انسداد الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر قاتلاً.

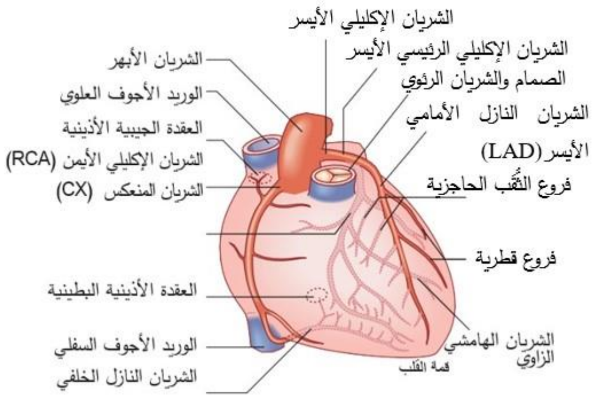
يتبع الجهاز الوريدي الشرايين الإكليلية ولكن يتم التصريف الوريدي في الجيب الإكليلي الموجود في الثلم الأذيني البطيني، ومن ثم إلى الأذين الأيمن. يصب نظام لمفاوي واسع النطاق في الأوعية التي تسير مع الأوعية الإكليلية ومن ثم إلى القناة الصدرية.


الشريان الأبهر
الضغط الانقباضي 90–140
الضغط الانبساطي 60–90
الضغط الوسطي 70–105
الوريد الأجوف العلوي
الشريان الرئوي
15–30 الضغط الانقباضي
5–15 الضغط الانبساطي
10–20 الضغط الوسطي
الأذين الأيمن
4–12
الأذين الأيمن
0–5
البطين الأيسر
الضغط الانقباضي 90–140
ضغط نهاية الانبساط 4–12
البطين الأيمن
الضغط الانقباضي 15–30
ضغط نهاية الانبساط 0–5
الوريد الأجوف السفلي

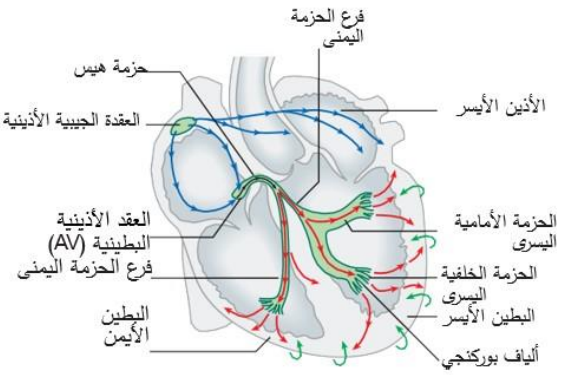
الشكل (16.1) اتجاه تدفُّق الدم عبر القلب. تُظهِر الأسهم الزرقاء انتقال الدم غير المؤكسج عبر القلب الأيمن إلى الرئتين. تُظهِر الأسهم الحمراء انتقال الدم المؤكسج من الرئتين إلى الدوران الجهازي. تَظهَر الضغوط الطبيعية لكل حجرة قلبية بوحدة ملمتر زئبقي (mmHg).


الشريان الرئوي
لاحقة الأذينة اليسرى
الوريد الأجوف العلوي
الشريان الأبهر
الصمام الرئوي
قاعدة القلب
الصمام الأبهري
RA
LV
RV
الصمام مثلث الشرف
الوريد الأجوف السفلي
الصمام التاجي
قمة القلب

الشكل (16.2) **التشريح السطحي للقلب**. يُظهِر الشكل موقع الحجرات القلبية الكبرى والصمامات القلبية.(LV= البطين الأيسر؛ RA= الأذين الأيمن؛ RV= البطين الأيمن)


الشريان الإكليلي الأيسر
الشريان الإكليلي الرئيسي الأيسر
الصمام والشريان الرئوي
الشريان النازل الأمامي الأيسر (LAD)
فروع الثُّقب الحاجزية
فروع قطرية
الشريان الهامشي الزاوي
قمة القلب
الشريان الأبهر
الوريد الأجوف العلوي
العقدة الجيبية الأذينية
الشريان الإكليلي الأيمن (RCA)
الشريان المنعكس (CX)
العقدة الأذينية البطينية
الوريد الأجوف السفلي
الشريان النازل الخلفي

الشكل (16.3) **الشرايين الإكليلية**: منظر أمامي.


فرع الحزمة اليمنى
حزمة هيس
العقدة الجيبية الأذينية
الأذين الأيسر
العقد الأذينية البطينية (AV)
فرع الحزمة اليمنى
الحزمة الأمامية اليسرى
الحزمة الخلفية اليسرى
البطين الأيسر
البطين الأيمن
ألياف بوركنجي

الشكل (16.4) **الجهاز الناقل للقلب**. يبدأ زوال الاستقطاب في العقدة الجيبية الأذينية وينتشر عبر الأذينات (الأسهم الزرقاء)، ومن ثم عبر العقدة الأذينية البطينية (الأسهم السوداء). ثم ينتشر زوال الاستقطاب عبر حزمة هيس وفروع الحزمة حتى يصل إلى العضلة البطينية (الأسهم الحمراء). ينتشر عود الاستقطاب من النُّخَاب (التامور) إلى شغاف القلب (الأسهم الخضراء).

الجهاز الناقل للقلب Conduction system

تقع العقدة الجيبية الأذينية (SA-N) عند ملتقى الوريد الأجوف العلوي والأذين الأيمن **(الشكل 16.4)**. وهي تتألف من خلايا أذينية متخصصة تزيل الاستقطاب بمعدل يتأثر بالجهاز العصبي الذاتي وتحرير الكاتيكولامينات. خلال النظم (الجيبي) الطبيعي، تنتشر موجة زوال الاستقطاب هذه عبر الأذينات من خلال أشرطة الخلايا العضلية الأذينية. تشكل الحلقة الليفية حاجز توصيل يمنع النقل الكهربائي بين الأذينات والبطينات، والمسار الوحيد عبر هذا الحاجز هو العقدة الأذينية البطينية (AV-N). يشكل هذا الهيكل خط وسطي يمتد من الجانب الأيمن للحاجز بين الأذينين، مخترقاً الحلقة الليفية أمامياً. تنقل العقدة الأذينية البطينية موجة زوال الاستقطاب ببطء نسبياً ، وينتج عن ذلك تأخير زمني ضروري بين الانقباض الأذيني والبطيني. يتكون نظام هيس– بوركنجي من حزمة هيس التي تمتد من العقدة الأذينية البطينية إلى الحاجز بين البطينين، ومن الحزم اليمنى واليسرى التي تمر على طول الحاجز البطيني وتجتاز البطينين المعنيَّين، والحزم الأمامية والخلفية لفرع الحزمة الأيسر، وألياف بوركنجي الأصغر التي تتفرع خلال الطبقة العضلية للبطين. تعمل أنسجة نظام هيس– بوركنجي بسرعة كبيرة وتسمح بإزالة الاستقطاب شبه المتزامن لعضلة القلب البطينية بأكملها.

تعصيب القلب Nerve supply of the heart

يتم تعصيب القلب بكل من الألياف العصبية الودية ونظيرة الودية. تقوم الأعصاب أدرينالية الفعل المشتقة من السلسلة الودية الرقبية بتعصيب الألياف العضلية في الأذينات والبطينات وجهاز النقل الكهربائي للقلب. ينتج عن تفعيل مستقبلات بيتا-1 الأدرينالية في القلب تأثيرات إيجابية على التقلص العضلي وسرعة القلب، بينما يسبب تفعيل مستقبلات بيتا-2 الأدرينالية في العضلات الملساء للأوعية الدموية توسعاً وعائياً. تصل الألياف نظيرة الودية قبل العقدة والألياف الحسية إلى القلب من خلال العصبين المبهمين. تقوم الأعصاب كولينية الفعل بتعصيب العُقَد الجيبية الأذينية والأذينية البطينية عبر المستقبلات المسكارينية (M2).

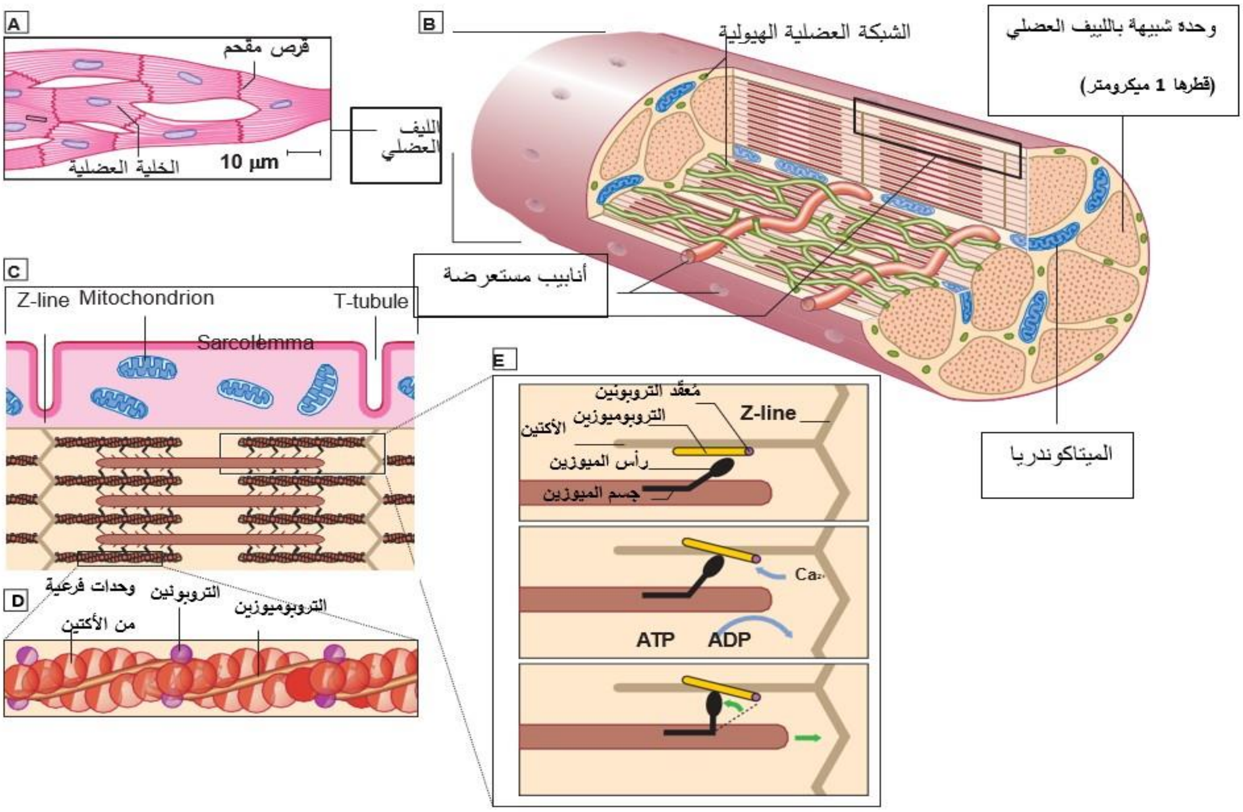
في حالة الراحة، تسيطر الفعالية المُثبِطة المبهمية و يكون معدل ضربات القلب بطيئاً. يسبب التحفيز الأدرينالي المرتبط مع ممارسة التمارين، والتوتر العاطفي، والحمى، وما إلى ذلك زيادة في معدل ضربات القلب. في الحالات المرضية، قد يتأثر تعصيب القلب. على سبيل المثال؛ في قصور القلب، قد يحصل تنظيم إيجابي (up-regulated) للجهاز الودي (زيادة فعالية)، وفي الداء السكري، قد تتأذى الأعصاب نفسها نتيجة الاعتلال العصبي الذاتي لذلك يكون هنالك اختلاف طفيف في معدل ضربات القلب.

فيزيولوجيا القلب

تقلص العضلة القلبية (Myocardial contraction)

يبلغ طول خلايا العضلة القلبية (الخلايا العضلية) حوالي 50- 100 ميكرومتر؛ تتفرع كل خلية وتتداخل مع الخلايا المجاورة. يسمح القرص المقحم بالنقل الكهربائي عبر الموصلات الفضوية، والنقل الميكانيكي عبر اللفافة الملتصقة إلى الخلايا المجاورة **(الشكل A16.5)**. إن الوحدة الأساسية للتقلص هي القسيم العضلي sarcomere (يبلغ طوله 2 ميكرومتر) ، والتي تتماشى مع تلك الموجودة في الليفات العضلية المجاورة، مما يعطي مظهراً مخططاً نتيجة وجود الخطوط Z **(الشكل 16.5 B و C)**. ترتبط خيوط الأكتين بزوايا قائمة مع الخطوط Z وتتداخل معها خيوط الميوزين الموازية لها و الأكثر ثخانةً. تحتوي مواضع الارتباط بين جزيئات الأكتين و الميوزين على أنزيم أدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز الليفي العضلي (ATPase)، الذي يحلمه الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) لتوفير الطاقة اللازمة للتقلص العضلي **(الشكل E16.5)**. تشكل سلسلتان من جزيئات الأكتين بنية حلزونية مع جزيء ثانٍ يدعى التروبوميوزين موجود في ميازيب حلزون الأكتين(أي بين سلسلتي الأكتين الملتفة)، ومركب جزيئي آخر يدعى التروبونين، مرتبط بكل جزيء سابع من الأكتين. **(الشكل D16.5)**. خلال طور الهضبة من كمون العمل، تدخل شوارد الكالسيوم إلى الخلية وتتحرك من الشبكة الساركوبلازمية (الشبكة العضلية الهيولية)

(the sarcoplasmic reticulum) . ترتبط بالتروبونين وبالتالي تسرع الانقباض عن طريق تقاصر القسيم العضلي من خلال تفاعل جزيئات الأكتين و الميوزين. يتم تنظيم قوة تقلص العضلة القلبية أو حالة التقلص العضلي بواسطة تدفق شوارد الكالسيوم عبر "قنوات الكالسيوم البطيئة". يتحدد حجم الضربة البطينية بمدى تقاصر القسيم العضلي. يكون التقاصر أعظمياً استجابةً لأدوية ذات تأثير قوي على التقلص العضلي أو ممارسة التمارين بشكل ملحوظ. ومع ذلك، فإن تضخم القلب الذي يظهر في قصور القلب يعود إلى انزلاق اللييفات العضلية (the myofibrils) والخلايا المجاورة بدلاً من تطاول القسيم العضلي.


A
قرص مقحم
الخلية العضلية
10 µm
الليف العضلي
B
الشبكة العضلية الهيولية
وحدة شبيهة بالليف العضلي
(قطرها 1 ميكرومتر)
أنابيب مستعرضة
الميتاكوندريا
C
Z-line
Mitochondrion
T-tubule
Sarcolemma
D
وحدات فرعية
من الأكتين
التروبونين
التروبوميوزين
E
مُعقَّد التروبونين
التروبوميوزين
الأكتين
Z-line
رأس الميوزين
جسم الميوزين
Ca
ATP
ADP

الشكل (16.5) رسم تخطيطي للخلايا العضلية وعملية التقلص داخل الليف العضلي (muscle fibre).

(A) ارتبطت الخلايا العضلية مع بعضها من خلال الأقراص المقحمة (intercalated discs). (B) داخل الخلايا العضلية، تتكون اللييفات العضلية من أنابيب طولية وعرضية تمتد من الشبكة الساركوبلازمية. (C) يُظهِر المقطع الواسع مخططاً لقسيم عضلي فردي مع خيوط ثخينة تتكون من الميوزين وخيوط رفيعة تتكون أساساً من الأكتين. (D) تتكون خيوط الأكتين من التروبونين والتروبوميوزين والوحدات الفرعية من الأكتين.(E) المراحل الثلاث للتقلص التي تؤدي إلى تقاصر القسيم العضلي. (1) يتم حجب الموقع الرابط في الأكتين بواسطة التروبوميوزين. (2) إطلاق شوارد الكالسيوم المعتمد على ATP، والتي ترتبط بالتروبونين، والذي بدوره يسحب التروبوميوزين. يصبح الموقع الرابط في الأكتين مكشوفاً. (3) إمالة زاوية الارتباط لرأس الميوزين (انتصاب رأس الميوزين)، مما يؤدي إلى تقاصر الليف العضلي. (ADP= أدينوزين ثنائي فوسفات؛ ATP= أدينوزين ثلاثي فوسفات).

تفرز خلايا العضلة القلبية ببتيدات لها تأثيرات خلطية على الجملة الوعائية والكليتين. الببتيد الأذيني المدرّ للصوديوم (ANP) هو عبارة عن ببتيد مكوَّن من 28 حمض أميني، والذي يتضمن حلقة من الأحماض الأمينية, يعمل كموسع وعائي، وبالتالي يقلل من ضغط الدم (BP)، ويعمل كمدر بولي عن طريق تعزيز الإفراز الكلوي للماء والصوديوم. يتم إطلاقه بواسطة الخلايا العضلية الأذينية استجابة للتَّمدُّد. إن الببتيد الدماغي المدر للصوديوم (BNP)، والذي تم التعرف عليه في الأصل في مُستخلَص من دماغ خنزيري، هو عبارة عن عديد ببتيد مكوَّن من 32 حمض أميني يتم إنتاجه بواسطة خلايا العضلة القلبية البطينية استجابة للتَّمدُّد، كما يحدث في قصور القلب. يمتلك خصائص مدرة للبول مثل (ANP). نيبريليزين (Neprilysin) هو عبارة عن إنزيم يوجد في الدوران الدموي يتم إنتاجه بواسطة الكلية والأنسجة الأخرى. يقوم بتحطيم (ANP) و(BNP) والبروتينات الأخرى، وبذلك يعمل كمقبض وعائي. يشكل هذا الإنزيم هدفاً علاجياً لدى مرضى قصور القلب.

الدوران الدموي Circulation

يتلقى الأذين الأيمن الدم غير المؤكسج من الوريد الأجوف العلوي والسفلي, ويقوم بإفراغه إلى البطين الأيمن، والذي يضخه بدوره إلى الشريان الرئوي. يمر الدم عبر الشريان الرئوي والسرير الوعائي الشعري السنخي، حيث تتم أكسجته، ثم يُصرَّف من خلال الأوردة الرئوية إلى الأذين الأيسر. بعد ذلك يمر الدم إلى البطين الأيسر الذي يضخه إلى الشريان الأبهر (انظر الشكل 16.1). أثناء الانقباض البطيني، ينغلق الصمَّام ثلاثي الشرف في القلب الأيمن والصمَّام التاجي في القلب الأيسر ويفتح الصمَّامان الرئوي والأبهري. في حالة الانبساط، ينغلق الصمَّامان الرئوي والأبهري، ويفتح الصمَّامان الأذينيَّان البطينيَّان. تشكل هذه الأحداث الأذينية والبطينية بالمجموع الدورة القلبية لملء وقذف الدم من ضربة قلبية للضربة التي تليها. يمر الدم من القلب عبر الشرايين المرنة الرئيسية الكبرى إلى الشرايين العضلية قبل مواجهة الأوعية ذات المقاومة، ويمر في النهاية إلى السرير الوعائي الشعري، حيث يتم تبادل العناصر الغذائية والأكسجين وفضلات الاستقلاب. تتكون الشرايين الرئيسية مثل الشريان الأبهر في الغالب من نسيج مرن مع القليل من الخلايا العضلية الملساء الوعائية و قد لا يوجد أي من هذه الخلايا العضلية الملساء. عندما يتم قذف الدم من القلب، يتوسع الشريان الأبهر المطاوع لاستيعاب حجم الدم قبل أن يقوم ارتداده المرن بالحفاظ على ضغط الدم والجريان الدموي بعد توقف انقباض القلب. هذا ما يُدعَى تأثير (Windkessel) والذي يمنع الارتفاع المفرط في ضغط الدم الانقباضي مع الحفاظ على ضغط الدم الانبساطي، وبالتالي يقوم بالتقليل من الحمل البعدي على القلب والحفاظ على التروية الإكليلية. يتم فقد هذه الفوائد مع تصلب الشرايين التدريجي، والذي يحدث مع الشيخوخة وأمراض الكلية المتقدمة. بعد المرور أسفل الشجرة الشريانية، تلعب الخلايا العضلية الملساء الوعائية دوراً أكبر بشكل تدريجي حتى يتم مواجهة الشرايين ذات المقاومة. على الرغم من مساهمة جميع الأوعية، فإن الأوعية ذات المقاومة (قطرها 50–200 ميكرومتر) توفر أكبر مساهمة في المقاومة الوعائية الجهازية, مع تغيُّرات طفيفة في نصف القطر لها تأثير ملحوظ على تدفق الدم؛ حيث تتناسب المقاومة الوعائية عكساً مع القوة الرابعة لنصف القطر (قانون بويزل) (Poiseuille's Law). يتم تنظيم عمل هذه الأوعية ذات المقاومة بإحكام بواسطة عوامل خلطية وعصبية وميكانيكية. يعمل الانقباض عصبي المنشأ عن طريق مستقبلات ألفا الأدرينالية على العضلات الملساء الوعائية، ويعمل التوسع عبر المستقبلات المسكارينية ومستقبلات بيتا-2 الأدرينالية. بالإضافة إلى ذلك، تؤثر المواد الفعالة وعائياً المُطلَقة موضعياً وجهازياً على عمل الجريان. تشمل المقبضات الوعائية؛ النورأدرينالين (النورإبينفرين) والأنجيوتنسين2 والإندوثيلين-1، بينما يعتبر الأدينوزين والبراديكنين والبروستاغلاندين وأكسيد النيتريك موسعات وعائية. ترتفع مقاومة جريان الدم مع زيادة اللزوجة والتي تتأثر بشكل رئيسي بالهيماتوكريت.

تتلقى الأوعية الدموية الإكليلية تعصيباً ودياً ونظير ودي. في حين أن تنبيه مستقبلات ألفا الأدرينالية يسبب تقبضاً وعائياً, وتنبيه مستقبلات بيتا-2 الأدرينالية يسبب توسعاً وعائياً، فإن التأثير المسيطر للتنبيه الودّي في الشرايين الإكليلية هو التوسع

الوعائي. يسبب التنبيه نظير الودي أيضاً توسعاً بسيطاً في الشرايين الإكليلية الطبيعية. بسبب هذه الآليات الاستتبابية التي تنظم التّوتُّر الوعائي، فإن التضيُّق في الشريان الإكليلي لا يحدُّ من التدفق الدموي حتى أثناء التمرين، حتى تقلّ مساحة المقطع العرضي للوعاء بنسبة 70٪ على الأقل.

البطانة الوعائية Endothelium

تلعب البطانة الوعائية دوراً حيوياً في التحكم بالاستتباب الوعائي. تقوم بتصنيع وإطلاق العديد من الوسائط الفعالة وعائياً والتي تسبب توسعاً وعائياً، تتضمن أكسيد النيتريك والبروستاسيكلين وعامل فرط الاستقطاب المشتق من البطانة, وأخرى تسبب تقبضاً وعائياً، تتضمن الإندوثيلين-1 والأنجيوتنسين2. يوجد توازن حيث يساهم إطلاق مثل هذه العوامل في الحفاظ على التوتر الوعائي وضغط الدم وتنظيمهما. قد يقوم تدمير البطانة الوعائية بتعطيل هذا التوازن, ويؤدي إلى خلل بوظيفة الأوعية الدموية, ونقص التروية النسيجية, وارتفاع ضغط الدم.

تمتلك البطانة تأثيراً كبيراً على الخطوات التنظيمية الرئيسية في استقدام الخلايا الالتهابية, وعلى تكوين وانحلال الخثرة. تُعبِّر البطانة بمجرد تنشيطها عن مستقبلات سطحية مثل سيليكتين-E، وجزيء الالتصاق بين الخلايا من النمط 1 (ICAM-1)، وجزيء التصاق الصفيحات الدموية بالخلايا البطانية من النمط 1 (PECAM-1)، والتي تتواسط تدحرج والتصاق وهجرة الكريات البيضاء الالتهابية إلى ما تحت البطانة (subintima). تقوم البطانة أيضاً بتخزين وإطلاق عامل فون ويلبراند البروتيني السكري المتعدد، والذي يعزز تكوين الخثرة عن طريق ربط الصفيحات الدموية الملتصقة بالأسطح المجردة، وخاصة في الأوعية الدموية الشريانية. بالمقابل، بمجرد تشكل الخثرة داخل الأوعية الدموية، يتم إطلاق منشط البلازمينوجين النسيجي بسرعة من مخزن ديناميكي داخل البطانة للحث على انحلال الفيبرين وانحلال الخثرة. تشارك هذه العمليات بشكل حاسم في تطور وتقدم التَّصلُّب العصيدي، وتعتبر وظيفة البطانة الوعائية وأذيتها عاملاً أساسياً في تطور المرض في العديد من حالات أمراض القلب والأوعية الدموية.

التنفس Respiration

يتغير النتاج القلبي وضغط الدم ومعدل النبض مع التنفس نتيجةً للتغيرات الحاصلة في تدفق الدم إلى القلب الأيمن والأيسر، كما هو ملخص في الإطار(16.1). أثناء الشهيق، يؤدي الانخفاض في الضغط داخل الصدر إلى زيادة عودة الدم الوريدي إلى الصدر والجانب الأيمن من القلب، مما يؤدي لزيادة النتاج القلبي من البطين الأيمن. يتم احتجاز كمية كبيرة من الدم في الرئتين، وذلك بسبب زيادة سعة السرير الوعائي الرئوي، مما يؤدي إلى انخفاض تدفق الدم إلى الجانب الأيسر من القلب. يؤدي هذا الأمر بدوره إلى انخفاض النتاج القلبي من البطين الأيسر وانخفاض طفيف في ضغط الدم. يحدث التسلسل المعاكس للأحداث أثناء الزفير؛ يوجد هناك انخفاض في العود الوريدي إلى القلب الأيمن مع انخفاض في نتاج البطين الأيمن، وارتفاع في العود الوريدي إلى الجانب الأيسر من القلب مع زيادة نتاج البطين الأيسر. نتيجة لهذه التغييرات، ينخفض ضغط الدم عادةً أثناء الشهيق لكنَّه يزداد أثناء الزفير. تتفاقم هذه التغيرات عند المرضى الذين يعانون من انسداد حاد في المجاري الهوائية نتيجةً للربو أو الداء الرئوي الانسدادي المزمن (COPD) مما يؤدي إلى حدوث النبض العجائبي(التناقضي)، الذي يَصِفُ انخفاضاً كبيراً في ضغط الدم أثناء الشهيق. بالإضافة إلى وجوده في انسداد المجاري الهوائية، فإن النبض العجائبي هو أيضاً سمة من سمات السطام القلبي (cardiac tamponade)، حيث يكون امتلاء القلب هنا مقيَّداً بالضغط الخارجي، وعند الشهيق فإن انضغاط البطين الأيمن يعيق الزيادة الطبيعية في الجريان الدموي خلاله. ثم ينتقل الحاجز بين البطينين إلى اليسار، مما يعيق امتلاء البطين الأيسر والنتاج القلبي. ينتج عن هذا انخفاض ملحوظ في ضغط الدم (انخفاض >10 ملمتر زئبقي (mmHg) أثناء الشهيق).

16.1 تأثيرات الدورة الدموية على التنفس

	الشهيق	الزفير
الضغط الوريدي الوداجي	ينخفض	يرتفع
الضغط الدموي	ينخفض (أكثر من 10 ملمتر زئبقي)	يرتفع
معدل القلب	يتسارع	يتباطأ
الصوت القلبي الثاني	انقسام*	اندماج*

* يُطيْلُ الشهيق فترة انقذاف الدم من البطين الأيمن، وبذلك يُؤخِّر المركبة الرئوية للصوت القلبي الثاني (P2)، ويُقصِّر فترة انقذاف الدم من البطين الأيسر، وبالتالي يحدث تقديم للمركبة الأبهرية للصوت القلبي الثاني (A2)؛ يُنتِج الزفير آثار معاكسة.

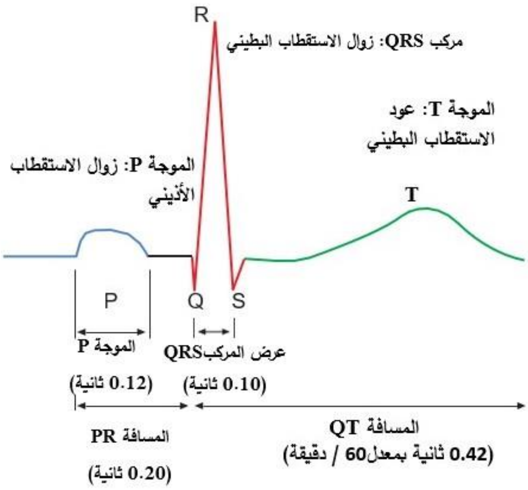
الاستقصاءات في أمراض القلب والأوعية

قد نكون بحاجة إلى العديد من الاستقصاءات في تشخيص المرض القلبي وتقييم شدته. يمكن إجراء الاختبارات الأساسية مثل تخطيط القلب الكهربائي(ECG) وصورة الصدر البسيطة وإيكو القلب في عيادة خارجية أو بجانب السرير، في حين أنَّ الإجراءات الأكثر تعقيداً مثل القثطرة القلبية، والتصوير بالنظائر المشعة، والتصوير الطبقي المحوري(CT)، والتصوير بالرنين المغناطيسي(MRI) تتطلب تجهيزات متخصصة.

تخطيط القلب الكهربائي Electrocardiogram

يستخدم تخطيط القلب الكهربائي(ECG) لتقييم النُّظم القلبي والناقلية الكهربائية للقلب، وهو الاختبار الرئيسي المستخدم في تشخيص إقفار واحتشاء العضلة القلبية.

الأساس الفيزيولوجي لتسجيل مخطط كهربائية القلب هو حقيقةً أنَّ زوال الاستقطاب الكهربائي لنسيج العضلة القلبية يُنتِج تياراً ثنائي القطب صغيراً، والذي يمكن اكتشافه بواسطة أزواج الأقطاب الكهربائية على سطح الجسم. يتم تضخيم هذه الإشارات وبعدها إما تُطبَع أو تُعرَض على شاشة (monitor) (الشكل 16.6). أثناء النظم الجيبي، تُحفِّز العقدة الجيبية الأذينية (SA) زوال الاستقطاب الأذيني، فتَنتُج الموجة P. تستمر عملية زوال الاستقطاب ببطء عبر العقدة الأذينية البطينية (AV)، وهي أصغر من أن تُنتِج موجة زوال استقطاب يمكن اكتشافها من سطح الجسم. يتم بعد ذلك تنشيط حزمة هيس وفروع الحزمة ونظام بوركنجي، مما يؤدي إلى زوال استقطاب العضلة القلبية البطينية، فيَنتُج مركب QRS. تكون الكتلة العضلية للبطينات أكبر بكثير من الكتلة العضلية للأذينات، لذلك فإن مركب QRS أكبر من الموجة P. يُطلق على المسافة بين بداية الموجة P وبداية مركب QRS مصطلح "المسافة PR" وتعكس إلى حد كبير مُدّة ناقلية العقدة الأذينية البطينية (AV). تُؤدي إصابة فرع الحزمة اليمنى أو اليسرى إلى تأخير زوال الاستقطاب البطيني، مما يؤدي إلى زيادة عرض مركب QRS. تؤثر الإصابة الانتقائية لإحدى الحزم اليسرى (حصار جزئي، على المحور الكهربائي للقلب. يكون عود الاستقطاب أكثر بطئاً وينتشر من النُّخَاب (التامور) إلى شغاف القلب. لا يسبب عود الاستقطاب الأذيني إشارة يمكن اكتشافها ولكن يُنتِج عود الاستقطاب البطيني الموجة T. تمثل المسافة QT المُدّة الإجمالية لزوال الاستقطاب البطيني, وعود الاستقطاب.


R
مركب QRS: زوال الاستقطاب البطيني
الموجة T: عود الاستقطاب البطيني
الموجة P: زوال الاستقطاب الأذيني
T
P
Q
S
الموجة P
عرض المركبQRS
(0.12 ثانية)
(0.10 ثانية)
المسافة PR
(0.20 ثانية)
المسافة QT
(0.42 ثانية بمعدل60 / دقيقة)

الشكل 16.6 تخطيط القلب الكهربائي. تتوافق المكونات مع زوال الاستقطاب وعود الاستقطاب، كما هو موضح في **الشكل 16.4**. يُعطَى الحد الأعلى للنطاق الطبيعي لكل مسافة (interval) بين قوسين

تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر (12) The 12-lead ECG

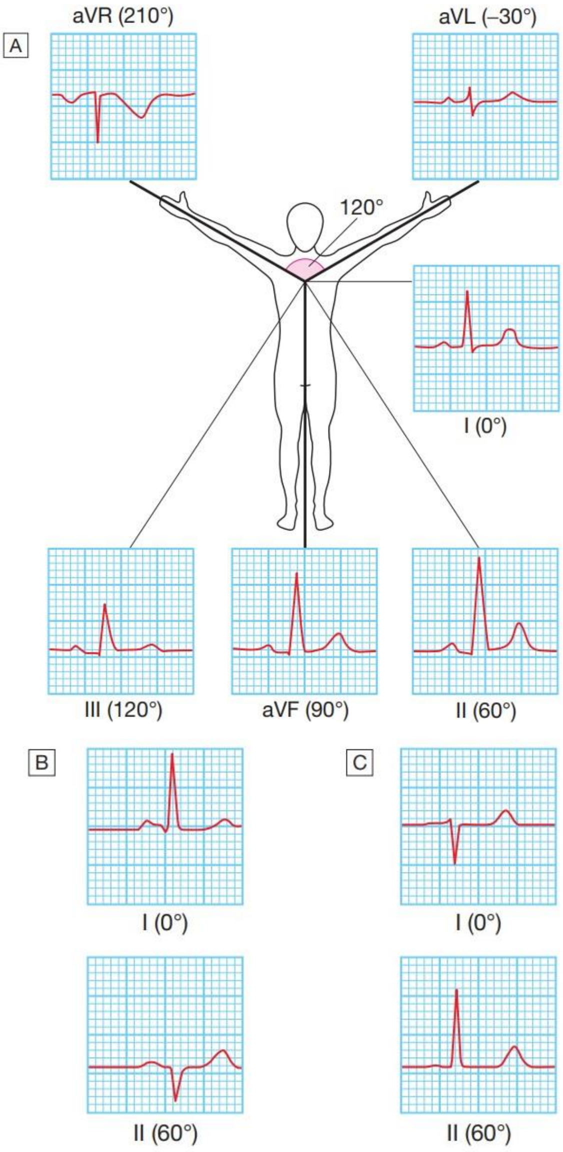
يتم إنشاء تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر(12) **(الإطار 16.2)** من 10 أقطاب كهربائية موصولة بالجلد. يتم توصيل قطب كهربائي واحد بكل طرف وستة أقطاب كهربائية بالصدر. بالإضافة إلى ذلك، يتم توصيل أقطاب الذراع الأيسر والذراع الأيمن والساق اليسرى بمحطة مركزية تعمل كقطب كهربائي افتراضي إضافي في وسط الصدر (يعمل قطب الساق اليمنى كقطب تأريضي). تشير المساري الاثني عشر(12) في تخطيط القلب الكهربائي إلى التسجيلات المصنوعة من أزواج أو مجموعات من هذه الأقطاب الكهربائية. وهي تتألف من ثلاث مجموعات: ثلاثة مساري طرفية ثنائية القطب، وثلاثة مساري طرفية ذات جهد مُعزَّز(أحادية القطب), وستة مساري صدرية أحادية القطب.

16.2 كيف تقرأ تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر (12): تسلسل الفحص

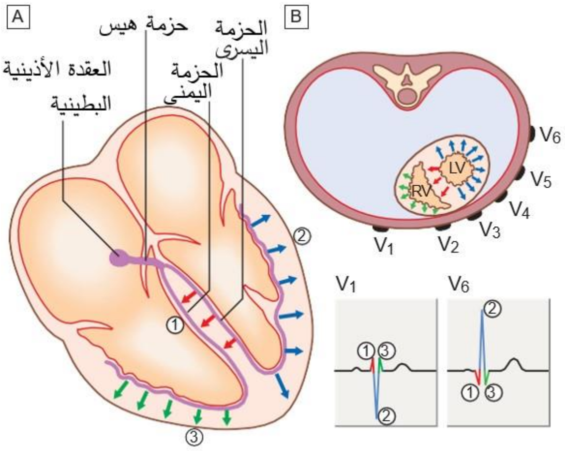
شريط النظم القلبي (المسرى II)	لتحديد معدل ضربات القلب والنظم القلبي
محور القلب	طبيعي إذا كان مركب QRS إيجابي في المساري I/II
شكل الموجة-P	تدل موجات P الطويلة على تضخم الأذين الأيمن (P الرئوية) (P pulmonale) وتدل موجات P المُثلَّمة على تضخم الأذين الأيسر (P التاجية) (P mitrale)
المسافة PR	الطبيعية= 0.12–0.20 ثانية. يدل تطاول هذه المسافة على ضعف النقل بالعقدة الأذينية البطينية. يحدث قصر المسافة PR في متلازمة وولف باركنسون وايت
زمن QRS	إذا كان> 0.12 ثانية يكون النقل البطيني غير طبيعي(حصار فرع الحزمة اليسرى أو اليمنى)
سعة QRS	تحدث مركبات QRS الكبيرة في المرضى الشباب النحيفين وفي المرضى الذين يعانون من ضخامة البطين الأيسر
موجات Q	قد تشير إلى احتشاء عضلة قلبية سابق
القطعة ST	قد يشير ارتفاع ST إلى احتشاء العضلة القلبية أو التهاب التامور أو أم دم البطين الأيسر؛ وقد يشير انخفاض ST إلى نقص تروية أو احتشاء
موجات T	انقلاب الموجة T له العديد من الأسباب، تتضمن نقص تروية العضلة القلبية أو احتشاؤها، واضطرابات الكهارل
المسافة QT	الطبيعية<0.42 ثانية. قد يحدث تطاول QT مع متلازمة QT الطويلة الخلقية، وانخفاض K أو Mg أو Ca، وبعض الأدوية (انظر **الإطار 16.26**)
اصطلاحات بتخطيط القلب الكهربائي ECG	• موجة زوال الاستقطاب باتجاه القطب الكهربائي: انحراف إيجابي • موجة زوال الاستقطاب بعيدة عن القطب الكهربائي: انحراف سلبي • الحساسية: 10 ملم = 1 ميلي فولت • سرعة الورق: 25 ملم في الثانية • كل مربع كبير (5 مم) = 0.2 ثانية • كل مربع صغير (1 مم) = 0.04 ثانية • معدل ضربات القلب = 1500/ المسافة RR (ملم) (أي300÷عدد المربعات الكبيرة بين النبضات)

المساري I و II و III هي المساري الطرفية ثنائية القطب وتشير إلى التسجيلات التي تم الحصول عليها من أزواج الأقطاب الطرفية. يُسجِّل المسرى I الإشارة بين الذراعين الأيمن (سالب) والأيسر (موجب). يسجل المسرى II الإشارة بين الذراع الأيمن (سالب) والساق اليسرى (موجب). يسجل المسرى III الإشارة بين الذراع الأيسر (سالب) والساق اليسرى (موجب). وبالتالي، فإن هذه المساري الثلاثة تسجل النشاط الكهربائي على طول ثلاثة محاور مختلفة في المستوى الأمامي. تعتبر المساري aVR و aVL و aVF مساري ذات جهد مُعزَّز. تُسجّل هذه المساري النشاط الكهربائي بين قطب طرفي ومحطة مركزية مُعدَّلة. على سبيل المثال، يُسجّل المسرى aVL الإشارة بين الذراع الأيسر (موجب) ومحطة مركزية (سالب)، تشكَّلت عن طريق اتصال أقطاب الذراع

اليمنى والساق اليسرى **(الشكل 16.7)**. يتم الحصول على إشارات مُعزَّزة بالمثل من الذراع الأيمن (aVR) والساق اليسرى (aVF). تسجل هذه المساري أيضاً النشاط الكهربائي في المستوى الأمامي، مع فصل كل مسرى عن الآخر بمقدار 120 درجة. وبالتالي يفحص المسرى aVF النشاط على طول المحور +90 درجة، والمسرى aVL على طول المحور − 30 درجة، وهكذا.



الشكل 16.7 مظهر تخطيط القلب الكهربائي من مساري مختلفة في المستوى الأمامي. **(A)** طبيعي. **(B)** انحراف محوري أيسر، مع انحراف سلبي في المسرى II وانحراف إيجابي في المسرى I . **(C)** انحراف محوري أيمن، مع انحراف سلبي في المسرى I وانحراف إيجابي في المسرى II.



الشكل 16.8 تسلسل تفعيل البطينات. **(A)** يحدث تفعيل الحاجز أولاً (الأسهم الحمراء)، متبوعاً بانتشار التَّحفيز عبر البطين الأيسر (الأسهم الزرقاء) ومن ثم البطين الأيمن (الأسهم الخضراء). **(B)** مركبات تخطيط القلب الكهربائي الطبيعي من المساري V1 و V6.

عندما تتحرك موجة زوال الاستقطاب نحو قطب كهربائي موجب، يَنتُج انحراف إيجابي في تخطيط القلب الكهربائي؛ وينتج عن زوال الاستقطاب في الاتجاه المعاكس انحراف سلبي. يُعرَف المُتَّجِه المتوسط لزوال الاستقطاب البطيني بالمحور القلبي الأمامي. عندما يكون المُتَّجِه بزاوية مستقيمة لمسرى ، فإن زوال الاستقطاب في ذلك المسرى يكون سالباً وإيجابياً على حد سواء (سواء كهربائي). **في الشكل(A16.7)**، يكون مركب QRS في حالة سواء كهربائي في المسرى aVL، وسلبياً في المسرى aVR والأكثر إيجابية في المسرى II؛ وبالتالي فإن المُوجِّه الرئيسي أو محور زوال الاستقطاب هو 60 درجة. يقع محور القلب الطبيعي بين −30 درجة و +90 درجة. يوجد أمثلة على انحراف محوري أيمن وأيسر موضحة في **الشكلين B16.7 و C**. يوجد ستة مساري صدرية (V_1 - V_6)، مشتقة من أقطاب كهربائية موضوعة على الجانب الأيسر الأمامي والجانبي للصدر فوق القلب. يُسجِّل كل مسرى الإشارة بين قطب الصدر المقابل (موجب) والمحطة المركزية (سالب). تقع المساري V_1 و V_2 تقريباً فوق البطين الأيمن, والمساري V_3 و V_4 فوق الحاجز بين البطينين، والمساري V5 و V_6 فوق البطين الأيسر **(الشكل 16.8)**.

يحتوي البطين الأيسر على الكتلة العضلية الأكبر ويساهم في المكوِّن الرئيسي لمركب QRS.

يختلف شكل مركب QRS عبر المساري الصدرية. يحدث زوال الاستقطاب أولاً من الحاجز بين البطينين وينتقل من اليسار إلى اليمين؛ ينتج عن هذا انحراف سلبي أولي صغير في المسرى V_6 (موجة Q) وانحراف إيجابي أولي في المسرى V_1 (موجة R). تكون المرحلة الثانية من زوال الاستقطاب هي تفعيل كتلة البطين الأيسر، مما يخلُق انحرافاً إيجابياً كبيراً أو موجة R في المسرى V_6 (مع تغيُّرات عكسية في المسرى V_1). تتضمن المرحلة الثالثة والأخيرة البطين الأيمن وتُنتِج انحرافاً سلبياً صغيراً أو موجة S في V_6.

تخطيط القلب الكهربائي أثناء التمرين Exercise ECG

في تخطيط القلب الكهربائي أثناء التمرين أو الجهد، يتم تسجيل تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر (12) أثناء التمرين على جهاز المشي أو مقياس قوة العضلات على الدرَّاجة. إنه مشابه لتخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة، باستثناء أن أقطاب الأطراف توضع على الكتفين والوركين بدلاً من الرسغين والكاحلين. إنَّ بروتوكول بروس هو الأكثر استخداماً. عند إجراء تخطيط القلب الكهربائي أثناء التمرين، يتم تسجيل ضغط الدم وتقييم الأعراض. الاستطبابات العامة لاختبار الجهد موضحة في الإطار 16.3. يعتبر الاختبار إيجابياً في حالة حدوث خناق الصدر، أو انخفاض ضغط الدم أو فشل زيادته، أو إذا كان هناك تبدُّلات في القطعة ST أكثر من 1 ملم (انظر الشكل 16.57). يُعد اختبار الجهد مفيداً في تأكيد تشخيص أمراض الشريان الإكليلي لدى المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بخناق الصدر، وفي ظل هذه الظروف يكون لديهم حساسية ونوعية جيدة (الإطار 16.3). ومع ذلك، يمكن أن تحدث نتائج سلبية كاذبة في المرضى الذين يعانون من أمراض الشريان الإكليلي، وليس كل المرضى الذين لديهم اختبار إيجابي يكونون مصابين بأمراض إكليلية. وينطبق هذا بشكل خاص على الأفراد ذوي الخطورة المنخفضة، مثل الشابات أو النساء في منتصف العمر اللاتي لا تظهر عليهن الأعراض، حيث من المحتمل أن تُمثِّل الاستجابة غير الطبيعية بإيجابية كاذبة أكثر من الاختبار الإيجابي الحقيقي. يعتبر اختبار الجهد مضاد استطباب في حال وجود المتلازمة الإكليلية الحادة، وقصور القلب اللامعاوض, وارتفاع ضغط الدم الشديد.

16.3 اختبار الجهد

الاستطبابات

- لتأكيد تشخيص خناق الصدر
- لتقييم خناق الصدر المستقر
- لتقييم الإنذار بعد احتشاء العضلة القلبية
- لتقييم النتيجة بعد إعادة إقناء الأوعية الإكليلية، على سبيل المثال: رأب الشريان الإكليلي
- لتشخيص وتقييم علاج اللانظميَّات الناجمة عن ممارسة التمارين

الموجودات عالية الخطورة

- عتبة منخفضة لنقص التروية (ضمن المرحلة 1 أو 2 من بروتوكول بروس)
- انخفاض ضغط الدم عند ممارسة التمارين
- تغيُّرات إقفارية واسعة النطاق أو ملحوظة أو طويلة الأمد في تخطيط القلب الكهربائي ECG
- اللانظميات الناجمة عن ممارسة التمارين

تخطيط القلب الكهربائي المُتنقِّل Ambulatory ECG

يمكن الحصول على تسجيلات تخطيط القلب الكهربائي المُتنقِّل باستخدام مُسجِّل رقمي محمول. توفر هذه الأجهزة عادةً تسجيلات تخطيط القلب الكهربائي للمسرى الطرفي فقط، على نحو مستمر لفترات تتراوح بين 1 و 7 أيام. يتمثَّل الاستطباب الرئيسي لتخطيط القلب الكهربائي المُتنقِّل في تقصِّي المرضى الذين يشتبه بإصابتهم باللانظميَّات، مثل الذين يعانون من خفقان مُتقطع أو دُوَّار أو غُشيّ (إغماء). في هذه الحالة، لا يُوفِّر تخطيط القلب الكهربائي القياسي سوى لقطة سريعة للنُّظم القلبي ومن غير المحتمل أن تُكتشَف اللانظميات المُتقطِّعة، لذلك يتطلَّب التَّسجيل لفترة أطول (انظر الشكل 16.32). يمكن أيضاً استخدام تخطيط

القلب الكهربائي المُتنقِّل لتقييم التَّحكُّم في مُعدَّل ضربات القلب لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني، واكتشاف نقص تروية العضلة القلبية العابر باستخدام تحليل القطعة ST. إذا كانت الأعراض غير متكررة (نادرة)، فيمكن التزويد بمُسجِّلات خاصة يمكن تفعيلها من قبل المريض عند حدوث نوبة من الأعراض ووضعها على جدار الصدر لتسجيل النُّظم القلبي في ذلك الوقت. في بعض الأجهزة، يمكن نقل التسجيل إلى المستشفى إلكترونياً. إذا كانت الأعراض نادرة جداً ولكن قد تكون خطيرة مثل الغُشيّ, فيمكن استخدام "مُسجِّلات حلقيّة" قابلة للزرع تشبه ناظمة خُطى القلب التي لا تحتوي على مساري، ويمكن زراعتها تحت الجلد لتسجيل النُّظم القلبي لفترات طويلة تتراوح بين 1 و 3 سنوات.

الواسمات الكيميائية الحيوية القلبية (الخمائر القلبية) Cardiac biomarkers

تتوفر العديد من الواسمات الكيميائية الحيوية التي يمكن قياسها في الدم المحيطي لتقييم اضطراب وظيفة العضلة القلبية ونقص التروية.

الببتيد الدماغي المُدرّ للصوديوم Brain natriuretic peptide

الببتيد الدماغي المُدرّ للصوديوم (BNP) هو هرمون ببتيدي مكون من 32 حمض أميني مع خصائص مُدرَّة للبول. يتم إفرازه من قبل البطين الأيسر كطليعة هرمونية مكوَّنة من 108 حمض أميني، والتي تنقسم لينتج (BNP) الفعَّال، وجزء N− طرفي غير فعَّال مكون من 76 حمض أميني (NT-) proBNP. ترتفع مستوياته في الدوران الدموي في الحالات المُتعلِّقة باضطراب الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر. يتم قياس NT-proBNP بشكل عام حيث أن له أفضلية القياس على BNP نظراً لأنه يتمتَّع بعمر نصف أطول. تُستَطبُّ قياسات NT-proBNP لتشخيص اضطراب وظيفة البطين الأيسر ولتقييم الإنذار والاستجابة للعلاج في مرضى قصور القلب

التروبونين القلبي Cardiac troponins

التروبونين I و التروبونين T هي عبارة عن بروتينات بنيوية للعضلة القلبية (انظر **الشكل 16.5**) يتم إطلاقها أثناء أذية الخلايا العضلية والنخر، وتمثل حجر الأساس في تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد (MI)، (**الإطار 16.47**). على أيَّة حال المقاييس الحديثة حساسة للغاية، ويمكنها الكشف عن درجات طفيفة من أذية العضلة القلبية، حيث أنَّه يمكن ملاحظة تراكيز تروبونين البلازما المرتفعة في حالات أخرى غير احتشاء العضلة القلبية الحاد، مثل الصمَّة الرئوية والصدمة الإنتانية والوذمة الرئوية.

صورة الصدر البسيطة

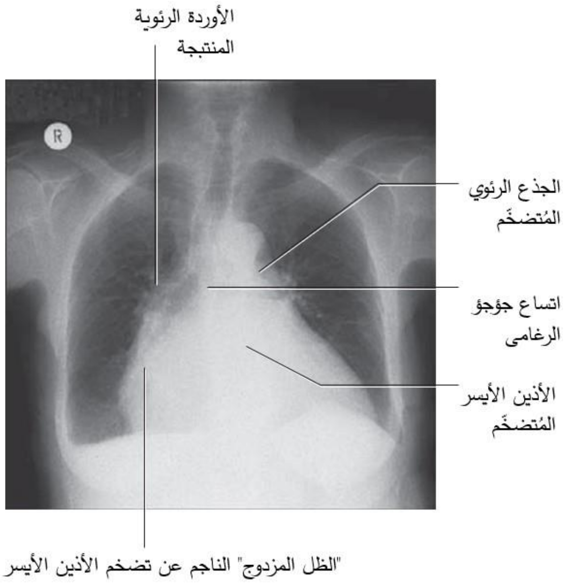
يفيد ذلك في تحديد حجم وشكل القلب وحالة الأوعية الدموية الرئوية والساحات الرئوية. يتم تقديم معظم المعلومات من خلال الإسقاط الخلفي الأمامي (PA) المأخوذ بشهيق كامل. يمكن إجراء الإسقاطات الأمامية الخلفية (AP) عندما تكون حركة المريض محدودة ولكنها تؤدي إلى تضخيم ظلّ القلب.

يمكن القيام بتقدير الحجم الكُلّي للقلب من خلال مقارنة الحد الأقصى لعرض ظلّ القلب مع أقصى قطر عرضي داخلي للتجويف الصدري. يُستخدَم مصطلح تَضخُّم القلب لوصف ظل القلب المُتضخّم عندما تكون نسبة عرض القلب إلى عرض الساحات الرئوية (أكبر من 0.5). يمكن أن يحدث تَضخُّم القلب بسبب توسع حُجرَة قلبية، وخاصة توسع البطين الأيسر، أو عن طريق الانصباب التاموري، ولكن قد يكون أيضاً بسبب كتلة مَنصفيّة أو الصدر القمعي.

لا يُعدُّ تَضخُّم القلب مؤشراً حساساً على اضطراب الوظيفة الانقباضية للبطين الأيسر لأن النسبة القلبية الصدرية تكون طبيعية في العديد من المرضى الذين يعانون من سوء وظيفة البطين الأيسر, وأيضاً غير نوعية لأن العديد من المرضى الذين يعانون من تَضخُّم القلب على صورة الصدر البسيطة يكون لديهم إيكو القلب طبيعياً.

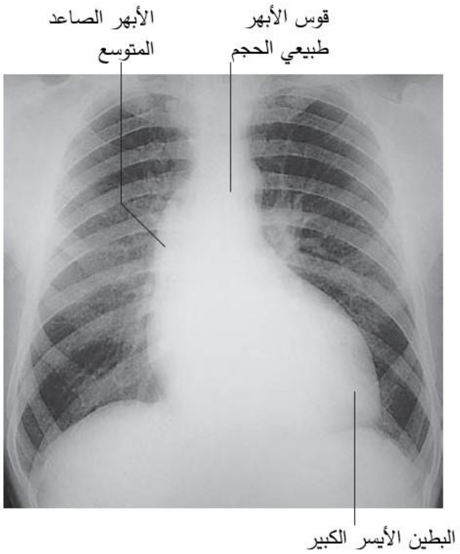
يمكن معرفة توسُّع حجرات القلب الفردية من خلال التغيُّرات المميَّزة لظلّ القلب (**الشكل 16.9**):

- يؤدي توسُّع الأذين الأيسر إلى بروز لاحقة الأذين الأيسر (appendage)، مما يؤدي إلى ظهور حافة قلبية يسرى مستقيمة، وظلّ قلبي مزدوج على يمين القص، واتساع زاوية جؤجؤ الرغامى (the angle of the carina) (تشعُّب الرغامى) كما يتمّ في دفع القصبة الهوائية الرئيسية اليسرى للأعلى.
- تُرسَم ضخامة الأذين الأيمن من حافة القلب اليمنى باتجاه الساحة الرئوية السفلية اليمنى.
- يؤدي توسُّع البطين الأيسر إلى بروز حافة القلب اليسرى وتضخم ظلّ القلب. ينتج عن تضخم البطين الأيسر تدوير حافة القلب اليسرى (الشكل 16.10).
- يؤدي توسُّع البطين الأيمن إلى زيادة حجم القلب، ويُزيح قمة القلب للأعلى، وتستقيم حافة القلب اليسرى.


الأوردة الرئوية المنتجة
R
الجذع الرئوي المُتضخِّم
اتساع جؤجؤ الرغامى
الأذين الأيسر المُتضخِّم
"الظل المزدوج" الناجم عن تضخم الأذين الأيسر

الشكل 16.9 صورة صدر بسيطة لمريض مصاب بتضيُّق وقصور في الصمام التاجي مما يشير إلى تَضخُّم في الأذين الأيسر وبروز الجذع الشرياني الرئوي.

قد تكون الإسقاطات الجانبية أو المائلة مفيدة في الكشف عن تكلس التامور في المرضى الذين يعانون من التهاب التامور العاصر أو أم دم الأبهر الصدري المُتكلّس، حيث قد يتم حجب هذه الآفات بواسطة العمود الفقري في المنظر الخلفي الأمامي (PA). قد تُظهِر السَّاحات الرئوية على صورة الصدر البسيطة احتقاناً ووذمة في مرضى قصور القلب (انظر الشكل 16.27)، وزيادة في الجريان الدَّموي الرئوي ("الامتلاء الدموي الرئوي") عند الذين يعانون من تحويلة من اليسار إلى اليمين (left-to-right shunt). قد تحدث انصبابات الجنب أيضاً في قصور القلب.


الأبهر الصاعد المتوسع
قوس الأبهر طبيعي الحجم
البطين الأيسر الكبير

الشكل 16.10 صورة صدر بسيطة لمريض يعاني من قصور صمام أبهري وتضخم البطين الأيسر وتوسع الشريان الأبهر الصاعد.

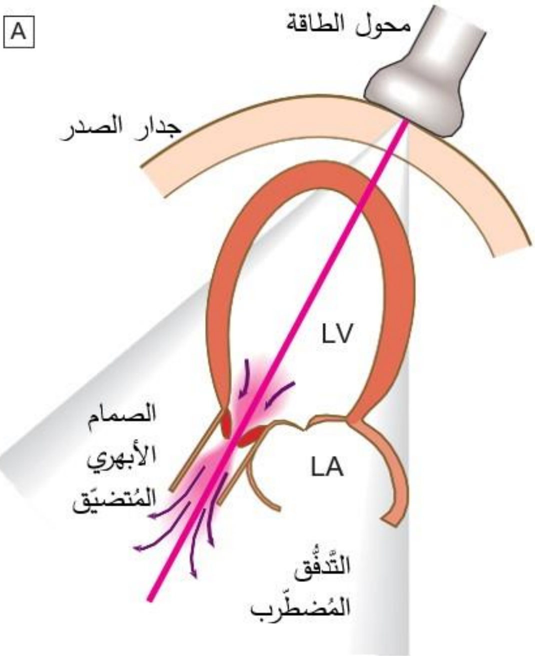
إيكو القلب Echocardiography

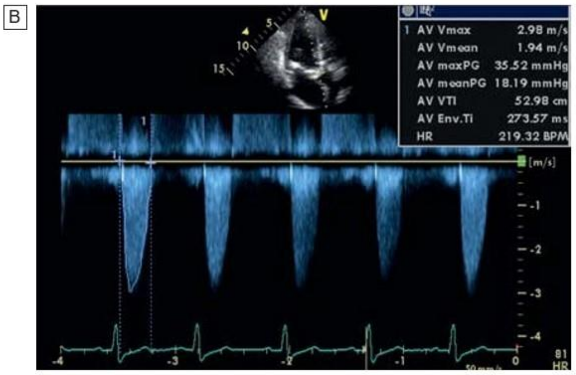
إيكو القلب عبر الصدر Transthoracic echocardiography

يتم الحصول على إيكو القلب عبر الصدر والذي يشار إليه عادةً باسم "الإيكو"، عن طريق وضع محول طاقة أو الباعث (Transducer) بالموجات فوق الصوتية على جدار الصدر لتصوير البُنى القلبية كشريحة ثنائية الأبعاد في الوقت الفعلي. يمكن استخدامه للتقييم السريع للنواحي المختلفة للبُنى القلبية ووظيفتها. تم عرض الاستطبابات الشائعة لإيكو القلب في الإطار 16.4.

16.4 الاستطبابات الشائعة لإيكو القلب

- تقييم وظيفة البطين الأيسر
- تشخيص وتقدير شدة المرض الصمامي
- التعرُّف على التَّنبُّتات في التهاب شغاف القلب الخمجي
- التعرُّف على أمراض القلب البنيوية في حالة الرجفان الأذيني أو اعتلالات العضلة القلبية أو أمراض القلب الخلقية
- الكشف عن انصباب التامور
- التعرُّف على أمراض القلب البنيوية أو الخثرة داخل القلب في حالة الصّمة الجهازية

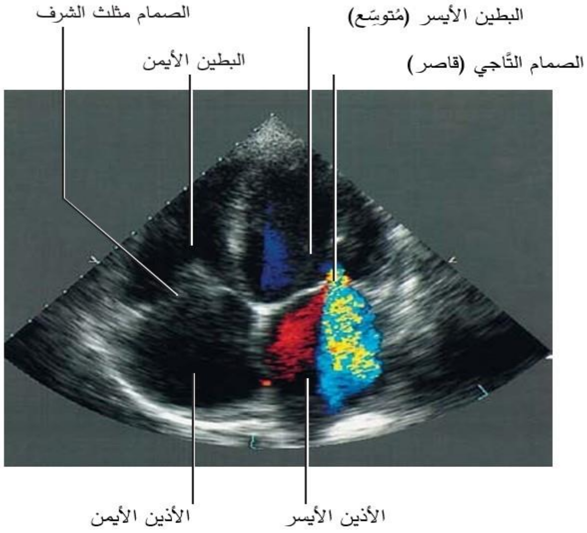

A
محول الطاقة
جدار الصدر
LV
LA
الصمام الأبهري المُتضيّق
التَّدفُّق المُضطّرب


B
1 AV Vmax 2.98 m/s
AV Vmean 1.94 m/s
AV maxPG 35.52 mmHg
AV meanPG 18.19 mmHg
AV VTI 52.98 cm
AV Env.Ti 273.57 ms
HR 219.32 BPM
[m/s]
-1
-2
-3
-4
81
HR

الشكل 16.11 الإيكو دوبلر القلبي في حالة تضيق الأبهري. (A) يتم تصوير الصمام الأبهري وتمرير شعاع دوبلر مباشرة عبر مجرى تدفق البطين الأيسر والشريان الأبهر إلى التدفق المُضطَّرب بعد الصمام المُتضيّق. **(B)** يتم تسجيل سرعة الخلايا الدموية لتحديد السرعة القصوى ومن ثم مدروج الضغط عبر الصمام. في هذا المثال، تبلغ سرعة الذروية حوالي 450 سم/ ثانية (4.5 م/ ثانية)، مما يشير إلى تضيق أبهري شديد (ذروة المدروج 81 ملمتر زئبقي).

الإيكو دوبلر القلبي Doppler echocardiography

يوفر الإيكو دوبلر القلبي معلومات عن تدفق الدم داخل القلب والأوعية الدموية الكبيرة. يقوم على مبدأ الدوبلر أنَّ الموجات الصوتيّة المُنعكسة من الأجسام المتحركة، مثل خلايا الدم الحمراء، تخضع لتغيير متكرر. لذلك يمكن للإيكو دوبلر القلبي الكشف عن سرعة واتجاه تدفق الدم في الحجرات القلبية والأوعية الدموية الكبيرة. كلما زاد التغيير المتكرر، زادت سرعة حركة الدم. يمكن تقديم المعلومات إما كمخطط لسرعة الدم مقابل الزمن لنقطة معينة في القلب (الشكل 16.11)


الصمام مثلث الشرف
البطين الأيسر (مُتوسّع)
البطين الأيمن
الصمام التّاجي (قاصر)
الأذين الأيمن
الأذين الأيسر

الشكل 16.12 **تصوير إيكو قلب للبُنى القلبية الرئيسية بمنظر "الحُجرات الأربعة "**. تمَّ استخدام دوبلر التَّدفق اللوني لإثبات قصور التَّاجي: تدفُّق مُضطرب على شكل لهب (أصفر / أزرق) في الأذين الأيسر.

أو كتراكب لوني على صورة إيكو ثنائية الأبعاد في الوقت الحقيقي (دوبلر التدفق اللوني، الشكل 16.12). يعد الإيكو دوبلر القلبي مفيداً في الكشف عن القصور الصمامي، حيث يتم انعكاس اتجاه تدفق الدم ويُلاحظ الاضطراب، ويستخدم أيضاً للكشف عن مدروج الضغط عبر الصمامات المتضيِّقة. على سبيل المثال، تبلغ سرعة التدفق الطبيعي أثناء الراحة عبر الصمام الأبهري حوالي 1 م/ ثانية؛ في حالة وجود تضيق أبهري، تزداد سرعة التدفق هذه مع تسارع الدم عبر الفتحة الضّيقة. في حالة التضيق الأبهري الشديد، يمكن أن تزداد ذروة سرعة الأبهر إلى 5 م/ ثانية (انظر الشكل 16.11). يُعطَى تقدير مدروج الضَّغط عبر الصمام أو الآفة بواسطة معادلة برنولي المُعدَّلة:

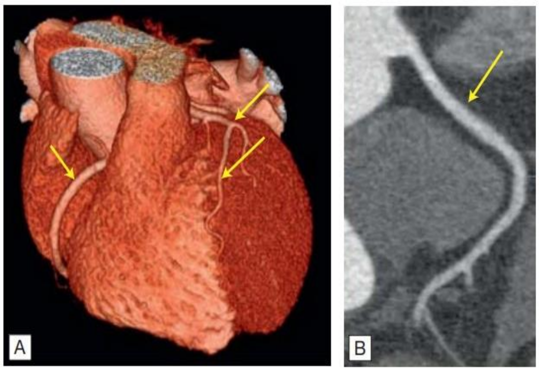
مدروج الضغط (ملم زئبقي)

= 4× (ذروة السرعة في م/ ثانية)^2

تشمل التقنيات المُتقدّمة إيكو القلب ثلاثي الأبعاد، والموجات فوق الصوتية داخل الأوعية الدموية (تُحدّد تشوهات جدار الأوعية الدموية وتُوجِّه التداخل الإكليلي)، والموجات فوق الصوتية داخل القلب (تُوفّر صوراً عالية الدقة)، وتصوير الأنسجة بالدوبلر (يُحدّد مقدار انقباض العضلة القلبية والوظيفة الانبساطية), والتَّتبُّع البقعي (تقييم حركة العضلة القلبية وإجهادها).

إيكو القلب عبر المريء
Transoesophageal echocardiography

يتضمن إيكو القلب عبر المريء (TOE) تمرير مسبار (probe) الموجات فوق الصوتية الذي يشبه المنظار الداخلي إلى المريء والجزء العلوي من المعدة تحت تأثير مهدئات خفيفة ووضعه خلف الأذين الأيسر. إنه مفيد بشكل خاص لتصوير البُنى مثل لاحقة الأذينة اليسرى، والأوردة الرئوية، والشريان الأبهر الصدري، والحاجز بين الأذينين، والتي قد يتم تصويرها بشكل سيئ عن طريق إيكو القلب عبر الصدر، خاصة إذا كان المريض يعاني من زيادة الوزن أو مرض انسدادي في المجرى الهوائي. إنَّ الصور عالية الدّقة التي يمكن الحصول عليها تجعل (TOE) ذو قيمة خاصة لتقصّي المرضى الذين يعانون من اضطراب وظيفي في الصمامات الصُّنعية (خاصَّة التاجية)، والتشوهات الخلقية مثل عيوب الحاجز الأذيني، وتسلخ الأبهر، والتهاب شغاف القلب الخمجي (تنبُّتات صغيرة جداً بحيث لا يمكن اكتشافها بواسطة إيكو القلب عبر الصدر) والصمّة الجهازية (الخثرة أو الكتل داخل القلب).



الشكل 16.13 **تصوير الأوعية الإكليلية بالتصوير الطبقي المحوري، يُوضّح الشرايين الإكليلية الطبيعية (الأسهم).** **(A)** صورة ثلاثية الأبعاد **(B)** صورة ثنائية الأبعاد.

إيكو القلب أثناء الجهد
Stress echocardiograph

يستخدم إيكو القلب أثناء الجهد لتقصّي المرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بأمراض الشريان الإكليلي غير المُهيَّئين لاختبار الجهد أثناء ممارسة التمارين، مثل الذين يعانون من مشاكل في الحركيّة أو حصار فرع حزمة موجود مسبقاً. يتم إجراء الإيكو ثنائي الأبعاد قبل وبعد ضخّ جرعة معتدلة إلى عالية من مقويات التَّقلص العضلي (inotrope)، مثل الدوبوتامين (dobutamine). تصبح أجزاء العضلة القلبية ذات التروية الضعيفة مُقفرة (ناقصة التروية) وتتقلَّص بشكل سيئ عند الجهد، مما يظهر على شكل شذوذ في حركيّة الجدار على الفحص. يستخدم إيكو القلب أثناء الجهد أحياناً لفحص عيوشيِّة (viability) العضلة القلبية للمرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة البطين الأيسر. يمكن أن تؤدي جرعة منخفضة من الدوبوتامين إلى تقلص العضلة القلبية "الإسبات

hibernating"؛ قد يستفيد هؤلاء المرضى من جراحة المجازات (bypass) أو التداخل الإكليلي عن طريق الجلد.

التصوير الطبقي المحوري Computed tomography

يعدّ التصوير الطبقي المحوري (CT) مفيداً في تصوير الحُجرات القلبية، والأوعية الدموية الكبيرة، والتامور، والبنى والكتل المَنصِفيّة. يمكن للماسحات الضوئية متعددة الكواشف الحصول على ما يصل إلى 320 شريحة لكل دورة، مما يسمح بتصوير عالي الدقة في الضربة القلبية الواحدة. يتم إجراء التصوير الطبقي المحوري غالباً باستخدام الحقن المتواقت مع التباين الإشعاعي لإنتاج صور واضحة للأوعية الدموية والأمراض المرتبطة بها. تعد فحوصات التَّباين مفيدة جداً لتصوير الشريان الأبهر في حال الاشتباه بتسلُّخ الأبهر aortic (dissection) (انظر **الشكل 16.74**)، وتصوير الشرايين الرئوية وفروعها في حال الاشتباه بالصّمة الرئوية.

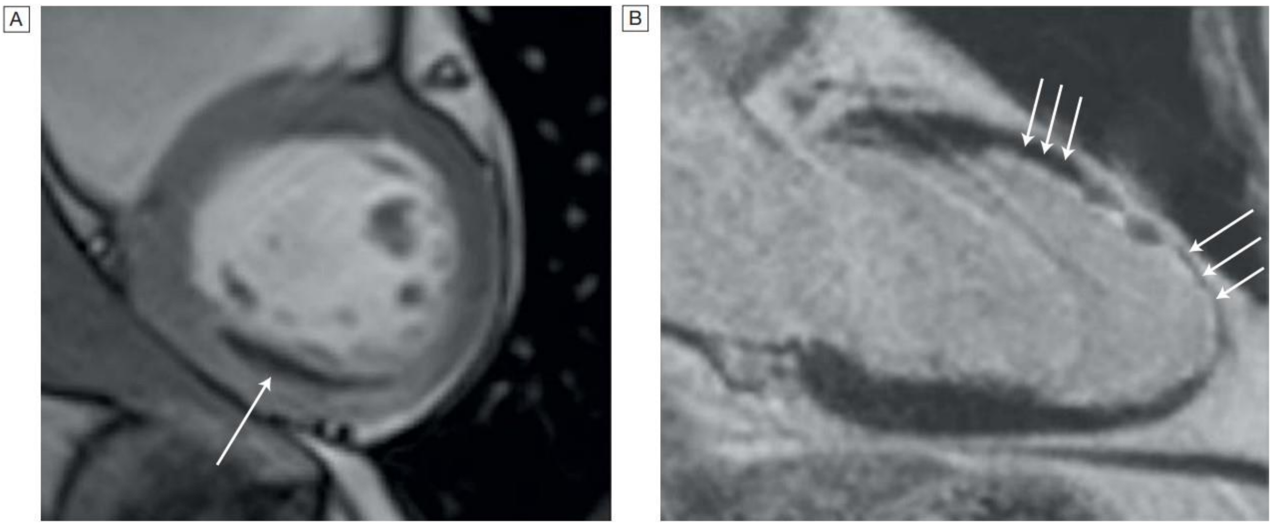
تَستَخدِم بعض المراكز التصوير الطبقي المحوري للقلب لتقدير تكلس الشريان الإكليلي، والذي قد يكون بمثابة مؤشّر لمخاطر القلب والأوعية الدموية. ومع ذلك، فإن المسح الحديث متعدد الكواشف يسمح بتصوير الأوعية الإكليلية غير **الغازي (الشكل 16.13)** بدقة موضعية تقترب من دقة تصوير الشرايين الإكليلية التقليدية وبجرعة إشعاعيَّة أقلّ. يُعدّ تصوير الأوعية الإكليلية بالتصوير الطبقي المحوري مفيداً بشكل خاص في التقييم الأولي للمرضى الذين يعانون من ألم صدري واحتمالية منخفضة أو متوسطة للإصابة بالمرض، نظراً لأنَّ له قيمة تنبُّوية سلبية عالية في استبعاد أمراض الشريان الإكليلي. تستطيع الماسحات الضوئية الحجمية الحديثة أيضاً تقييم تروية العضلة القلبية، غالباً في نفس الجلسة.

التصوير بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance imaging

يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لإنشاء صور مقطعية مُستعرضة للقلب والرئتين والبُنى المَنصِفية. إنه يُوفّر تمايزاً أفضل للبُنى النسيجية الرخوة مقارنةً بالتصوير الطبقي المحوري ولكنه يُعدّ سيئاً في إظهار التَّكلس. يجب أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي "بوابة" إلى تخطيط القلب الكهربائي، مما يسمح للماسح بإنتاج صور مُتحرّكة للقلب والبُنى المَنصِفية طوال الدورة القلبية. يعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً جداً في تصوير الشريان الأبهر، بما في ذلك حالة الاشتباه بتسلُّخ الأبهر (انظر **الشكل 16.73**)، ويمكن أن يُحدّد تشريح القلب والأوعية الدموية الكبيرة في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية. كما أنه مفيد للكشف عن الحالات الارتشاحية التي تؤثر على القلب ولتقييم البطين الأيمن, والتي يَصعُب تصويرها بواسطة إيكو القلب.

يمكن الحصول على المُعطيات الفيزيولوجية من الإشارة التي تعود من الحركة الدموية، مما يسمح بتحديد كمية تدفق الدم عبر الصمامات القاصرة أو المُتضيِّقة. من الممكن أيضاً تحليل حركة الجدار المكانيّة (regional) في المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بأمراض الشريان الإكليلي أو اعتلال العضلة القلبية.

يمكن أيضاً تقييم تروية العضلة القلبية وعيوشيَّتها بسهولة عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي. يمكن تحديد مناطق نقص التروية في العضلة القلبية بدقة مكانية أفضل من تقنيَّات الطب النووي وذلك عندما يتم تعزيزها بواسطة وسائط التباين المعتمدة على الغادولينيوم. يمكن استخدام إعادة التوزيع اللاحق لهذا التباين، الذي يُسمّى بالتعزيز المُتأخّر، لتحديد تندُّب وتليُّف العضلة القلبية: إنها قدرة خاصة للتصوير بالرنين المغناطيسي للقلب **(الشكل 16.14)**. يمكن أن يساعد هذا في اختيار المرضى لإجراءات إعادة إقناء الأوعية الدموية، أو في تحديد الذين يعانون من ارتشاح العضلة القلبية، مثل الذين يعانون من مرضِ القلبِ السَّاركُوئيدي واعتلال العضلة القلبية البطينية اليُمنى الناتج عن اللانظميَّات.



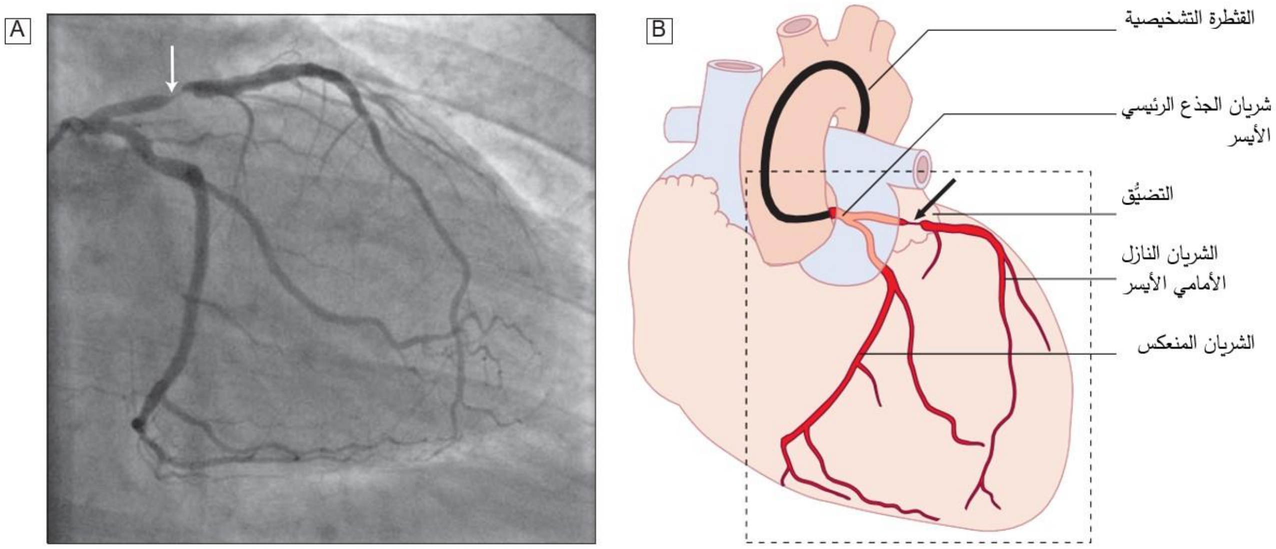
الشكل 16.14 التصوير بالرنين المغناطيسي للقلب. **(A)** احتشاء عضلة قلبية سفلي حديث مع منطقة سوداء من انسداد الأوعية الدقيقة (السهم). **(B)** احتشاء عضلة قلبية أمامي قديم مع مساحة كبيرة من تحت الشغاف تأخَّر فيها التعزيز بالغادولينيوم (منطقة بيضاء، الأسهم).

القثطرة القلبية Cardiac catheterization

يتضمن هذا الإجراء تمرير قثطرة مُتخصّصة عبر الوريد المحيطي أو الشريان إلى القلب بتوجيه من الأشعة السينية. تسمح القثطرة القلبية بقياس ضغط الدم وإشباع الأكسجين في الحُجرات القلبية والأوعية الدموية الكبيرة، وتُستخدم لإجراء تصوير الأوعية عن طريق حقن وسائط التباين في حُجرة قلبية أو وعاء دموي.

تتضمن قثطرة القلب الأيسر الوصول إلى الدورة الدموية الشريانية عادةً من خلال الشريان الكعبري، للسماح بقثطرة الشريان الأبهر، والبطين الأيسر، والشرايين الإكليلية. يُعدّ تصوير الأوعية الإكليلية هو الإجراء الأكثر انتشاراً، حيث يتم تصوير الشرايين الإكليلية اليمنى واليسرى بشكل انتقائي، مما يوفر معلومات حول مدى وشدة التضيُّقات الإكليلية والخثرة والتكلس (الشكل 16.15). تُستخدم أحياناً تقييمات تشريحية إضافية (الموجات فوق الصوتية داخل الأوعية، التصوير المقطعي للتَّرابط البصري) أو تقييمات وظيفية (سلك الضغط) لتحديد خصائص اللويحة وشدتها بشكل أكثر دقَّة. يسمح هذا بالتخطيط للتداخل الإكليلي عن طريق الجلد وجراحة الطعوم والمجازات للشريان الإكليلي. يمكن القيام بتصوير البطين الأيسر أثناء الإجراء لتحديد حجم ووظيفة البطين الأيسر ولإظهار قصور الصمام التاجي. يُحدّد تصوير الأبهر حجم جذر الأبهر والشريان الأبهر الصدري، ويمكن أن يساعد في تحديد القصور الأبهري. تُعدّ قثطرة القلب الأيسر إجراءً يومياً وهي آمنة نسبياً، مع حدوث مضاعفات خطيرة فقط في حوالي 1 من كل 1000 حالة.

تُستخدَم قثطرة القلب الأيمن لتقييم ضغوط القلب الأيمن والشريان الرئوي، واكتشاف التحويلات (shunts) داخل القلب عن طريق قياس إشباع الأكسجين في حُجرات مختلفة. على سبيل المثال، تشير زيادة إشباع الأكسجين من 65٪ في الأذين الأيمن إلى 80٪ في الشريان الرئوي إلى تحويلة كبيرة من اليسار إلى اليمين والتي قد تكون بسبب عيب الحاجز البطيني. يمكن أيضاً قياس النتاج القلبي باستخدام التقنيَّات المُتحمّلة للحرارة. يمكن قياس ضغط الأذين الأيسر مباشرة عن طريق ثقب الحاجز الأذيني من الأذين الأيمن بقثطرة خاصة. ومع ذلك، بالنسبة لمعظم الأمور، يمكن الحصول على تقريب مُرضٍ لضغط الأذين الأيسر عن طريق "تثبيت (wedging)" ثقب طرفي أو قثطرة بالونية في فرع من الشريان الرئوي. تُستخدم غالباً القثاطر البالونية سوان-غانز لمراقبة الضغط الإسفيني الرئوي كدليل لضغط امتلاء القلب الأيسر عند المرضى المصابين بأمراض خطيرة.



الشكل 16.15 **الشرايين الإكليلية النازل الأمامي الأيسر والمنعكس مع تضيق(السهم) في الوعاء النازل الأمامي الأيسر** **(A)** التصوير الوعائي للشريان الإكليلي. **(B)** رسم تخطيطي للأوعية والفروع.

الفيزيولوجيا الكهربائية للقلب Electrophysiology

يتم تقصّي المرضى الذين يعانون من اللانظميات المعروفة أو المشتبه بها عن طريق وضع القثطرة الكهربائية في القلب عن طريق الجلد عبر أوردة الفخذ والرقبة. يتم إجراء دراسة الفيزيولوجيا الكهربائية (EPS) بشكل شائع لتقييم المرضى من أجل الاستئصال بالقثطرة ويتم إجراؤها عادةً في نفس وقت إجراء الاستئصال. يستخدم (EPS) أحياناً في تصنيف المخاطر للمرضى المشتبه في تعرضهم لخطر اللانظميَّات البطينية.

التصوير بالنَّظائر المُشعَّة Radionuclide imaging

يمكن استخدام التصوير بالنَّظائر المُشعَّة لتقييم الوظيفة القلبية ولكنَّ رواجَهُ آخذ بالانخفاض بسبب توفر التصوير بالرنين المغناطيسي، والذي لا يتضمن التعرُّض للإشعاع ويُوفِّر مُعطيات ذات جودة مكافئة أو فائقة للتصوير بالنَّظائر المُشعَّة.

تصوير التجمع الدموي Blood pool imaging

يُعطَى المريض حقنة في الوريد من خلايا الدم الموسومة بالنَّظير المُشعّ، وبعد 4−5 دقائق يتم تقييم توزُّع النَّظير في القلب بواسطة كاميرا غاما في مراحل مختلفة من الدورة القلبية، ممَّا يسمح بحساب الجزء القذفي للبطين. كما يسمح بتقييم حجم وشكل الحُجُرات القلبية.

مسح التروية العضلية القلبية Myocardial perfusion scanning

يُعطى المريض حقنة في الوريد من نظير مُشعّ فعَّال، مثل تتروفوسمين تكنسيوم 99، ويتم الحصول على صور ومضانية للعضلة القلبية لاحقاً بواسطة كاميرا غاما أثناء الراحة وأثناء الجهد (انظر الشكل 16.58). يمكن استخدام إما الإجهاد بالتمرين أو الإجهاد الدوائي (باستخدام المُقلّص العضلي الدوبوتامين أو الموسع الوعائي ديبيريدامول). يمكن الحصول على معلومات كميّة أكثر تعقيداً باستخدام التصوير

المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)، والذي يمكن أن يُستخدَم أيضاً لتقييم الاستقلاب في العضلة القلبية، ولكن هذا متاح فقط في عدد قليل من المراكز.

الشكايات المُحضِرة للمريض في أمراض القلب والأوعية

تتسبَّب أمراض القلب والأوعية الدموية في ظهور مجموعة محدودة نسبياً من الأعراض. يعتمد إجراء التشخيص الصحيح على التحليل الدقيق للعوامل التي تثير الأعراض، والاختلافات الدقيقة في كيفيّة وصفها من قبل المريض، والموجودات السريرية ونتائج الاستقصاءات. إنَّ العلاقة الوثيقة بين الأعراض والجهد هي السّمة المميّزة لأمراض القلب. يُستخدَم التصنيف الوظيفي للجمعيّة القلبية في نيويورك (NYHA) لتقييم درجة العجز (الإطار 16.5).

الألم الصدري على الجهد
Chest pain on exertion

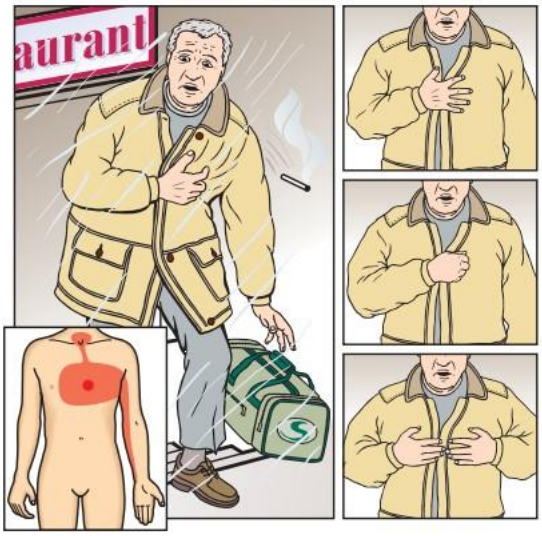
يوجد العديد من الأسباب الأخرى غير القلبية للألم الصدري، كما تمَّت مناقشتها في الفصل 10. سيُركّز هذا القسم على الألم الصدري الجُهدي، وهو عرض مُحضِر نموذجي لأمراض الشريان الإكليلي.

التقييم السريري Clinical assessment

تُعدّ القصَّة الدقيقة أمراً بالغ الأهمية في تحديد ما إذا كان الألم الصدري ناتجاً عن القلب أم لا. إنّ الألم الصدري على الجهد هو السمة المُميّزة لخناق الصدر (الشكل 16.16). تُعدّ قابلية الاستفادة وإمكانية التَّنبُّؤ والعلاقة مع المجهود البدني (وأحياناً العاطفة) من المظاهر الأكثر أهميّة للألم الصدري. يجب ملاحظة مدة الأعراض لأن المرضى الذين يعانون من خناق صدري حديث الظهور معرضون لخطر أكبر من الذين يعانون من أعراض طويلة الأمد وغير مُتغيّرة. إنَّ الفحص البدني غالباً ما يكون طبيعياً ولكنه قد يكشف عن دليل على وجود عوامل خطر للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل الصفروم (الورم الأصفر) أو اللويحة الصفراء التي تشير إلى فرط شحميات الدم. يمكن تحديد علامات فقر الدم أو الانسمام الدَّرقي، وكلاهما يمكن أن يؤديا إلى تفاقم الخناق الصدري. قد يكشف فحص القلب والأوعية الدموية عن دليل على وجود اضطراب وظيفي في البطين الأيسر أو نفخات قلبية في المرضى الذين يعانون من أمراض الصمام الأبهري واعتلال العضلة القلبية الضّخامي. يمكن أيضاً ملاحظة المظاهر الأخرى لأمراض الشرايين، مثل النفخات وغياب النبض المحيطي.

16.5 التصنيف الوظيفي للجمعيّة القلبية في نيويورك (NYHA)

الصنف I	لا يوجد تَحدُّد أثناء النشاط العادي
الصنف II	تَحدُّد خفيف أثناء النشاط العادي
الصنف III	تَحدُّ ملحوظ للأنشطة العادية بدون أعراض أثناء الراحة
الصنف IV	عدم القدرة على ممارسة النشاط البدني دون ظهور أعراض؛ قد تظهر الأعراض أثناء الراحة



الشكل 16.16 ألم القلب الإقفاري النموذجي. تُستخدَم إيماءات اليد المميَّزة لوصف الألم القلبي. يَظهر الانتشار النموذجي للألم في الشكل الترسيمي.

الاستقصاءات Investigations

يُعدّ تعداد الدم الكامل، وسكر الدم الصيامي، والشحوم، واختبارات وظائف الغدة الدرقية، وتخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر(12) من أهم الاستقصاءات الأساسية. يُعدّ تخطيط القلب الكهربائي أثناء التمرين مفيداً في تحديد المرضى ذوي الخطورة العالية والذين يحتاجون إلى المزيد من الاستقصاءات والعلاج ولكن لا يمكن استبعاد وجود أمراض الشريان الإكليلي بشكل موثوق. عندما يكون تخطيط القلب الكهربائي أثناء التمرين طبيعياً في المرضى الذين يعانون من الألم الصدري ولكن يوجد شك بالإصابة بأمراض الشريان الإكليلي، يجب إجراء تصوير الأوعية الإكليلية بالطبقي المحوري. يجب إجراء إيكو القلب في حال وجود نفخات للتحقق من الأمراض الصماميّة أو اعتلال العضلة القلبية الضَّخامي.

الألم الصدري الشَّديد طويل الأمد Severe prolonged chest pain

قد يكون الألم الصدري القلبي الشَّديد طويل الأمد بسبب احتشاء العضلة القلبية الحاد أو خنَّاق الصدر غير المستقر. تُعرَف هاتين الحالتين مُجتمِعتَين معاً باسم المتلازمة الإكليلية الحادة.

التقييم السريري Clinical assessment

يُقتَرَح وجود المتلازمة الإكليلية الحادَّة من خلال قصَّة سابقة لخنَّاق صدر مستقر، ولكن يمكن أن تكون نوبة الألم الصدري الشديد الحاد أثناء الراحة هي التَّظاهر الأوَّل لأمراض الشريان الإكليلي. يعتمد إجراء التشخيص الصحيح على تحليل طبيعة الألم والتَّظاهرات المرافقة له. قد يكشف الفحص البدني عن علامات عوامل الخطر لأمراض الشريان الإكليلي الموصوفة بالألم الصدري الجهدي، والشحوب أو التعرق، مما يدل على اضطراب ذاتي لاإرادي ونمط من المتلازمة الإكليلية الحادة. قد تحدث تظاهرات أخرى مثل اللانظميَّات وانخفاض ضغط الدم وقصور القلب. يحتاج المرضى الذين تظهر عليهم أعراض تتوافق مع المتلازمة الإكليلية الحادة إلى قبول في المستشفى وفحص عاجل لأنَّه يوجد خطر عالٍ لحدوث مضاعفات يمكن تجنُّبها.

الاستقصاءات Investigations

يعد تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر(12) إلزامياً وهو أكثر الطرق فائدة للفرز الأوَّلي، جنباً إلى جنب مع قياس تروبونين المصل I أو T. يُدعَم تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة بارتفاع أو انخفاض القطعة ST على تخطيط القلب الكهربائي والمستوى المرتفع من التروبونين I أو T، مما يدل على وجود أذيّة في العضلة القلبية.

يجب إجراء تسجيلات مُتكرّرة لتخطيط القلب الكهربائي في حال بقيَ التشخيص غير واضحاً بعد الاستقصاء الأولي، وتكون مفيدة بشكل خاص إذا كان من الممكن الحصول عليها أثناء نوبة الألم. يجب إجراء قياسات مُتكرّرة بعد 6−12 ساعة من بدء ظهور الأعراض أو القبول في المستشفى في حال كانت تراكيز تروبونين البلازما على الحد الأدنى الطبيعي. تُؤكّد التَّبدُّلات الجديدة في تخطيط القلب الكهربائي أو ارتفاع تركيز تروبونين البلازما تشخيص المتلازمة الإكليلية الحادة. إذا استقرَّ الألم ولم يتكرّر، فلن يوجد تَبدُّلات جديدة في تخطيط القلب الكهربائي وتبقى تراكيز التروبونين طبيعية، ويمكن تخريج المريض من المستشفى ولكن قد يُستطبُّ المزيد من الاستقصاءات للبحث عن دليل على أمراض الشريان الإكليلي.

ضيق التنفس Breathlessness

تشمل الأسباب القلبية لضيق التنفس اللانظميَّات، وقصور القلب الحاد والمزمن، والمتلازمة الإكليلية الحادة، والأمراض الصمَّامية، واعتلال العضلة القلبية، والتهاب التامور العاصر، وتمَّت مناقشتها كلُّها لاحقاً في هذا الفصل. ومع ذلك فإنَّ التشخيص التفريقي لضيق التنفس واسع، وله العديد من الأسباب الأخرى غير القلبية.

الغُشْيّ Syncope

يشير مصطلح "الغُشيّ" إلى فقدان الوعي بسبب انخفاض التروية الدماغية.

الخفقان Palpitation

يعد خفقان القلب من الأعراض الشائعة والمُخيفة في بعض الأحيان والذي يرجع عادةً إلى اضطراب النُّظم القلبي. يستخدم المرضى هذا المصطلح لوصف العديد من الأحاسيس، بما في ذلك ضربات القلب غير المنتظمة أو السريعة أو البطيئة أو القوية أو حتى الألم الصدري أو ضيق التَّنفس.

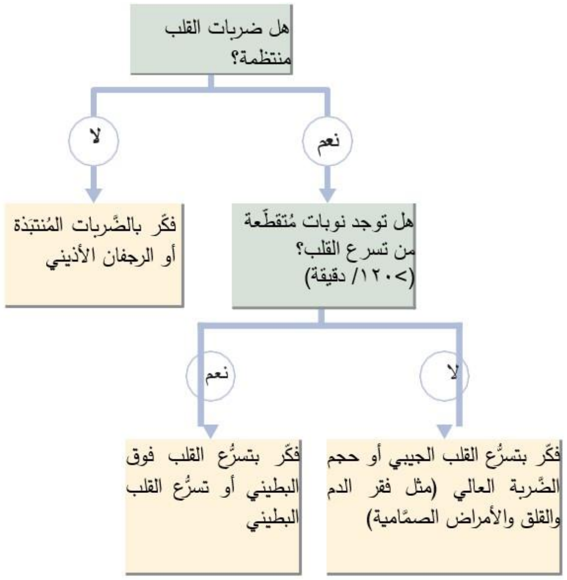
التقييم السريري Clinical assessment

يجب أن يُركِّز التقييم الأولي على تحديد الآلية المحتملة للخفقان وما إذا كان هناك مرض قلبي أساسي خطير أم لا. إنَّ الوصف التفصيلي للإحساس ضروري ويجب أن يُطلَب من المرضى وصف أعراضهم بوضوح، أو إظهار الإحساس بالنُّظم من خلال النقر بأيديهم. يمكن إجراء التشخيص المؤقَّت عادةً على أساس القصَّة الشَّاملة (الإطار 16.6 و الشكل 16.17). عادةً ما تكون النَّوبات المتكررة ولكن قصيرة الأمد من عدم انتظام ضربات القلب بسبب الانقباضات الأذينية أو البطينية الخارجية (الضربات المنتبذة). سيصف بعض المرضى التجربة على أنها "نقر" أو "هزة" في الصدر، بينما أبلغ البعض الآخر عن سقوط أو ضياع الضربات. تكون الانقباضات الخارجية غالباً أكثر تواتراً خلال فترات الجهد أو الوهن؛ كما يمكن أن يتسبَّب الكحول أو النيكوتين في حدوثها.

تعتبر نوبات الضَّربات القلبية القوية والسريعة نسبياً (90–120/ دقيقة) من المظاهر الشائعة للقلق. قد تعكس هذه الضَّربات أيضاً الدوران مفرط الحركية، مثل فقر الدم والحمل والانسمام الدرقي، ويمكن أن تحدث في بعض أشكال الأمراض الصمَّامية مثل القصور الأبهري. من المُحتمل أن تكون النوبات المُتقطّعة من ضربات القلب السريعة جداً (أكثر من 120/ دقيقة) ناتجة عن تسرع القلب فوق البطيني الانتيابي أو تسرع القلب البطيني. في المقابل، تتظاهر نوبات الرجفان الأذيني عادةً بخفقان غير منتظم وسريع في العادة.

16.6 كيف تُقيّم الخفقان

- هل الخفقان مستمر أم متقطع؟
- هل ضربات القلب منتظمة أم غير منتظمة؟
- ما هو معدل ضربات القلب التقريبي؟
- هل تحدث الأعراض على شكل نوبات متقطعة؟ هل البداية مفاجئة؟ كيف تنتهي الهجمات؟
- هل يوجد أي أعراض مرافقة؟ ألم صدري، دوخة، بوال (واحدة من تظاهرات تسرع القلب فوق البطيني)
- هل يوجد أي عوامل مُسرّعة، مثل ممارسة التمارين أو الإفراط في تناول الكحول؟
- هل يوجد قصَّة لأمراض القلب البنيوية، مثل أمراض الشريان الإكليلي أو أمراض القلب الصمَّامية؟


هل ضربات القلب منتظمة؟
نعم
لا
هل توجد نوبات مُتقطّعة من تسرع القلب؟ (>١٢٠/ دقيقة)
فكّر بالضَّربات المُنتبَذة أو الرجفان الأذيني
لا
نعم
فكّر بتسرُّع القلب الجيبي أو حجم الضَّربة العالي (مثل فقر الدم والقلق والأمراض الصمَّامية)
فكّر بتسرُّع القلب فوق البطيني أو تسرُّع القلب البطيني

الشكل 16.17 طريقة بسيطة لتشخيص الخفقان .

الاستقصاءات Investigation

إذا كان التَّقييم الأولي يشير إلى أن الخفقان ناتج عن اللانظميَّات، فيجب تأكيد التشخيص من خلال تسجيل تخطيط القلب الكهربائي أثناء النوبة باستخدام جهاز مراقبة تخطيط القلب الكهربائي المُتنقِّل أو مُسجِّل تخطيط القلب الكهربائي الذي يُفعِّله المريض. قد تكون هناك حاجة إلى استقصاءات إضافية اعتماداً على طبيعة اللانظميَّات.

التدبير Management

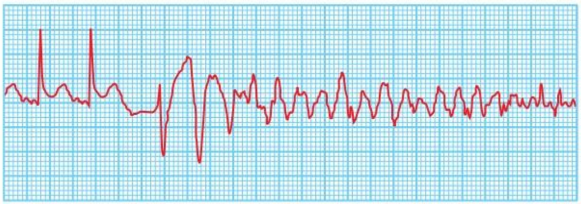
يكون الخفقان سليماً عادةً، وحتى إذا كانت أعراض المريض ناتجة عن اللانظميَّات، فإن التَّوقعات جيّدة إذا لم يكن هناك مرض قلبي بنيوي أساسي. ترجع معظم الحالات إلى إدراك ضربات القلب الطبيعية أو تسرُّع القلب الجيبي أو الانقباضات الخارجية السليمة، وفي هذه الحالة قد يُشكل شرح الحالة وطمأنة المريض كلَّ ما هو مطلوب. قد يعكس الخفقان المرتبط بما قبل الغُشيّ أو الغُشيّ مرضاً بنيوياً أو كهربائياً أكثر خطورة ويجب تقصِّيه دون تأخير. قد تتطلَّب حالات اللانظميَّات الأخرى العلاج.

توقُّف القلب Cardiac arrest

يَصِف توقُّف القلب الفقدان المفاجئ والكامل للنّتاج القلبي بسبب توقف الانقباض أو بسبب التَّسرُّع أو الرجفان البطيني أو فقدان الانقباض القلبي الميكانيكي (فعالية كهربائية عديمة النبض). يعتمد التشخيص السريري على كون الضحية فاقداً للوعي وعديم النبض؛ قد يستغرق التنفس بعض الوقت للتوقف تماماً بعد توقُّف القلب. يُعدّ الموت أمراً حتمياً تقريباً، ما لم يتم تقديم علاج فعَّال على الفور. تحدث الوفاة قلبية المنشأ المفاجئة عادةً بسبب اللانظميَّات الكارثيّة وتتسبَّب في 25–30٪ من الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية، مما يؤدي إلى وفاة ما يُقدَّر بنحو 70000 إلى 90000 شخص كل عام في المملكة المتحدة. يمكن الوقاية من العديد من هذه الوفيات.

الإمراضيّة Pathogenesis

تُعدّ أمراض الشريان الإكليلي السبب الأكثر شيوعاً لتوقُّف القلب. كما يُعدّ الرجفان البطيني أو تسرع القلب البطيني شائعَين في الساعات القليلة الأولى من احتشاء العضلة القلبية ويموت العديد من الضحايا قبل طلب المساعدة الطبية. يموت ما يصل إلى ثلث الأشخاص الذين يُصابون باحتشاء العضلة القلبية قبل الوصول إلى المستشفى، مما يؤكد أهمية تثقيف العامّة للتعرف على الأعراض وطلب المساعدة الطبية بسرعة. يمكن أن يتسبّب أيضاً نقص تروية العضلة القلبية الحاد في حال عدم وجود احتشاء بحدوث اللانظميَّات، ولكن بشكل أقل شيوعاً. إنَّ المرضى الذين لديهم قصَّة سابقة لاحتشاء العضلة القلبية معرضون لخطر متزايد للموت المُفاجئ الناجم عن اللانظميَّات، خاصةً إذا كان يوجد تندب أو ضعف واسع النطاق في البطين الأيسر، أو إذا كان هناك نقص تروية مستمر في العضلة القلبية. قد يكون سبب توقف القلب هو الرجفان البطيني (الشكل 16.18) أو التَّسرُّع البطيني عديم النبض أو توقف الانقباض أو الفعاليّة الكهربائية عديمة النَّبض. يمكن أن تختلط هذه الأسباب بالعديد من أنواع الأمراض القلبية، بما في ذلك اعتلال العضلة القلبية، ويمكن أن يحدث أحياناً في غياب تشوهات بنيوية معروفة. تم ذكر الأسباب في الإطار 16.7. يحدث الموت المفاجئ في كثير من الأحيان بسبب كارثة ميكانيكيّة حادة مثل تمزُّق القلب أو تسلخ الأبهر.



الشكل 16.18 الرجفان البطيني. نظم مضطَّرب شاذّ، بدأ في هذه الحالة بضربتين بطينيَّتين منتبذتين في تتابع سريع.

16.7 أسباب الموت المفاجئ الناجم عن اللانظميَّات

أمراض الشريان الإكليلي (85٪)

- نقص تروية العضلة القلبيّة
- احتشاء العضلة القلبية الحاد
- احتشاء سابق للعضلة القلبية مع تندب العضلة القلبية

أمراض القلب البنيوية (10٪)

- تضيق الأبهري
- اعتلال العضلة القلبية الضخامي
- اعتلال العضلة القلبية التَّوسُّعي
- خلل تنسُّج البطين الأيمن المُولِّد لِلانظميَّات
- أمراض القلب الخِلقية

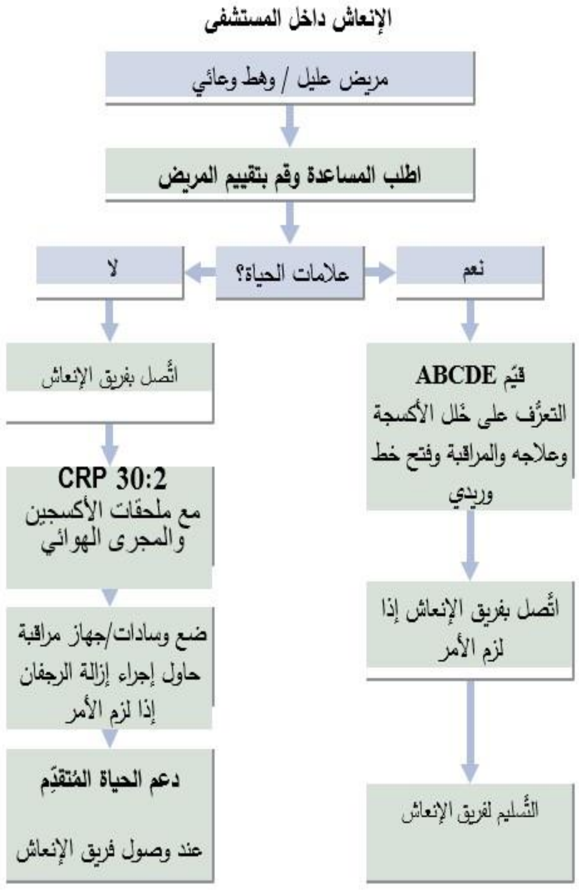
أمراض القلب غير البنيوية (5٪)

- متلازمة QT الطويلة
- متلازمة بروغادا
- متلازمة وولف باركنسون وايت
- التفاعلات الدوائية العكسيّة (متلازمة انقلاب الذروة)
- الاضطرابات الشَّاردية الشديدة.

التقييم السريري والتدبير

دعم الحياة الأساسي Basic life support

يجب اتّباع طريقة **ABCDE** في التدبير عند مقابلة مريض يُشتبَه في إصابته بتوقُّف القلب؛ وهذا يشمل التقييم الفوري واستعادة المجرى الهوائي (**A**irway)، والحفاظ على التهوية باستخدام التنفس (**B**reathing) الاصطناعي (التنفس من فم إلى فم)، والحفاظ على الدوران الدموي (**C**irculation) باستخدام الضغط على الصدر؛ يشير العجز (**D**isability) إلى تقييم الحالة العصبية في المرضى الذين تمَّ إنعاشهم، وتَستلزِم التَّعرية (**E**xposure) إزالة الملابس للتمكُّن من إزالة الرجفان، وإصغاء الصدر، وتقييم الطفح الجلدي الناجم عن التَّأق والأذيَّات وما إلى ذلك **(الشكل 16.19)**. يشمل مصطلح دعم الحياة الأساسي (BLS) المناورات التي تهدف إلى الحفاظ على مستوى أدنى من الدوران الدموي حتى يُصبِح بالإمكان تقديم علاج حاسم أكثر مع دعم الحياة المُتقدّم. يُعدّ الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) باستخدام الضغطات الصدرية فقط ("باليدين فقط") سَهلَ التَّعلم من قبل العامة، ويَحضُّ عليه الآن حملات التَّثقيف العامة.


الإنعاش داخل المستشفى
مريض عليل / وهط وعائي
اطلب المساعدة وقم بتقييم المريض
علامات الحياة؟
نعم
لا
قيِّم ABCDE
التعرُّف على خلل الأكسجة وعلاجه والمراقبة وفتح خط وريدي
اتَّصل بفريق الإنعاش إذا لزم الأمر
التَّسليم لفريق الإنعاش
اتَّصل بفريق الإنعاش
CRP 30:2
مع ملحقات الأكسجين والمجرى الهوائي
ضع وسادات/جهاز مراقبة
حاول إجراء إزالة الرجفان إذا لزم الأمر
دعم الحياة المُتقدِّم
عند وصول فريق الإنعاش

الشكل 16.19 خوارزمية دعم الحياة الأساسي عند البالغين. لمزيد من المعلومات، انظر www.resus.org.uk.

(CPR = الإنعاش القلبي الرئوي) من إرشادات مجلس الإنعاش (المملكة المتحدة): https://www.resus.org.uk/resuscitation-guidelines/in-hospital-resuscitation/.

دعم الحياة المُتقدِّم Advanced life support

يهدف دعم الحياة المتقدم (ALS) **(الشكل 16.20)** إلى استعادة النَّظم القلبي الطبيعي عن طريق إزالة الرجفان عندما يكون سبب توقُّف القلب هو تسرُّع القلب اللانظمي، أو لاستعادة النّتاج القلبي عن طريق تصحيح الأسباب الأخرى القابلة للعكس لتوقُّف القلب. تتمثَّل الأولوية البدئية في تقييم النَّظم القلبي للمريض عن طريق توصيل جهاز إزالة الرَّجفان

أو جهاز المراقبة. يجب البدء بالعلاج بناءً على الموجودات السريرية.

يجب معالجة الرجفان البطيني أو تسرع القلب البطيني بدون نبض بإزالة الرجفان الفوري. من المحتمل أن تكون إزالة الرَّجفان فعَّالة إذا تم استخدام مُزيل الرجفان الصَّادم ثنائي الطور، حيث يتم عكس استقطاب الصدمة في منتصف الطريق أثناء توليدها. يتم إجراء إزالة الرجفان عادةً باستخدام صدمة ثنائية الطور بمقدار 150 جول، واستئناف الإنعاش القلبي الرئوي على الفور لمدة دقيقتين دون محاولة التَّأكد من استعادة النبض لأن استعادة النتاج القلبي الميكانيكي نادراً ما تحدث فوراً بعد إزالة الرجفان الناجحة. إذا لم يتم استعادة النبض بعد دقيقتين، فيجب إعطاء صدمة ثنائية الطور أخرى تتراوح من 150 إلى 200 جول. بعد ذلك، يتم إعطاء صدمات ثنائية الطور إضافية تتراوح من 150 إلى 200 جول كل دقيقتين بعد كل دورة من الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) . أثناء الإنعاش، يجب إعطاء الأدرينالين (إيبينيفرين، 1 مغ وريدياً) كل 3–5 دقائق مع مراعاة استخدام الأميودارون في الوريد، خاصة إذا عادَ الرجفان البطيني أو التَّسرُّع البطيني بعد إزالة الرجفان الناجحة. قد يحاكي الرجفان البطيني ذو السعة المنخفضة، أو "الرجفان البطيني الناعم" توقُّف الانقباض. يجب معالجة المريض من الرجفان البطيني وإزالة الرجفان في حال لم يتم تشخيص توقُّف الانقباض بشكل موثوق. قد تتم ملاحظة نظم كهربائي من المتوقع نظرياً أن ينتج عنه نتاج قلبي، وهذا يُعرَف ب "الفعاليّة الكهربائية بدون نبض". يجب معالجة الفعالية الكهربائية بدون نبض من خلال الاستمرار في الإنعاش القلبي الرئوي وإعطاء الأدرينالين (الإبينفرين) أثناء البحث عن مثل هذه الأسباب. يجب معالجة توقف الانقباض بالمثل، مع دعم إضافي من الأتروبين وأحياناً استخدام الإنظام الكهربائي الخارجي أو الوريدي في محاولة لتوليد نظم كهربائي. هناك العديد من الأسباب القابلة للعكس لتوقُّف القلب. يمكن تذكُّر العناصر الرئيسية بسهولة كقائمة من أربعة **Hs** وأربعة **Ts** (الشكل 16.20).

سلسلة النّجاة من توقُّف القلب The Chain of Survival

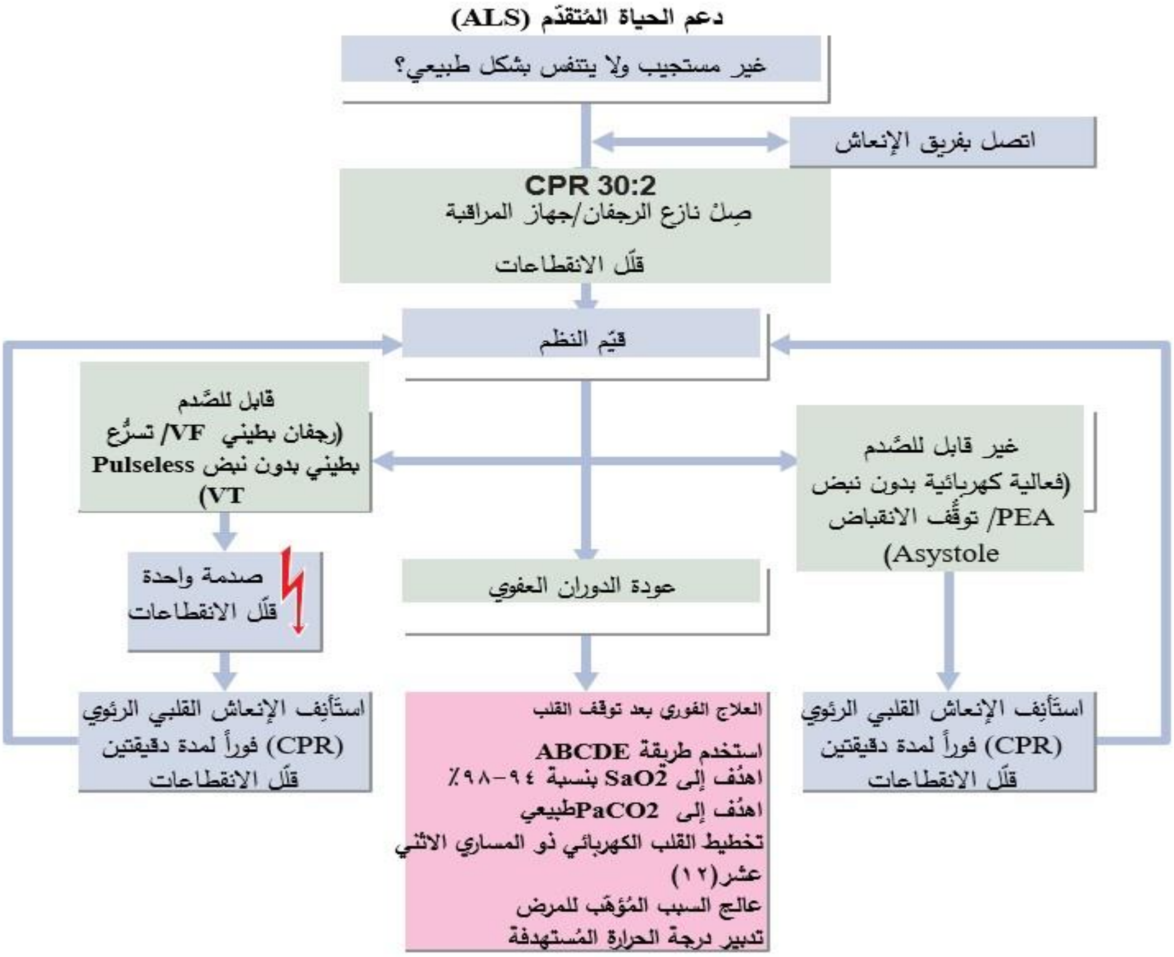
يشير هذا المصطلح إلى تسلسل الأحداث الضرورية لزيادة فُرَص نجاة ضحية توقف القلب (الشكل 16.21). يكون البقاء على قيد الحياة أكثر احتمالاً في حال كانت جميع الروابط في السلسلة قوية: أي في حال حدوث توقُّف القلب، يتم استدعاء المساعدة على الفور، ويتم تقديم دعم الحياة الأساسي بواسطة شخص مُدرَّب، وتستجيب خدمات الطوارئ الطبية على الفور، ويتم تحقيق إزالة الرجفان في غضون بضع دقائق. يعد التَّدريب الجيّد في كل من دعم الحياة الأساسي والمتقدم ضرورياً ويجب الحفاظ عليه من خلال دورات إضافية منتظمة. في السنوات الأخيرة، تم إدخال جهاز إزالة الرجفان العام في الأماكن ذات الكثافة السكانية العالية، لا سيما حيث قد يؤدي الازدحام المروري إلى إعاقة استجابة خدمات الطوارئ، مثل محطات السكك الحديدية والمطارات والملاعب الرياضية. يمكن أن يستجيب أفراد معيَّنين للتوقُّف القلبي باستخدام دعم الحياة الأساسي (BLS) ومزيل الرجفان الخارجي الآلي

النَّاجين من توقف القلب Survivors of cardiac arrest

لا يحتاج المرضى الذين نجَوا من توقُّف القلب الناجم عن احتشاء العضلة القلبية الحاد إلى علاج مُحدَّد أكثر من العلاج المُعطى للمرضى الذين يتعافون من احتشاء غير مُختلِط، لأن توقّعات سير المرض لديهم متشابهة. يجب أن يُعالَج السبب الأساسي إن أمكن عند المرضى الذين لديهم أسباب قابلة للعكس، مثل نقص التروية الدموية الناجم عن ممارسة التمارين، أو التضيُّق الأبهري. قد يكون النَّاجون من توقُّف القلب النَّاجم عن التُّسرع البطيني أو الرجفان البطيني والذين لا يمكن تحديد سبب قابل للعكس لديهم مُعرضين لخطر نوبة أخرى، ويجب التَّفكير في زرع مزيل الرجفان القلبي لديهم والعلاج بالأدوية المُضادَّة لاضطرابات النظم. يتم تقليل المخاطر في هؤلاء المرضى عن طريق علاج قصور القلب بمضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية (حاصرات بيتا) ومثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACE)، وعن طريق إعادة إقناء الأوعية الإكليلية.

أصوات القلب المرضيَّة Abnormal heart sounds

قد يكون أوَّل مؤشر للمرض القلبي هو اكتشاف صوت غير طبيعي عند الإصغاء **(الإطار 16.8)**. قد يكون هذا عابراً – على سبيل المثال، أثناء الفحص الروتيني للطفولة – أو قد يكون ناتجاً عن أعراض المرض القلبي.


دعم الحياة المُتقدّم (ALS)
غير مستجيب ولا يتنفس بشكل طبيعي؟
اتصل بفريق الإنعاش
CPR 30:2
صِلْ نازع الرجفان/جهاز المراقبة
قلّل الانقطاعات
قيّم النظم
قابل للصّدم
(رجفان بطيني VF/ تسرُّع بطيني بدون نبض Pulseless VT)
غير قابل للصّدم
(فعالية كهربائية بدون نبض PEA/ توقُّف الانقباض Asystole)
صدمة واحدة
قلّل الانقطاعات
عودة الدوران العفوي
استأنِف الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) فوراً لمدة دقيقتين
قلّل الانقطاعات
العلاج الفوري بعد توقف القلب
استخدم طريقة ABCDE
اهدُف إلى SaO2 بنسبة ٩٤-٩٨٪
اهدُف إلى PaCO2 طبيعي
تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر(١٢)
عالج السبب المُؤهّب للمرض
تدبير درجة الحرارة المُستهدفة
استأنِف الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) فوراً لمدة دقيقتين
قلّل الانقطاعات

أثناء الإنعاش القلبي الرئوي (CPR)

اضمن ضغطات عالية الجودة على الصدر
قلّل الانقطاعات لهذه الضّغطات
أعطِ الأكسجين
استخدم تخطيط الكربون موجيّ الشّكل (waveform capnography)
قم بإجراء عمليات ضغط مستمرة عند وجود مجرى الهواء المُتقدّم في مكانه
قم بفتح خط وعائي (عن طريق الوريد أو عبر العظام)
أعطِ الأدرينالين (الإبينفرين) كل ٣-٥ دقائق
أعطِ الأميودارون بعد ٣ صدمات

عالج الأسباب القابلة للعكس

نقص الأكسجة (H) التخثُّر- الإكليلي أو الرئوي (T)

نقص حجم الدم (H) الريح الصدرية الموتِّرة (T)

نقص بوتاسيوم الدم / فرط بوتاسيوم الدم / الاستقلاب الغذائي (H)

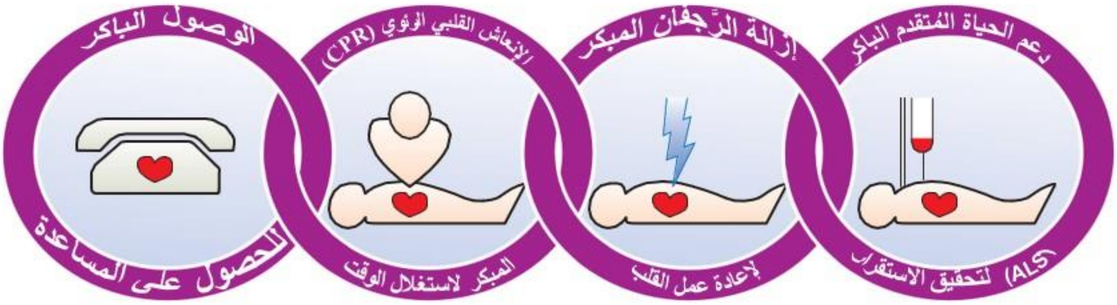
السُّطام- القلبي (T)

انخفاض حرارة الجسم / ارتفاع حرارة الجسم (H) السُّموم (T)

فكِّر ب:

- التصوير بالموجات فوق الصوتية
- الضغط الآلي على الصدر لتسهيل النقل / العلاج
- تصوير الأوعية الإكليلية والتَّداخل الإكليلي عن طريق الجلد
- الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) خارج الجسم

الشكل 16.20 **خوارزمية دعم الحياة المُتقدّم عند البالغين.** لمزيد من المعلومات، انظر www.resus.org.uk. (CPR = الإنعاش القلبي الرئوي؛ PEA = فعاليّة كهربائية بدون نبض؛ VF = الرَّجفان البطيني؛ VT = التَّسرُّع البطيني) من إرشادات مجلس الإنعاش (المملكة المتحدة): https://www.resus.org.uk/resuscitation-guidelines/adult-advanced-life-support/.


دعم الحياة المُتقدم الباكر (ALS) لتحقيق الاستقرار
إزالة الرَّجفان المبكر لإعادة عمل القلب
الإنعاش القلبي الرئوي (CPR) المبكر لاستغلال الوقت
الوصول الباكر الحصول على المساعدة

الشكل 16.21 **سلسلة النَّجاة من تَوقُّف القلب.** (ALS = دعم الحياة المُتقدّم ؛ CPR = الإنعاش القلبي الرئوي)

التقييم السريري Clinical assessment

تتمثل أهداف التقييم السريري، أولاً في تحديد ما إذا كان الصوت غير الطبيعي هو قلبي المنشأ؛ وثانياً لتحديد ما إذا كان هذا الصوت مرضياً؛ وثالثاً محاولة تحديد السبب

هل الصوت قلبي المنشأ ؟ Is the sound cardiac?

تُظهِر أصوات القلب والنَّفخات الإضافية علاقة ثابتة بجزء معين من الدورة القلبية، في حين أن الأصوات خارج القلب مثل الاحتكاك الجنبي أو الهمهمة الوريدية لا تُبدي ذلك. ينتج عن الاحتكاك التاموري ضوضاء خدش مُميَّزة تسمى احتكاك (فرك) التامور، والتي قد تحتوي على مكونين يتوافقان مع الانقباض الأذيني والبطيني، وقد يختلفان باختلاف الوضعيَّة والتَّنفس.

هل الصوت مرضي ؟ Is the sound pathological?

إنَّ الأصوات والنَّفخات المرضية هي نتاج تدفُّق الدَّم المُضطرب أو امتلاء البطين السَّريع بسبب ظروف التَّحميل غير الطبيعية. تكون بعض الأصوات الإضافية فيزيولوجيَّة ولكنها قد تحدث أيضاً في حالات مرضية؛ على سبيل المثال، يُعدّ الصوت الثالث شائعاً عند الشباب وأثناء الحَمل ولكنه أيضاً أحد تظاهرات قصور القلب (الإطار 16.8). وبالمثل، قد تحدث نفخة انقباضية ناجمة عن اضطراب عبر مجرى القلب والنَّبض السباتي وضربة القمَّة (الشكلان 16.22 و 16.23).

مخرج البطين الأيمن في حالات فرط الحركيَّة مثل فقر الدم أو الحَمل، ولكنها قد تحدث أيضاً بسبب تضيُّق الرّئوي أو تحويلة داخل القلب تؤدي إلى فرط الحِمْل الحجمي على البطين الأيمن، مثل عيب الحاجز الأذيني. لا تحدث النَّفخات الحميدة في حالة الانبساط (الإطار 16.9)، كما أنَّ النَّفخات الانقباضية التي تنتشر أو تترافق مع الهرير تكون دائماً مرضية.

ما هو منشأ الصوت؟ What is the origin of the sound?

يُعدّ التوقيت والشدة والموقع والانتشار والجودة كلُّها أدلة مفيدة على منشأ وطبيعة صوت أو نفخة إضافية (الإطار16.10). يتمّ تحديد انتشار النَّفخة من خلال اتجاه تدفُّق الدَّم المُضطرب ويمكن اكتشافه فقط عندما يكون هناك تدفُّق عالي السرعة، كما هو الحال في قصور التَّاجي (الانتشار من قمة القلب إلى الإبط) أو تضيُّق الأبهري (الانتشار من القاعدة إلى الرقبة). وبالمثل، يمكن أن تساعد طبقة الصوت وجودته في تمييز النَّفخة، مثل النفخة "النفاخيّة" (blowing) لقصور التَّاجي أو النَّفخة "الخشنة" لتضيُّق الأبهري. يُعتبَر موضع النفخة بالنسبة للدَّورة القلبية أمراً بالغ الأهمية ويجب تقييمه من خلال توقيته بأصوات

16.8 أصوات القلب الطبيعية والمرضية

الصوت	التوقيت	الخصائص	الآليّات	التَّظاهرات المُتغيّرة
الصوت القلبي الأوَّل (S1)	بداية الانقباض	مفرد عادةً أو منقسم بشكل ضيق	إغلاق الصمَّام التَّاجي ومثلَّث الشرف	لحن عالٍ: الدوران الدموي مفرط الحركية (فقر الدم والحمل والانسمام الدرقي)؛ وتضيَّق التاجي. لحن ناعم: قصور القلب و قصور التَّاجي.
الصوت القلبي الثَّاني (S2)	نهاية الانقباض	منقسم على الشهيق مفرد على الزفير	إغلاق الصمام الأبهري والرئوي. المركبة الأبهرية (A2) أولاً ثم المركبة الرئوية (P2) ثانياً.	انقسام واسع ثابت مع عيب الحاجز الأذيني. الانقسام واسع ولكن متغيّر مع تأخُّر إفراغ القلب الأيمن (حصار فرع الحزمة اليمنى). انقسام عكسي بسبب تأخُّر إفراغ القلب الأيسر (حصار فرع الحزمة اليسرى).
الصوت القلبي الثَّالث (S3)	في وقت مبكر من الانبساط، بعد S2 مباشرة	لحن منخفض، يُسمع غالباً مثل "الخبب"	من جدار البطين بسبب التوقُّف المفاجئ للامتلاء السريع	الفيزيولوجية: الشباب، والحَمل المرضية: قصور القلب، وقصور التَّاجي
الصوت القلبي الرَّابع (S4)	نهاية الانبساط، قبل S1 مباشرة	لحن منخفض	منشأ بطيني (بطين قاسٍ وتقلُّص أذيني مُزداد). متعلق بالامتلاء الأذيني	غائب في الرجفان الأذيني. أحد تظاهرات تَضخُّم البطين الأيسر الشديد.
التَّكَّات الانقباضيَّة	في وقت مبكر من الانقباض أو منتصف الانقباض	قصيرة.صوت عالي الشدة.	تضيق الصمام الأبهري. تضيق الصمام الرئوي. الصمَّام التاجي المرن. أصوات القلب الصُّنعيَّة من فتح وإغلاق الصمَّامات الميكانيكية التي تعمل بشكل طبيعي.	قد يتم فقد التَّكَّة عندما يصبح الصمام المُتضيّق ثخيناً أو متكلساً. تُفقَد التَّكَّات الصُّنعية عند انسداد الصمام بسبب الخثرة أو التَّنبُّتات
صكَّة الانفتاح	في وقت مبكر من الانبساط	لحن عالٍ، مُدَّة قصيرة	فتح وريقات الصَّمام التاجي المُتضيّق. أصوات القلب الصُّنعيَّة.	يقترب من S2 حيث يصبح تضيُّق التَّاجي أكثر شدَّة. قد يكون غائباً في تضيُّق التَّاجي المُتكلّس.

16.9 ميّزات النَّفخة القلبية البريئة أو الحميدة

- ناعمة
- في منتصف الانقباض
- تُسمَع على الحافَّة اليسرى للقص
- لا تنتشر
- لا توجد تشوهات قلبية أخرى

16.10 كيف تُقيّم النفخة القلبية

متى تحدث؟

- يتم توقيت النفخة باستخدام أصوات القلب والنبض السباتي وضربة القمَّة. هل هي انقباضية أو انبساطية؟

هل تمتد النفخة طوال الانقباض أو الانبساط أم أنها تقتصر على جزء أقصر من الدورة القلبية؟

كم يبلغ علوُّها؟ (شدتها)

- الدرجة 1: ناعمة جداً (لا يُسمع إلا في الظروف المثالية)
- الدرجة 2: ناعمة
- الدرجة 3: معتدلة
- الدرجة 4: عالية مع هرير مرافق
- الدرجة 5: عالية جدا
- الدرجة 6: تُسمَع بدون سماعة

ملاحظة: نادراً ما تتجاوز النفخات الانبساطية الدرجة 4

أين تُسمع بشكل أفضل؟ (الموقع)

- استمع فوق قمة وقاعدة القلب، بما في ذلك البُؤَر الأبهرية والرئوية

أين تنتشر؟

- استمع عند الرقبة أو الإبط أو الظهر

كيف يبدو صوتها؟ (اللَّحن والجودة)

- يتم تحديد اللَّحن عن طريق التَّدفُّق (يشير اللَّحن المرتفع إلى تدفُّق عالي السرعة)
- هل الشدة ثابتة أم متغيرة؟

النَّفخات الانقباضيّة Systolic murmurs

ترتبط النَّفخات الانقباضيَّة القذفيّة بانسداد مجرى مخرج البطين وتحدث في منتصف الانقباض بنمط تصاعدي تنازلي (crescendo decrescendo pattern)، مما يعكس السرعة المُتغيِّرة لتدفُّق الدم **(الإطار 16.11)**. تحافظ النَّفخات الشَّاملة للانقباض على شدَّةٍ ثابتة وتمتد من الصوت القلبي الأوَّل طوال الانقباض إلى الصوت القلبي الثاني، مما يحجبُه أحياناً. تحدث عندما يتسرَّب الدم من البطين إلى حجرة منخفضة الضغط بسرعة متساوية أو ثابتة. يُعدّ قصور التَّاجي، وقصور مثلَّث الشرف، وعيوب الحاجز البطيني هي الأسباب الوحيدة للنَّفخة الشَّاملة للانقباض. تعتبر النفخات الانقباضية المُتأخرة غير مُعتادَة (نادرة) ولكنها قد تحدث في انسدال الصمَّام التاجي في حال كان قصور التاجي يقتصر على الانقباض المُتأخِّر، وفي اعتلال العضلة القلبية الضَّخامي الانسدادي إذا حدث الانسداد الديناميكي في وقت مُتأخِّر في الانقباض.

النَّفخات الانبساطية Diastolic murmurs

يرجع ذلك إلى التَّدفُّق المُتسارع أو المضطرب عبر الصمام التاجي أو مثلّث الشرف. إنَّها أصوات منخفضة اللَّحن يصعب سماعها غالباً ويجب تقييمها بقمع السماعة الطبيَّة. قد تكون النَّفخة منتصف الانبساط ناتجة عن تضيُّق التَّاجي (تُصغَى في قمة القلب والإبط)، وتضيق مثلَّث الشرف (تتوضَّع على الحافة اليسرى للقص)، وزيادة التدفق عبر الصمام التاجي (على سبيل المثال, نفخة قصور التاجي الشديد ذهاباً وإياباً) أو زيادة التدفق عبر الصمام مثلّث الشرف (على سبيل المثال، تحويلة من اليسار إلى اليمين من خلال عيب حاجز أذيني كبير). تتميز النفخات الانبساطية الباكرة بطبيعة ناعمة ونفاخيّة بنمط تنازلي (decrescendo) ويجب تقييمها باستخدام حجاب السَّماعة. تكون ناتجة عن القصور عبر الصمام الأبهري أو الرئوي ويتم سماعها بشكل أفضل عند الحافة اليسرى للقص مع جلوس المريض للأمام في فترة التَّوقف نهاية الزفير.

16.11 ميّزات بعض النفخات الانقباضية الشائعة

الحالة	التوقيت والمدّة	النّوعيّة	الموقع والانتشار	التّظاهرات المرافقة
تضيُّق الأبهري	منتصف الانقباض	عالية, وخشنة	القاعدة والحافة اليسرى للقص، وتنتشر إلى الثُّلمة فوق القص والشريانين السباتيين	الصوت القلبي الثَّاني يغدو مُفرَداً. تكّة قذفية (في المرضى الشَّباب). نبض بطيء الارتفاع. تَضخُّم البطين الأيسر (فرط حِمل ضغطي).
قصور التَّاجي	شامل للانقباض	نفاخيَّة	قمة القلب, وتنتشر إلى الإبط	الصوت القلبي الأول النَّاعم. الصوت القلبي الثَّالث. تَضخُّم البطين الأيسر (فرط حِمل حجمي).
عيوب الحاجز البطيني	شامل للانقباض	خشنة	الحافة السُّفلية اليسرى للقص, وتنتشر إلى كامل المنطقة أمام القلب	هرير. تَضخُّم البطينين.
سليمة	منتصف الانقباض	ناعمة	الحافة اليسرى للقص, ولاتنتشر	لا توجد علامات أخرى لأمراض القلب.

النَّفخات المستمرَّة Continuous murmurs

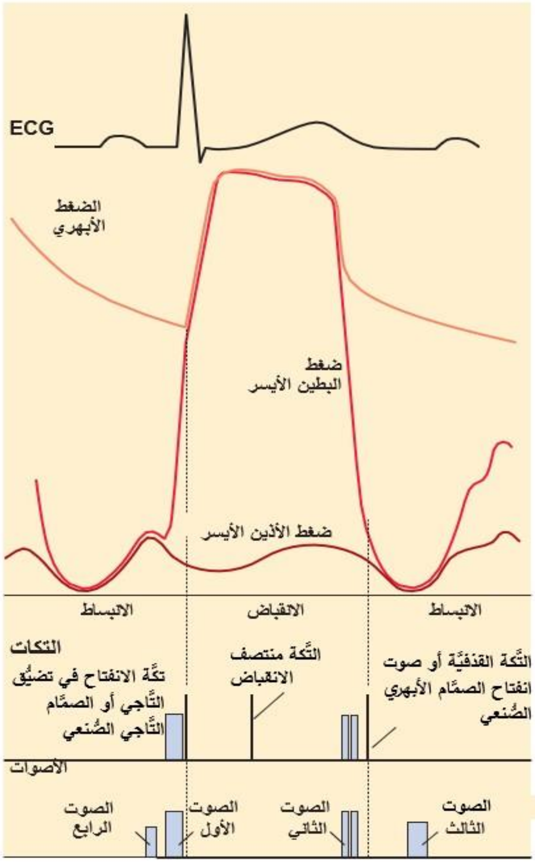
تنتج عن مزيج من التدفق الانقباضي والانبساطي، كما يحدث في حالة القناة الشريانية السالكة، ويجب تمييزه عن الضوضاء خارج القلب مثل النَّفخات من التحويلات الشريانية، والهمهمة الوريدية (معدلات عالية من التدفق الوريدي عند الأطفال) والاحتكاك التَّاموري.

الاستقصاءات Investigations

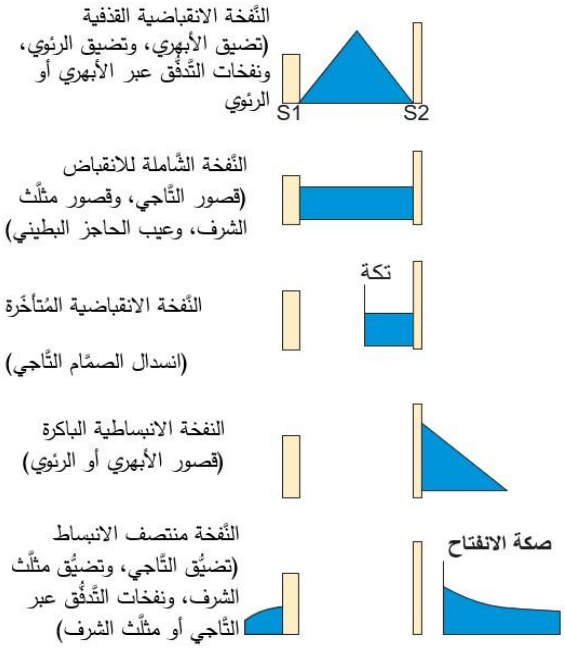
إذا أشار التقييم السريري إلى أنَّ الصوت الإضافي قلبي المنشأ ومن المحتمل أن يكون مرضياً، عندئذٍ يُستطبُّ إجراء إيكو القلب لتحديد السبب الأساسي.

التدبير Management

يعتمد تدبير المرضى الذين يعانون من الأصوات القلبية الإضافية على السبب الأساسي.


ECG
الضغط الأبهري
ضغط البطين الأيسر
ضغط الأذين الأيسر
الانبساط
الانقباض
الانبساط
التكات
تكَّة الانفتاح في تضيُّق التَّاجي أو الصمَّام التَّاجي الصُّنعي
التَّكة منتصف الانقباض
التَّكة القذفيَّة أو صوت انفتاح الصمَّام الأبهري الصُّنعي
الأصوات
الصوت الرابع
الصوت الأول
الصوت الثاني
الصوت الثالث

الشكل 16.22 علاقة الدَّورة القلبية بتخطيط القلب الكهربائي وموجة ضغط البطين الأيسر وموضع الأصوات القلبية.


النَّفخة الانقباضية القذفية
(تضيق الأبهري، وتضيق الرئوي، ونفخات التَّدفّق عبر الأبهري أو الرئوي
S1
S2
النَّفخة الشَّاملة للانقباض
(قصور التَّاجي، وقصور مثلّث الشرف، وعيب الحاجز البطيني)
تكة
النَّفخة الانقباضية المُتأخِّرة
(انسدال الصمَّام التَّاجي)
النفخة الانبساطية الباكرة
(قصور الأبهري أو الرئوي)
النَّفخة منتصف الانبساط
(تضيُّق التَّاجي، وتضيُّق مثلّث الشرف، ونفخات التَّدفُّق عبر التَّاجي أو مثلّث الشرف)
صكة الانفتاح

الشكل 16.23 توقيت ونمط النَّفخات القلبية

قصور القلب Heart failure

يَصِف قصور القلب المتلازمة السريرية التي تتطور عندما لا يستطيع القلب الحفاظ على نتاج كافٍ، أو يمكنه القيام بذلك فقط على حساب ارتفاع ضغط الامتلاء البطيني. في الأشكال الخفيفة إلى المعتدلة من قصور القلب، تحدث الأعراض فقط عندما تزداد الحاجة الاستقلابية أثناء التمرين أو بعض الأشكال الأخرى من أشكال الإجهاد. في قصور القلب الشديد، قد تكون الأعراض موجودة على الراحة. في الممارسة السريرية، قد يتم تشخيص قصور القلب عندما يتطوَّر لدى المريض المصاب بمرض قلبي خطير علامات أو أعراض انخفاض النتاج القلبي أو الاحتقان الرئوي أو الاحتقان الوريدي الجهازي على الراحة أو على الجهد. تم التَّعرُّف على ثلاثة أنواع من قصور القلب.

قصور القلب الأيسر Left heart failure

يتميَّز بانخفاض في نتاج البطين الأيسر وزيادة في ضغط الأذين الأيسر والضغط الوريدي الرئوي. إذا حدث قصور القلب الأيسر فجأة – على سبيل المثال، كنتيجة لاحتشاء العضلة القلبية الحاد – فإنَّ الزّيادة السَّريعة في ضغط الأذين الأيسر تُسبب الوذمة الرئوية. إذا كان الارتفاع في الضغط الأذيني تدريجياً أكثر، كما في تضيُّق التَّاجي، يحدث عندئذٍ تقبُّض الأوعية الرئوية الانعكاسي، والذي يحمي المريض من الوذمة الرئوية. ومع ذلك، فإن الزّيادة الناتجة في المقاومة الوعائية الرئوية تُسبِّب ارتفاع الضغط الرئوي الذي يُضعِف بدوره وظيفة البطين الأيمن.

قصور القلب الأيمن Right heart failure

يتميَّز بانخفاض في نتاج البطين الأيمن وزيادة في ضغط الأذين الأيمن والضغط الوريدي الجهازي. إنَّ الأسباب الأكثر شيوعاً هي أمراض الرئة المزمنة، والصَّمة الرئوية وتضيُّق الصَّمام الرئوي. يُستخدم مصطلح "القلب الرّئوي" "Cor Pulmonale" لوصف قصور القلب الأيمن الذي يُعتبَر ثانوياً لأمراض الرئة المزمنة.

قصور البطينين Biventricular heart failure

يتأثر كلا جانبي القلب في قصور البطينين. قد يحدث هذا لأنَ العملية المرضية مثل اعتلال العضلة القلبية التَّوسُّعي أو أمراض القلب الإقفارية تؤثر على البطينين معاً, أو لأنَّ أمراض القلب الأيسر تؤدي إلى الارتفاع المزمن لضغط الأذين الأيسر وارتفاع الضغط الرئوي ومن ثمَّ قصور القلب الأيمن.

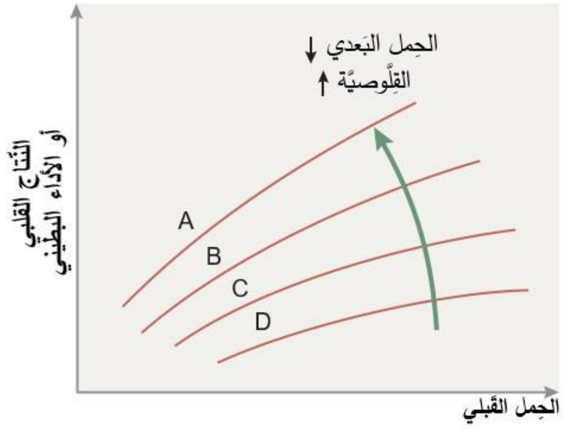
الوبائيات Epidemiology

يؤثر قصور القلب غالباً على كبار السن. يرتفع معدل الانتشار من 1٪ في الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 50 و 59 عاماً إلى أكثر من 10٪ في الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 80 و89 عاماً. في المملكة المتحدة، معظم المرضى الذين تمَّ قبولهم في المستشفى بقصور القلب يزيد عمرهم عن 70 عاماً؛ ويبقَون عادةً في المستشفى لمدة أسبوع أو أكثر وقد يُترَكون مع عجز مزمن. على الرغم من أن التَّوقعات تعتمد إلى حد ما على السبب الأساسي للمشكلة، إلَّا أنَّ قصور القلب

غير المُعالَج يحمل عموماً إنذاراً سيئاً حيث أنَّ حوالي 50٪ من المرضى الذين يعانون من قصور القلب الشَّديد النَّاجم عن اضطراب وظيفة البطين الأيسر سيموتون في غضون عامين بسبب قصور المضخة أو اللانظميَّات البطينية الخبيثة. إنَّ الأسباب الأكثر شيوعاً هي أمراض الشريان الإكليلي واحتشاء العضلة القلبية، ولكن يمكن أن تؤدي جميع أشكال أمراض القلب تقريباً إلى قصور القلب كما هو مُلخَّص في الإطار 16.12. يُعدّ التَّشخيص الدقيق مهماً لأنَّ علاج السَّبب الأساسي قد يعكِسُ قصور القلب أو يمنع تقدُّمَه.

الإمراضيَّة Pathogenesis

يحدث قصور القلب عندما يفشل النّتاج القلبي في تلبية مُتطلَّبات الدَّوران الدموي. يتم تحديد النّتاج القلبي عن طريق الحِمل القَبلي (preload) (حجم وضغط الدم في البطينين في نهاية الانبساط)، والحِمل البَعدي (حجم وضغط الدم في البطينين أثناء الانقباض) وقِلَّوصيَّة العضلة القلبية، مما يشكّل أساس قانون ستارلينغ (الشكل 16.24). وتمَّت مناقشة أسباب قصور القلب في الأسفل.



الشكل 16.24 قانون ستارلينغ. طبيعي (**A**)، قصور قلب خفيف (**B**)، قصور قلب مُعتدل (**C**), قصور قلب شديد (**D**) يرتبط الأداء البطيني بدرجة تمدُّد العضلة القلبية. وبالتالي، فإنَّ زيادة الحِمل القَبلي (حجم نهاية الانبساط، وضغط نهاية الانبساط، وضغط الامتلاء أو ضغط الأذينة) سوف يُعزّز الوظيفة؛ ومع ذلك، فإن فرط التَّمدُّد يُسبّب تدهوراً ملحوظاً. في قصور القلب، ينتقل المُنحنى إلى اليمين ويصبح مُسطَّحاً. إن زيادة قِلَّوصيَّة العضلة القلبية أو انخفاض الحِمل البَعدي ستُغيّر المُنحنى للأعلى واليسار (السهم الأخضر).

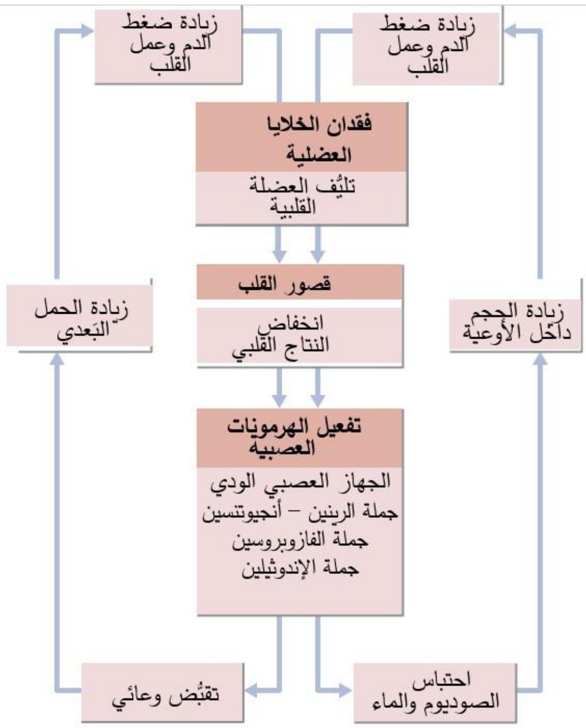
اضطراب وظيفة البطين Ventricular dysfunction

إنَّ اضطراب وظيفة البطين هو السبب الأكثر شيوعاً لقصور القلب. يمكن أن يحدث بسبب ضعف التَّقلُّص الانقباضي النَّاجم عن أمراض العضلة القلبية، أو اضطراب الوظيفة الانبساطية حيث يكون هناك استرخاء بطيني غير طبيعي بسبب البطين القاسي غير المطاوع. يوجد بشكل أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يعانون من تَضخُّم البطين الأيسر. يتواجد غالباً اضطراب الوظيفة الانقباضية واضطراب الوظيفة الانبساطية معاً وخاصة في المرضى الذين يعانون من أمراض الشريان الإكليلي. يُقلِّل اضطراب وظيفة البطين النِّتاجَ القلبي، والذي بدوره يُفعّل الجهاز العصبي الودي (SNS) ونظام الرينين _أنجيوتنسين _ألدوستيرون (RAAS). في ظلّ الظروف الطبيعية، يدعم تفعيل SNS وRAAS وظيفة القلب، ولكن في حالة ضعف الوظيفة البطينية، تكون العواقب سلبية وتؤدي إلى زيادة في كل من الحِمل القَبلي والحِمل البَعدي (الشكل 16.25). يمكن بعد ذلك أن تنشأ حلقة مُفرَغة لأنَّ أيَّ انخفاض إضافي في النتاج القلبي يؤدي إلى المزيد من التَّفعيل لـ SNS وRAAS، وزيادة إضافية في المقاومة الوعائية المحيطية.

يُسبّب تفعيل RAAS تَقبُّضاً وعائياً واحتباس الصوديوم والماء. يتواسط هذا الفعل بشكل أساسي الأنجيوتنسين2، وهو مُقبّض فعَّال للشرايين في كل من الدوران الكلوي والجهازي (الشكل 16.25). يحدث تفعيل SNS أيضاً ويمكنه في البداية الحفاظ على النّتاج القلبي من خلال زيادة قِلَّوصيَّة العضلة القلبية ومعدل ضربات القلب. ومع ذلك, فإنَّ التَّنبيه الودّي لفترات طويلة له آثار سلبية، حيث يُسبّب الموت الخلوي المُبرمَج للخلايا العضلية القلبية، وتَضخُّم القلب, ونخر العضلة القلبية البؤري. يساهم التَّنبيه الودّي أيضاً في التَّقبُّض الوعائي ويؤهّب لحدوث اللانظميَّات. يتم تعزيز احتباس الصوديوم والماء بشكل أكبر عن طريق إطلاق الألدوستيرون والإندوثيلين-1 (ببتيد مُضيّق للأوعية فعَّال مع تأثيرات ملحوظة على الجملة الوعائية الكلوية)، وفي حالات قصور القلب الشديد يتم إطلاق الفازوبروسين (الهرمون المُضاد للإبالة، ADH).

16.12 آليَّات قصور القلب

السبب	الأمثلة	التَّظاهرات
انخفاض قِلَّوصيَّة البطين	احتشاء العضلة القلبية (اضطراب وظيفي قِطَعي) التهاب العضلة القلبية / اعتلال العضلة القلبية (اضطراب وظيفي شامل)	في أمراض الشريان الإكليلي، تتقلَّص الأجزاء "غير الحركية" أو "ضعيفة الحركية" بشكل سيّئ وقد تعيق وظيفة الأجزاء الطبيعية عن طريق تشويه أنماط تقلُّصها واسترخائها. التَّوسع البطيني المُترقِّي.
انسداد مخرج البطين (فرط حِمل ضغطي)	ارتفاع ضغط الدم، وتضيُّق الأبهري (قصور القلب الأيسر). ارتفاع الضَّغط الرئوي، وتضيُّق الصمَّام الرئوي (قصور القلب الأيمن).	في البداية، تسمح الضخامة المُتراكزة للبطين بالحفاظ على نتاج طبيعي عن طريق توليد ضغط انقباضي مرتفع. لاحقاً، تؤدي التَّبدُّلات الثانوية في العضلة القلبية وزيادة الانسداد إلى فشل توسُّع البطين وتدهور سريري سريع.
انسداد مدخل البطين	تضيُّق التَّاجي، وتضيق مثلَّث الشرف	بطين صغير قوي؛ أذين مُتوسّع ومُتضخّم. الرجفان الأذيني شائع ويتسبَّب غالباً في تدهور ملحوظ لأن امتلاء البطين يعتمد بشكل كبير على الانقباض الأذيني.
فرط الحِمل الحجمي على البطين	فرط الحِمل الحجمي على البطين الأيسر (قصور التَّاجي أو الأبهري). عيب الحاجز البطيني. فرط الحِمل الحجمي على البطين الأيمن (عيب الحاجز الأذيني). زيادة الحاجة الاستقلابية (نتاج مرتفع).	يسمح التَّوسع والتَّضخُّم للبطين بإنتاج حجم ضربة عالٍ ويساعد في الحفاظ على نتاج قلبي طبيعي. ومع ذلك، فإنَّ التَّبدُّلات الثانوية في العضلة القلبية تؤدي إلى ضعف القِلَّوصيَّة وتفاقُم قصور القلب.
اللانظميَّات	الرَّجفان الأذيني. تسرُّع القلب. حصار القلب التَّام.	لا يسمح تسرُّع القلب بالامتلاء الكافي للقلب، مما يؤدي إلى انخفاض النّتاج القلبي والضغط الرَّاجع. يؤدي تطاول التَّسرُّع القلبي إلى تعب العضلة القلبية. يُحدِّد بطء القلب النّتاج القلبي، حتى لو كان حجم الضربة طبيعياً.
اضطراب الوظيفة الانبساطية	التهاب التَّامور العاصر . اعتلال العضلة القلبية الحاصر . تضخُّم وتليُّف البطين الأيسر . السُّطام القلبي.	احتباس السوائل الملحوظ, والوذمة المحيطية, والحبن, والانصباب الجنبي, وانتباج الأوردة الوداجية. تضخم الأذينين (نمط الامتلاء الحاصر وضغوط أذينية عالية). قد يتسبَّب الرجفان الأذيني في التدهور . وظيفة انقباضية جيدة ولكن امتلاء انبساطي سيئ. انخفاض ضغط الدم، وانتباج الأوردة الوداجية، والنَّبض العجائبي, صادر بولي سيئ.


زيادة ضغط الدم وعمل القلب
زيادة ضغط الدم وعمل القلب
فقدان الخلايا العضلية
تليُّف العضلة القلبية
زيادة الحمل البَعدي
قصور القلب
انخفاض النتاج القلبي
زيادة الحجم داخل الأوعية
تفعيل الهرمونات العصبية
الجهاز العصبي الودي
جملة الرينين – أنجيوتنسين
جملة الفازوبروسين
جملة الإندوثيلين
تقبُّض وعائي
احتباس الصوديوم والماء

الشكل 16.25 تفعيل الهرمونات العصبية والآليات المُعاوِضة في قصور القلب. يوجد حلقة مُفرَغة في قصور القلب المُترقّي.

يتم إطلاق الببتيدات المُدرَّة للصوديوم من الأذينات استجابةً لتوسُّع الأذين وتعويضاً إلى حدٍ ما عن تأثير الألدوستيرون في الحفاظ على الصوديوم، ولكن تبقى هذه الآلية مغلوبة (overwhelmed) في قصور القلب. تحدث الوذمة الرئوية والمحيطية بسبب ارتفاع ضغط الأذين الأيسر والأيمن، وتتفاقم بسبب احتباس الصوديوم والماء الناجم عن ضعف التَّروية الكلوية وفرط الألدوستيرونية الثانوية. إذا كان السبب الأساسي وراء ذلك هو احتشاء العضلة القلبية، فإنَّ القِلَّوصيَّة القلبية تَضعُف ويؤدي تفعيل SNS وRAAS إلى تَضخُّم الأجزاء غير المصابة بالاحتشاء مع ترقُّق وتوسُّع وتمدُّد الجزء المصاب بالاحتشاء (انظر **الشكل 16.64**). إنَّ هذا يؤدي إلى المزيد من التَّدهور في الوظيفة البطينية وتفاقم قصور القلب.

قصور القلب عالي النّتاج High-output failure

يمكن أن يحدث قصور القلب أحياناً في مرضى لا يعانون من أمراض القلب بسبب تحويلة شريانية وريدية كبيرة، أو عندما يكون هناك نتاج قلبي مرتفع بشكل مفرط ناجم عن البري بري، أو فقر الدم الشَّديد، أو الانسمام الدرقي.

الأمراض الصمَّامية Valvular disease

يمكن أن يحدث قصور القلب أيضاً بسبب أمراض الصمَّامات حيث يوجد ضعف في امتلاء البطينين بسبب تضيُّق التَّاجي أو تضيُّق مثلَّث الشرف؛ أو عندما يوجد انسداد لمخرج البطين، كما يحدث في تضيُّق الأبهري ومثلَّث الشرف واعتلال العضلة القلبية الضَّخامي؛ أو نتيجة فرط الحِمل البطيني الثانوي للقصور الصَّمامي.

التقييم السريري Clinical assessment

د يتطوَّر قصور القلب فجأة كما هو الحال في احتشاء العضلة القلبية، أو بشكل تدريجي كما هو الحال في أمراض القلب الصمَّامية. عندما يكون هناك ضعف تدريجي في وظيفة القلب، تحدث العديد من التَّبدُّلات المُعاوِضة. يُستخدَم مصطلح قصور القلب المُعاوِض أحياناً لوصف حالة المرضى الذين يعانون من ضعف الوظيفة القلبية، والذين منعت التَّبدُّلات التكيُّفية لديهم تطور قصور القلب الصَّريح. ومع ذلك فإنَّ حدثاً بسيطاً مثل العدوى المُتداخلة أو تطوُّر الرجفان الأذيني قد يؤدي إلى حدوث قصور قلب حاد في هذه الظروف **(الإطار 16.13)**. وبالمثل، يحدث قصور القلب الحاد أحياناً نتيجة نوبة لا مُعاوَضة على خلفية قصور قلب مزمن؛ وهذا ما يسمى بقصور القلب الحاد على أرضية قصور قلب مزمن.

قصور القلب الأيسر الحاد Acute left heart failure

يتظاهر قصور القلب الأيسر الحاد ببداية مفاجئة للزَّلة التنفسية أثناء الراحة التي تتطوَّر بسرعة إلى ضائقة تنفسية حادة والزلة التنفسية الاضطجاعية والإعياء. يوجد غالباً عامل مُؤهِّب واضح للمرض، مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد، والذي قد يكون واضحاً من القصَّة المرضية. يبدو المريض مُضطرباً وشاحباً ومُتعرِّقاً. تكون الأطراف باردة عند اللمس والنبض سريع، ولكن في بعض الحالات قد يكون هناك بطء قلبي غير مُناسب والذي قد يساهم في حدوث نوبة حادة من قصور القلب. يكون ضغط الدم عادةً مرتفعاً بسبب تفعيل الجهاز العصبي الودي (SNS)، ولكنه قد يكون طبيعياً أو منخفضاً إذا كان المريض يعاني من صدمة قلبية.

يكون الضغط الوريدي الوداجي (JVP) عادةً مرتفعاً، خاصةً مع فرط حمل السوائل المُرافق أو قصور القلب الأيمن. في قصور القلب الحاد، لا يوجد وقت للتوسُّع البطيني ولا يحدث انزياح لقمّة القلب. يتم سماع نُظُم "الخبب"، مع الصوت الثَّالث للقلب مبكراً جداً عند تَطوُّر قصور القلب الحاد في الجانب الأيسر. قد تشير النفخة الانقباضية الجديدة إلى قصور تاجي حاد مهم أو تَمزُّق الحاجز البطيني. قد يكشف فحص الصدر عن وجود خراخر في قاعدتيّ الرئتين إذا كانت هناك وذمة رئوية، أو خراخر في جميع أنحاء الرئتين إذا كانت الوذمة شديدة. قد يكون هناك وزيز زفيري. قد يكون لدى المرضى الذين يعانون من قصور القلب الحاد على أرضية قصور قلب مزمن تظاهرات إضافية لقصور القلب المزمن (انظر أدناه). يمكن تحديد المؤهّبات المُحتمَلة للمرض، مثل خمج المسالك التنفسية العلوية أو الإيقاف غير المناسب للأدوية المُدرّة للبول، عبر الفحص السريري أو أخذ القصَّة المرضية.

16.13 العوامل التي قد تُسرّع أو تُفاقم قصور القلب في أمراض القلب الموجودة مسبقاً

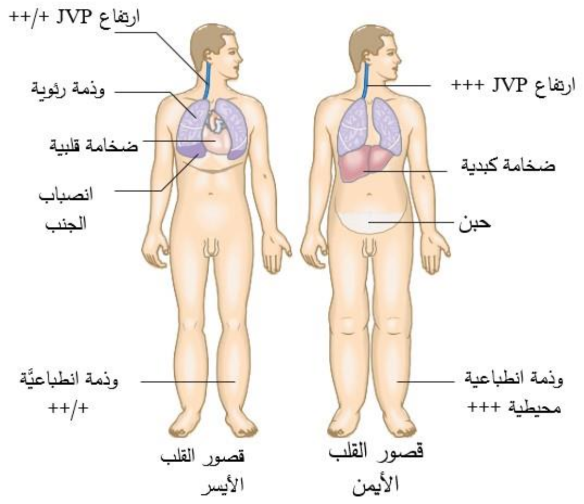
- نقص تروية العضلة القلبية أو احتشاؤها
- المرض المُتداخل
- اللانظميَّات
- التَّخفيض غير المناسب للعلاج
- إعطاء دواء ذي خصائص سلبية مؤثرة في التَّقلص العضلي (حاصرات بيتا) أو خصائص حافظة للسوائل (مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، والقشرانيَّات السكرية)
- الصِّمة الرئوية
- الحالات المرتبطة بزيادة الحاجة الاستقلابية (الحَمل، والانسمام الدرقي، وفقر الدم)
- فرط حِمل السَّوائل الوريدية

قصور القلب المزمن Chronic heart failure

يتبع مرضى قصور القلب المزمن عادةً سير النَّكس والتَّردُّد، مع فترات من الاستقرار ونوبات من اللامعاوضة، مما يؤدي إلى تفاقم الأعراض التي قد تتطلب القبول في المستشفى. تعتمد الصورة السريرية على طبيعة مرض القلب الأساسي، ونوع قصور القلب الذي أثاره، والتَّبدُّلات التي نشأت في الجهاز العصبي الودي (SNS) وجملة الرينين–أنجيوتنسين–ألدوستيرون (RAAS) (انظر الإطار 16.12 و الشكل 16.26).

يؤدي انخفاض النّتاج القلبي إلى التَّعب والخمول وضعف تحمُّل الجهد؛ وتكون الأطراف باردة و الضغط الدموي منخفض. يتم تحويل تدفُّق الدم بعيداً عن العضلات الهيكلية وذلك للحفاظ على تروية الأعضاء الحيوية وهذا قد يساهم في التعب والضَّعف. يؤدي ضعف التروية الكلويّة إلى شحّ البول وتبولن الدم.

تتظاهر الوذمة الرئوية الناتجة عن قصور القلب الأيسر بزلة تنفسية وخراخر شهيقية فوق قاعدتيّ الرئتين. بالمقابل، يَنتُج عن قصور القلب الأيمن ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي (JVP) مع احتقان كبدي ووذمة محيطية مرافقة. تؤثر الوذمة في المرضى المُتنقّلين على الكاحلين، بينما تتجمَّع في المرضى المُلازمين للسرير حول الفخذين والعجز. قد يحدث الحبن أو الانصباب الجنبي (الشكل 16.26). لا يعدّ قصور القلب السَّبب الوحيد للوذمة (الإطار 16.14).



الشكل 16.26 التَّظاهرات السريرية لقصور القلب الأيمن والأيسر. (JVP = الضغط الوريدي الوداجي)

16.14 التَّشخيص التَّفريقي للوذمة المحيطية

- قصور القلب: الأيمن أو قصور القلب الأيسر والأيمن المشترك، وصلابة التَّامور، واعتلال العضلة القلبية
- القصور الوريدي المزمن: الدَّوالي الوريدية
- نقص ألبومين الدم: المتلازمة الكُلائية (النفروزية)، وأمراض الكبد، واعتلال الأمعاء المُضيّع للبروتين. يكون غالباً واسع الانتشار، ويمكن أن يؤثر على الذراعين والوجه
- أدوية:
  - احتباس الصوديوم: فلودروكورتيزون، ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
  - زيادة نفوذيّة الشعيرات الدموية: نيفيديبين، وأملوديبين
- مجهول السبب: النساء> الرجال
- الانسداد اللمفاوي المزمن

يرتبط قصور القلب المزمن أحياناً بفقدان الوزن بشكل ملحوظ (الدَّنف القلبي)، النَّاجم عن مزيج من فقدان الشهية وضعف الامتصاص بسبب الاحتقان المعدي المعوي، وضعف التَّروية النَّسيجية بسبب انخفاض النتاج القلبي، وضمور العضلات الهيكلية نتيجة عدم القدرة على الحركة.

اختلاطات قصور القلب Complications of heart failure

قد تحدث اختلاطات عديدة في حالة قصور القلب المُتقدّم، كما هو موضح أدناه.

- يحدث **الفشل الكلوي** بسبب ضعف التروية الكلوية نتيجة انخفاض النّتاج القلبي وقد يتفاقم بسبب العلاج بالمدرات البولية ومثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs).
- قد يكون **نقص بوتاسيوم الدم** ناتجاً عن العلاج بالمدرات البولية المُضيّعة للبوتاسيوم أو فرط الألدوستيرونية الناجم عن تفعيل جملة الرينين–أنجيوتنسين وضعف استقلاب الألدوستيرون بسبب الاحتقان الكبدي. يكون معظم البوتاسيوم في الجسم داخل الخلايا وقد يكون هناك نضوب كبير لمخازن البوتاسيوم حتى عندما يكون تركيزه البلازمي ضمن النّطاق المرجعي.
- قد يكون **فرط بوتاسيوم الدم** ناتجاً عن تأثيرات الأدوية التي تُعزِّز الامتصاص الكلوي للبوتاسيوم، ولا سيما مشاركة مثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين (ACEI) وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) ومضادات مستقبلات القشرانيّات المعدنية. يتم تضخيم هذه التَّأثيرات في حال وجود اضطراب وظيفة كلوية ناجم عن انخفاض النّتاج القلبي أو مرض التَّصلب العصيدي للأوعية الكلوية.
- يعتبر **نقص صوديوم الدم** أحد تظاهرات قصور القلب الحاد وعلامة تنبُّوية سيِّئة. قد يكون ناتجاً عن العلاج بالمدرات البولية، أو احتباس الماء غير المُلائم بسبب ارتفاع إفراز الفازوبروسين، أو قصور المضخَّة الشّارديّة في غشاء الخلية.
- يَنتُج **ضعف الوظيفة الكبدية** عن الاحتقان الوريدي الكبدي وضعف التروية الشريانية، مما يؤدي في كثير من الأحيان إلى حدوث يرقان خفيف واختبارات وظائف كبدية غير طبيعية؛ يمكن أن يؤدي التَّصنيع المنخفض لعوامل التخثر إلى صعوبة التَّحكم في مضادات التخثر.
- **الانصمام الخُثاري**. قد يحدث الخثار الوريدي العميق والصّمة الرئوية بسبب تأثيرات النّتاج القلبي المنخفض وعدم القدرة على الحركة قسرياً. تحدث الصمَّات الجهازية في مرضى الرجفان الأذيني أو الرَّفرفة الأذينية، أو الذين يعانون من حالات مُختلِطة بخثرة داخل القلب مثل تضيُّق التَّاجي أو احتشاء العضلة القلبية أو أم دم البطين الأيسر.
- تُعدّ **اللانظميَّات الأذينية والبطينية** شائعة جداً وقد تكون مُتعلّقة بتبدُّلات شارديّة مثل نقص بوتاسيوم الدم ونقص مغنزيوم الدم، وأمراض القلب الأساسية، والتأثيرات المُولِّدة

لاضطراب النُّظُم الناجمة عن التَّفعيل الودّي. يحدث الرجفان الأذيني في حوالي20٪ من مرضى قصور القلب ويُسبّب المزيد من الضَّعف في الوظيفة القلبية. تُعدّ الضَّربات المُنتبذة البطينية ودقات تسرُّع القلب البطيني غير المُتناسبة موجودات شائعة في مرضى قصور القلب وترتبط بإنذار سيّء.

- تحدث **الوفاة المفاجئة** لدى ما يصل إلى50٪ من مرضى قصور القلب، ويرجع ذلك على الأرجح إلى الرجفان البطيني.

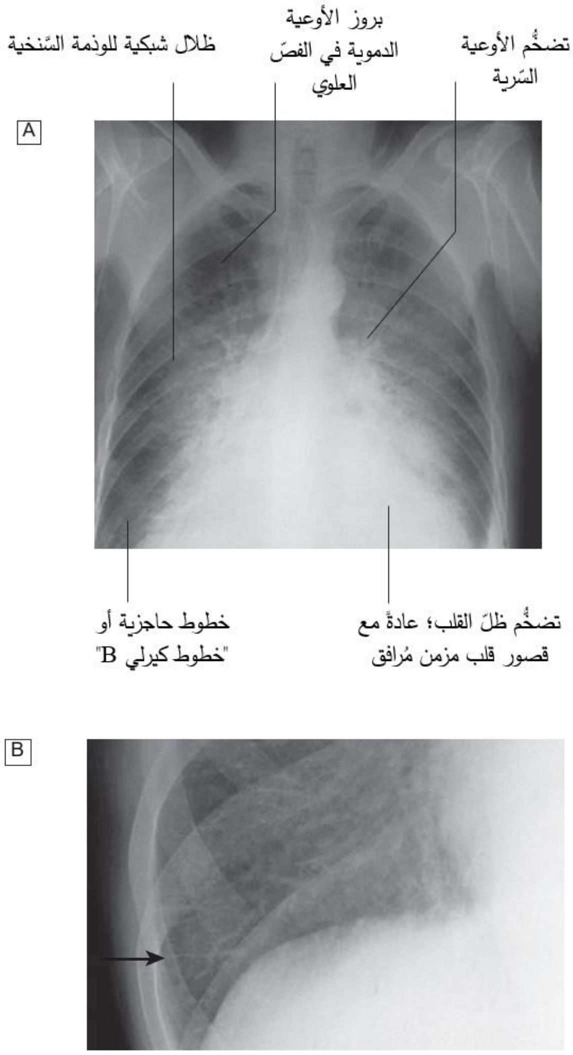
الاستقصاءات Investigations

يجب إجراء صورة الصدر البسيطة في جميع الحالات. قد تُظهِر انتباجاً غير طبيعي في الأوردة الرئوية في الفص العلوي مع وجود المريض بوضعيّة الوقوف (الشكل 16.27). تصبح توعية السَّاحات الرئوية أكثر بروزاً وتتوسَّع الشرايين الرئوية اليمنى واليسرى. تُسبِّب بعد ذلك الوذمة الخلالية حدوث حواجز ثخينة بين الفصيصات وتوسُّع الأوعية اللمفاوية. تكون واضحة كخطوط أفقية في الزوايا الضلعية الحجابية (خطوط حاجزية أو "خطوط كيرلي B") .

تُسبّب التَّبدُّلات الأكثر تقدُّماً نتيجة الوذمة السَّنخية عتامة ضبابية تنتشر من مناطق السُّرة الرئوية, وانصباب جنب. يُعدّ إيكو القلب مفيداً جداً ويجب التفكير به عند جميع مرضى قصور القلب من أجل:

- تحديد المُسبّبات المرضية
- الكشف عن أمراض القلب الصمَّامية غير المعروفة حتى الآن، مثل تضيُّق التَّاجي الخفيّ، والحالات الأخرى التي قد تكون قابلة للعلاجات المُحدَّدة.
- تحديد المرضى الذين سيستفيدون من العلاج الدوائي طويل الأمد.

قد تساعد البولة في المصل والكرياتينين والشَّوارد والهيموغلوبين ووظائف الغدة الدَّرقية في تحديد طبيعة وشدة المرض القلبي الأساسي والكشف عن أي اختلاطات. يرتفع الببتيد الدّماغي المُدرّ للصوديوم (BNP) في قصور القلب وهو علامة إنذارية، بالإضافة لكونه مفيداً في تمييز قصور القلب عن الأسباب الأخرى لضيق التَّنفس أو الوذمة المحيطية.


ظلال شبكية للوذمة السَّنخية
بروز الأوعية الدموية في الفصّ العلوي
تضخُّم الأوعية السّرية
A
خطوط حاجزية أو "خطوط كيرلي B"
تضخُّم ظلّ القلب؛ عادةً مع قصور قلب مزمن مُرافق
B

الشكل 16.27 التَّظاهرات الشُّعاعيَّة لقصور القلب. (A) صورة صدر بسيطة لمريض مصاب بوذمة رئوية. (B) تكبير قاعدة الرئة يُظهر خطوط حاجزية أو "خطوط كيرلي B" (السهم).

تدبير قصور القلب الحاد Management of acute heart failure

يعتبر قصور القلب الحاد مع الوذمة الرئوية حالة طبية إسعافيّة يجب معالجتها بسرعة. يجب أن يبقى المريض مستريحاً في البداية مع المراقبة المُستمرة للنُّظم القلبي وضغط الدم ومقياس

الأكسجة النَّبضي. يمكن أن تكون المواد الأفيونية الوريدية ذات قيمة في المرضى المَكروبين ولكن يجب استخدامها باعتدال لأنها قد تسبب حدوث تثبيط تنفسي وتَفاقُم نقص أكسجة الدَّم وفرط كربمية الدَّم. تم تلخيص العناصر الرئيسية للتدبير في **الإطار 16.15**.

إذا ثبت أنَّ هذه التدابير غير فعَّالة، فقد تكون هنالك حاجة إلى أدوية مُؤثِّرة في التَّقلص العضلي مثل الدوبوتامين (2.5–10 ميكروغرام/كغ/دقيقة) لزيادة النّتاج القلبي، خاصة في مرضى انخفاض ضغط الدم. قد يكون إدخال مضخة بالونيّة داخل الأبهر مفيداً في مرضى الوذمة الرئوية الحادة قلبية المنشأ, والصدمة. بعد تدبير النَّوبة الحادة، يجب اتخاذ تدابير إضافية للسيطرة على قصور القلب على المدى الطويل، كما هو موضح أدناه.

16.15 تدبير الوذمة الرئوية الحادة

الإجراء	التَّأثير
دعِ المريض يجلس	يُقلّل الحِمل القَبلي
أعطِ أكسجين عالي الجريان	يُصحّح نقص الأكسجة
اضمن ضغط هوائي إيجابي مستمرّ (CPAP) من 5–10 ملمتر زئبقي عن طريق قناع محكم.	يُقلّل من الحِمل القَبلي والمدروج الهيدروليكي للشعيرات الدموية الرئوية
طبّق النترات:* ثلاثي نترات الغليسريل الوريدي (10–200 ميكروغرام / دقيقة). ثلاثي نترات الغليسريل الشّدقي 2–5 ملغ.	يُقلّل الحِمل القَبلي والحِمل البَعدي
طبّق مدرّات العروة: فوروسيمايد(50–100 ملغ وريدياً)	يَحُدّ من فرط حمل السوائل

* يجب معايرة جرعة النترات تقريباً كل 10 دقائق حتى يحدث التَّحسُّن أو يُصبِح الضغط الدموي الانقباضي أقل من 110 ملم زئبقي.

تدبير قصور القلب المزمن Management of chronic heart failure

تتمثل أهداف العلاج في قصور القلب المزمن في تحسين الوظيفة القلبية عن طريق زيادة القَلوصيَّة وتحسين الحِمل القَبلي أو تقليل الحِمل البَعدي والتَّحكم في مُعدَّل ضربات القلب والنُّظم القلبي (انظر **الشكل 16.25**). يمكن تحقيق ذلك من خلال المشاركة بين العلاج الدوائي أو العلاجات غير الدوائية، كما هو موضح أدناه.

التَّثقيف Education

يمكن أن يؤدي تثقيف المرضى وأقاربهم حول أسباب قصور القلب وعلاجه إلى تحسين الالتزام بخطة التَّدبير (**الإطار 16.16**). قد يحتاج بعض المرضى إلى وزن أنفسهم يومياً، وذلك كمقياس لحِمل السَّوائل، وضبط علاجهم بالمدر البولي وفقاً لذلك.

العلاج الدوائي Drug treatment

تتوفر الآن مجموعة متنوّعة كبيرة من العلاجات الدوائية لعلاج قصور القلب. تكون الأدوية التي تُقلّل الحِمل القَبلي مناسبة لمرضى ارتفاع ضغط الامتلاء في نهاية الانبساط مع دليل على الاحتقان الوريدي الرئوي أو الجهازي، في حين أنَّ الأدوية التي تُقلّل الحِمل البَعدي أو تزيد من قَلوصيَّة العضلة القلبية تكون أكثر فائدة في المرضى الذين يعانون من أعراض وعلامات انخفاض النّتاج القلبي.

المُدرّات البولية (Diuretics). تُعزّز المُدرّات البولية إفراز الصوديوم والماء في البول، مما يؤدّي إلى انخفاض حجم بلازما الدم، والذي بدوره يُقلّل الحِمل القَبلي ويُحسّن الاحتقان الوريدي الرئوي والجهازي. قد تُقلّل أيضاً الحِمل البَعدي وحجم البطين، مما يؤدي إلى انخفاض توتُّر جدار البطين وزيادة الفعاليّة القلبية. على الرغم من أنَّ الانخفاض في الحِمل القَبلي (ضغط امتلاء البطين) يُقلّل عادةً من النّتاج القلبي، فإنَّ مرضى قصور القلب يتجاوزون قمّة منحنى ستارلينغ، لذلك قد يكون هناك انخفاض كبير ومفيد في ضغط الامتلاء مع عدم وجود تغيير أو حدوث تَحسُّن في النّتاج القلبي (انظر **الشكلين 16.24** و **16.28**). ومع ذلك، يجب معايرة جرعة المُدرّات البولية بعناية لتجنُّب نضوب الحجم المُفرط، والذي يمكن أن يتسبَّب في انخفاض النّتاج القلبي مع انخفاض ضغط الدم والوسن والفشل الكلوي.

يحدث هذا بشكل خاص في المرضى الذين لديهم مُركَّب انبساطي ملحوظ لقصور القلب.

16.16 التدابير العامة لتدبير قصور القلب

التَّثقيف

- شرح طبيعة المرض وعلاجه واستراتيجيَّات المساعدة الذاتية

الحِميَة

- التَّغذية العامة الجيّدة وإنقاص الوزن لمن يعانون من البدانة
- تَجنُّب الأطعمة الغنية بالملح, والملح المُضَاف خاصة لمرضى قصور القلب الاحتقاني الشديد

الكحول

- الاعتدال أو الإقلاع عن استهلاك الكحول. يتطلَّب اعتلال العضلة القلبية الناجم عن الكحول الامتناع عن تناوله.

التَّدخين

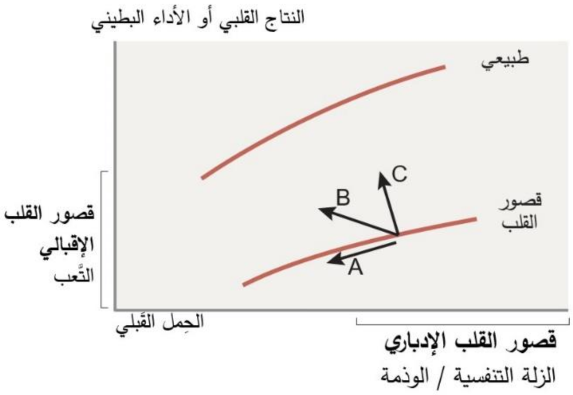
- إيقاف التدخين

التَّمارين

- ممارسة التَّمارين الهوائية المُعتدلة المُنتظمة ضمن حدود الأعراض

التَّلقيح

- التَّفكير في التَّلقيح ضد الانفلونزا والمكوَّرات الرئوية



الشكل 16.28 تأثير العلاج على مُنحنيات الأداء البطيني في قصور القلب. المُدرَّات البولية والموسّعات الوريدية **(A)**، مثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين(ACEI) والموسّعات الوعائية المُختلطة **(B)**، وأدوية التَّقلص العضلي الإيجابية **(C)**

قد تستمر الوذمة على الرغم من العلاج بمُدرّ العروة الفموي في بعض مرضى قصور القلب المزمن الشديد، خاصة إذا كان هناك قصور كلوي. في ظل هذه الظروف، قد يؤدي التَّسريب الوريدي للفوروسيمايد (5–10 ملغ / ساعة) إلى بدء إدرار البول. لقد أثبتت المشاركة بين مُدرَّات العروة والمُدَّرات الثَّيازيدية مثل بندروفلوميثيازيد (bendroflumethiazide) (5 ملغ يومياً) فعاليَّتها أيضاً ولكن يجب توخّي الحذر لتجنُّب إدرار البول المُفرِط.

مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية مثل سبيرونولاكتون وإبليرينون، هي مُدرَّات بولية حافظة للبوتاسيوم ولها فائدة خاصة في مرضى قصور القلب مع اضطراب الوظيفة الانقباضية الشَّديد في البطين الأيسر. لقد ظهرَ أنها تُحسّن النتائج السريرية طويلة المدى لدى الأفراد المصابين بقصور القلب الشَّديد أو قصور القلب التَّالي لاحتشاء العضلة القلبية الحاد ولكنها قد تُسبّب فرط بوتاسيوم الدم خاصَّة عند استخدامها مع مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI).

مُثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين Angiotensin-converting enzyme inhibitors). تلعب مُثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI) دوراً رئيسياً في تدبير قصور القلب لأنها تقطع الحلقة المُفرَغة من تفعيل الهرمونات العصبية التي تميّز المرض عن طريق منع تحويل الأنجيوتنسين1 إلى الأنجيوتنسين2. يُقلّل هذا بدوره من تَقبُّض الأوعية المحيطية، ومن تفعيل الجهاز العصبي الودي **(الشكل 16.29)**، ومن احتباس الملح والماء الناجم عن إطلاق الألدوستيرون، بالإضافة إلى منع تفعيل جملة الرينين–أنجيوتنسين الناجمة عن العلاج بالمُدرّ البولي.

في حالة قصور القلب المعتدل والشديد، يمكن لمثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين إنتاج تَحسُّن كبير في تحمُّل الجهد والوفيات. يمكنها أيضاً تحسين النتيجة ومنع ظهور قصور القلب الصريح في المرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة البطين الأيسر المتبقّية بعد احتشاء العضلة القلبية.

تشمل الآثار السَّلبيّة لمثبطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين انخفاض ضغط الدم العَرَضي وضعف الوظيفة الكلوية، خاصَّة في المرضى الذين يعانون من تضيُّق الشّريان الكلوي ثنائي الجانب أو المصابين بمرض كلوي موجود مسبقاً. قد

يَحدُث أيضاً زيادة في تركيز بوتاسيوم الدم، مما قد يكون مفيداً في تعويض نقص بوتاسيوم الدم المرتبط بالعلاج بمدرات العروة. يمكن أن تُسبب مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين قصيرة المفعول انخفاضاً ملحوظاً في ضغط الدم، خاصة عند كبار السن أو عندما تبدأ في ظلّ وجود انخفاض ضغط الدم أو نقص حجم الدم أو نقص صوديوم الدم. في المرضى المُستقرّين الذين لا يعانون من انخفاض ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي أكثر من 100 ملم زئبقي)، يمكن البدء عادةً باستخدام مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين بأمان في المجتمع. ومع ذلك، في المرضى الآخرين، يُنصح عادةً بالامتناع عن المُدرَّات البولية لمدة 24 ساعة قبل بدء العلاج بجرعة صغيرة من دواء طويل المفعول، ويُفضَّل أن يُعطى ليلاً (الإطار 16.18). يجب مراقبة الوظيفة الكلوية وبوتاسيوم الدم ويجب فحصها بعد أسبوع إلى أسبوعين من بدء العلاج.

16.17 قصور القلب الاحتقاني عند كبار السّن

- **الحدوث:** يزداد مع التقدم بالعمر ويؤثر على 5–10٪ من الذين في الثمانينيَّات من عمرهم.
- **الأسباب الشائعة:** أمراض الشريان الإكليلي وارتفاع ضغط الدم وأمراض الصمَّامات المُتكلّسة التَّنكُّسية.
- **اضطراب الوظيفة الانبساطية:** يكون بارزاً غالباً، لا سيما في الأشخاص الذين لديهم قصّة ارتفاع ضغط دموي.
- **مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI):** تُحسّن الأعراض والوفيات ولكنها ترتبط في كثير من الأحيان بانخفاض ضغط الدم الوضعي والقصور الكلوي مقارنة بالمرضى الأصغر سناً.
- **مُدرَّات العروة:** تكون مُستطبّة عادةً ولكن قد لا يتحمَّلها المصابون بسلس البول والرجال الذين يعانون من تَضخُّم البروستات.

حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (Angiotensin receptor blockers)

تعمل حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) عن طريق منع عمل الأنجيوتنسين II على القلب والجملة الوعائية المحيطية والكِلَى. في حالة قصور القلب، تحدث تبدُّلات مفيدة في الديناميكية الدموية مشابهة لتأثيرات مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (الشكل 16.29) ولكن يمكن تحمُّلها بشكل أفضل عموماً. لها تأثيرات مماثلة على الوفيات وهي بديل مفيد للمرضى الذين لا يستطيعون تحمُّل مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين. يجب أن تبدأ مثل مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين بجرعة منخفضة وتُعايَر لجرعة أعلى اعتماداً على الاستجابة (الإطار 16.18). لسوء الحظ، فإنها تشترك في جميع الآثار السلبية الأكثر خطورة لمثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين، بما في ذلك اضطراب الوظيفة الكلوية وفرط بوتاسيوم الدم. تُستخدَم حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين عادةً كبديل لمثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين، ولكن يمكن المشاركة بين الاثنين في المرضى الذين يعانون من قصور القلب المُقاوِم أو المُعاوِد.

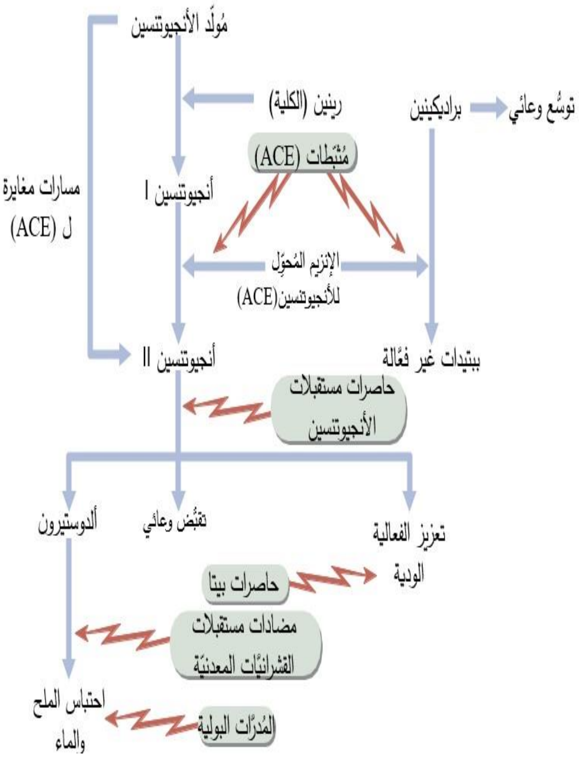
مُثبّطات النيبريليزين (Neprilysin inhibitors). إنَّ الدواء الوحيد في هذه الفئة هو ساكوبيتريل (sacubitril)، وهو جزيء صغير مُثبِّط للنيبريليزين الذي يكون مسؤولاً عن تدرُّك المُدرَّات البولية داخلية المنشأ (ANP) و(BNP). أظهر استخدامه بالمشاركة مع حاصر مستقبل الأنجيوتنسين الفالسارتان (sacubitril–valsartan) أنَّه يُنتِج فائدة إضافية للأعراض والوفيات أكثر من مُثبّطات الإنزيم المُحوّل للأنجيوتنسين ويُوصَى به الآن في تدبير قصور القلب المُقاوِم.

الموسّعات الوعائية (Vasodilators). إنَّ لهذه الأدوية قيمة في قصور القلب المزمن عندما يكون استخدام مثبطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs) مضادّ استطباب. تُقلّل الموسّعات الوريدية مثل النترات الحِمل القَبلي، وتُقلّل الموسّعات الشريانية مثل الهيدرالازين الحِمل البَعدي (انظر الشكل 16.28). إنَّ استخدامها محدود بسبب التَّحمل الدوائي وانخفاض ضغط الدم.

16.18 جرعات مُثبّطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين وحاصرات بيتا وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين في قصور القلب

	الجرعة البدئية	الجرعة الهدف
مُثبّطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين		
إينالابريل (Enalapril)	2.5 ملغ مرتين يومياً	10 ملغ مرتين يومياً
ليزينوبريل (Lisinopril)	2.5 ملغ يومياً	20 ملغ يومياً
راميبريل (Ramipril)	1.25 ملغ يومياً	10 ملغ يومياً
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين		
لوزارتان (Losartan)	25 ملغ يومياً	100 ملغ يومياً
كانديسارتان (Candesartan)	4 ملغ يومياً	32 ملغ يومياً
فالسارتان (Valsartan)	40 ملغ يومياً	160 ملغ يومياً
حاصرات بيتا		
بيزوبرولول (Bisoprolol)	1.25 ملغ يومياً	10 ملغ يومياً
ميتوبرولول (Metoprolol)	25 ملغ مرتين يومياً	100 ملغ يومياً
كارفيديلول (Carvedilol)	3.125 ملغ مرتين يومياً	25 ملغ مرتين يومياً

حاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالية (Beta-adrenoceptor blockers). تساعد حاصرات بيتا على مواجهة الآثار الضارة للتنبيه الودي المُعزَّز وتقليل مخاطر اللانظميَّات والموت المفاجئ. قد تؤدي حاصرات بيتا عند البدء بجرعات قياسية إلى حدوث قصور قلب حاد على أرضية قصور قلب مزمن، ولكن عند إعطائها بجرعات تدريجيّة صغيرة فإنّها يمكن أن تزيد الجزء القذفي، وتُحسّن الأعراض، وتُقلّل تكرار الاستشفاء، وتُقلّل الوفيات في مرضى قصور القلب المزمن. إنَّ الحِمية النموذجية هي بيزوبرولول (bisoprolol)، حيث يبدأ بجرعة 1.25 ملغ يومياً وتزداد الجرعة تدريجياً خلال فترة 12 أسبوعاً إلى جرعة صيانة هدفيّة تبلغ 10 ملغ يومياً. تُعدّ حاصرات بيتا أكثر فعالية في تقليل مُعدَّل الوفيات من مُثبّطات الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين (ACEI)، مع انخفاض نسبي للخطر بنسبة 33٪ مقابل 20٪ على التوالي.


مُولّد الأنجيوتنسين
رينين (الكلية)
براديكينين
توسُّع وعائي
مُثبّطات (ACE)
مسارات مغايرة ل (ACE)
أنجيوتنسين I
الإنزيم المُحوِّل للأنجيوتنسين(ACE)
أنجيوتنسين II
ببتيدات غير فعَّالة
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين
ألدوستيرون
تقبُّض وعائي
تعزيز الفعالية الودية
حاصرات بيتا
مضادات مستقبلات القشرانيَّات المعدنيّة
احتباس الملح والماء
المُدرّات البولية

الشكل 16.29 التَّفعيل الهرموني العصبي ومواقع عمل الأدوية المستخدمة في علاج قصور القلب.

إيفابرادين (Ivabradine). يعمل إيفابرادين على التَّيار الداخلي في العقدة الجيبية الأذينية (SA)، مما يؤدي إلى انخفاض معدل ضربات القلب. يُقلّل من دخول المستشفى ومُعدّلات الوفيات في مرضى قصور القلب النَّاجم عن ضعف انقباض البطين الأيسر المعتدل أو الشديد. كانت آثاره في التَّجارب أكثر وضوحاً في المرضى الذين لديهم معدل ضربات القلب مرتفع نسبياً (أكثر من 77 / دقيقة)، لذا فإنَّ إيفابرادين هو

الأنسب للمرضى الذين لا يستطيعون تناول حاصرات بيتا أو الذين يظل معدل ضربات قلبهم مرتفعاً على الرغم من استخدام حاصر بيتا. وهو غير فعال في مرضى الرجفان الأذيني.

الديجوكسين (Digoxin). يمكن استخدام الديجوكسين للتَّحكم في مُعدّل ضربات القلب لدى مرضى قصور القلب والرجفان الأذيني. في مرضى قصور القلب الشَّديد (الصّنف NYHA IV-III، انظر **الإطار 16.5**)، يُقلّل الديجوكسين من احتمالية دخول المستشفى بسبب قصور القلب، على الرغم من عدم تأثيره على البُقيا على المدى الطويل.

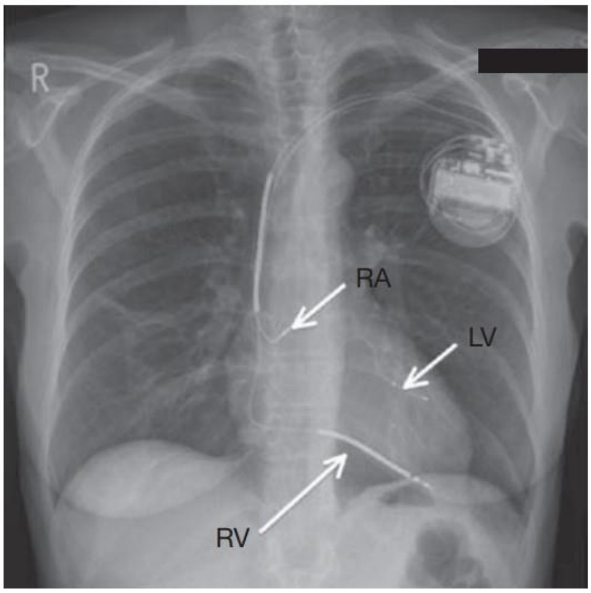
الأميودارون (Amiodarone). إنَّه دواء فعَّال مُضادّ لاضطرابات النُّظم له تأثير سلبي ضئيل على التَّقلص العضلي وقد يكون ذا قيمة في المرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة البطين الأيسر. إنه فعَّال فقط في علاج اللانظميَّات العرَضيَّة ويجب عدم استخدامه كعامل وقائي في المرضى اللَّاعرضيين. يستخدم الأميودارون للوقاية من اللانظميَّات الأذينية العَرضيَّة واللانظميَّات البطينية عندما يتم استنفاد الخيارات الدوائية الأخرى.

العلاجات غير الدوائية Non-pharmacological treatments

مُزيلات الرَّجفان القلبي القابلة للزَّرع (Implantable cardiac defibrillators). تُستَطبُّ هذه الأجهزة في مرضى اللانظميَّات البطينية العَرضيَّة وقصور القلب، حيث تُحسّن الإنذار والبُقيا.

أجهزة إعادة التزامن (Resynchronisation devices). قد يحدث تقلُّص غير متناسق للبطين الأيسر في المرضى الذين يعانون من تأخير ملحوظ في النَّقل داخل البطين، وتطاول زوال الاستقطاب. قد تكون أجهزة إعادة التَّزامن القلبي مفيدة عندما يترافق ذلك مع قصور القلب العَرضي الشَّديد. يعمل هنا كلّ من البطين الأيسر والبطين الأيمن في وقت واحد (**الشكل 16.30**) لتوليد تقلُّص أكثر تناسقاً للبطين الأيسر وتحسين النّتاج القلبي. يرتبط هذا بتحسُّن الأعراض والبُقيا.

إعادة إقناء الأوعية الإكليلية (Coronary revascularization). قد تؤدي جراحة المجازات للشريان الإكليلي أو التداخل الإكليلي عن طريق الجلد إلى تحسين الوظيفة في مناطق العضلة القلبية التي تكون في حالة "إسبات" (‘hibernating’) بسبب عدم كفاية التَّروية الدموية، ويمكن استخدامها لعلاج المرضى المُختارين بعناية والمصابين بقصور القلب وأمراض الشريان الإكليلي. إذا لزم الأمر، يمكن التَّعرف على "إسبات" العضلة القلبية عن طريق إيكو القلب أثناء الجهد والتصوير بالرنين المغناطيسي أو النووي المُتخصّص.



الشكل 16.30 صور صدر بسيطة لناظم خُطى قلبي للبطينين ومزيل رجفان (علاج إعادة التزامن القلبي). يوجد مسرى البطين الأيمن (RV) في موضعه في قمة البطين ويستخدم في كل من الإنظام وإزالة الرجفان. يتم وضع مسرى البطين الأيسر (LV) عبر الجيب الإكليلي، ويتم وضع مسرى الأذين الأيمن (RA) في لاحقة الأذين الأيمن؛ يستخدم كلاهما للإنظام القلبي فقط.

زرع القلب (Cardiac transplantation). زرع القلب هو علاج مقبول وناجح لمرضى قصور القلب المُعنّد. تُعدّ أمراض الشريان الإكليلي واعتلال العضلة القلبية التَّوسُّعي الاستطبابات الأكثر شيوعاً. يتحدَّد استخدام الزرع بفعاليّة العلاجات الحديثة بالأدوية والأجهزة، بالإضافة إلى توافر قلوب مُتبرّعين، لذلك فهي مُخصّصة بشكل عام للمرضى الشَّباب الذين يعانون من أعراض شديدة على الرغم من العلاج الأمثل. يُمنَع استخدام زرع القلب التقليدي في

المرضى الذين يعانون من أمراض الصمَّامات الرئوية النَّاجمة عن قصور القلب الأيسر طويل الأمد، أو أمراض القلب الخلقية المُعقَّدة مثل متلازمة آيزنمينغر، أو فرط ضغط الدم الرئوي الأولي لأن البطين الأيمن لقلب المُتبرّع قد يفشل في مواجهة المقاومة الوعائية الرئوية العالية. ومع ذلك، يمكن أن يكون زرع القلب والرئة ناجحاً في المرضى الذين يعانون من متلازمة آيزنمينغر، وقد تم استخدام زرع الرئة لفرط ضغط الدم الرئوي الأولي.

على الرغم من أنَّ زرع القلب يؤدي عادةً إلى تَحسُّن كبير في نوعية حياة المُتلقّي، فقد تحدث اختلاطات خطيرة:

- **الرَّفض**. على الرغم من العلاج الروتيني بالسيكلوسبورين A والأزاثيوبرين والقشرانيات السُّكرية، فإنَّ نوبات الرَّفض شائعة وقد تتظاهر بقصور القلب أو اللانظميَّات أو تغيرات طفيفة في تخطيط القلب الكهربائي. تُستخدَم خزعة القلب غالباً لتأكيد التشخيص قبل بدء العلاج بجرعات عالية من القشرانيات السُّكرية.
- **التَّصلب العصيدي المُتسَارِع**. يرجع قصور القلب المُعاوِد غالباً إلى التَّصلب العصيدي المُترقّي في الشرايين الإكليلية لقلب المُتبرّع. لا يقتصر هذا على المرضى الذين خضعوا لعملية الزرع لأمراض الشريان الإكليلي وربما يكون مظهر من مظاهر الرَّفض المزمن. يكون الخنَّاق الصدري نادراً لأنَّ القلب مُجرَّد (خالٍ) من التَّصعيب.
- **الأخماج**. تَظلّ الأخماج الانتهازية بالعضويَّات الحيّة مثل الفيروس المُضخّم للخلايا (cytomegalovirus) أو الرَّشاشيَّات (Aspergillus) سبباً رئيسياً للوفاة في مُتلقّي الزَّرع.

أجهزة المساعدة البطينية (Ventricular assist devices). يمكن استخدام أجهزة المساعدة البطينية (VAD) بسبب الإمداد المحدود لأعضاء المتبرّع، كجسر لزرع القلب وكعلاج ترميمي قصير الأمد بعد أذية يمكن عكسُها مثل التهاب العضلة القلبية الفيروسي. يمكن استخدام أجهزة المساعدة البطينية في بعض المرضى كعلاج طويل الأمد في حالة عدم وجود خيارات أخرى.

تساعد هذه الأجهزة النّتاج القلبي باستخدام مضخة أسطوانية نابذة أو نابضة تكون في بعض الحالات قابلة للزرع ومحمولة. تقوم بسحب الدم من خلال القُنيَّات التي يتم إدخالها في الأذينات أو قمة البطين وتضخُّه في الشريان الرئوي أو الأبهر. وهي ليست مُصمّمة فقط لتفريغ البطينين ولكن أيضاً لتوفير الدَّعم للدوران الرئوي والجهازي. ويتحدَّد استخدامها على نطاق واسع بمعدلات اختلاطات عالية (نزف، وصمّة جهازية، وأخماج، وعقابيل عصبية وكلوية)، على الرغم من ظهور بعض التَّحسُّن في بُقيا ونوعية الحياة في مرضى قصور القلب الشَّديد.

اللانظميَّات القلبية

تُعرَّف اللانظميَّة القلبية بأنها اضطراب في النَّظم الكهربائي للقلب. تكون اللانظميَّات غالباً مظهراً من مظاهر أمراض القلب البنيوية، ولكنها قد تحدث أيضاً بسبب النَّقل غير الطبيعي أو زوال الاستقطاب في القلب السليم من ناحية أخرى. يوجد العديد من أنواع اللانظميَّات، كما تمت مناقشتها لاحقاً في هذا القسم. ومع ذلك، بالاصطلاح فإنَّ معدل ضربات القلب الذي يزيد عن 100 / دقيقة يُسمى تسرُّع القلب، ومعدل ضربات القلب الأقلّ من 60 / دقيقة يُسمى بطء القلب.

الإمراضية Pathogenesis

تحدث اللانظميَّات عادةً نتيجةً للتَّأثير المرضي على الجهاز النَّاقل للقلب. تبدأ الدورة القلبية عادةً عن طريق تفريغ كهربائي من العقدة الجيبية الأذينية (SA). ثم يتم تفعيل الأذينات والبطينات بالتَّتابع حيث يمر زوال الاستقطاب الكهربائي من خلال الأنسجة النَّاقلة المُتخصّصة (انظر الشكل 16.4). تعمل العقدة الجيبية كناظم خُطى قلبي ويتم تنظيم مُعدلها الحقيقي بواسطة الجهاز العصبي الذاتي؛ يُقلِّل التَّفعيل المبهمي من معدل ضربات القلب ويزيد التَّفعيل الودي من

معدل ضربات القلب من خلال الأعصاب القلبية الودية والكاتيكولامينات الجائلة في الدم.

يوجد ثلاث آليات رئيسية لتسرُّع القلب:

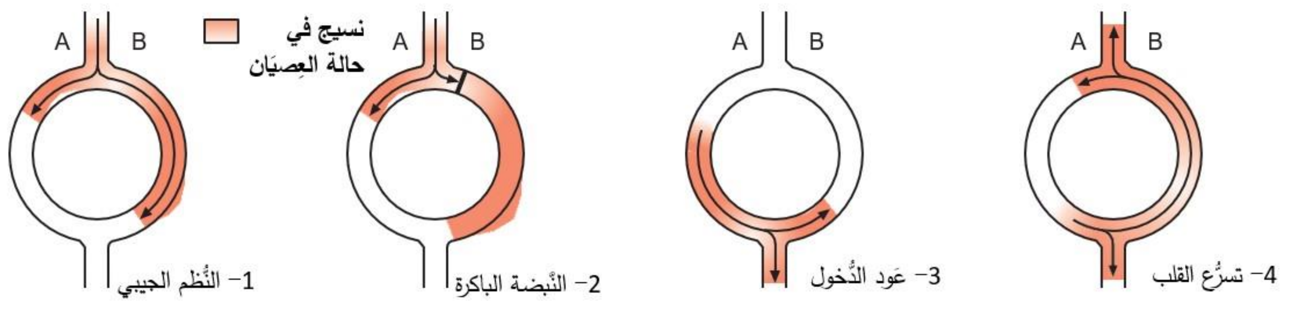
- **زيادة التلقائية**. ينتج تسرُّع القلب عن طريق زوال الاستقطاب العفوي لبؤرة مُنتبَذة في الأذينات أو الوصل الأذيني البطيني أو البطينات، ويكون ذلك غالباً استجابة للكاتيكولامينات. يؤدي زوال الاستقطاب المُفرد إلى ضربات أذينية أو وصليّة أو بطينية باكرة (مُنتبَذة). يؤدي زوال الاستقطاب المُتكرّر إلى تسرُّع القلب الأذيني أو الوصلي أو البطيني.
- **عَودُ الدخول**. يبدأ تسرُّع القلب بضربة منتبذة ويتم الحفاظ عليها بدائرةِ عَود الدّخول (الشكل 16.31). تَحدُث معظم حالات اللانظميَّات بسبب عَود الدخول.
- **فعاليّة مُحفِّزة**. يمكن أن تُسبّب لانظميَّات بُطينية في المرضى الذين يعانون من أمراض الشريان الإكليلي. وهو شكل من أشكال زوال الاستقطاب الثانوي الناتج عن عود استقطاب غير كامل للغشاء الخلوي. قد تكون اللانظميَّات ذات منشأ فوق بُطيني (جيبي أو أذيني أو وصلي) أو بُطيني.

يَنتُج عن النُّظم فوق البطينية عادةً مُركَّبات QRS ضيّقة لأن البطينين يتم زوال استقطابِهما في تسلسلهما الطبيعي عبر العقدة الأذينية البطينية (AV)، وحزمة هيس وألياف بوركنجي المُتعلّقة بها. في المقابل، يَنتُج عن النُّظم البطينية مُركَّبات QRS واسعة وشاذّة لأنَّ البطينين يتمّ تفعيلُهما في تسلسل غير طبيعي. في بعض الأحيان، يمكن أن يحاكي تَسرُّع القلب فوق البطيني تسرع القلب البطيني ويَظهر على شكل تسرُّع قلب ذو مُركَّب QRS واسع بسبب تواجد حصار فرع الحزمة أو وجود اتّصال أذيني بطيني إضافي (المسار الإضافي، انظر أدناه).

قد يكون بطء القلب ناتجاً عن انخفاض تلقائية العقدة الجيبية الأذينية (SA) أو حدوث خلل في النَّقل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV). إذا أصبح المُعدّل الجيبي بطيئاً بشكل غير ملائم، فقد يتولى جزء آخر أبعد من الجهاز الناقل دور ناظم خُطى قلبي. يُعرف هذا بنُظُم الهروب (escape rhythm) وقد ينشأ في العقدة الأذينية البطينية (AV) أو حزمة هيس (النُّظم الوصلي) أو في البطينين (النُّظم البطيني الذَّاتي).

الاستقصاءات Investigations

الخطّ الأول في الاستقصاء هو تخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر (12)، والذي يمكن أن يُشخِّص كثير من الحالات. إذا كانت اللانظميَّات مُتقطِّعة وكان تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة طبيعياً، فيجب محاولة التقاط النَّظم غير الطبيعي باستخدام تخطيط القلب الكهربائي المُتنقِّل أو تخطيط القلب الكهربائي الذي يُفعِّله المريض.



الشَّكل 16.31 آلية عَود الدُّخول. يمكن أن يحدث عَود الدُّخول عندما يكون هناك مسارين بديلين لهما خصائص نقل مختلفة، مثل العقدة الأذينية البطينية والمسار الإضافي، أو منطقة طبيعية ومنطقة نسيجية ناقصة التروية. هنا، المسار A يَنقُل ببطء ويُستعَاد بسرعة، بينما المسار B يَنقُل بسرعة ويُستعَاد ببطء. (1) في النُّظم الجيبي، تمر كل نبضة عبر كلا المسارين قبل الدخول في مسار بعيد مشترك. (2) عندما تُستعَاد المسارات بمعدلات مختلفة، قد تجد النبضة المبكرة المسار A مفتوحاً و B مغلقاً. (3) قد يُستعَاد المسار B أثناء انتقال النَّبضة الباكرة بشكل انتقائي عبر المسار A، ثم يمكن للنبضة أن تنتقل بشكل عكسي إلى المسار B، مما يؤدي إلى إنشاء حلقة مغلقة أو دائرة عَود الدُّخول. (4) قد يؤدي ذلك إلى حدوث تسرُّع قلب يستمرّ حتى تتقطع الدائرة عن طريق تغيير مُعدَّلات النَّقل أو زوال الاستقطاب الكهربائي.

اللانظميَّة الجيبية Sinus arrhythmia

تُعرَّف بأنها تغيير دوري لمُعدل ضربات القلب أثناء التنفس، بزيادة أثناء الشهيق وانخفاض أثناء الزفير. تُعد اللانظميَّة الجيبية ظاهرة طبيعية ويمكن أن تكون واضحة تماماً عند الأطفال. قد يكون غياب هذا التَّباين الطبيعي في مُعدل ضربات القلب مع التَّنفس أو مع تبدُّلات الوضعيّة مظهر من مظاهر اعتلال الأعصاب السكري، أو المشاركة الذَّاتية في المرضى الذين يعانون من أمراض الأعصاب المحيطية أو زيادة الدَّافع الودّي. لا تحتاج اللانظميَّة الجيبية إلى علاج.

بطء القلب الجيبي Sinus bradycardia

قد يحدث في الأشخاص السليمين أثناء الراحة وهو من الموجودات الشائعة لدى الرياضيين. تم سرد بعض الأسباب المرضية في الإطار 16.19. إذا كان بطء القلب الجيبي لا عرضيَّاً فلا داعي للعلاج. قد يَحدُث بطء القلب الجيبي العَرَضي بشكل حاد أثناء احتشاء العضلة القلبية ويمكن علاجه باستخدام الأتروبين الوريدي (0.6–1.2 ملغ). يجب التَّفكير بزرع ناظم خُطى قلبي في المرضى الذين يعانون من بطء القلب الجيبي المُعاوِد أو المُستمر.

تسرُّع القلب الجيبي Sinus tachycardia

يحدث تسرُّع القلب الجيبي عادةً بسبب زيادة الفعاليّة الودية المرتبطة بالتَّمارين والعاطفة والحَمل. يمكن أن يُنتِج البالغين الشباب الأصحَّاء مُعدَّل جيبي سريع، يصل إلى 200 / دقيقة أثناء التَّمارين الشديدة. لا يتطلب تسرُّع القلب الجيبي علاجاً ولكنه قد يعكس أحياناً مرضاً كامناً، كما هو مُلخَّص في الإطار 16.19.

متلازمة العقدة الجيبية المريضة Sick sinus syndrome

يمكن أن تحدث متلازمة العقدة الجيبية المريضة في أي عمر ولكنها تكون أكثر شيوعاً عند كبار السن. وتكون ناتجة عن التَّليف أو التَّبدُّلات التَّنكسيّة أو نقص التَّروية في العقدة الجيبية الأذينية (SA) وتتميَّز بمجموعة متنوّعة من اللانظميَّات (الإطار 16.20). يتمثَّل التَّظاهر النَّموذجي بالخفقان أو نوبات الدوار أو الغُشيّ، بسبب تسرُّع القلب المُتقطّع أو بطء القلب أو التَّوقف القلبي المؤقَّت مع عدم وجود فعاليّة أذينية أو بطينية (حصار العقدة الجيبية الأذينية (SA) أو توقُّف القلب الجيبي) (الشكل 16.32).

قد يُفيد جهاز ناظم الخُطى القلبي الدَّائم المرضى الذين يعانون من أعراض مُزعجة بسبب بطء القلب التّلقائي، أو الذين يعانون من بطء القلب العَرَضي الناجم عن الأدوية اللازمة لمنع تسرُّع القلب اللّانظمي. قد يَمنَعُ الإنظام الأذيني نوبات الرجفان الأذيني. يُحسّن الإنظامُ الأعراضَ ولكن لا يُحسن الإنذار، ولا يُستطَبّ في المرضى اللّاعرضيّين.

16.19 بعض الأسباب المرضية لبطء القلب الجيبي وتسرُّع القلب الجيبي

بطء القلب الجيبي

- احتشاء العضلة القلبية
- أمراض العقدة الجيبية (متلازمة العقدة الجيبية المريضة)
- انخفاض حرارة الجسم
- قصور الدَّرق
- اليرقان الرُّكودي
- ارتفاع الضغط داخل القحف
- الأدوية (حاصرات بيتا، الديجوكسين، فيراباميل)

تسرُّع القلب الجيبي

- القلق
- الحمى
- فقر الدَّم
- قصور القلب
- الانسمام الدرقي
- ورم القواتم
- الأدوية (مُقلِّدات بيتا)

16.20 التَّظاهرات الشائعة للأمراض الجيبية الأذينية

- بطء القلب الجيبي
- الحصار الجيبي الأذيني (توقُّف القلب الجيبي)
- الرجفان الأذيني الانتيابي
- تسرُّع القلب الأذيني الانتيابي
- الحصار الأذيني البطيني

الضَّربات المُنتبَذة الأذينية Atrial ectopic beats

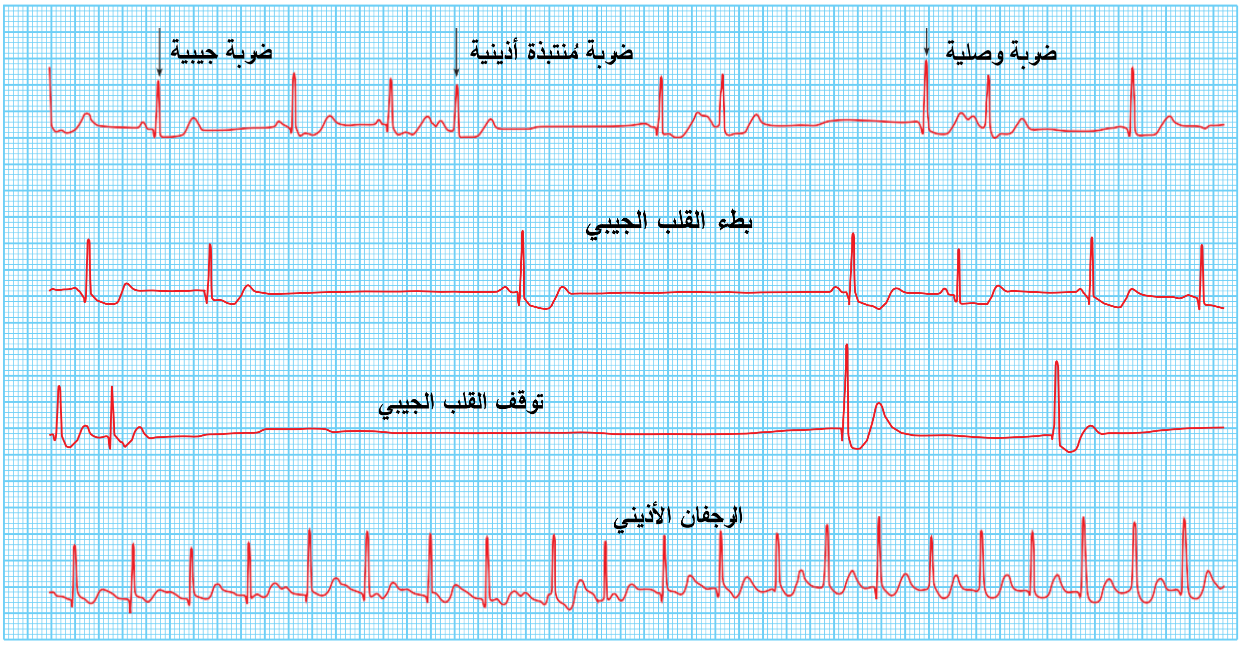
لا تُسبِّب الضربات المُنتبذة الأذينية أيّة أعراض عادةً، ولكنها قد تُعطي إحساساً بضربات ضائعة أو ضربات قوية شاذّة. يُظهِر تخطيط القلب الكهربائي (الشكل 16.33) مركب QRS باكر ولكنَّه طبيعي؛ إذا كان مرئياً، فإنَّ الموجة P السابقة لها شكل مختلف لأن الأذينين يُفعَّلان من موقع شاذّ. لا يوجد لها عواقب في معظم الحالات، على الرغم من أن الضَّربات المُنتبذة الأذينية المتكررة جداً قد تنذر ببدء الرجفان الأذيني. نادراً ما يكون العلاج ضرورياً ولكن يمكن استخدام حاصرات بيتا إذا كانت الأعراض تدخُّلية.

تسرُّع القلب الأذيني Atrial tachycardia

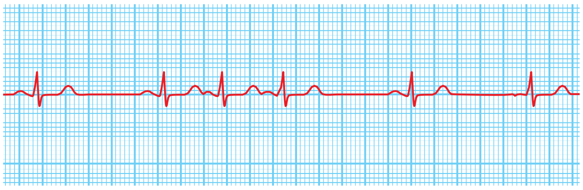
قد يكون تسرُّع القلب الأذيني مظهراً من مظاهر زيادة التلقائية الأذينية أو الأمراض الجيبية الأذينية أو الانسمام بالديجوكسين. ينتج عنه تسرُّع قلب ذو مُركَّب QRS ضيّق مع شكل شاذّ للموجة P، والذي يرتبط أحياناً بحصار العقدة الأذينية البطينية (AV) إذا كان مُعدّل الضَّربات الأذينية سريعاً. قد يستجيب لحاصرات بيتا التي تُقلِّل التلقائية، أو الأدوية المُضادّة لاضطرابات النُّظم من الصّنف الأول أو الثالث (انظر الإطار 16.30 أدناه). يمكن السيطرة على الاستجابة البطينية في حالات تَسرُّع القلب الأذيني السَّريع عن طريق الأدوية التي تَحصُر العقدة الأذينية البطينية (AV). يمكن استخدام الاستئصال بالقثطرة لاستهداف الموقع المُنتبَذ ويجب عرضها كبديل للأدوية المُضادَّة لاضطرابات النُّظم في المرضى الذين يعانون من تَسرُّع القلب الأذيني المُتكرّر.

الرَّفرفة الأذينية Atrial flutter

تتميَّز الرَّفرفة الأذينية بدائرة عود دخول كبيرة (ضخمة)، وتكون عادةً داخل الأذين الأيمن الذي يحيط بالحلقة مثلّثة الشُّرَف. يبلغ مُعدَّل الضَّربات الأذينية حوالي 300 / دقيقة، ويرتبط عادةً بحصار أذيني بطيني 2 : 1 أو 3 : 1 أو 4 : 1 (مع مُعدلات ضربات قلب مُقابلة تبلغ 150 أو 100 أو 75 / دقيقة). في المرضى الشَّباب، تنتقل كل موجة رفرفة نادراً، مما ينتُج عنه مُعدَّل 300 / دقيقة، وربما التوافق الديناميكي الدَّموي. يُظهِر تخطيط القلب الكهربائي موجات رفرفة تشبه أسنان المنشار (الشكل 16.34). عندما يكون هناك حصار أذيني بطيني مُنتظم 2 : 1، قد يكون من الصَّعب تحديد موجات الرفرفة المَخفيَّة في مركبات QRS وموجات T. ينبغي دائماً الاشتباه في الرَّفرفة الأذينية عند وجود تسرُّع قلب ذو مُركَّب QRS ضيّق بمُعدَّل 150 / دقيقة. قد يساعد ضغط الجيب السباتي أو الأدينوزين الوريدي في تحديد التَّشخيص عن طريق زيادة درجة الحصار الأذيني البطيني مؤقتاً والكشف عن موجات الرَّفرفة (الشكل 16.35).



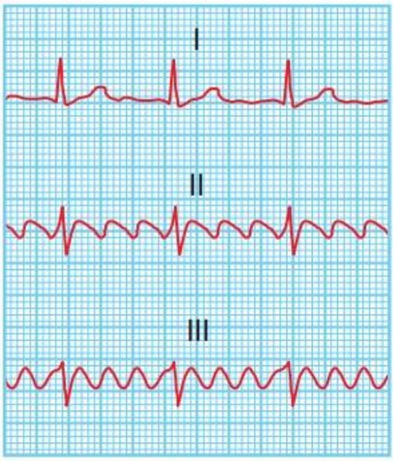
الشكل 16.32 الأمراض الجيبية الأذينية (متلازمة العقدة الجيبية المريضة). شريط نُظم مستمرّ من شريط تسجيل تخطيط قلب كهربائي على مدى 24 ساعة يُوضّح فترات النُّظم الجيبي، والضَّربات المُنتبذة الأذينية, والضَّربات الوصليّة، وبطء القلب الجيبي، وتوقُّف القلب الجيبي، والرجفان الأذيني الانتيابي.



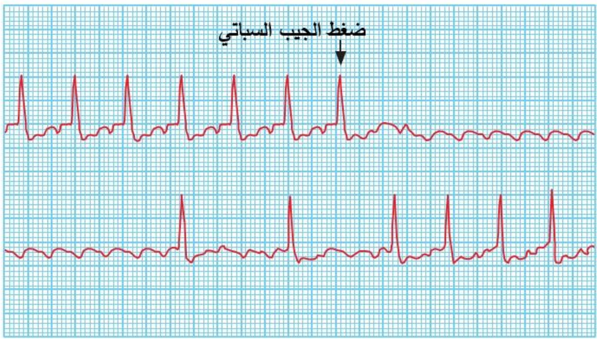
الشكل 16.33 الضَّربات المُنتبذة الأذينية. مُركّبات QRS الأولى والثانية والخامسة هي عبارة عن ضربات جيبية طبيعية. مُركّبات QRS الثالثة والرابعة والسادسة هي عبارة عن ضربات مُنتبَذة أذينية مع مركبات QRS مُتطابقة وموجات P شاذّة (أحياناً بالكاد تكون مرئية).

التَّدبير Management

ينجح التَّدبير الطبي غالباً باستخدام الديجوكسين أو حاصرات بيتا أو فيراباميل في التحكم بمعدَّل الضَّربات البطينية ومع ذلك، قد يكون من الأفضل في كثير من الحالات محاولة استعادة النُّظم الجيبي عن طريق قلب النُّظم القلبي بالتيار المستمرّ (DC). بعد ضبط النَّظم القلبي، يمكن استخدام حاصرات بيتا أو الأميودارون لمنع تكرار نوبات الرَّفرفة الأذينية. يُمنَع استخدام الأدوية المُضادَّة لاضطرابات النُّظم من الصّنف Ic مثل فليكانيد (flecainide) نظراً لوجود خطر إبطاء دائرة الرفرفة ممَّا يُسهّل النَّقل العقدي الأذيني البطيني 1 : 1 ويَنتُج تسرُّع القلب الشّديد المتناقض (العجائبي) والتَّوافق الديناميكي الدموي. يُعتبَر الاستئصال بالقثطرة علاجاً فعالاً للغاية، حيث يُوفّر فرصة أكبر من 90٪ للشفاء التَّام، وهو العلاج المُختار للمرضى الذين يعانون من أعراض مُستمرّة. يكون التَّدبير بمضادات التَّخثر في مرضى الرفرفة الأذينية بما في ذلك التَّدبير ما حول قلب النُّظم القلبي، مماثلاً للتَّدبير عند مرضى الرجفان الأذيني.



الشكل 16.34 الرَّفرفة الأذينية. يُظهِر التَّسجيل المُتزامن الرَّفرفة الأذينية مع حصار أذيني بطيني 4 : 1. لا تظهر موجات الرَّفرفة إلا في المساري II و III.



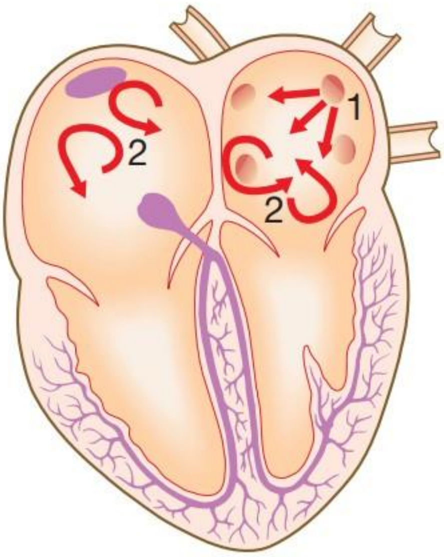
الشكل 16.35 ضغط الجيب السباتي في الرفرفة الأذينية: تتابع مُستمر. تمَّ تحديد تشخيص الرَّفرفة الأذينية مع حصار 2 : 1 عندما أدى ضغط الجيب السباتي إلى إنتاج حصار أذيني بطيني مُؤقَّت، وكَشَفَ عن موجات الرَّفرفة.

الرَّجفان الأذيني Atrial fibrillation

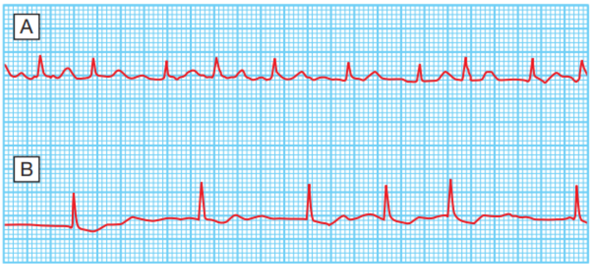
الرجفان الأذيني (AF) هو أكثر أنواع اللانظميَّات المُستمرَّة شيوعاً، مع انتشار إجمالي بنسبة 0.5 ٪ بين السكان البالغين في المملكة المتحدة. يزداد الانتشار مع تقدم العمر، ويؤثر على 1٪ من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 60–64 عاماً، ويزيد إلى 9٪ في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاماً. يرتبط بمراضة كبيرة وزيادة مضاعفة في مُعدَّل الوفيَّات. ويرجع ذلك بشكل أساسي إلى ارتباطه بأمراض القلب الأساسية ولكن يحدث أيضاً بسبب ارتباطه بالصَّمة الجهازية والسَّكتة الدماغية (stroke).

الإمراضيّة Pathogenesis

الرَّجفان الأذيني هو لانظميَّة مُعقَّدة تتميز بإطلاق تلقائي شاذ ووجود دوائر عَود دُخول مُتعدِّدة متفاعلة تدور حول الأذينين. تبدأ نوبات الرَّجفان الأذيني عن طريق اندفاعات سريعة من الضَّربات المُنتبذة التي تنشأ من الأنسجة النَّاقلة في الأوردة الرئوية أو من الأنسجة الأذينية المريضة. يُصبِح مستداماً بسبب عود الدخول داخل الأذينين أو أحياناً بسبب الإطلاق المُنتبَذ المُستمر (الشكل 16.36). من المحتمل أن يحدث عود الدُّخول في الأذينين المُتضخّمين أو حيث يكون النَّقل بطيئاً، كما هو الحال في العديد من أمراض القلب. يَنبِض الأذينان بسرعة أثناء نوبات الرجفان الأذيني ولكن بطريقة غير مُتناسقة وغير فعَّالة. يتم تفعيل البطينين بشكل غير منتظم بمُعدل يُحدَّد بالنَّقل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV). يَنتُج عن هذا نبض مُمَيَّز "غير منتظم بشكل غير منتظم" (‘irregularly irregular’). يُظهِر تخطيط القلب الكهربائي (ECG) (الشكل 16.37) مُركَّبات QRS طبيعية ولكن غير منتظمة؛ لا توجد موجات P ولكن قد يُظهِر خط السَّواء (الخط القاعدي) موجات رجفان غير منتظمة. يُصنَّف الرجفان الأذيني بشكل عام على أنه انتيابي (paroxysmal) (نوبات مُتقطّعة تنتهي ذاتياً في غضون 7 أيام)، أو مُستمرّ (persistent) (نوبات طويلة يمكن إنهاؤها عن طريق قلب النُّظم القلبي الكهربائي أو الدوائي) أو دائم (permanent). قد يكون من الصعب تحديد نوع مرضى الرَّجفان الأذيني عند التَّظاهر الأول ولكن هذا يصبح أكثر وضوحاً عادةً مع تقدُّم الوقت. لسوء الحظ بالنّسبة للعديد من المرضى، يُصبِح الرجفان الأذيني الانتيابي دائماً مع تقدُّم سير المرض الأساسي. ويرجع ذلك جزئياً إلى التَّبدُّلات الكهربائية التي تحدث في الأذينين في غضون ساعات قليلة من ظهور الرجفان الأذيني والتي تميل إلى الحفاظ على الرجفان: وتُسمَّى



الشكل 16.36 آليات بدء الرجفان الأذيني. **(1)** تؤدي الضَّربات المُنتبَذة التي تنشأ غالباً من الأوردة الرئوية إلى حدوث الرجفان الأذيني. **(2)** يُحافظ عَود الدخول داخل الأذينين على الرجفان الأذيني مع دوائر عود دخول مُتفاعلة مُتعدّدة تعمل في وقت واحد.



الشكل 16.37 مثالان على الرجفان الأذيني. تكون مُركَّبات QRS غير منتظمة ولا يوجد موجات P. **(A)** يكون هناك عادةً مُعدَّل ضربات بطيني سريع بين 120و160 / دقيقة، في بداية الرجفان الأذيني. **(B)** في الرجفان الأذيني المزمن، قد يكون مُعدَّل ضربات البطين أبطأ بكثير بسبب تأثيرات الأدوية وتعب العقدة الأذينية البطينية (AV).

العمليّة بإعادة القولبة الكهربائية (electrical remodeling). عندما يستمر الرجفان الأذيني لمدة أشهر ، تحدث أيضاً إعادة القولبة البنيوية (structural remodeling)، مما يؤدي إلى حدوث التَّليف والتَّوسع الأذيني الذي يُؤهّب للإزمان في الرجفان الأذيني. يمكن أن يَمنَع العلاج المُبكّر للرجفان الأذيني أحياناً اللانظميَّة من أن تصبح مُستمرَّة.

يمكن أن تتظاهر العديد من أشكال أمراض القلب بالرجفان الأذيني **(الإطار 16.21)**، لا سيما التي ترتبط بتضخُّم أو توسُّع الأذينين. يُعتبَر الإفراط في تناول الكحوليات وفرط نشاط الغدة الدرقية وأمراض الرئة المزمنة من الأسباب الشائعة أيضاً للرجفان الأذيني، على الرغم من وجود عوامل مؤهبة مُتعدّدة مثل مشاركة الكحول وارتفاع ضغط الدم وأمراض الشريان الإكليلي. إنَّ حوالي 50 ٪ من جميع مرضى الرجفان الأذيني الانتيابي و20 ٪ من مرضى الرجفان الأذيني المُستمرّ أو الدائم لديهم قلوب طبيعية بنيوياً؛ يُعرَف هذا باسم "الرجفان الأذيني الوحيد" ('lone atrial fibrillation').

التَّظاهرات السَّريرية Clinical features

إنَّ التَّظاهر النموذجي هو الخفقان وضيق التَّنفس والتَّعب. قد يؤدي الرَّجفان الأذيني في المرضى الذين يعانون من ضعف وظيفة البطين أو أمراض صمامية إلى تسريع أو تَفاقُم قصور القلب بسبب فقدان الوظيفة الأذينية والتَّحكم في مُعدَّل ضربات القلب. قد يؤدي انخفاض ضغط الدم إلى الدّوار (lightheadedness)، وقد يحدث ألم صدري مع أمراض الشريان الإكليلي الأساسية. قد لا يترافق الرجفان الأذيني في المرضى الأكبر سناً بمُعدّل ضربات بطيني سريع وقد يكون لا عرضيّاً، حيث يتم اكتشافه فقط نتيجة إجراء فحص روتيني أو تخطيط قلب كهربائي (ECG). قد يَتظاهر الرجفان الأذيني اللّاعرضي أيضاً بالصّمة الجهازية (systemic embolism) وهو سبب رئيسي للسَّكتة الدّماغية (stroke) لدى كبار السّن.

16.21 الأسباب الشَّائعة للرَّجفان الأذيني

- أمراض الشريان الإكليلي (بما في ذلك احتشاء العضلة القلبية الحاد)
- أمراض القلب الصمامية خاصة أمراض الصمّام التاجي الرَّثوية
- ارتفاع ضغط الدم
- أمراض العقدة الجيبية الأذينية
- فرط نشاط الغدة الدرقية
- الكحول
- اعتلال العضلة القلبية
- أمراض القلب الخلقية
- خمج صدري
- الصمّة الرئوية
- أمراض التَّامور
- مجهول السبب (الرجفان الأذيني الوحيد)

الاستقصاءات Investigations

يجب أن يتضمن تقييم مرضى الرَّجفان الأذيني المُشخَّص حديثاً قصة سريرية كاملة، وفحصاً جسدياً، وتخطيط القلب الكهربائي ذو المساري الاثني عشر (12)، وإيكو القلب، واختبارات وظائف الغدة الدرقية لاستبعاد الانسمام الدَّرقي. إنَّه سبب غير معتاد للرجفان الأذيني ولكن يمكن علاجه. قد تكون هناك حاجة إلى استقصاءات إضافية لتحديد طبيعة ومدى أي مرض قلبي أساسي. يُعتبَر التَّقييم بإيكو القلب على وجه الخصوص مفيداً لتحديد أي مرض قلبي بنيوي، وخاصة أمراض الصمَّام التَّاجي.

التَّدبير Management

يعتمد التَّدبير على ما إذا كان الرجفان الأذيني عابراً أم مُستمراً وما إذا كان هناك عامل واضح مؤهِّب للمرض. عندما يختلط الرجفان الأذيني بمرض حاد مثل خمج صدري أو صمّة رئوية، فإنَّ علاج الاضطراب الأساسي سيُعيد غالباً النَّظم الجيبي. عندما لا يتم حلّ مشكلة الرَّجفان الأذيني، فإنَّ الأهداف الرئيسية هي التَّحكم في مُعدَّل ضربات القلب خلال فترات الرجفان الأذيني، واستعادة النَّظم الجيبي، ومنع تكرار الرجفان الأذيني، وتقليل مخاطر الانصمام الخُثَاري. تمَّت مناقشة تدبير الرجفان الأذيني الانتيابي والمُستمرّ أدناه.

الرجفان الأذيني الانتيابي Paroxysmal atrial fibrillation

لا تتطلب النَّوبات العَرضيَّة (Occasional) للرجفان الأذيني التي يتم تَحمُّلها جيداً العلاج بالضرورة. تُستخدم حاصرات بيتا عادةً كخط أول في العلاج إذا كانت الأعراض مزعجة، لأنها تُقلّل الإطلاق المُنتبَذ الذي يبدأ عادةً اللانظميَّة. إنَّها مفيدة بشكل خاص في علاج مرضى الرجفان الأذيني المُرتبط بأمراض الشريان الإكليلي وارتفاع ضغط الدم وقصور القلب. تعتبر أدوية الصنف Ic (انظر **الإطار 16.30**) مثل بروبافينون (propafenone) أو فليكانيد (flecainide) فعالة أيضاً في الوقاية من النَّوبات ولكن لا ينبغي إعطاؤها للمرضى المصابين بأمراض الشريان الإكليلي أو اضطراب وظيفة البطين الأيسر. يُستخدم الفليكانيد بشكل نادر بمفرده، لأنَّه يُمكن أن يُؤهِّب للرَّفرفة الأذينية، ويتم وصفه عادةً مع حاصرات بيتا المُحدّدة لمُعدَّل ضربات القلب. يمكن أيضاً استخدام أدوية الصّنف III؛ حيث يُعتبَر الأميودارون (amiodarone) العامل الأكثر فعالية لمنع الرجفان الأذيني ولكنَّ آثاره الجانبية تُقيِّد استخدامه عند فشل الإجراءات الأخرى. يُعتبَر الدرونيدارون (Dronedarone) بديل فعَّال ولكن يُمنَع استخدامه في مرضى قصور القلب أو الضَّعف الكبير في البطين الأيسر. يكون الديجوكسين والفيراباميل غير فعَّالَين في الوقاية من الرَّجفان الأذيني ولكن يُمكنهما المساعدة في التحكم بمُعدَّل ضربات القلب عن طريق إبطاء النَّقل عبر العقدة الأذينية البطينية (AV). يُمكن التَّفكير بالاستئصال بالقثطرة عندما يكون العلاج بالأدوية المُضادَّة لاضطرابات النُّظم غير فعَّال أو يُسبِّب آثاراً جانبية. يمكن أن يُؤدِّي الاستئصال إلى انقطاع اتّصال الأوردة الرئوية عن الأذين الأيسر كهربائياً، مما يَمنَع حدوث الإثارة المُنتبَذة للرجفان الأذيني. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إنشاء حصار لخطوط النَّقل داخل الأذينين لمنع عَود الدُّخول. يَمنَع الاستئصال حدوث الرَّجفان الأذيني في حوالي 75٪ من المرضى الذين يعانون من نوبات مُقاوَمَة للأدوية السَّابقة، على الرغم من أنَّ تكرار الإجراء يكون مطلوباً في بعض الأحيان قبل تحقيق ذلك. يُعتبَر الاستئصال في الرَّجفان الأذيني علاجاً مُبهراً عندما تكون الأدوية غير فعَّالة أو لا يُمكن تَحمُّلها بشكل جيد، ولكنها قد تَختلَط بالسُّطام القلبي (cardiac tamponade) والسكتة الدماغية وأذية العصب الحجابي، وفي حالات نادرة تَضيُّق الوريد الرئوي.

الرجفان الأذيني المُستمرّ Persistent atrial fibrillation

يوجد خياران لعلاج الرجفان الأذيني المُستمرّ. الخيار الأوّل هو محاولة استعادة النَّظم الجيبي والحفاظ عليه، والثاني هو قبول وجود الرَّجفان الأذيني ومحاولة التَّحكم في مُعدَّل الضَّربات البطينية. يَلزَم العلاج الوقائي في كلا الخيارين ضدّ الانصمام الخُثاري (thromboembolism) سواءً على المدى القصير أو على المدى الطويل.

التَّحكم بالنُّظم القلبي (Rhythm control). تُعتبَر محاولة استعادة النَّظم الجيبي مناسبة بشكل خاص إذا تسبَّبت اللانظميّة في ظهور أعراض مزعجة وإذا كان هناك سبب أساسي قابل للتَّعديل أو قابل للعلاج. يُمكن استخدام قلب النُّظم القلبي الكهربائي بالتيَّار المُستمرّ (Electrical DC cardioversion) أو قلب النُّظم القلبي الدوائي (pharmacological cardioversion). ينجح قلب النُّظم القلبي في البداية في معظم المرضى ولكن النَّكس مُتكرّر (25–50٪ خلال شهر واحد و70–90٪ خلال سنة واحدة). تكون محاولات استعادة النَّظم الجيبي والحفاظ عليه أكثر نجاحاً في

حال كان الرجفان الأذيني موجوداً مُنذ أقلّ من ثلاثة أشهر، وكان المريض شاباً ولا يوجد مرض قلبي بنيوي مهم.

يُعدّ قلب النُّظم القلبي الفوري مناسباً في حال كان الرجفان الأذيني موجوداً مُنذ أقلّ من 48 ساعة. في المرضى المُستقرّين الذين ليس لديهم قصّة لأمراض القلب البنيوية، يمكن استخدام الفليكانيد الوريدي (2 ملغ / كغ خلال 30 دقيقة، الجرعة القصوى 150 ملغ) لقلب النُّظم القلبي الدوائي وسوف يُستعَاد النَّظم الجيبي في 75٪ من المرضى خلال 8 ساعات. في المرضى الذين يعانون من أمراض القلب البنيوية أو الإقفارية، يمكن إعطاء الأميودارون وريدياً من خلال قثطرة وريدية مركزية. يُعدّ قلب النُّظم القلبي علاجاً بديلاً ويكون فعالاً غالباً عندما تفشل الأدوية. إذا كان الرجفان الأذيني موجوداً مُنذُ 48 ساعة أو أكثر، أو إذا كان هناك شك بشأن مدته، فيجب تأجيل قلب النُّظم القلبي بالتيَّار المُستمر حتى يُوضَع المريض على مضادات التَّخثر الفموية الفعَّالة لمدة 4 أسابيع على الأقل ويتم تصحيح أي مشاكل أساسية، مثل ارتفاع ضغط الدم أو فرط الكحول. يجب التَّفكير في إعطاء علاج وقائي بالأميودارون لتقليل خطر النَّكس. يُستخدم الاستئصال بالقثطرة أحياناً لاستعادة النَّظم الجيبي والحفاظ عليه في الحالات المُقاوِمة، ولكنه يُعدُّ علاجاً أقل فعالية مقارنة مع استخدامه في حالة الرجفان الأذيني الانتيابي.

التَّحكم بمُعدَّل ضربات القلب (Rate control). إذا لم نستطع استعادة النَّظم الجيبي، يجب أن يُوجَّه العلاج إلى الحفاظ على مُعدَّل ضربات قلب مُناسب. يعمل الديجوكسين، وحاصرات بيتا, وحاصرات الكالسيوم المُحدِّدة لمُعدَّل ضربات القلب مثل فيراباميل (verapamil) أو ديلتيازيم (diltiazem) على تقليل مُعدَّل ضربات البطين عن طريق إبطاء النَّقل الأذيني البطيني. قد يُنتِج هذا وحده تَحسُّناً ملحوظاً في الوظيفة القلبية خاصة في المرضى الذين يعانون من تضيُّق التَّاجي. تُعدّ حاصرات بيتا وحاصرات الكالسيوم المُحدِّدة لمُعدَّل ضربات القلب أكثر فعالية من الديجوكسين في التَّحكم بمُعدَّل ضربات القلب أثناء التمرين ولها فوائد إضافية في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو أمراض القلب البنيوية. يمكن أن يُساعد العلاج المُركَّب من الديجوكسين وحاصرات بيتا في التَّحكم بمُعدَّل ضربات القلب ولكن لا ينبغي استخدام حاصرات قنوات الكالسيوم مع حاصرات بيتا بسبب خطر حدوث بطء قلبي.

في حالات استثنائية، يمكن معالجة الرجفان الأذيني العَرضي وسيّئ الضَّبط عن طريق زرع ناظم خُطى قلبي دائم ثم تَعمُّد إحداث حصار العقدة الأذينية البطينية التَّام مع الاستئصال بالقثطرة. يُعرف هذا بإستراتيجية "الخُطى والاستئصال" ‘pace and ablate’).

الوقاية من التَّخثر (Thromboprophylaxis). يؤدي فقدان التَّقلُّص الأذيني وتوسُّع الأذين الأيسر إلى حدوث ركودة دموية في الأذين الأيسر وقد يؤدي إلى تكوين خثرة في لاحقة الأذين الأيسر. إنَّ هذا يُؤهّب المرضى للتَّعرُّض للسكتة الدماغية (stroke) وغيرها من أشكال الصَّمة الجهازية.

يحتاج المرضى الذين يخضعون لقلب النُّظم القلبي لاستعادة النُّظم الجيبي إلى مضادات التَّخثُّر مؤقتاً لتقليل مخاطر الصَّمة الجهازية. يمكن تحقيق ذلك باستخدام الوارفارين (warfarin) الذي يَهدُف لتحقيق هدف للنسبة المعيارية الدولية (INR) يتراوح بين (2.0 و 3.0). يتم استخدام الأدوية المُضادَّة للتَّخثر الفموية ذات المفعول المباشر على نحو متزايد كبديل (انظر أدناه). يجب البدء بمضادات التَّخثر لمدة 4 أسابيع على الأقل قبل قلب النُّظم القلبي ويجب أن يستمر لمدة 3 أشهر على الأقلّ بعد نجاح قلب النُّظم القلبي. في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني المزمن، يتأثَّر الخطر السنوي لحدوث السَّكتة الدّماغية بالعديد من العوامل ويجب اتخاذ قرار بموازنة خطر حدوث السَّكتة الدماغية مع خطر حدوث النَّزف بمضادات التَّخثر. المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني الثانوي لأمراض الصمَّام التَّاجي يجب أن يُعطَوا دائماً مضادات التَّخثُّر لأن الخطر مرتفع للغاية. يمكن استخدام أنظمة التَّسجيل السريرية في مرضى آخرين لتقييم مخاطر حدوث السَّكتة الدماغية والنَّزف. يتم تقييم خطر حدوث السكتة الدماغية عادةً من خلال معايير أو نظام

16.22 الرَّجفان الأذيني عند كبار السّن

- **مُعدَّل الانتشار**: يرتفع مع تقدم العمر ويصل إلى 9٪ للأشخاص فوق 80 سنة.
- **الأعراض**: لا عرضي أحياناً ولكن يكون غالباً مصحوباً بقصور القلب الانبساطي.
- **فرط نشاط الغدة الدرقية**: قد يظهر الرجفان الأذيني باعتباره التَّظاهر السَّائد لفرط نشاط الغدة الدرقية الصامت أو الخفي.
- **قلب النُّظم القلبي**: يتبعُهُ مُعدَّلات عالية (~70٪ في السنة الأولى) من الرجفان الأذيني المُتكرر.
- **السَّكتة الدماغية**: يُعدّ الرجفان الأذيني سبب مهم للصّمة الدّماغية، يوجد في 15٪ من جميع مرضى السكتة الدماغية و 2–8٪ من المصابين بنوبات نقص تروية عابرة (TIAs).
- **مُضادَّات التَّخثر**: على الرغم من ارتفاع خطر الإصابة بالانصمام الخُثاري، فإنَّ مخاطر مضادات التَّخثُّر تزداد أيضاً مع تقدم العمر بسبب زيادة المراضة المشتركة، وخاصةً الضعف الإدراكي والسُّقوط.
- **INR الهدف**: إذا تمَّ التَّوصية بمضادات التَّخثُّر لمن تزيد أعمارهم عن 75 عاماً، فينبغي توخي الحذللحفاظ على INR أقلّ من 3.0 بسبب زيادة خطر حدوث نزف داخل القحف.
- **مُضادَّات التَّخثر الفموية ذات التأثير المباشر**: بدائل للوارفارين. لا تتطلَّب مراقبة الدم، ويوجد تفاعلات دوائية أقلّ، وقد تساعد الجرعات الثابتة في الالتزام. يتم تقليل جرعة دابيكاتران (Dabigatran) من 150 ملغ مرتين يومياً إلى 110 ملغ مرتين يومياً في الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاماً أو إذا كانت تصفية الكرياتينين أقل من 30 مل / دقيقة. يتم تقليل جرعة ريفاروكسابان (Rivaroxaban) من 20 ملغ مرة واحدة يومياً إلى 15 ملغ مرة واحدة يومياً إذا كانت تصفية الكرياتينين 30–49 مل / دقيقة، ويكون مُضاد استطباب إذا كانت أقل من 30 مل / دقيقة

CHA2DS2-VASc الحرزي (الإطار 16.23)، في حين يمكن استخدام النظام الحرزي HAS-BLED لتقدير خطر حدوث النَّزف (الإطار 16.24). قد يحتاج المرضى الذين لديهم درجة HAS-BLED من 3 نقاط أو أكثر إلى مزيد من المراقبة الدقيقة في حال تناولوا مضادات التَّخثُّر.

في مرضى الرجفان الأذيني المُتقطِّع، يكون خطر حدوث السَّكتة الدماغية مماثلاً للخطر عند مرضى الرجفان الأذيني المُستمر وذلك عند تعديلها وفقاً لدرجة CHA2DS2-VASc. يرتبط خطر الإصابة بالصّمة بشكل ضعيف بتكرار نوبات الرجفان الأذيني ومُدَّتها، لذلك لا تُميّز إرشادات الوقاية من السَّكتة الدماغية بين المصابين بالرجفان الأذيني الانتيابي والمُستمر والدَّائم.

يمكن استخدام العديد من الأدوية لتقليل خطر الإصابة بالسَّكتة الدماغية في الرجفان الأذيني. يُقلِّل العلاج بالوارفارين المُعدَّل لهدف INR بين (2.0 و 3.0) من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية بحوالي الثُّلثين على حساب خطر سنوي لحدوث النَّزف بنسبة 1 – 1.5٪ ويُستَطبُّ إعطاؤه للمرضى الذين لديهم درجة CHA2DS-VASc 2 أو أكثر، ما لم تكن هناك عوامل خطر سريرية موجودة تزيد من خطر حدوث النزف. وتشمل هذه المخاطر القرحة الهضمية، وارتفاع ضغط الدم غير المضبوط، وسوء استخدام الكحول، والسُّقوط المُتكرّر، وضعف الالتزام واستخدام الأدوية الأخرى التي قد تتفاعل مع الوارفارين. في حالة حدوث نزف في المرضى المُعالَجين بالوارفارين، يمكن عكس مضادات التخثُّر عن طريق إعطاء فيتامين K أو عوامل التخثر.

يمكن استخدام مُثبّطات العامل Xa مثل ريفاروكسابان (rivaroxaban)، وأبيكسابان (apixaban)، وإيدوكسابان (edoxaban)، ومثبط الترومبين المباشر دابيكاتران (dabigatran) (يُشار إليها مجتمعة بمضادات التخثر الفموية ذات التأثير المباشر أو DOACs) كبديل.

على الأقل إنها فعالة كفعالية الوارفيرين بمنع السكتة الخثارية و تترافق مع خطر منخفض لحدوث النزف داخل القحف. فائدة أخرى لها تتمثل بقلة المراقبة المطلوبة وحقيقة أنّ لها تداخلات دوائية أقل. تم تطوير عوامل تعاكس تأثير DOACs . تلك تتضمن idarucizumab الذي يرتبط بـdabigatran ويسمح بتدبير أكثر فعالية لاختلاطات النزف الحاد.

يجب عدم استخدام الأسبرين حيث أن تأثيره قليل أو معدوم على السكتات الصمّيّة بالإضافة لارتباطه بخطر نزف ملحوظ.

16.23 مقياس CHA$_2$DS$_2$-VASc لخطر السكتة الدماغية عند المصابين برجفان أذيني غير صمامي

	المعيار	النقاط
C	Congestive heart failure (قصور القلب الاحتقاني)	1 نقطة
H	Hypertension history (تاريخ مرضي لارتفاع الضغط)	1 نقطة
A$_2$	Age ≥ 75 years (العمر ≥ 75 سنة)	2 نقطة
D	Diabetes mellitus (الداء السكري)	1 نقطة
S$_2$	Previous stroke or transient ischemic attack (TIA) (سكتة سابقة أو نوبة إقفارية عابرة)	2 نقطة
V	Vascular disease (مرض وعائي)	1 نقطة
A	Age 65–74 years (العمر 65−74 سنوات)	1 نقطة
Sc	Sex category female (الفئة الجنسية: أنثى)	1 نقطة
	مجموع النقاط الكلي	9 نقاط

خطر الإصابة بالسكتات الدماغية (سنوياً)

0 نقطة = 0% (لا يتطلب علاج وقائي)
1 نقطة = 1.3% (يُوصى بمضادات تخثر فموية عند الذكور فقط)
2+ نقطة ≥ 2.2 % (يُوصى بمضادات التخثر)

From European Society of Cardiology Clinical practice guidelines: atrial fibrillation (management of) 2010 and focused update (2012). Eur Heart J 2012; 33:2719–2747.

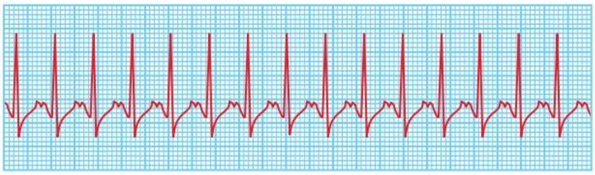
16.24 مقياس HAS-BLED لخطر النزيف عند المرضى الذين يتلقون علاجاً بمضادات التخثر

	المعيار	النقاط
H	Hypertension; current systolic blood pressure > 160 mmHg (ارتفاع ضغط الدم : ضغط الدم الانقباضي الحالي >160 مم ز)	1 نقطة
A	Abnormal liver function (cirrhosis OR bilirubin > twice upper limit of reference range or transaminases > three times upper limit of reference range Abnormal renal function (creatinine > 200 µmol/L (2.26 mg/dL) وظيفة الكبد غير طبيعية (تشمع أو البيليروبين > ضعف الحد الأعلى المرجعي أو ناقلات الأمين >ثلاث مرات الحد الأعلى المرجعي) وظيفة الكلية غير طبيعية (كرياتينين>200 ميكرمول/ل(2.26 مغ/دل)	1 نقطة 1 نقطة
S	Stroke history (سكتة دماغية سابقة)	1 نقطة
B	Bleeding: prior major event (نزف: حدث كبير سابق)	1 نقطة
L	Labile INR on warfarin (INR غير مستقر على الوارفيرين)	1 نقطة
E	Elderly: age ≥ 65 years (مسنّ: العمر أكبر أو يساوي 65 سنة)	1 نقطة
D	Drugs: Use of antiplatelet drugs (استخدام العقاقير المضادة للصفيحات) High alcohol consumption (مستهلك للكحول بشكل كبير)	1 نقطة 1 نقطة
	مجموع النقاط الكلي	9 نقاط

يتطلب مقياس HAS-BLED ≥ 3 مراقبةً المريض عن قرب

تسرع القلب فوق البطيني Supraventricular tachycardia

يصف مصطلح تسرع القلب فوق البطيني (SVT) حدثاً دائماً يتضمن مجموعة من التسرعات المنتظمة التي تملك مظهر متشابه على ECG. تلك عادة ما تكون تسرعات قلبية ضيقة المعقد وتَتَميز بدارة عود دخول أو بؤرة ذاتية ضمن الأذينة. تتضمن ثلاث أنماط رئيسية هي: تسرع قلبي بعود دخول عقدي أذيني بطيني(AVNRT)، وتسرع قلبي يعود دخول أذيني بطيني (AVRT)، وتسرع قلبي أذيني. مصطلح SVT غير صحيح عملياً لأنه في العديد من الحالات تكون البطينات جزء من دارة عود الدخول.



الشكل 16.38 تسرع قلب فوق بطيني. بمعدل 180/د ومعقد QRS طبيعي.

تسرع القلب بعود دخول عقدي أذيني بطيني Atrioventricular nodal re-entrant tachycardia

AVNRT هو نمط من SVT ينتج عن دارة عود دخول تتضمن العقدة الأذينية البطينية وسبيلي دخول الأذينة اليمنى: السبيل العلوي (السريع) والسبيل السفلي (البطيء) (انظر الشكل 16.39Aبالأسفل). ينتج عن هذا تسرع قلب منتظم بمعدل 120–240/د. ويميل للحدوث بغياب أمراض القلب البنيوية حيث أن النوبات قد تستمر من ثوانٍ قليلة حتى عدة ساعات. يدرك المريض عادة الضربة القلبية المنتظمة السريعة والقوية جداً، وقد يعاني من الانزعاج الصدري، والدوار lightheadedness، وعسر التنفس breathlessness. يعتبر تعدد البيلات أحياناً من الملامح السريرية و ينتج بشكل رئيسي عن إطلاق ANP. يظهر تخطيط القلب الكهربائي عادةً تسرعاً قلبياً بمعقد QRS طبيعي (الشكل 16.38) لكن أحياناً قد يكون هنالك إحصار حُزَمِي (حصار غصن) bundle branch block معتمد على النظم.

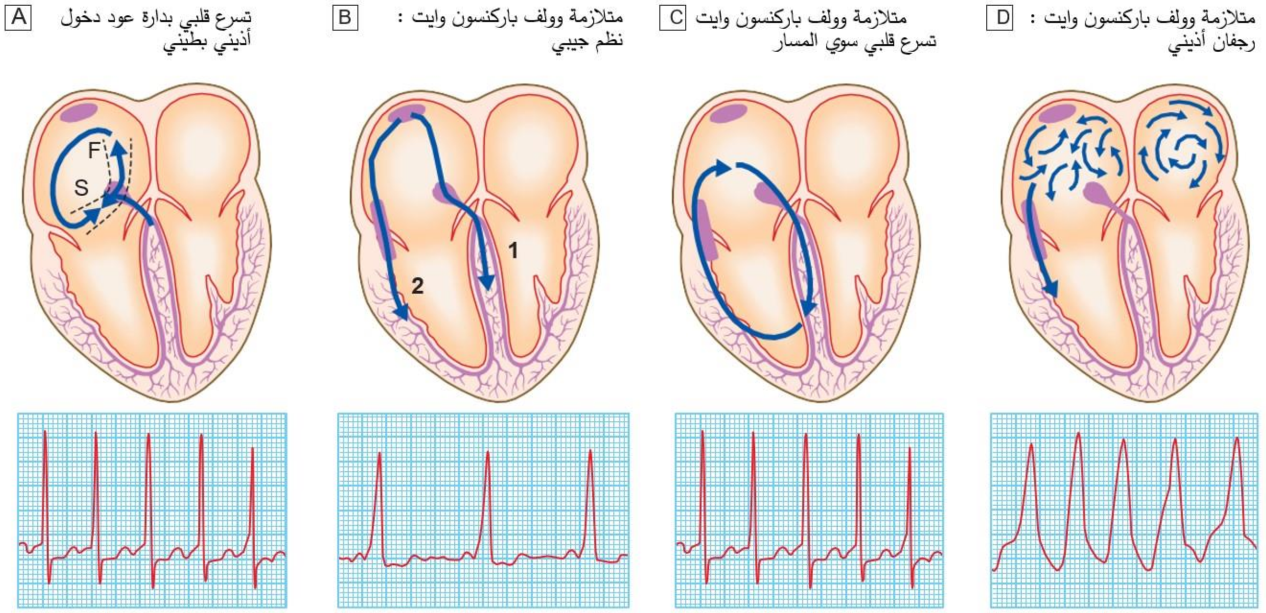
التدبير Management

لا يكون العلاج ضروري دائماً. على الرغم من ذلك فإنه يمكن إنهاء النوبة الحادة عن طريق تمسيد الجيب السباتي أو بمناورة فالسلفا. يعود النظم الجيبي في معظم الحالات باستخدام أدينوزين(2–12 ملغ تسريب وريدي سريع بجرعات إضافية حتى توقف تسرع القلب) أو verapamil (5 ملغ وريدي خلال 1د). يمكن أيضاً استخدام حاصرات بيتا وريدياً أو flecainide. بحالات نادرة عندما يكون المريض غير مستقر هيموديناميكياً بشكل شديد يجب إنهاء التسرع القلبي بصدمة كهربائية بتيار مستمر بتكرار SVT عند المريض يكون العلاج الأكثر فعالية هو الاستئصال بالقسطرة حيث أن ذلك سيمنع تكرر SVT بشكل دائم عند 90% من الحالات. وكبديل للوقاية من المرض (prophylaxis) يمكن استخدام حاصرات بيتا و verapamil و flecainide لكن يُخصص ذلك العلاج بالدرجة الأولى للمرضى الشباب كعلاج طويل الأمد كما ويمكن أن تسبب تلك الأدوية عقبة عند المرضى الإناث لذا يتم تجنبها عادة أثناء الحمل.

تسرع القلب بدارة عود دخول أذينية بطينية Atrioventricular re-entrant tachycardia

في هذه الحالة يكون لدينا حزمة نسيج ناقل تربط بين الأذينات والبطينات. يطلق عليه اسم السبيل الإضافي accessory pathway حيث يتضمن ألياف توصيلية سريعة مشابهة لنسيج بوركينج، لذلك فإن توصيليته سريعة جداً وغني بقنوات الصوديوم. في حوالي 50% من الحالات، ينقل هذا السبيل الإشارة الكهربائية بالطريق الراجع فقط (من البطينات للأذينات) من ثم لا يتغير مظهر التخطيط الكهربائي للقلب عن النظم الجيبي. يطلق على ذلك اسم سبيل إضافي كامن (concealed accessory pathway). أما عن باقي الحالات فهذا السبيل ينقل الإشارة الكهربائية أيضاً بالاتجاه التَقدمي (من الأذينات للبطينات)، لذلك يتوسط النقل الأذيني البطيني في النظم الجيبي من قبل كل من العقدة الأذينية البطينية والسبيل الإضافي، فيتشوه معقد QRS. يقوم السبيل الإضافي بتفعيل مبكر بطيني مما يؤدي لقصر الفاصلة PR وينتج عن ذلك انحراف slurred’ ببداية معقد QRS يسمى موجة دلتا (الشكل

16.39B). يُعرف هذا باسم المسار الإضافي الأساسي manifest accessory pathway. ونظراً لاختلاف سرعات التوصيل وفترات العصيان بين العقدة الأذينية البطينية والمسار الإضافي، يمكن أن تتطور دارة عود الدخول، فينتج عن ذلك تسرع قلبي (الشكل 16.39C)؛ وعندما تترافق مع الأعراض تُعرف تلك الحالة باسم متلازمة وولف باركنسون وايت. لا يمكن غالباً تمييز مخطط كهربية القلب أثناء تسرع القلب عن نظيره بحال AVNRT (الشكل 16.39A).


A تسرع قلبي بدارة عود دخول أذيني بطيني

B متلازمة وولف باركنسون وايت : نظم جيبي

C متلازمة وولف باركنسون وايت تسرع قلبي سوي المسار

D متلازمة وولف باركنسون وايت : رجفان أذيني

الشكل 16.39 تسرع قلبي بدارة عود دخول أذينية بطينية AVNRT ومتلازمة وولف باركنسون وايت:

A– تسرع قلبي بدارة عود دخول أذيني بطيني. تحدث آلية AVNRT عبر سبلين دخول بالأذينة اليمنى من العقدة الأذينية البطينية: السبيل (s) البطيء والسبيل (f) السريع، يحصل التوصيل التقدمي عبر السبيل البطيء؛ تدخل الموجة البدئية العقدة الأذينية البطينية وتعبر داخل البطينات، وبذات الوقت تُعاوِد تلك الموجة الدخول عبر السبيل السريع. في متلازمة WPW، هنالك نسيج شريطي موصل إضافي يسمح للموجة الكهربائية بتجاوز العقدة الأذينية البطينية والانتشار من الأذينات للبطينات بسرعة وبدون تأخير. عندما يزول استقطاب البطينات عن طريق العقدة الأذينية البطينية يكون التخطيط طبيعياً ولكن عندما يُزال استقطاب البطينات عن طريق السبيل الإضافي فإن التخطيط يظهر مركبات QRS عريضة مع فاصلة PR قصيرة جداً.

B– نظم جيبي، في النظم الجيبي يزول استقطاب البطينات عبر (1) العقدة الأذينية البطينية (2) السبيل الإضافي، ينتج عن ذلك تخطيط قلب كهربائي فيه قصر الفاصلة PR ومركبات QRS عريضة؛ مميز بتشوه القسم الصاعد من مركب QRS يعرف باسم الموجة دلتا. تظهر درجة استثارة البطينات الباكرة (مقدار تنشيط السبيل الإضافي) لذلك مظهر التخطيط القلبي قد يتنوع كثيراً وفي بعض الحالات يمكن أن يبدو طبيعياً.

C– تسرع قلبي سوي المسار. هو أشيع أنماط تسرع القلب ب WPW. تعبر دارة عود الدخول تقدمياً عبر العقدة الأذينية البطينية وتعود عبر المسار الإضافي تراجعياً. لذلك يزول استقطاب البطينات بشكل طبيعي منتجاً تسرع قلبيّ ضيق المعقد لا يمكن تمييزه عن تسرع القلب فوق البطيني.

D– الرجفان الأذيني. في هذا النظم يزول استقطاب البطينات بشكل كبير عبر السبيل الإضافي منتجاً تسرع قلبيّ ذو معقد واسع غير منتظم يكون عادة أسرع من المثال المعروض

التدبير Management

يمكن إنها تسرع القلب بتمسيد الجيوب السباتية أو الأدينوزين الوريدي. عند حدوث الرجفان الأذيني قد ينتج نظم بطيني سريع و خطير لأن السبيل الإضافي يفتقر لخاصية تبطيء النقل الخاصة بالعقدة الأذينية البطينية (الشكل16.39D). هذا يُعرف بالرجفان الأذيني المُثار مسبقًا وقد يتسبب في الوهط والغشي وحتى الموت لذلك يجب التعامل معها على أنها حالة إسعافية ويتم ذلك عادة بالصدمة الكهربائية DC.

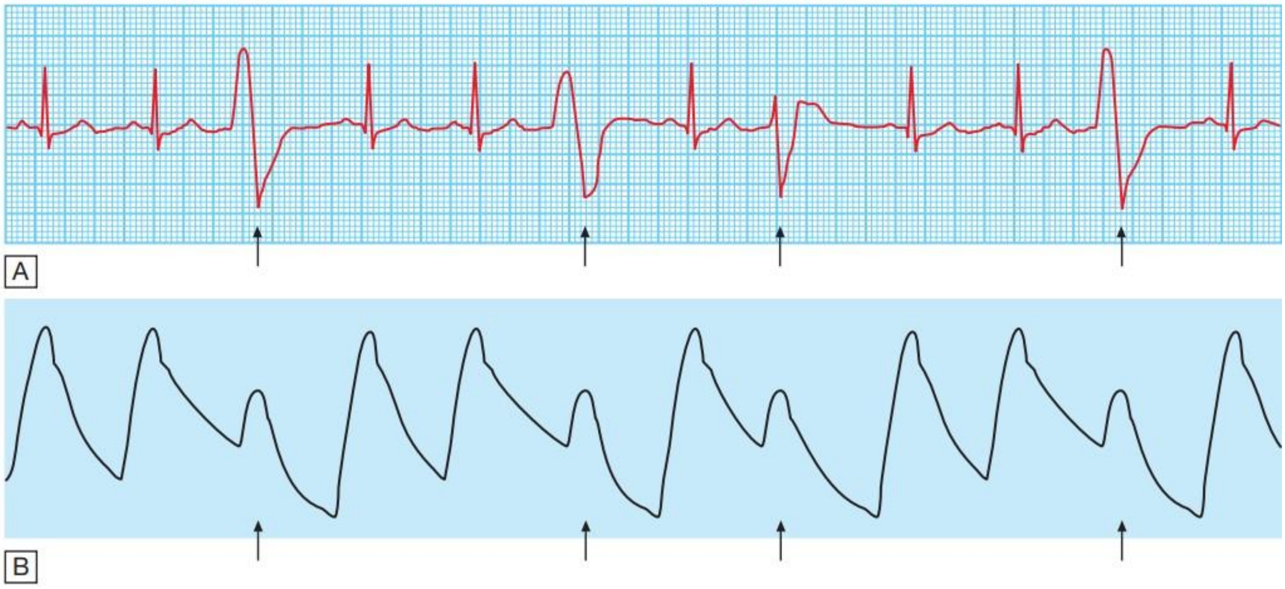
الاستئصال بالقسطرة هو علاج الخط الأول في المرضى العرضيين وهو شافٍ على الدوام تقريباً. بدلاً من ذلك يمكن لمضادات اللانظميات مثل فليكاينيد أو بروبافينون أن تستخدم بشكل وقائي prophylactic لإبطاء التوصيل، وإطالة فترة العصيان ضمن السبيل الإضافي. العلاج الدوائي طويل الأمد هو ليس العلاج المفضل لمعظم المرضى والأميودارون لا ينبغي استخدامه، حيث لا يمكن تبرير الآثار الجانبية بالمقارنة مع الاستئصال الأكثر أماناً وفعالية. الديجوكسين والفيراباميل تُقصر فترة العصيان ضمن السبيل الإضافي ولذلك يجب ألا تُستخدَم.

الضربات البطينية الباكرة Ventricular premature beats

من الشائع وجود الضربات البطينية الباكرة عند الأشخاص الأسوياء ويزداد انتشارها مع تقدم العمر . إن خوارج الانقباض البطينية عند المرضى السليمين قلبياً تكون أكثر بروزاً في حالة الراحة وتختفي مع الجهد. في بعض الأحيان تكون **(VPBs)** مظهر من المظاهر تحت السريرية لمرض شرياني إكليلي أو اعتلال بالعضلة القلبية ولكن قد تحدث أيضاً عند المرضى الذين يعانون من مرض قلبي مثبت تالي لاحتشاء العضلة القلبية. معظم مرضى **(VPB)** غير عرضيين ولكن البعض الآخر لديهم ضربة بطينية غير منتظمة أو ضربات مفقودة أو ضربات بطينية قوية غير طبيعية، بسبب زيادة النتاج القلبي بعد الضربة الجيبية الهاجرة. عند الفحص، يكون النبض غير منتظم وضعيف مع ضياع أو ضعف بالضربات نتيجة لحقيقة انخفاض حجم الدفقة القلبية حيث أن انقباض البطين الأيسر يحدث قبل اكتمال الامتلاء.(الشكل 16.40). يظهر تخطيط القلب معقدات واسعة وشاذة لأن البطينين يتم تنشيطهما بالتتابع بدلاً من تنشيطها في نفس الوقت. قد تكون المعقدات أحادية البؤرة (ضربات متطابقة ناشئة من بؤرة واحدة هاجرة) أو متعدد البؤر (بؤر متعددة أشكالها متنوعة الشكل 16.40). " ثنائي" و "ثلاثي" هي المصطلحات المستخدمة لوصف اثنين أو ثلاثة من الضربات البطينية الهاجرة المتعاقبة. تُعرف سلسلة الضربات الجيبية المتعاقبة مع البطينية الهاجرة باسم "مثنوية النبض" bigeminy. تعتمد أهميته على وجود أو عدم وجود أمراض القلب الكامنة.

التدبير Management

قد لا يكون العلاج ضرورياً، إلا بحالة المريض ذي الأعراض الشديدة، في تلك الحالة يمكن استخدام حاصرات بيتا أو الاستئصال بالقثطرة في بعض الحالات. لا يوجد أدلة على تحسن الإنذار عند استخدام مضادات اللانظميات، لكن بحال اكتشاف VPBs متكرر بكثرة عند مرضى ليس من سوابقهم مرض قلبيّ يجب التحري باستقصاءات أدق منها التصوير القلبي بالأمواج فوق الصوتية وتخطيط القلب الكهربائي على الجهد للبحث عن أمراض قلبية بنيوية أو إقفارية. من الشائع حدوث VBPs خلال نوبة احتشاء عضلة قلبية حادة. تشير VPBs المتكررة والمستمرة (أكثر من 10/ ساعة) عند المرضى الذين نجوا من المرحلة الحادة من احتشاء العضلة القلبية لإنذار سيء على المدى البعيد، في هذه الحالة لا تفيد الأدوية المضادة للانظميات بل العكس حيث أنها قد تسيء للإنذار أحياناً. الاستثناء الوحيد هنا هو حاصرات بيتا التي يجب وصفها لأسباب أخرى. وبشكل مشابه ترتبط السكتة القلبي أيّاً كان سببها مع VBPs. فهي تشير لإنذار وخيم لا يتحسن على مضادات اللانظميات. قد يُخفي العلاج الفعال للقصور القلبي الضربات الهاجرة. تعتبر VPBs مميزة أيضاً للتسمم بالديجوكسين.



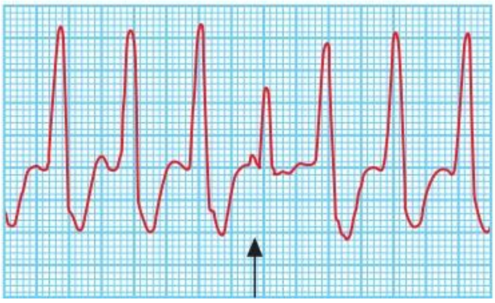
الشكل 16.40 الضربات البطينية الهاجرة. A – توجد مركبات QRS واسعة ومشوهة الأشكال (الأسهم) لا تسبقها الموجة P بين الضربات الجيبية الطبيعية. أشكالها مختلفة لذلك فهي عبارة عن خوارج انقباض متعددة البؤر. B– يظهر تسجيل متزامن للضغط الشرياني. تؤدي الضربات الهاجرة إلى ضعف النبض (الأسهم) ، والذي قد يُنظر إليه على أنه "ضربة ساقطة".

تسرع القلب البطيني
Ventricular tachycardia

يحدث بشكل شائع في حالات احتشاء عضلة القلب الحاد والداء الإكليلي المزمن واعتلال العضلة القلبية. وهو مرتبط بمرض بطيني واسع الأذية وضعف في وظيفة البطين الأيسر وأم الدم البطينية. قد يتسبب تسرع القلب البطيني في هذه الظروف في نقص ديناميكي بالدم أو يتحول إلى رجفان بطيني. يحدث تسرع القلب البطيني بسبب تلقائية غير طبيعية أو نشاط محفز في الأنسجة المُقْفَرة، أو عن طريق عودة الدخول مرة أخرى داخل أنسجة البطين المتندبة. قد يشكو المرضى من الخفقان أو من أعراض انخفاض النتاج القلبي، بما في ذلك ضيق التنفس والدوار lightheadness والإغماء. يُظهر مخطط كهربية القلب تسرعاً بضربات القلب ومركبات QRS واسعة وغير طبيعية بمعدل يزيد عن 120 /دقيقة (**الشكل 16.41**). قد يكون من الصعب التمييز بين VT و SVT المترافق بحصار الغصن أو الاستثارة المبكرة (متلازمةWPW) باستخدام تخطيط القلب الكهربائي ولكن الميزات المميزة ل VT مذكورة في **الإطار 16.25**. قد يساعد تخطيط كهربية القلب المكون من 12 اتجاه (**الشكل 16.42**) أو دراسة الفيزيولوجيا الكهربية في وضع التشخيص. في حال الشك بالتشخيص يكون من الأكثر أماناً تدبير المشكلة على أنها VT. في المرضى الذين يتعافون من احتشاء عضلة القلب نجد أحيانًا فترات من نظم بطيني بطيء (VT بطيء) بمعدل أعلى قليلاً من النظم الجيبي السابق وأقل من 120 / دقيقة.

غالباً ما تعكس هذه النوبات عودة التروية في منطقة الاحتشاء وقد تكون علامة جيدة. وتكون عادة محدد لذاتها وبدون أعراض ولا تتطلب علاجًا. تتطلب الأشكال الأخرى من تسرع القلب البطيني المستمر العلاج وتعتبر غالباً كحالة إسعافية.

يحدث تسرع القلب البطيني أحياناً بصورة مختلفة عند ذوي القلب السليم ("تسرع بطيني طبيعي القلب")، عادة بسبب التلقائية الغير طبيعية في مخرج البطين الأيمن أو واحدة من حزم الغصن الأيسر.



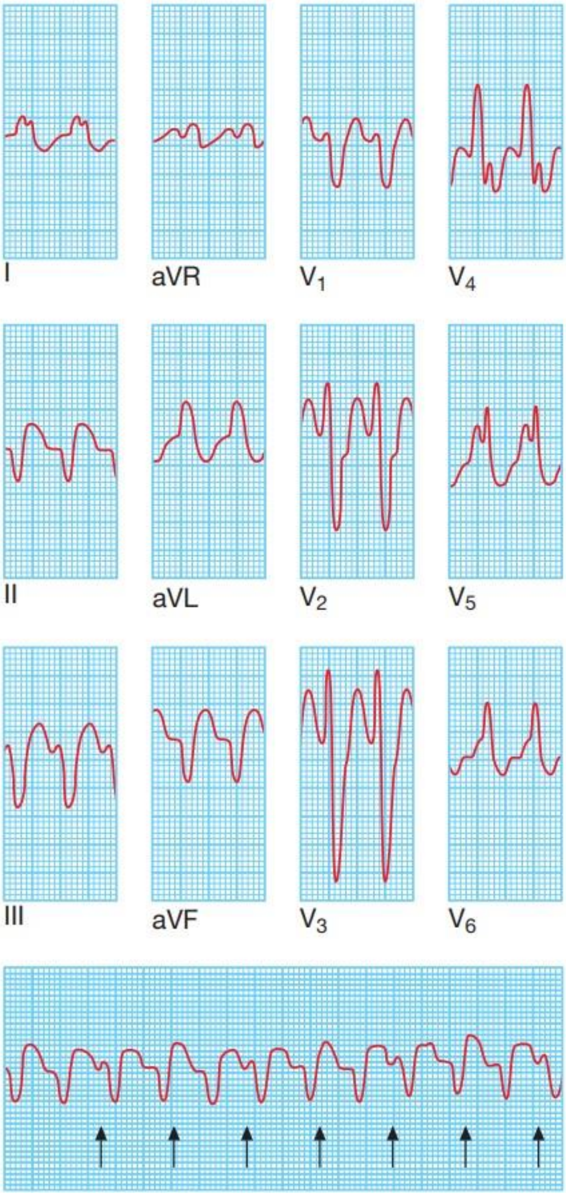
الشكل 16.41 التسرع البطيني: الضربة المندمجة (السهم). في التسرع البطيني يوجد فعالية بطينية مستقلة عن الفعالية الأذينية. أحياناً يتم توصيل الموجة p عبر العقدة الأذينية البطينية، هذا يؤدي لظهور ضربة بطينية جيبية طبيعية وسط التسرع البطيني (الضربة الآسرة)، على كل حال من الأشيع أن نجد أن النبضة المنقولة تندمج مع نظيرتها القادمة من بؤرة التسرع البطيني (الضربة المندمجة). هذه الظاهرة تحدث فقط عندما يوجد افتراق أذيني بطيني وبالتالي فهي مشخصة للتسرع البطيني.

16.25 المظاهر التي ترجح وجود تسرع القلب البطيني

- سوابق إصابة باحتشاء عضلة قلبية
- الافتراق الأذيني البطيني (علامة واسمة)
- الضربات الآسرة/المندمجة (علامة واسمة انظر **الشكل 16.41**)
- انحراف محور أيسر شديد
- مركبات QRS عريضة جداً (>140 ميلي ثانية)
- عدم الاستجابة على تمسيد الجيب السباتي أو الأدينوزين الوريدي

التدبير *Management*

إن القيام بالتداخل الفوري لاستعادة النظم الجيبي مطلوب وواجب، وعادة ما يتبع بالعلاج الوقائي. ففي حال الضغط الانقباضي أقل من 90 ملم ز فإن العلاج البدئي هو صدمة قلب النظم الكهربائية. أما في حال كانت اللانطمية جيدة التحمل يُعطى الأميودارون الوريدي بشكل دفعة أولية تتبع بتسريبه بشكل مستمر. قد يستعمل الليدوكائين الوريدي لكنه قد يسبب انخفاض بوظيفة البطين الأيسر منتجاً فشلاً قلبياً حاد أو انخفاضاً بضغط الدم. يجب إصلاح نقص البوتاسيوم ونقص المغنيزيوم والحماض ونقص الأكسجة في حال وجودها. تكون حاصرات بيتا فعالة في الوقاية من تسرع القلب البطيني عن طريق انقاص التلقائية البطينية. يمكن إضافة الأميودارون بالإضافة للمراقبة المطلوبة. يجب عدم استخدام الأدوية المضادة للانظميات من النمط Ic للوقاية من تسرع القلب البطيني في مرضى الداء الإكليلي أو الذين ليهم فشل قلبي لأنها تنقص وظيفة العضلة القلبية ويمكن أن تزيد أرجحية خطر اللانظميات. يوصى بزرع مزيل للرجفان القلبي عند المرضى الذين لديهم وظيفة متدهورة لِلبطين الأيسر أو الذين لديهم عدم استقرار هيموديناميكي.



الشكل 16.42 : تسرع القلب البطيني: تخطيط قلب كهربائي ذو 12 اتجاه. هنالك بشكل نموذجي مركبات QRS عريضة

جداً و علامة لانحراف محور أيسر . هنالك أيضاً افتراق أذيني بطيني ؛ بعض موجات P موجودة و الأخرى مختفية وراء مركبات QRS .

يمكن استخدام الاستئصال الجزئي لأم الدم البطينية بالجراحة أو بالقسطرة لدى مرضى تسرع القلب البطيني مع ندبة احتشاء بالعضلة القلبية وذلك لإنهاء اللانظمية البؤرية أو الدارة الكهربائية. إن العلاج المختار لتسرع القلب البطيني طبيعي القلب هو الاستئصال والكيّ بالقسطرة والذي غالباً ما يكون شافٍ للمرض.

انقلاب الذرى Torsades de pointes

يُعدُّ هذا الشكل من تسرع القلب البطيني عديد الأشكال اختلاطاً لعود الاستقطاب البطيني المديد (الفاصلة QT طويلة). يُظهر التخيط الكهربائي للقلب مركبات غير منظمة سريعة وتبدي انحراف حول خط السواء الكهربائي كتلك الخاصة بتغيرات محور QRS الأساسي(الشكل 16.43). تكون اللانظمية عادة متكررة و غير مديدة ولكن قد تقل خلال الرجفان البطيني. عادة ما يُظهِر تخطيط القلب الكهربائي (خلال فترات النظم الجيبي) تطاولاً بالفاصلة QT (>0.44 ثا عند الرجال، >0.46 ثا عند النساء عند ضبط معدل النبض القلبي على 60د).

بعض من أشيع الأسباب نُظمت في الإطار 16.26. تكون اللانظمية أشيع عند النساء وتُثار بمزيج من العوامل كإطالة فترة الفاصلة QT بدواء معين أو انخفاض بوتاسيوم الدم. تُعدُّ متلازمة تطاول QT الوراثية اضطراباً عائلياً موروثاً حيث تتميز بطفرة في المورثة التي تُرمِز أقنية الصوديوم أو البوتاسيوم القلبية. تندرجُ تحت أنماط متلازمة تطاول QT مسببات مختلفة تُعتبَر مهمة في سياق استشارة المرضى. من الشائع أن يسبب التنبيه الودي خلال الجهد الشديد تطاول QT نمط 1، وقد تثير الضجة المفاجئة لانظميات تطاول QT نمط 2. أشيع اللانظميات خلال النوم هي من النمط 3.

التدبير Management

يجب إعطاء المغنيزيوم الوريدي في كل الحالات (8 ملمول كل 15د بعد ذلك 72ملمول كل 24ساعة). في حال لم يكنّ ذلك فعالاً يجب تجربة الإنظام الأذيني atrial pacing حيث أنه يعمل على إخماد اللانظمية بالاعتماد على تقصير الفاصلة QT. يمكن أن يكون الأيزوبرينالين isoprenaline بديلاً رخيصاً عن الإنظام لكن يجب تجنبه عند المرضى ذوي متلازمات تطاول QT الخلقية. حالما يتم الضبط البدئي يجب السعي لتحديد وعلاج السبب الأساسي أو إيقاف الأدوية التي تؤهب للانظمية. أما في حال عدم القدرة على تصحيح السبب الأساسي أو أن اللانظمية ناتجة عن متلازمة موروثة، عندها يكون العلاج الدوائي البيولوجي (pharmacology) طويل الأمد ضرورياً. تكون حاصرات بيتا فعالة في الوقاية من الغشيّ عند مرضى متلازمة تطاول QT الخلقية. يُؤخذ بعين الاعتبار زراعة مزيل الرجفان implantable defibrillator عند بعض المرضى وبالأخص الذين لديهم تطاول QT كبير (>500 ميلي ثا) أو أنماط وراثية محددة عالية الخطورة. قد يكون إحصار العقدة النجمية اليسرى ذو قيمة عند المرضى ذوي اللانظميات المقاومة.

16.26 أسباب تطاول الفاصلة QT وانقلاب الذرى

بطء القلب

بطء القلب يزيد تأثير عوامل أخرى تسبب انقلاب الذرى

اضطراب الشوارد

- انخفاض بوتاسيوم الدم
- انخفاض مغنيزيوم الدم
- انخفاض كالسيوم الدم

الأدوية*

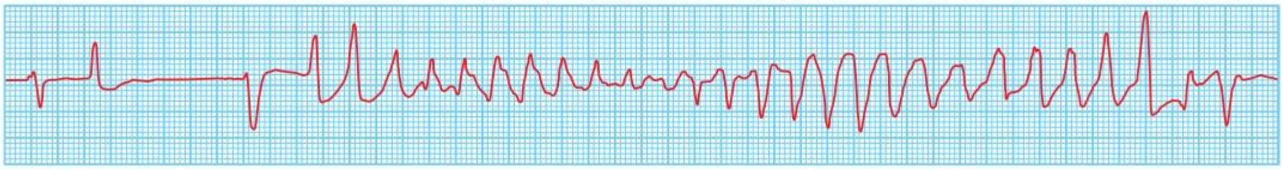
- ديزوبيراميد وفلاكنايد وبقية الأدوية مضادة اللانظميات من النمطين Ic و Ia
- سوتالول والأميودارون وبقية الأدوية المضادة اللانظميات من النمط III
- أميتريبتيلين و بقية الأدوية المضادة للاكتئاب ثلاثية الحلقة
- كلوربرومازين وبقية الفينوثيازينات
- الإريثرومايسين و بقية الماكروليدات

المتلازمات الخلقية

- تطاول QT1: المورثة المتأثرة KCNQI : أقنية K+، 30–35%
- تطاول QT2: المورثة المتأثرة HERG : أقنية K+، 25–30%
- تطاول QT3: المورثة المتأثرة SCNSA : أقنية K+، 5–10%
- تطاول QT4-12: نادر ؛ مورثات عديدة متورطة

*العديد من الأدوية التي لم تُذكر و التي يمكن أن ترتبط بتطاول الفاصلة QT انظر www.crediblemeds.org من أجل القائمة كاملة

تُعدّ متلازمة بورغادا اضطراباً وراثياً قد تتظاهر بتسرع قلب بطيني عديد الأشكال أو الموت المفاجئ. تتميز تلك بخلل وظيفة أقنية الصوديوم وتخطيط قلب كهربائي غير طبيعي (حصار غصن أيمن وتزحل ST على V_1 و V_2 لكن تطاول QT غير معتاد. يكون العلاج الفعال الوحيد هو زراعة مزيل الرجفان.



الشكل 16.43 **انقلاب الذرى**. بطء قلبي مع تطاول الفاصلة QT يتبعه تسرع قلبي متحرض من قبل موجة T أو R هاجرة

الحصار الأذيني البطيني Atrioventricular block

يحدث ذلك كنتيجة لمرض يؤثر على العقدة الأذينية البطينية. قد يكون الحصار الأذيني البطيني AV متقطعاً وعلى الرغم من ذلك فإنه قد يصبح واضحاً فقط عندما يتم إجهاد النسيج الموصل من قبل النظم الأذيني المرتفع. بالتفكير ملياً بهذه الحقيقة فإن اللانظميات الأذينة غالباً ما تترافق مع حصار أذيني بطيني (انظر الشكل 16.37). قد تختلط أيضاً نوبات توقف الانقباض البطيني مع الحصار القلبي الشامل أو الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية أي موبتز نمط II. نميز عدة أنماط من الحصار الأذيني البطيني.

الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الأولى First–degree atrioventricular block

في بعض الحالات يتم تأخير التوصيل الأذيني البطيني وبالنتيجة تطاول الفاصة PR(>0.20 ثا؛الشكل 16.44). من النادر أن تسبب أعراض ولا تتطلب علاج عادةً.

الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية Second–degree atrioventricular block

يحصل سقوط لضربات بطينية في هذه الحالة بسبب فشل وصول بعض النبضات من الأذينات للبطينات. نميز تحت نمطين رئيسين.

في الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية موبتز نمط I Mobitz type I second-degree AV block (الشكل 16.45)، هنالك تزايد تدريجي بطول الفاصلة PR ذورته عند الضربة السَاقِطَة. ثم تكرر الدورة ذاتها. يعرف هذا بظاهرة وينكيباخ Wenckebach phenomenon وينتج عادة عن ضعف التوصيل بالعقدة الأذينية البطينة. قد تكون تلك الظاهرة فيزيولوجية حيث تلاحظ أحياناً خلال الراحة أو النوم عند الشباب الرياضي البالغ مع نشاط مُبهَمِي vagal عالٍ.

في الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية موبتز II Mobitz type II second-degree AV block (الشكل 16.46)، يبقى طول الفاصلة PR ثابتاً في النبضات الواصلة لكن بعض الموجات P لا يتم توصيلها. ينتج هذا عادة عن مرض بنظام بوركينج–هيس ويحمل خطر توقف الانقباض.

في 2:1 من حالات الحصار الأذيني البطيني (الشكل 16.47) يتم إيصال موجات P المتعاقبة، لذلك من المستحيل تميز حصار موبتز I عن موبتز II.

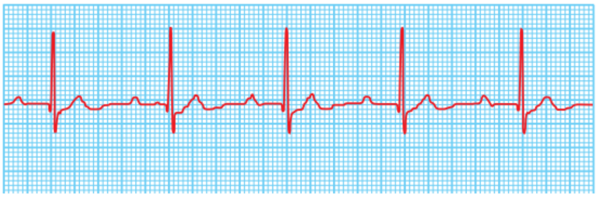
الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثالثة Third–degree atrioventricular block

في الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثالثة لا يتم التوصيل الأذيني البطيني نهائياً ويحصل افتراق بين الضربات البطينية والأذينية. هذا يعرف بالافتراق الأذيني البطيني الذي يظهر بالشكل 16.48. يُصان النشاط البطيني عن طريق نجاة بعض النبضات الناشئة من العقدة الأذينية البطينية أو حزمة هيس (مركبات QRS ضيقة) أو ألياف بوركينج القاصية (مركبات QRS عريضة). تميل النُظم الناجية القاصية لأن تكون أبطأ

وأقل فعالية. ينتج عن الحصار الأذيني البطيني الشامل (**الإطار 16.27**) نبض بطيء (15–50/ د) ومنتظم ولا يتغير على الجهد إلا في حالة الحصار الأذيني البطيني الخلقي الكامل. هنالك عادة معاوضة تزيد من حجم الضربة منتجةً نبضة عالية الحجم. يمكن مشاهدة موجات المدفع Cannon waves في العنق وتتبدل شدة الصوت القلبي الأول بسبب فقدان التزامن الأذيني البطيني AV synchrony.

المظاهر السريرية Clinical features

إن التظاهر النموذجي هنا هو نوبات غشي متكرر تعرف باسم ستوكس–آدامز (Stokes– Adams' attacks). تتميز تلك النوبات بغياب وعي مفاجئ يحصل بلا إنذار ينتج عن ذلك سقوط على الأرض.



الشكل 16.44 حصار أذيني بطيني من الدرجة الأولى. الفاصلة PR طويلة وأمدها 0.26 ثا.

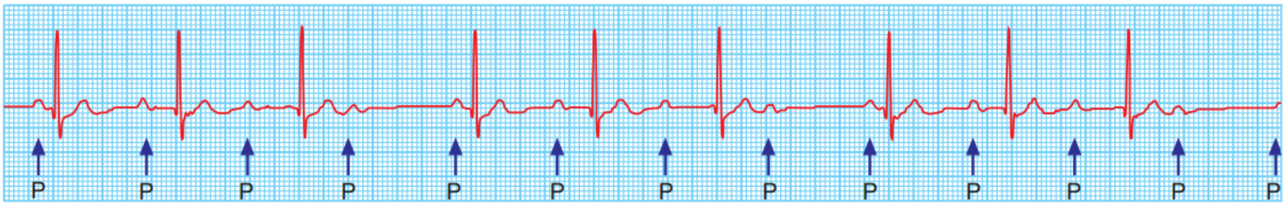
قد يحصل اختلاج نقص الأكسجة الوجيز (بسبب الإقفار الدماغي) في حال تطاول اللانقباض، لكن عندما يعود القلب للنبضان يظهر على المريض وهج مميز flush وعلى عكس الصرع يكون التعافي سريعاً. كما يمكن للمتلازمة الوعائية المبهمية أو لمرض الجيب الأذيني أن يسبب أعراضاً مماثلة.

16.27 أسباب حصار القلب الكامل

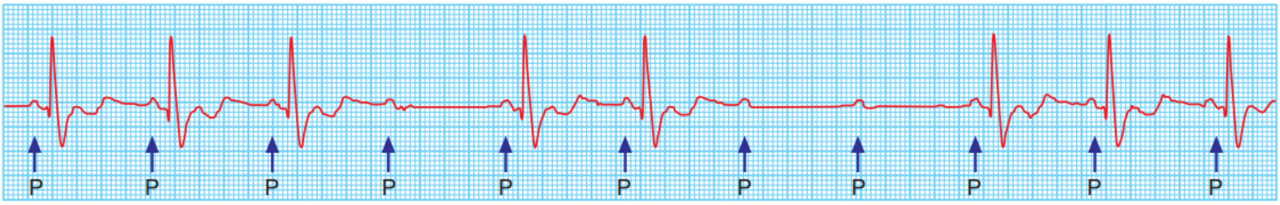
خلقية

مكتسبة

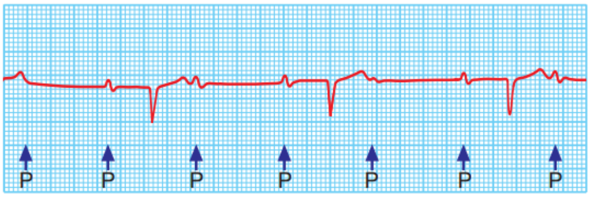
- تليف مجهول السبب
- إقفار/احتشاء عضلة قلبية
- التهابات:
  - التهاب شغاف قلب خمجي
  - ساركوئيد
- رض
- أدوية :
  - ديجوكسين
  - حاصرات بيتا
  - ضواد الكالسيوم



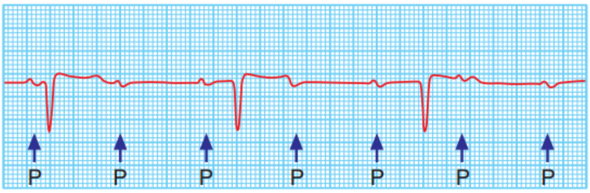
الشكل 16.45 حصار أذيني بطيني من الدرجة الثانية. (موبتز نمط I – ظاهرة وينكباخ). يزداد طول الفاصلة PR بالتدريج حتى لحظة غياب الموجة P. تعيد الدورة ذاتها. في هذا المثال تكون نسبة التوصيل 4:3 هذا يؤدي لتجمع كل ثلاث مركبات في صف واحد.



الشكل 16.46 حصار أذيني بطيني من الدرجة الثانية. (موبتز نمط II). تكون الفاصلة PR طبيعية في النبضات الواصلة لكن بعض الموجات P لا تنتقل. يتميز هذا الشكل عن ظاهرة وينكباخ بثبات الفاصلة PR.



الشكل 16.47 حصار أذيني بطيني من الدرجة الثانية ثابت بنسبة 2 : 1 . لا يوجد تعاقب متواصل لموجات p حيث تصل موجة p ثم لا توصل التي بعدها. قد تكون هذه الحالة ناتجة عن حصار موبيتز I أو موبيتز II .



الشكل 16.48 حصار أذيني بطيني تام (من الدرجة الثالثة). هناك افتراق تام بين المركبات الأذينية والبطينية. يبلغ معدل النبض الأذيني 80 / دقيقة ومعدل النبض البطيني 38 / دقيقة.

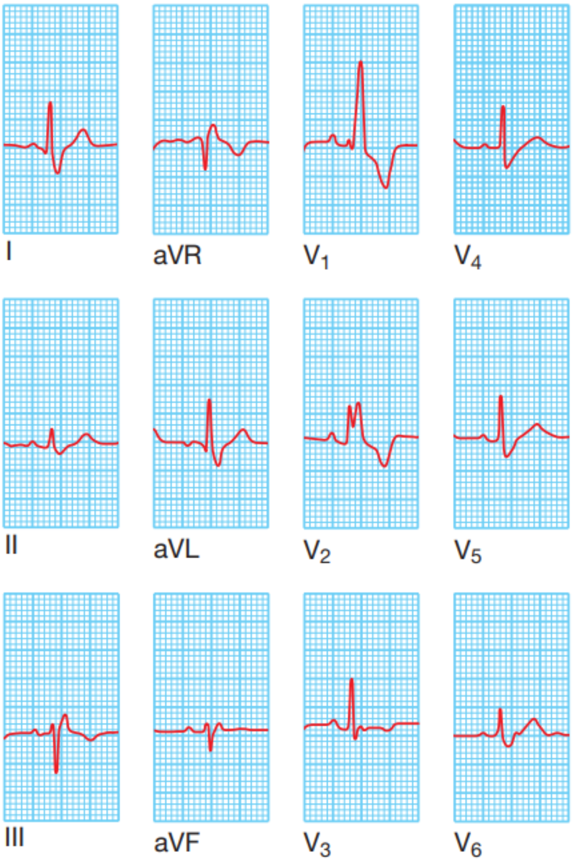
التدبير Management

يعتمد على الحالة السريرية. يختلط احتشاء العضلة القلبية السفلي بحصار أذيني بطيني عابر لأن الشريان الإكليلي الأيمن يُروي العقدة الأذينية البطينية. هنالك عادة نَظم هاربٌ فعال فلا حاجة لعلاج ما دام المريض بحالة جيدة. قد تستجيب الحصارات الأذينية البطينية العرضية من الدرجتين الثانية والثالثة للعلاج بالأتروبين (0.6 ملغ وريدياً، يكرر عند الضرورة) أو لناظم الخطا المؤقت في حال فشل الأتروبين. في معظم الحالات سيزول الحصار الأذيني البطيني خلال 7–10 يوم.

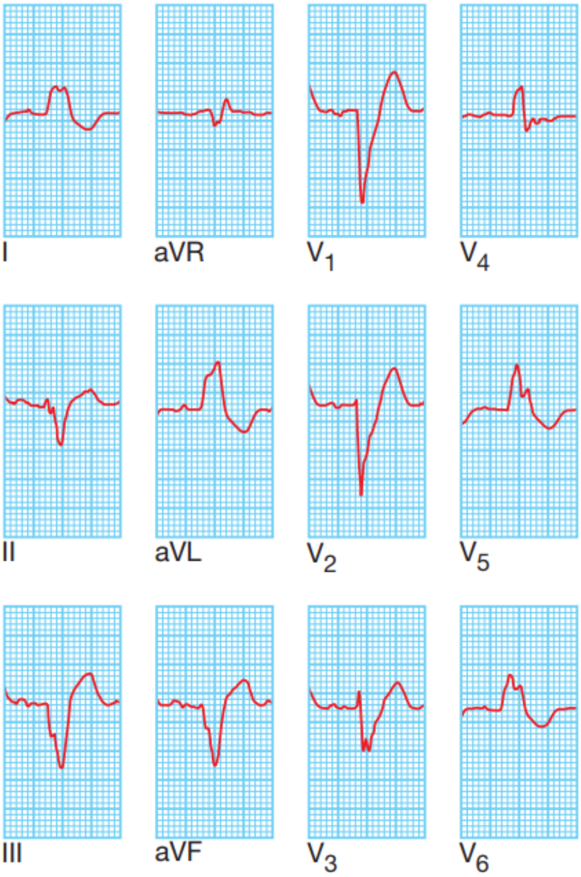
غالباً ما يشير الحصار الأذيني البطيني من الدرجة الثانية أو الثالثة والمختلط باحتشاء عضلة قلبية أمامي حاد لأذية بطينية واسعة تتضمن كلاً من حزمة هيس وذلك يحمل إنذاراً سيئاً. قد يحدث لا انقباض يستدعي تركيب ناظم خطا بشكل فوري. يمكن للأتروبين الوريدي (3ملغ) أو الأيزوبرينالين الوريدي (2ملغ في 500 مل ديكستروز 5%، تسريب بمعدل 10–60 مل/سا) أن يساعدا في الحفاظ على الحالة الدورانية في حال قدوم المريض بلا انقباضية وذلك إلى أن يتم إدخال الكترود ناظم الخطا الصنعي المؤقت. ويستطيع ناظم الخطا المؤقت أن يزود بالنظم الفعال الداعم خلال مدة قصيرة.

حصار الغصن الحزميّ Bundle branch block

يمكن أن يحدث أذية بفرع الحزمة الأيمن أو الأيسر من نظام التوصيل نتيجةً للعديد من الأمراض، بما في ذلك أمراض القلب الإقفارية، وأمراض القلب الناتجة عن ارتفاع ضغط الدم، واعتلال العضلة القلبية. وعلى الرغم من ذلك يمكن أن يحدث حصار غصن أيمن (RBBB) بشكل طبيعي متنوع في الأفراد الأصحاء (الإطار 16.28). تتم إزالة الاستقطاب في كلّ من حصار غصن الحزمة الأيسر (LBBB) والأيمن (RBBB) من خلال نبضات البطين المصاب الذاتية البطيئة بدلاً من تلك الواصلة من أنسجة بوركينج سريعة التوصيل التي تشكل فروعاً للحزمة. يؤدي هذا إلى تأخير التوصيل عبر البطينين الأيمن والأيسر، وتوسع مركب QRS (≤ 0.12 ثا) تبدلات مميزة في أشكال QRS (الشكل 16.49 و 16.50).



شكل 16.49 حصار حزمة غصن أيمن. لاحظ مركبات QRS العريضة والموجة M في الاتجاهات v1 وv2، وموجة s العميقة على الاتجاه I.



الشكل 16.50 **حصار غصن أيسر.** لاحظ مركبات QRS العريضة مع غياب الموجة Q أو الاتجاه الحاجزيّ على المسرى I ، ومركبات QRS بشكل حرف M على المساري V_5 وV_6.

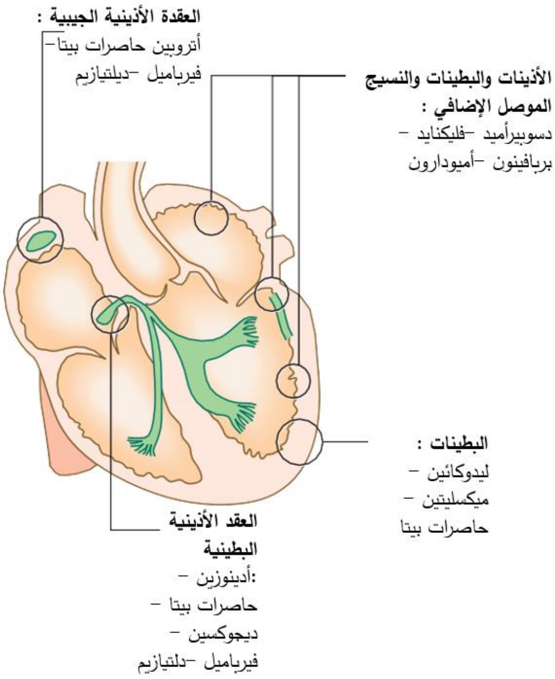
16.28 الأسباب الشائعة لحصار الغصن الحزميّ

حصار الغصن الأيمن	
• تغير طبيعي	• قصور القلب الاحتقاني مثل تشوهات الحاجز الأذيني
• ضخامة أو توسع بطين أيمن مثل (الصمة الرئوية)	• داء إكليلي
حصار الغصن الأيسر	
• داء إكليلي	• أمراض الصمام الأبهري
• ارتفاع الضغط	• اعتلال العضلة القلبية

يمكن أن تحدث أذية الحزمة اليسرى أيضاً بعد انقسامها إلى حزم أمامية وخلفية، يطلق على تلك الحالة اسم إحصار شقّيّ hemiblock. في هذه الحالة لا تتوسع مركبات QRS إنما يتم تغير اتجاه زوال استقطاب البطينات مما يسبب انحراف محور أيسر في الإحصار الشقّيّ الأمامي الأيسر وانحراف محور أيمن في الإحصار الشقّيّ الخلفي الأيسر (انظر **الشكل 16.7**). يُعرف اجتماع الإحصار ثنائي الحزمة bifascicular block. عادةً ما يشير LBBB لمرض قلبي مستبطن ويسبب أيضاً لا تناسق بانقباض البطين، ذلك قد يفاقم الأعراض لدى مرضى قصور القلب. يمكن علاج ذلك في مرضى مختارين عن طريق علاج إعادة التزامن القلبي cardiac resynchronisation therapy.

مبادئ تدبير اللانظميات القلبية

يمكن تدبير اللانظميات القلبية إما عن طريق العلاج الدوائي المضاد لاضطراب النظم أو الأجهزة الخارجية التي تزيل استقطاب القلب عن طريق تمرير تيار كهربائي مستمر من خلاله. هذه الاستراتيجيات ذات صلة بسلسلة من الاستطبابات indications وتتم مناقشتها بمزيد من التفصيل هنا.


العقدة الأذينية الجيبية :
أتروبين حاصرات بيتا–
فيرباميل –ديلتيازيم
الأذينات والبطينات والنسيج الموصل الإضافي :
دسوبيرأميد –فليكنايد –
بربافينون –أميودارون
البطينات :
ليدوكائين –
ميكسليتين –
حاصرات بيتا
العقد الأذينية البطينية
:أدينوزين –
حاصرات بيتا –
ديجوكسين –
فيرباميل –دلتيازيم

الشكل 16.51 تصنيف الأدوية المضادة للانظميات حسب موقع تأثيرها.

الأدوية المضادة لاضطراب النظم القلبي

عادة ما يتم استخدام نظام فوغان ويليامز the Vaughan , Williams system لتصنيف الأدوية المضادة لاضطراب النظم اعتماداً على تأثيرها عند المرضى الفعليين. في الآونة الأخيرة سمح الفهم المتزايد لآليات العمل بمزيد من التصنيف الفرعي، استناداً إلى القنوات الأيونية والمستقبلات القلبية التي تعمل عليها (الإطار 16.29 والشكل 16.51).

تم تلخيص العوامل الفردية والجرعات والآثار الجانبية الأكثر شيوعاً في الإطار 16.30 وتم تلخيص المبادئ العامة للاستخدام في الإطار 16.31.

16.29 تصنيف الأدوية المضادة للانظميات بحسب تأثيرها على كمون العمل داخل الخلايا *

الفئة I : العوامل المثبة للغشاء (حاصرات أقنية الصوديوم)

(a) حصر أقنية الصوديوم وإطالة مدة كمون العمل
- Quinidine, disopyramide

(b) حصر أقنية الصوديوم وانقاص مدة كمون العمل
- Lidocaine, mexiletine

(c) حصر أقنية الصوديوم بدون التأثير على كمون العمل
- Flecainide, propafenone

الفئة II : ضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية (حاصرات بيتا)

Atenolol, bisoprolol, metoprolol

الفئة III :أدوية تأثيرها الأساسي إطالة كمون العمل

Amiodarone, dronedarone, sotalol

الفئة IV :حاصرات قنوات الكالسيوم البطيئة

Verapamil, diltiazem

- بعض الأدوية كالدايجوكسين والأيفرادين والأدينوزين ليس لها مكان بهذا التصنيف، بينما أخرى مثل الأميودارون يتم ضمها بأكثر من صف واحد

أدوية الفئة I Class I drugs

تعمل عقاقير الفئة الأولى من الأدوية بشكل أساسي عن طريق تثبيط الاستثارة وإبطاء التوصيل في العضلة الأذينية أو البطينية. إنها تحجب قنوات الصوديوم، والتي يوجد منها عدة أنواع في أنسجة القلب. يجب تجنب هذه الأدوية بشكل عام في المرضى الذين يعانون من قصور القلب لأنها تثبط وظيفة العضلة القلبية، وغالباً ما تحرّض أدوية الصنفين Ic وIa اللانظميات القلبية.

أدوية الفئة Ia Class Ia drugs

تعمل هذه الأدوية على إطالة مدة كمون العمل القلبي وتزيد من فترة عصيان الأنسجة. تُستخدم لمنع كل من اللانظميات الأذينية والبطينية.

ديسوبيراميد Disopyramide

دواء فعال ولكنه يسبب آثاراً جانبية مضادة للفعالية الكولينية، مثل احتباس البول، ويمكن أن يؤدي إلى حدوث الزرق glaucoma. يمكن أن يسبب تثبيط لوظيفة العضلة القلبية لذلك يتم تجنب استخدامه بحال القصور القلبي.

الكينيدين Quinidine

ما يستخدم بالوقت الحالي حيث أنه يزيد معدل الوفيات ويسبب إنزعاج بالسبيل الهضمي

أدوية الفئة Ib

تنقص هذه الأدوية مدة كمون العمل وكذلك فترة عصيان الأنسجة. فهي تعمل بالدرجة الأولى على الأقنية الموجودة في العضلة القلبية البطينية لذلك يتم استعمالها في حالات التسرع القلبي البطيني والرجفان الأذيني.

الليدوكائين Lidocaine

يجب إعطاء هذا الدواء حقناً وريدياً ويملك نصف عمر بلازمي قصير جداً.

مكسيليتين Mexiletine

يمكن إعطاء هذا الدواء بالطريق الوريدي أو الفموي ولكن له تأثيرات جانبية عديدة

أدوية الفئة Ic

تؤثر هذه الأدوية على سير كمون العمل بدون أن يطال مدته أو مدة فترة العصيان أي تغيير. تُستعمل بشكل رئيسي للوقاية من الرجفان الأذيني ولكنها أيضاً فعالة وقايةً وعلاجاً في حالات اللانظميات البطينية والفوق بطينية. وهي فعالة أيضاً مع متلازمة وولف باركنسون وايت لأنها تحصر السبيل الموصل الإضافي. لا يجب استعمالها عند المرضى

ذوي الاحتشاءات القلبية السابقة لأنها تزيد من خطر اللانظميات في هذه الحالات

فليكاينيد Flecainide

هذا الدواء فعال في الوقاية من الرجفان الأذيني حيث يمكن تسريبه وريدياً لتقويم نظم القلب بحالة الرجفان الأذيني وذلك لمدة تقل عن 24 ساعة. نظراً لأن الفليكاينيد يمكن أن يسبب رفرفة أذينية بطيئة مع نبض بطيني سريع متناقض paradoxically rapid ventricular rate، لذلك يجب وصفه جنباً إلى جنب مع دواء حاصر للعقدة الأذينية البطينية مثل حاصرات بيتا للسيطرة على نبض البطين.

بروبافينون Propafenone

يحتوي هذا أيضاً على بعض خصائص β-blocker (الفئة الثانية). تم وصف تفاعلات مهمة له مع الديجوكسين والوارفارين والسيميتيدين.

16.30 الاستخدامات والجرعات والتأثيرات الجانبية للأدوية المضادة للانظميات

الدواء	الاستخدام الرئيسي	طريقة الإعطاء	الجرعة (بالغ)	التأثيرات الجانبية الهامة
الفئة I				
Disopyramide	العلاج والوقاية في حالتي اللانظميات التسارعية البطينية والأذيني	حقن وريدي	2 ملغ/كغ بمعدل 30 ملغ/د، يليها 0.4 ملغ/كغ/ساعة (الحد الأقصى 800 ملغ/يوم)	تثبيط عضلة القلب وانخفاض ضغط الدم وجفاف الفم واحتباس البول
		فموي	300-800 ملغ يومياً بجرعات مجزّأة	
Lidocaine	العلاج والوقاية قصيرة الأمد في حالتي التسرع البطيني والرجفان البطيني	حقن وريدي	قرص دوائي 50-100ملغ، 4 ملغ/د لمدة 30 د تليها 2ملغ/د لمدة 2سا تليها 1ملغ/د لمدة 24ساعة	تثبيط عضلة القلب وهذيان وتشنجات
Mexiletine	العلاج والوقاية في حالة اللانظميات التسارعية البطينية	حقن وريدي	جرعة بدئية: 100-250 بمعدل 25ملغ/د، تليها 250 ملغ خلال 1ساعة ثم، 250ملغ خلال 2سا جرعة صيانة: 0.5ملغ/د	تثبيط عضلة القلب وتهيج الجهاز الهضمي والهذيان ودوار ورعشة ورأرأة وترنح

		فموي	200–250 ملغ ثلاث مرات يومياً	
Flecainide	العلاج والوقاية في حالتي اللانظميات التسارعية البطينية والأذينية	حقن وريدي	2 ملغ/كغ خلال 10د، يليها 1.5 ملغ/كغ/سا كل 1سا في حال تطلب الأمر، ثم 0.1 ملغ/كغ/سا	تثبيط عضلة القلب ودوار
		فموي	50–100 ملغ مرتين يومياً	

الفئة II				
Atenolol	تعالج هذه الأدوية وتمنع من التسرع فوق البطيني والرجفان الأذيني و VEs والرجفان البطيني المحفز بالجهد	حقن وريدي	2.5 ملغ بمعدل 1 ملغ/د تكرر بفواصل زمنية 5 د (جرعة قصوى 10 ملغ)	تثبيط عضلة قلبية، بطء قلب، تشنج قصبي، وهن، اكتئاب، كوابيس، برودة أطراف
		فموي	25–100 ملغ يومياً	
Bisoprolol		فموي	2.5–10 ملغ يومياً	
Metoprolol		حقن وريدي	5 ملغ خلال 2 د حتى 15 ملغ كحد أقصى	
الفئة III				
Amiodarone	اللانظميات التسارعية الأذينية والبطينية المعندة والخطيرة	حقن وريدي	5 ملغ/كغ كل 100-120 د ترفع بعدها ل 15 ملغ/كغ/24سا	تغاير لوني بالحساسية الضوئية، ترسبات بالقرنية، اعتلال وظيفة الغدة الدرقية، التهاب الأسناخ، غثيان و إقياء، سمية كبدية، اعتلال أعصاب محيطية، متلازمة انقلاب الذرى؛ حيث يفاقم
		فموي	بدئية 600–1200 ملغ/يومياً بعدها 100–400 ملغ /يومياً	
Dronedarone	نوبة رجفان أذيني حادة	فموي	400 ملغ مرتين يومياً	
Sotalol*	رجفان أذيني وبشكل نادر اللانظميات التسارعية البطينية	حقن وريدي	10–20 ملغ ببطء	

		فموي	160–40ملغ مرتين يومياً	الدايجوكسين والوارفارين القصور الكلوي والكبدي مما يتطلب مراقبة دموية دورية لأنها يمكن أن تسبب متلازمة انقلاب الذرى
الفئة IV				
Verapamil	يعالج التسرع فوق البطيني والرجفان الأذيني	حقن وريدي	10–5 ملغ خلال 30 ثانية	تثبيط العضلة القلبية وانخفاض ضغط وبطء قلب وإمساك
		فموي	120–40 ملغ 3 مرات يومياً أو 240 ملغ من مستحضره مديد التحرر يومياً	
أخرى				
Atropine	علاج بطء القلب و/أو انخفاض الضغط بسبب فرط نشاط المبهمي	حقن وريدي	3–0.6 ملغ	جفاف الفم، العطش، رؤية ضبابية وخوارج انقباض أذينية وبطينية
Adenosine	علاج التسرع فوق البطيني ويساعد بتشخيص التسرع القلبي مجهول السبب	حقن وريدي	3 ملغ خلال 2 ثا: يتبعها عند الضرورة 6 ملغ تليها 12 ملغ بفواصل زمنية 2–1 د	توهج وبحة في الصوت وألم صدري (يتم تجنبه بحالة الربو) اضطراب معوي معدي، وصفرة المرئيات Xanthopasia ولانظميات قلبية
Digoxin	العلاج والوقاية من التسرع فوق البطيني ضبط النظم بالرجفان الأذيني	حقن وريدي	الجرعة البدئية: 1–0.5 ملغ (الإجمالي)، 0.5 ملغ خلال 30د تليها 0.5–0.25 ملغ بعد 6–4 سا	انظر **الإطار 16.33**
		فموي	0.5 ملغ تكرر بعد 6 سا تليها 0.25–0.0625 ملغ يومياً	

*يتمتع Sotalol أيضاً بفعالية من الفئة II بشكل مماثل لحاصرات بيتا
AF = الرجفان الأذيني
IV = حقن وريدي
SR = مستحضر مديد التحرر
SVT = تسرع قلب فوق بطيني
VE = ضربة بطينية هاجرة
VT = تسرع قلب بطيني
VF = رجفان بطيني

أدوية الفئة الثانية Class II drugs

تضم هذه المجموعة مضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية (حاصرات بيتا). تقلل هذه العوامل من معدل إزالة استقطاب العقدة الأذينية البطينية وتسبب إحصار نسبي بالعقدة الأذينية البطينية، مما يجعلها مفيدة للسيطرة على النظم بحالتي الرفرفة الأذينية والرجفان الأذيني. يمكن استخدامها لمنع حدوث VT وSVT. كما أنها تقلل من استثارة العضلة القلبية ومن خطر الموت الناتج عن عدم انتظام ضربات القلب لدى مرضى الداء الإكليلي والقصور القلبي.

ولكن الدواء الرئيسي في هذه الفئة هو الأميودارون amiodarone، كما هو موضح أدناه.

16.31 الأدوية المضادة لاضطراب النظم: مبادئ الاستخدام

من المحتمل أن تكون الأدوية المضادة لاضطراب النظم سامة لذلك يجب استخدامها بحذر وفقاً للمبادئ التالية:

- العديد من حالات اللانظميات تكون حميدة ولا تتطلب علاجاً نوعياً
- ينبغي تصحيح العوامل المسببة أو المفاقمة إن أمكن: :
  فرط تناول الكحول
  استهلاك الكافيين
  إقفار العضلة القلبية
  فرط نشاط الغدة الدرقية
  الحماض
  نقص بوتاسيوم الدم
  نقص مغنيزيوم الدم
- إذا كان العلاج الدوائي مستطباً، فمن الأفضل استخدام أقل عدد ممكن من الأدوية
- في الحالات الصعبة قد يساعد التحفيز الكهربائي المبرمج (دراسة الفيزيولوجيا الكهربية) على تحديد العلاج الأمثل
- من الضروري عند تدبير اللانظميات الخطيرة المهددة للحياة أن نتأكد من أن العلاج الوقائي فعال. وقد يكون لتخطيط القلب المستمر الجوال واختبار الجهد قيمة في ذلك.
- يجب تقييم المرضى الذين يتناولون أدوية مديدة مضادة لاضطراب النظم بشكل دوري ومحاولة سحب ذلك العلاج في حال لم تعد العوامل التي أدت إلى عدم انتظام ضربات القلب فعالة
- بالنسبة للمرضى الذين يعانون من تسرع قلبي فوق بطيني متكرر، فغالباً ما يكون الاستئصال بالترددات الراديوية أفضل من العلاج الدوائي طويل الأمد

حاصرات β غير الانتقائية Non-selective β-blockers

تعمل هذه على مستقبلات β1 وβ2 ، حيث يتسبب حصار مستقبلات بيتا 2 في حدوث الآثار الجانبية كالتشنج القصبي وتضيق الأوعية المحيطية. يُعد البروبرانولول Propranolol حاصراً غير انتقائي يخضع لاستقلاب عالٍ في مروره الأول على الكبد. لذلك لا يمكن التنبؤ بالجرعة الفموية الفعالة ويجب تعديلها بعد بدء العلاج بجرعة صغيرة. تشمل الأدوية غير الانتقائية الأخرى نادولول nadolol الكارفيديلول carvedilol.

حاصرات بيتا الانتقائية للقلب Cardioselective β-blockers

تعمل بشكل أساسي على مستقبلات مستقبلات بيتا 1 بالعضلة القلب وهي جيدة التحمل نسبياً. بيسوبرولول Bisoprolol وميتوبرولول metoprolol أمثلة على حاصرات بيتا الانتقائية للقلب.

سوتالول Sotalol

هو خليط راسيمي من اثنين من المصاوغات isomers مع فعالية كحاصر بيتا غير انتقائي (بشكل رئيسي l-sotalol) وكأدوية الفئة III (بشكل رئيسيd-sotalol). قد يسبب متلازمة انقلاب الذرى.

أدوية الفئة الثالثة Class III drugs

تعمل عقاقير الفئة الثالثة عن طريق إطالة مدة طور الهضبة من كمون عمل العضلة القلبية، وبالتالي إطالة فترة العصيان. هذه الأدوية فعالة جداً في منع حدوث لانظميات تسرع القلب الأذيني البطيني. لكنها أيضاً تسبب إطالة الفترة QT كما ويمكن أن تؤهب للإصابة بمتلازمة انقلاب الذرى و VT، خاصة في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر مهيئة أخرى (انظر الإطار 16.26). يحتوي ديسوبيراميد وسوتالول على فعاليات مماثلة جزئياً لأدوية الفئة الثالثة

آميودارون amiodarone

بينما يعتبر الأميودارون في المقام الأول عقاراً من الدرجة الثالثة، إلا أنه يحتوي أيضاً على فعالية من الدرجة الأولى والثانية والرابعة. وربما يكون الدواء الأكثر فعالية حالياً للسيطرة على الرجفان الأذيني الانتيابي. كما أنه يُستخدم لمنع نوبات VT المتكررة خاصة في المرضى المصابين بتدهور بوظيفة البطين الأيسر أو أولئك الذين لديهم أجهزة إزالة الرجفان القابلة للزرع (لمنع صدمات التيار المستمر غير الضرورية). الأميودارون له عمر نصفي طويل جداً (25–110 يوماً). غالباً ما يتم استخدام نظام التحميل عن طريق الوريد أو الفم لتحقيق التركيزات النسيجية العلاجية المطلوبة بسرعة. قد تستمر آثار الدواء لأسابيع أو شهور بعد إيقافه. الآثار الجانبية شائعة (تصل نسبتها لاكثر من ثلث المرضى) وهي متعددة وربما خطيرة. التداخلات الدوائية شائعة أيضاً (انظر الإطار **16.30**).

درونيدارون Dronedarone

يرتبط درونيدارون بالأميودارون ولكن له عمر نصفي أقصر وأعراض جانبية أقل. ولقد ثبت مؤخراً أنه فعال في منع نوبات الرفرفة الأذينية والرجفان الأذيني. لا يستخدم لدى المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني الدائم أو من قصور قلبي أو سوء في وظيفة البطين الأيسر، ذلك لأنه يزيد من معدل الوفيات. يتطلب استخدامه مراقبة منتظمة لاختبارات وظائف الكبد.

أدوية الفئة الرابعة Class IV drugs

تعمل هذه المواد على حصار "قناة الكالسيوم البطيئة slow calcium channel"، المهمة لتوليد وتوصيل النبضات ضمن الأنسجة الأذينية والعقدية، على الرغم من وجودها أيضاً في عضلة البطين. استطباباتها الرئيسية هي الوقاية من SVT (عن طريق حصار العقدة الأذينية البطينية) والتحكم بالنظم لدى مرضى الرجفان الأذيني.

فيراباميل

هو الدواء الأكثر استخداماً من هذه الفئة. قد يتسبب فيراباميل الوريدي في حدوث بطء شديد في القلب أو انخفاض ضغط الدم، لذلك يجب عدم استخدامُه مع حاصرات بيتا.

ديلتيازيم

له خصائص مشابهة للفيراباميل.

الأدوية الأخرى المضادة لاضطراب النظم Other anti-arrhythmic drugs

كبريتات الأتروبين Atropine sulphate

الأتروبين هو أحد مضادات مستقبلات المسكارين الذي يزيد من السرعة الجيبية والتوصيل بالعقدة الجيبة، والأذينية البطينية. إنه العلاج المفضل لبطء القلب الشديد أو انخفاض ضغط الدم الناجمين فرط التنبيه المبهمي. كما يُستخدم في التدبير الأولي لاضطرابات النظم البطيئة العرضية المرافقة للاحتشاء السفلي ولتوقف القلب الناجم عن اللانقباض. الجرعة المعتادة هي 0.6 ملغ تعطى حقناً وريدياً، وتُكرر حسب الحاجة حتى 3 ملغ كحد أقصى. قد يكون تكرار الجرعات ضرورياً لأن الدواء يختفي بسرعة من الدوران بعد الإعطاء الخلالي. تمّ سرد الآثار الجانبية في **الإطار 16.30**.

الأدينوزين

يعمل هذا الدواء عن طريق الارتباط بمستقبلات A1 في الأنسجة الموصلة مولداً حصاراً أذينياً بطينياً يدوم بضع ثوانٍ. يتم استخدامه لإنهاء التسرع القلبي فوق البطيني عندما تكون القدة الأذينية البطينية جزءاً من دارة عود الدخول، أو للمساعدة في تحديد التشخيص في حالات اللانظميات صعبة التشخيص مثل الرفرفة الأذينية مع حصار أذيني بطيني 2:1 (انظر **الشكل 16.35**) أو التسرع القلبي الواسع المركب (**الإطار 16.30 و16.32**) يُعطى الأدينوزين على شكل جرعة وريدية في البداية 3 ملغ على مدى 2 ثانية (انظر **الإطار 16.30**). في حال عدم الاستجابة يجب تكرار إعطاءه بجرعة 6 ملغ بعد 1–2 د ، ويمكن إعطاء الجرعة القصوى 12 ملغ بعد 1–2 د أخرى عند الضرورة. يجب تحذير المرضى من توقع احمرار قصير الأمد وأحيانًا مؤلم وضيق في التنفس وألم في الصدر. يمكن أن يسبب الأدينوزين تشنج قصبي ويجب

تجنبه عند مرضى الربو. يتم تعزيز تأثيراته بشكل كبير بواسطة dipyridamole بينما يثبطه theophylline و xanthines الأخرى.

16.32 الاستجابة للأدينوزين الوريدي

اللانظمية	الاستجابة
تسرع القلب فوق البطيني	إنهاء
الرجفان الأذيني، الرفرفة الأذينية تسرع القلب الأذيني	إحصار أذيني بطيني عابر
تسرع القلب البطيني	لا تأثير

الديجوكسين

الديجوكسين هو غليكوزايد مُنقى من نبات قفاز الثعلب الأوروبي ، Digitalis lanata، والذي يبطئ التوصيل ويطيل فترة العصيان في العقدة الأذينية البطينية. يساعد هذا التأثير في ضبط النظم البطيني بحال الرجفان الأذيني وقد يعترض التسرعات القلبية فوق البطينية التي تتضمن العقدة الأذينية البطينية. يقصر الديجوكسين أيضًا فترات العصيان، ويعزز الاستثارة والتوصيل في أجزاء أخرى من القلب بما في ذلك مسارات التوصيل الإضافية. لذلك قد يزيد من النشاط خارج الانقباضي الأذيني والبطيني ويمكن أن يؤدي إلى اختلاط زائد للانظميات التسارعية القلبية الأذينية والبطينة. يُفرز الديجوكسين إلى حد كبير عن طريق الكلى، ويجب تقليل جرعة الصيانة (انظر **الإطار 16.30**) عند الأطفال وكبار السن وذوي القصور الكلوي. أما توزعه فيتم على نطاق واسع وله عمر نصفي طويل (36 ساعة)، لذلك قد تستمر هذه التأثيرات لعدة أيام. يساعد قياس تركيز الديجوكسين في البلازما على تحديد سمية الديجوكسين أو المعالجة الناقصة (**الإطار 16.33**).

16.33 سمية الديجوكسين

المظاهر خارج القلب

- فقدان الشهية والغثيان وإقياء
- تغيير رؤية الألوان
- إسهال
- (صفرة المرئيات)

المظاهر القلبية

- بطء قلبي
- خوارج انقباض بطينية متعددة
- نظم مثنوي بطيني (خوارج بطينية متناوبة)
- تسرع قلبي أذيني(مع إحصار متنوع)
- تسرع قلبي بطيني
- رجفان بطيني

العلاجات غير الصيدلانية

تتوفر مجموعة متنوعة من العلاجات غير الدوائية لعلاج عدم انتظام ضربات القلب. وتشمل هذه استخدام الأجهزة الكهربائية التي تعمل عن طريق تمرير تيار كهربائي عبر القلب، والاستراتيجيات القائمة على القسطرة التي تعطل أنسجة التوصيل غير الطبيعية المسؤولة عن توليد عدم انتظام ضربات القلب.

تقويم نظم القلب الكهربائي (قلب النظم) Electrical cardioversion

يعد تقويم نظم القلب الكهربائي ، المعروف أيضًا باسم تقويم نظم القلب بالتيار المباشر (DC) ، مفيدًا لإنهاء نظم شاذّ ، مثل AF أو VT. يقطع التيار الكهربائي عدم انتظام ضربات القلب وينتج فترة وجيزة من توقف الانقباض ، والتي عادة ما يتبعها استئناف النظم الجيبي. يتم إجراء تقويم نظم القلب عادة كإجراء اختياري تحت التخدير العام. يتم توصيل الصدمة الكهربائية مباشرة بعد الموجة R لأنه إذا تم تطبيقها أثناء إعادة استقطاب البطين (على الموجة T) ، فقد تثير الرجفان البطيني. قد تسبب الصدمات عالية الطاقة ألمًا في جدار الصدر بعد العملية، لذلك، إذا لم يكن هناك حاجة ملحة، فمن المناسب البدء بصدمة ذات سعة أقل تبلغ حوالي 50 جول في البداية، والانتقال إلى صدمات أكبر إذا لزم الأمر.

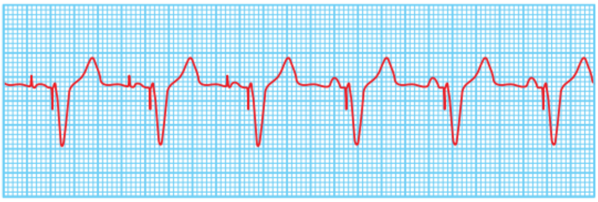
إزالة الرجفان Defibrillation

توفر أجهزة إزالة رجفان القلب صدمة تيار مستمر ، عالية الطاقة ، قصيرة الأمد عبر قطبين كبيرين أو قبضات مغطاة بالهلام الموصّل أو وسادة هلامية ، موضوعة فوق الحافة القصية اليمنى العلوية والقمة. تُستخدم أجهزة تنظيم ضربات القلب بشكل أساسي في تدبير السكتة القلبية بسبب الرجفان البطيني وتقدم صدمة غير متزامنة ، نظرًا لأن التوقيت الدقيق للتفريغ ليس مهمًا في هذه الحالة. تقدم الوحدات الحديثة صدمة ثنائية الطور ، يتم خلالها عكس قطبية الصدمة عند منتصف الصدمة. هذا يقلل من إجمالي طاقة الصدمة اللازمة لإزالة الاستقطاب من القلب. في الرجفان البطيني VT وحالات الطوارئ الأخرى، يجب أن تكون طاقة الصدمات الأولى والثانية 150 جول وبعد ذلك تصل إلى 200 جول؛ ليست هناك حاجة للتخدير، حيث يكون المريض فاقدًا للوعي.

نواظم الخطا المؤقتة Temporary pacemakers

يتضمن الإنظام المؤقت توصيل نبضة كهربائية إلى القلب ليتم زوال استقطاب الأنسجة ومن ثم الانقباض. يتم ذلك عن طريق إدخال مسرى كهربائي ثنائي القطب عبر الوريد تحت الترقوة أو الوداجي الباطن أو الفخذي ووضعه في قمة البطين الأيمن تحت مراقبة التصوير التألقي fluoroscopic imaging يكون المسرى متصل بناظم خطا خارجي external pacemaker يمكن تعديل نتاج طاقته ومعدل سرعته. يتميز تخطيط القلب لمريض موضوع له ناظم بالبطين الأيمن بمعقدات QRS عريضة ومنتظمة مع نموذج حصار غصن أيسر. يسبق كل معقد مباشرة ما يعرف ب "شوكة الإنظام pacing spike" (الشكل 16.52). تُستخدم جميع مولدات النبض تقريباً في وضع "الطلب demand" بحيث يعمل الجهاز فقط في حال انخفض معدل النبض عن المستوى المحدد مسبقاً. في بعض الأحيان يتم استخدام الإنظام المؤقت الأذيني أو ثنائي الحجرات (أذيني بطيني) (انظر أدناه). يستطب الانظام المؤقت في تدبير الحصار الأذيني البطيني العابر وبقية اللانظميات التي تحدث كاختلاط لاحتشاء عضلة قلبية حاد أو جراحة قلبية وكذلك للحفاظ على النظم في بقية حالات بطء القلب العكوسة (كالاضطرابات الاستقلابية أو جرعة دواء زائدة) أو كتوطئة للإنظام الدائم. تشمل الاختلاطات الريح الصدرية و إصابة الشريان تحت الترقوة أو الضفيرة العضدية، والعدوى الموضعية أو تجرثم الدم sepsis(بالمكورات العنقودية الذهبية عادةً) والتهاب التامور. قد ينجم فشل الإنظام عن انزياح المسرى أو الزيادة المترقية في عتبة التنبيه (حصار المخرج exit block) الناتجة عن وذمة الأنسجة. يزداد معدل حدوث الاختلاطات بمرور الوقت ولذلك من الأفضل ألا يتم استخدام النظام المؤقت لأكثر من 7 أيام.

يتم تطبيق الانظام عبر الجلد عن طريق توصيل تنبيه كهربائي عبر مسريين كبيرين مغطيان بالوسادة الهلامية اللاصقة حيث يوضعان فوق القمة والحافة القصية اليمنى العليا أو فوق جدار الصدار الأمامي والظهر. يُعَد ذلك الإجراء سهل التطبيق وسريع لكنه قد يؤدي لانزعاج المريض بسبب التحفيز القوي لتقلص العضلات الصدرية والوربية.



الشكل 16.52 **إنظام ثنائي الحجرة (أذيني بطيني). تُظهر النبضات الثلاثة الأولى الإنظام الأذيني والبطيني مع وجود شوكة إنظام تسبق كل موجة P ومركب QRS.** تُظهر النبضات الأربعة الأخيرة موجات P عفوية ذات أشكال متغايرة مع غياب لشوكة الإنظام؛ يستشعر ناظم الخطا أو يتتبع موجات P هذه ويحافظ على التزامن الأذيني البطيني عن طريق الإنظام البطيني بعد فترة زمنية مناسبة.

غالباً ما تشتمل مزيلات الرجفان القلبي الخارجية الحديثة على نظام إنظام عبر الجلد يمكن استخدامه أثناء الطوارئ حتى يتم تطبيق الإنظام عبر الوريد transvenous pacing.

نواظم الخطا الدائمة Permanent pacemakers

تُعدُّ أجهزة نظم الخطا الدائمة أجهزة معدنية صغيرة ومسطحة تُزرع تحت الجلد، وعادة ما يكون ذلك في المنطقة الصدرية. حيث تحتوي بطارية ومولد نبض وإلكترونيات قابلة للبرمجة

مما يسمح بتعديل معدل النبض ووظائف الذاكرة. يتم إدخال أقطاب الإنظام (المساري) عبر الأوردة تحت الترقوة أو الرَّأسيَّ، ليتم زرعها داخل البطين الأيمن (عادةً في القمة) أو اللسينة appendage الأذينية اليمنى أو كلاهما، وذلك بهدف الحفاظ على التزامن الأذيني البطيني.

يتم التحكم بنواظم الخطا الدائمة بواسطة مبرمج خارجي يعمل بنظام تقني لاسلكي عن بعد، مما يتيح إمكانية تعديل النُظُم والنتاج والتوقيت والمتغيرات الأخرى. يسمح ذلك بتخصيص إعدادات الجهاز وفقاً لاحتياجات المريض. بصرف النظر عن دورها العلاجي لتلك الأجهزة فإنها أيضاً تخزن بيانات تشخيصية مفيدة حول تغيرات نبض المريض وحدوث لانظميات تسرعية، مثل تسرع القلب.

يستطب الناظم الأذيني وحيد الحجرة Single–chamber atrial pacing للمرضى المصابين بالداء الجيبي الأذيني بدون إحصار أذيني بطيني وأيضاً بحالات استمرار الرجفان الأذيني وبطء القلب. هنا يعمل ناظم الخطا كعقدة جيبية خارجية. غالباً ما يتم استخدام الإنظام مزدوج الحجرة (أذيني وبطيني) Dual–chamber pacing لدى المرضى المصابين بإحصار أذيني بطيني من الدرجة الثانية أو الثالثة. ويتم هنا استخدام القطب الأذيني لكشف الفعالية الأذينية التلقائية ولتحريض الإنظام البطيني (الشكل 16.52)، وبالتالي الحفاظ على التزامن الأذيني البطيني والسماح بزيادة معدل نبضات البطين مع زيادة بنبضات العقدة الجيبية أثناء التمرين والأشكال الأخرى من الجهد. يمتلك الإنظام مزدوج الحجرة العديد من المزايا بضبط سرعة البطين، بما في ذلك تأمين استقرار هيموديناميكي وتحمل الجهد بشكل أفضل؛ انخفاض نسبة حدوث اللانظميات الأذينية في المرضى المصابين بالداء الجيبي الأذيني؛ وتجنب "متلازمة ناظم الخطا pacemaker syndrome"، حيث يحدث فيها انخفاض في ضغط الدم الشرياني ودوخة بسبب فقدان التزامن الأذيني البطيني.

يتم استخدام شيفرة code للدلالة على نمط الإنظام (الإطار 16.34). على سبيل المثال، النظام الذي يحث (ينظم) الأذين، يستشعر فعالية الأذين ويقوم بتثبيطه عند استشعار أيّة فعاليةً ذاتيةً يرمز له AAI. تكون معظم نواظم الخطا ثنائية الحجرة مبرمجة على وضع يسمى DDD؛ في هذه الحالة، يتم تحريض النبض البطيني عند استشعار الموجة P الجيبية (فعالية أذينة) في حين يتم تثبيطه بواسطة مركب QRS التلقائي (الفعالية البطينية). يتم إضافة الحرف الرابع "R" في حال ناظم الخطا ذو وظيفة الاستجابة لتغير النبض. على سبيل المثال تشير الأحرف AAIR إلى ناظم خطا أذيني مع وظيفة ارتكاس لمعدل النبض عندما يتطلب الأمر. تُستخدم أجهزة تنظيم ضربات القلب المستجيبة لمعدلات النبض في المرضى المصابين بقصور المضخة chronotropic incompetence وهم الذين لا يستطيعون زيادة معدل نبضات قلبهم أثناء الجهد. تحتوي هذه الأجهزة على مستشعر يؤدي إلى زيادة النبض استجابة للحركة أو ازدياد معدل التنفس. حساسية المستشعر قابلة للبرمجة بحيث تكون مماثلة للحد الأعلى لمعدل ضربات القلب.

تشمل الاختلاطات الباكرة للناظم الدائم استرواح الصدر pneumothorax، والاندحاس القلبي cardiac tamponade، والخمج وانزياح المسرى. تشمل الاختلاطات المتأخرة الخمج (التي تتطلب عادةً إزالة نظام الإنظام)، وتآكل المولد أو المسرى والألم المزمن المرتبط بموقع الزرع وكسر المسرى بسبب الإجهاد الميكانيكي.

16.34 الشيفرات العالمية الخاصة بنواظم الخطا

الحجرة الخاضعة للإنظام	الحجرة المتحسسة	الاستجابة للتحسس
O = معدوم	O = معدوم	O = معدوم
A = أذيني	A = أذيني	T = محَرِض
V = بطيني	V = بطيني	I = مثبط
D = كلاهما	D = كلاهما	D = كلاهما

حيث A = atrium و V = ventricle و I = inhibited و T = triggered

مزيلات الرجفان القلبي المزروعة Implantable cardiac defibrillators

يمكن لمزيلات الرجفان القلبي المزروعة (ICDs) بالإضافة إلى وظائف ناظم الخطا الدائم أن تكشف أيضاً وتنهي اللانظميات التسارعية البطينية المهددة للحياة. مزيل الرجفان المزروع أكبر من نواظم الخطا الرئيسية ويرجع ذلك بشكل

أساسي إلى الحاجة إلى بطارية كبيرة ومكثف لتمكين تقويم نظم القلب أو إزالة الرجفان. تشابه مساري مزيل الرجفان مثيلتها بالنواظم ولكنها تحتوي ملف أو ملفين للصدمات بطول المسرى يستخدمان لقلب النظم. يعالج مزيل الرجفان القابل للزراعة اللانظميات التسارعية البطينية باستخدام الإنظام عالي السرعة أو تقويم نظم القلب أو إزالة الرجفان. يتم زرعها بطريقة مماثلة لنواظم الخطا وتحمل مخاطر مماثلة من حيث الاختلاطات. بالإضافة إلى ذلك يمكن للمرضى أن يكونوا عرضة لمشاكل نفسية وقلق، خاصة إذا كانوا قد تعرضوا لصدمات متكررة من أجهزتهم.

يتم عرض الاستطبابات المسندة بالدليل التي يتم بها زرع مزيل الرجفان في **الإطار 16.35** يمكن تقسيمها إلى استطبابات وقائية ثانوية، عندما يكون لدى المرضى بالفعل حالة من اللانظميات القلبية البطينية المهددة للحياة، والاستطبابات الوقائية الأولية، عندما يُنظر للمرضى على أنهم معرضون لخطر وفاة عالٍ في المستقبل كنتيجة للانظميات. من الاستطبابات الوقائية الأولية الشائعة المرضى المصابين بحالات وراثية مرتبطة بخطر كبير للموت القلبي المفاجئ مثل متلازمة فترة QT الطويلة واعتلال عضلة القلب الضخامي وخلل تنسج البطين الأيمن المسبب لعدم انتظام ضربات القلب. العلاج بمزيل الرجفان القابل للزراعة باهظ الثمن لذلك استطبابات زراعته الروتينية تعتمد على وفر مصادر الرعاية الصحية.

16.35 الاستطبابات الرئيسية للعلاج بمزيل الرجفان القلبي القابل للزرع

الوقاية الأولية

- بعد احتشاء عضلة القلب، إذا كان الكسر القذفي للبطين الأيسر <30%
- قصور القلب المصحوب بأعراض خفيفة إلى متوسطة مع العلاج الدوائي الأمثل، والكسر القذفي للبطين الأيسر <35%
- بعض المرضى المصابين بأمراض قلبية وراثية (متلازمة تطاول QT، اعتلال العضلة القلبية)

الوقاية الثانوية

- الناجون من الرجفان البطيني أو توقف القلب الناتج عن اللانظميات البطينية، وليس لديهم سبب عابر أو قابل للعكس
- لانظميات بطينية مع خلل في الديناميكية الدموية أو سوء كبير بوظيفة البطين الأيسر (الكسر القذفي البطين الأيسر <35%)

العلاج بإعادة التزامن القلبي Cardiac resynchronisation therapy

يُعد العلاج بإعادة التزامن القلبي (CRT) علاجاً مفيداً لمجموعة مختارة من المرضى المصابين بقصور قلب، والذين يعانون من سوء بوظائف القلب ناجم عن حصار غصن أيسر. يرتبط عيب التوصيل هذا بانقباض البطين الأيسر ضعيف التناسق poorly coordinated left ventricular contraction والذي يمكن أن يؤدي إلى تفاقم قصور القلب لدى المرضى المعرضين للإصابة. تشتمل الأنظمة المستخدمة لإيصال CRT على مسرى أذيني أيمن ومسرى بطيني أيمن، ومسرى ثالث يتم وضعه عبر الجيب الإكليلي في أحد الأوردة الموجودة على السطح النخابي epicardial للبطين الأيسر (**انظر الشكل 16.30**). يعيد إنظام الحاجز والبطين الأيسر في وقت واحد تزامن الانقباض البطيني الأيسر.

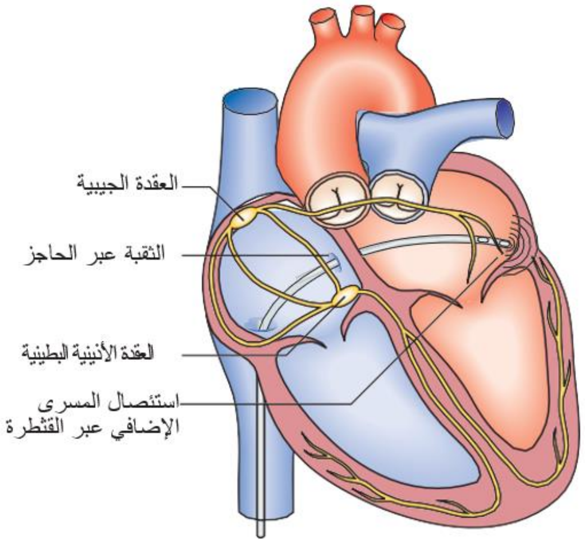
يُحسن CRT الأعراض ونوعية الحياة ويقلل عدد وفيات المرضى المصابين بقصور القلب معتدل إلى شديد (فئة NYHA من الدرجة الثالثة إلى الرابعة) الذين لديهم نظم جيبي، مع إحصار غصن أيسر ونسبة الكسر القذفي للبطين الأيسر 35% أو أقل. يمنع CRT أيضاً تطور قصور القلب لدى مرضى مشابهين مصابين بقصور القلب خفيف عَرضي (فئة NYHA من الدرجة الأولى أو الثانية). تكون هذه الأجهزة أكثر فعالية في المرضى ذوي النظم الجيبي مقارنة بذوي الرجفان الأذيني. معظم الأجهزة تملك فعالية مزيلة للرجفان (CRT–D) لأن العديد من مرضى قصور القلب لديهم اختطار للإصابة باللانظميات البطينية. تُستخدَم أجهزة CRT الناظمة للخطا(CRT–P) عندما يكون التركيز على تهدئة الأعراض بدلاً من إطالة الحياة.

العلاج الاستئصالي بالقثطرة Catheter ablation therapy

العلاج بالقسطرة هو العلاج المفضل للمرضى المصابين بتسرع قلب فوق بطيني أو رفرفة أذينية، وهو علاج مفيد لبعض المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني أو

اللانظميات البطينية (الشكل 16.53). يتضمن إدخال سلسلة من أقطاب القسطرة في القلب من خلال الجهاز الوريدي. تستخدم هذه لتسجيل تعاقب فعاليات القلب أثناء وجود نظم جيبي وأثناء التسرع القلبي وكذلك بعد مناورات الإنظام pacing manœuvre، بمجرد تحديد بؤرة أو دارة اللانظمية، مثل المسار الإضافي في متلازمة WPW، يتم استخدام قسطرة لاستئصال النسيج المتهم. يمكن القيام بذلك إما باستخدام الحرارة والتي يطلق عليها الاستئصال بالترددات الراديوية radiofrequency ablation، أو عن طريق التجميد وهو ما يسمى الاستئصال بالتبريد cryoablation. تستغرق العملية حوالي 1–4 ساعات ولا تتطلب تخديراً عاماً general anaesthetic، على الرغم من أن المريض قد يشعر ببعض الانزعاج أثناء عملية الاستئصال.

نادراً ما تحدث اختلاطات خطيرة (<1٪) ولكنها تشمل إحصاراً شاملاً للقلب يتطلب زرع ناظم خطا ودكاك القلب cardiac tamponade. بالنسبة للعديد من حالات اللانظميات القلبية، يعد الاستئصال بالترددات الراديوية أمراً مُغرياً للغاية لأنه يوفر إمكانية العلاج مدى الحياة، وبالتالي يلغي الحاجة إلى العلاج الدوائي طويل الأمد.



الشكل 16.53 الاستئصال بالترددات الراديوية. استئصال مسار التوصيل الإضافي في متلازمة وولف – باركنسون – وايت (انظر النص للحصول على التفاصيل (AV = العقدة الأذينية البطينية).

أحدثت هذه التقنية ثورة في تدبير العديد من حالات اللانظميات وهي الآن العلاج المفضل لتسرع القلب AVNRT ودارة عود الدخول الأذينية البطينية (المسار الإضافي)، حيث يكون شافياً في أكثر من 90٪ من الحالات. يمكن أيضاً علاج تسرع القلب الأذيني البؤري والرفرفة الأذينية عن طريق الاستئصال بالترددات الراديوية، على الرغم من أن بعض المرضى يعانون لاحقاً من نوبات رجفان أذيني. تزداد تطبيقات هذه التقنية بشكل ملحوظ بحيث يمكن الآن استخدامها لعلاج بعض أشكال تسرع القلب البطيني. تُستخدم تقنيات الاستئصال بالقسطرة أيضاً للوقاية من الرجفان الأذيني. يتضمن هذا الاستئصال في موقعين: فوهات ostia الأوردة الرئوية، والتي من خلالها قد تؤدي الضربات المنتبذة إلى نوبات لانظميات، وفي الأذينة اليسرى نفسها، حيث تحافظ دارات عود الدخول على الرجفان الأذيني ، بمجرد إنشائها. وهذا فعال في الحد من نوبات الرجفان الأذيني في حوالي 70–80٪ من المرضى الأصغر سناً الذين لديهم قلوب طبيعية من الناحية البنيوية، ولكنه يميل إلى أن يكون مخصصاً للمرضى المصابين بالرجفان الأذيني المعند على الأدوية حيث أن هذا الإجراء ينطوي على خطر الإصابة باندحاس قلبيcardiac tamponade، ونادراً ما يتسبب بالسكتة الدماغية أو الوفاة.

في المرضى المصابين بالرجفان الأذيني الدائم مع تحكم ضعيف بالنظم، حيث تكون الأدوية غير فعالة أو لا يمكن تحملها، يُمكن تحقيق التحكم بالنُظم عن طريق زرع جهاز ناظم للخطا دائم، متبوعاً باستئصال العقدة الأذينية البطينية لتحريض حصار أذيني بطيني شامل وبطء بالقلب، مما يسمح لناظم الخطا بالسيطرة على معدل ضربات القلب.

الداء الإكليلي (التاجي)

يعدّ داء الشريان التاجي (CAD) السبب الأكثر شيوعاً للخناق الصدري angina والمتلازمة الإكليلية الحادة acute coronary syndrome والسبب الأكثر شيوعاً للوفاة في جميع أنحاء العالم. قدرت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن 3.8 مليون رجل و3.4 مليون امرأة يموتون بسبب أمراض

القلب والأوعية الدموية (CVD) كل عام، ومنذ عام 1990 كانت الأمراض القلبية الوعائية أكثر مسبب للوفاة مقارنة مع أي سبب آخر. كما أن لها تأثيراً كارثياً على نوعية الحياة. يمكن استخدام سنوات العمر المعدلة حسب العجز Disability–adjusted life years، وهي مقياس لسنوات الحياة الصحية المفقودة يمكن استخدامها للإشارة إلى عبء المرض بدلاً من الوفيات الناتجة. تشير التقديرات إلى أن CAD مسؤولة عن 10% من سنوات العمر المعدلة حسب الإعاقة في البلدان منخفضة الدخل و18% في البلدان ذات الدخل المرتفع. في المملكة المتحدة ، يموت 1 من كل 3 رجال و1 من كل 4 نساء بسبب أمراض القلب الإكليلية، ويقدر أن حوالي 188000 شخص يعانون من احتشاء عضلة قلبية كل عام، ويعيش ما يقارب 2.3 مليون شخص مع أمراض القلب الإكليلية. تعد معدلات الوفيات الناجمة عن أمراض القلب الإكليلية في المملكة المتحدة من بين أعلى المعدلات في أوروبا الغربية (أكثر من 70000 شخص) ولكنها آخذة في الانخفاض، لا سيما في الفئات العمرية الأصغر؛ حيث انخفض معدل وفيات CAD بمعدل أكثر من النصف على مدى السنوات الخمسين الماضية. وعلى الرغم من ذلك فإنه في أوروبا الشرقية ومعظم آسيا ترتفع معدلات CAD بسرعة. يعد CAD الكامن شائعاً في أولئك المصابين بأشكال أخرى من أمراض الأوعية الدموية التصلبية، مثل العرج المتقطع intermittent claudication أو السكتة الدماغية، حيث أنه سبب مهم للمراضة والوفيات لدى هؤلاء المرضى.

الآلية الإمراضية Pathogenesis

في الغالبية العظمى من المرضى تكون أمراض القلب الإكليلية ناجمة عن تصلب الشرايين (الإطار 16.36) وقد تحدث بشكل نادر كنتيجة لالتهاب الأبهر والتهاب الأوعية الدموية وأمراض النسيج الضام المناعي الذاتي. تصلب الشرايين هو اضطراب التهابي مترقٍ يصيب الجدار الشرياني يتميز بوجود ترسبات بؤرية غنية بالشحوم تشكل عصيدة تظل صامتة سريرياً حتى يكبر حجمها بما يكفي لإعاقة الإرواء الطبيعي للأنسجة، أو إلى أن تتقرح وتتمزق الآفة مؤدية إلى انسداد خثري أو انصمام بالجزء القاصي من الوعاء المصاب.

16.36 الداء الإكليلي: المظاهر السريرية والتشريح المرضي

المشكلة سريرية	التشريح المرضي
الخناق الصدري المستقر	نقص تروية بسبب تضيق عصيدي ثابت في واحد أو أكثر من الشرايين الإكليلية
الخناق الصدري غير المستقر	نقص تروية ناجم عن الانسداد الديناميكي للشريان الإكليلي بسبب تمزق اللويحات أو تآكلها مع حدوث تخثر للدم عليها
احتشاء عضلة القلب	تنخر بالعضلة القلبية ناجم عن انسداد حاد في شريان إكليلي تالٍ لتمزق أو تآكل اللويحة مع حدوث تخثر للدم عليها
قصور القلب	سوء وظيفة العضلة القلب بسبب الاحتشاء أو الإقفار
اللانظميات	اضطراب التوصيل بسبب الإقفار أو الاحتشاء
الموت المفاجئ	اللانظميات البطينية أو اللا الانقباض أو احتشاء عضلة قلبية واسع

يبدأ تصلب الشرايين في وقت باكر من الحياة مع ترسبات للشحوم في جدار الوعاء الدموي، والتي تميل إلى الحدوث في المواقع التي تتعرض للشدة الممزّقة المتبدلة على الشريان altered arterial shear stress كمناطق التفرع bifurcations، وترتبط تلك الحدثية بخلل بالوظيفة البطانية في ذلك الموقع. تم الكشف عن تشوهات في وظائف الشرايين بين الأطفال والمراهقين ذوي الخطر العالي، مثل مدخني السجائر والمصابين بفرط شحميات الدم العائلي أو ارتفاع ضغط الدم العائلي. كما تم العثور على آفات باكرة في شرايين ضحايا الموت المفاجئ في العقدين الثاني والثالث من العمر ومع ذلك فإن المظاهر السريرية غالباً لا تظهر حتى العقد السادس أو السابع أو الثامن. أثناء تطور اللويحة العصيدية، ترتبط الوحيدات والخلايا الالتهابية الأخرى بالمستقبلات التي تعبر عنها الخلايا البطانية. لتهاجر تلك الخلايا لاحقاً لداخل البطانة intima وتأخذ البروتين الشحمي (الليبوبروتين) منخفض الكثافة المؤكسد (LDL) عن طريق البلعمة فتصبح بلاعم محملة بالشحوم أو خلايا رغوية foam cells. تظهر تجمعات الشحوم خارج الخلية ضمن اللمعة البطانية عندما

تموت الخلايا الرغوية وتطلق محتوياتها (الشكل 16.54). تهاجر خلايا العضلية الملساء من وسط جدار الشرايين إلى البطانة استجابة للسيتوكينات وعوامل النمو التي تنتجها البالعات المفعلة، وتتغير من النمط الظاهري القلوص contractile إلى نمط الأرومات الليفية fibroblastic والذي يمكن أن يؤمن ثبات للآفة العصيدية. إذا نجحت هذه العوامل بمهمتها فسيتم تغطية اللب الشحمي بخلايا العضلات الملساء والمطرق، مما ينتج عنه لويحة عصيدية مستقرة تظل لا عرضية إلى أن تصبح كبيرة بما يكفي لعرقلة تدفق الدم بالشرايين.

تتواسط البالعات الحدثية الالتهابية في اللويحة العصيدية بينما تعزز الخلايا العضلية الملساء عملية الإصلاح. فإذا رجحت كفة الحدثية الالتهابية على حساب عملية الإصلاح تصبح اللويحة فعالة أو غير مستقرة وقد تختلط بالتقرح والخثار. يتم إطلاق السيتوكينات مثل إنترلوكين 1 والعامل المنخر للورم نمط ألفا والإنترفيرون غاما وعوامل النمو المشتقة من الصفائح الدموية وأنزيمات ميتالوبروتيناز المطرقي metalloproteinase من قبل البالعات المفعلة. حيث قد تحول تلك العوامل الخلايا العضلية الملساء البطانية التي تغطي اللويحة إلى الحالة الهرمة senescent، كما أنها تسبب تحللاً بروابط (دعائم) الكولاجين المتصالبة داخل اللويحة. ينتج عن هذا ترقق الغطاء الليفي الواقي، مما يجعل الآفة عُرضة لتأثيرات الضغط الميكانيكي الذي يؤدي بالنهاية لتآكل سطح اللويحة أو تشققه أو تمزقه (الشكل 16.54).

إن أي خرق لسلامة اللويحة سيعرض محتوياتها للدم الجائل وسيؤدي بالتالي لالتصاق الصفيحات والخثار الدموي الذي يمتد إلى الصفيحة العصيدية واللمعة الشريانية. قد تتسبب هذه الحدثية بانسداد جزئي أو كامل في موقع الآفة أو انصمام الجزء القاصي مما يؤدي لاحتشاء أو إقفار بالعضو المصاب. هذه الآلية الشائعة تكمن وراء المتلازمات الإكليلية الحادة، وكذلك المظاهر الأخرى للداء التصلبي العصيدي كنقص تروية الأطراف السفلية والسكتة الدماغية (الفصل 26).

يزداد عدد وتعقيد اللويحات الشريانية مع تقدم العمر وعوامل الخطر (انظر أدناه) ولكن معدل تطور كل لويحة مختلف عن الأخرى. هناك تفاعل معقد وديناميكي بين الإجهاد الميكانيكي المطبق على الجدار والآفات التصلبية العصيدية. تتميز اللويحات المعرضة للتمزق باللب الغني بالشحم والمحفظة الليفية الرقيقة وتكلس مرقط speckled calcification، وزيادة الخلايا الالتهابية التي تطلق إنزيمات نوعية تقوم بتحليل بروتينات المطرق. في المقابل، يتم تمييز اللويحات المستقرة من خلال تجمع شحمي صغير وغطاء ليفي ثخين وتكلس سميك والكثير من دعائم الغراء المتصالبة. يميل التشقق أو التمزق إلى الحدوث في مواقع الضغط الميكانيكي الأشد، لا سيما هوامش اللويحة اللامركزية، وقد ينجم ذلك عن ارتفاع في ضغط الدم كالذي يحدث خلال التمرين أو الشدة العاطفية. من المثير للدهشة أن معظم أحداث اللويحات تكون تحت سريرية وتشفى عفوياً، على الرغم من أن هذا قد يسمح للخثرة بالالتحام بالآفة، مما ينتج عنه نمو للويحة وزيادة انسداد بالوعاء.

قد يؤدي التصلب العصيدي إلى تغييرات معقدة في الطبقة المتوسطة للشريان تؤدي إلى إعادة تشكيل شرياني arterial remodelling.

حيث تتقبض بعض قطع الشريان ببطء (عود تشكل سلبي)، بينما قد تتضخم أجزاء أخرى تدريجياً (عود تشكل إيجابي). هذه التغييرات مهمة لأنها قد تضخم أو تخفف من الدرجة التي تصل بها العصيدة إلى تجويف الشرايين .

تم تحديد العديد من عوامل الخطر لتصلب الشرايين ولكن الأسباب غير مفهومة تماماً، حيث تمثل العوامل غير المعروفة ما يصل إلى 40% من اختلاف الخطورة بين شخص وآخر.

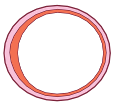
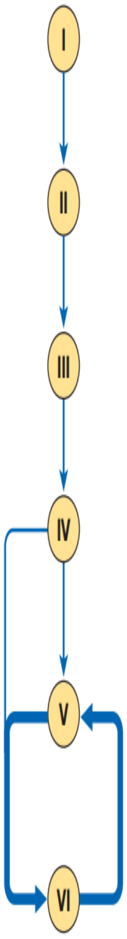
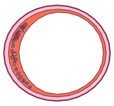
العمر والجنس

العمر هو أقوى عامل خطر مستقل محرض للتصلب العصيدي ويلعب الجنس دوراً كذلك، فالنساء قبل سن اليأس لديهن معدلات خطورة أقل من الرجال، على الرغم من ذلك فإن هذا الاختلاف بين الجنسين يختفي بعد انقطاع الطمث. العلاج التعويضي بالهرمونات (HRT) غير فعال في الوقاية منCAD ، ويرتبط العلاج التعويضي بالهرمونات في النساء

بعد انقطاع الطمث بزيادة خطر الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية.

الوراثة

غالباً ما يحدث التصلب العصيدي CAD بشكل عائلي حيث يكون التاريخ العائلي الإيجابي شائعاً في المرضى الذين يعانون من مرض مبكر الظهور (عمر <50 عند الرجال و <55 عند النساء). أظهرت دراسات التوائم أن التوأم أحادي البيضة الملقحة وبوجود فرد مصاب يزيد الخطر للآخر بمقدار ثمانية أضعاف وأن التوأم ثنائي البيضة الملقحة يزيد خطر الوفاة بسبب الأمراض القلبية بمقدار أربعة أضعاف، مقارنةً بعامة السكان، ويفسر ذلك مزيج من العوامل الوراثية والبيئية ونمط الحياة المشتركة. عوامل الخطر الأكثر شيوعاً، مثل ارتفاع ضغط الدم وفرط شحميات الدم وداء السكري، موروثة بطريقة متعددة الموروثات.

التسمية والبنية النسيجية		تسلسل تطور الآفة	آلية النمو الأساسية	بدء الآفة	السير السريري
آفة النمط I (البدئية) فقط بالعات وخلايا رغوية			تنمو بشكل أساسي عن طريق تجمع الشحوم	من العقد الأول	صامتة سريرياً
آفة النمط II (الخط الشحمي) تراكم الشحوم داخل الخلايا بشكل رئيسي					
آفة النمط III (المتوسطة) تغييرات النوع الثاني مع تجمعات شحمية صغيرة الحجم خارج خلوية				من العقد الثالث	
آفة النمط IV (العصيدية) تغييرات النوع الثاني مع نواة شحمية خارج الخلية					صامتة أو ظاهرة (عرضية) سريرياً
آفة النمط V (العصيدة الليفية) اللب الشحمي والطبقة الليفية، أو النوى الشحمية المتعددة والطبقات الليفية، أو المتكلس بشكل أساسي، أو الليفية بشكل أساسي			تزايد متسارع بعدد الخلايا العضلية الملساء والكولاجين	من العقد الرابع	
آفة النمط VI (مختلطة) عيب سطحي، ورم دموي نازف، خثرة			خثار وورم دموي		

شكل 16.54 **المراحل الست لتصلب الشرايين.** تصنيف جمعية القلب الأمريكية.

From Stary HC, Chandler B, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. Circulation 1995; 92:1355–1374. © 1995 American Heart Association

التدخين

هناك علاقة قوية بين تدخين السجائر وCAD، خاصة عند الأفراد الأصغر سناً (<70 عاماً)، وربما يكون هذا هو أهم عامل خطر قابل للتعديل.

ارتفاع ضغط الدم

يزداد حدوث التصلب العصيدي بالترافق مع ارتفاع ضغط الدم ، وهذا الخطر مرتبط بضغط الدم الانقباضي والانبساطي، وكذلك ضغط النبض. يقلل العلاج الخافض للضغط من الوفيات القلبية الوعائية وكذلك من السكتة الدماغية وقصور القلب.

فرط كوليسترول الدم

يرتفع خطر الإصابة بالتصلب العصيدي مع زيادة تركيز الكوليسترول في الدم، وخفض تركيز الكوليسترول الكلي وLDL في الدم يقلل من مخاطر الإصابة بالحوادث القلبية الوعائية.

الداء السكري

يعدّ عامل خطر قوي لجميع أشكال التصلب العصيدي وخاصة داء السكري من النمط 2. وهو غالباً ما يرتبط بداء عصيدي تصلبي منتشر يصعب علاجه. ترتبط مقاومة الأنسولين (توازن الغلوكوز الطبيعي مع مستويات عالية من الأنسولين) بالسمنة وقلة النشاط البدني، وهي الأخرى عامل خطر للإصابة بأمراض القلب الإكليلية. يساهم عدم تحمل الغلوكوز Glucose intolerance بشكل كبير في ارتفاع معدل الإصابة بأمراض القلب الإقفارية لدى الأشخاص من شبه القارة الهندية وبعض المجموعات العرقية الأخرى

عوامل تخثر الدم

يرتبط تنشيط الصفائح الدموية وارتفاع تركيز الفيبرينوجين FIbrinogen في البلازما بزيادة خطر الإصابة بتخثر بالشريان الإكليلي، بينما ترتبط الأجسام المضادة لمضادات الفوسفوليبيد antiphospholipid antibodies بالجلطات الشريانية المتكررة.

النشاط البدني :

إن التمرين المنتظم (المشي السريع أو ركوب الدراجة أو السباحة لمدة 20 دقيقة مرتين أو ثلاث مرات في الأسبوع) له تأثير وقائي، في حين أن غياب النشاط يضاعف بشكل تقريبي خطر الإصابة بأمراض القلب الإكليلية وهو عامل خطر رئيسي للسكتة الدماغية.

البدانة

خاصة إذا كانت مركزية أو جذعية، هي عامل خطر مستقل، على الرغم من أنها ترتبط في كثير من الأحيان بعوامل سلبية أخرى مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري وقلة النشاط البدني.

الكحول

يرتبط استهلاك الكحول الزائد بارتفاع ضغط الدم والأمراض الوعائية الدماغية cerebrovascular disease.

الحمية الغذائية

الأنظمة الغذائية التي تفتقر إلى الفاكهة الطازجة والخضراوات والحموض الدسمة متعددة اللا إشباع تترافق بزيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. يقلل إدخال نظام غذائي على طراز البحر الأبيض المتوسط Mediterranean-style diet من الحوادث القلبية والوعائية. ومع ذلك فإن المكملات الغذائية مثل فيتامينات B وC وبيتا كاروتين وحمض الفوليك وزيوت السمك لا تقلل خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية، وقد ترتبط في بعض الحالات بإحداث ضرر.

السمات الشخصية

بينما ترتبط سمات شخصية معينة بزيادة خطر الإصابة بالداء الإكليلي، لا يوجد دليل يدعم الاعتقاد السائد بأن التوتر هو سبب رئيسي في الإصابة بأمراض القلب الإكليلية CAD.

الحرمان الاجتماعي

يرتبط الحرمان الاجتماعي ارتباطاً وثيقاً بأمراض القلب والأوعية الدموية. ويعود سبب ذلك جزئياً لارتباط ذلك بعوامل الخطر المتعلقة بنمط الحياة مثل التدخين والإفراط في تناول الكحوليات، والتي تكون أكثر شيوعاً لدى الأفراد المحرومين اجتماعياً. ومع ذلك فإن الحرمان الاجتماعي يعدّ عامل خطر مستقل للأمراض القلبية الوعائية. توصي الدلائل الإرشادية

الحالية بضرورة خفض عتبات العلاج للمرضى من المناطق المحرومة اجتماعياً.

يمكن أن يكون تأثير عوامل الخطورة مضاعفاً multiplicative أكثر منه مضافاً additive. حيث أن الأشخاص الذين لديهم العديد من عوامل الخطورة هم أكثر عرضة للإصابة ولذلك يجب أن يتناول تقييم المريض جميع عوامل الخطر القابلة للتحديد بعين الاعتبار. من المهم التمييز بين الخطورة النسبية relative risk (الزيادة النسبية في الخطورة) والخطورة المطلقة absolute risk (الفرصة الفعلية للحدثية). فعلى سبيل المثال فإن رجلاً يبلغ من العمر 35 عاماً وتركيز الكوليسترول المصل 7 مليمول / لتر (حوالي 170 ملغ/ دل) ويدخن 40 سيجارة يومياً، تكون خطورة وفاته بسبب الداء الإكليلي خلال العقد القادم أكبر من نظيرتها لدى رجل غير مدخن من نفس العمر مع كولسترول طبيعي، لكن الاحتمال المطلق لوفاته خلال هذا الوقت لا يزال ضئيلاً (خطورة نسبية مرتفعة مع خطورة مطلقة منخفضة).

التدبير Management

يمكن استخدام مقاربتين. تهدف الوقاية الأولية إلى إدخال تعديلات على نمط الحياة أو بالتدخلات العلاجية therapeutic interventions للوقاية من الداء الإكليلي وغيرها من أشكال التصلب العصيدي لدى جميع السكان أو لدى الأفراد الأصحاء المعرضين لخطر الإصابة بالمرض. تشمل الوقاية الثانوية بدء العلاج للمرض الذين أصيبوا بالفعل، بهدف تقليل مخاطر المضاعفات اللاحقة.

الوقاية الأولية Primary prevention

تهدف الاستراتيجية القائمة على السكان The population-based strategy إلى تعديل عوامل الخطر لجميع السكان من خلال نصائح حول الحمية الغذائية ونمط الحياة، على أساس أنه حتى التخفيض البسيط في التدخين أو متوسط الكوليسترول أو تعديل التمارين والنظام الغذائي سوف ينتج عنه فوائد جديرة بالاهتمام (الإطار 16.37). بعض عوامل الخطر، مثل السمنة والتدخين، ترتبط أيضاً بارتفاع مخاطر الإصابة بأمراض أخرى ويجب محاربتها بشكل فعال من خلال تدابير الصحة العامة. تم إثبات فعالية هذا النهج من خلال إدخال تشريع يخص تقييد التدخين في الأماكن العامة، والذي ترافق بانخفاض معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية.

تهدف الاستراتيجية الموجهة targeted strategy إلى تحديد وعلاج الأفراد المعرضين لخطورة عالية، والذين عادةً ما يكون لديهم مجموعة من عوامل الخطر التي يمكن قياسها من خلال أنظمة تسجيل النقاط composite scoring systems. إنه لمن المهم النظر في الخطورة المطلقة لأمراض القلب والأوعية الدموية العصيدية التي يحملها الفرد قبل البدء بالعلاج، لأن هذا سيساعد على تحديد فيما إذا كانت سترجح كفة الفوائد المحتملة للتداخل في مقابل التكلفة والإزعاج والآثار الجانبية المحتملة لذلك العلاج. فعلى سبيل المثال فإن رجل يبلغ من العمر 65 عاماً بمتوسط ضغط دم يبلغ 90/150 ملم زئبقي، يدخن ويعاني من داء السكري ولديه نسبة الكولسيترول الكلي: الليبوبروتين عالي الكثافة تساوي 8، لديه خطر للإصابة باحتشاء العضلة القلبية أو بالسكتة الدماغية stroke بنسبة 56% خلال 10 سنوات. على العكس من ذلك فإن امرأة تبلغ من العمر 55 عاماً ولديها ضغط دم مطابق لما سبق، غير مدخنة، ولا تعاني من داء السكري، ولديها إجمالي نسبة الكوليسترول الكلي: الليبوبروتين عالي الكثافة تساوي 6، تملك إنذاراً أفضل بكثير من ذاك الرجل مع خطر للإصابة باحتشاء عضلة قلبية إكليلي المنشأ أو بالسكتة الدماغية بنسبة 5.7% خلال 10 سنوات. حيث سيؤدي خفض الكوليسترول إلى تقليل الخطورة لدى كلا الفردين السابقين بنسبة 30%، كما سيؤدي خفض ضغط الدم إلى انخفاض الخطورة بنسبة 20% أخرى. سيقلل استخدام كلتا الاستراتيجيتين معاً خطر الحدوث من 56% إلى 25% لدى المريض الذكر ومن 5.7% إلى 2.5% لدى المريضة. تختلف عتبات العلاج باختلاف البلدان.

16.37 النصائح الشعبية للوقاية من الداء الإكليلي

- لا تدخن
- ممارسة التمارين الرياضية بانتظام (20 دقيقة ثلاث مرات في الأسبوع كحد أدنى)
- حافظ على وزن "مثالي" للجسم
- تناول حمية غذائية منوعة غنية بالفواكه والخضروات الطازجة
- لا تحصل على أكثر من 10% من الوارد الحروري اليومي من الدسم المشبعة

ففي المملكة المتحدة وأمريكا الشمالية، توصي الأدلة الإرشادية الحالية بالبدء في علاجات خفض الكولسترول والضغط الشرياني لدى الأفراد الذين لديهم خطر وعائي قلبي بنسبة 7.5–10% خلال 10 سنوات.

الوقاية الثانوية Secondary prevention

يتضمن ذلك استهداف الأفراد الذين لديهم بالفعل دليل على الإصابة بأمراض قلبية وعائية بالتداخلات المناسبة. عادة ما يكون المرضى الذين يتعافون من حادث سريري ما مثل احتشاء العضلة القلبية حريصون على مساعدة أنفسهم حيث يتقبلون بشكل خاص تعليمات تعديل نمط الحياة مثل تعديل النظام الغذائي والإقلاع عن التدخين. يتم مناقشة التداخلات الإضافية التي يجب إدخالها في المرضى الذين يعانون من الخناق الصدري أو المتلازمة الإكليلية الحادة بمزيد من التفصيل أدناه.

الخناق الصدري (الذبحة الصدرية) Angina pectoris

يعرف الخناق الصدري على أنه مجموعة أعراض تنجم عن نقص تروية عابر في العضلة القلبية، والذي يحدث عند وجود عدم توازن بين حاجة العضلة القلبية للأكسجين والوارد إليها منه (الإطار 16.38)

الآلية الإمراضية Pathogenesis

يعد التصلب العصيدي السبب الأكثر شيوعاً للخناق الصدري. قد يحدث الخناق الصدري أيضاً بسبب داء بالصمام الأبهري واعتلال العضلة القلبية الضخامي وعندما تكون الشرايين الإكليلية مصابة بالتهاب الأوعية الدموية أو التهاب الأبهر. تمت بالفعل مناقشة الآليات الأساسية وعوامل الخطر للتصلب العصيدي. حوالي 10% من المرضى الذين يبلغون عن الخناق الصدري المستقر لديهم شرايين إكليلية طبيعية بالتصوير الوعائي angiography. تمت مناقشة الأسباب الرئيسية بمزيد من التفصيل أدناه.

16.38 العوامل المؤثرة على تزويد العضلة القلبية بالأكسجين وحاجتها منه

متطلبات الأكسجين: العمل القلبي

- معدل ضربات القلب
- التوتر الشرياني
- قلوصية العضلة القلبية
- تضخم البطين الايسر
- مرض دسامي

إمداد الأكسجين: الجريان الدموي الإكليلي*

- مدة الانبساط
- ضغط التروية الإكليلية (ضغط الأبهر الانبساطي مطروحاً منه الضغط الانبساطي للجيب الإكليلي أو الأذينية اليمنى)
- مقوية الأوعية الإكليلية
- الأكسجة:
  الخضاب
  إشباع الخضاب بالأكسجين

* يحدث تدفق الدم في الشرايين الإكليلية بشكل رئيسي في أثناء الانبساط.

تشنج الشريان الإكليلي Coronary artery spasm

قد ينجم الخناق الصدري عن تشنج الشرايين الإكليلية. قد يترافق هذا مع التصلب العصيدي، خاصة في حال الخناق الصدري غير المستقر (انظر أدناه)، ولكن قد يحدث كظاهرة منعزلة لدى أقل من 1% من الحالات في المرضى ذوي الشرايين الإكليلية الطبيعية بالتصوير الوعائي. يُعرف هذا أحياناً باسم الخناق الصدري المتغاير؛ يطلق عليه اسم خناق برنزميتال في حال كان مرافقاً لتزحل عابر ب ST للأعلى على ECG.

16.39 الفعاليات التي تحرض الخناق

شائع
• المجهود البدني • التعرض للبرد • الوجبات الثقيلة • الشدة العاطفية
غير شائع
• أحلام مفعمة بالحيوية Vivid dreams (الخناق الصدري الليلي) • الاستلقاء بشكل مسطح (الخناق الاضطجاعي)

المتلازمة X – X Syndrome

يعرف أحياناً اجتماع كل من الخناق الصدري النموذجي على الجهد، ووجود دليل موضوعي على إقفار بعضلة قلب لدى إجراء اختبار الجهد بالإضافة لوجود شرايين إكليلية طبيعية بالتصوير الوعائي باسم متلازمة X. كثير من هؤلاء المرضى هم من النساء وآلية أعراضهم غالباً ما تكون غير واضحة. هذا الاضطراب غير مفهوم بشكل جيد. إنه يحمل إنذاراً جيداً ولكنه قد يستجيب للعلاج المضاد للخناق الصدري.

16.40 سلم نقاط الخناق الصدري حسب جمعية القلب والأوعية الدموية الكندية (CCS)

الفئة I
الخناق فقط أثناء النشاط البدني الشديد أو المطول
الفئة II
تحدد طفيف بالنشاط، مع خناق فقط أثناء النشاط البدني الشديد
الفئة III
تحدد معتدل بالنشاط حيث تظهر الأعراض مع الأنشطة اليومية
الفئة IV
عدم القدرة على أداء أي نشاط بدون خناق صدري أو خناق أثناء الراحة، أي التقييد الشديد للنشاط

أسباب أخرى Other causes

يمكن أن يترافق الخناق الصدري مع تضيق الأبهر، واعتلال عضلة القلب الضخامي الانسدادي والتهاب الأبهر، وكلها ستتم مناقشتها بمزيد من التفصيل لاحقاً في هذا الفصل. ونادراً ما يوجد مترافقاً مع التهاب الأوعية الدموية.

المظاهر السريرية Clinical features

تعد القصة السريرية أهم عامل لوضع التشخيص، حيث يتميز الخناق الصدري المستقر بألم صدر مركزي أو انزعاج أو ضيق بالتنفس، والتي من المتوقع أن تتحرض بالجهد أو أشكال الشدة الآخرى (الإطار 16.39)، وتختفي فوراً بالراحة (انظر الشكل 10.1). يحدث لدى بعض المرضى شعور انزعاج عندما يبدؤون بالمشي وبعد ذلك يختفي المرض رغم أنهم مستمرون ببذل جهد أكبر (خناق التحمية warm–up angina). يشيع استخدام نظام تسجيل النقاط الخاص بجمعية القلب والأوعية الدموية الكندية (CCS) لتقدير شدة الخناق الصدري (الإطار 16.40). ولهذا قيمة سريرية ليس فقط في توثيق شدة الخناق الصدري ولكن أيضاً في تقييم الإنذار.

غالباً ما يكون الفحص السريري سلبياً ولكن يجب أن يتضمن بحثاً دقيقاً عن دليل على وجود الأمراض الدسامية (لاسيما الدسام الأبهري)، وعوامل الخطر المهمة (ارتفاع ضغط الدم، داء السكري)، وسوء وظيفة البطين الأيسر (تضخم القلب، نظم الخبب gallop rhythm)، والمظاهر الأخرى لأدواء الشرايين (لغط السباتي carotid bruits، أدواء الشرايين المحيطية)، والحالات التي لا صلة لها بالخناق لكنها تؤدي لتفاقمه (فقر الدم، الانسمام الدرقي).

الاستقصاءات Investigation

الأعراض ذات دلالة ضعيفة بالنسبة لامتداد أمراض الشرايين الإكليلية. لهذا السبب يُنصح بإجراء اختبار الجهد والتصوير غير الغازي للمرضى المرشحين المحتملين لإعادة الإقفاء revascularisation. يظهر خوارزمية لاستقصاء وعلاج المرضى المصابين بالخناق الصدري المستقر في الشكل 16.55. استقصاء الخط الأول هو تخطيط القلب الكهربائي على الجهد exercise ECG، والذي يجب إجراؤه باستخدام جهاز المشي المعياري أو بروتوكول الدراجة ذات مقياس السرعة أثناء مراقبة نبض المريض والضغط الشرياني والحالة العامة.

16.41 الدلائل على درجة الخطورة عند مرضى الخناق الصدري *

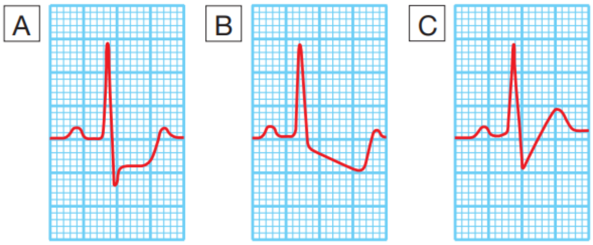
خطورة عالية	خطورة منخفضة
خناق صدري تالٍ للاحتشاء	الخناق الصدري المتوقع
تحمل ضعيف للجهد	تحمل جيد للجهد
يحدث إقفار على الجهد الضعيف	يحدث الإقفار فقط عند الجهد العالي
إصابة الشريان الرئيسي اليسار أو إصابة ثلاثة أوعية	إصابة وعاء واحد أو وعائين
سوء وظيفة البطين الأيسر	وظيفة جيدة للبطين الأيسر

* قد يقع المرضى بين هاتين الفئتين.

يشير تزحل القطعة ST للأسفل بشكليه المسطح أو المنحدر للأسفل (النازل) بمقدار 1 مم أو أكثر إلى إقفار (الشكل 16.56). بينما يكون تزحل ST للأسفل الصاعد أقل نوعية؛ فغالباً ما يحدث عند الأفراد الطبيعيين. ويمكن أن يعطي اختبار تحمل الجهد نتائج إيجابية كاذبة في حال العلاج بالديجوكسين وتضخم البطين الأيسر وإحصار الغصن ومتلازمة WPW. يمكن أن يكون مقدار الجهد الذي يمكن تحمله ومدى تغير القطعة ST (الشكل 16.57) ذا قيمة في تحديد الأفراد ذوي الخطورة العالية والذين لديهم داء إكليلي شديد بالإضافة إلى المظاهر السريرية الأخرى (الإطار 16.41). ومع ذلك فإن اختبار الجهد قد يكون طبيعياً في نسبة كبيرة من مرضى CAD أو قد يكون غير حاسم في حال عدم القدرة على تحقيق معدل ضربات قلب كافٍ بسبب ضعف الحركة أو اضطرابات أخرى غير قلبية. وبناء على ذلك فإنه في حال كان الشك السريري مرتفعاً وكان تخطيط القلب أثناء الجهد طبيعياً أو غير حاسم، فيجب إجراء مزيد من الاستقصاءات باستخدام تفريس إرواء العضلة القلبية myocardial perfusion scanning أو تخطيط صدى القلب على الجهد stress echocardiography. يقدم عيب التروية الموجود أثناء الجهد والذي يختفي على الراحة دليلاً على إقفار عضلة قلبية عكوس (الشكل 16.58)، في حين أن عيب التروية المستمر الذي شوهد خلال مرحلتي الدراسة (الراحة والجهد) فإنه عادةً ما يكون مؤشراً على احتشاء عضلة قلبية سابق. يتم استخدام تصوير الشرايين الإكليلية بالأشعة المقطعية على نحو متزايد لتوثيق وجود أو غياب CAD في المرضى الذين يُشتبَه في إصابتهم بالخناق الصدري. حيث يؤكد التشخيص ويساعد في توجيه العلاج الأمثل وتجنب الحاجة إلى قسطرة القلب في المرضى الذين ليس لديهم CAD أو الذين يعانون من مرض خفيف فقط (انظر الشكل 16.55). يوفر تصوير الأوعية الإكليلية معلومات تشريحية مفصلة حول امتداد وطبيعة CAD (انظر الشكل 16.15). يتم إجراؤه عادةً عند التخطيط لإجراء مجازة الشريان الإكليلي أو التداخل الإكليلي عبر الجلد.

التدبير Management

يجب أن يبدأ هذا بشرح دقيق للمشكلة ومناقشة نمط الحياة والتدخلات الطبية التي يمكن تطبيقها لتخفيف الأعراض، يجب أن يتلقى جميع المرضى الذين يعانون من الخناق الصدري الثانوي لـ CAD العلاج بمضادات الصفيحات. يجب وصف جرعة منخفضة (75 ملغ) من الأسبرين لجميع المرضى والاستمرار فيها إلى أجل غير مسمى لأنه يقلل من خطر الإصابة باحتشاء العضلة القلبية. كلوبيدوغريل (75 ملغ يومياً) هو بديل فعال بنفس القدرة في حال تسبب الأسبرين في عسر الهضم dyspepsia أو آثار جانبية أخرى. وبالمثل يجب وصف الستاتين لجميع المرضى حتى لو كان كوليسترول المصل طبيعياً.



الشكل 16.56 أشكال تزحل الوصلة ST للأسفل المحرض بالجهد.
A– يشير تزحل ST للأسفل بشكله المسطح لإقفار بالعضلة القلبية **B**– كذلك يشير عادةً تزحلها للأسفل مع انحدارها للأسفل لإقفار بالعضلة القلبية **C**– قد يكون التزحلها للأسفل مع انحدارها للأعلى علامة طبيعية

16.42 نصائح للمرضى الذين يعانون من الخناق الصدري المستقر

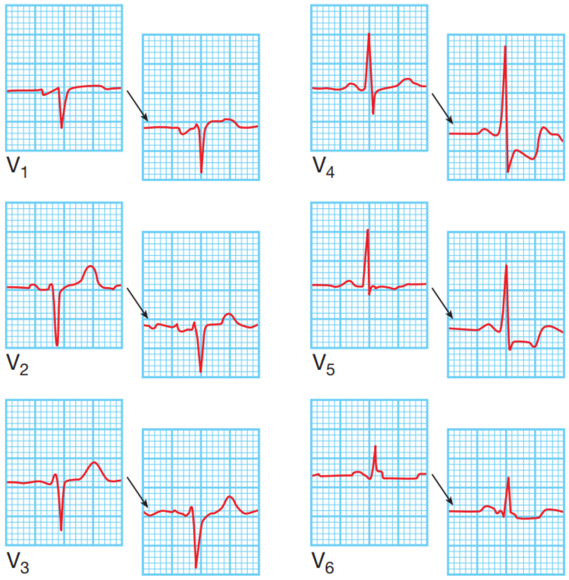
- لا تدخن
- اجعل هدفك الحصول على وزن مثالي لجسمك
- مارس التمارين الرياضية بانتظام (حيث يعد التمرين حتى نقطة الانزعاج الصدري، ولكن ليس بعده، مفيداً وقد يعزز تشكل الأوعية الرديفة (collateral vessels)
- تجنب المجهود الشديد غير المعتاد، وممارسة التمارين الرياضية بعد تناول وجبة دسمة أو في الطقس شديد البرودة
- خذ النترات تحت اللسان قبل القيام بأي مجهود تعتقد بأنه قد يسبب الخناق الصدري

العلاج الدوائي المضاد للخناق الصدري Anti-anginal drug therapy

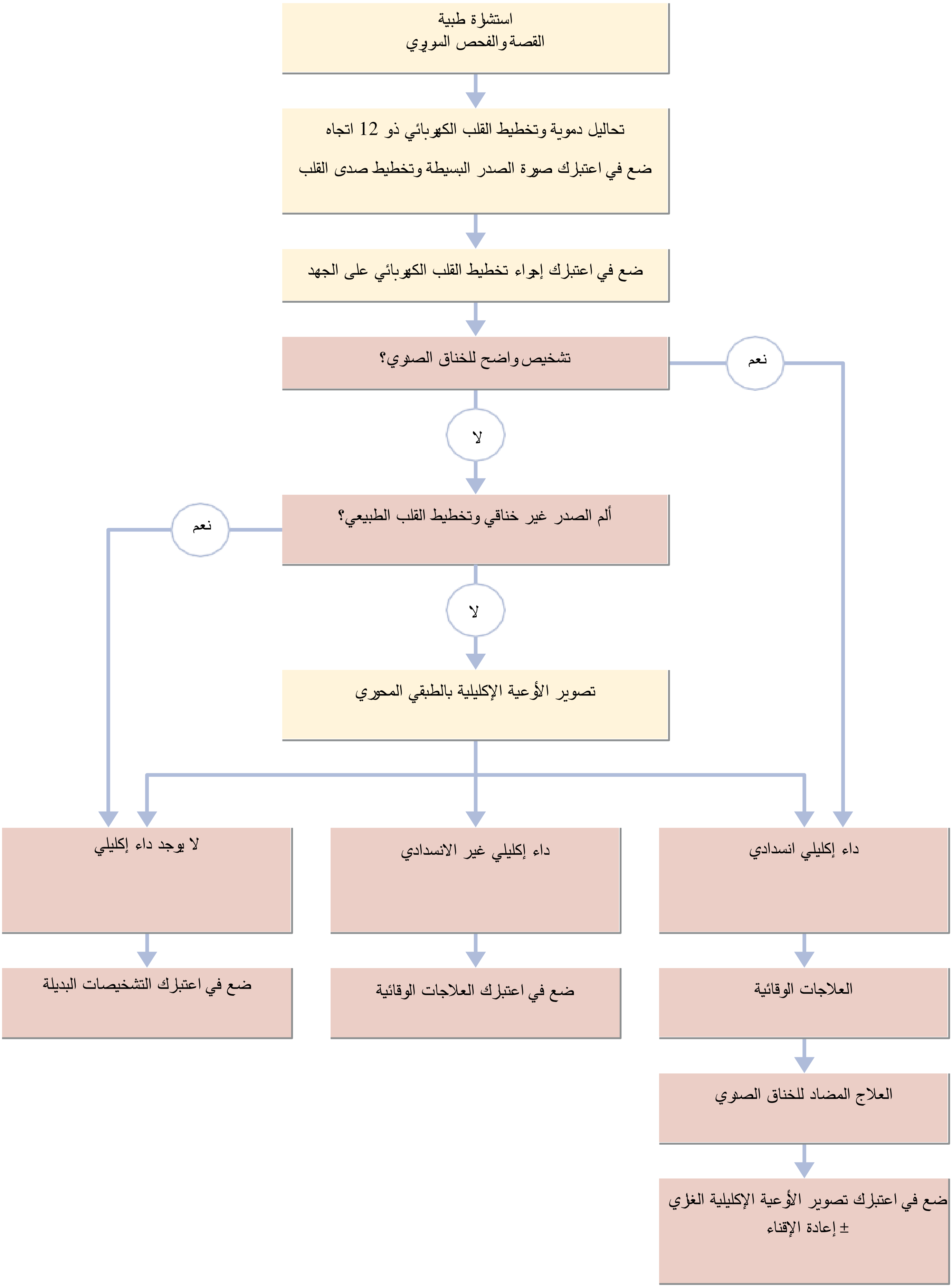
يهدف العلاج المضاد للخناق الصدري إلى التحكم في الأعراض باستخدام تدبير regimen بسيط قدر الإمكان وبجرعات لا تسبب آثاراً جانبية. يمكن استخدام خمس مجموعات من الأدوية في الوقاية من الخناق الصدري وعلاجه، لكن هنالك أدلة قليلة على أن مجموعة واحدة أكثر فعالية من الأخرى. من المعتاد بدء العلاج باستخدام ثلاثي نترات الغليسريل تحت اللسان sublingual glyceryl trinitrate (GTN) مع حاصر بيتا، ثم إضافة حاصر لقناة الكالسيوم أو نترات مديدة التأثير إذا لزم الأمر. إذا فشل الجمع بين دوائين في تحقيق استجابة مقبولة للأعراض، فيجب النظر في إعادة الإرواء revascularisation.

النترات Nitrates

تعمل النترات مباشرة على العضلات الملساء الوعائية لإنتاج توسع وريدي وشرياني. تتوفر العديد من المستحضرات، كما هو موضح في **الإطار 16.43**. إنها تساعد في حالة الخناق الصدري عن طريق خفض الحِمل القبلي preload والحِمل البعدي afterload، والذي يقلل بدوره من حاجة القلب للأكسجين بالإضافة لزيادة تزويد القلب به عن طريق توسيع الأوعية الإكليلية. يُعطَى ثلاثي نترات الغليسريل تحت اللسان Sublingual GTN بواسطة جهاز إرذاذ بجرعة معيارية (400 مكغ [ميكروغرام] لكل بخة) أو بشكل أقراص (300 أو 500 مكغ)، حيث يتم وصفها لهجمات الاحتشاء الحادة وعادة ما يبدأ تأثيرها بتخفيف النوبة خلال 2–3 دقائق. يجب أيضاً تشجيع المرضى على استخدام الدواء بشكل وقائي قبل ممارسة أي جهد قد يثير الأعراض. يمتاز GTN تحت اللسان بمدة تأثير قصيرة، وتشمل الآثار الجانبية الخاصة به الصداع وانخفاض ضغط الدم العرضي ونادراً ما يسبب الغشي. يمكن تحقيق تأثير علاجي طويل الأمد بإعطاء GTN عبر الجلد transcutaneously بشكل لصاقة (5–10 ملغ يومياً) أو بشكل قرص شدقي بطيء التحرر slow-release buccal tablet (1–5 ملغ 4 مرات يومياً). يمكن إعطاء ثنائي نترات إيزوسوربيد (20–30ملغ 3 مرات يومياً) وإيزوسوربيد أحادي النترات (20–60 ملغ مرة أو مرتين يومياً) عن طريق الفم، على عكس GTN الذي يخضع لعملية استقلاب كبيرة بالكبد.

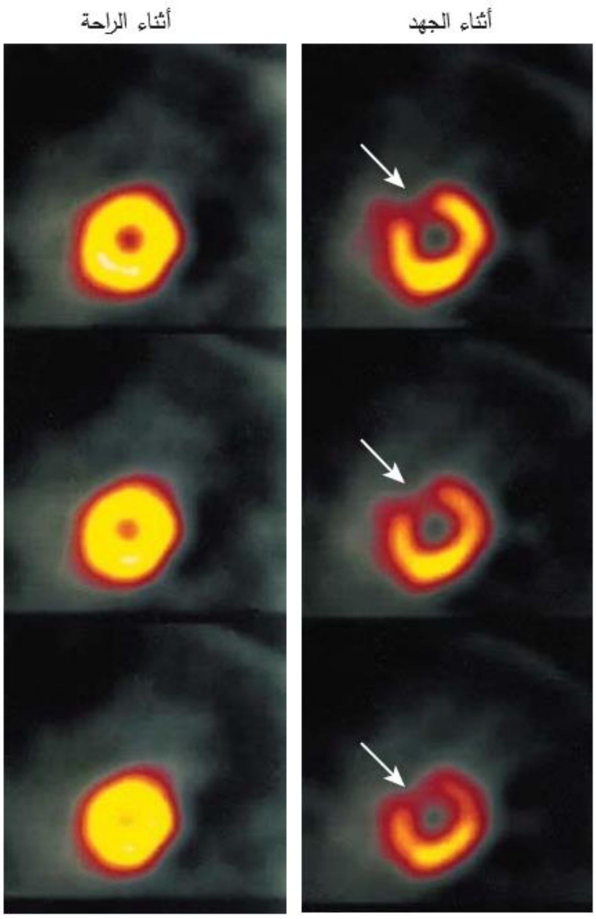


الشكل 16.57 اختبار جهد إيجابي (اتجاهات صدرية فقط). يُظهر تخطيط القلب ذو الإثني عشر اتجاهاً بعض التغيرات الطفيفة في الموجة T في الاتجاهات الجانبية السفلية ولكن باقي الموجودات ضمن الحدود الطبيعية. ولكن بعد مرور 3 دقائق من التمرين على جهاز الجري، تم تمييز تزحل ST للأسفل من النمط المسطح في الاتجاهات V_4 و V_5 (الشعبة اليمنى). كشف تصوير الأوعية الإكليلية لاحقاً داءً إكليلياً مشتملاً على ثلاثة أوعية.


استشارة طبية
القصة والفحص السريري
تحاليل دموية وتخطيط القلب الكهربائي ذو 12 اتجاه
ضع في اعتبارك صورة الصدر البسيطة وتخطيط صدى القلب
ضع في اعتبارك إجراء تخطيط القلب الكهربائي على الجهد
تشخيص واضح للخناق الصدري؟
نعم
لا
ألم الصدر غير خناقي وتخطيط القلب الطبيعي؟
نعم
لا
تصوير الأوعية الإكليلية بالطبقي المحوري
لا يوجد داء إكليلي
داء إكليلي غير الانسدادي
داء إكليلي انسدادي
ضع في اعتبارك التشخيصات البديلة
ضع في اعتبارك العلاجات الوقائية
العلاجات الوقائية
العلاج المضاد للخناق الصدري
ضع في اعتبارك تصوير الأوعية الإكليلية الغزوي
± إعادة الإقناء

شكل 16.55 مخطط لاستقصاء وعلاج الخناق الصدري الجهدي المستقر. يُفضل اعتماد هذا النظام للمرضى الذين لا يعانون من داء إكليلي مشخص مسبقاً. بالنسبة للمرضى المصابين بداء إكليلي مشخص، يوصى بإجراءات تصويرية أكثر تأكيداً (تخطيط صدى القلب، تصوير التروية بالنظائر المشعة أو تصوير التروية بالرنين المغناطيسي) بدلاً من التصوير المقطعي المحوسب للأوعية الإكليلية.

يُعد الصداع شائعاً لدى استخدام النترات الفموية ولكنه يميل إلى الزوال مع استمرار المريض بالعلاج. قد يتسبب العلاج المستمر بالنترات بحدوث التحمل الدوائي ولكن يمكن تجنب ذلك بفترة خالية من النترات لمدة 6–8 ساعات، وأفضل طريقة لتحقيقها في الليل عندما يكون المريض غير نشط. في حال كانت الخناق الصدري الليلي nocturnal angina هو العرض المسيطر فيمكن إعطاء النترات مديدة التحرر في نهاية اليوم.



الشكل 16.58 يظهر تفريس العضلة القلبية إقفاراً قلبياً أمامياً عكوساً. الصور عبارة عن تصوير مقطعي للبطين الأيسر. تظهر عمليات التفريس أثناء الراحة (على اليسار) قبط التيكنيسيوم 99 (technetium 99) المسمى tetrofosmin وتبدو بشكل الكعك (الدونات). أما أثناء الإجهاد فنلاحظ انخفاضاً في امتصاص التكنيسيوم خاصة على طول الجدار الأمامي (الأسهم)، وتبدو عمليات التفريس بشكل أهلة (على اليمين)

16.43 مدة عمل بعض مستحضرات النترات

المحضر	ذروة التأثير	مدة التأثير
غليسريل ثلاثي النترات تحت اللسان	4–8 دقائق	10–30 دقيقة
غليسريل ثلاثي النترات شدقي	4–10 دقائق	30–300 دقيقة
غليسريل ثلاثي النترات عبر الجلد	1–3 ساعات	حتى 24 ساعة
إيزوسوربيد ثنائي النترات فموي	45–120 دقيقة	2–6 ساعات
إيزوسوربيد أحادي النترات فموي	45–120 دقيقة	6–10 ساعات

GTN ثلاثي نترات الغليسريل

حاصرات بيتا Beta-blockers

تخفض هذه المستحضرات حاجة القلب للأكسجين عن طريق تقليل معدل ضربات القلب وضغط الدم وقلوصية العضلة القلبية، ولكنها قد تؤدي إلى حدوث تشنج قصبي لدى مرضى الربو. تمت مناقشة خصائص حاصرات بيتا وآثارها الجانبية في. نظرياً قد تؤدي حاصرات بيتا غير الانتقائية non-selective β-blockers إلى تفاقم تشنج الأوعية الإكليلية عن طريق حصار مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية في الشريان الإكليلي، ولذلك ينصح باستخدام مستحضر انتقائي للقلب يُعطى مرة واحدة يومياً مثل ميتوبرولول بطيء التحرر (50–200 ملغ يومياً) أو بيسوبرولول (5–15 ملغ يومياً) المفضل أكثر. يجب عدم إيقاف حاصرات بيتا بشكل مفاجئ، فقد تؤدي

لتأثيرات ارتدادية rebound effects كحدوث لانظميات خطيرة أو تفاقم الخناق أو حدوث احتشاء عضلة قلبية. يُعرف هذا باسم متلازمة انسحاب حاضرات بيتا β-blocker withdrawal syndrome.

مناهضات (ضادات) قناة الكالسيوم Calcium channel antagonists

تقلل هذه الأدوية من حاجة القلب للأكسجين عن طريق تقليل ضغط الدم وقلوصية العضلة القلبية. نظراً لأن مضادات الكالسيوم من زمرة الديهيدرو بيريدين ntagonistsa dihydropyridine calcium مثل النيفيديبين و الأملوديبين، قد تسبب تسرع قلب انعكاسي، فمن الأفضل استخدامها مع حاصرات بيتا. بالمقابل فإنه يمكن استخدام فيراباميل و ديلتيازيم كعلاج أحادي لأنها تبطئ إطلاق العقدة الجيبية الأذينية للتنبيه وتثبط التوصيل عبر العقدة الأذينية البطينية وبذلك فهي تسبب بطء القلب. وهي مفيدة بشكل خاص بحال وجود مضاد استطباب لاستخدام حاصرات بيتا.

16.44 مضادات قنوات الكالسيوم المستخدمة في علاج الخناق الصدري

اسم الدواء	الجرعة	الصفات
Nifedipine	5–20 ملغ 3 مرات يومياً*	قد يسبب تسرعاً قلبي ملحوظ
Nicardipine	20–40 ملغ 3 مرات يومياً	قد يسبب تثبيط عضلة قلبية بشكل أقل من الناتج مضادات قنوات الكالسيوم الأخرى
Amlodipine	2.5–10 ملغ يومياً	مدة تأثيره فائقة الطول
Verapamil	40–80 ملغ 3 مرات يومياً *	يسبب الإمساك عادة. مفيد كمضاد للانظميات بشكل خاص
Diltiazem	60–120 ملغ 3 مرات يومياً *	خصائص مضادة للانظميات مماثلة للفيراباميل

*تتوفر المستحضرات ذات التحرر البطيء للاستخدام مرة أو مرتين يومياً..

تعمل مناهضات قنوات الكالسيوم على تقليل قلوصية العضلة القلبية ويجب استخدامها بحذر عند المرضى الذين يعانون من سوء بوظيفة البطين الأيسر، حيث إنها قد تؤدي إلى تفاقم أو تحريض قصور القلب.

تشمل التأثيرات الأخرى غير المرغوب فيها الوذمة المحيطية والوهج flushing والصداع والدوار (الإطار 16.44).

مفعلات قنوات البوتاسيوم Potassium channel activators

نيكورانديل Nicorandil (10–30 ملغ فموياً مرتين يومياً) هو الدواء الوحيد في هذه الفئة المتاح حالياً للاستخدام السريري. يعمل كموسع وعائي حيث له تأثيرات على السريرين الشرياني والوريدي، من ميزاته أنه لا يبدي ظاهرة التحمل المشاهدة بحالة النترات.

مناهضات قناة I_f (I_f channel antagonist)

يعد الإيفبرادين Ivabradine الدواء الأول من هذه الفئة من الأدوية. يحرض حدوث بطء القلب عن طريق تعديل القنوات الأيونية في العقدة الجيبية. لا يثبط قلوصية العضلة القلبية ويبدو أنه آمن لدى مرضى قصور القلب.

رانولازين Ranolazine

يمنع هذا الدواء تيار دخول الصوديوم المتأخر للخلايا العضلية الملساء الخاصة بالشريان الإكليلي، مع تأثير ثانوي على تدفق الكالسيوم calcium flux والتقبض الوعائي، وبذلك يقلل من أعراض الخناق الصدري.

العلاجات غير الدوائية Non-pharmacological treatments

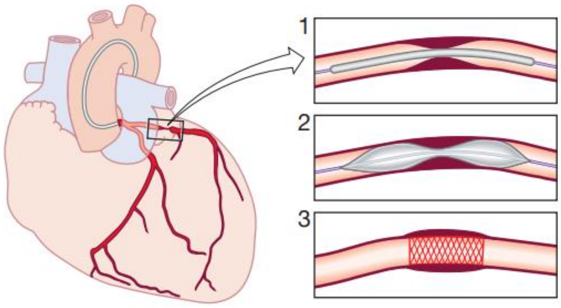
التداخل الإكليلي عبر طريق الجلد Percutaneous coronary intervention (PTC)

يتضمن التداخل الإكليلي عبر طريق الجلد (PCI) تمرير سلك دليل رفيع عبر تضيق الشريان الإكليلي تحت المراقبة الشعاعية لوضع بالون يتم نفخه لاحقاً لتوسيع التضيق (الشكل

16.59). يمكن دمج ذلك مع نشر دعامة stent ضمن الشريان الإكليلي، وهي عبارة عن قطعة من "السقالات scaffolding " المعدنية التي يمكن تشريبها بالأدوية ذات خصائص مضادة للتكاثر الخلوي والتي تساعد على زيادة توسع الوعاء المتضيق والحفاظ عليه. الاستخدام الروتيني للدعامات في الأوعية المناسبة لذلك يقلل من الاختلاطات الحادة ومن نسبة وقوع عودة تضيق هام سريرياً (الشكل 16.60).

غالباً ما يوفر العلاج باستخدام PCI تحكماً ممتازاً بالأعراض ولكنه لا يحسن بقيا المرضى المصابين بخناق صدري مستقر مزمن. ويستخدم هذا الإجراء بشكل أساسي عند إصابة وعاء أو وعائين. يمكن من خلاله توسيع التضيق في الطعوم الإكليلية المزروعة بشكل مماثل لقدرته على توسيع التضيق في الشرايين الإكليلية الأصلية. غالباً ما تستخدم هذه التقنية كعلاج تلطيفي لدى المرضى المصابين بخناق صدري متكرر بعد المجازة الإكليلية.

تتمثل الاختلاطات الحادة الرئيسية لـ PCI بانسداد الوعاء الدموي المستهدف أو الفرع الجانبي بالخثار أو بسديلة البطانة السائبة (تسلخ الشريان الإكليلي)، وما يترتب على ذلك من أذية بالعضلة القلبية.



الشكل 16.59 التداخل الإكليلي عبر الجلد. يتم دفع سلك التوجيه من الشريان الكعبري radial artery (أو الفخذي femoral) إلى الشريان الإكليلي تحت المراقبة الشعاعية (1). ثم يتم دفع قسطرة بالون رفيعة فوق السلك التوجيهي إلى الشريان الإكليلي الضيق ويتم نفخ البالون لتوسيع التضيق (2). يتم عادةً بعد تحقيق ذلك وضع الدعامة stent في موقع التضيق للحفاظ على الشريان سالكاً (3) (ألقي نظرة على النص لمزيد من التفاصيل).

تحدث هذه الاختلاطات في حوالي 2–5% من التداخلات ويمكن تقويمها غالباً عن طريق زرع دعامة، على الرغم من أن المجازة الإكليلية الإسعافية قد تكون مطلوبة في بعض الأحيان في حال عدم نجاح الدعامة. تحدث أذية خفيفة بالعضلة القلبية، حيث يتضح ذلك من خلال ارتفاع الواسمات داخل الخلوية الحساسة وذلك يحدث في حوالي 10% من الحالات. إن الاختلاط الرئيسبي بعيد المدى لـ PCI هو عودة التضيق ويحدث ذلك في ثلث الحالات تقريباً. ينتج ذلك عن اجتماع كل من الارتداد المرن elastic recoil وتكاثر العضلات الملساء حيث يميل ذلك للحدوث في غضون 3 أشهر. تقلل الدعامات خطر عودة التضيق بشكل كبير، ربما لأنها تسمح للطبيب المعالج بتحقيق توسيع أقرب للمثالي. تقلل الدعامات المشبعة بالأدوية من خطر نكس التضيق بشكل أكبر وذلك عن طريق السماح لعقار مضاد للتكاثر، مثل سيروليموس sirolimus وباكليتاكسيل paclitaxel ، بالتخلص البطيء من الغشاء الخارجي، ومنع حدوث فرط تصنع بطاني جديد ومنع عود التضيق داخل الدعامة in-stent restenosis. يستعمل هذا الإجراء بشكل خاص لدى مرضى السكري أو لدى المرضى المصابين بآفات ممتدة أو متكلسة أو في حال كان قطر الوعاء المستهدف صغيراً. قد يتطلب الخناق الصدري المتكرر (الذي يصيب حوالي 5–10% من المرضى الذين تم زرع دعامة داخل إكليلية لهم خلال 6 أشهر) تداخلاً آخر عبر الجلد أو إجراء مجازة. يرتبط خطر حدوث الاختلاطات والنجاح المحتمل للإجراء ارتباطاً وثيقاً بمورفولوجيا التضيق وخبرة الطبيب المعالج وبوجود أمراض مرافقة مهمة مثل مرض السكري وأدواء الشرايين المحيطية. تكون النتائج الجيدة أقل احتمالاً في حال كانت الآفة المستهدفة معقدة أو طويلة أو لا متراكزة eccentric أو متكلسة، أو توجد ضمن وعاء متعرج tortuous أو منحني bend، أو تشتمل فرعاً جانبياً أو تحتوي على خثرة.

العلاج المساعد باستخدام مثبط قوي للصفائح الدموية مثل مضادات مستقبلات P2Y12 P2Y12 receptor antagonists (كلوبيدوغريل أو براسوغريل أو تيكاغريلور) بالاشتراك مع الأسبرين والهيبارين يحسن النتيجة التالية لـ PCI.

المجازاة الإكليلية Coronary artery bypass grafting

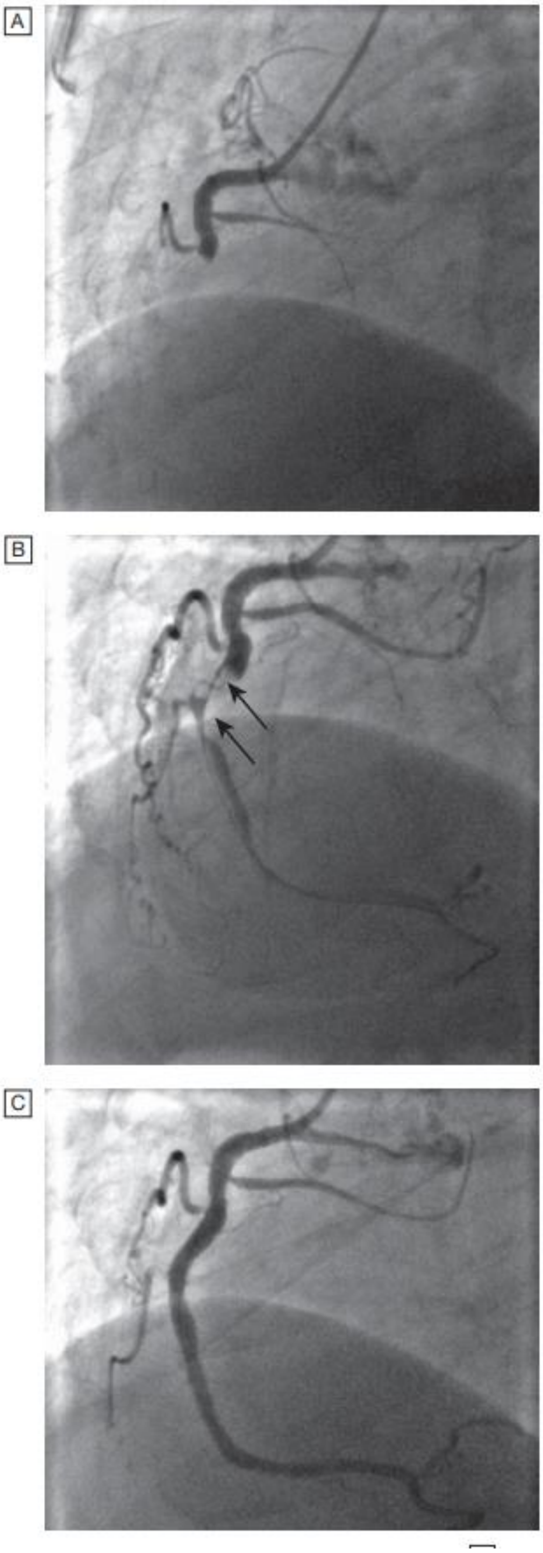
يمكن استخدام الشرايين الثديية الباطنة internal mammary arteries أو الشرايين الكعبرية radial arteries أو شدف مقلوبة من الوريد الصافن الخاصّ بالمريض لتجاوز تضيق الشريان الإكليلي (الشكل 16.61). يحتاج هذا الإجراء عادةً عملية جراحية كبرى تتضمن مجازة قلبية رئوية، ولكن في بعض الحالات يمكن تطبيق الطعوم على القلب المستمر بالنبضان: جراحة "خارج المضخة off-pump". تبلغ نسبة الوفيات الناتجة عن هذه الجراحة حوالي 1.5% ولكن الخطورة أعلى لدى المرضى المسنين والذين يعانون من سوء في وظيفة البطين الأيسر والمصابين باعتلال مرافق خطير كالقصور الكلوي.

حوالي 90% من المرضى لا يعانون من الخناق الصدري بعد عام واحد من إجراء مجازة الشريان الإكليلي (CABG)، ولكن فقط أقل من 60% من المرضى لا يعانون من أعراض بعد 5 سنوات أو أكثر. عادة ما يكون الخناق الصدري الباكر التالي للجراحة ناتجاً عن فشل الطعم بسبب مشاكل فنية أثناء العملية أو ضعف "الجريان السطحي" بسبب مرض في الأوعية الإكليلية الأصلية القاصية.

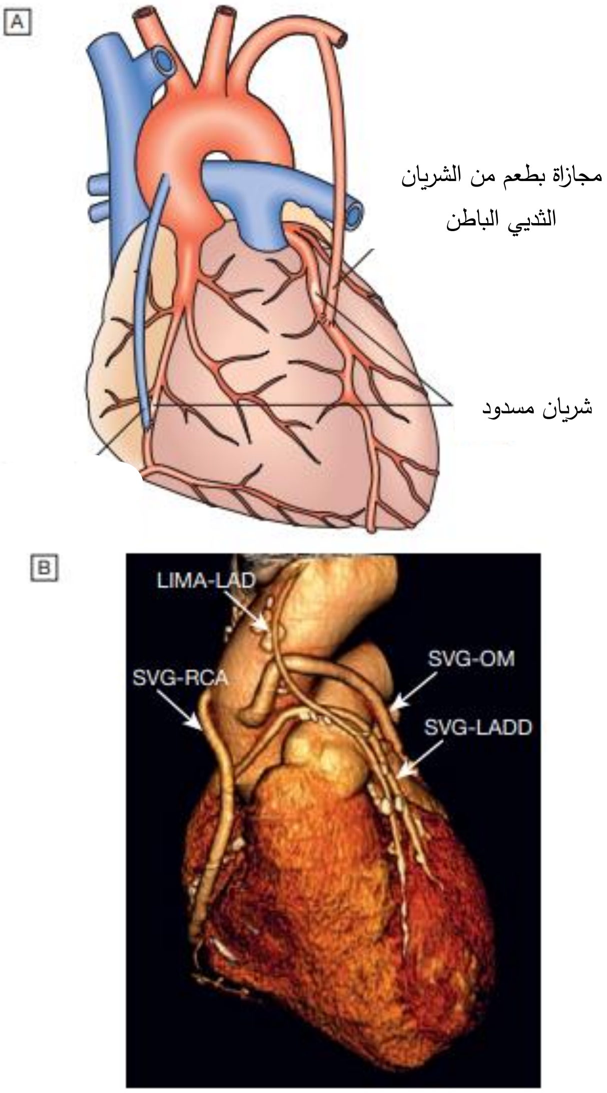
قد ينجم النكس المتأخر للخناق الصدري بسبب مرض مترقٍ بالشرايين الإكليلية الأصلية أو تنكس الطعم المزروع. أقل من 50% من الطعوم الوريدية تستمر سالكة patent بعد 10 سنوات من الجراحة. تتمتع الطعوم الشريانية بمعدل نجاح أفضل على المدى البعيد من حيث النفوذية، ومع ذلك فإن أكثر من 80% من الطعوم التي تستخدم الشريان الثديي الباطن internal mammary artery بها تبقى سالكة لمدة 10 سنوات. وقد دفع هذا العديد من الجراحين إلى التفكير باستخدام الطعوم الشريانية في كل مفاغرات الشرايين الإكليلية. يعمل كل من الأسبرين (75–150 ملغ يومياً) وكلوبيدوغريل (75 ملغ يومياً) على تحسين سالكية الطعم المزروع، ويجب وصف أحدهما إلى أجل غير مسمى.

يؤدي العلاج المكثف بخافضات شحوم الدم إلى إبطاء ترقي المرض في الشرايين الإكليلية الأصلية والمجازات كما وينقص الحوادث القلبية الوعائية السريرية. لوحظ أن هنالك زيادة كبيرة في المراضة القلبية الوعائية والوفيات لدى المرضى الذين يستمرون بالتدخين بعد التطعيم الجانبي.

يعد المرضى الذي استمروا بالتدخين أكثر عرضة للوفاة بمقدار الضعف خلال السنوات العشر التالية للجراحة بالمقارنة مع أولئك الذين أوقفوا التدخين مع العملية.



الشكل 16.60 التدخل الإكليلي الأولي عبر الجلد. **A**– انسداد حاد بالشريان الإكليلي الأيمن. **B**– يوضح الرأب الوعائي الأولي وجود عيب امتلاء خثري كبير (الأسهم). **C**– الاستعادة الكاملة للجريان الطبيعي بعد وضع الشبكة stenting داخل الوعاء.



الشكل 16.61 عملية تركيب مجازة الشريان الإكليلي. **A**– تم تجاوز الشرايين المتضيقة باستخدام طعوم من الوريد الصافن المتصلة بالشريان الأبهري أو عن طريق استخدام الشريان الثديي الباطن **B**– تجسيد ثلاثي الأبعاد للقلب باستخدام التصوير المقطعي المحوسب متعدد الشرائح. تُظهر الصورة استخدام طعم من الوريد الصافن (SVG) على الشريان الإكليلي الأيمن (RCA)، والفرع الهامشي المنفرج (OM) وفرع المائل للشريان الإكليلي الأيسر الأمامي النازل (LADD)، وتطعيم الشريان الثديي الداخلي الأيسر (LIMA) إلى الشريان الإكليلي الأيسر الأمامي النازل (LAD).

وجد أن المجازة الإكليلية تحسن البقيا عند مرضى تضيق الشريان الإكليلي الأيسر الأمامي النازل LAD العرضين، أو مرضى الداء الإكليلي الشامل لثلاث أوعية حيث تكون الشرايين الأيسر الأمامي النازل LAD و الإكليلي الأيمن RCA والمنعطف CX مصابة، أو مرضى الداء الإكليلي الشامل لوعائين والذي يتضمن إصابة القسم الداني من الشريان الإكليلي الأيسر الأمامي النازل LAD. يكون التحسن في البقيا أكثر وضوحاً لدى أولئك الذين يعانون من سوء في وظيفة البطين الأيسر أو اختبار الجهد لديهم إيجابي قبل العملية، وفي أولئك الذين خضعوا لتطعيم باستخدام الشريان الثديي البطن الأيسر. تعد الاختلاطات العصبية شائعة بالإضافة لخطر الإصابة بالسكتة الدماغية حول الجراحة بنسبة 1–5%. يُصاب حوالي 30% – 80% من المرضى من اعتلال معرفي قصير الأمد يزول عادةً في غضون 6 أشهر. هناك أيضاً تقارير عن تدهور معرفي طويل الأمد قد يكون واضحاً عند أكثر من 30% من المرضى خلال 5 سنوات. تمت مقارنة PCI وCABG **بالإطار 16.45**

الإنذار Prognosis

يرتبط إنذار الداء الإكليلي المزمن بعدد الأوعية المصابة ودرجة سوء وظيفة البطين الأيسر. يتمتع المريض الذي يمتلك وعاء واحد مصاب مع بطين أيسر سليم ببقيا تزيد عن 90% لمدة 5 سنوات. على النقيض من ذلك فإن بقيا المريض المصاب بخلل وظيفي شديد في البطين الأيسر مع إصابة واسعة تشمل ثلاث أوعية لا تتجاوز 30% لمدة 5 سنوات في حال لم يخضع لعملية إعادة إقناء revascularisation. تعد الأعراض مؤشراً ضعيفاً لتحديد الإنذار، حيث أنه من الشائع حدوث التحسن العفوي في حالة الخناق الصدري بسبب تطور أوعية رادفة. ومع ذلك فإن معدل المواتة خلال 5 سنوات لدى المرضى المصابين بالخناق الصدري الشديد (الخناق الصدري من الدرجتين III أو IV وفق CCS، انظر **الإطار 16.40**) هو تقريباً ضعف نظيره لدى المرضى ذوي الأعراض الخفيفة.

16.45 مقارنة التداخل الإكليلي عبر طريق الجلد (PCI) والمجازاة الإكليلية (CABG)

	PCI	CABG
الوفاة	<0.5%	<1.5%
احتشاء العضلة القلبية *	2%	10%
الإقامة بالمستشفى	12–36 ساعة	5–8 أيام
العودة للعمل	2–5 أيام	6–12 أسبوعاً
الخناق الصدري الناكس	15–20% خلال 6 أشهر	10% خلال سنة
تكرار عملية إعادة التوعية	10–20% خلال سنتين	2% خلال سنتين
الاختلاطات العصبية	نادرة	شائعة (انظر للنص)
اختلاطات أخرى	– الحاجة لمجازاة CABG إسعافية – أذية وعائية عند موضع الدخول	– أذية منتشرة للعضلة القلبية – الإنتان (الصدر، الجرح) – ألم الجرح

* يعرف على أنه ارتفاع CK-MB لأكثر من ضعف القيمة الطبيعية

16.46 الخناق الصدري لدى المسنين

- الوقوع: يزداد حدوث الداء الإكليلي مع تقدم العمر ويصيب النساء بنفس معدل إصابة الرجال.
- الحالات المرضية المصاحبة: فقر الدم وأمراض الغدة الدرقية شائعان وقد يؤديان إلى تفاقم الخناق الصدري.
- تضيق الأبهر التكلسي: شائع ويجب البحث عنه عند جميع كبار السن المصابين بالخناق الصدري.
- التظاهرات غير النموذجية: عند حدوث إقفار للعضلة القلبية، يمكن أن تسبب التبدلات المرتبطة بالعمر المرتبطة بمطاوعة العضلة القلبية والارتخاء الانبساطي في أن يراجع مريض الخناق المسن بأعراض قصور القلب كضيق التنفس بدلاً من الانزعاج الصدري.
- جراحة رأب الأوعية الدموية والمجازاة الإكليلية: تخفف للأعراض، على الرغم من زيادة معدلات المراضة والوفيات المتعلقة بالإجراء بحد ذاته. يتم تحديد نتيجة الإجراء (الإنذار) بالاعتماد على عدد الأوعية المصابة وشدة اعتلال وظيفة العضلة القلبية وعدد الأمراض المرافقة بالإضافة إلى السن بحد ذاته.

المتلازمة الإكليلية الحادة Acute coronary syndrome

يعد مصطلح المتلازمة الإكليلية الحادة شاملاً لكلٍ من الخناق الصدري غير المستقر واحتشاء العضلة القلبية. يتميز الخناق الصدري غير المستقر بكونه حديث البدء أو بأنه سريع التفاقم (الخناق الصدري المتصاعد crescendo angina) أو بأنه الخناق الذي يحدث على الجهد البسيط أو على الراحة في حال غياب أذية بالعضلة القلبية. يختلف احتشاء العضلة القلبية عن الخناق الصدري غير المستقر بوجود دليل على تنخر بالعضلة القلبية. يجب استخدام مصطلح احتشاء عضلة القلب الحاد (MI) عندما يكون هناك دليل على تنخر بالعضلة القلبية مع حالة سريرية متوافقة مع إقفار حاد بعضلة القلب. في ظل هذه الظروف فإن أي معيار من المعايير الموضحة في **الإطار 16.47** يكفي لتشخيص احتشاء عضلة قلبية حاد. يمكن تشخيص احتشاء عضلة قلبية سابق بوجود أي من المزايا الموضحة في **الإطار 16.48**.

قد تظهر المتلازمة الإكليلية الحادة كظاهرة جديدة عند المرضى الذين ليس في سوابقهم أمراض قلبية أو على خلفية الخناق الصدري المستقر المزمن. حوالي 12% من مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة يموتون خلال شهر واحد و20% خلال 6 أشهر من بدء الحدثية. تشمل علامات الخطر التي تُستخدم في التشخيص الراجع كلاً من الإقفار المتكرر والتغيرات الواسعة على تخطيط القلب الكهربائي أثناء الراحة أو أثناء الألم، وارتفاع مستويات التروبونين I أو T، كما قد تحدث لانظميات قلبية واختلاطات بحركية الدم (انخفاض ضغط الدم، قصور الدسام التاجي) وذلك أثناء نوبات الإقفار.

يعد كلٌ من التقييم الدقيق وتصنيف درجة الخطورة مهمان لأنهما يوجهان استخدام علاجات دوائية وتدخلات أكثر تعقيداً (**الشكلان 16.62 و 16.70**)، والتي يمكن أن تحسن الإنذار.

16.47 معايير تشخيص احتشاء العضلة القلبية الحاد (MI)

- الكشف عن ارتفاع و/أو انخفاض قيم المشعرات الحيوية القلبية (حيث يفضل أن يكون التروبونين القلبي (cTn))، مع قيمة واحدة على الأقل أعلى من المئين المئوي 99 للحد المرجعي الأعلى (URL) مع وجود واحد على الأقل مما يلي:
  1. أعراض نقص تروية دموية
  2. تغييرات حديثة أو من المفترض أنها كذلك في القطعة ST– الموجة T (ST-T) أو حصار حزمة غصن أيسر جديد (LBBB)
  3. تطور موجات Q المرضية على تخطيط القلب الكهربائي
  4. دليل بالتصوير على فقدان جديد لعضلة القلب العيوشة أو خلل موضعي جديد في حركة الجدار
  5. التعرف على خثار داخل إكليلي عن طريق تصوير الأوعية أو تشريح الجثة
- الموت القلبي مع ظهور أعراض توحي بإقفار بالعضلة القلبية وتغييرات يفترض بأنها جديدة على تخطيط القلب الكهربائي أو LBBB جديد، ولكن حدثت الوفاة قبل الحصول على نتيجة قيم الواسمات الحيوية القلبية، أو حتى قبل زيادتها
- يتم تحديد احتشاء العضلة القلبية المرتبط بالتداخل الإكليلي عبر طريق الجلد (PCI) عن طريق الصدفة من خلال ارتفاع قيم cTn (> 5 × المئين المئوي 99 للحد المرجعي الأعلى) في المرضى الذين لديهم قيم قاعدية طبيعية (≤ المئين المئوي 99 للحد المرجعي الأعلى) أو ارتفاع قيم cTn > 20% في حال كانت كان القيم القاعدية مرتفعة ومستقرة، أو منخفضة. بالإضافة إلى ذلك، إما (1) وجود الأعراض التي توحي بإقفار بالعضلة القلبية، أو (2) وجود تغييرات إقفارية جديدة في تخطيط القلب، أو (3) موجودات بتصوير الأوعية الدموية متوافقة مع اختلاطات للتداخلات المجراة، أو (4) إظهار التصوير لفقدان جديد لعضلة القلب العيوشة أو شذوذ ناحي جديد بحركة الجدار، كلها تفترض الاحتشاء القلبي المرتبط بـ PCI
- يتم الكشف عن احتشاء العضلة القلبية المرتبط بخثار الشبكة stent عن طريق تصوير الأوعية الإكليلية أو تشريح الجثة في حالة نقص تروية عضلة القلب مع ارتفاع و/ أو انخفاض قيم الواسمات الحيوية للقلب بقيمة واحدة على الأقل أعلى من المئين المئوي 99 للحد المرجعي الأعلى
- يتم التعرف على احتشاء العضلة القلبية المرتبط بمجازة الشريان الإكليلي (CABG) بالصدفة من خلال ارتفاع قيم الواسمات الحيوية القلبية (> 10 × المئين 99 للحد المرجعي الأعلى) في المرضى الذين لديهم قيم cTn القاعدية طبيعية (≤ المئين المئوي 99 للحد المرجعي الأعلى) بالإضافة إلى ذلك، إما (1) موجات Q مرضية جديدة أو حصار غصن أيسر جديد، أو (2) طعم graft جديد أو انسداد الشريان الإكليلي الأصلي الجديد موثقان بالتصوير الوعائي ، أو (3) دليل شعاعي لفقدان جديد لعضلة القلب العيوشة أو شذوذ ناحي جديد بحركة الجدار تعدّ مطلوبة للكشف عن احتشاء العضلة القلبية المرتبط بـ CABG.

Adapted from Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33:2551–2267

الآلية المرضية

تحدث المتلازمة الإكليلية الحادة بشكل دائم لدى المرضى المصابين بالتصلب العصيدي. عادةً ما تكون الآفة المسببة للحدثية الحادة عبارة عن لويحة عصيدية معقدة متقرحة أو متمزقة مع التصاق خثرة غنية بالصفيحات عليها بالإضافة لتشنج موضعي بالشريان الإكليلي (انظر **الشكل 16.54**).

16.48 معايير تشخيص احتشاء سابق بالعضلة القلبية

- موجات Q مرضية مع أو بدون أعراض في حالة غياب الأسباب غير الإقفارية
- دليل تصويري لمنطقة تموت بالعضلة القلبية والتي تكون رقيقة وغير قادرة على الانقباض، في حالة غياب سبب غير إقفاري
- موجودات مرضية تدل على احتشاء عضلة قلب سابق

Adapted from Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2012; 33:2551–2267.

حيث تُعد هذه التغيرات الوعائية أثناء متلازمة الإكليلية الحادة تغيرات ديناميكية، بحيث قد تزداد درجة الانسداد مما يؤدي إلى انسداد الأوعية الدموية بالكامل، أو قد تتراجع بسبب تأثيرات تفكك التصاق الصفيحات وانحلال الفيبرين الداخلي المنشأendogenous fibrinolysis. في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد، تكون الخثرة السادة موجودة بشكل دائم تقريباً في موقع تمزق أو تآكل اللويحة العصيدية. قد تخضع الخثرة لتحلل عفوي على مدار الأيام القليلة التالية، على الرغم من حدوث

أذية غير عكوسة في العضلة القلبية بحلول هذا الوقت. وبدون تقديم أي علاج يظل الشريان المسؤول عن الاحتشاء مسدوداً بشكل دائم لدى حوالي 20–30% من المرضى وذلك بغياب العلاج. نظراً لأن تطور حدثية الاحتشاء يتم على مدار عدة ساعات (الشكل 16.63)، فإن معظم المرضى يتواجدون بالوقت الذي يمكن فيه إنقاذ العضلة القلبية myocardium وتحسين الإنذار.

المظاهر السريرية Clinical features

يُعد التشخيص التفريقي للمتلازمة الإكليلية الحادة واسعاً حيث أنه يتضمن معظم أسباب الألم الصدر المركزي والانهيار collapse. يعتبر ألم الصدر أثناء الراحة من الأعراض الأساسية، لكن ضيق التنفس والإقياء والانهيار هي أيضاً تظاهرات شائعة (الإطار 16.49).

يحدث الألم في نفس مواضع الألم الخناقي ولكنه يكون عادةً أشد ويدوم لفترة أطول؛ غالباً ما يصفه المريض بأنه حس ضيق أو ثقل أو عصر في الصدر. يمكن للألم أن يكون شديداً في حالة احتشاء العضلة القلبية الحاد حيث قد تنقل تعبيرات المريض وشحوبه خطورة الموقف بوضوح. يعاني معظم المرضى من ضيق تنفس والذي قد يكون العرض الوحيد لدى بعضهم. قد يحدث الاحتشاء القلبي بشكل غير المؤلم أو "صامت" حيث يكون شائعاً بشكل خاص لدى المرضى المسنين أو السكريين. إذا ما حدث الغشي فهو عادةً يكون ناجماً عن اللانظميات القلبية أو انخفاض التوتر الشرياني الشديد. ينجم كلٌ من الإقياء وبطء القلب الجيبي غالباً عن الحثّ المبهمي، وهذان العرضان شائعان بشكل خاص في حالة الاحتشاء السفلي inferior MI.

كما قد يحدث الغثيان والإقياء أو يتفاقما بسبب المواد الافيونية opiates المعطاة لتسكين الآلام. قد لا يترافق الاحتشاء مع أية علامات جسدية. قد يحدث الموت المفاجئ بشكل فوري، بسبب الرجفان البطيني أو اللانقباض حيث أنه غالباً ما يحدث خلال الساعة الأولى.

1 أوجد الدرجة الموافقة لكل عامل تنبئي

فئة Killip	الدرجة	الضغط الانقباضي (مم زئبقي)	الدرجة	النبض (ضربة/د)	الدرجة	العمر (سنوات)	الدرجة	مستويات كرياتينين المصل (ميكرومول/ل)	الدرجة
I	0	80 ≥	58	50 ≥	0	%30 ≥	0	34–0	1
II	20	99–80	53	69–50	3	39–30	8	70–35	4
III	39	119–100	43	89–70	9	49–40	25	105–71	7
IV	59	139–120	34	109–90	15	59–50	41	140–106	10
		159–140	24	149–110	24	69–60	58	176–141	13
		199–160	10	190–150	38	79–70	75	353–177	21
		200 ≤	0	200 ≤	46	89–80	91	353 ≤	28
						90 ≤	100		

عوامل الخطر الأخرى	الدرجة
توقف قلب مفاجئ	39
ترحل قطعة ST	28
ارتفاع مستويات الأنزيمات القلبية	1

2 – أوجد إجمالي مجموع الدرجات لكل العوامل التنبؤية

فئة killip	+	ضغط الدم الانقباضي	+	معدل ضربات القلب	+	العمر	+	مستويات الكرياتنين	+	توقف قلب مفاجئ	+	تزحل القطعة ST	+	ارتفاع مستويات الأنزيمات القلبية	=	مجموع النقاط الكلي

3 – ابحث عن المخاطر المقابلة لإجمالي مجموع الدرجات

مجموع الدرجات الكلي	≤60	70	80	90	100	110	120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220	230	240	≥250
احتمالية الوفاة بالمشفى (%)	≤0.2	0.3	0.4	0.6	0.8	1.1	1.6	2.1	2.9	3.9	5.4	7.3	9.8	13	18	23	29	36	44	≥52

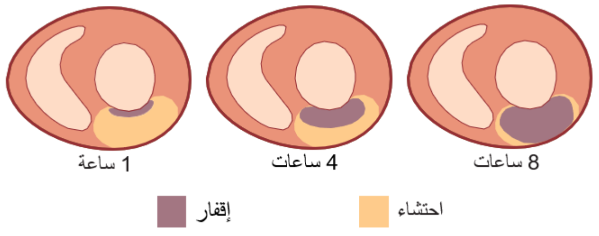
أمثلة

مريض لديه فئة Killip من النمط II، يبلغ ضغط الدم الانقباضي حوالي 90 مم زئبقي، والنبض 100 نبضة / دقيقة، وعمره 65 عاماً، ومستوى كرياتنين المصل لديه 76 ميكرومول/ لتر، لم يحدث لديه توقف قلبي مفاجئ عند قبوله ولكن كان لديه تزحل بالقطعة ST وارتفاع بمستويات الإنزيمات. ستكون نتيجته: 20 + 53 + 15 + 58 + 7 + 0 + 28 + 14 = 195. وهذا يعني أن المريض لديه خطر للوفاة داخل المستشفى يقدر بحوالي 16%.

وبالمثل، فإن المريض المصاب بـ Killip فئة I، يبلغ SBP حوالي 80 ملم زئبقي، ونبضه 60 نبضة / د، ويبلغ من العمر 55 عاماً، ومستوى كرياتنين المصل 30 ميكرومول/لتر، ولا توجد عوامل خطر، فتكون النتيجة: 0 + 58 + 3 + 41 + 1 = 103. هذا يعطي حوالي 0.9% خطر للوفاة داخل المستشفى.

شكل 16.62 تصنيف لقياس خطورة المتلازمة الإكليلية الحادة: مقياس GRACE. تشير فئة Killip إلى تصنيف شدة قصور القلب بناءً على العلامات السريرية التي يمكن الحصول عليها بسهولة. الملامح السريرية الأساسية هي كما يلي: الفئة الأولى = عدم وجود قصور في القلب؛ الفئة الثانية = خراخر مسموعة في نصف الصدر العلوي؛ الفئة الثالثة = خراخر تسمع في كل الأحياز الرئوية؛ الفئة الرابعة = صدمة قلبية. يتم تحويل الكرياتنين من ميكرولتر/ لتر إلى ملغ / ديسيلتر بالقسمة على 88.4. (SBP = ضغط الدم الانقباضي) المصدر:

Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) Guideline no. 93 – Acute coronary syndromes; February 2007



الشكل 16.63 المسار الزمني لاحتشاء العضلة القلبية. تتغير نسبة الجزء النسيجي المصاب بالإقفار والمحتشي والذي في طور الاحتشاء بشكل بطيء على مدى 12 ساعة. نلاحظ في المراحل الباكرة من احتشاء العضلة القلبية أنه نسبة مهمة من العضلة القلبية المعرضة للخطر تكون قابلة للإنقاذ.

إذا نجا المريض من هذه المرحلة (الموت) فغالباً ما ستكون تلك هي المرحلة الأكثر حرجاً، حيث تظل احتمالية الإصابة بلانظميات خطيرة قائمة، ولكن تلك الاحتمالية تتضاءل مع مرور كل ساعة. من الضروري تثقيف المرضى حول عدم التأخر بطلب المساعدة في حالة ظهور الأعراض. قد تحدث الاختلاطات في جميع أشكال المتلازمة الإكليلية الحادة ولكنها أصبحت أقل تواتراً في العصر الحديث لإعادة الإقناء revascularization الإكليلية الفورية أو المبكرة. نناقش أدناه الاختلاطات النوعية للمتلازمات الإكليلية الحادة وتدبيرها.

16.49 المظاهر السريرية للمتلازمات الإكليلية الحادة

الأعراض

- ألم قلبي مطول: الصدر أو الحلق أو الذراعين أو المنطقة الشرسوفية أو الظهر
- القلق والخوف من الموت الوشيك
- غثيان وإقياء
- ضيق التنفس
- وهط دوراني / الغشي

العلامات الجسدية

علامات تفعيل السبيل الودي

- شحوب
- التعرق
- تسرع القلب

علامات التفعيل المبهمي (الحائري)

- إقياء
- بطء القلب

علامات تدهور وظيفة العضلة القلبية

- انخفاض ضغط الدم ، شح البول ، برودة الأطراف
- ضيق ضغط النبض
- ارتفاع ضغط الوريد الوداجي
- سماع الصوت القلبي الثالث
- خفوت الصوت القلبي الأول
- دفعة قمة منتشرة (صدمة قمة)
- خراخر رئوية

اختلاطات الحمى منخفضة الدرجة

- قلس الدسام التاجي
- التهاب التامور

16.50 اللانظميات الشائعة في المتلازمة الإكليلية الحادة

- الرجفان البطيني
- تسرع القلب البطيني
- نَظْمٌ بُطينِيٌّ ذاتِيٌّ مُعَجّل
- الضربات البطينية الهاجرة
- الرجفان الأذيني
- تسرع قلب أذيني
- بطء القلب الجيبي (خاصة بعد الاحتشاء السفلي)
- الإحصار الأذيني البطيني

اللانظميات (اضطرابات النظم القلبي) Arrhythmias

تُعد اللانظميات القلبية شائعة لدى المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة (الإطار 16.50) ولكنها غالباً ما تكون عابرةً وليس لها تأثير يذكر على الحالة الديناميكية الدموية أو على الإنذار. يمكن التقليل من مخاطر اللانظميات القلبية عن طريق تسكين الآلام بشكل كافٍ والراحة في الفراش وتصحيح نقص بوتاسيوم الدم. يحدث الرجفان البطيني (VF) عند 5–10% من المرضى الذين يصلون إلى المستشفى، ويُعتقد أنه السبب الرئيسي للوفاة بين أولئك الذين يموتون قبل تلقي الرعاية الطبية. تعمل إزالة الرجفان الفورية على استعادة النظم الجيبي وذلك يُعد منقذاً للحياة. إن إنذار المرضى الذين يعانون من الرجفان البطيني الباكر (خلال الـ 48 ساعة الأولى) والذين تم إنعاشهم بنجاح وسرعة هو مماثل لإنذار مرضى الاحتشاء الحاد الذين لم يصابوا بالرجفان البطيني. قد يكون وجود اللانظميات القلبية البطينية أثناء مرحلة النقاهة phase convalescent التابعة للمتلازمة الإكليلية الحادة علامةً على تدهور وظيفة البطين وقد يُنذر ذلك بالموت المفاجئ. قد يستفيد المرضى المختارون من اختبارات الفيزيولوجيا الكهربية electrophysiological testing والعلاج النوعي المضاد لاضطراب النظم (بما في ذلك أجهزة إزالة الرجفان). إن الرجفان الأذيني اضطراب شائع ومع ذلك فإنه في كثير من الأحيان يكون عابراً، ولا يتطلب عادةً أي علاج إسعافي. وعلى الرغم من ذلك فإنه في حال تسبب في استجابة بطينية سريعة مع انخفاض ضغط الدم أو وهط دوراني، فإن قلب النظم cardioversion الفوري يُعد ضرورياً. في الحالات الأخرى يكون العلاج المنتخب عادةً هو الديجوكسين أو حاصرات بيتا. قد يكون الرجفان الأذيني مظهراً من مظاهر قصور البطين الأيسر الوشيك أو الصريح، وقد يكون العلاج غير فعال إذا لم يتم التعرف على قصور القلب ومعالجته بشكل مناسب. قد يُستطب وضع المريض على المميعات anticoagulation في حال استمر الرجفان الأذيني. قد يحدث بطء القلب ولكنه لا يتطلب علاجاً ما لم يكن هناك انخفاض في ضغط الدم أو تدهور في الديناميكية الدموية، وفي هذه الحالة يمكن إعطاء الأتروبين (0.6–1.2 ملغ وريدياً).

قد يحدث الحصار الأذيني البطيني كاختلاط لاحتشاء العضلة القلبية السفلي، حيث أنه يكون مؤقتاً في العادة ويزول غالباً بعد تطبيق العلاج المعيد للإرواء. في حال كان هناك تدهور سريري بسبب إحصار أذيني بطيني تام أو من الدرجة الثانية، فيجب التفكير في تركيب ناظم خطا مؤقت. يعد الإحصار الأذيني الأذيني البطيني الذي يحدث كاختلاط للاحتشاء الأمامي أكثر خطورة لأنه قد يتطور فجأة إلى حالة لا انقباض، حيث يجب تركيب ناظم خطا وقائي مؤقت لدى هؤلاء المرضى.

الخناق الصدري الناكس Recurrent angina

المرضى الذين يصابون بالخناق الصدري الناكس على الراحة أو على أقل مجهود بعد المتلازمة الإكليلية الحادة معرضون لخطر كبير ويجب التفكير بإجراء تصوير الأوعية الإكليلية coronary angiography العاجل بهدف إعادة إقناء الأوعية الدموية. يجب معالجة المرضى الذين يعانون من ألم مستمر، ومن تبدلات ديناميكية على تخطيط القلب الكهربائي، بمثبطات مستقبلات الغليكوبروتين IIb / IIIa (glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists) الوريدية. المرضى الذين يعانون من آلام معندة أو تغيرات ملحوظة بديناميكية الدم يجب أن يؤخذوا بعين الاعتبار من أجل معاكسة النبضان بالبالون داخل الأبهري intra-aortic balloon counterpulsation وإعادة إقناء الأوعية الإكليلية الإسعافية. يحدث الخناق الصدري التالي للاحتشاء لدى حوالي 50% من المرضى المعالجين بحالات الخثرة thrombolysis. يعاني معظم المرضى من تضيق متبقي في الوعاء المرتبط بمنطقة الاحتشاء، على الرغم من تحلل الخثرة الناجح، وقد يتسبب ذلك في حدوث خناق صدري في حال بقي هناك نسيج عضلة قلبية عيوش ضمن المنطقة التي يغذيها ذلك الوعاء. لهذا السبب ينبغي التفكير في تصوير الأوعية الإكليلية الباكر (خلال 6–24 ساعة) لدى جميع المرضى الذين تلقوا العلاج الفعال الحال للخثرة بهدف إعادة إقناء الأوعية الإكليلية.

القصور القلبي الحاد Acute heart failure

يعكس قصور القلب الحاد عادةً أذية واسعة بالعضلة القلبية ويشير لسوء الإنذار. من المرجح أن تحدث جميع اختلاطات احتشاء العضلة القلبية الأخرى عند وجود قصور حاد في القلب.

التهاب التامور Pericarditis

يحدث هذا المرض فقط بشكل تالٍ لاحتشاء العضلة القلبية حيث أنه شائع بشكل خاص في اليومين الثاني والثالث بعد حدوث الاحتشاء. قد يدرك المريض أن ألماً مختلفاً قد نشأ، على الرغم من أنه في ذات الموقع، وموضع positional إلا أنه يميل إلى أن يكون أسوأ أو موجوداً أحياناً فقط أثناء الشهيق. قد يكون الاحتكاك التاموري pericardial rub مسموعاً. يتطلب هذا الألم استخدام المسكنات الأفيونية. قد تزيد مضادات الالتهاب غير الستيرويدية (**NSAIDs**) والستيروئيدية من خطر تشكل أمهات الدم **saneurysm** وحدوث تمزق بالعضلة القلبية وذلك خلال فترة التعافي المبكرة مما يستدعي تجنبها.

متلازمة دريسلر Dressler’s syndrome

تتميز هذه المتلازمة بالحمى المستمرة والتهاب التامور وذات الجنب **pleurisy**، وربما تكون ناجمة عن سبب مناعي ذاتي. تميل الأعراض إلى الحدوث بعد أسابيع قليلة أو حتى أشهر من احتشاء العضلة القلبية، وغالباً ما تهدأ بعد بضعة أيام. إذا كانت الأعراض مديدة أو شديدة، فقد تكون هناك حاجة للعلاج بجرعة عالية من الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو حتى الستيروئيدات القشرية.

تمزق العضلات الحليمية Papillary muscle rupture

يتظاهر هذا عادةً بالوذمة الرئوية الحادة والصدمة بسبب الظهور المفاجئ لقلس الصمام التاجي الحاد severe mitral regurgitation. عادةً ما يكشف الفحص سماع نفخة انقباضية شاملة pansystolic murmur بالإضافة للصوت القلبي الثالث، لكن النفخة قد تكون هادئة أو غائبة لدى المرضى الذين يعانون من قلس تاجي شديد. يتم تأكيد التشخيص عن طريق تخطيط صدى القلب

echocardiography، وقد يكون استبدال الصمام الإسعافي ضرورياً في بعض الأحيان. تعتبر الدرجات الأقل من القلس التاجي الناجمة عن ضعف العضلات الحليمي شائعة وقد تكون عابرة.

تمزق الحجاب بين البطينين Ventricular septum rupture

يتظاهر هذا عادةً بتدهور مفاجئ في الديناميكية الدموية مصحوباً بنفخة عالية جديدة شاملة للانقباض تنتشر إلى الحافة القصية اليمنى، والتي قد يكون من الصعب تمييزها عن القلس التاجي الحاد. يؤدي تمزق الحجاب بين البطينين إلى تحويلة (شنت) من اليسار إلى اليمين left-to-right shunting عبر الفتحة ضمن الحجاب البطيني، وهذا الشنت يميل إلى التسبب في قصور قلب أيمن حاد أكثر من إصابتهم الوذمة الرئوية. سيؤكد تخطيط صدى القلب الدوبلري Doppler echocardiography وقسطرة القلب الأيمن التشخيص. يتم العلاج عن طريق الإصلاح الجراحي الطارئ. بدون هذا فإن هذه الحالة عادةً ما تكون مميتة.

تمزق البطين Ventricular septum rupture

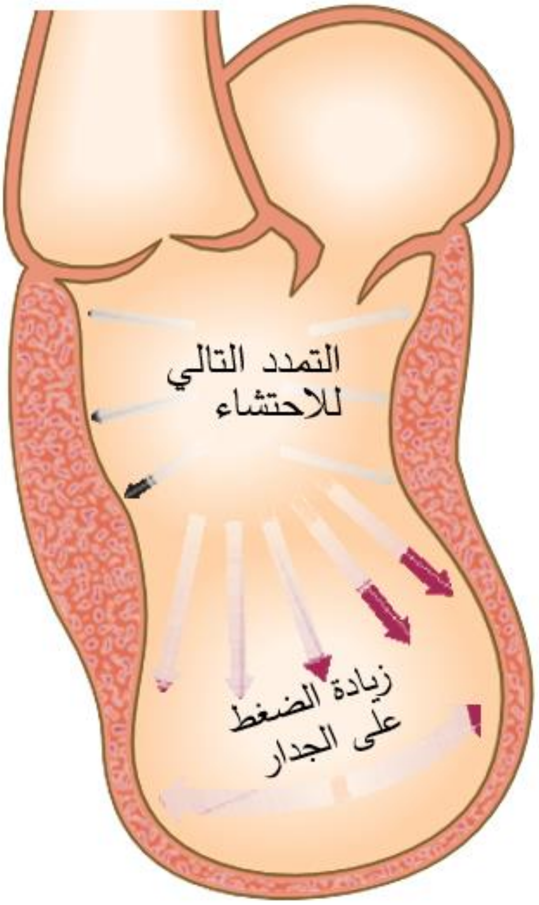
قد يؤدي تمزق البطين إلى حدوث السطام القلبي وذلك عادة ما يكون مميتًا، رغم أنه من الممكن أحياناً دعم مريض يعاني من تمزق جزئي إلى حين أن يجرى له عمل جراحي إسعافي.

الانصمام Embolism

غالباً ما تتشكل الخثرة على السطح الشغافي لعضلة القلب محتشية منذ وقت قريب. يمكن أن تؤدي هذه الخثرة لانصمام جهازي وقد تسبب أحياناً سكتة دماغية أو إقفاراً بالأطراف **ischaemic limb**. قد يحدث خثار وريدي وانصمام رئوي ولكنهما أصبحا أقل شيوعاً مع استخدام مضادات التخثر الوقائية وتحريك المريض الباكر.

عود التشكل البطيني Ventricular remodelling

يعد هذا أحد الاختلاطات المحتملة للاحتشاء العضلة القلبية الحاد الشامل للجدار **acute transmural MI** كنتيجة لترقق وتمدد الشدفة المصابة بالاحتشاء. هذا يؤدي إلى زيادة الجهد المطبق على الجدار مع توسع وتضخم مترقيين يصيبان الجزء المتبقي من البطين (عود التشكل البطيني، الشكل 16.64).



الشكل 16.64 التمدد التالي للاحتشاء وعود التشكل البطيني. يسبب الاحتشاء الشامل للجدار ترقق وتمدد (الشدفة المحتشية) الأمر الذي يؤدي لزيادة الضغط على الجدار مع توسع وتضخم مترقيين يشملان بقية الجدار (عودة تشكل البطين).

حالما يتوسع البطين فإنه يصبح أقل فعالية وبالتالي قد يتطور لقصور في القلب. يحدث التوسع المرافق للاحتشاء على مدى بضعة أيام وأسابيع، لكن عود تشكل البطين قد يستغرق سنوات. مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ومضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية (مضادات الألدوستيرون) mineralocorticoid receptor antagonist تقلل من نسبة

حدوث عود تشكل البطين المتأخر ويمكن أن تمنع ظهور قصور القلب (ص 465).

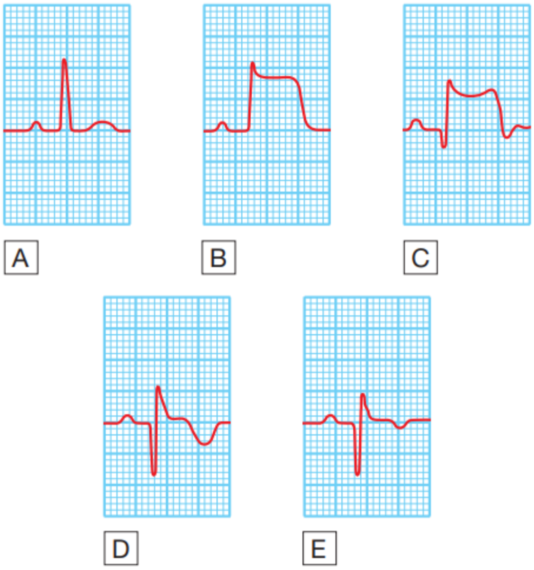
أم الدم البطينية Ventricular aneurysm

تتطور أم الدم البطينية لدى حوالي 10% من المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية، وهي شائعة بشكل خاص عند استمرار انسداد الوعاء المرتبط بالاحتشاء. يعد قصور القلب واللانظميات البطينية ventricular arrhythmias والخثرة الجدارية mural thrombus والانصمام الجهازي systemic embolism من الاختلاطات المعروفة لأمهات الدم. كما وتشمل الخصائص الأخرى الدفقة التناقضية paradoxical impulse على جدار الصدر وارتفاع القطعة ST المستمر على تخطيط القلب الكهربائي، وأحياناً نتوء بارز ضمن الظل القلبي على صورة الصدر البسيطة. تخطيط صدى القلب مشخص لهذه الحالة عادة. يحمل الاستئصال الجراحي لأمهات الدم المتواجدة في البطين الأيسر معدلات مرتفعة للمراضة والوفيات، ولكنه يكون ضرورياً في بعض الأحيان.

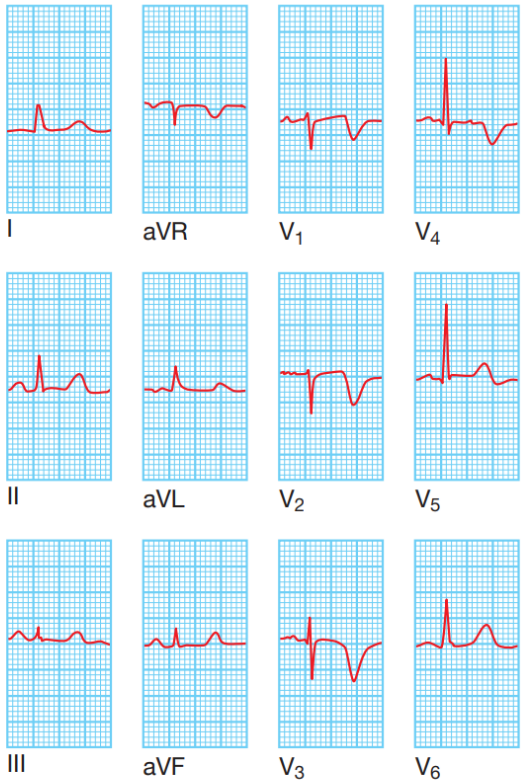
الاستقصاءات Investigations

تخطيط القلب الكهربائي Electrocardiogram

يعد تخطيط القلب القياسي المكون من 12 اتجاه أساسياً لتأكيد التشخيص ولكن قد يكون من الصعب تفسيره في حال وجود حصار غصن أو احتشاء عضلي سابق. قد يكون تخطيط القلب البدئي طبيعياً أو غير مشخص في ثلث الحالات. تعد عمليات تخطيط كهربية القلب المتكررة مهمة خاصةً عندما يكون التشخيص غير مؤكد أو بحال كانت الأعراض متكررة أو مستمرة لدى المريض. عادةً ما يكون تزحل القطعة ST هو أول تغيير على ECG. في حالة الانسداد الداني للشريان الإكليلي الرئيسي نشاهد تزحل القطعة ST للأعلى (أو حصار غصن جديد) كعلامة أولية، مع تناقص لاحق في قياس الموجة R، وفي حالة الاحتشاء عبر العضلي transmural (كامل السماكة full-thickness) كما تتطور الموجة Q بشكل تالٍ. لاحقاً تنقلب الموجة T بسبب تغير في عود الاستقطاب البطيني؛ يستمر هذا التغيير حتى لما بعد عودة القطعة ST إلى الحالة الطبيعية. إن تسلسل هذه المظاهر (الشكل 16.65) موثوق بدرجة كافية لاستنتاج العمر التقريبي للاحتشاء. في المتلازمة الإكليلية الحادة غير المترافقة مع ارتفاع القطعة ST non-ST segment elevation acute coronary syndrome، يكون هناك انسداد جزئي لوعاء كبير أو انسداد كامل لوعاء صغير، فينتج عن ذلك خناق صدري غير مستقر أو احتشاء عضلة قلبية جزئي السماكة (تحت الشغاف subendocardial).

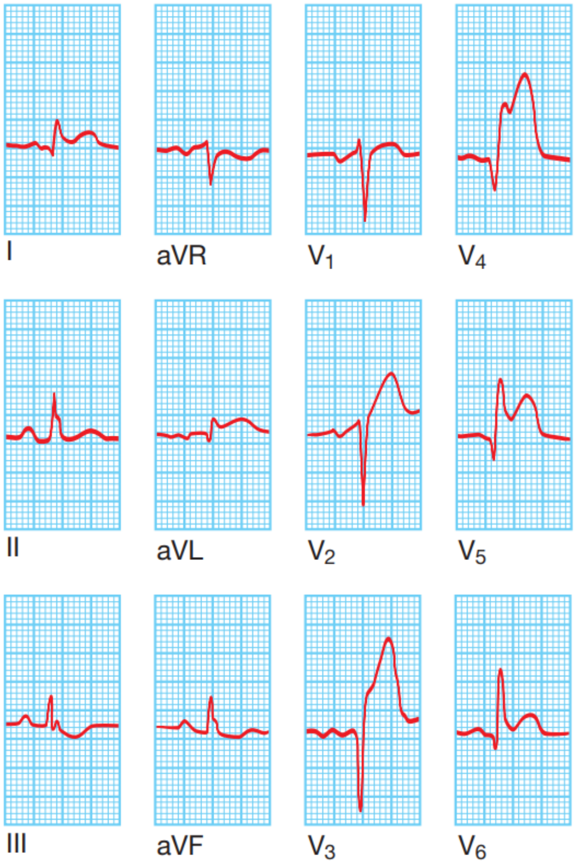


الشكل 16.65 التسلسل النموذجي لتطور التبدلات التخطيطية خلال احتشاء العضلة القلبية الشامل لكامل الجدار. **A**- مركب تخطيطي طبيعي. **B**- ارتفاع ST بشكل حاد (الحدوث الحالي للأذية the current of injury). C- تخامد تدريجي للموجة R مع تطور الموجة Q وزوال ارتفاع القطعة ST وانقلاب الجزء النهائي من الموجة T. **D**- موجة Q عميقة وانقلاب الموجة T. **E**- نموذج احتشاء قديم حيث تميل الموجة Q للبقاء ولكن تغدو تبدلات الموجة T أقل وضوحاً. إن تسلسل هذه التطورات متغير بشكل كبير ولكن عموماً تظهر المرحلة B خلال دقائق والمرحلة C خلال ساعات والمرحلة D خلال أيام والمرحلة E بعد عدة أسابيع أو أشهر. يجب مقارنة هذا التمثيل التخطيطي مع تخاطيط القلب الحقيقية ذات 12 اتجاه المعروضة في **الأشكال 16.66-16.68**.



الشكل 16.66 احتشاء حديث أمامي (تحت الشغاف) بدون تزحل ST للأعلى. يلاحظ وجود انقلاب عميق ومتناظر في الموجات T مع تناقص في ارتفاع الموجة R في الاتجاهات V_1 و V_2 و V_3 و V_4.

يرتبط هذا عادة مع تزحل القطعة ST للأسفل وتبدلات بالموجة T. في حالة وجود احتشاء، قد يكون هذا مصحوباً بفقدان بعض الموجات R مرافق لغياب موجات Q (الشكل 16.66). من الأفضل رؤية تبدلات تخطيط القلب الكهربائي على المساري التي "تواجه face" منطقة نقص التروية أو المنطقة المصابة بالاحتشاء. في حال كان هنالك احتشاء أمامي حاجزي anteroseptal infarction فإننا نجد شذوذات على واحد أو أكثر من الاتجاهات من V_1 إلى V_4، بينما ينتج عن الاحتشاء الأمامي الوحشي anterolateral infarction تبدلات على الاتجاهات الصدرية من V_4 إلى V_6 بالإضافة لاتجاهات الأطراف aVL و I.



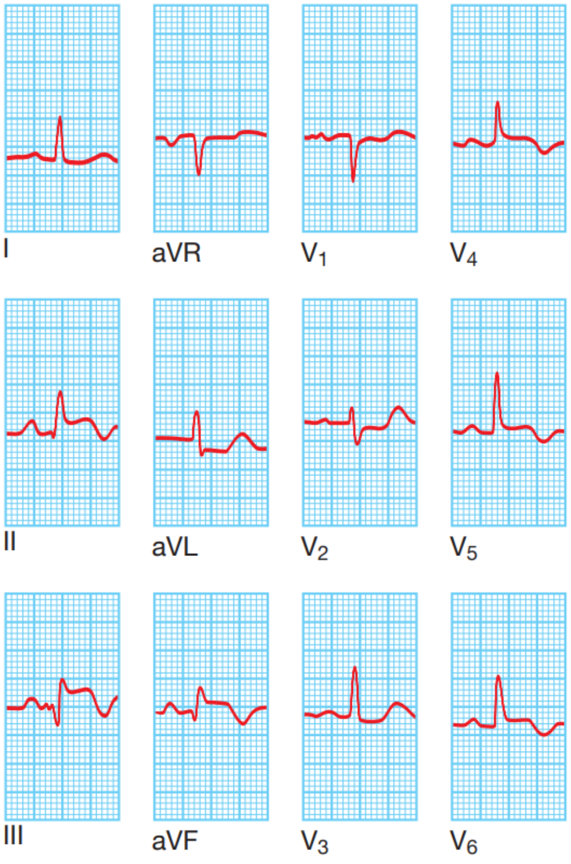
الشكل 16.67 احتشاء عضلة قلبية أمامي حاد شامل للجدار، سجل هذا التخطيط لمريض أُصيب بألم صدري شديد منذ حوالي 6 ساعات. يلاحظ ارتفاع ST في الاتجاهات I و aVL و V_2 و V_3 و V_4 و V_5 و V_6 وتوجد موجات Q في V_3 و V_4 و V5. يُسمَى الاحتشاء الأمامي الذي تظهر فيه أكثر التبدلات التخطيطية وضوحاً في الاتجاهات V_2 وV_3 وV_4 أحياناً بالاحتشاء الأمامي الحاجزي 'anteroseptal'، بالمقابل فإن الاحتشاء الأمامي الجانبي 'anterolateral' تظهر تبدلاته التخطيطية بشكل أوضح على الاتجاهات V_4 وV_5 وV_6.

ويظهر الاحتشاء السفلي Inferior infarction بشكل أفضل على المساري II و III و aVF، بينما في نفس الوقت قد تظهر المساري I و aVL واتجاهات الصدر الأمامية تبدلات معاكسة (تبدلات المرآة) 'reciprocal' تتمثل تزحل القطعة ST للأسفل (الشكلان 16.67 و 16.68). لا يسبب احتشاء الجدار الخلفي للبطين الأيسر ظهور ارتفاع ST أو موجات Q على الاتجاهات المعيارية، ولكن يمكن تشخيصه من خلال وجود تبدلات معاكسة (تزحل ST للأسفل وموجة R الطويلة (العالية) الارتفاع) على الاتجاهات V_1- V_4). تشمل بعض حالات

الاحتشاء (لاسيما السفلية) البطين الأيمن. يمكن تشخيص ذلك بإجراء تخطيط بمساري إضافية توضع على الساحة البَرْكِية اليمنى right precordium.

الواسمات الحيوية القلبية Cardiac biomarkers

يجب أخذ قياسات متعاقبة لتروبونين المصل. لا يوجد ارتفاع ملحوظ للتروبونين في حالة الخناق الصدري غير المستقرة لذلك يتم التشخيص بناءً على القصة السريرية وتبدلات تخطيط القلب الكهربائي. في المقابل فإن احتشاء العضلة القلبية (MI) يتسبب في ارتفاع تركيزات التروبونين T وI في البلازما بالإضافة لأنزيمات عضلة القلب الأخرى (الشكل 16.69 وانظر الإطار 16.47).

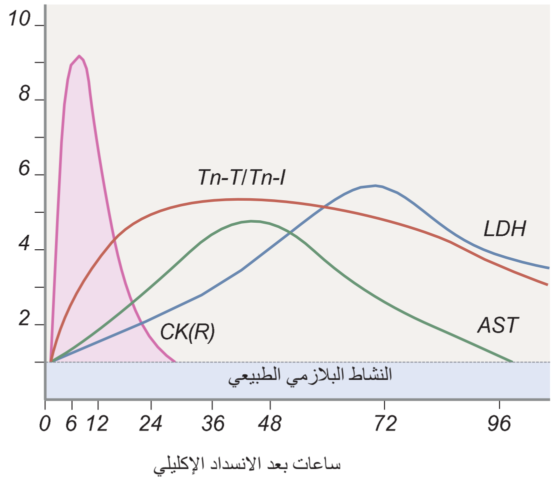


الشكل 16.68 احتشاء عضلة قلبية سفلي جانبي حاد شامل للجدار. سُجل هذا التخطيط لمريض أُصيب بألم صدري شديد منذ حوالي 4 ساعات. يلاحظ ارتفاع ST في الاتجاهات السفلية II و III و aVF والجانبية V_4 و V_5 و V_6. كذلك يلاحظ تزحل القطعة ST للأسفل (معاكس 'reciprocal') في الاتجاهات aVL و V_2.

تبدأ مستويات التروبونين T و I بالازدياد في غضون 3–6 ساعات، وتبلغ ذروتها بعد حوالي 36 ساعة وتظل مرتفعة لمدة تصل إلى أسبوعين. قد يكشف تعداد الدم الكامل عن وجود كثرة كريات بيضاء leukocytosis، والتي تصل إلى ذروتها في اليوم الأول. كما تكون سرعة التثفل (ESR) والبروتين التفاعلي c (CRP) مرتفعان أيضاً. يجب قياس مستويات الشحوم في غضون 24 ساعة من بدء التظاهرات السريرية لأنه غالباً ما يكون هنالك انخفاض عابر في الكوليسترول خلال الأشهر الثلاثة التالية للاحتشاء.

التصوير الشعاعي Radiography

يجب إجراء صورة صدر بسيطة لأنها قد تظهر وذمة رئوية غير واضحة خلال الفحص السريري (انظر الشكل 16.27). غالباً ما يكون حجم القلب طبيعياً ولكن قد يكون هناك تضخم بظل القلب cardiomegaly بسبب وجود أذية عضلة قلبية سابقة.



الشكل 16.69 مخطط تبدلات تراكيز الواسمات الحيوية القلبية في البلازما بعد احتشاء العضلة القلبية. في البداية يرتفع تركيز الكرياتين كيناز (CK) و التروبونين T (Tn-T) والتروبونين I (Tn-I) بعدها يرتفع تركيز ناقلة أمين الأسبارتات (AST) ثم تليها مستويات نازعة هيدروجين اللاكتات (الهيدروكسي بوتيرات) LDH. يحدث عند المرضى المعالجين بعامل ما لإعادة الإرواء ارتفاع سريع في تركيز

الكرياتين كيناز (CK(R) المنحنى) نتيجة تأثير الشطف Effect Washout.

تصوير صدى القلب Echocardiography

يتم إجراء هذا الاستقصاء عادةً قبل تخريج المريض من المشفى، وهو تقنية مفيدة في تقييم وظيفة البطينات وفي كشف الاختلاطات المهمة مثل الخثار الجداري وتمزق العضلة القلبية وعيوب الحجاب البطيني والقصور (القلس) التاجي والانصباب التاموري.

تصوير الأوعية الإكليلية Coronary angiography

يجب النظر في تصوير الشرايين الإكليلية في إطار إعادة إقناء الأوعية الدموية revascularisation لدى جميع المرضى المعرضين لخطر متوسط أو مرتفع لتكرار الاحتشاء، ويتضمن ذلك المرضى الذي يفشل العلاج الدوائي بتحقيق استقرار لحالتهم، والذين يعانون من تبدلات واسعة في تخطيط القلب الكهربائي، والذين لديهم ارتفاع بتروبونين المصل بالإضافة للمصابين بخناق صدري مستقر شديد موجود مسبقاً (الشكل 16.70). وغالباً ما يعكس ذلك مرضاً قابلاً للتدبير من خلال PCI أو CABG العاجل (انظر أدناه)..

التدبير Management

يجب إدخال جميع المرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بالمتلازمة الإكليلية الحادة إلى المستشفى بأقصى سرعة ممكنة، نظراً لوجود خطر كبير للوفاة أو حدوث إقفار متكرر بالعضلة القلبية خلال المرحلة المبكرة غير المستقرة. يمكن أن يقلل العلاج الدوائي المناسب من حدوث هذه الاختلاطات بنسبة 60% على الأقل. يتم استعراض العناصر الرئيسية للتدبير الفوري داخل المستشفى في الشكل 16.70. في الحالة المثالية يجب تدبير المرضى في وحدة قلب متخصصة dedicated cardiac unit، حيث تتوفر الخبرة اللازمة بالإضافة لمعدات المراقبة والإنعاش المناسبة. يجب إجراء تحليل لعوامل الخطر السريرية باستخدام أدوات مثل مقياس GRACE (انظر الشكل 16.62) وذلك لتحديد المرضى الذين يجب اختيارهم للعلاج المكثف، وعلى وجه التحديد تصوير الأوعية الإكليلية الباكر للمرضى داخل المشفى inpatient (تختلف العتبات ولكن تشير الدرجة 140 أو أكثر لوجوب التدخل المبكر).

إذا لم تكن هناك أيّة اختلاطات وأظهر تحليل عوامل الخطر أن تصوير الأوعية الدموية غير مطلوب، يمكن للمريض أن يبدأ بالتحرك بدءاً من اليوم الثاني، كما ويمكن تخريجه من المستشفى بعد 2–3 أيام.

16.51 التدبير المتأخر لاحتشاء العضلة القلبية

تقييم الخطورة والحاجة لاستقصاءات إضافية (اقرأ النص)

تعديل نمط الحياة

- الحمية (ضبط الوزن وخفض مستويات الشحوم "حمية البحر الأبيض المتوسط")
- إيقاف التدخين
- التمارين المنتظمة

الوقاية الثانوية الدوائية

- العلاج المضاد للصفيحات (أسبرين و/ أو كلوبيدوغريل)
- حاصرات بيتا
- مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ACE، وحاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARB
- الستاتينات
- علاج إضافي لضبط الداء السكري وارتفاع ضغط الدم
- مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية

أجهزة إعادة التأهيل

مزيل الرجفان القلبي القابل للزراعة (المرضى المعرضون لخطورة عالية)

(ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker)

يجب أن يخضع المرضى ذوي الخطورة المنخفضة غير المصابين بخناق الصدري عفوي لاختبار تحمل الجهد بعد حوالي 4 أسابيع من حدوث المتلازمة الإكليلية الحادة. حيث سيساعد هذا الإجراء في تحديد الأفراد الذين يعانون من إقفار بعضلة القلب المتبقية بالإضافة للذين يحتاجون إلى مزيد من الاستقصاءات، وقد يساعد في تعزيز ثقة بقية المرضى. تتم مناقشة تدبير الحدثية الحادة أدناه وتم تلخيص مبادئ التدبير طويل الأمد في الإطار 16.51.

التسكين Analgesia

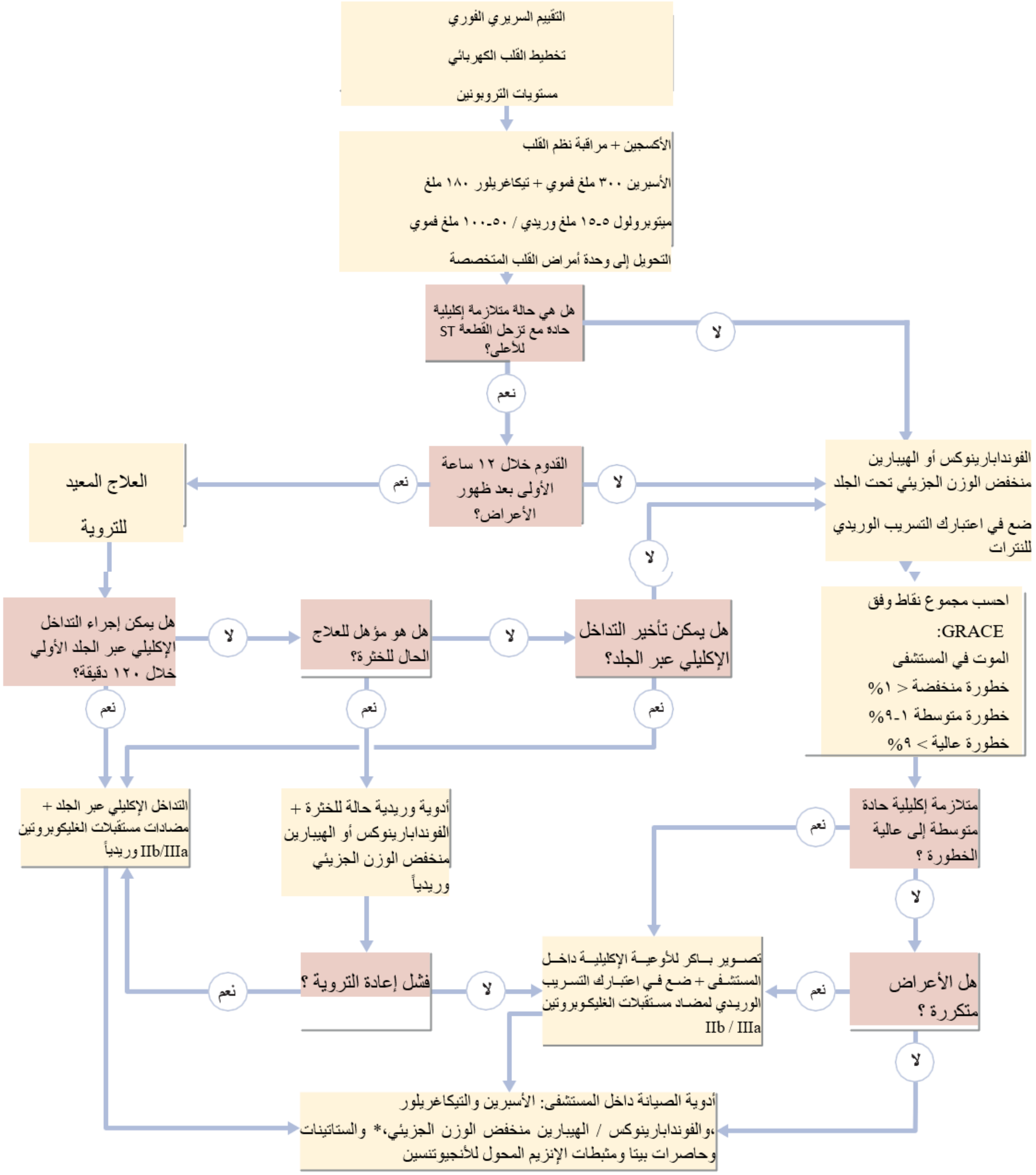
إن التسكين الكافي أمر جوهري ليس فقط لتخليص المريض من الألم distress، بل لأنه ينقص الحث الودي، كما ويخفض المقاومة الوعائية والضغط الشرياني، بالإضافة لأنه ينقص حجم الاحتشاء والأهبة لتطوير لانظميات بطينية. يجب إعطاء أفيونات وريدية (البدء بسلفات المورفين بجرعة 5–10 ملغ أو ديامورفين بجرعة 2.5–5 ملغ) ومضادات إقياء (البدء بالميتوكلوبراميد 10 ملغ) عبر قثطرة وريدية ويتم تعديل الجرعات بإعطاء دفعات صغيرة متعاقبة الازدياد حتى الوصول لجرعة يرتاح المريض عليها. يجب تجنب الحقن العضلي لأن تأثير الأدوية السريري سيتأخر عندئذٍ نتيجة نقص معدل إرواء العضلات الهيكلية ولأنه قد يتشكل ورم دموي مؤلم بعد العلاج بحالات الخثرة thrombolytic وموانع التخثر.

العلاج بإعادة الإرواء Reperfusion therapy

تُستطب إعادة الإرواء الفورية باستخدام التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI (انظر الشكل 16.60) عندما يُظهر تخطيط القلب الكهربائي حصار غصن حديث أو تزحل مميز للقطعة ST للأعلى في اتجاهين متجاورين بمقدار 1 مم أو أكثر على اتجاهات الأطراف، أو 2 مم أو أكثر على الاتجاهات الصدرية. لقد أحدث هذا الإجراء ثورة في الإنذار بالنسبة لهؤلاء المرضى وهو العلاج المفضل لأولئك الذين يأتون طلباً للعلاج خلال 12 ساعة الأولى من بدء ظهور الأعراض (الشكل 16.70). في حال عدم إمكانية إجراء PCI في غضون 120 دقيقة لأي سبب من الأسباب مع وجود مضاد استطباب للعلاج الحال للخثرات، فيجب إجراء العملية في أسرع وقت ممكن عملياً. يجب أخذ PCI بالاعتبار لدى جميع المرضى خلال الـ 24 ساعة الأولى، حتى في حال حدوث إعادة الإرواء التلقائية أو العلاج بحالات الخثرة. يتم استعادة سالكية الشريان الإكليلي في أكثر من 95% من المرضى الذين يخضعون لعملية التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI. يحافظ هذا الإجراء على وظيفة البطين الأيسر مع انخفاض ملحوظ في معدل الترقي إلى قصور القلب، ويقلل معدلات نكس احتشاء العضلة القلبية لأكثر من النصف ويحسن معدل الوفيات بشكل كبير مع زيادة نسبة البقيا لأكثر من 95% لمدة عام واحد في التجارب السريرية. يرتبط العلاج الناجح أيضاً بالتسكين السريع الآلام، وإيجاد حل لارتفاع القطعة ST الحاد وعدم انتظام ضربات القلب العابر. يستفيد المرضى المختارون من ذوي الخطورة المتوسطة إلى العالية من تصوير الأوعية الإكليلية داخل المستشفى وإعادة إقناء الأوعية الإكليلية، لكن ليس هنالك حاجة لأن يتم ذلك خلال أول 12 ساعة ما لم تكن هناك تظاهرات عالية الخطورة كالألم الصدر المستمر أو تبدلات بتخطيط القلب الكهربائي. لا يمنح العلاج المعيد للتروية باستخدام التداخل الإكليلي عبر الجلد أي فائدة مباشرة فيما يخص الوفاة لدى المرضى المصابين بالمتلازمة الإكليلية الحادة بدون ارتفاع في القطعة ST.

العلاج الحال للخثرة Thrombolytic therapy

يُستطب إعطاء العلاج الحال للخثرة في حال عدم القدرة على إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد PCI الأولي في الوقت المناسب (انظر الشكل 16.70). على الرغم من أن فائدتها فيما يخص البقيا ليست جيدة مثل ()PCI الأولي، إلا أن معدل الوفيات يقلّ باستخدامه كما ويتم الحفاظ على هذا لمدة 10 سنوات على الأقل. وتكون فائدة العلاج الحالة للخثرة أكبر لدى المرضى الذين يتلقون العلاج خلال الـ 12 ساعة الأولى وخاصة أول ساعتين. تُعد العوامل الحالة للتخثر الحديثة، مثل tenecteplase (TNK) و reteplase (rPA)، نظائر للعامل المنشط للبلازمينوجين الموجود في الأنسجة البشرية ويمكن إعطاؤها كدفعة سريعة في الوريد، تساعد في العلاج الفوري في قسم الطوارئ أو في مكان ما قبل الوصول للمستشفى. يتمثل الخطر الرئيسي للعلاج الحال للخثرة في النزيف. يسبب النزف الدماغي Cerebral haemorrhage 4 حالات سكتة دماغية إضافية لكل 1000 مريض تم علاجهم، وتتراوح نسبة حدوث حالات نزيف كبرى أخرى بين 0.5% و 1%. ووفقاً لذلك يجب إيقاف العلاج في حال كان هناك خطر كبير من حدوث نزيف خطير (الإطار 16.52). قد يفشل العلاج الحالة للخثرة في تحقيق ضخ للدم في الشرايين الإكليلية لبعض المرضى أو أنه قد يُعد مضاد استطباب لبعضٍ منهم (الشكل 16.70). يمكن بعد ذلك أن نأخذ PCI الإسعافي بعين الاعتبار لاسيما عندما يكون هناك دليل على الصدمة القلبية. حتى في حالة نجاح العلاج الحال للخثرة في إعادة الإرواء، يجب النظر في إجراء PCI خلال 24 ساعة لمنع نكس الاحتشاء وتحسين الإنذار.


التقييم السريري الفوري
تخطيط القلب الكهربائي
مستويات التروبونين
الأكسجين + مراقبة نظم القلب
الأسبرين ٣٠٠ ملغ فموي + تيكاغريلور ١٨٠ ملغ
ميتوبرولول ٥-١٥ ملغ وريدي / ٥٠-١٠٠ ملغ فموي
التحويل إلى وحدة أمراض القلب المتخصصة
هل هي حالة متلازمة إكليلية حادة مع تزحل القطعة ST للأعلى؟
لا
نعم
القدوم خلال ١٢ ساعة الأولى بعد ظهور الأعراض؟
نعم
لا
العلاج المعيد للتروية
الفونداباربنوكس أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد
ضع في اعتبارك التسريب الوريدي للنترات
لا
احسب مجموع نقاط وفق GRACE:
الموت في المستشفى
خطورة منخفضة < ١%
خطورة متوسطة ١-٩%
خطورة عالية > ٩%
هل يمكن إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد الأولي خلال ١٢٠ دقيقة؟
لا
هل هو مؤهل للعلاج الحال للخثرة؟
لا
هل يمكن تأخير التداخل الإكليلي عبر الجلد؟
نعم
نعم
نعم
التداخل الإكليلي عبر الجلد + مضادات مستقبلات الغليكوبروتين IIb/IIIa وريدياً
أدوية وريدية حالة للخثرة + الفونداباربنوكس أو الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي وريدياً
متلازمة إكليلية حادة متوسطة إلى عالية الخطورة ؟
نعم
لا
فشل إعادة التروية ؟
نعم
لا
تصوير باكر للأوعية الإكليلية داخل المستشفى + ضع في اعتبارك التسريب الوريدي لمضاد مستقبلات الغليكوبروتين IIb / IIIa
نعم
هل الأعراض متكررة ؟
لا
أدوية الصيانة داخل المستشفى: الأسبرين والتيكاغريلور والفونداباربنوكس / الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي،* والستاتينات وحاصرات بيتا ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين

الشكل 16.70 **ملخص علاج المتلازمة الإكليلية الحادة (ACS).** * يعد إجراء التداخل الإكليلي عبر الجلد غير مطلوب بهذه المرحلة. (ACE = الإنزيم القالب للأنجيوتنسين ، ECG = تخطيط القلب الكهربائي، GB=غليكوبروتين ، IV = حقن وريدي، LMW منخفض الوزن الجزيئي، PCI = تداخل إكليلي عبر الجلد، PO = فموي، SC = تحت الجلد). المصدر: Adapted from SIGN 93, Feb 2007, and updated in SIGN 148, April 2016.

للحصول على تفاصيل حول مقياس GRACE، انظر **الشكل 16.62**.

العلاج المانع للتخثر Antithrombotic therapy

يحسن تناول الأسبرين الفموي بجرعة 75–325 ملغ يومياً البقيا ويقلل المخاطر النسبية للوفاة بنسبة 25%. يجب إعطاء القرص الدوائي الأول (300 ملغ) عن طريق الفم خلال الـ 12 ساعة الأولى ويجب أن يستمر العلاج إلى أجل غير مسمى إذا لم تكن هناك آثار جانبية. يجب إعطاء مضادات مستقبلات P2Y12 (P2Y12 receptor antagonist) بالاشتراك مع الأسبرين لمدة تصل إلى 12 شهراً. إن الأدلة تشير بقوة لفعالية التيكروغيلر ticagrelor (180 ملغ، تليها 90 ملغ مرتين يومياً) ولكن يمكن استخدام البراسوغريل prasugrel (60 ملغ، تليها 10 ملغ يومياً) كبديل. في حال عدم تحمل المريض للأسبرين فإن الكلوبيدوغريل clopidogrel يُعد بديلاً مناسباً (300 ملغ، يتبعها 75 ملغ يومياً). تحصر مضادات مستقبلات البروتين السكري النمط IIb / IIIa (Glycoprotein IIb/IIIa)، مثل tirofiban و abciximab، السبيل المشترك النهائي لتكدس الصفيحات الدموية platelet aggregation وهي مثبطات قوية لتكوين الخثرة الغنية بالصفائح الدموية. وهي ذات فائدة خاصة لدى المرضى ذوي الاختطار العالي الذين يعانون من متلازمات إكليلية حادة الذين خضعوا لـ PCI، وخاصة أولئك الذين يعانون من عبء burden خثري عالٍ على التصوير الوعائي أو الذين تلقوا سابقاً علاجاً ناقصاً بمضادات الصفيحات. يتم إعطاء هذه العوامل بشكل وريدي بالإضافة إلى الأسبرين الفموي ومثبطات P2Y12 مثل كلوبيدوغريل الفموية. يقلل العلاج بمانعات التخثر الدم من خطر حدوث مضاعفات الانصمام الخثاري thromboembolic، ويمنع نكس الاحتشاء في حالة غياب العلاج المعيد التروية أو بعد تفتيت الخثرات الناجح. يمكن تحقيق منع تخثر الدم باستخدام الهيبارين غير المجزأ unfractionated heparin، الهيبارين المجزأ fractioned heparin (منخفض الوزن الجزيئي) أو السكاريد الخماسي مثل فوندابارينوكس fondaparinux تحت الجلد (2.5 ملغ يومياً). تُظهر التجارب السريرية المقارنة Comparative clinical trials أن السكريات الخماسية تمتلك الخصائص الأفضل من حيث الأمان والفعالية ولكن الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي، مثل الإينوكساباراين enoxaparin تحت الجلد (1 ملغ / كغ مرتين يومياً)، يُعد بديلاً معقولاً. يجب أن يستمر العلاج بمانعات تخثر الدم لمدة 8 أيام أو حتى يتم تخريج المريض من المستشفى أو حتى اكتمال عودة التروية عن طريق الأوعية الإكليلية revascularisation. ينبغي النظر في فترة العلاج بالوارفارين إذا كان هناك رجفان أذيني مستمر أو دليل على وجود احتشاء أمامي واسع مع خثار جداري لأن هؤلاء المرضى معرضون لخطر متزايد لإطلاق صمات خثارية الجهازية thromboembolism.

الإطار 16.52 مضادات الاستطباب النسبية للعلاج الحال للخثرة

- نزف داخلي فعال
- سوابق لنزف دماغي أو لنزف تحت العنكبوتية
- ارتفاع توتر شرياني غير مضبوط
- الخضوع لعمل جراحي مؤخراً (خلال شهر واحد)
- رض حديث (يشمل ذلك الإنعاش الراض)
- احتمال كبير للإصابة بالداء القرحي الهضمي الفعال
- الحمل

العلاج المضاد للخناق الصدري Anti-anginal therapy

يعتبر ثلاثي نترات الغليسيريل تحت اللسان (300–500 ميكروغرام) تدبيراً ذو قيمة للإسعافات الأولية للخناق الصدري غير المستقرط أو الاحتشاء المهدد للحياة، وإن النترات الوريدية (غليسيريل ثلاثي نترات 0.6–1.2 ملغ / ساعة أو إيزوسوربيد ثنائي النترات 1–2 ملغ / ساعة) مفيدة في علاج قصور البطين الأيسر وتخفيف الآلام الإقفارية المتكررة أو المستمرة. تعمل حاصرات بيتا الوريدية (أتينولول 5–10 ملغ أو ميتوبرولول 5–15 ملغ على مدى 5 دقائق) على تخفيف الألم وتقليل اللانظميات القلبية كما أنها تقل معدل الوفيات على المدى القصير لدى المرضى الذين قدموا طلباً للعلاج خلال 12 ساعة من بدء الأعراض (الشكل 16.70). ومع ذلك فإنه يجب تجنبها في حالة القصور القلبي (وذمة رئوية) أو انخفاض ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي أقل من 105 ملم زئبقي) أو بطء القلب (معدل ضربات القلب أقل من 65

/دقيقة). يمكن إضافة نيفيديبين أو أملوديبين إلى حاصرات بيتا إذا كان هناك انزعاج مستمر في الصدر ولكن هذه الأدوية قد تسبب تسرع قلبي في حال تم استخدامها بمفردها. يجب استخدام الفيراباميل والديلتيازيم في حال كان هنالك مضاد استطباب لاستخدام حاصرات بيتا. على المدى البعيد فإن العلاج باستخدام حاصرات بيتا الفموية يقلل معدل الوفيات طويلة الأمد بحوالي 25% بين الناجين من احتشاء عضلة القلب الحاد. إن المرضى المصابين بقصور القلب أو الداء الرئوي المُسد المزمن غير عكوس irreversible COPD أو داء الشرايين المحيطية يستمدون منافع وقائية ثانوية مماثلة، إن لم تكن أكبر، لدى العلاج بحاصرات بيتا، ويجب أن يتلقوا جرعة صيانة إلا في حال كان تحملها سيئً. لسوء الحظ فإن أقلية من المرضى لا يتحملون حاصرات بيتا بسبب بطء القلب أو الإحصار الأذيني البطيني، أو انخفاض ضغط الدم أو الربو.

حاصرات جملة الرينين – الأنجيوتنسين Renin – angiotensin blockade

يمكن للعلاج المديد بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors مثل إنالابريل enalapril (10 ملغ مرتين يومياً) أو راميبريل ramipril (2.5–5 ملغ مرتين يومياً) أن يقاوم حدوث عود التشكل البطيني، ويمنع ظهور القصور القلب كما أنه يحسن البقيا، ويقلل من حدوث احتشاء عضلة القلب المتكرر ومن فرصة دخول المستشفى مرة آخرى.

حيث تكون الفوائد أكبر لدى المصابين بقصور قلبي صريح (مُشخص سريرياً أو شعاعياً) ولكنها تمتد لتشمل المرضى الذين يعانون من خلل وظيفي في البطين الأيسر غير عرضي وذوي البطين الأيسر سليم الوظيفة. لذلك يجب أخذها في الاعتبار عند جميع مرضى المتلازمة الإكليلية الحادة. يجب توخي الحذر عند استخدامها لدى المرضى الذين يعانون من نقص في حجم الدم أو انخفاض بضغط الدم لأن تثبيط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين قد يؤدي إلى تفاقم انخفاض ضغط الدم ويضعف التروية الإكليلية. في المرضى الذين لا يتحملون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE، فإن حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين ARBs مثل فالسارتان valsartan (40–160 ملغ مرتين يومياً) أو كانديسارتان candesartan (4–16 ملغ يومياً) تُعد بدائل أفضل من حيث التحمل.

16.53 احتشاء العضلة القلبية لدى المسنين

الصورة السريرية غير النموذجية: غالباً ما يترافق مع القهم أو الوهن أو الضعف أو الهذيان أو الانهيار أكثر منه مع الألم الصدري..

حالة الوفاة: ترتفع بشكل حاد. حيث أن نسبة الوفيات داخل المستشفيات تتجاوز 25% لمن هم فوق 75 عاماً، وهذه النسبة تفوق بحوالي خمس مرات مثيلتها لدى من تقل أعمارهم عن 55 عاماً.

فائدة العلاجات في الحفاظ على الحياة: لا تتأثر بالعمر. لذلك قد تكون الفائدة المطلقة للعلاجات المسندة بالأدلة أفضل لدى كبار السن.

مخاطر العلاج: تزداد مع تقدم العمر (على سبيل المثال؛ زيادة خطر حدوث نزيف داخل المخ بعد العلاج الحال للخثرة) ويرجع ذلك جزئياً إلى زيادة الاعتلالات المرافقة comorbidity.

جودة الأدلة: كان المرضى المسنين، ولاسيما أولئك المصابين باعتلالات مرافقة مهمة، ممثلين تمثيلاً ناقصاً في العديد من التجارب السريرية العشوائية المضبوطة التي ساعدت في إثبات فعالية علاجات احتشاء العضلة القلبية. ولذلك فإنه بالنسبة للمسنين الضعاف تكون الموازنة بين المخاطر والفوائد غير مؤكدة للعديد من العلاجات، مثل المقارنة بين العلاج الحال للخثرة وPCI الأولي.

مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية Mineralocorticoid receptor antagonists

يكتسب المرضى المصابين باحتشاء عضلة قلبية حاد واعتلال وظيفي في البطين الأيسر (الكسر القذفي <35%) وكذلك مرضى الوذمة الرئوية أو الداء السكري منافع إضافية لدى إعطائهم مضادات مستقبلات القشرانيات المعدنية الإضافية (إبليرينون eplerenone 25–50 ملغ يومياً، أو سبيرونولاكتون spironolactone 25–50 ملغ يومياً).

العلاج الخافض للشحوم Lipid-lowering therapy

تم إثبات فوائد خفض نسبة كوليسترول المصل بعد الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة في العديد من التجارب العشوائية واسعة النطاق. يجب أن يتلقى جميع المرضى العلاج بمثبطات إنزيم HMG CoA reductase (الستاتينات) بعد الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة، بغض النظر عن تراكيز الكوليسترول في الدم. المرضى الذين تزيد تراكيز كوليسترول

البروتين الشحمي منخفض الكثافة LDL cholesterol في الدم لديهم عن 3.2 ميلي مول / لتر (حوالي 120 ملغ / دل) يستفيدون من العلاج المكثف، مثل أتورفاستاتين atorvastatin (80 ملغ يومياً). يمكن استخدام عوامل أخرى، مثل إزتيمايب ezetimibe والفيبرات fibrates، وراتنجات مبادلة للصواعد anion exchange resins، ومثبطات 9PCSK القابلة للحقن، في الحالات التي لا يمكن فيها خفض الكوليسترول الكلي أو كوليسترول LDL بشكل كافٍ باستخدام الستاتينات وحدها.

الإقلاع عن التدخين Smoking cessation

يبلغ معدل الوفيات خلال 5 سنوات للمرضى الذين يستمرون في تدخين السجائر في وقت الإصابة بالمتلازمة الإكليلية الحادة ضعف مثيله لأولئك الذين أقلعوا عن التدخين في ذلك الوقت. يُعد الإقلاع عن التدخين أكثر مساهمة فردية يمكن للمريض أن يقدمها لمستقبله أو مستقبلها. يمكن زيادة نجاح عملية الإقلاع عن التدخين بالنصائح الداعمة والعلاج الدوائي

الحمية الغذائية والتمارين الرياضية Diet and exercise

يساهم كلٌ من الحفاظ على وزن مثالي للجسم، وتناول الطعام وفق نظام غذائي على طراز البحر الأبيض المتوسط، وممارسة التمارين الرياضية بانتظام، وتحقيق ضبط جيد لارتفاع ضغط الدم والسكري في تحسين الإنذار على المدى البعيد.

إعادة تأهيل Rehabilitation

تستغرق العضلة المتنخرة الناتجة عن احتشاء العضلة القلبية الحاد 4–6 أسابيع لاستبدالها بنسيج ليفي، لذلك فإنه من المعتاد تقييد الأنشطة البدنية خلال هذه الفترة. في حالة عدم وجود مضاعفات فإنه يمكن للمريض التحرك في اليوم الثاني، والعودة إلى المنزل خلال 2–3 أيام والبدء بزيادة النشاط تدريجياً، وذلك بهدف العودة إلى العمل في غضون 4 أسابيع. قد يستأنف غالبية المرضى القيادة بعد 1–4 أسابيع، على الرغم من أنه في معظم البلدان يحتاج سائقو مركبات الخدمة العامة وناقلات البضائع الثقيلة إلى تقييم خاص قبل العودة إلى العمل. تعتبر المشاكل العاطفية كالإنكار والقلق والاكتئاب شائعة أيضاً ويجب التعامل معها. يعاني بعض المرضى من عجز شديد وحتى دائم نتيجة للتأثيرات النفسية للمتلازمة الإكليلية الحادة بدلاً من الآثار الجسدية، لذلك يستفيدون كلهم من الشرح والاستشارة والطمآنة المدروسة. يعتقد العديد من المرضى خطأً أن الإجهاد كان سبب النوبة القلبية وقد يقيد ذلك نشاطهم بشكل غير سوي. سيحتاج زوج أو شريك المريض أيضاً إلى الدعم العاطفي والمعلومات والمشورة. غالباً ما تكون برامج إعادة التأهيل الرسمية، المستندة إلى بروتوكولات التدريب المتدرج مع مشورة فردية وجماعية، ناجحة جداً، حيث ثبت أنها في بعض الحالات قد تحسن الإنذار على المدى البعيد.

مزيلات الرجفان القابلة للزرع Implantable defibrillators

تفيد مزيلات الرجفان القابل للزرع ICDs في الوقاية من الموت القلبي المفاجئ لدى المرضى الذين يعانون من اعتلال شديد في البطين الأيسر severe left ventricular impairment (الكسر القذفي ≤ 30%) بعد احتشاء العضلة القلبية.

الإنذار Prognosis

يرتبط الإنذار لدى المرضى الذين نجوا من المتلازمة الإكليلية الحادة بمدى إقفار الجزء المتبقي من العضلة القلبية، ودرجة أذية العضلة القلبية، بالإضافة لوجود اللانظميات البطينية. تحدث الوفاة في حوالي ربع حالات احتشاء العضلة القلبية تقريباً خلال بضع دقائق بدون رعاية طبية. تحدث نصف الوفيات خلال الـ 24 ساعة الأولى بعد ظهور الأعراض ويموت حوالي 40% من مجموع المرضى المصابين خلال الشهر الأول. إن إنذار أولئك الذين نجحوا بالوصول أحياءً إلى المستشفى أفضل بكثير، حيث يزيد معدل البقيا لديهم عن 85% لمدة تصل لـ 28 يوماً. يبلغ معدل وفيات المرضى الذين يعانون من الخناق الصدري غير المستقرة حوالي نصف نظيره لدى مرضى احتشاء العضلة القلبية. عادة ما تكون الوفاة المبكرة ناتجة عن اللانظميات القلبية ولا علاقة لسعة احتشاء العضلة القلبية بها. ومع ذلك فإنه يتم تحديد الإنذار المتأخر من خلال سعة أذية العضلة القلبية، والمظاهر غير الملائمة التي تشمل ضعف وظيفة البطين الأيسر والحصار الأذيني البطيني واللانظميات البطينية المستمرة. يكون الإنذار

أسوأ في حالة الاحتشاءات الأمامي منه في الاحتشاءات السفلية. يشير كل من حصار حزمة الأغصان والمستويات المرتفعة للواسمات الحيوية القلبية إلى أذية شديدة في عضلة القلب. كما ترتبط الشيخوخة والاكتئاب والعزلة الاجتماعية بارتفاع معدل الوفيات. يعيش أكثر من 80% ممن نجوا من نوبة حادة لمدة عام إضافي، وحوالي 75% لمدة 5 سنوات، و50% لمدة 10 سنوات، و25% فقط يعيشون لمدة 20 عاماً.

الجراحة غير القلبية للمرضى القلبيين Non-cardiac surgery in patients with heart disease

يمكن أن تؤدي الجراحة غير القلبية وخاصة جراحة الأوعية الدموية الكبيرة أو جراحة البطن أو الصدر، إلى حدوث مضاعفات قلبية خطيرة حول الجراحة، مثل احتشاء العضلة القلبية والوفاة، وذلك لدى المرضى المصابين بأمراض القلب الإكليلية CAD والأشكال الأخرى من أمراض القلب. قد يساعد التقييم القلبي الدقيق قبل الجراحة في الموازنة بين الفوائد والمخاطر على أساس فردي، وتحديد التدابير التي تقلل من مخاطر الجراحة (**الإطار 16.54**).

16.54 عوامل الخطر الرئيسية للاختلاطات القلبية الناتجة عن الجراحة غير القلبية

- احتشاء عضلة قلبية حديث (أقل من 6 أشهر) أو الخناق الصدري غير المستقر
- الداء الإكليلي الحاد: إصابة الفرع الأيسر الرئيسي أو إصابة ثلاثة أوعية دموية
- الخناق الصدري المستقر الشديد على الجهد
- اعتلال وظيفي شديد في البطين الأيسر
- أمراض القلب الصمامية الشديدة (خاصة تضيق الأبهر)

تعد حالة فرط التخثر hypercoagulable state جزءاً من الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية للجراحة، وقد تحرض تلك الحالة حدوث الخثار الإكليلي coronary thrombosis الذي يؤدي بدوره إلى المتلازمة الإكليلية الحادة في الفترة البكرة التالية للجراحة. يُعد المرضى الذين لديهم قصة حديثة للتداخل الإكليلي عبر الجلد PCI أو لإصابة بمتلازمة إكليلية حادة ضمن الفئة الأكثر عرضة للخطر، ولذلك يجب الالتزام قدر الإمكان بتجنب إجراء جراحة اختيارية غير قلبية elective non-cardiac surgery لمدة 3 أشهر على الأقل بعد هذه الحدثيات. يجب بقدر الإمكان أن يستمر العلاج بالأدوية المضادة للصفيحات والستاتينات وحاصرات بيتا طوال الفترة حول الجراحة perioperative period.

يعد الاهتمام الدقيق بتوازن السوائل أثناء وبعد الجراحة أمراً مهماً، خاصةً لدى المرضى الذين يعانون من ضعف في وظيفة البطين الأيسر impaired left ventricular بالإضافة للمصابين بأمراض الصمامات القلبية لأن الفازوبريسين vasopressin يتم إطلاقه كجزء من الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية للجراحة، ووفق هذه الظروف فإنه يمكن للإعطاء المفرط over-zealous السوائل الوريدية يمكن أن يعجل بسهولة حدوث القصور القلبيّ. يكون المرضى المصابين بحالات شديدة من أمراض القلب الصمامية، وخاصة تضيق الأبهر وتضيق التاجي، معرضون أيضاً لخطر متزايد حيث أنهم قد لا يتمكنون من زيادة النتاج القلبي لديهم استجابة للشدة الجراحية stress of surgery.

قد يحدث الرجفان الأذيني بسبب أيّ من نقص الأكسجة أو إقفار العضلة القلبية أو القصور القلبيّ، وهو من المضاعفات الشائعة بعد الجراحة لدى المرضى المصابين بأمراض قلبية موجودة مسبقاً. عادة ما ينتهي الرجفان الأذيني بشكل عفوي لدى التخلص من العوامل المؤهبة، ولكن يمكن وصف الديجوكسين أو حاصرات بيتا للسيطرة على معدل ضربات القلب.

أمراض الشرايين المحيطية

تشير التقديرات إلى أن أمرض الشرايين المحيطية (PAD) تصيب حوالي 20% من الأفراد الذين تتراوح أعمارهم بين 55 و 75 عاماً في المملكة المتحدة. يعاني 25% فقط من المرضى من الأعراض، وأكثرها شيوعاً هو العرج المتقطع (IC). ويحدث في كل سنة أن يصل حوالي 1-2% من المرضى الذين يعانون من العرج المتقطع إلى النقطة التي تتطلب البتر و/أو إعادة الإقناء الوعائي revascularisation.

ومع ذلك فإن معدل المواتة السنوي للأشخاص المصابين بالعرج المتقطع يبلغ حوالي 5%، وهو أعلى بمقدار 2–3 مرات من عموم السكان من نفس العمر والجنس. عادة ما يكون سبب الوفاة هو احتشاء العضلة القلبية أو السكتة الدماغية stroke، مما يعكس حقيقة أن العرج المتقطع يحدث تقريباً بشكل دائم بالترافق مع تصلب الشرايين العصيدي المنتشر widespread atherosclerosis.

الآلية المرضية Pathogenesis

تحدث معظم حالات اعتلال الشرايين المحيطية في البلدان المتقدمة كنتيجة لتصلب الشرايين وعوامل الخطر هي ذاتها الموصوفة لدى مرضى الداء القلبي الإكليلي CAD. كما هو الحال مع الداء القلبي الإكليلي فإن تمزق اللويحة هو المسؤول عن أخطر مظاهر أمراض الشرايين المحيطية، ولا يحدث إلا نادراً في اللويحة الغير عرضية حتى اللحظة hitherto. تعتمد المظاهر السريرية على الموقع التشريحي، ووجود أو غياب الدوران الرادف، بالإضافة لسرعة الظهور وآلية الإصابة (**الإطار 16.55**). إن حوالي 5–10% من المرضى المصابين باعتلال الشرايين المحيطية مصابين بداء السكري، لكن هذه النسبة تزداد إلى 30–40% لدى الإصابة بإقفار حاد في الأطراف. تعتمد آلية داء الشرايين المحيطية في مرض السكري على تشكل العصيدة الشريانية atheroma الذي يصيب الشرايين المتوسطة إلى الكبيرة بدلاً من اعتلال الأوعية الدقيقة الانسدادي obstructive microangiopathy، وبالتالي فإن مرض السكري ليس من مضادات استطباب إعادة إقناء الأوعية الدموية revascularisation في الأطراف السفلية. ومع ذلك فإن مرضى السكري المصابين باعتلال الشرايين المحيطية معرضون لعدد من المشكلات الخاصة (**الإطار 16.56**).

المظاهر السريرية Clinical features

تصيب أدواء الشرايين المحيطية العرضية الساقين بحوالي ثماني مرات أكثر من الذراعين. قد تصاب عدة مواقع، بما في ذلك الأوعية الأبهرية الحرقفية aortoiliac والأوعية الفخذية المأبضية femoropopliteal والأوعية المأبضية تحت infrapopliteal. قد يُصاب جزء أو أكثر من هذه الأوعية بتوزعات متباينة وغير متناظرة. يُعد الشريان تحت الترقوة هو الموقع الأكثر شيوعاً للمرض في الذراع. حيث يمكن أن يتظاهر الداء الشرياني المحيطي سريرياً بعدة أشكال، كما هو مفصل أدناه.

16.55 العوامل التي تؤثر على المظاهر السريرية لأمراض الشرايين المحيطية (PAD)

الموضع التشريحي

الدوران الدماغي

- نوبة نقص تروية عابرة TIA، كمنة عابرة، إقفار فقري قاعدي

الشرايين الكلوية

- ارتفاع التوتر الشرياني والقصور الكلوي

الشرايين المساريقية

- خناق مساريقي، إقفار معوي حاد

الأطراف (الساقين >> الذارعين)

- عرج متقطع، إقفار حرج في الطرف، إقفار حاد في الطرف

الدوران الرادف

- قد يكون انسداد أحد الشرايين السباتية لا عرضياً عند المريض الذي لديه دوران كامل ضمن حلقة ويليس circle of Willis
- أما في حال عدم وجود دوران رادف فمن المحتمل أن يصاب المريض بالنشبة stroke

سرعة بدء المرض

- في حال تطور داء الشرايين المحيطية بشكل تدريجي فإنه سيتطور دوران رادف
- الانسداد المفاجئ لشريان كان طبيعياً سابقاً يغلب أن يسبب إقفاراً شديداً قاصياً

آلية حدوث الأذية

هيموديناميكية

يجب أن تنقص اللويحة العصيدية قطر الشريان بحوالي 70% أو أكثر (تضيق حرج) حتى تُنقص معدل الجريان والضغط خلال الراحة. يغدو التضيق المتوسط حرجاً أثناء الجهد كالمشي مثلاً، وتميل هذه الآلية لأن تأخذ سيراً حميداً نسبياً بسبب تطور الدوران الرادف

خثارية

قد يكون التضيق الحرج الناتج عن انسداد مزمن لا عرضياً نتيجة لتطور الدوران الرادف. ومع ذلك فإنه يمكن للتمزق الحاد والخثار اللذان يصيبان اللويحة التي كانت غير مؤثرة هيموديناميكياً في السابق، أن يسببا عادة عقابيل شديدة

الانصمام العصيدي

تعتمد الأعراض على حجم الصمة وحملها Load

كأمثلة شائعة في حالة اللويحة السباتية لدينا (نوبة نقص تروية عابرة، الكمنة العابرة، النشبة) أما لويحة الشرايين المحيطية (متلازمة الأصابع والأباخس الزرقاء

انصمام خثاري

يحدث عادة بشكل ثانوي بعد الرجفان الأذيني

تكون العقابيل السريرية عادة دراماتيكية لأن الصمة غالباً تكون كبيرة وتميل لأن تسد وبشكل مفاجئ وكامل شرياناً كبيراً وسليماً وغير مزود بدوران رادف

العرج المتقطع Intermittent claudication

يُعد هذا أشيع أعراض أمراض الشرايين المحيطية التي تصيب الأطراف السفلية. يتميز بألم إقفاري يصيب عضلات الساق. عادة ما يشعر المريض بالألم في ربلة الساق calf لأنه من الشائع أكثر أن يصيب المرض الشريان الفخذي السطحي superficial femoral artery، ولكن يمكن الإحساس به في الفخذ thigh أو الأرداف buttock في حال إصابة الشرايين الحرقفية iliac arteries.

في الحالات النموذجية يأتي الألم بعد المشي ويكون ذلك غالباً بعد قطع مسافة محددة، ويخفُّ الآلم سريعاً عند الراحة. يؤدي استئناف المشي إلى عودة الألم. يصف معظم المرضى نمطاً دورياً من التفاقم والشفاء resolution كنتيجة لترقي المرض والتطور اللاحق للدوران الرادف collaterals. في حال إصابة الأطراف العلوي باعتلال الشرايين المحيطية فإنه قد يحدث العرج في الذراع، على الرغم من أن هذا غير شائع.

إقفار الطراف الحرج Critical limb ischaemia

يُعرَّف إقفار الطرف الحرج (CLI) بأنه ألم الطرف خلال الراحة الذي يتطلب تسكيناً أفيونياً، ويترافق مع وجود أو غياب التقرح أو الموات النسيجي، ويستمر وجوده لأكثر من أسبوعين مع كون ضغط الدم الكاحلي أقل من 50 ملم زئبقي. يتم تلخيص الترقي النموذجي للأعراض في CLI في **الشكل 16.71**. يُعرف ألم الراحة فقط مع ضغط الكاحل فوق 50 ملم زئبق باسم نقص تروية الطرف تحت الحرج subcritical limb ischaemia (SCLI). يستخدم مصطلح نقص تروية الطرف الحاد severe limb ischaemia (SLI) لوصف الحالة التي يحدث فيها أيٌّ من CLI وSCLI.

في حين أن العرج المتقطع عادة ما ينتج عن لويحة عصيدية ضمن قطعة مفردة، فإن SLI يرجع دائماً إلى مرض متعدد المستويات. لم يطلب العديد من مرضى SLI المشورة الطبية المسبقة، ويرجع ذلك أساساً إلى أن لديهم أمراضاً مشتركة أخرى تمنعهم من المشي إلى النقطة التي يتطور معها العرج المتقطع. المرضى الذين يعانون من SLI معرضون لخطر كبير من حيث خسارة الطرف، وأحياناً خسارة حياتهم، وذلك في غضون أسابيع أو أشهر دون مجازة جراحية أو إعادة إقناء الأوعية الدموية عن طريق رأب الأوعية الدموية أو الشبكات stenting. ومع ذلك فإن علاج هؤلاء المرضى صعب لأن معظمهم مسنين مصابين بمرض شديد وواسع بالإضافة لأمراض مصاحبة متعددة الأجهزة ذات أهمية معتبرة.

16.56 أمراض الأوعية الدموية المحيطية لدى مرضى السكري

المظهر المرضي	العقبات
التكلس الشرياني	يكون منسوب الضغط الكاحلي: العضدي ABPI مرتفعاً بشكل زائف بسبب عدم قابلية أوعية الكاحل للانضغاط. ويوجد صعوبة في لقط الشرايين بالملقط خلال المجازة الجراحية. ومقاومة لعملية الرأب الوعائي
التثبيط المناعي	يؤهب للإصابة بالتهاب الهلل السريع الانتشار وللغنغرين (الموات) ولذات العظم والنقي
الداء الشرياني متعدد الأجهزة	تزيد إصابة الشرايين الإكليلية والدماغية من مخاطر التداخل
الداء القاصي	يميل الداء الوعائي السكري لأن يصيب أوعية الربلة، رغم أن الأوعية التي في القدم تكون بمنأى عن ذلك، ومع ذلك توجد تحديات تقنية معتبرة تقف أمام إجراء جيد لرأب أو مجازة تلك الأوعية الصغيرة الحجم.
اعتلال الأعصاب الحسية	حتى التعرض للإقفار الشديد و/أو الضياع النسيجي الواسع قد يترافقان مع غياب الألم بشكل كامل. يراجع المرضى السكريون

	بشكل متأخر غالباً مع تخرب واسع في القدم. يؤدي فقد الحس العميق لعبء ضغطي غير طبيعي وتفاقم التخرب المفصلي (مفصل شاركوت)
اعتلال الأعصاب الحركية	إن ضعف الباسطات والقابضات الطويلة والقصيرة يؤدي لتشوه شكل القدم واضطراب العبء الضغطي عليها وتشكل الأثفان والتقرحات
اعتلال الأعصاب الذاتية	يؤدي هذا الاعتلال لجفاف القدم نتيجة نقص معدل إفراز العرق الذي يرطب الجلد في العادة والذي يحوي مواد مضادة للجراثيم. وإن التقشر والتشقق يفتحان مدخلاً لدخول الجراثيم. قد يساهم تدهور الجريان الدموي الخاص بالكاحل والقدم في إحداث قلة التعظم وانضغاطات عظمية

ABPI = ankle–brachial pressure index

إقفار الطرف الحاد Acute limb ischaemia

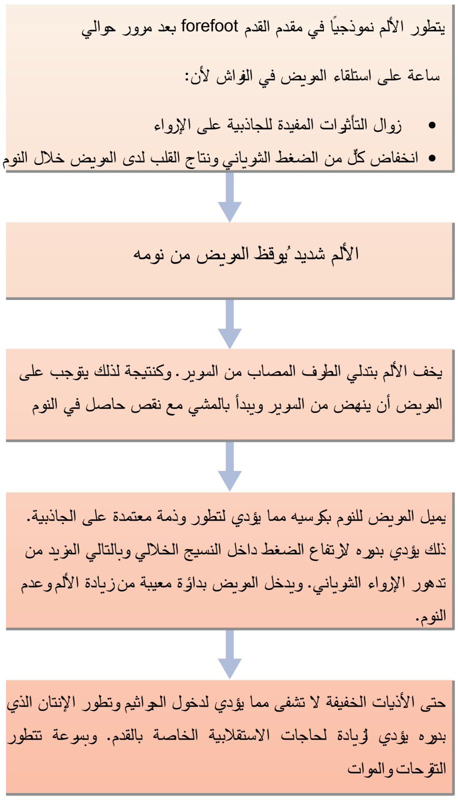
يحدث هذا في أغلب الأحيان بسبب أيّ من الانسداد الخثاري الحاد لشدفة شريانية متضيقة مسبقاً، أو الانصمام الخثاري thromboembolism، أو الرضوض علاجية المنشأ. تتمثل التظاهرات النموذجية في كلٍّ من الشلل (عدم القدرة على هز الأصابع أو الأباخس) والمذل (فقدان حس اللمس السطحي على ظهر القدم / اليد)، وهو ما يسمى بـ "تظاهرات الإقفار الحاد Ps of acute ischaemia " (الإطار 16.57). تُعد هذه التظاهرات غير نوعية، ومع ذلك فإن شدتها لا ترتبط بدرجة الخطر. يشير الألم عند الضغط على ربلة الساق إلى احتشاء العضلات وإلى قرب حدوث إقفار غير عكوس فيه. يجب مناقشة حالات جميع المرضى الذين يشتبه في إصابتهم بإقفار حاد على الفور مع جراح الأوعية الدموية vascular surgeon ؛ حيث يمكن لبضع ساعات أن تحدث فرقاً بين بتر النسيج المتموت والاستعادة الكاملة لوظيفة الطرف.

في حال عدم وجود مضادات استطباب (تسلخ الأبهر الحاد، أو الرضوض وخاصة إصابة الرأس) فإنه يجب إعطاء جرعة من الهيبارين الوريدي (3000–5000 وحدة دولية) للحد من امتداد الخثار وحماية الدوران الرديف.

غالباً ما يكون التمييز بين الخثار thrombosis والانصمام embolism أمراً صعباً ولكنه مهمٌ لأن الإنذار والعلاج مختلفان (الإطار 16.58). يمكن علاج إقفار الطرف الحاد الناتج عن الخثار الموضعي في المقام الأول طبياً باستخدام الهيبارين الوريدي (زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط المستهدف target activated partial thromboplastin time (APTT) (2.0–3.0)، والعوامل المضادة للصفيحات antiplatelet agents، والجرعات العالية من الستاتينات، بالإضافة للسوائل الوريدية لتجنب الجفاف، والقيام بتصحيح فقر الدم والتزويد بالأكسجين، وأحياناً نستخدم البروستاغلاندينات مثل إيلوبروست iloprost. عادة ما يؤدي الانصمام إلى تنخر واسع للأنسجة خلال 6 ساعات إلا في حال تمت إعادة إرواء أوعية الطرف. تظل استطبابات العلاج الحال للخثرة thrombolysis، إن وجدت، موضع جدل. يتطلب الإقفار غير العكوس البتر المبكر أو الرعاية التلطيفية.

16.57 أعراض وعلامات إقفار الطرف الحاد

الأعراض والعلامات	الملاحظات
الألم الشحوب غياب النبض	قد تغيب كل هذه الأعراض في الإقفار الحاد التام، وقد تظهر في الإقفار المزمن
البرودة الشديدة	عرض غير موثوق لأن الطرف المصاب بالإقفار يتخذ حرارة الوسط المحيط
الشلل المذل	مظهرين هامين للدلالة على قرب حدوث إقفار غير عكوس.



يتطور الألم نموذجيًا في مقدم القدم forefoot بعد مرور حوالي ساعة على استلقاء المريض في الفراش لأن:

- زوال التأثيرات المفيدة للجاذبية على الإرواء
- انخفاض كلٌّ من الضغط الشرياني ونتاج القلب لدى المريض خلال النوم

الألم شديد يُوقظ المريض من نومه

يخف الألم بتدلي الطرف المصاب من السرير. وكنتيجة لذلك يتوجب على المريض أن ينهض من السرير ويبدأ بالمشي مع نقص حاصل في النوم

يميل المريض للنوم بكرسيه مما يؤدي لتطور وذمة معتمدة على الجاذبية. ذلك يؤدي بدوره لارتفاع الضغط داخل النسيج الخلالي وبالتالي المزيد من تدهور الإرواء الشرياني. ويدخل المريض بدائرة معيبة من زيادة الألم وعدم النوم.

حتى الأذيات الخفيفة لا تشفى مما يؤدي لدخول الجراثيم وتطور الإنتان الذي بدوره يؤدي لزيادة لحاجات الاستقلابية الخاصة بالقدم. وبسرعة تتطور التقرحات والموات

شكل 16.71 ترقي الآلم الليلي وتطور الضياع النسيجي .

16.58 المظاهر السريرية التي تفيد بالتفريق بين انصمام وخثار الشرايين المحيطية

المظاهر السريرية	الانصمام	الخثار الموضعي
الشدة	تام (لا دوران رادف)	غير تام (يوجد دوران رادف)
بدء الحدوث	خلال ثواني أو دقائق	على مدى ساعات أو أيام
الطرف	الساق 3 : 1 الذراع	الساق 10: 1 الذراع
إصابات متعددة	حتى 15% من الحالات.	نادرة
مصدر الصمة	موجودة (رجفان أذيني عادةً)	غائب
سوابق العرج	غير موجودة	موجودة
جس الشريان	ناعم وطري	قاسي ومتكلس
اللغط	غائب	موجود
النبض في الطرف المقابلة	موجود	غائب
التشخيص	سريري	بتصوير الأوعية الظليل
العلاج	استئصال الصمة، وارفرين	دوائي، مجازة، حلّ للخثرة
الإنذار	الموت > فقد الطرف	فقد الطرف > الموت

الانصمام العصيدي Atheroembolism

قد يكون هذا مظهراً مميزاً لأمراض الشرايين المحيطية التي تصيب على الشرايين تحت الترقوة subclavian arteries. حيث أنه يتظاهر بأصابع زرقاء ناتجة عن الصمات الصغيرة بشرايين أصابع اليدين والقدمين digital arteries.

قد يتم الخلط بين هذا وظاهرة رينود Raynaud's phenomenon ولكن أعراض الانصمام العصيدي عادةً ما تكون أحادية الجانب وليست ثنائية كما هو الحال في رينود.

الإطار 16.65 مظاهر الإقفار المزمن في الطرف السفلي

- النبض: ضعيف أو غائب
- اللغط: يدل على اضطراب الجريان ولكن لا تتناسب شدته مع شدة الداء المستبطن
- نقص درجة حرارة الجلد
- شحوب الطرف عند رفعه واحمراره عند تنزيله للأسفل (علامة برغر).
- تمتلئ الأوردة السطحية ببطء وتتفرغ (gutter) عند رفع الطرف بشكل طفيف
- ضمور العضلات
- جفاف وترقق وهشاشة الجلد والأظافر
- تساقط الأشعار

سرقة الشريان تحت الترقوة Subclavian steal

يمكن أن يحدث هذا كتظاهر لأمراض الشرايين المحيطية PAD التي تصيب الأطراف العلوية. يترافق هذا التظاهر بالدوار والعمى القشري و / أو الوهط، والذي يحدث عند استخدام الذراع ويُعتقد أنه ناتج عن تحويل (أو سرقة) الدم من الدماغ إلى الأطراف عبر الشريان الفقري vertebral artery.

الاستقصاءات Investigations

يمكن عادةً تحديد وجود وشدة الإقفار عن طريق الفحص السريري (الإطار 16.59) وقياس منسوب ضغط الكاحل – العضد (ABPI)، وهو النسبة بين أعلى ضغط انقباضي للكاحل وضغط الدم العضدي. في الحالة الطبيعة يكون ABPI أعلى من 1.0، أما بحالة العرج المتقطع فإنه وبشكل نموذجي يكون 0.5–0.9 وفي إقفار الطرف الحرج CLI يكون أقل من 0.5 عادة. يمكن إجراء المزيد من الاستقصاءات كاستخدام الإيكو دوبلر duplex ultrasonography أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI، أو التصوير المقطعي المحوسب CT مع الحقن الوريدي لعوامل التباين لتوصيف المواقع المصابة بشكل أكبر. عادةً ما يتم الاحتفاظ بتصوير الأوعية الدموية بالحذف الرقمي مع الحقن داخل الشرايين Intra-arterial digital subtraction angiography (IA-DSA) لأولئك الذين سيخضعون لإعادة إقناء الأوعية الدموية. يجب أن تشمل الاستقصاءات الأخرى تعداد الدم الكامل للبحث عن أدلة على أسباب ثانوية يمكن علاجها، مثل كثرة الصفيحات الدموية thrombocythemia، وقياس شحوم المصل للتحقق من وجود دليل على فرط شحميات الدم، وقياس نسبة الغلوكوز في الدم للتحقق من وجود دليل على داء السكري.

الإطار 16.60 المعالجة الطبية للداء الشرياني المحيطي

- الإقلاع عن التدخين
- القيام بتمارين منتظمة (السير لمدة 30 دقيقة ثلاث مرات أسبوعياً)
- إعطاء دواء مضاد للصفيحات (أسبرين 75 ملغ يومياً أو كلوبيدوغريل 75 ملغ يومياً).
- خفض مستويات الكوليسترول الكلي
  - الحمية
  - العلاج بالستاتينات
  - إنقاص الوزن
- تشخيص وعلاج الداء السكري
- تشخيص وعلاج الحالات المرافقة الشائعة
  - ارتفاع الضغط
  - فقر الدم
  - قصور القلب

التدبير Management

تم تلخيص العناصر الرئيسية للمعالجة الطبية في الإطار 16.60. يتضمن ذلك الإقلاع عن التدخين (إن أمكن)، وممارسة التمارين الرياضية بانتظام، والعلاج بمضادات للصفيحات ذات الجرعة المنخفضة مثل الأسبرين أو كلوبيدوغريل، والعلاج بالستاتين، وعلاج الأمراض المتزامنة مثل داء السكري أو ارتفاع ضغط الدم أو كثرة الحمر. مؤخراً تم ترخيص عقار vorapaxar المضاد للصفيحات، وهو مضاد انتقائي للمستقبل المنشط بالبروتياز 1 (PAR-1) الذي ينظم تنشيط الصفائح الدموية، حيث يستعمل بالمشاركة مع الأسبرين أو الكلوبيدوغريل لدى مرضى الداء الشرياني المحيطي. ثبت أن موسع الأوعية المحيطية المسمى سيلوستازول cilostazol بأنه يحسن المسافة التي يستطيع المريض مشيها ويجب أخذها في الاعتبار عند المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ لأفضل علاج طبي. لا يُنظر عادةً في التدخل عبر رأب الأوعية angioplasty أو الشبكات stenting أو استئصال بطانة الشريان endarterectomy أو المجازة bypass إلا بعد إعطاء العلاج الطبي لمدة 6 أشهر على الأقل لتحسين الأعراض، وبعد تلك المدة فإنه فقط الذين يعانون من عجز شديد أو الذين تتعرض حياتهم للتهديد بسبب عجزهم يمكن اقتراح تلك الإجراءات لديهم. عادة ما يتم علاج داء الشريان تحت الترقوة عن طريق رأب الأوعية والشبكات، حيث قد تكون جراحة المجازة السباتية تحت الترقوة carotid–subclavian bypass surgery صعبة من الناحية الفنية.

داء برغر Buerger's disease

يُعد مرض برغر أو التهاب الأوعية الدموية الخثاري المسد مرضاً التهابياً يصيب الشرايين يختلف عن تصلب الشرايين وعادة ما يظهر عند المدخنين الذكور الشباب (20–30 عاماً). وهو أكثر شيوعاً لدى الأشخاص القادمين من منطقة البحر الأبيض المتوسط وشمال إفريقيا. يؤثر بشكل مميز على الشرايين القاصية، مما يؤدي إلى ظهور العرج في القدمين، أو آلام في أصابع اليدين أو القدمين على الراحة. تكون نبضات المعصم Wrist الكاحل ankle غائبة في حين أن النبضات العضدية brachial والمأبضية popliteal تبقى

موجودة. قد يؤثر أيضاً على الأوردة مما يؤدي إلى التهاب الوريد الخثاري السطحي superficial thrombophlebitis. غالباً ما يتراجع بعد توقف المريض عن التدخين. قد يكون العلاج العرضي بموسعات الأوعية مثل البروستاسيكلين ومضادات الكالسيوم أو قطع الودي sympathectomy مفيداً أيضاً. يعتبر بتر الطرف الرئيسي هو النتيجة الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يستمرون بالتدخين.

متلازمة رينود Raynaud's syndrome

يصيب هذا الاضطراب الشائع 5–10% من الشابات اللائي تتراوح أعمارهن بين 15 و 30 عاماً في المناطق ذات المناخ المعتدل. لا يتطور هذا الاضطراب إلى تقرح أو احتشاء، بالإضافة لأن الألم الشديد غير معتاد. السبب الأساسي غير واضح ولا ضرورة لأي استقصاء. يجب طمأنة المريض ونصحه بتجنب التعرض للبرد. ليس هناك حاجة إلى علاج آخر عادة، على الرغم من أن موسعات الأوعية الدموية مثل النيفيديبين قد تكون مفيدة إذا كانت الأعراض مزعجة. يمكن أن تحدث متلازمة رينود الأكثر شدة أيضاً بالاقتران مع تقرح الأصابع digital ulceration في المرضى الذين يعانون من أحد أمراض النسيج الضام.

16.61 داء تصلب الشرايين العصيدي لدى المسنين

- **الانتشار**: يرتبط بشكل كبير بالعمر في البلدان المتقدمة، على الرغم من أن تصلب الشرايين لا يعتبر جزءاً من عملية الشيخوخة الطبيعية.
- **العلاج بالستاتينات**: ليس له دور في الوقاية الأولية من داء تصلب الشرايين لدى المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 75 عاماً ولكنه يقلل من الحوادث القلبية الوعائية لدى المصابين بأمراض الأوعية الدموية مثبت، وإن لم يكن هناك انخفاض في معدل الوفيات بشكل عام.
- **العرض الذي يدفع المريض العجوز للقدوم**: في كثير من الأحيان يأتون مع مرض شرياني متقدم متعدد الأجهزة، إلى جانب مجموعة من الأمراض المصاحبة الأخرى.
- **التدخل لدى العجائز**: بالنسبة لأولئك الذين يعانون من مرض واسع النطاق ومتوسط العمر المتوقع محدود، قد تفوق مخاطر الجراحة الفوائد، والعلاج العرضي هو كل ما ينبغي تقديمه.

أمراض الأبهر

أم الدم الأبهرية Aortic aneurysm

نقول أن هنالك أم دم أبهرية عند وجود توسع غير طبيعي في لمعة الأبهر. الموقع الأكثر شيوعاً هو الأبهر البطني تحت منشأ الشرايين الكُلوية. قد يُصاب الأبهر البطني إلى الأعلى من منشأ الشرايين الكلوية، وكذلك الأبهر الصدري النازل بامتدادات متباينة بمعدل 10–20% من المرضى، لكن عادةً ما يستثنى الأبهر الصاعد من تلك النسبة. تصيب أمهات دم الأبهر البطني (AAAs) الرجال أكثر بثلاث مرات من النساء وتصيب حوالي 5% من الرجال فوق سن الستين.

الآلية المرضية Pathogenesis

إن السبب الأكثر شيوعاً لحدوث لأمهات دم الشريان الأبهري هو تصلب الشرايين العصيدي، وقد تم وصف عوامل الخطر الخاصة به مسبقاً. تلعب العوامل الوراثية التي توهب لارتفاع ضغط الدم وفرط شحوم الدم والسكري دوراً في الآلية الإمراضية الخاصة بحدوث أمهات دم الشريان الأبهري ولكن يبدو أن هنالك مكوناً وراثياً إضافياً نوعياً لها لأن أم الدم الأبهرية تميل إلى الانتشار ضمن عائلات محددة. قد يفسر هذا جزئياً لماذا فقط بعض المرضى الذين يعانون من عوامل خطر مؤهبة للإصابة بتصلب الشرايين atheroma يطورون أمهات الدم. تُعد متلازمة مارفان Marfan's syndrome اضطراباً وراثياً في النسيج الضام يرتبط بحدوث أمهات دم الأبهر وكذلك تسلخ الأبهر

المظاهر السريرية Clinical features

يعتمد التظاهر السريري لأم الدم على موقعها. حيث قد تتظاهر أم دم الأبهر الصدري نموذجياً بألم صدري حاد، ولكن قد تحدث تظاهرات أخرى، يشمل ذلك كلاً من قلس الأبهر aortic regurgitation، والأعراض الانضغاطية مثل الصرير (الرغامى، والقصبات) وبحة الصوت (العصب الحنجري الراجع recurrent laryngeal nerve) ومتلازمة انضغاط الوريد الأجوف العلوي (الشكل 16.72A). إذا تمزقت أم دم ضمن بنية مجاورة، مثل المريء أو القصبات الهوائية، فقد يأتي

المريض بنزيف كتلي. تصيب AAAs أجزاء الشريان الأبهري الواقعة تحت منشأ الكُلوي. حيث يمكن أن تتظاهر بعدة أشكال، كما تم تلخيصها في **الإطار 16.62**. العمر المعتاد الذي يأتي به المريض هو 65–75 عاماً بالنسبة للتظاهرات الانتخابية elective presentations و75–85 عاماً بالنسبة للتظاهرات الإسعافية emergency presentations.

16.62 المظاهر الشائعة لأمهات دم الأبهر البطني (AAA):

صامتة (تكشف صدفة)

- تكشف صدفة بالفحص السريري أو بالتصوير الشعاعي البسيط أو بشكل أشيع بتصوير البطن بالصدى
- حتى أمهات الدم الكبيرة يصعب الشعور بها بالفحص، وهذا ما يعلل لماذا يبقى العديد منها غير مكتشف إلى أن تتمزق
- حالياً تُجرى دراسات لتحديد فيما إذا كان الاستقصاء الماسح سوف ينقص نسبة الوفيات الناجمة عن التمزق

الألم

- يحدث الألم في منتصف البطن أو في الظهر أو في الناحية القطنية Loin أو الحفرة الحرقفية أو الناحية الأربية

الاختلاطات الصمّية الخثارية

- قد تشكل الخثرة الموجودة ضمن كيس أم الدم مصدراً للصمة التي تصيب شرايين الطرفين السفليين
- وبشكل أقل شيوعاً قد يصاب الأبهر بانسداد خثاري

الانضغاط

- قد تضغط أمهات دم الأبهر البطني على الأعضاء المجاورة مثل العفج (انسداد وإقياء) والوريد الأجوف السفلي (وذمة وخثار وريدي عميق DVT)

التمزق

- قد تتمزق أمهات دم الأبهر البطني إلى الجوف البريتواني أو خلف البريتوان أو إلى التراكيب المحيطة (الأشيع إلى الوريد الأجوف السفلي مما يؤدي لتشكيل ناسور أبهري أجوفي)

الاستقصاءات Investigations

يُعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية US أفضل طريقة لتشخيص أمهات دم الأبهر البطني ومتابعة المرضى الذين يعانون من أمهات دم لا عرضية والتي لم تكبر بعد بما يكفي لتبرير الإصلاح الجراحي. في المملكة المتحدة، تم تطبيق برنامج مسح وطني باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية للرجال الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً. مقابل كل 10000 رجل تم فحصهم، تم منع 65 تمزقاً وإنقاذ 52 حياة. يوفر التصوير المقطعي المحوسب CT معلومات أكثر دقة حول حجم ومدى تمدد extent أمهات الدم والبنى المحيطة بها ووجود أي أمراض أخرى داخل البطن. حيث يُعد ال CT الاستقصاء المعياري قبل الجراحة ولكنه غير مناسب للمراقبة surveillance بسبب التكلفة العالية والجرعة الإشعاعية.

التدبير Management

تفوق مخاطر الجراحة عموماً مخاطر التمزق حتى المرحلة التي يصل بها قطر أم دم الأبهر البطني الغير عرضية إلى 5.5 سم كحد أقصى. يجب النظر في الإصلاح الجراحي لكل حالات أمهات الدم العرضية، ليس فقط لتخليص المريض من الأعراض ولكن أيضاً لأن الألم غالباً ما يسبق التمزق. يُعد الانصمام القاصي Distal embolisation استطباباً قوياً للإصلاح الجراحي بغض النظر عن حجم أم الدم، لأنه بدون ذلك يكون فقدان الطرف أمراً شائعاً. لا ينجح معظم المرضى الذين يعانون من تمزق أم دم الأبهر البطني بالوصول للمشفى على قيد الحياة، ولكن في حال حصول ذلك وكانت الجراحة مناسبة فلا يجب أن يكون هنالك أي تأخير في نقلهم إلى غرفة العمليات لعزل أم الدم بوضع ملقط على الشريان الأبهري clamp the aorta.

كان إصلاح أم دم الأبهر البطني بالجراحة المفتوحة هو العلاج المفضل في كلٍّ من العمليات الاختيارية elective والإسعافية، ويستلزم ذلك استبدال قطعة الشريان المصابة بأم الدم باستخدام طعم اصطناعي prosthetic (مصنوع عادةً من الداكرون). يبلغ معدل الوفيات خلال 30 يوماً لدى القيام بهذا الإجراء حوالي 5–8% في حال الإصلاح الجراحي الاختياري لأم دم الأبهر البطني الغير عرضية، وحوالي 10–20% للعرضية الإسعافية منها و50% في حالة المتمزقة. ومع ذلك فإن البقيا على المدى البعيد للمرضى الذين نجوا من العملية وتم تخريجهم من المستشفى تقترب من مثيلتها لدى عموم السكان. على نحو متزايد، فإن إصلاح أم دم داخل وعائية (endovascular aneurysm repair)

EVAR، باستخدام طعم بشكل شبكة stent graft يتم إدخاله عبر الشرايين الفخذية في الناحية الأربية groin قد حلَّ محل الجراحة المفتوحة.

هذا العلاج فعال من حيث التكلفة ومن المحتمل أن يصبح العلاج المفضل لأمهات دم الأبهر الواقعة تحت الشريان الكلوي. من الممكن علاج العديد من أمهات الدم الوقعة فوق الشريان الكلوي بالإضافة لتلك التي تشمل الأبهر الصدري والبطني معاً بواسطة (EVAR) أيضاً. في حال كانت أم الدم ناتجة بشكل ثانوي بسبب متلازمة مارفان فإن العلاج بحاصرات بيتا يقلل من معدل توسع الأبهر وخطر التمزق. يمكن أيضاً التفكير في الاستبدال الانتقائي للشريان الأبهري الصاعد Elective replacement of the ascending aorta لدى المرضى الذين لديهم دليل على توسع أبهري مترقٍ، ولكنه يحمل معدل وفيات يقدر بنسبة 5–10%.

التسلخ الأبهري Aortic dissection

يحدث تسلخ الشريان الأبهر عندما يسمح خرق في سلامة جدار الأبهر بدخول الدم الشرياني إلى الطبقة المتوسطة، والتي تنقسم بعد ذلك إلى طبقتين، مما ينتج عنه تجويف كاذب جنباً إلى جنب مع التجويف الحالي أو الحقيقي (**الشكل 16.72B**). قد يتأذى الدسام الأبهري وقد تتضرر فروع الشريان الأبهري. في الحالة النموذجية يدخل التجويف الكاذب في النهاية ضمن التجويف الحقيقي، مما يؤدي إلى إنشاء شريان أبهري مزدوج اللمعة، ولكنه قد يتمزق أيضاً ضمن الحيز الجنبي الأيسر أو التامور مع عواقب مميتة. يبلغ حدوث المرض ذروته في العقدين السادس والسابع ولكن يمكن أن يحدث التسلخ لدى المرضى الأصغر سناً، وعادةً ما يرتبط بمتلازمة مارفان أو بالحمل أو بالرض trauma؛ حيث يصاب الرجال مرتين أكثر من النساء.

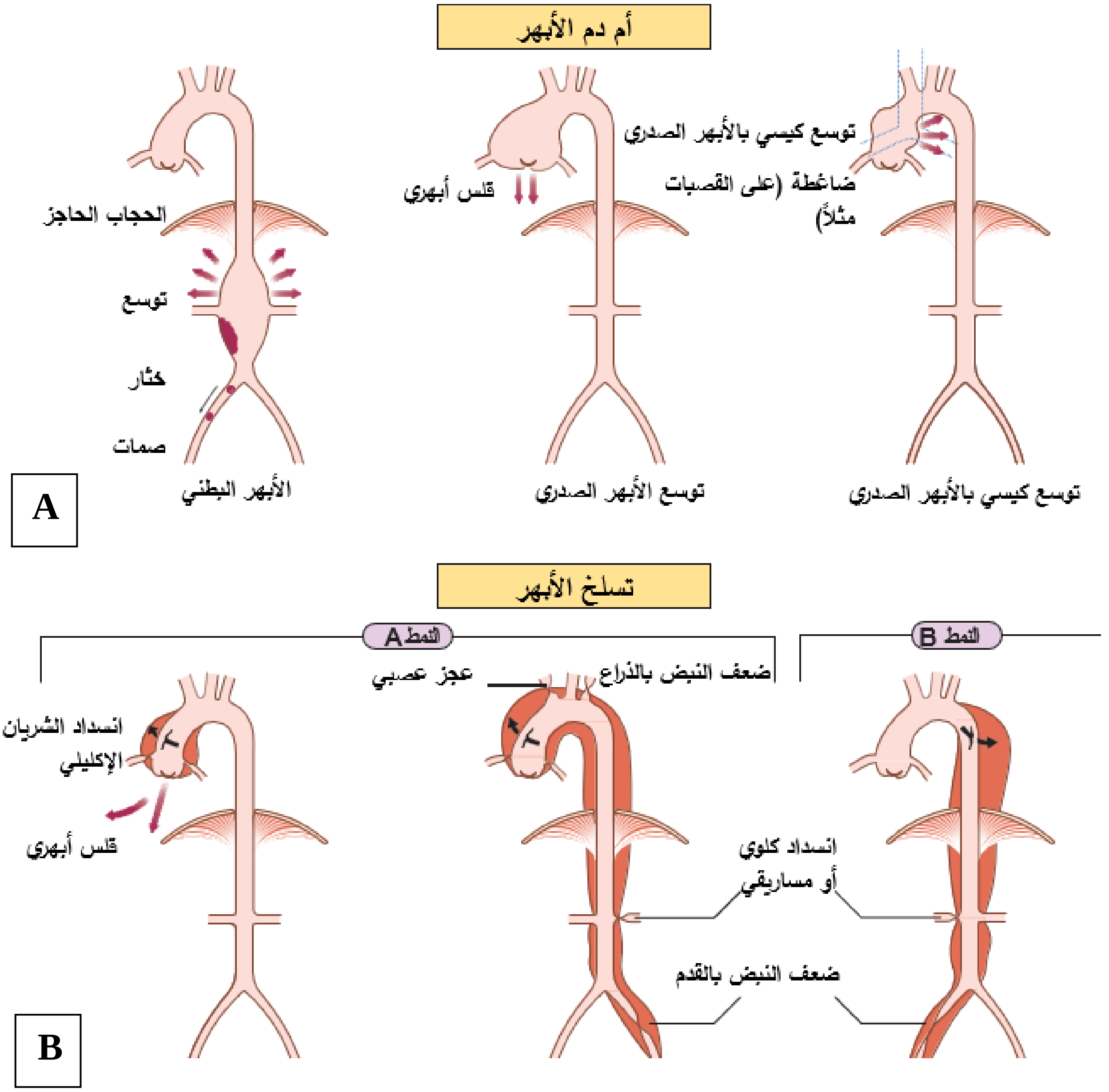
الآلية المرضية Pathogenesis

غالباً ما يكون الحدث الأولي عبارة عن تمزق عفوي أو علاجي المنشأ لبطانة الشريان الأبهري intima of the aorta ؛ حيث تكون التمزقات أو نقاط الدخول المتعددة شائعة. يتم تحريض حدوث تسلخات أخرى عن طريق النزيف الأولي ضمن الطبقة المتوسطة للشريان الأبهري، والذي يتمزق بعد ذلك عبر البطانة إلى اللمعة الحقيقية. هذا النوع من النزيف العفوي من أوعية العروق vasa vasorum يقتصر أحياناً على جدار الأبهر، في حين أنه قد يظهر على شكل ورم دموي مؤلم داخل عضلية intramural الوعاء الدموي. يعد داء الشريان الأبهري وارتفاع ضغط الدم من أهم العوامل المرضية المسببة ولكن قد تكون هناك حالات أخرى متورطة (**الإطار 16.63**). قد يؤدي التسلخ المزمن إلى توسعات بشكل أمهات دم في الشريان الأبهري، وقد تختلط أمهات دم الأبهر الصدري بالتسلخ. لذلك قد يكون من الصعب تحديد الإمراضية الأساسية.

يصنف تسلخ الأبهر تشريحياً وحسب التدبير إلى نمطين A وB (انظر **الشكل B16.72**)، حيث يشمل الأول الأبهر الصاعد بينما يَعفّ الثاني عنه. يمثل تسلخ النمط A ثلثي الحالات وغالباً ما يمتد أيضاً ليشمل الأبهر النازل.

المظاهر السريرية Clinical features

عادةً ما تؤدي إصابة الشريان الأبهري الصاعد إلى ألم صدري أمامي، بينما تترافق إصابة الأبهر النازل مع آلم ظهري بين الكتفين intrascapular. يُوصف الألم نموذجياً بأنه "ممزق tearing" وذو بدء مفاجئ للغاية؛ كما أن التثبيط الدوراني collapse يُعد شائعاً. ما لم يكن هناك نزيف غزير فإن المريض دائماً ما يكون مصاباً بارتفاع ضغط الدم. قد يكون هناك عدم تناظر في النبضات العضدية أو السباتية أو الفخذية بين الجهتين بالإضافة لعلامات قلس (قصور) الأبهر.


أم دم الأبهر
توسع كيسي بالأبهر الصدري
ضاغطة (على القصبات مثلاً)
قلس أبهري
الحجاب الحاجز
توسع
خثار
صمات
الأبهر البطني
توسع الأبهر الصدري
توسع كيسي بالأبهر الصدري
A
تسلخ الأبهر
النمط A
النمط B
عجز عصبي
ضعف النبض بالذراع
انسداد الشريان الإكليلي
قلس أبهري
انسداد كلوي أو مساريقي
ضعف النبض بالقدم
B

الشكل 16.72 **أنماط الداء الأبهري واختلاطاتها**. A– أنماط أمهات الدم الأبهرية. B– أنماط التسلخ الأبهري

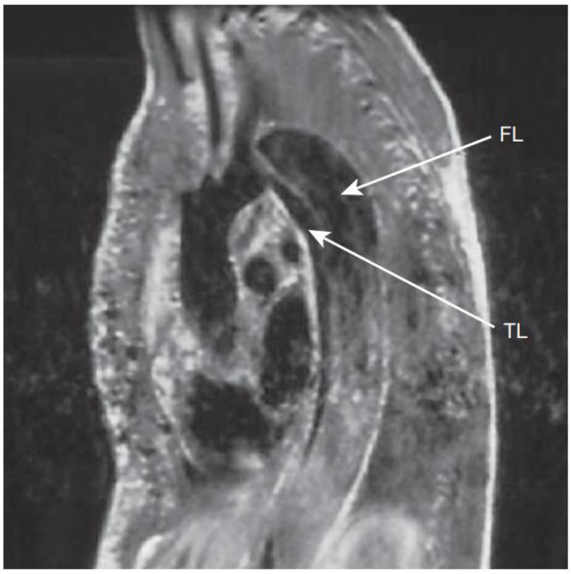
16.63 العوامل التي قد تؤهب لتسلخ الأبهر.

- ارتفاع التوتر الشرياني (80% من الحالات)
- التصلب العصيدي
- التضيق
- أمراض وراثية
  متلازمة مارفان
  متلازمة إهلر – دانلوس
- عسر التصنع الليفي العضلي.
- سوابق جراحة قلبية
- المجازاة الإكليلية CABG
- استبدال الدسام الأبهري
- الحمل (الثلث الثالث عادة).
- الرض
- طبي المنشأ
  القثطرة القلبية
  مضخة البالون داخل الأبهر

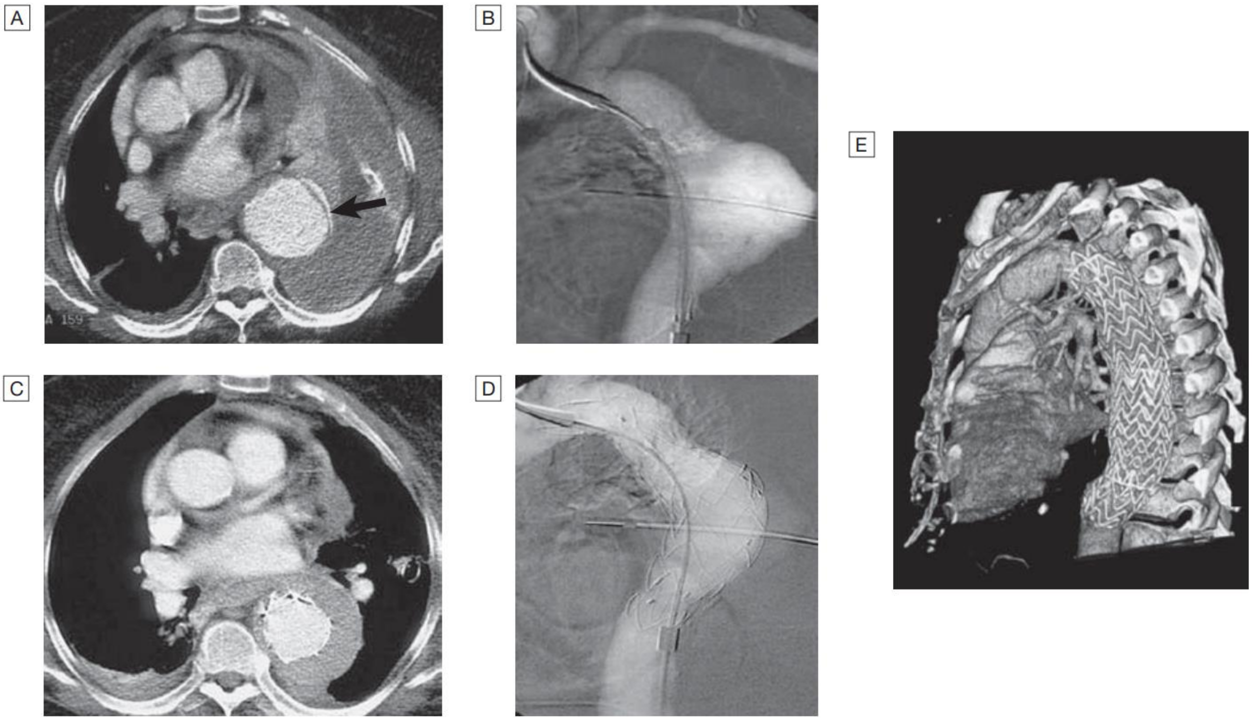
قد يتسبب انسداد الفروع الأبهري إلى حدوث احتشاء عضلة قلبية (الشريان الإكليلي)، والسكتة الدماغية (الشريان السباتي)، والشلل النصفي paraplegia (الشريان الفقري)، واحتشاء مساريقي مع حالة بطن حاد (الجذع الزلاقي والشريان المساريقي العلوي)، والقصور الكلوي (الشريان الكلوي) وإقفار الطرف الحاد (عادةً الساق).

الاستقصاءات Investigations

الاستقصاءات المفضلة هي تصوير الأوعية المقطعي المحوسب CT أو بالرنين المغناطيسي MR (الشكلان 16.73 و 16.74)، حيث أنّ كلٌّ واحد منهما عالي النوعية والحساسية. يجب إجراء صورة صدر بسيطة حيث تظهر بشكل مميز اتساعاً في المنصف العلوي وتشوهاً في "برجمة knuckle" الأبهر ولكن هذه النتائج تكون غائبةً في 10% من الحالات. يعد الانصباب الجنبي الأيسر أمراً شائعاً. قد يُظهر تخطيط القلب الكهربائي علامات تدل على تضخم البطين الأيسر لدى المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو في حالات نادرة تبدلات مميزة لاحتشاء العضلة القلبية الحاد (الاحتشاء السفلي عادةً). قد يُظهر تخطيط صدى القلب الدوبلري Doppler echocardiography قلس الأبهر وتوسع جذر الأبهر وأحياناً سديلة التسلخ. يُعد تخطيط صدى القلب عبر المريء TOE مفيد بشكل خاص لأن مخطط صدى القلب عبر الصدر transthoracic echocardiography يمكن أن يوفر صوراً لأول 3–4 سم من الأبهر الصاعد فقط (الشكل 16.75).



الشكل 16.73 منظر سهمي باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي عند مريض مصاب بتسلخ أبهري قديم يظهر الأبهر ثنائي اللمعة. يوجد جريان بطيء في اللمعة الكاذبة (FL) هو المسؤول عن لونها الرمادي. (TL = اللمعة الحقيقية).



الشكل 16.74 **صور لمريض أصيب بتسلخ أبهري حاد من النمط B وقد تمزق إلى الجوف الجنبي الأيسر وأصلح بزرع شبكة (stent) داخل اللمعة.**

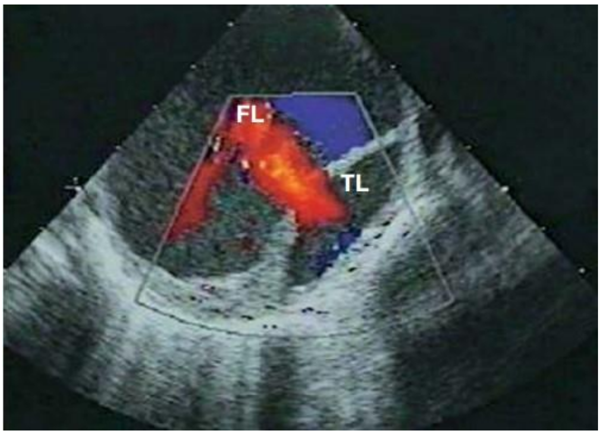
A– يظهر التصوير المقطعي المحوسب CT سديلة بطانية (السهم) داخل الأبهر النازل بالإضافة لانصباب جنبيّ غزير.

B– يظهر تصوير الأبهر توسعاً على شكل أم الدم حيث أُدخلت الشبكة عن طريق الشريان الفخذي الأيمن وهي على وشك أن تنشر.

C– التصوير المقطعي المحوسب CT بعد إصلاح اللمعة الداخلية. قد تم إفراغ انصباب الجنب ولكن يوجد ورم دموي حول الأبهر النازل.

D– تصوير الأبهر الظليل يظهر زرع الشبكة.

E– تصوير ثلاثي الأبعاد يُقوم بتجسيد صورة للشبكة المتوضعة داخل الأبهر. E, Courtesy of Dr T. Lawton.



الشكل 16.75 مخطط لإيكو القلب عند مريض مصاب بتسلخ أبهر مزمن. يُظهِرُ دوبلر نموذج جريان flow من اللمعة الكاذبة الأكبر (FL) إلى اللمعة الحقيقية (TL)، وهي علامة مميزة للمرض المزمن

في احتشاء العضلة القلبية الحاد MI (عادةً الاحتشاء السفلي). قد يُظهِرُ مخطط الإيكو دوبلر القلبي وجود قصور أبهري وتوسع في جذر الأبهر وأحياناً تُشاهد سديلة التسلخ. إن إيكو القلب عبر المريء (TOE) مفيد بشكل خاص وذلك لأن إيكو القلب عبر الصدر يوفر صوراً فقط لل 3-4 سنتمترات الأولى للأبهر الصاعد *(الشكل 16.75)*.

التدبير Management

تبلغ نسبة الوفيات المبكرة نتيجة الإصابة بالتسلخ الحاد حوالي 1-5% في الساعة وبالتالي فالعلاج مطلوب بشكل عاجل.

التدبير الأولي يشمل السيطرة على الألم والعلاج الخافض للضغط. يتطلب النوع (A) من التسلخ جراحة طارئة لاستبدال الأبهر الصاعد. يتم علاج أمهات الدم من النوع (B) دوائياً ما لم يكن هناك تمزق خارجي فعلي أو وشيك أو نقص تروية في إحدى الأعضاء الحيوية (كالأمعاء والكلى) أو نقص تروية الأطراف وذلك لأن المراضة والوفيات المرتبطة بالجراحة عالية جداً. الهدف من التدبير الطبي هو الحفاظ على ضغط شرياني وسطي (MAP) بحدود 65-70 مم زئبقي وذلك بهدف تقليل قوة تدفق الدم من البطين الأيسر LV. الخط الأول في العلاج هو حاصرات بيتا (β)؛ الخصائص الإضافية الحاصرة لمستقبلات ألفا (α) لدواء Labetalol يجعلها مفيدة بشكل خاص. تستخدم حاصرات قنوات الكالسيوم، مثل فيراباميل أو ديلتيازيم، في حال كانت حاصرات بيتا غير فعالة. يمكننا استعمال نتروبروسيد الصوديوم في حال فشلت هذه المعالجات في السيطرة على ضغط الدم BP بشكلٍ كافٍ.

أحياناً يكون الإصلاح عن طريق الجلد أو الحد الأدنى من الأصلاح داخل اللمعة ممكنًا ويتضمن إما (تثقيب) السديلة الداخلية بحيث يمكن للدم أن يعود من اللمعة الكاذبة إلى اللمعة الحقيقية (وبذلك يتم فك الضغط عن اللمعة الكاذبة)، أو زرع طعم شبكي عبر الشريان الفخذي **(انظر الشكل 16.74)**.

التهاب الشريان الأبهر Aortitis

مرض السفلس هو سبب نادر لالتهاب الشريان الأبهر الذي يتظاهر بشكل مميز بأمهات دم كيسية الشكل تحتوي على تكلس في الأبهر الصاعد.

تشمل الحالات النادرة الأخرى المرتبطة بالتهاب الشريان الأبهر داء تاكاياسو Takayasu’s

disease والتهاب المفاصل الارتكاسي_والتهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة والتهاب الفقار اللاصق.

متلازمة مارفان Marfan Syndrome

متلازمة مارفان هي اضطراب وراثي في النسيج الضم يرتبط بارتفاع خطر الإصابة بأمهات الدم الأبهرية والتسلخ الأبهري. تتم وراثتها بشكل سائد لكن بعض الحالات تحصل بسبب طفرات جديدة. تعد من الاضطرابات النادرة، وهي تؤثر بشكل تقديري على حوالي 0.02٪ من السكان. تحدث متلازمة مارفان بسبب طفرات ترميز البروتين التي تؤثر على الجين FBN1، الذي يرمز الفيبريلين fibrillin، وهو بروتين مطرق خارج خلوي. الطفرات السببية تعطل السلامة الميكانيكية للنسيج الضام، مما يؤدي إلى ظهور مجموعة واسعة من التظاهرات السريرية.

المظاهر السريرية

يعتبر تسلخ الشريان الأبهري وأمهات الدم من أخطر مضاعفات متلازمة مارفان ولكن العديد من المظاهر السريرية

الأخرى قد تُلَاحَظْ. وتشمل حدوث قصور عبر الصمام الأبهري والصمام التاجي، وارتخاء الجلد وفرط حركة المفاصل وتشوهات في شكل الجسم، بما في ذلك الذراعين والساقين والأصابع الطويلة (عنكبية الأصابع)، والجنف، والصدر القمعي (pectus excavatum) والحنك العالي المقوس؛ تشوهات العين مثل خلع العدسة وانفصال الشبكية؛ مع ازدياد خطر حدوث استرواح الصدر.

الاستقصاءات

عادةً ما يُشتَبَهْ في التشخيص بناءً على التظاهرات السريرية المميزة ويمكن تأكيده بالاختبارات الوراثية. قد يكشف التصوير بالأشعة السينية للصدر وجود توسع في الأبهر إلا أن إيكو القلب أكثر حساسية حيث يمكنه إظهار الداء الصمامي، إنْ وُجِد أيضاً.

يجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من متلازمة مارفان لمراقبة دورية لجذر الأبهرعن طريق إيكو القلب. إذا تم إيجاد دليل على التوسع، ينبغي أخذ الجراحة الاختيارية بعين الاعتبار.

التدبير

يقلل العلاج بحاصرات بيتا من خطر توسع الأبهر ويجب إعطاؤه لجميع مرضى متلازمة مارفان. من الأفضل تجنب الأنشطة المرتبطة بزيادة النتاج القلبي. يمكن إجراء جراحة لاستبدال جذر الأبهر في المرضى الذين يعانون من توسع أبهر مترقٍ.

تضيق برزخ الأبهر Coarctation of the aorta

يستخدم مصطلح تضيق برزخ الأبهر لوصف التضيق الحاصل بعد منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر. يحدث بشكل شائع نتيجة أمراض القلب الخلقية، إلا أن تضيق الشريان الأبهر الذي يعطي أعراض مشابهة قد يحدث في حالات أخرى مثل داء تاكاياسو والصدمة.

ارتفاع ضغط الدم

إن خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية مثل السكتة الدماغية وداء الشريان التاجي (CAD) يرتبط ارتباطاً وثيقاً بمستويات ضغط الدم BP.

يتبع ضغط الدم BP التوزع الطبيعي في عموم السكان ولا يوجد حد محدد معروف عنده يزداد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية فجأة. يتم تشخيص ارتفاع ضغط الدم عندما ترتفع قيم ضغط الدم الانقباضي والانبساطي فوق عتبة معينة تتوافق مع مستوى ضغط الدم الذي يفوق عنده خطر حدوث مضاعفات القلب والأوعية الدموية وفوائد العلاج تكاليف العلاج والآثار الجانبية المحتملة للعلاج.

يُحَدِدْ تصنيف الجمعية البريطانية لارتفاع ضغط الدم، الوارد في الإطار (16.64)، ارتفاع ضغط الدم الخفيف بوجود ضغط دم أعلى من 90/140 مم زئبقي. تم نشر عتبات مماثلة من قبل الجمعية الأوروبية لارتفاع ضغط الدم والجمعية الدولية لارتفاع ضغط الدم التابعة لمنظمة الصحة العالمية. يعتمد خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية المرتبطة عند مرضى ارتفاع ضغط الدم على مجموعة من عوامل الخطر لدى الفرد، مثل العمر والجنس والوزن والنشاط البدني والتدخين والتاريخ العائلي ومستوى كوليسترول الدم والداء السكري وأمراض الأوعية الدموية الموجودة مسبقاً.

الإمراضية

قد تساهم العديد من العوامل في تنظيم ضغط الدم وتطور ارتفاع ضغط الدم، بما في ذلك القصور الكلوي، ارتفاع المقاومة الوعائية المحيطية والمقوية الوعائية وضعف بطانة الأوعية الدموية والمقوية الذاتية ومقاومة الأنسولين والعوامل العصبية الهرمونية. ومع ذلك، في أكثر من 95٪ من الحالات، لم يتم العثور على سبب أساسي محدد لارتفاع ضغط الدم. ويسمى هذا النوع من ارتفاع ضغط الدم لدى المصابين بارتفاع ضغط الدم الأساسي.

16,64 تعريف ارتفاع ضغط الدم

الفئة	ضغط الدم الانقباضي (مم زئبقي)	ضغط الدم الانبساطي (مم زئبقي)
ضغط الدم		
الأمثل	<120	<80
العادي	<130	85
العادي المرتفع	139–130	89-85
ارتفاع ضغط الدم		
الدرجة 1 (خفيف)	159–140	99–90
الدرجة 2 (متوسط)	179–160	109–100
الدرجة 3 (شديد)	≥180	> 110
ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول		
الدرجة 1	159–140	< 90
الدرجة 2	≥160	< 90

يعد ارتفاع ضغط الدم أكثر شيوعاً لدى بعض المجموعات العرقية، وخاصة الأمريكيين الأفارقة واليابانيين، و حوالي 40–60٪ من الحالات يكون سببها عوامل وراثية. العمر هو عامل خطر مهم في جميع المجموعات العرقية. تشمل العوامل البيئية المهمة تناول كميات كبيرة من الملح، والاستهلاك المفرط للكحول، والسمنة، وقلة ممارسة الرياضة. يرتبط نقص النمو داخل الرحم وانخفاض الوزن عند الولادة بزيادة خطر الإصابة بارتفاع ضغط الدم في وقت لاحق من الحياة. في حوالي 5٪ من الحالات، يكون ارتفاع ضغط الدم ثانوياً سببه مرض معين، كما هو مُلخص في**الإطار (16–65)**. لارتفاع ضغط الدم عدد من الآثار السلبية على الجهاز القلبي الوعائي.

16.65 أسباب ارتفاع ضغط الدم الثانوي

الكحول

البدانة

الحمل

أمراض الكلى

- أمراض الكلى البرانشيمية بشكل خاص التهاب الكبب الكلوية
- أمراض الأوعية الدموية الكلوية
- الكلية متعددة الكيسات

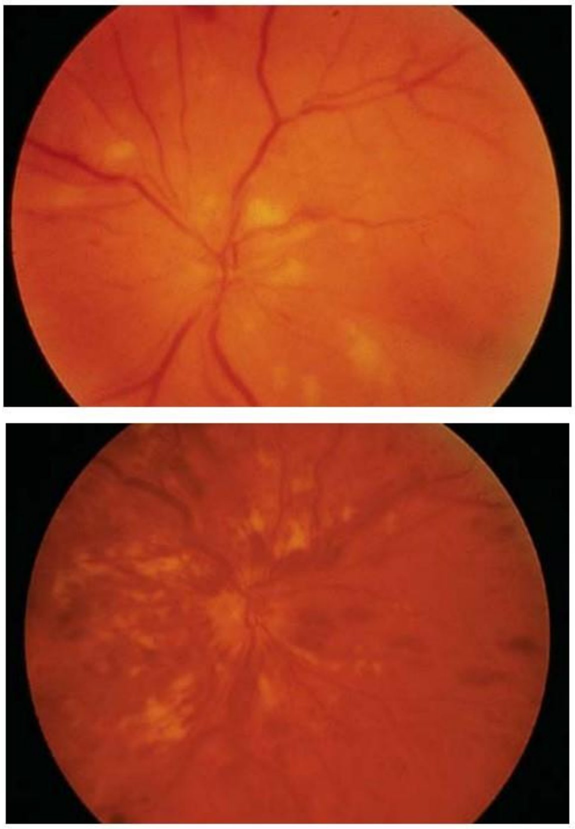
أمراض الغدد الصم

- ورم القواتم
- متلازمة كوشينغ
- فرط الألدوستيرونية البدئية (متلازمة كون)
- فرط الألدوستيرونية القابل للعلاج بالستيروئيدات القشرية السكرية
- فرط نشاط جارات الدرق
- ضخامة النهايات
- قصور الغدة الدرقية الأولي
- الانسمام الدرقي
- فرط تنسج الغدة الكظرية الخلقي بسبب عوز إنزيم 11- بيتا هيدروكسيلاز أو17- ألفا هيدروكسيلاز
- متلازمة ليدل Liddle’s syndrome
- عوز نازعة الهيدروجين 11 – بيتا هيدروكسي ستيروئيد

الأدوية

تضيق برزخ الأبهر

في الشرايين الكبيرة (قطرها> 1 مم)، تتسمك الصفيحة المرنة الداخلية، وتتضخم العضلات الملساء وتتراكم الأنسجة الليفية. تتوسع الأوعية وتصبح ملتوية، وتصبح جدرانها أقل مطاوعة. في الشرايين الأصغر (أقل من 1 مم)، يحدث التصلب العصيدي الهياليني (الزجاجي) في الجدار، وتتضيق اللمعة وقد تتطور الى أمهات دم.



الشكل 16.76. التغيرات الحاصلة في الشبكية عند مرضى ارتفاع ضغط الدم. **أ–** اعتلال الشبكية بارتفاع الضغط من الدرجة 4 يُظْهِر تضخم القرص البصري ونزف ضمن الشبكية وبقع قطنية متعددة (احتشاءات). **ب–** خثار الوريد الشبكي المركزي يُظْهِر تضخم القرص البصري ونزف قاعدي واسع الانتشار، يرتبط عادةً بارتفاع ضغط الدم الجهازي. **أ** و **ب**، بإذن من الدكتور ب. كولين

تتطور العصيدة المنتشرة وقد تؤدي إلى أمراض الشرايين التاجية والدماغية، وخاصةً إذا كانت عوامل الخطر الأخرى موجودة. هذه التغييرات الهيكلية في الأوعية الدموية في كثير من الأحيان تفاقم ارتفاع ضغط الدم عن طريق زيادة المقاومة الوعائية المحيطية وتقليل تدفق الدم الى الكلية، وبالتالي تفعيل محور الرينين – أنجيوتنسين – الألدوستيرون.

التظاهرات السريرية

عادة ما يكون ارتفاع ضغط الدم بدون أعراض حتى يتم التشخيص خلال فحص بدني روتيني أو عند ظهور مضاعفات للمرض.

تعكس هذه الحقيقة ضرورة إجراء فحص لضغط الدم كل 5 سنوات عند البالغين الذين تجاوزت أعمارهم ال 40 عامًا

للكشف عن ارتفاع ضغط الدم الخفي في حال وجوده. في بعض الأحيان يمكن ملاحظة التظاهرات السريرية التي يمكن أن تعطي فكرة عن السبب الكامن وراء ارتفاع ضغط الدم. وتشمل هذه التظاهرات افتراق النبض الكعبري – الفخذي في المرضى الذين يعانون من تضيق برزخ الأبهر **(انظر الشكل 16.93)**، تضخم الكلى عند المرضى المصابين بداء الكلى المتعدد الكيسات، نفخة في البطن قد توحي بوجود تضيق في الشريان كلوي، والسحنة والمظاهر المميزة لمتلازمة كوشينغ

(الإطار 16.65). قد يكشف الفحص أيضاً دليل على وجود عوامل الخطر لارتفاع ضغط الدم، مثل السمنة المركزية وفرط شحوم الدم. يمكن ملاحظة علامات أخرى ناجمة عن مضاعفات ارتفاع ضغط الدم. وتشمل هذه علامات ضخامة البطين الأيسر، واحتداد المركبة الأبهرية من الصوت الثاني للقلب، و ظهور صوت القلب الرابع. الرجفان الأذيني AF شائع وقد يكون ناجماً عن الخلل الوظيفي الانبساطي الناجم عن ضخامة البطين الأيسر أو كآثار لداء الشريان التاجي CAD. يمكن أن يسبب ارتفاع ضغط الدم الشديد فشل البطين الأيسر في غياب CAD، خاصة عندما يكون هناك ضعف في وظيفة الكلى. غالبًا ما يكون فحص قعر العين غير طبيعي انظر *(الشكل 16.76)* أدناه وقد يكون هناك دليل على تصلب الشرايين المعمم أو مضاعفات محددة ، مثل أمهات الدم الأبهرية، واعتلال الشرايين المحيطية، أو السكتة الدماغية.

يكشف فحص قعر العين عن تدرج في التغييرات التي ترتبط بشدة ارتفاع ضغط الدم. لذلك، يمكن لمنظار قعر العين أن يوفر مؤشراً على الضرر الشرياني الذي يحدث في مكان آخر **(الإطار 16–66)**. نتحات "ندف القطن" مرتبطة بحوث نقص تروية او احتشاء في شبكية العين، وتختفي في غضون أسابيع قليلة **(الشكل 16.76 أ)**.

16.66 اعتلال الشبكية بارتفاع الضغط

الدرجة 1

سماكة الشرايين، والتعرج وزيادة الانعكاس ("الأسلاك الفضية")

الدرجة 2

الدرجة الأولى بالإضافة إلى انقباض الأوردة عند تقاطع الشرايين("القضم الشرياني الوريدي")

الدرجة 3

الدرجة 2 بالإضافة إلى دليل على نقص تروية الشبكية (على شكل لهب أو نزوف لطخية ونتحات "ندف القطن")

الدرجة 4

الدرجة 3 بالإضافة إلى الوذمة الحليمية

النتحات "الصلبة" (رواسب دهنية صغيرة، بيضاء، كثيفة) وأمهات دم الأوعية الدموية الدقيقة (نزوف نقطية) تتظاهر بشكل أشيع في اعتلال الشبكية السكري انظر الشكل (27.8). ارتفاع ضغط الدم يرتبط أيضاً بخثار الوريد الشبكي المركزي (الشكل 16.76 ب).

الاستقصاءات Investigations

قرار الشروع في العلاج الخافض للضغط بشكل فعال يُلزِمْ المريض بعلاج مدى الحياة، لذلك يجب أن تكون القراءات بأكبر قدر ممكن من الدقة. الأهداف هي:

- تأكيد التشخيص بالحصول على معلومات دقيقة تمثل قراءات ضغط الدم BP
- تحديد العوامل المساهمة وأي أسباب كامنة
- تقييم عوامل الخطر الأخرى وتحديد كمية الخطر على القلب والأوعية الدموية
- الكشف عن أي مضاعفات موجودة بالفعل
- تحديد الأمراض الأخرى المشتركة التي قد تؤثر على اختيار العلاج الخافض لضغط الدم.

قياسات ضغط الدم

يجب إجراء قياسات ضغط الدم BP لأقرب 2 مم زئبقي، في وضعية الجلوس مع ذراع مستندة وممدودة، ونقوم بتكرار الأمر بعد 5 دقائق من الراحة إذا كان التسجيل الأول مرتفعاً (الإطار 16.67).

لتجنب القراءات العالية الكاذبة عند الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة، فإن الكفة يجب أن تحتوي على كيس (جراب) Bladder يضم ما لا يقل عن الثلثين من محيط الذراع. قد يؤدي التمرين والقلق وعدم الراحة والمحيط غير المألوف إلى ارتفاع عابر في ضغط الدم BP.

إن قياس ضغط الدم، خاصةً عندما يقوم به الطبيب، يمكن أن يسبب ارتفاعاً عابراً في ضغط الدم. تدعى هذه الحالة ارتفاع ضغط "الرداء الأبيض "White Coat، حيث تشير التقديرات إلى أن ما يصل إلى 20٪ من المرضى الذين ثبت أن لديهم ارتفاع في ضغط الدم في العيادات الخارجية، وُجِدَ أن لديهم ضغط دم طبيعي عندما تم تسجيله بواسطة أجهزة قياس الضغط المستخدمة في المنزل. وخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية عند هؤلاء المرضى أقل منه في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المستمر ولكنه أكبر منه في الأشخاص الذين لديهم ضغط دم سوي. إذا أظهرت قياسات ضغط الدم في العيادة مستويات حدية من ضغط الدم أو في حالة الاشتباه في ارتفاع ضغط الرداء الأبيض فقد يكون القياس المتنقل أو القياسات المنزلية ذات قيمة في تأكيد التشخيص.

قياسات ضغط الدم المتنقلة

توفر سلسلة قياسات ضغط الدم BP المتنقلة المستخرجة على مدار 24 ساعة أو أكثر هامش معلومات أفضل من أخذ قياسات بعدد محدود في العيادة وترتبط ارتباطاً وثيقاً بدليل على أذية الأعضاء الهدف أكثر مما هو في القياس التقليدي. يجب تعديل عتبات وأهداف العلاج (انظر الإطار 16.71 أدناه)، لأن قراءات ضغط الدم المتنقل هي أقل بشكل نموذجي (حوالي 7/12 مم زئبقي) من قياسات العيادة. يجب استخدام متوسط ضغط الدم المتنقل خلال اليوم (ليس 24 ساعة أو وقت الليل) لتوجيه قرارات التدبير والعلاج.

16.67 كيفية قياس ضغط الدم

- استخدم آلة تم التحقق من صحتها وصيانتها جيداً ومعايرتها بشكل صحيح .
- قم بقياس ضغط الدم أثناء الجلوس بشكل روتيني، مع قياس ضغط الدم في حالة الوقوف عند كبار السن ومرضى السكري وأولئك الذين يعانون من انخفاض ضغط الدم الوضعي المحتمل؛ قم بإراحة المريض لمدة دقيقتين .
- قم بإزالة الملابس الضيقة من الذراع .
- وضع الذراع بمستوى القلب .
- استخدم رباط بحجم مناسب (يجب أن يشمل الجراب Bladder أكثرمن ثلثي حجم الذراع) .
- اخفض الضغط ببطء (2 مم زئبقي في الثانية) .
- اقرأ ضغط الدم لأقرب 2 مم زئبقي .
- استخدم المرحلة الخامسة (اختفاء الأصوات) لقياس ضغط الدم الانبساطي
- خذ قياسين في كل زيارة .

16.68 استقصاءات ارتفاع ضغط الدم

- تحليل البول للكشف عن الدم والبروتين والغلوكوز
- يوريا الدم والشوارد والكرياتينين
- قد يشير قلاء نقص بوتاسيوم الدم إلى فرط الألدوستيرونية البدئي
- ولكن عادة ما يكون بسبب العلاج المدر للبول
- غلوكوز الدم
- مصل الدم الكلي وHDL
- اختبارات وظائف الغدة الدرقية
- تخطيط كهربائية القلب ذو الـ12 مسرى (ضخامة البطين الأيسر، وداء الشريان التاجي)

(HDL = بروتين شحمي عالي الكثافة)

قياسات ضغط الدم بالمنزل Home blood pressure measurements

يمكن للمرضى قياس ضغط الدم في المنزل باستخدام مجموعة من الأجهزة شبه الأوتوماتيكية المتوفرة تجارياً. قيمة هذه القياسات أقل موثوقيةً وتعتمد على البيئة وتوقيت القراءات المقاسة. تعتبر قياسات ضغط الدم في المنزل أو الإسعافية مفيدة بشكل خاص عند المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم غير المستقر، والذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المعند، والذين قد يعانون من انخفاض ضغط الدم المصحوب بأعراض، والذين يشتبه بارتفاع ضغط دم الرداء الأبيض لديهم white coat hypertension.

استقصاءات أخرى

يجب أن يخضع جميع مرضى ارتفاع ضغط الدم لعدد محدود من الفحوصات **(الإطار 16.68)** ولكن الفحوصات الإضافية مناسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 40 عاماً أو المصابين بارتفاع ضغط الدم المعند **(الإطار 16.69)**. يجب أيضاً تسجيل القصة العائلية ونمط الحياة (التمارين الرياضية وتناول الملح وعادات التدخين) وعوامل الخطر الأخرى. القصة الدقيقة سوف تحدد المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الناجم عن الأدوية أو الكحول وقد تكشف أعراض ناجمة عن أسباب أخرى لارتفاع ضغط الدم الثانوي، مثل ورم القواتم phaeochromocytoma (صداع انتيابي وخفقان وتعرق) أو مضاعفات مثل داء الشريان الإكليلي CAD.

التدبير

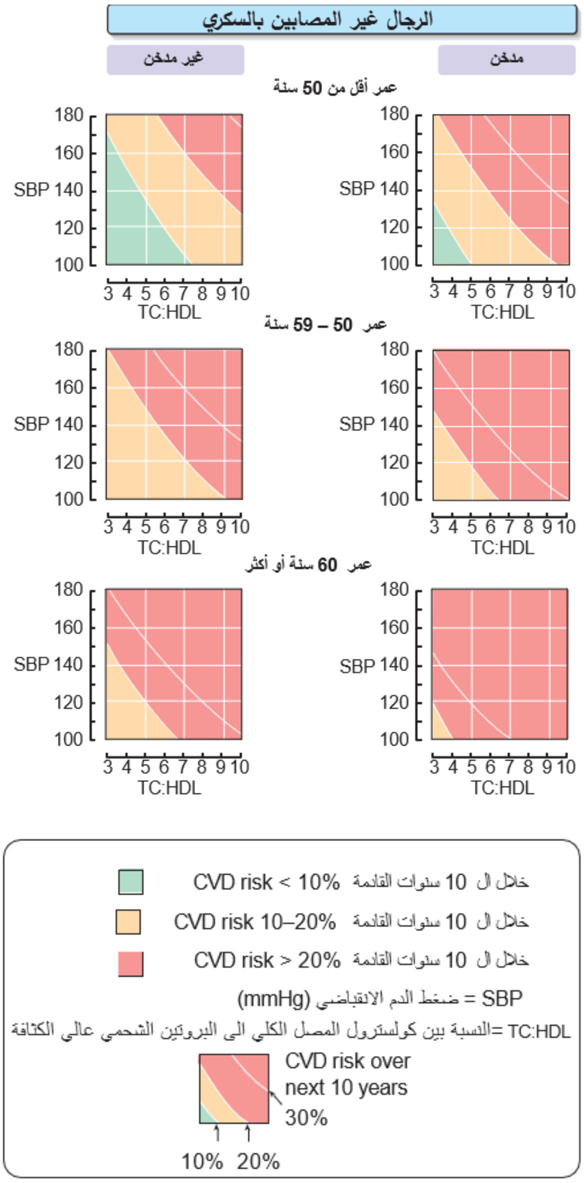
الهدف من العلاج الخافض للضغط هو تقليل حدوث الأذيات القلبية الوعائية الضارة، خاصةً داء الشريان التاجي CAD والسكتة الدماغية وفشل القلب. أظهرت التجارب المعشاة ذات الشواهد أن العلاج الخافض للضغط يمكن أن يقلل من حدوث السكتة الدماغية، وبدرجة أقل CAD. والفوائد النسبية (انخفاض بنسبة 30٪ تقريباً في خطر الإصابة بالسكتة الدماغية و 20٪ في خطر الإصابة بأمراض القلب التاجية) متشابهة في جميع مجموعات المرضى، وبالتالي فإن الفائدة

المطلقة من العلاج (إجمالي عدد الأحداث التي تم منعها) هو أكبر في أولئك المعرضين لخطر أكبر.

16.69 استقصاء متخصص لارتفاع ضغط الدم

- تصوير الصدر بالأشعة السينية: للكشف عن تضخم القلب، قصور القلب، تضيق الأبهر
- تسجيل ضغط الدم المتنقل: لتقييم ارتفاع ضغط الدم الحدي أو "ارتفاع ضغط المعطف الأبيض"
- مخطط إيكو القلب: لاكتشاف أو تحديد ضخامة البطين الأيسر
- فحص الأمواج فوق الصوتية الكلوية: للكشف عن أمراض الكلى المحتملة
- تصوير الأوعية الكلوية: لاكتشاف أو تأكيد وجود تضيق في الشريان الكلوي
- تحري الكاتيكولامينات البولية: لتحري وجود ورم القواتم
- اختبار تثبيط الكورتيزول والديكساميثازون البولي: لتحري وجود متلازمة كوشينغ
- نشاط الرينين في البلازما والألدوستيرون: لتحري وجود الألدوستيرونية البدئية

على سبيل المثال، وبمراجعة أمنة لتجربة ارتفاع ضغط الدم الخفيف المسجلة في مجلس البحوث الطبية (MRC) (1985)، يجب معالجة 566 مريضاً شاباً بالبندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide لمدة عام واحد لمنع حدوث سكتة دماغية واحدة، بينما في تجربة MRC للعلاج الخافض للضغط لدى كبار السن (1992)، تم منع حدوث سكتة دماغية واحدة لكل 286 مريضاً تم علاجهم لمدة عام واحد، وقد يساعد التقدير الرسمي للمخاطر المطلقة على القلب والأوعية الدموية، والذي يأخذ في الاعتبار جميع عوامل الخطر ذات الصلة، في تحديد ما إذا كانت الفوائد المحتملة للعلاج ستفوق تكاليفه ومخاطره. تتوفر مجموعة متنوعة من خوارزميات المخاطر لهذا الغرض، مثل حاسبة المخاطر المشتركة بين الجمعيات البريطانية (الشكل 16.77 وانظر "مزيد من المعلومات"). معظم حالات المراضة والوفيات الزائدة المرتبطة بارتفاع ضغط الدم تُعزى إلى داء الشريان التاجي CAD، وبالتالي تستند العديد من إرشادات العلاج إلى تقديرات مخاطر CAD لمدة 10 سنوات. يمكن تقدير إجمالي خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية عن طريق ضرب خطر الإصابة بداء الشريان التاجي CAD في 3/4 (أي إذا كان خطر الإصابة بداء الشريان التاجي هو 30٪، فإن خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية يبلغ 40٪).



الشكل 16.77 مثال على مخطط التنبؤ بمخاطر أذيات القلب والأوعية الدموية للرجال غير المصابين بالسكري. يتم توقع مخاطر أذيات القلب والأوعية الدموية من خلال عمر المريض، والجنس، وعادات التدخين، ونسبة ضغط الدم ونسبة الكوليسترول. يمكن تحديد نسبة الكوليسترول الكلي إلى كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة (HDL) في عينة دم غير صيامية. عندما يكون تركيز كوليسترول البروتين الشحمي عالي الكثافة غير معروف، يجب افتراض أنه 1 مليمول / لتر؛ يجب استخدام مقياس الدهون ككوليسترول مصل إجمالي. تشير الدلائل الإرشادية الحالية

إلى أن بدء الوقاية الأولية لدى الأفراد الذين يعانون من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لمدة 10 سنوات ≤ 20٪. يجب افتراض أن مرضى السكري معرضون لخطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لمدة 10 سنوات بنسبة 20٪ وأن يتلقوا علاجاً وقائياً ثانوياً. الرسوم البيانية المعدلة موجودة للنساء. لمزيد من التفاصيل، راجع

http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Pocket_GL_information

- لتقدير خطر إصابة الفرد بأمراض القلب والأوعية الدموية (CVD) لمدة 10 سنوات، اختر لوحة للجنس وحالة التدخين والعمر المناسبين. ضمن هذا، حدد مستوى الخطر من النقطة التي تتسق فيها ما بين ضغط الدم الانقباضي (SBP) ونسبة إجمالي الكوليسترول HDL.

- الأفراد الأكثر عرضة للخطر (المناطق الحمراء) هم أولئك الذين تزيد لديهم مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لمدة 10 سنوات عن 20٪ ، وهو ما يعادل تقريباً خطر الإصابة بمرض الشريان التاجي لمدة 10 سنوات بنسبة> 15٪. كحد أدنى، يجب تحديد الأشخاص الذين يعانون من خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية بنسبة أكبر من 30٪ (كما هو موضح بالخط داخل المنطقة الحمراء) ومعالجتهم مباشرةً. عندما تسمح الموارد، يجب تحديد الآخرين الذين لديهم خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية> 20٪ بشكل تدريجي.

- يساعد الرسم البياني أيضاً في تحديد الأفراد الذين يعانون من مخاطر مرتفعة إلى حد ما لأمراض القلب والأوعية الدموية لمدة 10 سنوات، في نطاق 10–20٪ (المنطقة البرتقالية) وأولئك الذين تقل النسبة لديهم عن 10٪ (المنطقة الخضراء).

- يجب أن تعكس حالة التدخين التعرض للتبغ مدى الحياة. لمزيد من المعلومات، راجع www.bhf.org.uk.

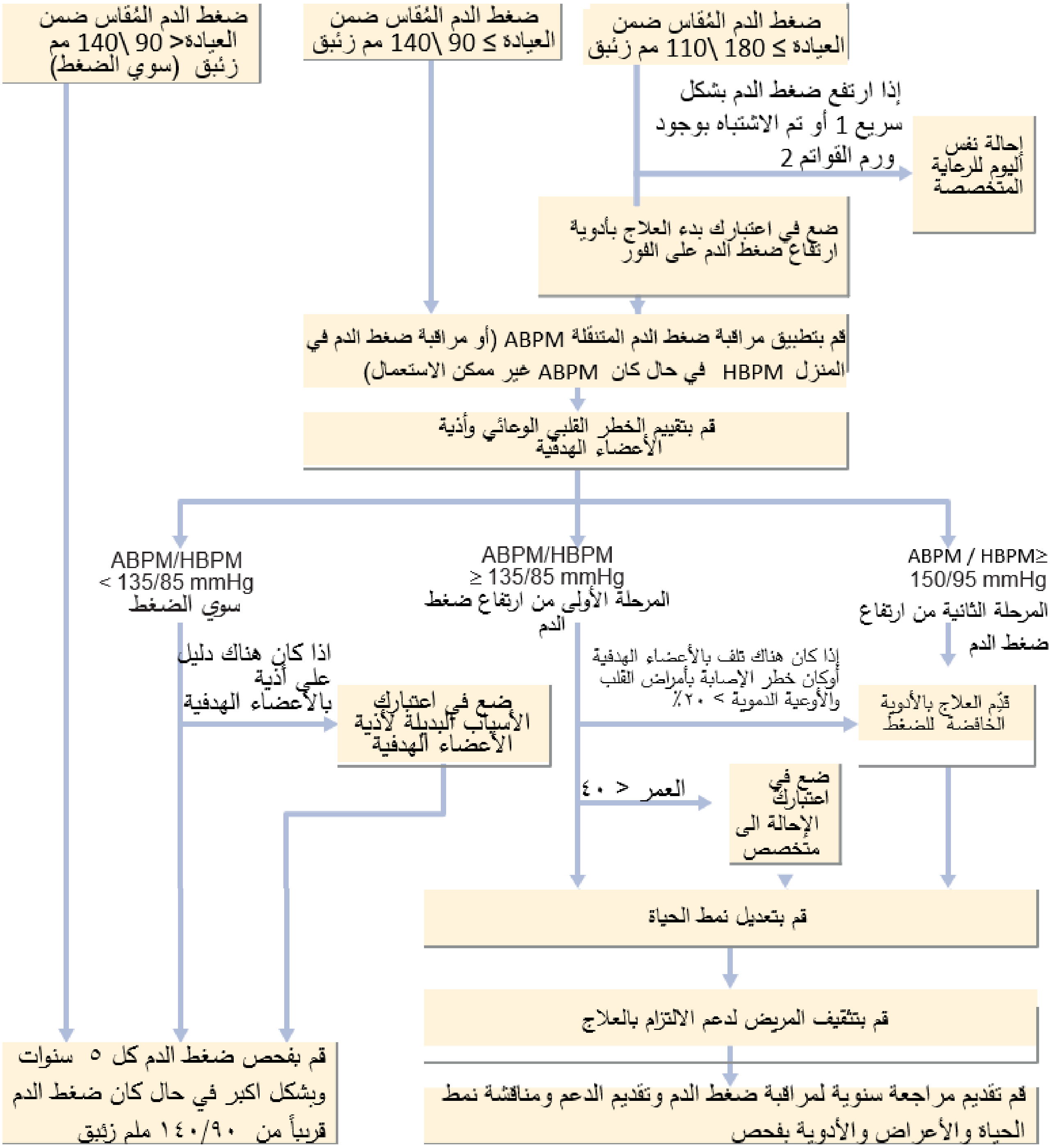
من مخطط التنبؤ بمخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية المشترك من قبل الجمعيات البريطانية المشتركة، والذي تم استنساخه بإذن من جامعة مانشستر.

عتبات التدخل Intervention thresholds

ضغط الدم الانقباضي وضغط الدم الانبساطي كلاهما قادرعلى التنبؤ بقوة بالمخاطر التي تصيب القلب والأوعية الدموية. لذا فإن الدلائل الإرشادية للجمعية البريطانية لتدبير ارتفاع ضغط الدم تستخدم كلتا القراءتين، ويجب أن تبدأ المعالجة إذا تجاوزت العتبة المعطاة (الشكل 16.78). المرضى الذين يعانون من مرض السكري أو أمراض القلب والأوعية الدموية معرضون بشكل خاص لخطر كبير، وبالتالي فإن عتبة بدء العلاج الخافض للضغط تكون أقل (≤ 90/140 مم زئبق) في مجموعات المرضى هذه. عتبات العلاج عند كبار السن هي نفسها بالنسبة للمرضى الأصغر سناً (الإطار 16.70).

أهداف العلاج

تم تحديد ضغط الدم الأمثل للحد من المشاكل القلبية الوعائية الرئيسية ليكون 83/139 مم زئبقي، وحتى أقل من ذلك عند مرضى السكري. علاوة على ذلك، فإن تقليل ضغط الدم دون هذا المستوى لا يسبب أي ضرر. إن الأهداف التي اقترحتها الجمعية البريطانية لارتفاع ضغط الدم (الإطار 16.71) واعدة. تم وضع استراتيجيات الرعاية الأولية لتحسين الفحص والكشف عن ارتفاع ضغط الدم الذي ظل، في الماضي، غير مكتشف في ما يصل إلى النصف من الأفراد المتضررين. يجب أن يساعد تطبيق الإرشادات الجديدة في تحديد المرضى الذين يتلقون العلاج المناسب، ويسمح بالتدريج إذا فشل تعديل نمط الحياة والعلاج الدوائي من الخط الأول في السيطرة على ارتفاع ضغط الدم. يحتاج المرضى الذين يتلقون العلاج الخافض للضغط إلى المتابعة على فترات منتظمة لمراقبة ضغط الدم، وتقليل الآثار الجانبية وتعزيز نصائح نمط الحياة.


ضغط الدم المُقاس ضمن العيادة ≤ 180 \110 مم زئبق
ضغط الدم المُقاس ضمن العيادة ≤ 90 \140 مم زئبق
ضغط الدم المُقاس ضمن العيادة< 90 \140 مم زئبق (سوي الضغط)
إذا ارتفع ضغط الدم بشكل سريع 1 أو تم الاشتباه بوجود ورم القواتم 2
إحالة نفس اليوم للرعاية المتخصصة
ضع في اعتبارك بدء العلاج بأدوية ارتفاع ضغط الدم على الفور
قم بتطبيق مراقبة ضغط الدم المتنقلة ABPM (أو مراقبة ضغط الدم في المنزل HBPM في حال كان ABPM غير ممكن الاستعمال)
قم بتقييم الخطر القلبي الوعائي وأذية الأعضاء الهدفية
ABPM / HBPM≥ 150/95 mmHg
المرحلة الثانية من ارتفاع ضغط الدم
ABPM/HBPM ≥ 135/85 mmHg
المرحلة الأولى من ارتفاع ضغط الدم
ABPM/HBPM < 135/85 mmHg
سوي الضغط
إذا كان هناك تلف بالأعضاء الهدفية أوكان خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية > ٢٠٪
قدِّم العلاج بالأدوية الخافضة للضغط
اذا كان هناك دليل على أذية بالأعضاء الهدفية
ضع في اعتبارك الأسباب البديلة لأذية الأعضاء الهدفية
العمر > ٤٠
ضع في اعتبارك الإحالة الى متخصص
قم بتعديل نمط الحياة
قم بتثقيف المريض لدعم الالتزام بالعلاج
قم بفحص ضغط الدم كل ٥ سنوات وبشكل اكبر في حال كان ضغط الدم قريباً من ١٤٠/٩٠ ملم زئبق
قم تقديم مراجعة سنوية لمراقبة ضغط الدم وتقديم الدعم ومناقشة نمط الحياة والأعراض والأدوية بفحص

شكل 16.78 تدبير ارتفاع ضغط الدم: إرشادات جمعية ارتفاع ضغط الدم البريطانية. 1 علامات الوذمة الحليمية أو النزف ضمن الشبكية. 2 انخفاض ضغط الدم المتغير Labile أو الوضعي Posture، والصداع، والخفقان، والشحوب والتعرق. (ABPM = مراقبة ضغط الدم المتنقلة؛ HBPM = مراقبة ضغط الدم في المنزل) من NICE Clinical Guideline 127 - Hypertension عند البالغين ؛ أغسطس 2011.

16.70 ارتفاع ضغط الدم عند المسنين

- **الانتشار:** يصيب ارتفاع ضغط الدم أكثر من نصف الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً (بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول).
- **المخاطر:** ارتفاع ضغط الدم هو أهم عامل خطر لاحتشاء عضلة القلب وفشل القلب والسكتة الدماغية لدى كبار السن.
- **فائدة العلاج:** الفائدة المطلقة من العلاج أكبر في كبار السن (حتى سن 80 عاماً على الأقل).
- **ضغط الدم المستهدف:** يجب تخفيف ضغط الدم المستهدف عند كبار السن إلى 90/150 مم زئبق.
- **تحمُّل العلاج:** يتم تحمُّل الأدوية الخافضة للضغط وكذلك في المرضى الأصغر سناً.
- **الدواء المفضل:** جرعة منخفضة من الثيازيدات، ولكن في حالة وجود مرض مُرافق مثل النقرس أو مرض السكري، قد تكون الأدوية الأخرى أكثر ملاءمة.

16.71 ضغط الدم الأمثل المستهدف

العمر	ضغط الدم المقاس في العيادة (مم زئبقي) 1	ضغط الدم المتنقل أو المقاس في (مم زئبقي) 2
80> سنة	90/140>	85/135>
≤ 80 سنة	> 90/150	> 85/140

1 يجب أن تكون كل من القيم الانقباضية والانبساطية محققة.

2 متوسط ضغط الدم خلال ساعات الاستيقاظ.

العلاج الدوائي Drug therapy

الثيازيدات Thiazides

إن آلية عمل هذه الأدوية غير مفهومة تماماً وقد يستغرق الأمر ما يصل إلى الشهر حتى يتم ملاحظة التأثير الأقصى لهذه الأدوية. الجرعة اليومية المناسبة هي 2.5 ملغ بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide أو 0.5 ملغ سيكلوبنثيازيد cyclopenthiazide. تتمتع مدرات البول الأكثر فعالية، مثل فوروسيميد furosemide (40 ملغ يومياً) أو بوميتانيد bumetanide (1 ملغ يومياً)، بمزايا قليلة مقارنة بالثيازيدات في علاج ارتفاع ضغط الدم، ما لم يكن هناك فشل كلوي كبير أو ما لم يتم استخدامها مع مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE inhibitors

مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (إنالابريل enalapril 20 ميلي غرام يومياً، راميبريل ramipril 5–10 ميلي غرام يومياً أو ليسينوبريل lisinopril 10–40 ميلي غرام يومياً) فعالة وجيدة التحمل عادة. يجب استخدامها بحذر في المرضى الذين يعانون من اضطراب وظائف الكلى أو تضيق الشريان الكلوي لأنها يمكن أن تقلل معدل الترشيح الكبيبي وتعجل الفشل الكلوي. يجب فحص الشوارد والكرياتينين قبل وبعد أسبوع إلى أسبوعين من بدء العلاج. تشمل الآثار الجانبية انخفاض ضغط الدم بالجرعة الأولى، والسعال، والطفح الجلدي، وفرط بوتاسيوم الدم، وضعف وظيفة الكلية.

حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين Angiotensin receptor blockers (ARBs)

(إيربيسارتان irbesartan 150–300 ملغ يومياً، فالسارتان valsartan 40–160 ملغ يومياً) لها فعالية مماثلة لمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين لكنها لا تسبب السعال ويتم تحملها بشكل أفضل.

حاصرات قنوات الكالسيوم Calcium channel antagonists

أملوديبين Amlodipine (5–10 مجم يومياً) ونيفيديبين nifedipine (30–90 مجم يومياً) فعالة وعادة ما تكون خافضة للضغط جيدة التحمل وتكون مفيدة بشكل خاص عند كبار السن. تشمل الآثار الجانبية الاحمرار والخفقان واحتباس السوائل. يمكن أن تكون حاصرات قنوات الكالسيوم المحددة للمعدل The rate-limiting calcium channel antagonists (الديلتيازيم diltiazem200–300 ملغ يومياً، فيراباميل verapamil 240 ملغ يومياً) مفيدة عندما يترافق ارتفاع ضغط الدم مع الذبحة الصدرية ولكنها قد تسبب بطء القلب. التأثير الجانبي الرئيسي للفيراباميل هو الإمساك.

حاصرات بيتا Beta-blockers

لم تعد تستخدم كخط أول في العلاج الخافض للضغط، إلا في المرضى الذين لديهم استطباب آخر للدواء مثل الذبحة الصدرية. يجب استخدام ميتوبرولول Metoprolol (100–200 ملغ يومياً)، أتينولول atenolol (50–100 ملغ يومياً) وبيزوبرولول bisoprolol (5–10 ملغ يومياً)، التي تحصر بشكل انتقائي المستقبلات الأدرينيرجية β1 للقلب β1-adrenoceptors، بدلاً من الأدوية غير الانتقائية التي تحصر أيضاً المستقبلات β2 الأدرينيرجية، التي تتوسط توسع الأوعية الدموية والتوسع القصبي.

الجمع بين حاصرات ألفا وبيتا Combined β- and α-blockers

إن اللابيتولول Labetalol (200 ملغ –2.4 جرام يومياً في جرعات مقسمة) وكارفيديلول Carvedilol (6.25–25 ملغ مرتين يومياً) هي حاصرات مستقبلات ألفا وبيتا مشتركة التي تكون أحياناً أكثر فعالية من حاصرات بيتا وحدها. يمكن استخدام اللابيتولول عبر التسريب في ارتفاع ضغط الدم الخبيث malignant phase hypertension (انظر أدناه).

موسعات الأوعية الدموية الأخرى

يمكن استخدام مجموعة متنوعة من موسعات الأوعية الدموية الأخرى. وتشمل هذه حاصرات مستقبلات ألفا 1: برازوسين prazosin (0.5–20 ملغ يومياً في جرعات مقسمة)، وإندورامين indoramin (25–100 ملغ مرتين يومياً) ودوكسازوسين doxazosin (1–16 ملغ يومياً)، والأدوية التي تعمل مباشرة على العضلات الملساء الوعائية، مثل هيدرالازين hydralazine (25–100 ملغ مرتين يومياً) ومينوكسيديل minoxidil (10–50 ملغ يومياً). تشمل الآثار الجانبية الجرعة الأولى وانخفاض ضغط الدم الوضعي والصداع وعدم انتظام دقات القلب واحتباس السوائل. يتسبب المينوكسيديل أيضاً بزيادة شعر الوجه وبالتالي فهو غير مناسب للمرضى من الإناث.

الأسبرين Aspirin

يعد العلاج المضاد للصفيحات وسيلة قوية لتقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية ولكنه قد يتسبب في حدوث نزف، وخاصة النزف داخل المخ، في عدد قليل من المرضى. يُعتقد أن الفوائد تفوق المخاطر التي يتعرض لها مرضى ارتفاع ضغط الدم الذين تتراوح أعمارهم بين 50 عاماً أو أكثر والذين لديهم ضغط دم مضبوط جيداً مع إما أذية بالأعضاء الهدفية أو مرض السكري أو خطر للإصابة بأمراض القلب لمدة 10 سنوات بنسبة 15 ٪ على الأقل (أو خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية لمدة 10 سنوات بنسبة 20٪ على الأقل).

الستاتينات Statins

يمكن أن يؤدي علاج فرط شحوم الدم إلى انخفاض كبير في مخاطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية. تستطب هذه الأدوية بقوة عند المرضى الذين ثبت أن لديهم مرض في الأوعية الدموية، أو ارتفاع ضغط الدم مع ارتفاع (على الأقل 10 ٪ في 10 سنوات) في خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية.

اختيار الأدوية الخافضة للضغط

لم تُظهِرْ التجارب التي قارنت الثيازيدات وحاصرات الكالسيوم ومثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين اختلافات ثابتة في النتيجة أو الفعالية أو الآثار الجانبية أو جودة الحياة. حاصرات بيتا، التي ظهرت سابقاً كعلاج خط أول في الدلائل الإرشادية، لديها قاعدة أدلة أضعف. يتم اختيار العلاج الخافض للضغط في البداية حسب عمر المريض وخلفيته العرقية، على الرغم من أن التكلفة والراحة ستؤثران على الدواء الدقيق والتحضير المستخدم. الاستجابة للعلاج الأولي والآثار الجانبية توجه العلاج اللاحق. تؤثر الظروف المرضية أيضاً على اختيار الدواء الأولي (الإطار 16.72)؛ على سبيل المثال، قد تكون حاصرات بيتا هي العلاج الأنسب لمريض مصاب بالذبحة الصدرية. تُعد مدرات البول الثيازيدية وحاصرات قنوات الكالسيوم دايهيدروبيريدين dihydropyridine calcium channel antagonists أكثر الأدوية ملاءمةً للعلاج عند كبار السن.

16.72 تأثير الاعتلال المشترك على اختيار العلاج بالأدوية الخافضة للضغط

فئة الدواء	استطبابات مطلقة	استطبابات نسبية	محاذير الاستعمال	مضادات الاستطباب
حاصرات مستقبلات ألفا	– ضخامة البروستات الحميدة	–	– هبوط ضغط الدم الوضعي – قصور القلب[1]	– السلس البولي
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	– قصور القلب – فشل وظيفة البطين الأيسر، – ما بعد احتشاء العضلة القلبية MI أو في داء الشريان الإكليلي العرضي – اعتلال الكلية السكري من النوع الأول – الوقاية الثانوية من السكتة الدماغية[4]	– القصور الكلوي المزمن[2] – اعتلال الكلية السكري من النمط الثاني	– القصور الكلوي[2] – داء الشرايين المحيطية PAD[3]	– الحمل – أمراض الأوعية الدموية الكلوية[2]
حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II	– عدم تحمل مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين – اعتلال الكلية السكري من النوع 2 – ارتفاع ضغط الدم مع ضخامة البطين الأيسر – فشل القلب عند مرضى عدم تحمل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، ما بعد احتشاء عضلة القلب	– فشل وظيفة البطين الأيسر بعد احتشاء عضلة القلب – عدم تحمل أدوية خافضات الضغط الأخرى – البيلة البروتينية أو قصور الكلية المزمن[2] – قصور القلب	– القصور الكلوي[2] – PAD[3]	الحمل
حاصرات مستقبلات بيتا	– احتشاء عضلة القلب، خناق الصدر – قصور القلب[5]	–	– قصور القلب[5] – PAD – الداء السكري(ماعدا مع CAD)	– الربو – الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD – حصار القلب
حاصرات قنوات الكالسيوم (ديهيدروبيريدين)	– المرضى المتقدمين بالسن – ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول	– خناق الصدر		

حاصرات قنوات الكالسيوم (المحددة للمعدل)	خناق الصدر	المرضى المتقدمين بالسن	إشراكه مع حاصرات بيتا	– الحصار الأذيني البطيني – قصور القلب
الثيازيدات أو مدرات البول الشبيهة بالثيازيد	– المرضى المتقدمين بالسن – ارتفاع ضغط الدم الانقباضي المعزول – قصور القلب – الوقاية الثانوية من السكتة الدماغية	–	–	النقرس[6]

[1] في قصور القلب عند استخدامه كعلاج وحيد. [2] قد تكون مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين مفيدة في حالات القصور الكلوي المزمن وأمراض الأوعية الدموية الكلوية، ولكن يجب استخدامها بحذر وإشراف دقيق ونصيحة متخصصة عند وجود قصور كلوي كبير. [3] الحذر من مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين وحاصرات مستقبل الأنجيوتنسين في داء الشرايين المحيطية بسبب ارتباطها بأمراض الأوعية الدموية الكلوية. [4] بالاشتراك مع مدر البول الثيازيد أو مدرات البول الشبيهة بالثيازيد. [5] تستخدم حاصرات β بشكل متزايد لعلاج قصور القلب المستقر ولكنها قد تؤدي إلى تفاقم قصور القلب الحاد. [6] قد تكون مدرات البول الثيازيدية أو المدرات الشبيهة بالثيازيد ضرورية في بعض الأحيان للسيطرة على ضغط الدم لدى الأشخاص الذين لديهم تاريخ من النقرس، وتستخدم بشكل مثالي مع دواء الألوبورينول allopurinol. (ACE = الإنزيم المحول للأنجيوتنسين؛ ARBs = حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II؛ CAD = داء الشريان التاجي؛ MI = احتشاء عضلة القلب؛ PAD = داء الشرايين المحيطية)

العلاج المركب

على الرغم من أنه يمكن علاج بعض المرضى بدواء واحد خافض للضغط، إلا أنه غالباً ما يلزم توليفة من الأدوية لتحقيق السيطرة المثلى (الشكل 16.79). قد يكون العلاج المركب مرغوبًا فيه لأسباب أخرى؛ على سبيل المثال، قد ينتج عن العلاج بجرعة منخفضة بدوائين تأثيرات غير مرغوب فيها أقل من العلاج بالجرعة القصوى من دواء واحد. بعض مجموعات الأدوية لها تأثيرات تكميلية أو تآزرية؛ على سبيل المثال، تزيد الثيازيدات من نشاط جملة الرينين والأنجيوتنسين، بينما تمنعه مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين.

ارتفاع ضغط الدم المعند على العلاج Refractory hypertension

يشير ارتفاع ضغط الدم المعند على العلاج إلى الحالة التي لا تعطي فيها العلاجات الدوائية المتعددة تحكماً كافياً في ضغط الدم. على الرغم من أن هذا قد يكون بسبب المقاومة الحقيقية للعلاج في بعض الحالات، إلا أن السبب الأكثر شيوعاً لفشل العلاج هو عدم الالتزام بالعلاج الدوائي. يمكن أن يحدث ارتفاع ضغط الدم المقاوم أيضاً بسبب الفشل في التعرف على السبب الكامن، مثل تضيق الشريان الكلوي أو ورم القواتم phaeochromocytoma. لا يوجد حل سهل لمشاكل الالتزام ولكن يمكن أن تساعد أنظمة العلاج البسيطة ومحاولات تحسين العلاقة مع المريض والإشراف الدقيق. السبيرونولاكتون Spironolactone هو إضافة مفيدة بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم المعند على العلاج.

ارتفاع ضغط الدم المتسارع Accelerated hypertension

يعد ارتفاع ضغط الدم المتسارع أو الخبيث حالة نادرة قد تؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم بسبب أي مسبب مرضي. يتميز بتلف الأوعية الدموية الدقيقة المتسارع مع نخر في جدران الشرايين الصغيرة والشرينات (نخر ليفي) والتخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية. يعتمد التشخيص على وجود دليل على ارتفاع ضغط الدم وعلى التلف السريع للأعضاء الانتهائية، مثل اعتلال

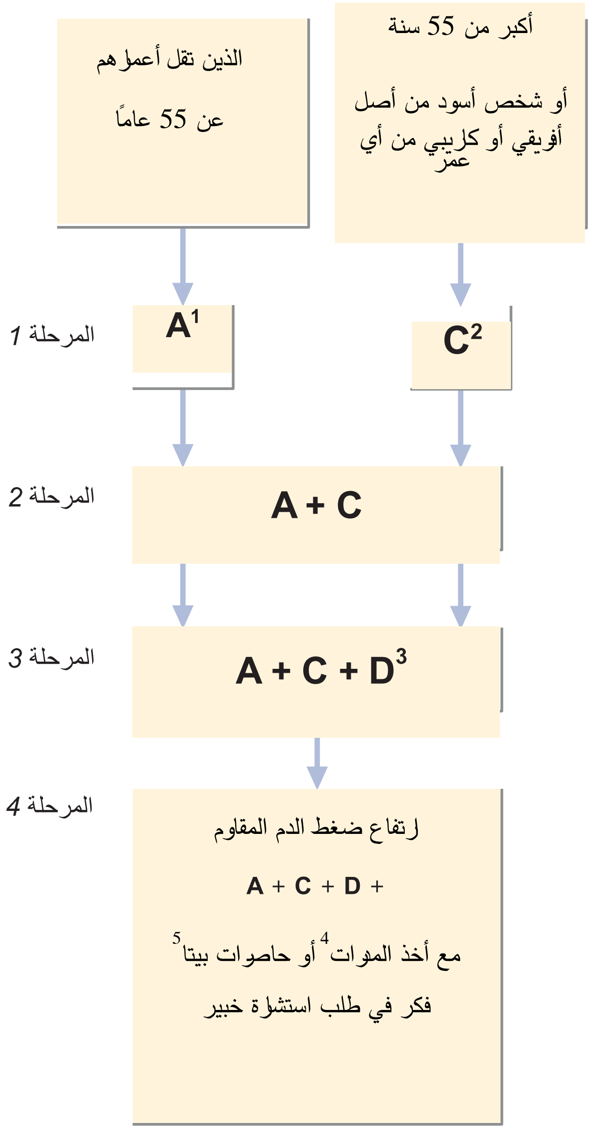
الشبكية (الدرجة 3 أو 4)، وخلل وظيفة الكلية (خاصة البيلة البروتينية) و / أو اعتلال الدماغ الناتج عن ارتفاع ضغط الدم (انظر أعلاه). قد يحدث فشل البطين الأيسر، وفي حال لم يتم علاج ذلك، تحدث الوفاة في غضون أشهر.

التدبير Management

في ارتفاع ضغط الدم الخبيث، قد يؤدي خفض ضغط الدم بسرعة كبيرة إلى إضعاف تروية الأنسجة بسبب التنظيم الذاتي المتغير ويمكن أن يسبب تلفاً دماغياً، بما في ذلك العمى القذالي occipital blindness، ويؤدي إلى قصور الشريان التاجي أو الكلوي. حتى في حالة وجود قصور في القلب أو اعتلال دماغي بسبب ارتفاع ضغط الدم، فإن التخفيض الخاضع للمراقبة إلى مستوى حوالي 90/150 ملم زئبقي على مدى 24–48 ساعة يعد أمراً مثالياً. في معظم المرضى، من الممكن تجنب العلاج بالحقن والسيطرة على ضغط الدم مع الراحة في الفراش والعلاج الدوائي عن طريق الفم. اللابيتالول labetalol الوريدي أو العضلي (2 ملغ / دقيقة بحد أقصى 200 ملغ)، ثلاثي نِتْرات الغليسيريل GTN عن طريق الوريد (0.6–1.2 ملغ / ساعة)، هيدرالازين hydralazine عضلي (5 أو 10 ميليجرام يتكرر كل نصف ساعة) ونتروبروسيد الصوديوم sodium nitroprusside في الوريد (0.3–0. 1.0 ميكروغرام / كجم من وزن الجسم / دقيقة) كلها فعالة ولكنها تتطلب إشرافاً دقيقاً، ويفضل أن يكون ذلك في وحدة عالية الاعتماد.

أمراض الصمامات القلبية

تسمح صمامات القلب بحركة الدم إلى الأمام عبر أجواف القلب عندما تكون مفتوحة وتمنع التدفق العكسي عند إغلاقها. قد يتضيق الصمام المصاب، مما يعيق التدفق الأمامي، أو يصبح متسرباً، مما يتسبب في التدفق العكسي أو القصور. يعد عسر التنفس Breathlessness من الأعراض الشائعة لأمراض الصمامات، وقد يكون ضيق التنفس الحاد عرضاً من أعراض فشل الصمام. وترد أسباب ذلك في (الإطار 16.73). قد يتحدد الاستعداد للإصابة بأمراض الصمامات وراثياً، ويمكن أن ينشأ نتيجة للحمى الرثوية أو الالتهابات، أو يمكن أن يحدث مع توسع أجواف القلب في حالة قصور القلب. تم تلخيص الأسباب الرئيسية لأمراض الصمامات في (الإطار 16.74)



الشكل 16.79 توليفات الأدوية الخافضة للضغط. المرضى السود هم من أصل أفريقي أو كاريبي وليسوا مرضى من أعراق مختلطة أو آسيويين أو صينيين. A^1 = مثبط الإنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) أو أخذ حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين II (ARB) بعين الاعتبار؛ اختر ARB منخفض التكلفة. C^2 = حاصرات قنوات الكالسيوم (CCB)؛ يُفضل تناول CCB ولكن ضع في اعتبارك مدراً للبول شبيهاً بالثيازيد في حال حدوث عدم تحمل ل CCB أو كان الشخص يعاني من وذمة أو عند وجود دليل على قصور القلب أو ارتفاع خطر الإصابة بقصور القلب.

D^3 = مدر للبول من نوع الثيازيد. ضع في اعتبارك تناول جرعة منخفضة من سبيرونولاكتون أو جرعات أعلى من مدر للبول شبيه بالثيازيد. في وقت النشر بواسطة NICE (أغسطس 2011) ، لم يكن لدى السبيرونولاكتون ترخيص تسويق من المملكة المتحدة لهذا المؤشر. ويجب الحصول على الموافقة المسبقة وتوثيقها.

ضع في اعتبارك حاصرات ألفا أو بيتا إذا لم يتم تحمل العلاج المدر للبول، أو إذا كان هناك مضادات استطباب أو كان العلاج غير فعال. من NICE Clinical Guideline 127 - Hypertension عند البالغين ؛ أغسطس 2011.

16.73 الأسباب الحادة لقصور الصمامات

قصور الأبهر

- تسلخ الأبهر Aortic dissection
- التهاب شغاف القلب الخمجي Infective endocarditis

قصور التاجي

- تمزق العضلات الحليمية بسبب احتشاء عضلة قلبية حاد
- التهاب شغاف القلب الخمجي
- تمزق الحبال الوترية بسبب التنكس المخاطي

قصور الصمامات الصنعية

- الصمامات الميكانيكية: الكسر والانسداد والخثار والتمزق
- الصمامات الحيوية: التنكس مع تمزق الشرفة cusp tear

الأجواف القلبية في قصور القلب.

الأسباب الرئيسية للداء الصمامي تم تلخيصها في الإطار 16.74

الداء القلبي الرثوي Rheumatic heart disease

الحمى الرثوية الحادة Acute rheumatic fever

عادة ما تصيب الحمى الرثوية الحادة الأطفال والشباب الذين تتراوح أعمارهم بين 5 و 15 سنة. أصبح الآن نادراً في البلدان ذات الدخل المرتفع في أوروبا الغربية وأمريكا الشمالية، حيث يبلغ معدل الإصابة حوالي 0.5 حالة لكل 100000، لكنه لا يزال مستوطناً في شبه القارة الهندية وأفريقيا وأمريكا الجنوبية. تشير الدراسات الحديثة إلى أن معدل الإصابة الحالي بأمراض القلب الرثوية في الهند يتراوح بين 13 و 150 حالة لكل 100000 من السكان سنوياً، وهو إلى حد بعيد السبب الأكثر شيوعاً لمرض القلب المكتسب في الطفولة والمراهقة في هذا البلد.

16.74 الأسباب الرئيسية للداء الصمامي

قصور الصمام Valve regurgitation

- خلقي
- التهاب القلب الرثوي الحاد
- التهاب القلب الرثوي المزمن
- التهاب الشغاف
- قصور القلب*
- التهاب الأبهر السفلسي Syphilitic aortitis
- تمزق الصمامات الرضحي Traumatic valve rupture
- تنكس شيخوخي Senile degeneration
- أذية الحبال الوترية والعضلات الحليمية

تضيق الصمام Valve stenosis

- خلقي
- التهاب القلب الرثوي
- تنكس شيخوخي

* يسبب توسع حلقة الصمام.

الإمراضية Pathogenesis

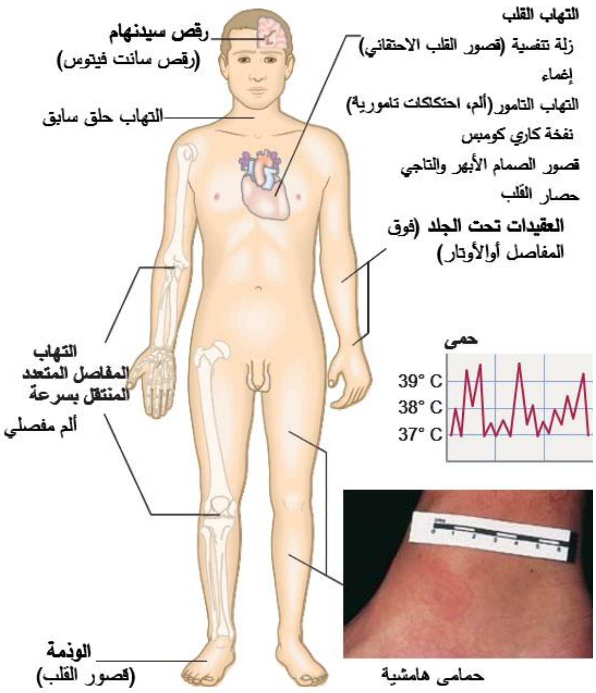
تنجم الحالة عن استجابة متأخرة بآلية مناعية للعدوى بسلالات معينة من المكورات العقدية من المجموعة أ، والتي تحتوي على مستضدات تتفاعل مع الميوزين القلبي وبروتينات الغشاء الساركوليمالي. تتسبب الأضداد التي يتم إنتاجها ضد مستضدات المكورات العقدية في حدوث التهاب في شغاف القلب وعضلة القلب والتامور وكذلك المفاصل والجلد. من الناحية النسيجية، يظهر تنكس ليفي في كولاجين الأنسجة الضامة. عقيدات آشوف Aschoff nodules واسمة للحالة وتحدث فقط في القلب. وهي تتكون من خلايا عملاقة متعددة النوى محاطة بالبلاعم والخلايا اللمفاوية التائية، ولا تظهر إلا في المراحل الحادة أو المزمنة من التهاب القلب الرثوي.

المظاهر السريرية Clinical features

الحمى الرثوية الحادة هي اضطراب متعدد الأجهزة يتظاهر عادة بالحمى وفقدان الشهية والخمول وآلام المفاصل، بعد 2–3 أسابيع من نوبة من التهاب البلعوم بالعقديات. ومع ذلك، قد لا يكون هناك قصة التهاب بلعوم. يحدث التهاب المفاصل في حوالي 75٪ من المرضى. تشمل السمات الأخرى الطفح الجلدي والعقيدات تحت الجلد والتهاب القلب والتغيرات العصبية (الشكل 16.80). يعتمد التشخيص، الذي يَتُم إجراؤه باستخدام معايير جونز المنقحة (الإطار 16.75)، على اثنين أو أكثر من المظاهر الكبرى major manifestations، أو واحد من المظاهر الكبرى واثنين أو أكثر من المظاهر الصغرى minor manifestations، إلى جانب دليل على الإصابة السابقة بالمكورات العقدية. يمكن إجراء تشخيص افتراضي للحمى الرثوية الحادة دون دليل على وجود عدوى سابقة بالمكورات العقدية في حالات الرقص المعزول isolated chorea أو التهاب القلب الشامل pancarditis، إذا تم استبعاد الأسباب الأخرى لها. في حالات الإصابة بأمراض القلب الرثوية أو الحمى الرثوية السابقة، يمكن إجراء تشخيص للحمى الرثوية الحادة بناءً على وجود معايير صغرى وأدلة على التهاب البلعوم بالعقديات من المجموعة A السابقة.

التهاب القلب Carditis

تسبب الحمى الرثوية التهاب القلب الشامل الذي يشمل شغاف القلب وعضلة القلب والتامور بدرجات متفاوتة. ينخفض معدل حدوثه مع تقدم العمر، حيث تتراوح من 90٪ عند 3 سنوات إلى حوالي 30٪ في مرحلة المراهقة. قد يظهر على شكل عسر في التنفس (بسبب قصور القلب أو الانصباب التأموري)، خفقان أو ألم في الصدر (عادة بسبب التهاب التامور أو التهاب القلب الشامل). وتشمل الميزات الأخرى عدم انتظام دقات القلب، وضخامة القلب والنفخة الجديدة أو المتغيرة. تعتبر النفخة الانقباضية الناعمة الناتجة عن قصور الصمام التاجي شائعة جداً. تحدث نفخة ناعمة منتصف الانبساط (نفخة كاري كومبس the Carey Coombs murmur) عادةً بسبب التهاب الصمام، حيث تتشكل عقيدات على وريقات الصمام التاجي. يحدث قصور الأبهر في 50٪ من الحالات ولكن نادراً ما يصاب الصمام ثلاثي الشُرَفْ والصمام الرئوي. قد يسبب التهاب التامور ألماً في الصدر وفركاً احتكاكاً في التامور ومضض في المنطقة أمام القلب. قد يكون فشل القلب بسبب ضعف عضلة القلب أو قصور الصمامات. تتضمن تغيرات تخطيط القلب بشكل شائع تغيرات الموجة ST و T. تحدث أحياناً عيوب في التوصيل، بما في ذلك الحصارات الأذينية البطينية AV block، وقد تسبب الإغماء.


التهاب القلب
زلة تنفسية (قصور القلب الاحتقاني)
إغماء
التهاب التامور (ألم، احتكاكات تامورية)
نفخة كاري كومبس
قصور الصمام الأبهر والتاجي
حصار القلب
رقص سيدنهام
(رقص سانت فيتوس)
التهاب حلق سابق
العقيدات تحت الجلد (فوق المفاصل أوالأوتار)
التهاب المفاصل المتعدد المتنقل بسرعة
ألم مفصلي
حمى
39° C
38° C
37° C
الوذمة
(قصور القلب)
حمامى هامشية

الشكل 16.80 المظاهر السريرية للحمى الرثوية. تشير التسميات بالخط العريض إلى معايير جونز الكبرى. (CCF = قصور القلب الاحتقاني) متضمنةً (الحمامي الهامشية) من Savin JA و Hunter JAA و Hepburn NC. العلامات الجلدية في الطب السريري. لندن: موسبي وولف، إلسفير؛ 1997.

16.75 معايير جونز لتشخيص الحمى الرثوية

المعايير الكبرى Major manifestations

- التهاب القلب
- التهاب المفاصل
- الرَّقَص Chorea
- الحمامى الهامشية Erythema marginatum
- العقيدات تحت الجلد

المعايير الصغرى Minor manifestations

- حُمى
- ألم مفصلي
- ارتفاع معدل ترسيب كريات الدم الحمراء أو البروتين الارتكاسي CRP
- الحمى الرثوية السابقة
- زيادة عدد الكريات البيضاء
- حصار أذيني بطيني من الدرجة الأولى

إضافة

دليل داعم على وجود عدوى سابقة بالمكورات العقدية: الحمى القرمزية حديثة scarlet fever ، أو ارتفاع مضاد الستربتوليسين O (antistreptolysin O) أو ارتفاع عيار آخر من أضداد المكورات العقدية، أو زرع البلعوم الإيجابي *

* الدليل على الإصابة الحديثة بالمكورات العقدية مهم بشكل خاص إذا كان هناك معيار كبير واحد فقط.

التهاب المفاصل Arthritis

هذا هو المظهر الرئيسي الأكثر شيوعاً ويحدث مبكراً عندما يكون عيار أضداد المكورات العقدية عالياً. يصيب الالتهاب الحاد المؤلم وغير المتناظر والمتنقل المفاصل الكبيرة عادةً الركبتين والكاحلين والمرفقين والمعصمين. تُصاب المفاصل في تتابع سريع وعادة ما تكون حمراء ومنتفخة ومؤلمة لمدة تتراوح بين يوم و 4 أسابيع.

الآفات الجلدية Skin lesions

تحدث الحمامى الهامشية في أقل من 5٪ من المرضى. تبدأ الآفات على شكل لطاخات حمراء تتلاشى في المركز لكنها تظل حمراء في المحيط عند الحواف، وتحدث بشكل رئيسي على الجذع والأطراف الدانية ولكن ليس على الوجه. قد تتداخل أو تتحد الحلقات الحمراء الناتجة أو "الحواف" (الهوامش) (**الشكل 16.80**). تحدث العقيدات تحت الجلد في 5–7٪ من المرضى. فهي صغيرة (0.5–2.0 سم) ، صلبة وغير مؤلمة، وأفضل مكان لتحريها يكون على الأسطح الباسطة من العظام أو الأوتار. تظهر عادةً بعد أكثر من 3 أسابيع من ظهور العلامات الأخرى، وبالتالي تساعد في تأكيد التشخيص أكثر من كونها تساعد في وضعه.

رقص سيدنهام Sydenham's chorea

رقص سيدنهام، المعروف أيضاً باسم رقص سانت فيتوس، هو تظاهر عصبي متأخر يظهر بعد 3 أشهر على الأقل من نوبة الحمى الرثوية الحادة، حيث قد تختفي جميع العلامات الأخرى. يحدث في ما يصل إلى ثلث الحالات وهو أكثر شيوعاً عند الإناث. قد تكون التغيرات العاطفية وعدم الاستقرار العاطفي هي العلامة الأولى التي تظهر وتتبعها عادةً حركات غير مقصودة وغير إرادية وشكلية لليدين أو القدمين أو الوجه. قد يكون الكلام متفجرًا ومتوقفًا. يحدث الشفاء التلقائي عادةً في غضون بضعة أشهر. ما يقرب من ربع المرضى المصابين سيصابون بداء الصمام الرثوي المزمن.

تظاهرات أخرى

قد تحدث تظاهرات جهازية أخرى، مثل ذات الجنب والانصباب الجنبي والالتهاب الرئوي، ولكنها نادرة.

الاستقصاءات

يجب سحب عينة من الدم لقياس سرعة تثفل الدم ESR و البروتين الارتكاسي C

CRP لأنهما مفيدان لمتابعة تقدم المرض (الإطار 16.76). يجب أخذ مسحات من البلعوم إلا أنه يتم الحصول على نتائج إيجابية فقط في 10–25٪ من الحالات لأن العدوى غالباً ما يتم علاجها بحلول وقت ظهور نتيجة المسحة. يجب إجراء دراسة مصلية لأضداد للستربتوليسين(ASO) O. تقدم المستويات المرتفعة أدلة داعمة للتشخيص ولكنها طبيعية في خمس الحالات لدى البالغين من الحمى الرثوية ومعظم حالات الرقص. يجب إجراء إيكو القلب، وعادة ما يظهر قصور في الصمام التاجي مع توسع الحلقة التاجية وتدلي الوريقة التاجية

الأمامية؛ قد يظهر أيضاً قصور في الصمام الأبهري وانصباب تامور .

التدبير Management

يهدف التدبير إلى الحد من الأذية القلبية وتخفيف الأعراض.

الراحة في السرير

الراحة في السرير مهمة لأنها تقلل من آلام المفاصل وتقلل من الجهد على القلب. يجب أن تكون مدة الراحة مبنية على الأعراض، جنباً إلى جنب مع درجة الحرارة وعدد الكريات البيض و ESR، ويجب أن تستمر حتى تستقر هذه الأعراض. يمكن للمرضى بعد ذلك العودة إلى النشاط البدني الطبيعي ولكن يجب تجنب التمارين الشاقة لمن أصيبوا بالتهاب القلب.

علاج قصور القلب

يجب معالجة قصور القلب عند الضرورة. يمكن لبعض المرضى، وخاصة أولئك الذين هم في سن المراهقة المبكرة، تطوير شكل خاطف من المرض مع قصور تاجي شديد وأحيانًا قصور أبهري مرافق له. إذا لم يستجب قصور القلب في هذه الحالات للعلاج الطبي، فقد يكون استبدال الصمام ضروريا وغالباً ما يرتبط بانخفاض كبير في نشاط الروماتيزم. من حين لآخر، قد تحدث الإصابة بالحصار الأذيني البطيني ولكن نادراً ما يتطور وعادة ما يُشفى بشكل عفوي. في حالات نادرة، قد يتطلب الأمر تركيب جهاز ناظم خطى قلبي.

الصادات حيوية Antibiotics

يجب إعطاء جرعة واحدة من البنزاثين بنزيل بنسلين benzathine benzylpenicillin (1.2 مليون وحدة حقناً عضلياً IM) أو الفينوكسي ميثيل بنسلين phenoxymethylpenicillin عن طريق الفم (250 ملغ 4 مرات يومياً لمدة 10 أيام) عند التشخيص للقضاء على أي عدوى متبقية بالمكورات العقدية. إذا كان المريض يعاني من حساسية من البنسلين، فيمكن استخدام الإريثروميسين erythromycin أو السيفالوسبورين cephalosporin. يكون المرضى عرضة لمزيد من هجمات الحمى الرثوية في حالة حدوث عدوى أخرى بالمكورات العقدية، ويجب إعطاء الوقاية طويلة الأمد بالبنسلين مع الفينوكسي ميثيل بنسلين phenoxymethylpenicillin عن طريق الفم (250 ملغ مرتين يومياً) أو بنزاثين بنزيل بنسلين benzathine benzylpenicillin (1.2 مليون وحدة دولية شهرياً)، إذا كان التزام المريض موضع شك. يمكن استخدام سلفاديازين Sulfadiazine أو إريثروميسين erythromycin إذا كان المريض يعاني من حساسية من البنسلين. تمنع السلفوناميدات sulphonamides العدوى ولكنها غير فعالة في علاج العقديات من المجموعة A

16.76 الاستقصاءات في الحمى الرثوية الحادة

دليل على وجود مرض جهازي

ارتفاع الكريات البيض، ارتفاع سرعة تثفل كريات الدم الحمراء والبروتين الارتكاسي C

دليل على الإصابة السابقة بالمكورات العقدية

- المسحة من البلعوم: المجموعة A من العقديات الحالة للدم (أيضاً تُؤخَذ من أفراد الأسرة ومن الأشخاص الذين على تماس من الشخص المصاب)
- الأجسام المضادة لضد الحالّة العقدية Antistreptolysin O (عيارات ASO): ارتفاع العيارات، أو المستويات> 200 وحدة (للبالغين) أو> 300 وحدة (للأطفال)

دليل على التهاب القلب

- تصوير الصدر بالأشعة السينية: ضخامة القلب، احتقان رئوي
- تخطيط القلب الكهربائي: حصار أذيني بطيني من الدرجة الأولى، ونادراً، من الدرجة الثانية. تظاهرات التهاب التامور. انقلاب الموجة T، و انخفاض في فولتاج المركب QRS
- مخطط إيكو القلب: توسع القلب وتشوهات الصمامات

من غير المعتاد حدوث نوبات أخرى من الحمى الرثوية بعد سن 21 عاماً، حيث يمكن عادةً إيقاف العلاج بالمضادات الحيوية. يجب تمديد مدة العلاج الوقائي إذا كان قد حدث هجوم في السنوات الخمس الماضية، أو إذا كان المريض يعيش في منطقة ذات انتشار مرتفع ولديه مهنة (مثل التدريس) مع وجود مخاطر عالية للتعرض لعدوى المكورات العقدية. بالنسبة لأولئك الذين يعانون من أمراض القلب المتبقية، يجب أن يستمر العلاج الوقائي حتى 10 سنوات بعد النوبة الأخيرة

أو حتى عمر ال 40، أيهما أحدث. في حين أن العلاج الوقائي طويل الأمد بالصادات الحيوية يمنع حدوث المزيد من نوبات الحمى الرثوية الحادة، إلا أنه لا يحمي من التهاب شغاف القلب الخمجي infective endocarditis.

الأسبرين Aspirin

عادةً ما يخفف من أعراض التهاب المفاصل بسرعة والاستجابة في غضون 24 ساعة تساعد في تأكيد التشخيص. جرعة البدء المعقولة هي 60 ملغ / كجم من وزن الجسم / يوم، مقسمة على ست جرعات. في البالغين، قد تكون هناك حاجة إلى 100 ملغ / كجم يومياً حتى حدود التحمل أو بحد أقصى 8 ملغ يومياً. تشمل السمية الخفيفة بالأسبرين الغثيان وطنين الأذن والصمم. يعتبر الإقياء وتسرع التنفس والحماض أكثر خطورة. يجب الاستمرار في تناول الأسبرين حتى تهبط قيمة سرعة التثفل ESR ثم عودتها التدريجية إلى الحالة الطبيعية.

القشرانيات السكرية Glucocorticoids

تُنتِجُ هذه الأدوية تسكيناً سريعًا للأعراض أكثر من الأسبرين وتستطب في حالات التهاب القلب أو التهاب المفاصل الشديد. لا يوجد دليل على أن الستيروئيدات طويلة الأمد مفيدة. يجب الاستمرار في استخدام بريدنيزولون Prednisolone (1.0–2.0 ملغ / كجم يومياً في جرعات مقسمة) حتى يصبح ESR طبيعياً ثم يتم إيقافه.

أمراض القلب الرثوية المزمنة Chronic rheumatic heart disease

يتطور الداء القلبي الصمامي المزمن لدى ما لا يقل عن نصف المصابين بالحمى الرثوية المصحوبة بالتهاب القلب. ثلثي الحالات تحدث عند النساء. تمر بعض نوبات الحمى الرثوية دون أن يتم التعرف عليها ومن الممكن وجود تاريخ من الحمى الرثوية أو الرقص chorea في حوالي نصف جميع المرضى المصابين بأمراض القلب الرثوية المزمنة.

يتأثر الصمام التاجي في أكثر من 90٪ من الحالات؛ الصمام الأبهري هو الصمام الثاني الأكثر إصابة، يليه الصمام مثلث الشرف ثم الصمام الرئوي. يمثل تضيق الصمام التاجي المنعزل حوالي 25٪ من جميع الحالات، و 40٪ من المرضى لديهم تضيق وقصور تاجي مختلط.

الإمراضية Pathogenesis

الآلية المرضية الرئيسية لأمراض القلب الرثوية المزمنة هي التليف التدريجي. تتأثر صمامات القلب في الغالب ولكن تحدث إصابة التأمور وعضلة القلب أيضاً وقد تساهم في حدوث قصور القلب واضطرابات التوصيل. قد يؤدي اندماج وريقات الصمام التاجي وتقاصر الحبال الوترية إلى تضيق الصمام التاجي مع أو بدون قصور. تؤدي التغيرات المماثلة في الصمام الأبهري والصمام ثلاثي الشرف إلى حدوث تشوه وصلابة في الشرفات، مما يؤدي إلى تضيق وقصور. بمجرد أن يتلف الصمام، فإن الضغوط الديناميكية الدموية المتغيرة تعمل على استمرار إحداث الأذية وإطالتها، حتى في حالة عدم وجود حدثية رثوية مستمرة.

داء الصمام التاجي Mitral valve disease

تضيق الصمام التاجي Mitral stenosis

غالبًا ما يكون تضيق الصمام التاجي رثوي المنشأ، على الرغم من أنه يمكن أن يحدث عند كبار السن بسبب التكلس الكبير في الصمام التاجي. هناك أيضاً شكل نادر من تضيق الصمام التاجي الخلقي.

الإمراضية Pathogenesis

في حالة تضيق الصمام التاجي الرثوي المنشأ، تتضيق فتحة الصمام التاجي ببطء عن طريق التليف التدريجي، وتكلس وريقات الصمام، واندماج الشرفات والجهاز تحت الصمامي. عادة ما تكون فتحة الصمام التاجي حوالي 5 سم 2 في حالة الانبساط ولكن يمكن أن تتضيق لتصبح أقل من 1 سم 2 في حالة تضيق الصمام التاجي الحاد. عادة ما يكون المريض غير عرضي حتى تصبح مساحة الفتحة أقل من 2 سم 2. مع تقدم وتطور التضيق، يصبح امتلاء البطين الأيسر أكثر اعتماداً على تقلص الأذين الأيسر. يتوسع ويتضخم الأذين الأيسر ويرتفع الضغط ضمنه، مما يؤدي إلى احتقان وريدي رئوي وضيق في التنفس. تؤدي أي زيادة في معدل ضربات

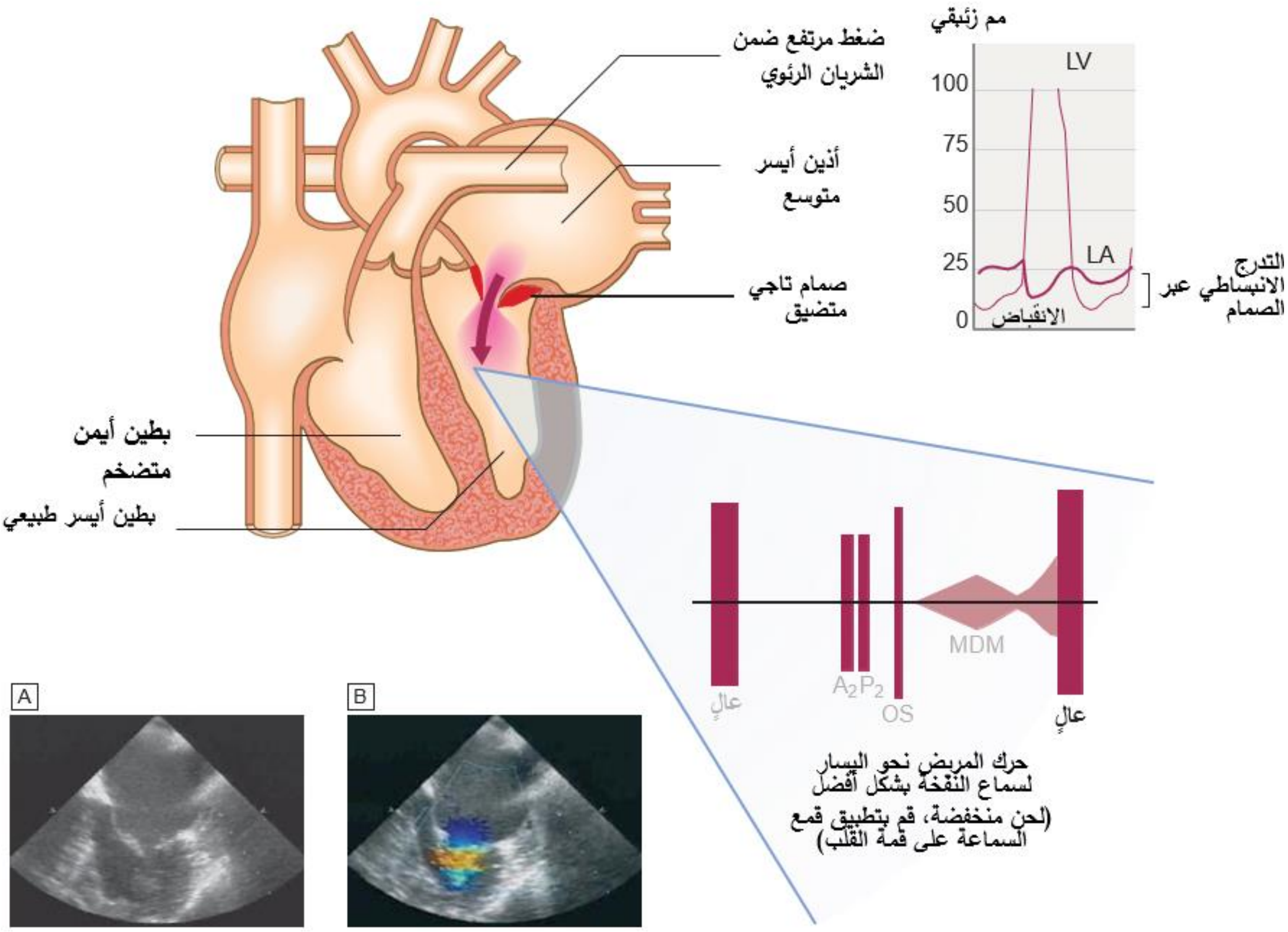
القلب إلى تقليل زمن الانبساط عندما يكون الصمام التاجي مفتوحاً وينتج عنه ارتفاع إضافي في ضغط الأذين الأيسر. الحالات التي تتطلب زيادة في النتاج القلبي، مثل الحمل وممارسة الرياضة، تزيد أيضاً من ضغط الأذين الأيسر ولا يمكن تحملها بشكل جيد. الرجفان الأذيني Atrial fibrillation شائع جداً بسبب التوسيع التدريجي للأذين الأيسر. غالباً ما يؤدي ظهوره إلى الوذمة الرئوية لأن تسرع القلب المصاحب وفقدان الانقباض الأذيني يؤدي إلى تدهور هيموديناميكي ملحوظ وارتفاع سريع في ضغط الأذين الأيسر. في حالة عدم وجود الرجفان الأذيني، قد يحدث ارتفاع تدريجي في ضغط الأذين الأيسر. في حالة وجود الرجفان الأذيني أو عدم وجوده، قد يحدث ارتفاع في ضغط الدم الرئوي، والذي يمكن أن يحمي المريض من الوذمة الرئوية. يؤدي ارتفاع ضغط الدم الرئوي إلى تضخم وتوسع البطين الأيمن، وقصور في الصمام مثلث الشرف وقصور القلب الأيمن. أقل من 20 ٪ من المرضى يبقى لديهم نظم جيبي ولكن العديد منهم يعانون من تليف صغير في الأذين الأيسر وارتفاع ضغط الدم الرئوي الشديد.

المظاهر السريرية

عادة ما تكون الزلة التنفسية الجهدية Effort-related dyspnoea هي العَرَض السائد (**الإطار 16.77**). عادةً ما يتناقص تحمل الجهد ببطء شديد على مدار سنوات عديدة حتى تظهر الأعراض في النهاية أثناء الراحة. لا يُقدّر المرضى في كثير من الأحيان مدى إصابتهم حتى يتم التشخيص وعلاج مرض الصمام. يمكن أن تؤدي الوذمة الرئوية الحادة أو ارتفاع ضغط الدم الرئوي إلى نفث الدم haemoptysis. التعب هو عرض شائع بسبب النتاج القلبي المنخفض. الانصمام الخثاري Thromboembolism من الاختلاطات الشائعة، خاصة عند مرضى الرجفان الأذيني. قبل ظهور العلاج المضاد للتخثر، تسببت الصمامة في ربع الوفيات، وغالباً ما يتم العثور على العلامات الجسدية لتضيق الصمام التاجي قبل ظهور الأعراض ويكون التعرف عليها ذا أهمية خاصة أثناء الحمل. تزداد القوى التي تفتح وتغلق الصمام التاجي مع ارتفاع ضغط الأذين الأيسر. لذلك يكون صوت القلب الأول (S1) مرتفعاً ويمكن أن يكون محسوساً (طرق ضربة القمة tapping apex beat). قد تُسمَعُ قصفة الانفتاح opening snap وقد تقترب من الصوت الثاني (S2) حيث يصبح التضيق أكثر شدة ويزداد ضغط الأذين الأيسر. ومع ذلك، قد لا يُسمع صوت القلب الأول وقصفة الانفتاح إذا كان الصمام شديد التكلس. يؤدي الجريان المضطرب إلى حدوث نفخة منتصف الانبساط منخفضة اللحن المميزة وأحياناً إلى هرير thrill (**الشكل 16.81**). تتفاقم النفخة من خلال ممارسة الرياضة وأثناء الانقباض الأذيني (اشتداد سابق للانقباض). في وقت مبكر من المرض، قد تكون النفخة قبيل الانقباضية هي الشذوذ الإصغائي الوحيد.

16.77 التظاهرات السريرية لتضيق الصمام التاجي

التظاهرات السريرية	السبب
الأعراض	
عسر التنفس	الاحتقان رئوي، النتاج القلبي المنخفض
التعب	النتاج القلبي المنخفض
الوذمة، الحبن	قصور القلب الأيمن
الخفقان	الرجفان الأذيني
نفث الدم	الاحتقان الرئوي، الصمة الرئوية
السعال	الاحتقان الرئوي
الألم الصدري	ارتفاع التوتر الرئوي
الانصمام الخثاري	الركودة الدموية ضمن الأذين، الرجفان الأذيني
العلامات	
الرجفان الأذيني	توسع الأذين
السحنة التاجية	النتاج القلبي المنخفض
الإصغاء	مدروج الضغط عبر الصمام
صوت القلب الأول S1 عالي	
قصفة الانفتاح	
نفخة منتصف الانبساط	
الفرقعة crepitations	قصور القلب الأيسر
الوذمة الرئوية	
انصباب الجنب	
انتفاخ البطين الأيمن (ضخامة)، و المركبة الرئوية للصوت الثاني P2 تكون عالية	ارتفاع التوتر الرئوي


مم زئبقي
100
75
50
25
0
LV
LA
الانقباض
التدرج الانبساطي عبر الصمام
ضغط مرتفع ضمن الشريان الرئوي
أذين أيسر متوسع
صمام تاجي متضيق
بطين أيمن متضخم
بطين أيسر طبيعي
عالٍ
A_2P_2
OS
MDM
عالٍ
حرك المريض نحو اليسار لسماع النفخة بشكل أفضل
(لحن منخفضة، قم بتطبيق قمع السماعة على قمة القلب)
A
B

الشكل 16.81 تضيق الصمام التاجي: النفخة ومدروج الضغط الانبساطي بين الأذين الأيسر (LA) والبطين الأيسر (LV). (ينعكس متوسط التدرج في المنطقة الواقعة بين LA و LV في الانبساط). يكون صوت القلب الأول مرتفعاً، وهناك قصفة انفتاح Opening Snap (OS) ونفخة منتصف الانبساط Mid-diastolic Murmur (MDM) مع اشتداد سابق للانقباض. Aيُظهر مخطط إيكو القلب نقص انفتاح الصمام التاجي أثناء الانبساط. B الدوبلر الملون يظهر جريان مضطرب.

الاستقصاءات Investigations

الإيكو دوبلر القلبي هو الاستقصاء المختار لتقييم تضيق الصمام التاجي عند الشك بحدوثه (الشكل 16.81). قد تكون القسطرة القلبية مطلوبة أيضاً إذا أُخِذَتْ الجراحة أو رأب (توسيع) الصمام بعين الاعتبار، للكشف عن الاضطرابات المرافقة مثل داء الشريان التاجي CAD. قد يُظهر تخطيط القلب الكهربائي إما موجات AF أو P منقسمة (P التاجية) المرتبطة بتضخم الأذين الأيسر (الإطار 16.78). تظهر صورة شعاعية نموذجية للصدر في(الشكل 16.9).

التدبير Management

يمكن علاج المرضى الذين يعانون من أعراض خفيفة طبياً، ولكن ينبغي أن يُؤخَذْ بعين الاعتبار التدخل عن طريق رأب الصمام بالبالون أو بضع الصمام التاجي أو استبدال الصمام التاجي إذا ظل المريض يعاني من الأعراض على الرغم من العلاج الطبي أو إذا تطور ارتفاع ضغط الدم الرئوي.

التدبير الدوائي Medical management

يقوم على منع تخثر الدم لتقليل مخاطر حدوث الصمات الجهازية، والتحكم في معدل سرعة البطين باستخدام

الديجوكسين وحاصرات بيتا أو حاصرات قنوات الكالسيوم التي تحد من السرعة في الرجفان الأذيني، ومدر للبول للتحكم في الاحتقان الرئوي. لم يعد يوصى بالوقاية بالصادات الحيوية من التهاب شغاف القلب الخمجي بشكل روتيني.

16.78 الاستقصاءات في تضيق الصمام التاجي

تخطيط القلب الكهربائي

- ضخامة البطين الأيمن: موجات R طويلة على المساري من V_1 إلى V_3
- الموجة P التاجية P Mitrale أو الرجفان الأذيني

صورة الصدر البسيطة

- توسع الأذين الأيسر وقد تُشَاهَدْ أذينة الأذين الأيسر appendage
- علامات الاحتقان الوريدي الرئوي

الإيكو

- الشرفات المتسمكة غير المتحركة
- نقص مساحة الصمام
- توسع الأذين الأيسر
- انخفاض معدل الامتلاء الانبساطي للبطين الأيسر

الدوبلر

- مدروج الضغط عبر الصمام التاجي
- ضغط الشريان الرئوي
- وظيفة البطين الأيسر

القثطرة القلبية

- داء الشريان التاجي
- ضغط الشريان الرئوي
- تضيق وقصور الصمام التاجي

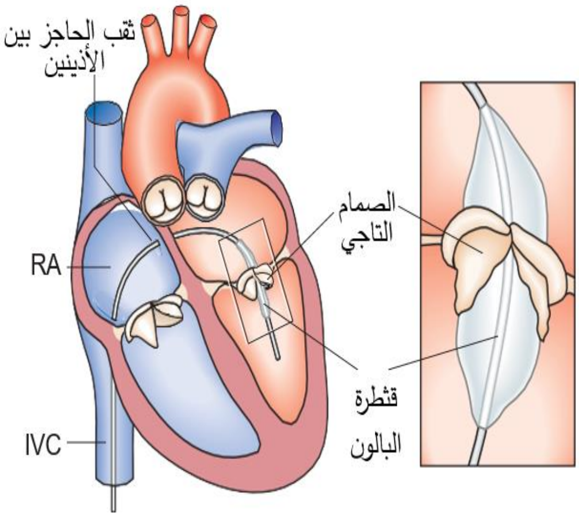
رأب الصمام التاجي بالبالون واستبدال الصمام

وهو العلاج المفضل إذا تم استيفاء معايير محددة (الإطار 16.79 والشكل 16.82)، على الرغم من أن بضع الصمام التاجي جراحياً هو بديل مقبول. يجب متابعة المرضى الذين خضعوا لرأب الصمام التاجي أو بضع الصمامات على فترات تتراوح بين 1–2 سنوات بسبب احتمال عودة التضيق. تُعد الأعراض والعلامات السريرية دليلًا على مدى الخطورة عودة التضيق لكن الإيكو دوبلر القلبي يوفر تقييماً أكثر دقة، ويستطب استبدال الصمام إذا كان هناك قلس (ارتجاع) تاجي كبير أو إذا كان الصمام صلباً ومتكلساً.

16.79 معايير رأب الصمام التاجي* mitral valvuloplasty

- أعراض ملحوظة
- تضيق الصمام التاجي المعزول
- عدم وجود قصورفي الصمام التاجي (أو وجوده بشكل طفيف)
- الصمام/الجهاز تحت الصمام متحرك وغير متكلس على الإيكو
- الأذين الأيسر خالي من الخثرات

* للحصول على إرشادات شاملة حول أمراض القلب الصمامية، راجع www.acc.org.



الشكل 16.82 رأب الصمام التاجي. يتم إدخال سلك توجيه في الأذين الأيمن (RA) من الوريد الفخذي والوريد الأجوف السفلي (IVC). يتم ثقب الحاجز بين الأذينين، مما يتيح الوصول إلى الأذين الأيسر والصمام التاجي. ثم يتم دفع قسطرة بالون فوق السلك التوجيهي عبر الصمام التاجي ويتم التوسيع البالون لتمديد الصمام وتقليل درجة التضيق.

قصور الصمام التاجي Mitral regurgitation

الداء الرثوي هو السبب الرئيسي في البلدان التي تنتشر فيها الحمى الرثوية ولكن في أماكن أخرى، بما في ذلك في المملكة المتحدة، هناك أسباب أخرى أكثر أهمية (الإطار 16.80). قد

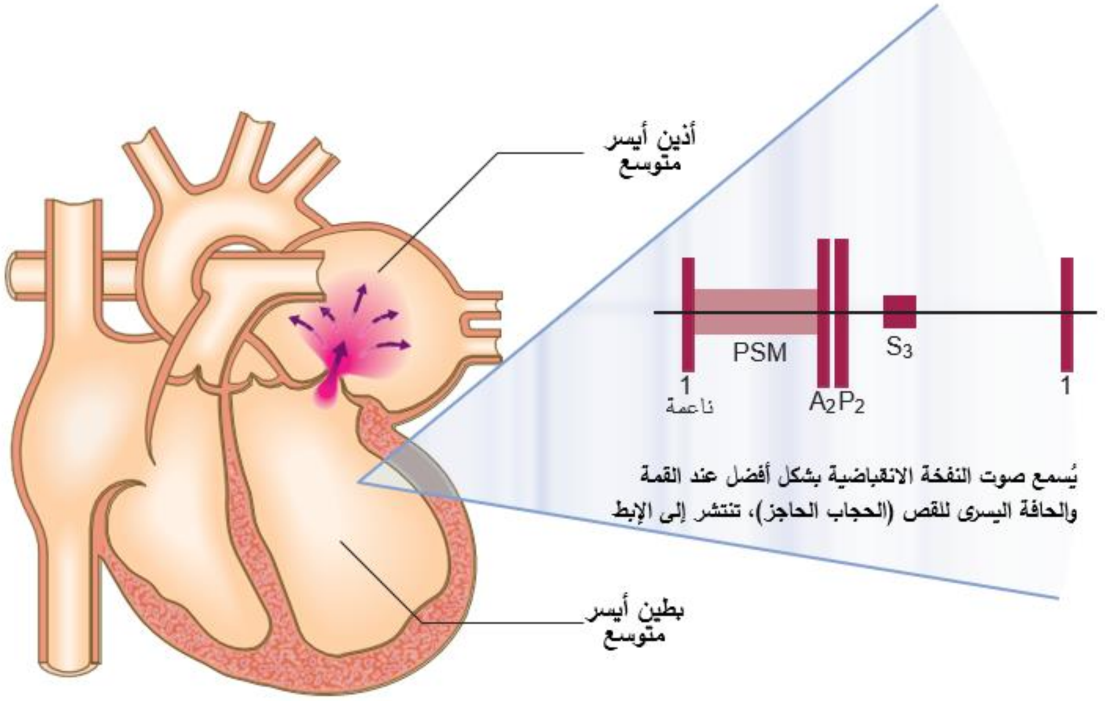
يتلو قصور الصمام التاجي أيضاً بضع الصمام التاجي أو رأب الصمام.

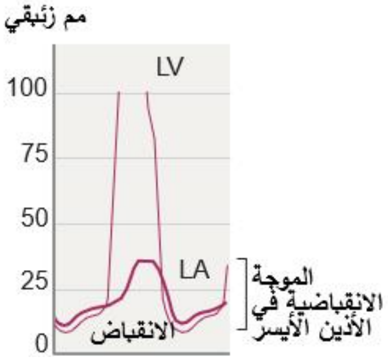
الإمراضية Pathogenesis

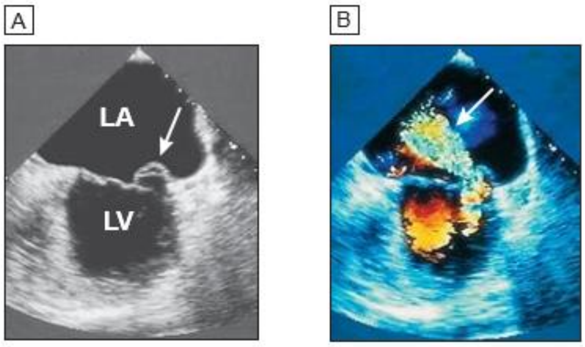
يسبب قصور الصمام التاجي المزمن توسعاً تدريجياً في الأذين الأيسر مع زيادة طفيفة في الضغط وبالتالي أعراض قليلة نسبياً. ومع ذلك، يتوسع البطين الأيسر LV ببطء ويزداد ضغط البطين الأيسر الانبساطي والأذين الأيسر تدريجياً نتيجة للحجم الزائد المزمن المطبق على البطين الأيسر. في المقابل، يتسبب قصور الصمام التاجي الحاد في ارتفاع سريع في ضغط الأذين الأيسر (لأن مطاوعة الأذين الأيسر طبيعية) وتدهور ملحوظ في الأعراض.

16.80 أسباب قصور الصمام التاجي

- تدلي الصمام التاجي Mitral Prolapse
- توسع البطين الأيسر وحلقة الصمام التاجي (كما في داء الشريان التاجي واعتلال عضلة القلب)
- الأذية التي أصابت شرفات الصمامات والحبال الوترية (كما في أمراض القلب الرثوية والتهاب الشغاف)
- نقص تروية أو احتشاء العضلة الحليمية
- احتشاء عضلة القلب


أذين أيسر متوسع
PSM
S3
1
ناعمة
A2P2
1
يُسمع صوت النفخة الانقباضية بشكل أفضل عند القمة والحافة اليسرى للقص (الحجاب الحاجز)، تنتشر إلى الإبط
بطين أيسر متوسع





الشكل 16.83 قصور الصمام التاجي: نفخة وموجة انقباضية في ضغط الأذين الأيسر. الصوت الأول طبيعي أو ناعم ويندمج مع نفخة شاملة للانقباض Pansystolic Murmur (PSM) تمتد إلى صوت القلب الثاني. يُسمَعُ صوت القلب الثالث في حال القصور الصمامي الشديد. يُظهِر مخطط إيكو القلب عبر المريء transoesophageal echocardiogram تدلي الصمام التاجي، مع بروز شرفة واحدة باتجاه الأذين الأيسر LA (LA ، السهم). ب ينتج عن ذلك ظهور نفث من قصور الصمام التاجي على الدوبلر الملون (السهم).

تدلي الصمام التاجي Mitral valve prolapse

يُعرف أيضاً باسم الصمام التاجي "المترهل" ‘floppy’ وهو سبب شائع لقصور الصمام التاجي الخفيف (الشكل 16.83). يُعتقَد أن بعض الحالات ناتجة عن خلل في نمو الصمام التاجي والبعض الآخر بسبب تغيرات مخاطية تنكسية degenerative myxomatous في الصمام التاجي الطبيعي. في حالات نادرة، قد يحدث تدلي الصمام التاجي مع متلازمة مارفان Marfan’s syndrome، وفي أخف أشكال تدلي الصمام التاجي، يظل الصمام مؤهلاً ولكنه يتبارز مرة أخرى ضمن الأذين أثناء الانقباض، مما يتسبب في حدوث قلقلة منتصف انقباضية mid-systolic click ولكن بدون حدوث نفخة. في حالة وجود قصور في الصمام، يتبع القلقلة نفخة انقباضية متأخرة، والتي تطول كلما اشتد القصور. القلقلة ليست مسموعة دائماً وقد تختلف العلامات البدنية باختلاف الوضعية والتنفس. يؤدي التطاول التدريجي للحبال الوترية إلى زيادة قصور الصمام التاجي، وفي حالة حدوث تمزق الحبال، يصبح القلس شديداً فجأة. يعد هذا الأمر نادر الحدوث قبل العقد الخامس أو السادس من العمر. يرتبط تدلي الصمام التاجي بمجموعة متنوعة من اللانظميات الحميدة وألم الصدر غير النمطي وخطر ضئيل للغاية للإصابة بالسكتة الدماغية الصمية أو النوبة الإقفارية العابرة (TIA). ومع ذلك، فإن الإنذار طويل الأمد جيد بشكل عام.

أسباب أخرى لقصور الصمام التاجي

تعتمد وظيفة الصمام التاجي على الحبال الوترية والعضلات الحليمية. يؤدي توسع البطين الأيسر LV إلى تشويه بنيتها هذه وقد يتسبب في قصور الصمام التاجي (الإطار 16.80). يعد اعتلال عضلة القلب التوسعي Dilated cardiomyopathy وفشل القلب الناجم عن داء الشرايين الإكليلية CAD من الأسباب الشائعة لما يسمى بقصور الصمام التاجي "الوظيفي". يُعد التهاب الشغاف سبباً مهماً لقصور الصمام التاجي الحاد.

التظاهرات السريرية Clinical features

تعتمد الأعراض والعلامات على السبب الأساسي وعلى كيف يحدث القصور فجأة (الإطار 16.81). ينتج عن قصور الصمام التاجي المزمن مجموعة أعراض مشابهة لأعراض تضيق الصمام التاجي ولكن يحدث قصور الصمام التاجي الذي يظهر بشكل مفاجئ عادةً مع الوذمة الرئوية الحادة. يتسبب النفث الناجم عن القصور regurgitant jet في حدوث نفخة انقباضية قمية (الشكل 16.83)، والتي تنتشر باتجاه الإبط وقد تكون مصحوبة بهرير thrill. يؤدي تدفق الدم المتزايد للأمام عبر الصمام التاجي إلى سماع صوت القلب الثالث بشكل عالي إضافة إلى حدوث نفخة منتصف انبساطية قصيرة. تكون ضربة القمة فعالة ومتأرجحة بسبب الحمل الحجمي الزائد للبطين الأيسر وعادةً ما تنزاح إلى اليسار نتيجة توسع البطين الأيسر.

الاستقصاءات Investigations

مخطط إيكو القلب هو استقصاء المعياري. يمكن تقييم شدة القصور بواسطة الدوبلر ويمكن أيضاً الحصول على معلومات حول وظيفة العضلات الحليمية وتدلي الصمام. يجب إجراء تخطيط القلب الكهربائي ويظهر بشكل شائع الرجفان الأذيني كنتيجة للتوسع الأذيني. تستطب القسطرة القلبية عندما تُؤخَذ الجراحة بعين الاعتبار (الإطار 16.82). أثناء القسطرة، يمكن تقييم شدة قصور الصمام التاجي عن طريق تصوير البطين الأيسر وعن طريق حجم الموجات v (الانقباضية) في تتبع الضغط الإسفيني للأذين الأيسر أو الشريان الرئوي.

16.81 التظاهرات السريرية لقصور الصمام التاجي

التظاهرات السريرية	السبب
الأعراض	
عسر التنفس	الاحتقان الرئوي
التعب	نقص النتاج القلبي
الوذمة، الحبن	قصور القلب الأيمن
الخفقان	الرجفان الأذيني
العلامات	
الرجفان الأذيني	توسع الأذين
انزياح ضربة القمة	ضخامة القلب
الإصغاء:	
نفخة انقباضية قمية شاملة	قلس (عودة) الدم من البطين الأيسر إلى الأذين الأيسر
صوت أول ناعم Soft S1	الصمام لا يغلق بشكل جيد
صوت ثالث قمي Apical S3	التدفق الدموي السريع إلى البطين الأيسر
فرقعة Crepitations الوذمة الرئوية انصباب الجنب	قصور القلب الأيسر
رفعة البطين الأيمن RV heave	ارتفاع التوتر الرئوي
الضغط الوريدي الوداجي المرتفع	قصور القلب الأيمن
الوذمة	قصور القلب الأيمن

التدبير Management

يمكن علاج قصور الصمام التاجي المعتدل الشدة دوائياً باستخدام مدرات البول وموسعات الأوعية. يجب إعطاء الديجوكسين ومضادات التخثر في حالة وجود الرجفان الأذيني (الإطار 16.83). في حالة وجود ارتفاع ضغط دم جهازي، يجب معالجته بموسعات الأوعية مثل مثبطات الخميرة القالبة للأنجيوتنسين (ACE inhibitors) أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين (ARBs)، لأن الحمل البعدي الزائد high afterload قد يؤدي إلى تفاقم درجة القصور. يجب مراقبة جميع المرضى على فترات منتظمة، سريرياً وعن طريق إيكو القلب. الأعراض المتفاقمة، مثل ضخامة القلب المترقية أو وجود دليل في إيكو القلب على تدهور وظيفة البطين الأيسر هي استطبابات لاستبدال الصمام التاجي أو إصلاحه. إصلاح الصمام التاجي هو الآن العلاج المفضل لقصور الصمام التاجي الشديد، حتى في المرضى غير العرضيين، لأن النتائج ممتازة والإصلاح المبكر يمنع الأذية غير العكوسة للبطين الأيسر. غالباً ما يترافق قصور الصمام التاجي مع قصور البطين الأيسر المرتبط بداء الشرايين الإكليلية CAD.

16.82 الاستقصاءات في قصور الصمام التاجي

تخطيط القلب الكهربائي
- ضخامة الأذين الأيسر
- الرجفان الأذيني

صورة الصدر البسيطة
- توسع الأذين الأيسر
- ضخامة البطين الأيسر
- الاحتقان الوريدي الرئوي
- الوذمة الرئوية (إذا كانت حادة)

الإيكو
- الأذين الأيسرالمتوسع، البطين الأيسر المتوسع
- البطين الأيسر الديناميكي (ما لم يسيطر اضطراب وظيفة العضلة القلبية)
- التشوهات البنيوية للصمام التاجي

الدوبلر
- يكتشف ويحدد قصور الصمام

القثطرة القلبية
- توسع الأذين الأيسر، توسع البطين الأيسر، قصور الصمام التاجي
- ارتفاع ضغط الشريان الرئوي
- داء الشرايين الإكليلية المُرافِق

إذا كان هؤلاء المرضى سيخضعون لعملية تحويل مسار الشريان التاجي، فمن الشائع إصلاح الصمام واستعادة وظيفة الصمام التاجي عن طريق إدخال حلقة رأب للتغلب على التوسع الحلقي وتقريب وريقات الصمام من بعضها. لسوء الحظ، قد يكون من الصعب تحديد فيما إذا كان التوسع البطيني أم القصور التاجي هو المشكلة السائدة. إذا كان التوسع البطيني هو السبب الكامن وراء قصور الصمام التاجي، فإن إصلاح الصمام التاجي أو استبداله قد يؤدي في الواقع إلى سوء وظيفة البطين، حيث أن البطين لن يكون قادراً على إفراغ محتواه من الدم في الأذين الأيسر ذو الضغط المنخفض.

16.83 المعالجة الدوائية لقصور الصمام التاجي

- المدرات
- الموسعات الوعائية في حالة وجود ارتفاع ضغط الدم
- الديجوكسين في حالة وجود الرجفان الأذيني
- مضادات التخثر في حالة وجود الرجفان الأذيني

داء الصمام الأبهري Aortic valve disease

تضيق الأبهر Aortic stenosis

هناك عدة أسباب لتضيق الأبهر،إلا أن عمر المريض يمكن أن يعطي فكرة عن التشخيص الأكثر احتمالاً (الإطار 16.84). في تضيق الأبهر الخلقي، يكون الانسداد موجوداً منذ الولادة أو يصبح واضحاً أثناء الطفولة. في حال الصمام الأبهري ثنائي الشرف، قد يستغرق الانسداد سنوات حتى يتطور لأن الصمام يصبح ليفياً ومتكلساً، ويتواجد هؤلاء المرضى في سن الشباب إلى البالغين في منتصف العمر. يظهر الداء الرثوي للصمام الأبهري في عمر مماثل ولكنه عادة ما يكون مصحوباً بداء الصمام التاجي. عند المسنين، قد تصبح الصمامات الأبهرية الطبيعية ضيقة هيكلياً نتيجةً للتليف والتكلس. يتطور التضيق الديناميكي الدموي بشكل بطيء، ويحدث عادةً عند المرضى الذين تتراوح أعمارهم بين 30–60 عاماً المصابين بالداء الرثوي، وعند المرضى الذين أعمارهم 50–60 عاماً الذين لديهم صمام أبهري ثنائي الشرف والذين أعمارهم 70–90 عاماً المصابين بمرض التكلس ثلاثي الشُرَفْ.

الإمراضية Pathogenesis

يتم الحفاظ على النتاج القلبي في البداية عند المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر على حساب التدرج الضغطي المتزايد بثبات عبر الصمام الأبهري. مع تطور التضيق، يصبح البطين الأيسر متضخماً بشكل متزايد وقد يكون الجريان الدموي في الشرايين الإكليلية غير كافٍ لتروية عضلة القلب، بحيث يمكن أن تتطور الذبحة الصدرية حتى في غياب داء الشرايين الإكليلية CAD. يحد الانسداد الثابت في الجريان الدموي من الزيادة في النتاج القلبي المطلوب أثناء التمرين. في النهاية، لن يتمكن البطين الأيسر من التغلب على انسداد مجرى الجريان وعلى نتائج فشل البطين الأيسر، مما يؤدي إلى الوذمة الرئوية.

16.84 أسباب تضيق الأبهر

الرضع والأطفال والمراهقين

- تضيق الأبهر الخلقي
- تضيق الأبهر الخلقي تحت الصمامي
- تضيق الأبهر الخلقي فوق الصمامي

الشباب في منتصف العمر

- تكلس وتليف الصمام الأبهري ثنائي الشُرَفْ الخلقي
- تضيق الأبهر الرثوي المنشأ

من منتصف العمر إلى كبار السن

- تضيق الأبهر التنكسي
- تكلس الصمام الثنائي الشرف
- تضيق الأبهر الرثوي المنشأ

التظاهرات السريرية Clinical features

عادةً ما يتم اكتشاف تضيق الأبهر عند المرضى الذين لا يعانون من أعراض في الفحص السريري الروتيني ولكن الأعراض الأساسية الثلاثة هي الذبحة الصدرية وعسر التنفس والإغماء (الإطار 16.85). تنشأ الذبحة الصدرية إما بسبب الحاجة المتزايدة للبطين الأيسر المتضخم الذي يعمل ضد انسداد مجرى التدفق ذو الضغط العالي، أو بسبب وجود داء شرايين إكليلي مرافق CAD، والذي يؤثر على أكثر من 50٪ من المرضى. يشير ضيق التنفس الجهدي إلى انكسار المعاوضة القلبية كنتيجة للحمل الزائد المفرط على البطين الأيسر. يحدث الإغماء عادةً عند بذل مجهود حيث يفشل النتاج القلبي بالارتفاع لتلبية المتطلبات، مما يؤدي الى انخفاض في ضغط الدم. في بعض الأحيان لا يشكي المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر الشديد من الأعراض. إذا وجدنا في التقييم السريري أن هذا الأمر يعود إلى نمط حياة غير مستقر، فقد يكشف اختبار الجهد عن الأعراض.

16.85 التظاهرات السريرية لتضيق الأبهر

الأعراض

- تضيق خفيف أو معتدل: عادةً بدون أعراض
- الزلة التنفسية الجهدية
- خناق الصدر
- الإغماء الجهدي
- الموت المفاجئ
- نوبات الوذمة الرئوية الحادة

العلامات

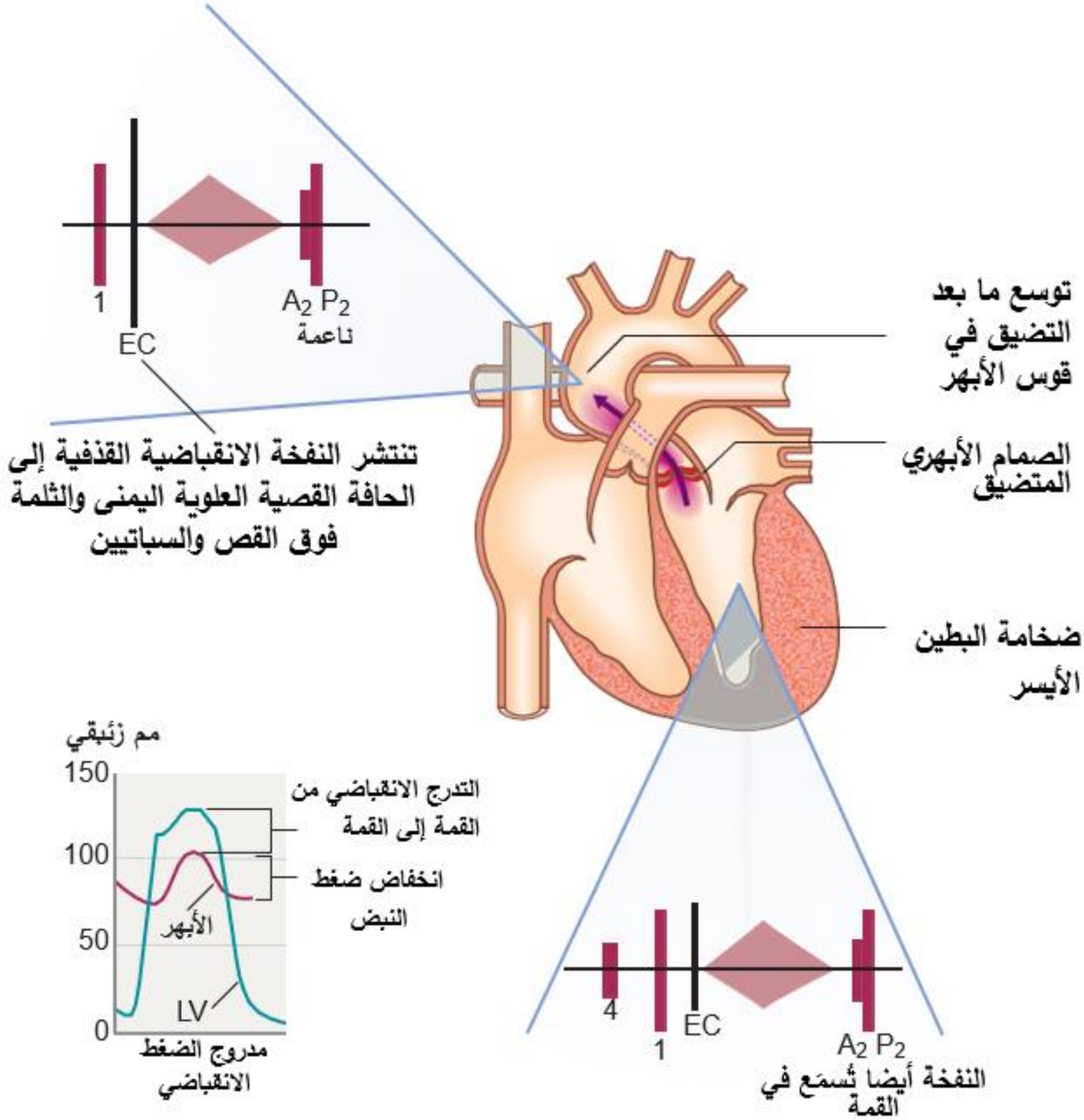
- النفخة الانقباضية القذفية
- النبض السباتي المرتفع ببطء
- دسرة القمة Thrusting apex beat (فرط حمل البطين الأيسر)
- ضغط النبض ضيق
- علامات الاحتقان الوريدي الرئوي

تظهر العلامات السريرية المميزة لتضيق الأبهر الشديد في (الإطار 16.85). تنتشر النفخات الانقباضية الخشنة إلى الرقبة، مع صوت قلب ثانٍ ناعم، خاصةً في الصمامات المتكلسة. غالباً ما يتم تشبيه النفخة بمنشار قطع الخشب وقد يكون لها (خاصة عند المرضى الأكبر سناً) نغمة موسيقية مثل "مواء" طائر النورس (الشكل 16.84). قد يكون من الصعب قياس شدة تضيق الأبهر سريرياً، حيث أن المرضى الأكبر سناً الذين لديهم جهاز شرياني مصلب غير مطاوع لا عرضي قد يكون لديهم قذفة دموية صاعدة طبيعية ظاهرياً حتى في وجود تضيق الأبهر الشديد. قد يكون من الصعب التمييز بين درجات التضيق الأخف وبين التصلب الأبهري، حيث يكون الصمام سميكاً أو متكلساً ولكنه غير مسدود. يجب إجراء فحص دقيق لآفات الصمامات الأخرى، خاصةً في أمراض القلب الرثوية، حيث قد يحدث داء الصمام التاجي في كثير من الأحيان بشكل مرافق. على عكس المرضى الذين يعانون من تضيق الصمام التاجي، والذي يميل إلى التقدم ببطء شديد، فإن المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر عادة ما يظلون بدون أعراض لسنوات عديدة ولكن يتدهورون بسرعة عندما تتطور الأعراض؛ إذا لم يتم علاجهم، فعادة ما يموتون في غضون 3–5 سنوات من ظهور الأعراض.

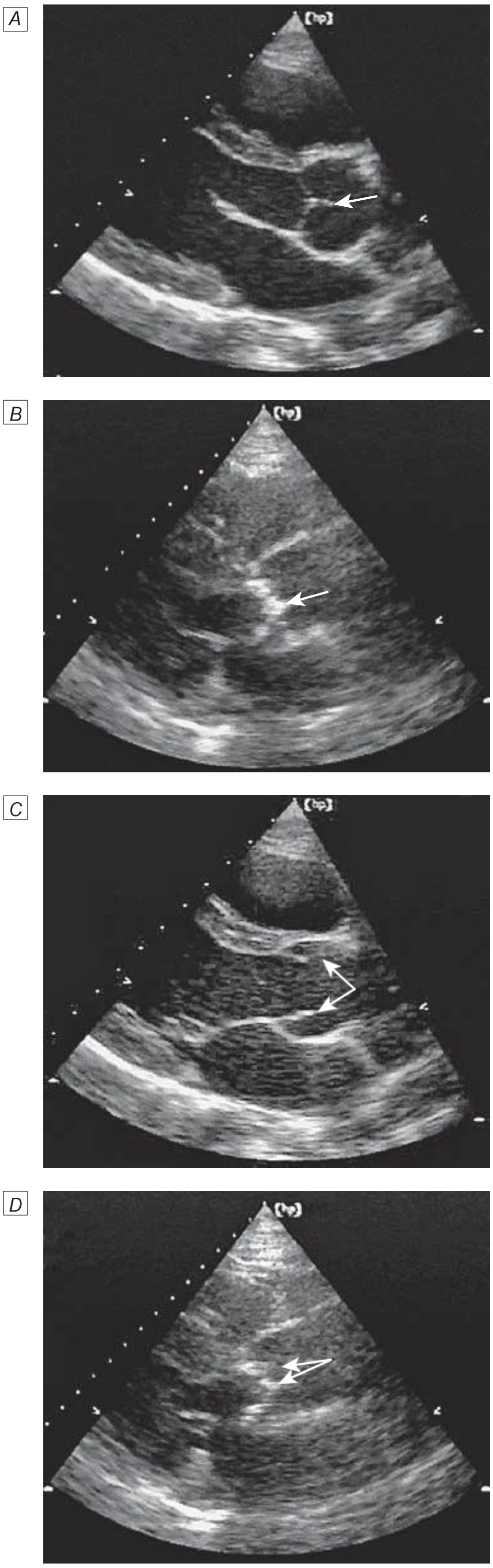
الاستقصاءات Investigations

إن إيكو القلب هو استقصاء محوري في المرضى المشتبه بإصابتهم بتضيق الأبهر. يمكن أن يُظهِرْ انفتاح الصمام المتضيق (الشكل 16.85) كما أن فحص الدوبلر يسمح بحساب التدرج الانقباضي عبر الصمام الأبهري، والذي يمكن من خلاله تقييم شدة التضيق (انظر الشكل 16.11).

في المرضى الذين يعانون من ضعف في وظيفة البطين الأيسر، قد تتضاءل سرعة جريان الدم عبر الصمام الأبهري بسبب انخفاض حجم الضربة؛ وهذا ما يسمى تضيق الأبهر منخفض الجريان. عند وجود قصور في قصور صمام أبهري ملحوظ أو ارتفاع في النتاج القلبي، تزداد سرعة جريان الدم بسبب زيادة حجم الضربة وهذا قد يؤدي إلى المبالغة في تقدير شدة التضيق على الإيكو دوبلر القلبي. في الحالات المتقدمة، غالباً ما تظهر علامات الضخامة على تخطيط القلب الكهربائي ECG بشكل واضح (الإطار 16.86) (الشكل 16.86)، كما أن رؤية الشدفة ST المتزحلة لأسفل (down-sloping ST segment) والموجة T المقلوبة (T inversion) (نمط الإجهاد) في المساري الجانبية يعكس تليف البطين الأيسر. ومع ذلك، قد يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً، على الرغم من التضيق الشديد. قد يكون التصوير باستخدام التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي مفيدًا في تقييم درجة تكلس الصمام وتضيقه على الترتيب، وقد يساعد في حالة عدم التأكد من التشخيص.


1
EC
A2 P2
ناعمة
تنتشر النفخة الانقباضية القذفية إلى الحافة القصية العلوية اليمنى والثلمة فوق القص والسباتيين
توسع ما بعد التضيق في قوس الأبهر
الصمام الأبهري المتضيق
ضخامة البطين الأيسر
مم زئبقي
150
100
50
0
التدرج الانقباضي من القمة إلى القمة
انخفاض ضغط النبض
الأبهر
LV
مدروج الضغط الانقباضي
4
1
EC
A2 P2
النفخة أيضا تُسمَع في القمة

الشكل 16.84 **تضيق الأبهر**. إن آثار الضغط تبين التدرج الانقباضي بين البطين الأيسر والشريان الأبهر. يُسمَعْ صوت نفخة "ماسية الشكل" (diamond-shaped) بشكل أفضل عند وضع حجاب السماعة على موقع جريان الشريان الأبهر وكذلك عند وضعها في القمة. قد تظهر التكة القذفية (ejection click) في المرضى الصغار الذين يعانون من الصمام الأبهري ثنائي الشرف ولكن ليس في المرضى الأكبر سناً الذين يعانون من تكلس الصمامات. قد يؤدي تضيق الأبهر إلى تضخم البطين الأيسر مع صوت رابع في القمة والتوسع اللاحق للتضيق في قوس الأبهر. يوضح **الشكل 16.11** إشارة الدوبلر النموذجية التي تظر في حالة تضيق الأبهر .



الشكل 16.85 **إيكو القلب ثنائي الأبعاد يقارن بين شخص سوي ومريض مصاب بتضيق الأبهر التكلسي.** **A** الشخص السوي في حالة الانبساط؛ وريقات الأبهر مغلقة ورقيقة كما أن نقطة التلاقي يمكن رؤيتها (السهم). **B** في حالة تضيق الأبهر التكلسي في الانبساط؛ وريقات الأبهر سميكة ومتكلسة (السهم). **C** الشخص السوي في حالة الانقباض. وريقات الصمام الأبهري مفتوحة (الأسهم). **D** في حالة تضيق الأبهر التكلسي في الانقباض. الوريقات السميكة تحركت بصعوبة (الأسهم). من Newby D، Grubb N. Cardiology: نص ملون مصور. إدنبرة: Churchill Livingstone، Elsevier Ltd ؛ 2005

16.86 الاستقصاءات في تضيق الأبهر

تخطيط القلب الكهربائي

- تضخم البطين الايسر
- حصار غصن أيسر Left bundle branch block

صورة الصدر البسيطة

- قد تكون طبيعية. في بعض الأحيان يتضخم البطين الأيسر ويتوسع الأبهر الصاعد على الصورة الأمامية الخلفية، وقد يظهرصمام متكلس على الصورة الجانبية

الإيكو

- صمام متكلس مع وجود تقييد في فتح الصمام، تضخم البطين الأيسر

الدوبلر

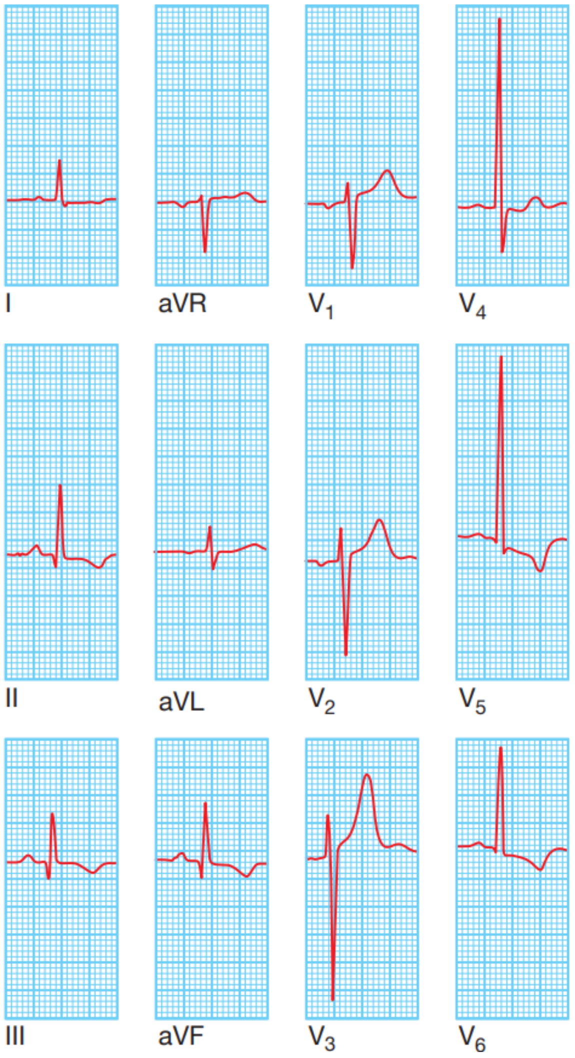
- قياس شدة التضيق
- الكشف عن قصور الأبهر المرافق

القثطرة القلبية

- بشكل أساسي لتحديد وجود داء إكليلي مرافق
- يمكن استخدامها لقياس المدروج بين البطين الأيسر والشريان الأبهر

16.87 تضيق الأبهر عند كبار السن

- الإصابة: الشكل الأكثر شيوعاً من أمراض الصمامات يصيب كبار السن.
- الأعراض: سبب شائع للإغماء والذبحة الصدرية قصور القلب لدى كبار السن.
- العلامات: بسبب زيادة التصلب في الشرايين المركزية، قد لا يكون هناك وجود لضغط النبض المنخفض وبطء ارتفاع النبض.
- زرع الصمام الأبهري عبر القسطرة (TAVI): خيار جيد لكبار السن لأنه غازي بشكل أقل من الجراحة.
- الجراحة: يمكن أن تكون ناجحة لمن هم في عمر 80 عاماً أو أكثر في حالة عدم وجود أمراض مصاحبة، ولكن مع معدل وفيات الجراحة أعلى. يكون الإنذار بدون جراحة سيئاً بمجرد ظهور الأعراض.
- نوع استبدال الصمام: غالباً ما يُفَضَلُ الصمام البيولوجي على الصمام الميكانيكي لأنه يغني عن الحاجة إلى استخدام مضادات تخثر الدم، وعادة ما تتجاوز متانة الصمامات البيولوجية متوسط العمر المتوقع للمريض.



الشكل 16.86 تضخم البطين الأيسر. ازدادت سعة المعقد QRS في المساري الطرفية مع وجود موجة R كبيرة جداً في المسرى V_6 و S في V_2. يوجد انخفاض في الشدفة ST وانقلاب الموجة T في المساري II و III و aVF و V_5 و V_6: نمط "إجهاد البطين الأيسر".

التدبير Management

بغض النظر عن شدة تضيق الصمام، فإن المرضى الذين يعانون من تضيق الصمام الأبهري بدون أعراض لديهم إنذار فوري جيد والعلاج المحافظ مناسب. يجب أن يظل هؤلاء المرضى قيد المراقبة، حيث أن تطور الذبحة الصدرية، والإغماء، وأعراض انخفاض النتاج القلبي أو قصور القلب لها إنذار سيئ وهي استطباب للجراحة الفورية. في الممارسة العملية، يجب تقييم المرضى الذين يعانون من تضيق متوسط أو شديد كل عام إلى عامين باستخدام إيكو القلب الدوبلري للكشف عن دليل على تطور الخطورة. يجب أن تكون الفترات الفاصلة بين المراجعات أكثر تواتراً (عادةً من 3 إلى 6 أشهر) في المرضى الأكبر سناً الذين يعانون من الصمامات المتكلسة بشدة، ويجب أن يخضع المرضى الذين يعانون من تضيق الأبهر الحاد المصحوب بأعراض لاستبدال الصمام الأبهري بشكل فوري. يُعرّض التأخير المريض لخطر الموت المفاجئ أو التدهور الدائم في وظيفة البطين. إن الشيخوخة ليست مضاد استطباب لاستبدال الصمام والنتائج جيدة جداً في المراكز ذات الخبرة، حتى بالنسبة لمن هم في الثمانينات من العمر (**الإطار 16.87**). هذا هو الحال بشكل خاص مع زراعة الصمام الأبهري عبر القسطرة.

يعتبر رأب الصمام الأبهري بالبالون مفيداً في تضيق الأبهر الخلقي ولكن له قيمة محدودة في المرضى الأكبر سناً الذين يعانون من تضيق الأبهر التكلسي.

مضادات التخثر مطلوبة فقط في المرضى الذين يعانون من الرجفان الأذيني أو أولئك الذين خضعوا لاستبدال الصمام ببديل ميكانيكي.

قصور الصمام الأبهري Aortic regurgitation

يمكن أن تنتج هذه الحالة إما عن خلل في شرفات الصمام الأبهري أو العدوى أو الصدمة أو توسع جذر الأبهر. تم تلخيص الأسباب في **الإطار 16.88**.

الإمراضية Pathogenesis

يسبب قلس الدم عبر الصمام الأبهري الى توسع البطين الأيسر مع زيادة النتاج القلبي للحفاظ على متطلبات الدورة الدموية. قد يتضاعف حجم الضربة في النهاية وتصبح الشرايين الرئيسية نابضة بشكل واضح. مع تقدم المرض، يحدث قصور في البطين الأيسر، مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط البطين الأيسر في نهاية الانبساط ومن ثم حدوث وذمة الرئة.

16.88 أسباب قصور الصمام الأبهري

الخلقي

- صمام ثنائي الشرف أو عدم تناسب شرفات الصمام

المكتسب

- الداء الرثوي
- التهاب الشغاف
- صدمة
- أسباب توسع الأبهر:

متلازمة مارفان Marfan's syndrome

أمهات الدم Aneurysm

تسلخ الأبهر Aortic dissection

مرض الزهري Syphilis

التهاب الفقار المقسط Ankylosing spondylitis

16.89 المظاهر السريرية لقصور الصمام الأبهري

الأعراض

قصور الصمام الخفيف إلى المعتدل

- غالبا بدون أعراض
- الخفقان

قصور الصمام الشديد

- عسر التنفس
- خناق

العلامات

النبض

- نبض كبير الحجم أو نبض "منخمص"
- انخفاض ضغط الدم الانبساطي وزيادة ضغط النبض
- النبض المحيطي القافز
- نبض شعري في حافة الظفر: علامة كوينكة Quincke's sign
- اللغط الفخذي Femoral Bruit ("طلقة مسدس"): علامة دوروزيز Duroziez's sign
- حركة (اهتزاز) الرأس مع النبض: علامة دي موسيه de Musset's sign

النفخات

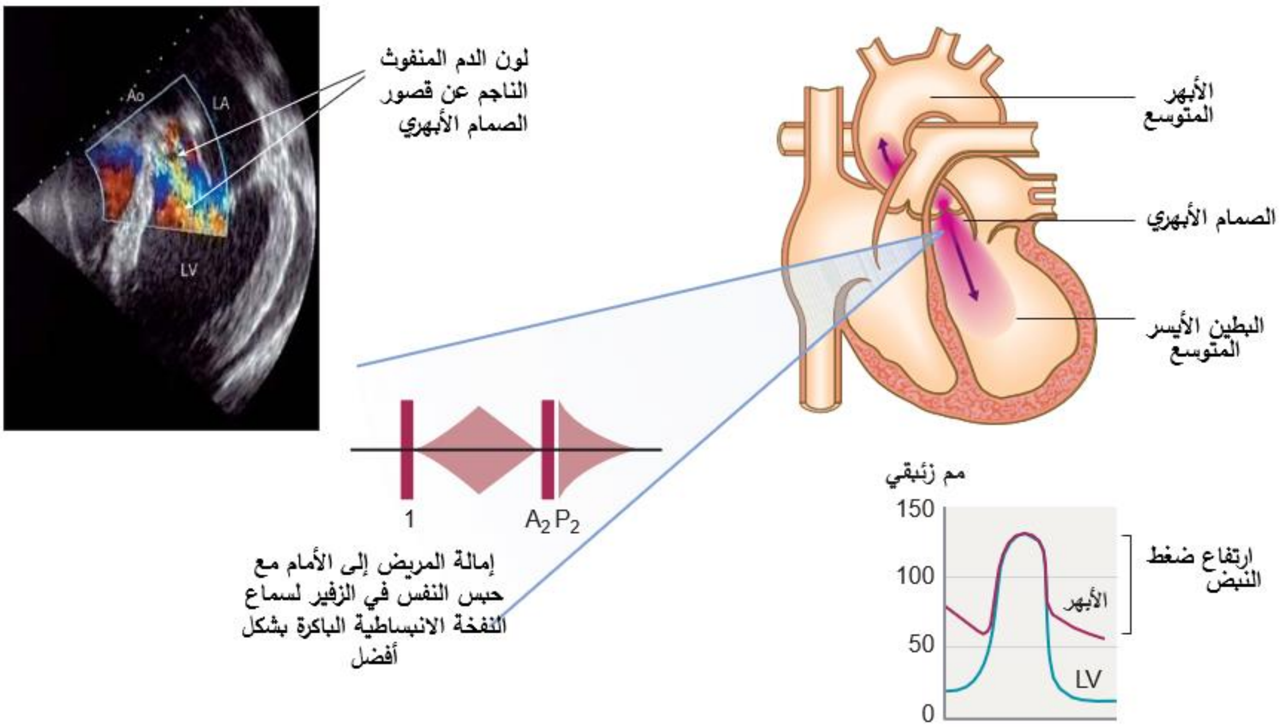
- نفخة انبساطية مبكرة
- النفخة الانقباضية (زيادة حجم الضربة)
- نفخة أوستن فلينت Austin Flint murmur (نفخة منتصف انبساطية ناعمة)

علامات أخرى

- انزياح أو ارتفاع ضربة القمة (فرط حمل حجمي)
- دفعة قبيل انقباضية
- صوت القلب الرابع
- الفرقعة Crepitations (الاحتقان الوريدي الرئوي)

التظاهرات السريرية Clinical features

حتى يظهر عسر التنفس، قد يكون العَرَض الوحيد هو الإحساس بضربات القلب **(الإطار 16.89)**، خاصة عند الاستلقاء على الجانب الأيسر، والذي ينتج عن زيادة حجم الضربة القلبية. أحياناً يكون ضيق التنفس الليلي الانتيابي هو العَرَض الأول، وقد تحدث الوذمة المحيطية أو الذبحة الصدرية. من الأفضل سماع النفخة المميزة على يسار عظم القص أثناء انتهاء الزفير **(الشكل 16.87)**؛ الهرير thrill نادر. تعتبر النفخة الانقباضية الناتجة عن زيادة حجم الضربة شائعة ولا تشير بالضرورة إلى تضيق. يتسبب نفث الدم الناجم عن القصور في حدوث رفرفة في الصمام التاجي، وإذا كان شديداً، فإنه قد يتسبب بإغلاق جزئي للوريقة التاجية الأمامية، مما يؤدي إلى تضيق الصمام التاجي الوظيفي ونفخة منتصف انبساطية ناعمة (أوستن فلينت). قد يحدث قصور حاد نتيجة انثقاب وريقة من وريقات الصمام الأبهري في التهاب الشغاف. في هذا الظرف، قد لا يكون هناك وقت ليتطور تضخم البطين الأيسر المعاوض والتوسع وقد تسيطر علامات قصور القلب. قد تتقنع (لا تظهر) العلامات الكلاسيكية لقصور الصمام الأبهري لدى هؤلاء المرضى بسبب تسرع القلب والارتفاع المفاجئ في ضغط البطين الأيسر في نهاية الانبساط. قد يكون ضغط النبض طبيعياً أو قريباً من الطبيعي وقد تكون النفخة الانبساطية قصيرة أو حتى غائبة.


Ao
LA
LV
لون الدم المنفوث الناجم عن قصور الصمام الأبهري
الأبهر المتوسع
الصمام الأبهري
البطين الأيسر المتوسع
1
A_2 P_2
إمالة المريض إلى الأمام مع حبس النفس في الزفير لسماع النفخة الانبساطية الباكرة بشكل أفضل
مم زئبقي
150
100
50
0
ارتفاع ضغط النبض
الأبهر
LV

الشكل 16.87 قصور الصمام الأبهري. من الأفضل سماع النفخة الانبساطية المبكرة عند الحافة القصية اليسرى وقد تكون مصحوبة بنفخة انقباضية قذفية (جيئةً وذهاباً). قد يتوسع قوس الأبهر والبطين الأيسر. يُظهِرُ الشكل الداخلي إيكو القلب الدوبلري مع النفث الناجم عن القصور (الأسهم). أُدرِجَ (الإيكو دوبلر الملون) من قبل Newby D، Grubb N. Cardiology: نص ملون مصور. إدنبرة: Churchill Livingstone، Elsevier Ltd؛ 2005.

16.90 الاستقصاءات في قصور الصمام الأبهري

تخطيط القلب الكهربائي

- طبيعي في البداية، ثم يتضخم البطين الأيسر وتنقلب الموجة T.

صورة الصدر البسيطة

- توسع القلب، قد نرى توسع الأبهر
- علامات قصور القلب الأيسر

الإيكو

- توسع البطين الأيسر
- البطين الأيسر مفرط الديناميكية
- الدوبلر يكتشف القلس
- رفرفة الوريقة التاجية الأمامية

القثطرة القلبية

- توسع البطين الأيسر
- قصور الصمام الأبهري
- توسع جذر الأبهر

* غير مطلوبة دائماً

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب الدوبلري هو الخيار الأول في الاستقصاء للكشف عن القصور (الإطار 16.90). في قصور الأبهر الحاد الشديد، قد يتسبب الارتفاع السريع في الضغط الانبساطي البطيني الأيسر في إغلاق الصمام التاجي المبكر. عادةً ما يتم إجراء قسطرة القلب وتصوير الشريان الأبهر لتقييم شدة القصور، لتحديد ما إذا كان هناك توسع في الشريان الأبهري وللتحقق من وجود داء شرايين إكليلي مرافق. يمكن أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي مفيدًا أيضًا في تقييم درجة ومدى توسع الأبهر إذا اشتُبِهَ في ذلك عبر تصوير الصدر بالأشعة السينية أو إيكو القلب.

التدبير Management

قد يكون العلاج مطلوباً للحالات الأساسية، مثل التهاب الشغاف أو الزهري. يستطب استبدال الصمام الأبهري إذا تسبب قصور الأبهر في ظهور أعراض، وقد يلزم دمج ذلك

مع استبدال جذر الأبهر وجراحة المجازة التاجية. يمكن للأشخاص الذين يعانون من قصور الصمام الأبهري المزمن أن يظلوا بدون أعراض لسنوات عديدة بسبب حدوث توسع وتضخم معاوض في البطين، ولكن يجب نصحهم بالإبلاغ عن تطور أي أعراض لضيق التنفس أو الذبحة الصدرية. يجب أيضاً متابعة المرضى الذين لا يعانون من أعراض سنوياً باستخدام إيكو القلب للحصول على دليل على زيادة حجم البطين. إذا حدث هذا أو إذا زاد البعد نهاية الانقباض إلى 55 مم أو أكثر، فيجب إجراء استبدال للصمام الأبهري. في حالة وجود ارتفاع ضغط دم جهازي، يجب استخدام الموسعات الوعائية للتحكم في ضغط الدم الانقباضي. هناك أدلة متضاربة فيما يتعلق بالحاجة إلى استبدال الصمام الأبهري عند المرضى الذين يعانون من قصور الصمام الأبهري الشديد. عندما يكون توسع جذر الأبهر هو سبب قصور الصمام الأبهري، كما يحدث في متلازمة مارفان Marfan's syndrome، يكون استبدال جذر الأبهر ضرورياً عادةً.

داء الصمام ثلاثي الشرف

تضيق الصمام ثلاثي الشرف Tricuspid stenosis

عادة ما يكون تضيق الصمام ثلاثي الشرف رثوي المنشأ وهو نادر في البلدان المتقدمة. يحدث داء الصمام ثلاثي الشرف في حوالي أقل من 5٪ من المرضى المصابين بالداء القلبي الرثوي، ويترافق تقريباً بشكل دائم مع داء الصمام التاجي والصمام الأبهري. قد يحدث أيضاً تضيق وقصور الصمام ثلاثي الشرف في سياق المتلازمة السرطاوية (متلازمة الكارسينوئيد) carcinoid syndrome.

التظاهرات السريرية والاستقصاءات Clinical features and investigations

على الرغم من أن أعراض داء الصمام التاجي والصمام الأبهري هي السائدة، إلا أن تضيق الصمام ثلاثي الشرف قد يسبب أعراض قصور القلب الأيمن، كعدم الراحة الكبدية والوذمة المحيطية. السمة السريرية الرئيسية هي ارتفاع ضغط الوريد الوداجي مع موجة بارزة، وهبوط الموجة Y البطيء بسبب فقدان امتلاء البطين الأيمن الطبيعي السريع، هناك أيضاً نفخة منتصف انبساطية، تُسمَعُ بشكل أفضل عند الحافة القصية السفلية اليسرى أو اليمنى. تكون هذه النفخة بشكل عام ذات لحن أعلى من نفخة تضيق الصمام التاجي وهي تزداد بالشهيق. يؤدي قصور القلب الأيمن إلى تضخم الكبد مع نبضان قبيل انقباضي (موجة كبيرة)، كما يؤدي إلى حبن ووذمة محيطية. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق إيكو القلب الدوبلري، والذي يُظهر علامات مشابهة لتلك الخاصة بتضيق الصمام التاجي الرثوي المنشأ.

التدبير Management

في المرضى الذين يحتاجون إلى جراحة للصمامات الأخرى، يمكن أيضاً استبدال الصمام ثلاثي الشرف أو معالجته ببضع الصمام. يمكن استخدام رأب الصمام بالبالون لعلاج حالات نادرة من تضيق الصمام ثلاثي الشرف المعزول.

قصور الصمام ثلاثي الشرف Tricuspid regurgitation

يعتبر قصور الصمام ثلاثي الشرف شائعاً، وغالباً ما يكون وظيفياً، ويحدث نتيجة لتوسع البطين الأيمن بسبب قصور القلب الأيمن أو قصور البطينين. قد يحدث أيضاً نتيجة أسباب أخرى، تم تلخيصها في **الإطار 16.91**.

التظاهرات السريرية Clinical features

عادةً ما تكون الأعراض غير محددة، مع التعب المرتبط بقلة النتاج القلبي والوذمة والضخامة الكبدية بسبب الاحتقان الوريدي. العلامة الأكثر أهمية هي الموجة V العملاقة على مخطط النبضان الوداجي (تحل الموجة cv محل هبوط الموجة x الطبيعي). تشمل التظاهرات الأخرى نفخة انقباضية على الحافة القصية اليسرى وكبد نابض. قد يكشف إيكو القلب عن توسع في البطين الأيمن. إذا تأثر الصمام بالداء الرثوي، فستظهر الوريقات متسمكة، وفي التهاب الشغاف، يمكن رؤية التنبتات.

التدبير Management

غالباً ما يتحسن قصور الصمام ثلاثي الشرف بسبب توسع البطين الأيمن عند علاج قصور القلب. المرضى الذين لديهم ضغط شريان رئوي طبيعي يتحملون بشكل جيد قلس الدم المعزول عبر الصمام ثلاثي الشرف، كما أن الصمامات المتأذية في سياق التهاب الشغاف لا تحتاج عادةً إلى الاستبدال. المرضى الذين يخضعون لاستبدال الصمام التاجي، والذين يعانون من قصور الصمام ثلاثي الشرف الناجم عن توسع ملحوظ في حلقة الصمام، يستفيدون من إصلاح الصمام عبر الرأب لتقريب وريقات الصمام إلى بعضها. قد يحتاج المرضى الذين لديهم أذية رثوية إلى استبدال الصمام ثلاثي الشرف.

16.91 أسباب قصور الصمام ثلاثي الشرف

بدئي

- داء القلب الرثوي
- التهاب الشغاف، وخاصةً عند متعاطي المخدرات عن طريق الحقن
- تشوه إبشتاين الخلقي Ebstein's congenital anomaly (انظر الإطار 16.102)

ثانوي

- قصور البطين الأيمن
- احتشاء البطين الأيمن
- ارتفاع ضغط الشريان الرئوي

داء الصمام الرئوي Pulmonary valve disease

تضيق الصمام الرئوي Pulmonary stenosis

يمكن أن يحدث في سياق المتلازمة السرطاوية carcinoid syndrome ولكنه عادةً ما يكون خلقياً، وفي هذه الحالة قد يكون معزولاً أو مرتبطاً بتشوهات أخرى، مثل رباعي فالو Fallot's tetralogy.

التظاهرات السريرية Clinical features

العلامة الرئيسية للفحص هي النفخة الانقباضية القذفية، التي تُسمَعُ بأعلى ما يمكن في القص العلوي الأيسر وتنتشر باتجاه الكتف الأيسر. قد يكون هناك هرير، يمكن الشعور به على أكمل وجه عندما يميل المريض إلى الأمام ويَزفُر. غالباً ما يسبق النفخة صوت قذف (قلقلة click). قد يؤدي التأخير في إفراغ البطين الأيمن إلى انقسام كبير في صوت القلب الثاني. يتميز تضيق الصمام الرئوي الحاد بوجود نفخة قوية وصاخبة، وصوت إغلاق صمام رئوي غير مسموع (P2)، وزيادة ارتفاع البطين الأيمن، وموجات بارزة في مخطط النبضان الوداجي.

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب الدوبلري هو الاستقصاء المعياري. قد يُظْهِرُ تخطيط القلب الكهربائي دليلًا على تضخم البطين الأيمن، ويمكن ملاحظة وجود توسع ما بعد التضيق في الشريان الرئوي على صورة الصدر الشعاعية.

التدبير Management

يعد تضيق الصمام الرئوي المعزول الخفيف إلى المعتدل شائعاً نسبياً ولا يترقى عادةً أو يتطلب علاجاً. يمكن علاج تضيق الصمام الرئوي الحاد (التدرج الساكن> 50 مم زئبق مع نتاج قلبي طبيعي) عن طريق رأب الصمام بالبالون عن طريق الجلد، أو عن طريق بضع الصمامات الجراحي إذا لم يكن الرأب متاحاً. النتائج على المدى الطويل جيدة جداً. قصور الصمام الرئوي بعد الجراحة شائع ولكنه حميد.

قصور الصمام الرئوي Pulmonary regurgitation

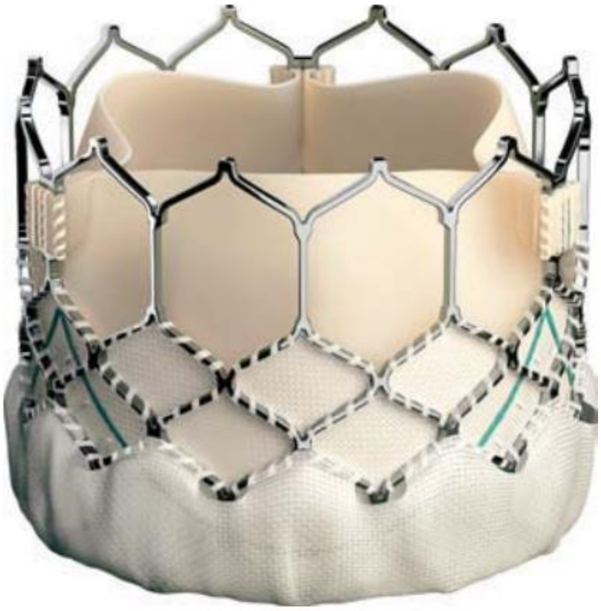
نادر الحدوث بشكل معزول وعادةً ما يرتبط بتوسع الشريان الرئوي بسبب ارتفاع ضغط الدم الرئوي. قد يؤدي إلى تفاقم تضيق الصمام التاجي، مما ينتج عنه نفخة مبكرة من الانبساطي الانبساطي عند الحافة القصية اليسرى والتي يصعب تمييزها عن نفخة قصور الأبهر (نفخة جراهام ستيل Graham Stell murmur). قد يكون ارتفاع ضغط الدم الرئوي ثانوياً لمرض آخر في الجانب الأيسر من القلب أو لداء الأوعية الدموية الرئوية البدئي أو لمتلازمة أيزنمينجر Eisenmenger's syndrome، يعتبر قصور الصمام الرئوي البسيط من الحالات الشائعة لدى الأفراد الطبيعيين وليس له أهمية سريرية.

الصمامات البديلة (التعويضية) Prosthetic valves

يمكن استبدال صمامات القلب المتأذية ببدائل صنعية ميكانيكية أو بيولوجية (حيوي). الأنواع الثلاثة الأكثر استخداماً للبدائل الصنعية هي الكرة والقفص ball and cage، والصمامات المائلة ذات القرص الواحد tilting single disc والصمامات ثنائية الوريقات المائلة tilting bi-leaflet. جميعها تولد أصواتاً اصطناعية أو نقرات تُسمَعُ بالإصغاء. صمامات الخنازير Pig أو صمامات الطعوم الخيفية (المغايرة) allograft المركبة على شبكة داعمة هي الصمامات البيولوجية الأكثر استخداماً حيث تصدر أصوات قلب طبيعية. تُنتِجُ جميع الصمامات البديلة المستخدمة في موقع الصمام الأبهري نفخة جريان انقباضية. تتطلب جميع الصمامات الميكانيكية معالجة طويلة الأمد بمضادات التخثر لأنها يمكن أن تسبب صمات خثارية جهازية أو قد تتسبب في حدوث تخثر أو انسداد في الصمام (الإطار 16.92)؛ قد تصبح قلقلة البدائل الصنعية click غير مسموعة إذا تخرب الصمام. تتميز الصمامات البيولوجية بأنها لا تتطلب علاج بمضادات التخثر للحفاظ على الوظيفة المناسبة؛ ومع ذلك، فإن العديد من المرضى الذين يخضعون لعملية جراحية لاستبدال الصمام ، وخاصة استبدال الصمام التاجي، سيصابون بالرجفان الأذيني الذي يتطلب علاج بمضادات التخثر على أي حال. الصمامات البيولوجية أقل متانة من الصمامات الميكانيكية وقد تتدهور بعد 7 سنوات أو أكثر من الزرع، خاصة عند استخدامها في موقع الصمام التاجي. لكنها أكثر متانة في موقع الصمام الأبهري وفي المرضى الأكبر سناً، لذا فهي مناسبة بشكل خاص للمرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً والذين يخضعون لاستبدال الصمام الأبهري.

i 16.92 أهداف المعالجة المضادة لتخثر الدم وصمامات القلب الصنعية

الصمامات الميكانيكية	INR المستهدف
الكرة والقفص Ball and cage (مثل Starr – Edwards) **القرص المائل** Tilting disc (مثل Bjork-Shiley)	**4.0–3.0**
ثنائي الوريقات Bi-leaflet (مثل St Jude)	**3.0–2.5**
الصمامات البيولوجية مع رجفان أذيني	**3.0–2.0**
(INR = النسبة المقيسة الدولية)	



الشكل 16.88 **زرع الصمام الأبهري عبر القثطرة Transcatheter aortic valve implantation (TAVI)**: صمام تعويضي حيوي

زرع الصمام الأبهري عبر القثطرة (TAVI) Transcatheter aortic valve implantation

بالنسبة للمرضى الذين يخضعون لجراحة الصمام الأبهري، خاصة بسبب تضيق الأبهر، فإن زراعة الصمام الأبهري عبر القسطرة (TAVI) هي بديل مستجد لاستبدال الصمام الأبهري الجراحي. لا يتم إزالة الصمام الأصلي ولكن يتم ضغطه بواسطة الصمام التعويضي الحيوي الجديد، والذي يتم زراعته بداخله. يتم تركيب الصمام الحيوي التعويضي على هيكل كبير يشبه الدعامة ويتم زرعه من خلال قسطرة يتم إدخالها عبر الشريان الفخذي (**الشكل 16.88**). يتمتع TAVI بالعديد من المزايا الرئيسية. حيث أنه يتجنب الحاجة إلى بضع القص، ويرتبط بفترة نقاهة قصيرة، ويمكن استخدامه عند المرضى المعرضين لمخاطر عالية والذين لا يمكن إجراء الجراحة لهم، وهو أفضل بكثير عند المرضى المسنين. تشمل الاختلاطات السكتة الدماغية (2٪) وحصار القلب الذي يستلزم زراعة جهاز تنظيم ضربات القلب (5–15٪).

اضطراب وظيفة الصمام التعويضي Prosthetic valve dysfunction

قد تكون أعراض أو علامات قصور القلب غير المفسرة لدى مريض بصمام قلب صنعي ناتجة عن خلل في الصمام، ويلزم إجراء تقييم عاجل. يمكن أن تعاني الصمامات المعدنية Metallic valves من كسر في الدعامة ومن ثم فشل فيها، مما يسبب قصوراً كارثياً في الصمام. وبدلاً من ذلك، قد تتخثر وتتسبب في حدوث صمات خثارية جهازية أو انسداد في الصمامات، خاصةً في حالة عدم كفاية العلاج المضاد للتخثر. عادةً ما يرتبط ضعف الصمام البيولوجي بتطور نفخة قصور وقد تبدأ في التطور بعد 8–10 سنوات من الزرع.

التهاب شغاف القلب الخمجي Infective endocarditis

يحدث إما بسبب خمج جرثومي في صمامات القلب، أو في بطانة حجرة قلبية أو في وعاء دموي، أو بسبب عيب خلقي. يمكن أن تتأثر كل من الصمامات الأصلية والصمامات الصنعية. الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب الشغاف الخمجي هي المكورات العقدية streptococci والمكورات العنقودية staphylococci ولكن قد تكون هناك كائنات أخرى مسببة أيضاً.

الوبائيات Epidemiology

يتراوح معدل حدوث التهاب شغاف القلب الخمجي في الدراسات المجتمعية من 5 إلى 15 حالة لكل 100000 سنوياً. أكثر من 50٪ من المرضى تزيد أعمارهم عن 60 عاماً (**الإطار 16.93**). في دراسة بريطانية كبيرة، كان المسبب الرئيسي هو أمراض القلب الرثوية في 24٪ من المرضى، وأمراض القلب الخلقية في 19٪ ، وتشوهات القلب الأخرى مثل الصمام الأبهري المتكلس أو الصمام التاجي المترهل floppy في 25٪. لم يُعتقد أن نسبة الـ 32٪ من المرضى المتبقين لديهم خلل في القلب موجود مسبقاً. التهاب شغاف القلب الجرثومي مرض خطير. تبلغ نسبة الوفيات حوالي 20٪ حتى مع العلاج، وهي أعلى لدى المصابين بالتهاب شغاف الصمام الصنعي والمصابين بالكائنات المقاومة للصادات الحيوية.

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

يحدث التهاب شغاف القلب الخمجي عادةً في مواقع أذية الشغاف الموجودة مسبقاً، ولكن العدوى بكائنات خبيثة أو عدوانية بشكل خاص مثل المكورات العنقودية المُذهِبة Staphylococcus aureus يمكن أن تسبب التهاب الشغاف في القلب الطبيعي. التهاب شغاف القلب بالعنقوديات في الصمام ثلاثي الشرف هو أحد الاختلاطات الشائعة لتعاطي المخدرات عن طريق الوريد. العديد من المرضى المصابين بالآفات القلبية المكتسبة والخلقية معرضين للخطر، لا سيما في مناطق تلف الشغاف الناجم عن تدفق الدم عالي الضغط، مثل عيب الحاجز البطيني، وقصور التاجي، وقصور الأبهر، وكثير منها غير مهم ديناميكياً. على النقيض من ذلك، فإن خطر الإصابة بالتهاب الشغاف في موقع آفات الضغط المنخفض المهمة ديناميكياً، مثل عيب الحاجز الأذيني الكبير، يكون ضئيلاً. تميل العدوى إلى الحدوث في مواقع الأذية البطانية لأنها تجذب ترسبات الصفيحات الدموية والفيبرين المعرضة للاستعمار بواسطة الأحياء الدقيقة المنقولة بالدم. تساعد

أنسجة الصمام اللاوعائية ووجود تكتلات الفيبرين والصفيحات الدموية على حماية الأحياء الدقيقة المتكاثرة من آليات دفاع المضيف. عندما يتم تأكيد العدوى، تنمو التنبتات المكونة من الأحياء الدقيقة والفيبرين والصفائح الدموية وقد تصبح كبيرة بما يكفي لإحداث انسداد أو صمة. تحدث أذية في الأنسجة المجاورة وقد تتشكل الخراجات. قد يتطور قصور في الصمام أو تزداد حالة تلف الصمام المصاب بسبب تشوه الأنسجة أو قد يحث ثقب في الشرفة أو خلل في الحبال الوترية. التظاهرات خارج قلبية، مثل التهاب الأوعية الدموية والآفات الجلدية، قد تحدث إما نتيجة الصمات أو نتيجة ترسب معقد مناعي. قد تتطور أمهات الدم الوعائية الفطرية في الشرايين في موقع الصمات المخموجة. في الحالات المميتة، قد يتم العثور على احتشاء في الطحال والكلى، وفي بعض الأحيان على التهاب كبيبات الكلى المناعي بعد الوفاة.

16.93 التهاب شغاف القلب عند المسنين

- **الأعراض والعلامات:** قد تكون غير نوعية مع هذيان ونقص في الوزن وتوعك وضعف وقد لا يُشَّكْ في التشخيص.
- **الكائنات المسببة الشائعة:** غالباً المكورات المعوية enterococci (من المسالك البولية) والمكورات العقدية الصفراوية Streptococcus gallolyticus subsp. gallolyticus (من مصدر قولوني).
- **معدل الوفيات والمراضة:** أعلى بكثير

علم الاحياء الدقيقة Microbiology

أكثر من ثلاثة أرباع الحالات سببها العقديات أو المكورات العنقودية. العقديات المخضرة Viridans streptococci، مثل العِقْدِيَّة الهَيّنَة Streptococcus mitis المكورات العقدية الدموية Streptococcus sanguis، والتي تعيش في التجويف الفموي. يمكن أن تدخل مجرى الدم عند المضغ أو تنظيف الأسنان بالفرشاة، أو عند علاج الأسنان، وهي من الأسباب الشائعة لالتهاب الشغاف تحت الحاد (الإطار 16.94). الكائنات الحية الأخرى، بما في ذلك المكورات المعوية البرازية Enterococcus faecalis و المكورة المعوية القاسية E. faecium والمكورة العقدية الصفراوية Strep. gallolyticus subsp. gallolyticus (المعروفة سابقًا باسم المكورة العقدية البقرية Strep. bovis)، قد تدخل الدم من الأمعاء أو المسالك البولية. المرضى الذين يعانون من التهاب الشغاف الناجم عن جراثيم المكورات العقدية الصفراوية يجب أن يخضعو لتنظير القولون، لأن هذا الكائن الحي مرتبط بتشكل أورام خبيثة في الأمعاء الغليظة. العنقوديات المذهبة تجاوزت الآن المكورات العقدية باعتبارها السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب الشغاف الحاد. حيث تنشأ من عدوى في الجلد أو من الخراجات أو من أماكن الاتصال مع الأوعية الدموية مثل الخطوط الوريدية والمركزية، أو من تعاطي المخدرات عن طريق الوريد. فهي شديدة الإمراضية والغزو، وعادةً ما ينتج عنها تنبتات وردية اللون، وتدمير سريع للصمامات وتشكيل للخراجات. تشمل الأسباب الأخرى لالتهاب الشغاف الحاد جراثيم المكورات العقدية المقيحة Strep. Pyogenes والمكورات العقدية الرئوية Strep. pneumoniae. قد يؤثر التهاب الشغاف التالي للجراحة Post-operative endocarditis بعد جراحة القلب على صمامات القلب الأصلية أو الصنعية أو غيرها من البدائل التعويضية. الأحياء الدقيقة الأكثر شيوعاً هي المكورات العنقودية سلبية المختراز مثل العنقوديات البشروية Staph. epidermidis، وهي جزء من فلورا الجلد الطبيعية. غالباً ما يكون هناك قصة سابقة لعدوى الجرح بنفس الكائن الحي. تسبب المكورات العنقودية سلبية المختراز التهاب شغاف الصمام الأصلي في حوالي 5٪ من الحالات، ويجب دائماً مراعاة هذا الاحتمال قبل استبعادها كملوثات لزرع الدم. آخر المكورات العنقودية السلبية المختراز، العنقوديات Staph. lugdenensis، حيث تسبب التهاب شغاف القلب الحاد سريع التخريب والذي يرتبط بالصمامات الطبيعية سابقاً وبالصمات المتعددة. في حال لم يتم تحديدها بدقة، فقد يتم التغاضي عنها أيضاً كمادة ملوثة. في التهاب الشغاف الناجم عن الحمى Q الناجم عن بكتيريا الكُوكْسِيلَّةُ البُورنِيتِيَّة Coxiella burnetii، غالباً ما يكون للمريض تاريخ من الاتصال مع حيوانات المزرعة. عادة ما يتأثر الصمام الأبهري وقد يكون هناك أيضاً التهاب كبد والتهاب رئوي وفرفريات.

16.94 علم الأحياء الدقيقة لالتهاب شغاف القلب الخمجي

العامل الممرض	من الصمام الأصلي (280 = n)	في متعاطي المخدرات بالحقن (87 = n)	من الصمام التعويضي	
			مبكراً (n=15)	متأخراً (n=72)
المكورات العنقودية	124 (%44)	60 (%69)	10 (%67)	33 (%46)
العنقودية المذهبة	106 (%38)	60 (%69)	3 (%20)	15 (%21)
سلبية المخثراز (الكواغولاز)	18 (%6)	0	7 (%47)	18 (%25)
العقديات	86 (%31)	7 (%8)	0	25 (%35)
الفموية	59 (%21)	3 (%3)	0	19 (%26)
أخرى (غير المكورات المعوية)	27 (%10)	4 (%5)	0	6 (%8)
المكورات المعوية **Enterococcus spp.**	21 (%8)	2 (%2)	1 (%7)	5 (%7)
HACEK	12 (%4)	0	0	1 (%1)
متعدد الجراثيم	6 (%2)	8 (%9)	0	1 (%1)
جراثيم أخرى	12 (%4)	4 (%5)	0	2 (%3)
فطور	3 (%1)	2 (%2)	0	0
زرع الدم سلبي	16 (%6)	4 (%5)	4 (%27)	5 (%7)

HACEK = (المُسْتَدْمِيَةُ الحِرِّيفِيَّة Haemophilus aphrophilus والتي تُعرف الآن ب Aggregatibacter aphrophilus، Aggregatibacter actinomycetemcomitans، القلبيات البشرية Cardiobacterium hominis، الإيكينيلة الأكّالة Eikenella corrodens، الكينغيلة الكينغيَّة Kingella kingae)

قد يكون العلاج بالصادات الحيوية مدى الحياة مطلوباً. في حوالي 3–4٪ من الحالات، قد يحدث التهاب الشغاف بسبب الجراثيم سلبية الغرام لما يسمى بمجموعة HACEK (المُسْتَدْمِيَةُ الحِرِّيفِيَّة **Haemophilus aphrophilus**، القلبيات البشرية **Cardiobacterium hominis**، الإيكينيلة الأكّالة **Eikenella corrodens**، الكينغيلة الكينغيَّة **Kingella kingae**). حيث أنها كائنات بطيئة النمو شديدة الحساسية وسلبية الغرام وتتوضع في الموقع الفموي البلعومي. يمكن الكشف عن التشخيص فقط بعد الزرع المطول وقد تكون الكائنات الحية مقاومة للبنسلين. يرتبط التهاب الشغاف بالبروسيلا بتاريخ من التلامس مع الماعز أو الماشية وغالباً ما يؤثر على الصمام الأبهري. قد تهاجم الخمائر والفطريات، مثل المبيضات Candida والرشاشيات Aspergillus، الصمامات الطبيعية أو الصنعية، خاصة في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة أو أولئك الذين لديهم قسطرة وريدية داخلية. تعتبر الخراجات والصمات أمراً شائعاً، والعلاج صعب، وغالباً ما تكون الجراحة مطلوبة، والوفيات مرتفعة. قد تكون العدوى الجرثومية المصاحبة موجودة.

التظاهرات السريرية Clinical features

يمكن أن يتخذ التهاب الشغاف الشكل الحاد أو الشكل تحت الحاد الأكثر مخاتلة. ومع ذلك، هناك تداخل كبير، لأن النمط السريري لا يتأثر بالكائن الحي فحسب، بل يتأثر أيضاً بموقع العدوى، والعلاج السابق بالصادات الحيوية ووجود صمام أو بديل صنعي. قد يتطور الشكل تحت الحاد بشكل مفاجئ ويؤدي إلى مضاعفات خطيرة مهددة للحياة، مثل اضطراب

وظيفة الصمام أو الصمات. معايير Duke لتشخيص التهاب شغاف القلب الخمجي موضحة في الإطار 16.95.

التهاب شغاف القلب تحت الحاد Subacute endocarditis

يجب الاشتباه به عندما يُصَابُ المريض المصاب بأمراض القلب الخلقية أو الصمامية بحمى مستمرة، أو يشكو من التعب غير المعتاد، أو التعرق الليلي أو فقدان الوزن، أو تظهر عليه علامات جديدة لخلل الصمام أو قصور القلب. في كثير من الأحيان، تظهر كسكتة دماغية أو انسداد شرياني محيطي. وتشمل العلامات الأخرى (الشكل 16.89) الفرفرية purpura والنزوف النقطية petechial haemorrhages في الجلد والأغشية المخاطية، والنزف الشظوي splinter haemorrhages تحت أظافر اليدين أو القدمين. عقيدات أوسلر Osler's nodes عبارة عن تورمات مؤلمة عند أطراف الأصابع والتي ربما تكون ناتجة عن التهاب الأوعية الدموية لكنها نادرة. تبقرط الأصابع Digital clubbing هي علامة متأخرة. في كثير من الأحيان يكون الطحال مجسوساً. في حالات عدوى الكوكسيلا Coxiella، قد يتضخم الطحال والكبد بشكل كبير. البيلة الدموية غير العيانية شائعة. إن اكتشاف أي من هذه العلامات في مريض يعاني من حمى أو توعك مستمر هو مؤشر على ضرورة إعادة الفحص للكشف عن أمراض القلب التي لم يتم التعرف عليها حتى الآن.

التهاب شغاف القلب الحاد Acute endocarditis

يظهر كمرض حموي شديد مع نفخات قلبية بارزة ومتغيرة وحبرات (نزوف نقطية). عادة ما تكون السمات السريرية لالتهاب الشغاف المزمن غائبة. الصمات شائعة، وقد يتطور القصور القلبي أو الكلوي بسرعة. يمكن الكشف عن الخراجات عبر إيكو القلب. التهاب الشغاف الحاد المعالج جزئياً يسلك سلوك التهاب الشغاف تحت الحاد.

التهاب شغاف القلب بعد الجراحة Post-operative endocarditis

قد يظهر على شكل حمى غير مبررة لدى مريض خضع لعملية جراحية في صمامات القلب.

16.95 تشخيص التهاب شغاف القلب

معايير كبرى

زرع الدم الإيجابي

- عضيات ممرضة نموذجية من عينتي دم
- عينات دم إيجابية مستمرة تؤخذ بفارق يزيد عن 12 ساعة
- ثلاث عينات دم إيجابية أو أكثر تم أخذها على مدى أكثر من ساعة واحدة

موجودات تُظهِرُ إصابة شغاف القلب

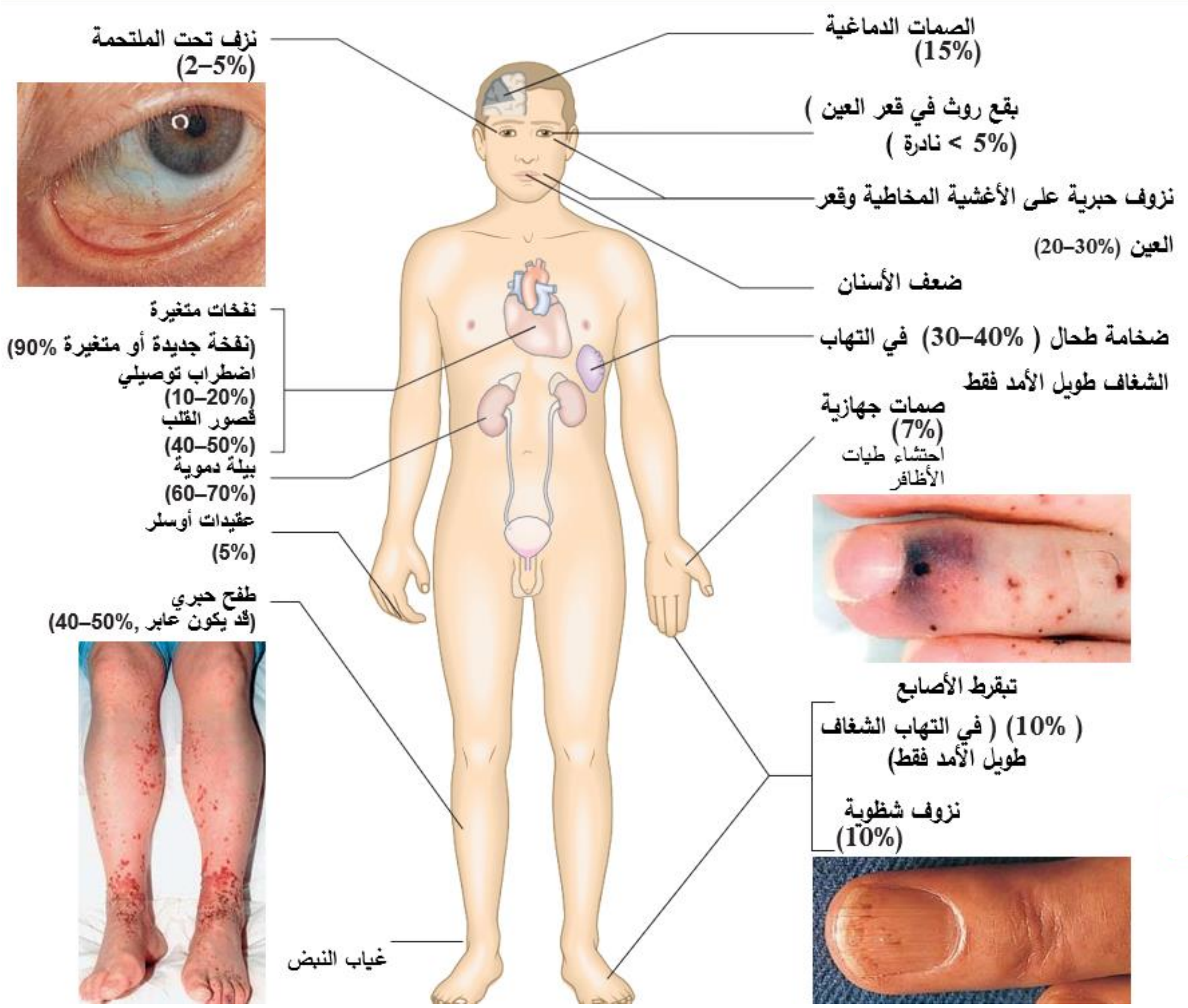
- موجودات إيكو القلب إيجابية للتنبتات
- قصور صمامي جديد

معايير صغرى

- التأهب للشذوذ الصمامي أو القلبي
- تعاطي المخدرات عن طريق الحقن
- حمى ≥ 38 درجة مئوية
- ظاهرة الصمة
- ظاهرة الالتهاب الوعائي
- عينات الدم المشبوهة: نمو عضيات ممرضة دون تحقيق المعايير الرئيسية
- نتائج إيكو القلب المشبوهة

* معايير ديوك المعدلة Duke criteria. المرضى الذين لديهم معياران كبيرين أو معيار كبير وثلاثة معايير صغيرة، أو خمسة معايير صغيرة يعانون من التهاب شغاف قلب مؤكد. المرضى الذين لديهم معيار كبير ومعيار صغير، أو ثلاثة معايير صغيرة لديهم احتمال للإصابة بالتهاب الشغاف.

عادة ما تشمل العدوى حلقة الصمام وقد تشبه التهاب الشغاف تحت الحاد أو الحاد، اعتماداً على إمراضية الكائن الحي. معدلات الاعتلال والوفيات مرتفعة وغالباً ما تكون الجراحة الكشفية مطلوبة. تتشابه الكائنات الحية المسببة مع تلك التي تظهر في داء الصمام الأصلي، ولكن عندما يحدث التهاب الشغاف خلال الأسابيع القليلة الأولى بعد الجراحة، فعادةً ما يكون ذلك بسبب الإصابة بالمكورات العنقودية السلبية المخثراز coagulase-negative staphylococcus التي قد تكون أصابت المريض خلال الفترة المحيطة بالجراحة.


الصمات الدماغية
(15%)
بقع روث في قعر العين)
(5% > نادرة)
نزوف حبرية على الأغشية المخاطية وقعر العين (20–30%)
ضعف الأسنان
ضخامة طحال (30–40%) في التهاب الشغاف طويل الأمد فقط
صمات جهازية
(7%)
احتشاء طيات الأظافر
تبقرط الأصابع
(10%) (في التهاب الشغاف طويل الأمد فقط)
نزوف شظوية
(10%)
نزف تحت الملتحمة
(2–5%)
نفخات متغيرة
(نفخة جديدة أو متغيرة 90%)
اضطراب توصيلي
(10–20%)
قصور القلب
(40–50%)
بيلة دموية
(60–70%)
عقيدات أوسلر
(5%)
طفح حبري
(قد يكون عابر ,40–50%)
غياب النبض

الشكل 16.89 التظاهرات السريرية التي قد تحدث في التهاب الشغاف. Insets (طفح نقطي، احتشاء طيات الظفر) من Newby D، Grubb N. Cardiology: نص ملون مصور. إدنبرة: Churchill Livingstone، Elsevier Ltd ؛ 2005.

الاستقصاءات Investigations

زرع الدم (انظر الشكل 6.6) هو الاستقصاء المحوري لتحديد الكائن الحي المسبب للعدوى ولتوجيه العلاج بالصادات الحيوية. يجب أخذ ثلاث إلى ست مجموعات من مزارع الدم قبل بدء العلاج ويجب ألا يتم انتظار نوبات الحمى. سَتَكْشِفُ العينات الأولى والثانية تجرثم الدم في 90٪ من الحالات الإيجابية للزرع. تقنية التعقيم الدقيقة ضرورية. إن أخذ مجموعات منفصلة من مزارع الدم من المواقع الطرفية على فترات ≤ 6 ساعات يقلل من خطر التشخيص الخاطئ بسبب التلوث بالفلورا الجلدية. يوفر عزل كائن حي نموذجي في أكثر من مزرعة دليلاً قوياً لصالح التشخيص (الإطار 16.95). لا ينبغي استخدام الكانيولا الوريدية in-dwelling line لأخذ العينات. كلٌ من زرع الدم الهوائي واللاهوائي مطلوب. إيكو القلب هو المفتاح لاكتشاف ومتابعة تقدم التنبتات، لتقييم تلف الصمامات واكتشاف تكون الخراجات. يمكن اكتشاف التنبتات الصغيرة التي يتراوح حجمها بين 2 و 4 مم عن طريق إيكو القلب عبر الصدر، ويمكن تصوير التنبتات الأصغر حجماً (1 – 1.5 مم) عن طريق إيكو القلب عبر المريء (TOE)، وهو أمر ذو قيمة خاصة لتحديد تكوين الخراجات وفحص المرضى الذين يستخدمون صمامات القلب الصنعية. قد يكون

من الصعب تمييز التنبتات في حالة وجود صمام غير طبيعي؛ تبلغ حساسية إيكو القلب عبر الصدر حوالي 65٪ إلا أن حساسية إيكو القلب عبر المريء أكثر من 90٪. إن عدم الكشف عن التنبتات لا ينفي التشخيص، فارتفاع سرعة تثفل الدم ESR وفقر الدم سوي الصباغ سوي الحجم وكثرة الكريات البيضاء شائعة ولكنها ليست ثابتة. يعتبر قياس مستوى البروتين C الارتكاسي (CRP) في المصل أكثر موثوقية من قياس سرعة تثفل الدم في مراقبة التقدم. قد تحدث بيلة بروتينية وعادة ما توجد بيلة دموية غير عيانية.

قد يُظهر تخطيط القلب الكهربائي حصار أذيني بطيني AV block (بسبب تشكل خراج في جذر الأبهر) وأحياناً احتشاء بسبب الصمات. قد تُظهِرْ صور الصدر البسطية دليلاً على قصور القلب وضخامة القلب.

التدبير Management

يؤدي اتباع المقاربة متعدد التخصصات، بالتعاون بين الطبيب والجراح واختصاصي الأحياء الدقيقة، إلى زيادة فرصة الحصول على نتيجة ناجحة. يجب إزالة أي مصدر للعدوى في أسرع وقت ممكن؛ على سبيل المثال، يجب خلع سن به خراج قمي apical abscess. يعتمد العلاج التخبري على مرحلة المرض، والكائن الحي المشتبه به ووجود صمام صنعي أو وجود حساسية للبنسلين. إذا كان مرحلة المرض تحت حادة، فينبغي بشكل مثالي عدم إعطاء العلاج بالصادات الحيوية حتى تتوفر نتيجة زرع الدم. ومع ذلك، إذا كان العلاج التجريبي بالصادات الحيوية ضرورياً، فينبغي إعطاء أموكسيسيلين amoxicillin (2 غ 6 مرات يومياً وريدياً IV) (مع الجنتاميسين gentamicin أو بدونه). إذا كانت مرحلة المرض حادة، يجب أن نبدأ العلاج التجريبي بالفانكومايسين vancomycin (1 غ مرتين يومياً وريدياً IV) والجنتاميسين gentamicin (1 ملغ / كغ مرتين يومياً وريدياً IV)، مع تعديل الجرعة بناءً على مستويات الصادات الحيوية. يُستَخدَمُ نفس النظام في العلاج عند وجود حساسية حقيقية للبنسلين. يجب معالجة المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بالتهاب شغاف الصمام الصنعي عبر الفانكومايسين والجنتاميسين بالجرعات المذكورة أعلاه، بالإضافة إلى الريفامبيسين rifampicin عن طريق الفم بجرعة 300–600 ملغ مرتين يومياً. بعد تحديد الكائن المسبب، فإن تحديد التركيز الأدنى المُثَبِّط minimum inhibitory concentration (MIC) للكائن الحي يساعد في توجيه العلاج بالصادات الحيوية. يتم عرض الأنظمة الموصى بها لبعض السيناريوهات الأكثر شيوعاً في **الإطار 16.96**. يمكن العثور على مزيد من المعلومات التفصيلية في إرشادات العلاج الكيميائي بمضادات الميكروبات للجمعية البريطانية لعام 2012 (انظر "مزيد من القراءة"). قد يكون نظام العلاج لمدة أسبوعين كافياً لسلالات العقديات الحساسة تماماً، بشرط استيفاء شروط محددة **(الإطار 16.97)**. قد تكون هناك حاجة لجراحة القلب مع تنضير الأجزاء المصابة واستبدال الصمام في نسبة كبيرة من المرضى، وخاصة المصابين بالعنقودية المذهبة والعدوى الفطرية **(الإطار 16.98)**. يجب أن يبدأ العلاج بمضادات الجراثيم قبل الجراحة.

16.97 شروط العلاج قصير الأمد لالتهاب الشغاف الناجم عن العقديات الحساسة بالكامل

- خمج الصمام الأصلي
- التركيز الأدنى المُثَبِّط (MIC) 0.125 ملغ / لتر
- عدم وجود عوامل إنذارية سيئة (قصور القلب، قصور الأبهر، عيب في التوصيل)
- لا يوجد دليل على وجود داء انصمامي خثري
- لا توجد تنبتات بقطر أكبر من 5 ملم
- استجابة سريرية خلال 7 أيام

16.98 استطبابات جراحة القلب في التهاب شغاف القلب الخمجي *

- قصور القلب بسبب تلف الصمام
- فشل العلاج بالصادات الحيوية (عدوى مستمرة / لا يمكن السيطرة عليها)
- تنبتات كبيرة على الجانب الأيسر من صمامات القلب مع مظهر بالإيكو يشير إلى ارتفاع خطر الإصابة بالصمات
- دليل سابق على الإصابة بالصمات الجهازية
- تشكل الخراج

* غالباً ما يحتاج المرضى المصابون بالتهاب شغاف الصمام الصنعي أو التهاب الشغاف الفطري إلى جراحة قلبية.

16.96 العلاج بالصادات الحيوية للكائنات الشائعة المسببة لالتهاب الشغاف القلب الخمجي

الحساسية المضادة للجراثيم	الصادات الحيوية	الجرعة	المدة	
			صمام طبيعي	صمام صنعي
المكورات العقدية				
البنسلين MIC ≥ 0,125 ملغ / ليتر	البنزيل بنسلين IV	1.2 غرام 6 مرات يومياً	4 أسابيع	6 أسابيع
البنسلين MIC <0,125، ≥ 0,5 ملغ / ليتر	البنزيل بنسلين IV	2.4 غرام 6 مرات يومياً	4 أسابيع	6 أسابيع
	الجنتاميسين IV	1 ملغ / كغ مرتين يومياً ^{2}	2 أسابيع	2 أسابيع
البنسلين MIC <0,5 ملغ / ليتر	الفانكومايسين IV	1 غ مرتين يومياً ^{3}	4 أسابيع	6 أسابيع
	الجنتاميسين IV	1 ملغ / كغ مرتين يومياً ^{2}	4 أسابيع	6 أسابيع
المكورات المعوية				
الأموكسيسيلين MIC≥4 ملغ/ليتر	الأموكسيسيلين IV	2 غ 6 مرات يومياً	4 أسابيع	6 أسابيع
الجنتامايسين MIC≥128 ملغ/ليتر	الجنتامايسين IV^{2}	1 ملغ / كغ مرتين يومياً ^{2}	4 أسابيع	6 أسابيع
الأموكسيسيلين MIC<4 ملغ/ليتر	الفانكومايسين IV	1 غ مرتين يومياً ^{3}	4 أسابيع	6 أسابيع
الجنتامايسين MIC≥128 ملغ/ليتر	الجنتامايسين IV^{2}	1 ملغ / كغ مرتين يومياً ^{2}	4 أسابيع	6 أسابيع
المكورات العنقودية – صمام أصلي				
حسّاسة للميثيسيلين	الفلوكلوكساسيللين IV	2 غ 4–6 مرات يومياً ^{4}	4 أسابيع	
مقاومة للميثيسيلين، فانكومايسين MIC≥2 ملغ/ليتر،	الفانكومايسين IV	1 غ مرتين يومياً ^{3}	4 أسابيع	
حساسة للريفامبسين	الريفامبسين فموياً	300–600 ملغ مرتين يومياً	4 أسابيع	

المكورات العنقودية – صمام صنعي			
	فلوكلوكساسيللين IV	2 غ 4–6 مرات يومياً	6 أسابيع
حسّاسة للميثيسيلين	جنتامايسين IV	1 ملغ / كغ مرتين يومياً [2]	6 أسابيع
	ريفامبسين فموي	300–600 ملغ مرتين يومياً	6 أسابيع
مقاومة للميثيسيلين، فانكومايسين MIC ≤2 ملغ/ل، حسّاسة للريفامبسين	فانكومايسين IV	1 غ مرتين يومياً [3]	6 أسابيع
	و ريفامبسين فموي	1 غ مرتين يومياً [3]	6 أسابيع

[1] – عند استيفاء الشروط الواردة في الإطار 16.97، قد يكون استخدام البنزيل بنسلين benzylpenicillin والجنتاميسين gentamicin (1 ملغ / كغ مرتين يومياً) لمدة أسبوعين كافياً. يمكن استخدام سيفترياكسون Ceftriaxone 2 غ مرة واحدة يومياً عن طريق الوريد / العضل بدلاً من البنزيل بنسلين لأولئك الذين يعانون من تحسس غير شديد من البنسلين.

[2] – يجب أن يكون مستوى الجنتاميسين قبل الجرعة ≥ 1 ملغ / لتر، بعد الجرعة 3–5 ملغ / لتر. اضبط الجرعة وفقاً لمستويات الدواء المصلية ووظيفة الكلى.

[3] – يجب أن يكون مستوى الفانكومايسين vancomycin قبل الجرعة 15–20 ملغ / لتر. اضبط الجرعة وفقاً لمستويات الدواء المصلية ووظيفة الكلى.

[4] – يستخدم 6 مرات يومياً إذا كان الوزن> 85 كغ.

(IV = في الوريد ؛ MIC = أدنى تركيز مثبط) مقتبس من Gould FK و Denning DW و Elliott TS et al. إرشادات لتشخيص وعلاج التهاب الشغاف عند البالغين بالمضادات الحيوية: تقرير فريق عمل الجمعية البريطانية للعلاج الكيميائي بمضادات الميكروبات. J Antimicrob Chemother 2012; 67:269–289.

الوقاية Prevention

حتى وقت قريب، كان العلاج الوقائي بالصادات الحيوية يُعطَى بشكل روتيني للأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بالتهاب شغاف القلب الخمجي الذين يخضعون لإجراءات تداخلية. ومع ذلك، وبما أن هذا الأمر لم يثبت فعاليته ولم يتم إثبات الصلة بين نوبات التهاب الشغاف الخمجي والإجراءات التداخلية، لم يعد يتم تقديم العلاج الوقائي بالصادات الحيوية بشكل روتيني.

أمراض القلب الخلقية

يمكن أن يكون مرض القلب الخلقي نتيجة لعيوب في تكون القلب أو الأوعية الدموية الكبرى أو يمكن أن ينشأ بسبب فشل التبدلات التشريحية التي تحدث أثناء الانتقال بين مرحلة الجنين و مرحلة الطفل حديث الولادة بشكل طبيعي. يتظاهر مرض القلب الخلقي عادة في مرحلة الطفولة ولكن بعض المرضى لا يتظاهرون سريرياً حتى سن البلوغ. تشير التقديرات إلى أن معدل حدوث تشوهات القلب الخلقية المهمة ديناميكياً يبلغ حوالي 0.8٪ من المواليد الأحياء **(الإطار 16.99)**. قد لا تسبب العيوب التي يمكن تحملها جيداً، مثل عيب الحاجز الأذيني، أي أعراض حتى سن البلوغ أو قد يتم اكتشافها بالمصادفة في الفحص الروتيني أو الأشعة السينية على الصدر. يمكن الآن تصحيح العيوب الخلقية التي كانت قاتلة في السابق في مرحلة الطفولة، أو على الأقل إصلاحها جزئياً، بحيث يصبح البقاء على قيد الحياة حتى سن البلوغ هو القاعدة. يظل هؤلاء المرضى بصحة جيدة لسنوات عديدة

ولكنهم يعاودون القدوم في وقت لاحق من العمر بمشاكل ذات صلة مثل عدم انتظام ضربات القلب أو قصور القلب (الإطار 16.100).

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

يساعد فهم الدورة الدموية للجنين في توضيح كيفية حدوث بعض أشكال أمراض القلب الخلقية. يوضح **الشكل 16.90** الدورة الدموية للجنين والتغيرات التي تحدث عادة بعد الولادة مباشرة. يتدفق الدم قليلاً في الجنين عبر الرئتين، والتي تنخمص بسبب عدم الحاجة إلى التبادل الغازي. بدلاً من ذلك، يمر الدم المؤكسج من المشيمة مباشرة من الأذين الأيمن إلى الجانب الأيسر من القلب عبر الثقبة البيضية دون الحاجة إلى التدفق عبر الرئتين، وكذلك من الشريان الرئوي إلى الشريان الأبهر عبر القناة الشريانية. خلال الحياة الجنينية المبكرة، يتطور القلب كأنبوب واحد ينطوي مرة أخرى على نفسه ثم ينقسم إلى دورتين منفصلتين. يمكن أن يتسبب عيب الحاجز الأذيني في حدوث بعض أشكال عيب الحاجز الأذيني والبطيني، في حين أن فشل ارتصاف (محاذاة) الأوعية الكبرى مع البطينين يساهم في حدوث تبادل منشأ الأوعية الكبرى، ورباعي فالو والجذع الشرياني truncus arteriosus. تحدث عيوب الحاجز الأذيني بسبب فشل الثقبة البيضية في الانغلاق عند الولادة في الحالة الطبيعية. وبالمثل، فإن القناة الشريانية السالكة ستظل ثابتة إذا فشلت في الانغلاق بعد الولادة. يمكن أن يؤدي فشل تطور الشريان الأبهري عند نقطة برزخ الأبهر وحيث تُعَلّقْ القناة الشريانية إلى تضيق برزخ الأبهر. يعد خمج الأم وتعرضها للأدوية أو السموم من الأسباب المهمة لأمراض القلب الخلقية. تترافق عدوى الأم بالحصبة الألمانية Rubella مع بقاء القناة الشريانية، وتضيق الصمامات الرئوية و / أو الشريان الرئوي، وعيوب الحاجز الأذيني. يرتبط تعاطي الكحول من قبل الأمهات بالعيوب الحاجزية، كما ترتبط الذئبة الحمامية الجهازية عند الأم maternal lupus erythematosus مع حصار القلب الخلقي التام congenital complete heart block.

16.99 معدل حدوث التشوهات القلبية الخلقية ومعدل تكرارها النسبي

الأفة	النسبة المئوية % من كل الأمراض القلبية الخلقية
عيب الحاجز البطيني Ventricular septal defect	30
عيب الحاجز الأذيني Atrial septal defect	10
القناة الشريانية السالكة Persistent ductus arteriosus	10
تضيق الرئوي Pulmonary stenosis	7
تضيق برزخ الأبهر Coarctation of aorta	7
تضيق الأبهر Aortic stenosis	6
رباعي فالو Tetralogy of Fallot	6
تبادل منشأ الأوعية الكبرى Complete transposition of great arteries	4
أخرى	20

16.100 تظاهرات لأمراض القلب الخلقية خلال الحياة

فترة الولادة وحديثي الولادة

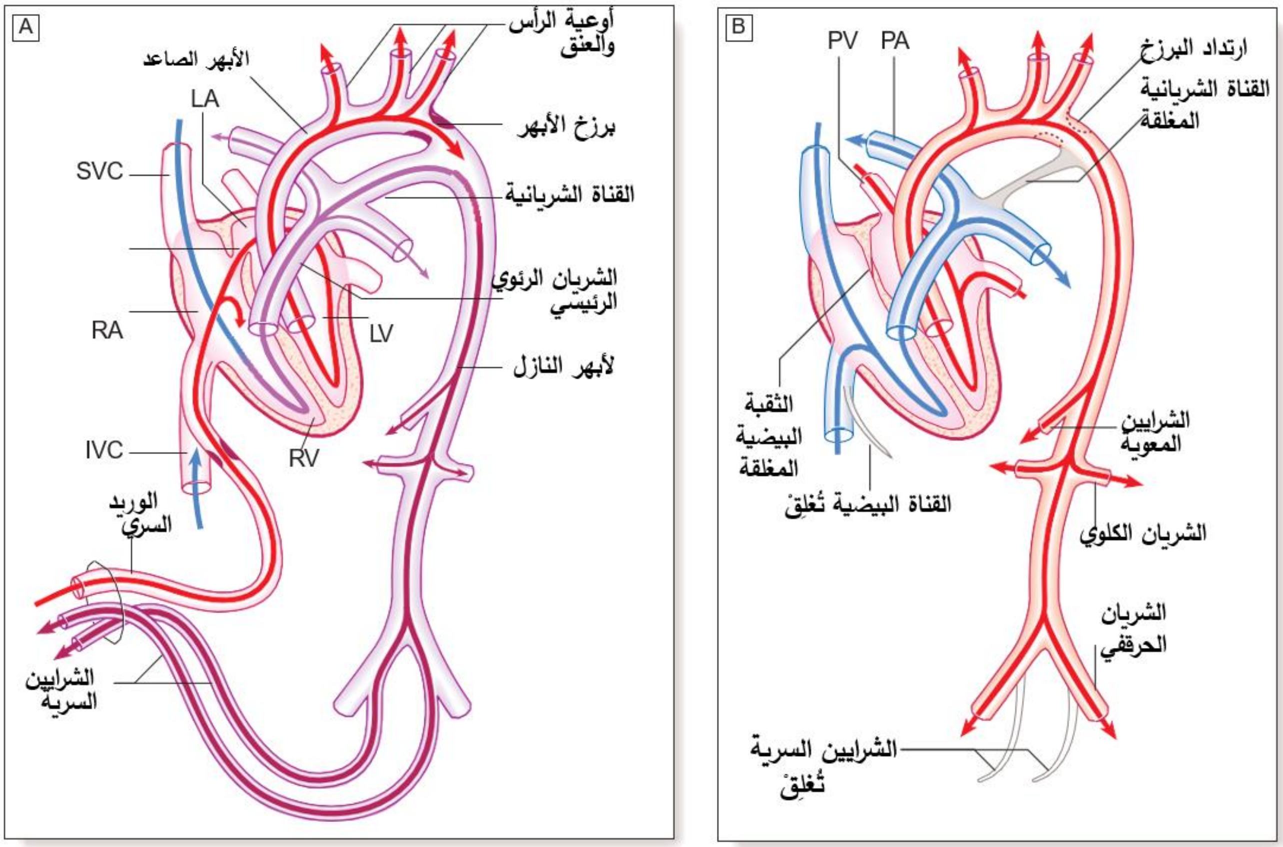
- زرقة
- قصور القلب

فترة الرضيع والطفولة

- زرقة
- سكتة قلبية
- لا نظميات قلبية
- نفخة
- فشل النمو

فترة المراهقة والبلوغ

- سكتة قلبية
- نفخة
- لا نظميات قلبية
- متلازمة أيزنمينجر Eisenmenger's syndrome
- ارتفاع ضغط الدم (تضيق برزخ الأبهر)
- اختلاطات جراحة القلب السابقة: اللانظميات القلبية المرتبطة بالتندب، قصور القلب نتيجة التندب


A
أوعية الرأس والعنق
الأبهر الصاعد
LA
SVC
برزخ الأبهر
القناة الشريانية
الشريان الرئوي الرئيسي
RA
LV
لأبهر النازل
IVC
RV
الوريد السري
الشرايين السرية
B
PV
PA
ارتداد البرزخ
القناة الشريانية المغلقة
الثقبة البيضية المغلقة
الشرايين المعوية
القناة البيضية تُغلقُ
الشريان الكلوي
الشريان الحرقفي
الشرايين السرية تُغلقُ

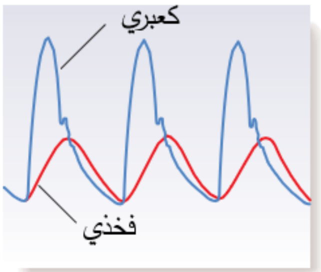
الشكل. 16.90 **التغييرات في الدورة الدموية عند الولادة.** **(A)** عند الجنين، يأتي الدم المؤكسج عبر الوريد السري حيث يدخل الوريد الأجوف السفلي (IVC) عبر القناة الوريدية (الحمراء). يتدفق الدم المؤكسج من الأذين الأيمن (RA) عبر الثقبة البيضوية المفتوحة إلى الأذين الأيسر (LA) وعبر البطين الأيسر (LV) إلى الشريان الأبهر. الدم الوريدي القادم من الوريد الأجوف العلوي (SVC ، أزرق) يعبر تحت مجرى الدم الرئيسي إلى الأذين الأيمن RA ثم يختلط جزئياً بالدم المؤكسج (الأرجواني)، إلى البطين الأيمن (RV) والشريان الرئوي (PA). تتميز الأوعية الدموية الرئوية بمقاومة عالية وقليل من الدم يمر إلى الرئتين؛ يمر معظم الدم عبر القناة الشريانية إلى الشريان الأبهري النازل. برزخ الأبهر هو تضيق في الشريان الأبهري يقع في قوس الأبهر قبل التقاطع مع القناة الشريانية ويحد من تدفق الدم الغني بالأكسجين إلى الأبهر النازل. إن هذا التكوين يعني أنه يتم توفير كميات أقل من الدم الغني بالأكسجين للأعضاء التي تقوم بوظيفتها بشكل أساسي بعد الولادة، على سبيل المثال الكلى والأمعاء. **(B)** عند الولادة، تتمدد الرئتان مع الهواء وتنخفض مقاومة الأوعية الدموية الرئوية، بحيث يتدفق الدم الآن إلى الرئتين ويعود إلى الأذين الأيسر LA. يرتفع ضغط الأذين الأيسر فوق ضغط الأذين الأيمن ويغلق صمام السديلة للثقبة البيضوية the flap valve of the foramen ovale. تغلق الشرايين السرية والقناة الوريدية. في الأيام القليلة التالية، تغلق القناة الشريانية تحت تأثير التغيرات الهرمونية (خاصة البروستاجلاندين prostaglandins) ويتوسع برزخ الأبهر. (PV = الوريد الرئوي) مقتبس من Drews U. Color أطلس علم الأجنة. شتوتغارت: جورج ثيم ؛ 1995.

قد تسبب التشوهات الوراثية أو الصبغية، مثل متلازمة داون Down’s syndrome، عيوباً في الحاجز، كما تم الإقرار بأن العيوب الوراثية تؤدي إلى تشوهات معينة، مثل متلازمة مارفان Marfan’s syndrome، ومتلازمة دي جورج DiGeorge’s syndrome (حذف في الكروموسوم q22).

التظاهرات السريرية Clinical features

قد تكون الأعراض غائبة، أو قد يعاني الطفل من عسر تنفس أو يفشل في النمو والتطور بشكل طبيعي. بعض العيوب لا تتوافق مع الحياة خارج الرحم وتؤدي إلى وفاة الأطفال حديثي الولادة. تختلف العلامات السريرية باختلاف الآفة التشريحية. قد تكون هناك نفخات أو هرير أو علامات تضخم القلب. في تضيق برزخ الأبهر، يمكن ملاحظة تأخر النبض الكعبري – الفخذي (الشكل 16.91) وبعض المرضى الإناث لديهم سمات متلازمة تيرنر Turner’s syndrome. قد تظهر أيضاً علامات الحالات الخلقية الأخرى، مثل متلازمة مارفان Marfan’s syndrome أو متلازمة داون Down’s syndrome.

قد تؤدي الحوادث الوعائية الدماغية والخراجات الدماغية إلى تفاقم المرض الخلقي المُزَرّقْ الشديد. التشخيص المبكر مهم لأن العديد من أنواع أمراض القلب الخلقية قابلة للجراحة، ولكن هذه الفرصة تضيع في حالة حدوث تغيرات ثانوية، مثل ارتفاع ضغط الدم الرئوي غير العكوس.



الشكل 16.91 **تأخير النبض الكعبري – الفخذي**. يظهر الاختلاف في ضغط النبض.

الزرقة المركزية وتبقرط الأصابع Central cyanosis and digital clubbing

تحدث الزرقة المركزية ذات المنشأ القلبي عندما يدخل الدم غير المشبع بالأوكسجين إلى الدورة الدموية الجهازية دون المرور عبر الرئتين (التحويلة من اليمين إلى اليسار right-to-left shunting). السبب الأكثر شيوعاً عند حديثي الولادة هو تبادل منشأ الأوعية الكبرى، حيث ينشأ الشريان الأبهري من البطين الأيمن RV والشريان الرئوي من البطين الأيسر LV بالترافق مع عيب الحاجز البطيني. في الأطفال الأكبر سناً، تكون الزرقة عادةً نتيجة لعيب الحاجز البطيني المصحوب بتضيق رئوي حاد (كما في رباعي فالو tetralogy of Fallot) أو مع داء الأوعية الرئوية pulmonary vascular disease (متلازمة أيزنمينجر Eisenmenger’s syndrome). تترافق الزرقة المديدة مع تبقرط أصابع اليدين والقدمين.

تأخر النمو وصعوبات التعلم Growth retardation and learning difficulties

قد تحدث مع التحويلات (الشنت) الكبيرة من اليسار إلى اليمين على مستوى البطينات أو الشرايين الكبيرة، وكذلك تحصل مع عيوب أخرى، خاصةً إذا كانت هذه العيوب تشكل جزءاً من متلازمة وراثية. الضعف الفكري الكبير غير شائع عند الأطفال المصابين بأمراض القلب الخلقية المعزولة. ومع ذلك، يمكن أن تحدث صعوبات طفيفة في التعلم. يمكن أيضاً أن تتأثر وظيفة الدماغ بعد جراحة القلب إذا تعرضت التروية الدماغية للخطر.

الغشي Syncope

في حالة وجود مقاومة متزايدة للأوعية الدموية الرئوية أو انسداد شديد في جريان الدم عبر البطين الأيمن أو الأيسر، قد تؤدي التمارين الرياضية إلى حدوث إغماء مع انخفاض مقاومة الأوعية الدموية الجهازية ولكن مقاومة الأوعية الدموية الرئوية ترتفع، مما يؤدي إلى تدهور التحويلة من اليمين إلى اليسار و تدهور الأوكسجين الدماغي. يمكن أن يحدث الإغماء أيضاً بسبب اللانظميات المرافقة.

ارتفاع ضغط الدم الرئوي Pulmonary hypertension

يؤدي تدفق الدم الرئوي المرتفع باستمرار مع تحويلة من اليسار إلى اليمين إلى زيادة مقاومة الأوعية الدموية الرئوية يليها ارتفاع ضغط الدم الرئوي. التغيرات التدريجية، بما في ذلك انسداد الشرايين البعيدة، قد تحدث وتكون لا عكوسة. في هذه المرحلة، تحدث زرقة مركزية ويتطور تبقرط الأصابع. تُظهِرْ الأشعة السينية للصدر تضخم الشرايين الرئوية المركزية و "التشذيب pruning" المحيطي للأوعية الرئوية. يُظهر تخطيط القلب الكهربائي علامات تضخم البطين الأيمن.

متلازمة أيزنمينجر Eisenmenger’s syndrome

في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدم الرئوي الحاد والمستمر (المتطاول)، قد تنعكس التحويلة من اليسار إلى اليمين، مما يؤدي إلى تحويلة من اليمين إلى اليسار وزرقة ملحوظة. وهذا ما يسمى بمتلازمة أيزنمينجر. قد تكون الزرقة في متلازمة أيزنمينجر أكثر وضوحاً في القدمين وأصابع القدم منها في الجزء العلوي من الجسم، مما يؤدي إلى ما يسمى بالزرقة التفارقية (التمايزية) differential cyanosis. تعد متلازمة أيزنمينجر أكثر شيوعاً عند المصابين بعيوب الحاجز البطيني الكبيرة أو القناة الشريانية السالكة أكثر من المصابين بعيوب الحاجز الأذيني. المرضى الذين يعانون من متلازمة

أيزنمينجر معرضون بشكل خاص لخطر التغيرات المفاجئة في الحمل البعدي للقلب afterload والتي تؤدي إلى تفاقم التحويلة من اليمين إلى اليسار، مثل توسع الأوعية الدموية والتخدير والحمل.

أمراض القلب الخلقية أثناء الحمل Congenital heart disease in pregnancy

أثناء الحمل، هناك زيادة بنسبة 50٪ في حجم البلازما، وزيادة بنسبة 40٪ في حجم الدم الكامل وزيادة مماثلة في النتاج القلبي، لذلك قد تنشأ مشاكل عند النساء المصابات بأمراض القلب الخلقية (**الإطار 16.101**). ومع ذلك، فإن العديد من المصابات بمرض خفيف او غير مُعَالَجْ سيتحملن الحمل بشكل جيد. يكون الحمل خطيراً بشكل خاص في حالة وجود حالات مرتبطة بالزرقة أو ارتفاع ضغط الدم الرئوي الشديد؛ تزيد نسبة وفيات الأمهات عند مرضى متلازمة أيزنمينجر عن 50٪.

16.101 الحمل عند النساء المصابات بأمراض القلب الخلقية

- الآفات الانسداديّة: سيّئة التحمل وترتبط بمراضة ووفيات الأمهات.
- الحالات المُزَرِّقة: لا سيما ذات التحمل السيئ. الاستشارة المتخصصة قبل الحمل يجب أن تشرح المخاطر المتزايدة.
- المرض المُعالَجْ جراحياً: غالباً ما يتحمل المرضى الحمل بشكل جيد.
- أطفال المرضى المصابين بأمراض القلب الخلقية: 2–5٪ يولدون بتشوهات قلبية، خاصة إذا كانت الأم مصابة. قد يصل الخطر إلى 20٪ عند الأطفال المولودين من نساء مصابات بآفات في الجانب الأيسر.

القناة الشريانية السالكة Persistent ductus arteriosus

عادةً، تُغلق القناة الشريانية بعد الولادة بفترة وجيزة، لكنها تفشل في ذلك في هذا العيب. غالباً ما يرتبط استمرار انفتاح القناة بتشوهات أخرى وهو أكثر شيوعاً عند الإناث.

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

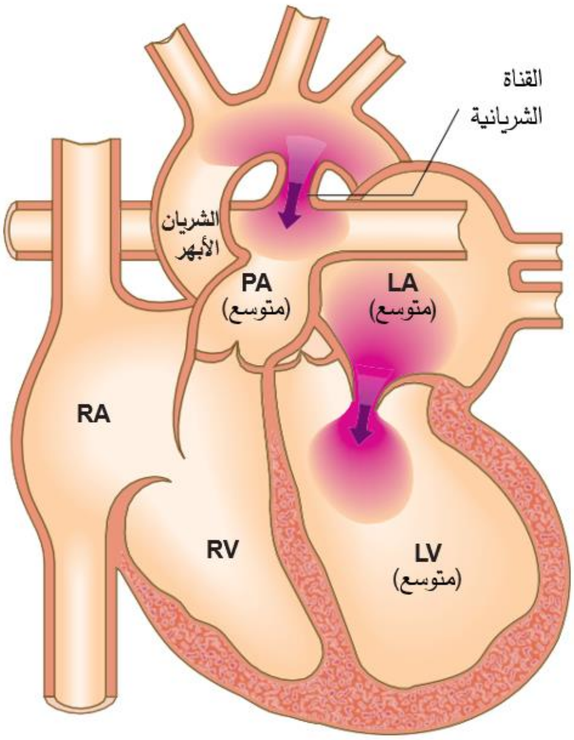
خلال حياة الجنين، قبل أن تبدأ الرئتان بالعمل، يمر معظم الدم من الشريان الرئوي عبر القناة الشريانية إلى الشريان الأبهر (انظر **الشكل 16.90**). يتسبب استمرار انفتاح القناة في حدوث تحويلة شريانية وريدية AV مستمرة من الشريان الأبهري إلى الشريان الرئوي نظراً لأن الضغط في الشريان الأبهري أعلى منه في الدوران الرئوي. يعتمد حجم التحويلة على حجم القناة ولكن يمكن إعادة تدوير ما يصل إلى 50٪ من ناتج البطين الأيسر عبر الرئتين، حيث يترتب على ذلك زيادة في عمل القلب (**الشكل 16.92**). قد تتسبب التحويلة الكبيرة من اليسار إلى اليمين في مرحلة الطفولة في ارتفاع كبير في ضغط الشريان الرئوي، وفي بعض الأحيان يؤدي ذلك إلى تلف الأوعية الدموية الرئوية التدريجي.

التظاهرات السريرية Clinical features

في حالة التحويلات الصغيرة قد لا تظهر أعراض لسنوات، ولكن عندما تكون القناة كبيرة، قد يتأخر النمو والتطور. عادةً، لا يوجد عجز في الطفولة ولكن قد يحدث قصور القلب في نهاية المطاف، والزلة التنفسية dyspnoea هي العَرَض الأول. تُسمَعْ نفخة ألية (نفخة غيبسون) المستمرة 'machinery murmur مع اشتداد انقباضي متأخر، بأعلى ما يمكن في المسافة الوربية اليسرى الثانية أسفل الترقوة (**الشكل 16.92**). كثيراً ما تكون مصحوبة بالهرير. كما أن النبضات pulses تزداد في الحجم. يمكن الكشف عن تضخم الشريان الرئوي بالأشعة. عادة ما يكون تخطيط القلب الكهربائي طبيعياً. إذا زادت مقاومة الأوعية الدموية الرئوية، فقد يرتفع ضغط الشريان الرئوي حتى يساوي أو يتجاوز ضغط الأبهر. وقد تنعكس التحويلة في سياق العيب، مسببةً متلازمة أيزنمينجر. عندها تصبح النفخة أكثر هدوءاً، وقد تقتصر على فترة الانقباض أو قد تختفي.

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب هو الاستقصاء المعياري على الرغم من أن القناة الشريانية السالكة تتطلب مناطق فحص محددة على الإيكو، مثل الثلمة فوق القص، للكشف عنها. يُظهر تخطيط القلب الكهربائي دليلاً على تضخم البطين الأيمن.



الشكل 16.92 **القناة الشريانية السالكة**. هناك اتصال بين الشريان الأبهر والشريان الرئوي مع تحويلة من اليسار إلى اليمين. (LA = الأذين الأيسر؛ LV = البطين الأيسر؛ PA = الشريان الرئوي؛ RA = الأذين الأيمن؛ RV = البطين الأيمن)

التدبير Management

يمكن إغلاق القناة الشريانية السالكة بالقسطرة القلبية بجهاز غالِق قابل للزرع. يجب إجراء الإغلاق في مرحلة الطفولة إذا كانت التحويلة كبيرة ولم ترتفع المقاومة الرئوية، ولكن قد يتأخر ذلك حتى مرحلة الطفولة المتأخرة في أولئك الذين لديهم تحويلات أصغر، والذين يظل الإغلاق لديهم مستحسناً لتقليل خطر الإصابة بالتهاب الشغاف. عندما تكون القناة سليمة من الناحية الهيكلية، يمكن استخدام مثبط إنزيم البروستاجلاندين prostaglandin synthetase inhibitor (إندوميتاسين indometacin أو إيبوبروفين ibuprofen) في الأسبوع الأول من الحياة لتحريض الإغلاق. ومع ذلك، في حالة وجود عيب خلقي مع ضعف نضج الرئة، كالتي تحدث في حالة التضيق الرئوي الحاد والتحويلة من اليسار إلى اليمين عبر القناة، فقد يكون من المُحبَذ تحسين الأكسجة بالحفاظ على القناة مفتوحة عبر العلاج بالبروستاجلاندين prostaglandin. لسوء الحظ، لا تَصلُحُ هذه العلاجات إذا كانت القناة غير طبيعية في الأصل.

تضيق برزخ الأبهر Coarctation of the aorta

هذه الحالة شائعة عند الذكور بمقدار الضعف وتحدث في 1 من كل 4000 طفل. وهي مرتبطة بتشوهات أخرى، في أغلب الأحيان الصمام الأبهري ثنائي الشرف وأمهات الدم التوتية الشكل berry aneurysms في الأوعية الدموية في الدورة الدموية الدماغية، تضيق برزخ الأبهر المكتسب نادر الحدوث ولكنه قد يتبع الصدمة أو يحدث كاختلاط لالتهاب الشرايين المترقي (داء تاكاياسو Takayasu's disease،).

الإمراضية Pathogenesis

يحدث تضيق الشريان الأبهر في المنطقة التي تلتقي فيها القناة الشريانية بالأبهر ، عند البرزخ أسفل منشأ الشريان تحت الترقوة الأيسر (انظر **الشكل 16.90**). يؤدي هذا إلى ارتفاع ضغط الدم الذي يؤثر على أوعية الرأس والرقبة القريبة من مكان التضيق، ويقلل من ضغط الدم ويضعف الدورة الدموية نحو القاصي.

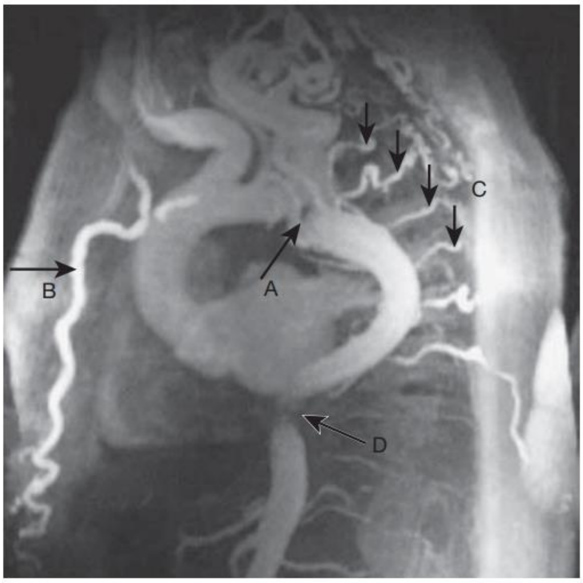
التظاهرات السريرية Clinical features

يُعد تضيق برزخ الأبهر سبباً مهماً لقصور القلب عند الوليد ولكن الأعراض غالباً ما تكون غائبة عند الأطفال الأكبر سناً أو البالغين. قد يحدث الصداع من ارتفاع ضغط الدم القريب من مكان التضيق، وأحياناً يحدث ضعف أو مَعَص cramps في الساقين قد ينتج عن انخفاض الوارد الدموي إلى الجزء السفلي من الجسم. يرتفع ضغط الدم في الجزء العلوي من الجسم ولكنه يكون طبيعي أو منخفض في الساقين. النبض الفخذي ضعيف ومتأخر بالمقارنة مع النبض الكعبري (انظر **الشكل 16.91**). عادة ما تسمع النفخة الانقباضية من الخلف، فوق التضيق. قد يكون هناك أيضاً قلقلة قذفية ejection click ونفخة انقباضية في البؤرة الأبهرية بسبب الصمام الأبهري

ثنائي الشرف. نتيجة تضيق الأبهر، يتشكل دوران رادف جانبي؛ وهي تشمل بشكل أساسي الشرايين حول الكتف، والشرايين الثديية الباطنة، والشرايين الوربية، وقد تؤدي إلى لغط موضعي.

الاستقصاءات Investigations

التصوير بالرنين المغناطيسي هو الاستقصاء المعياري (الشكل 16.93). غالباً ما يكون تصوير الصدر بالأشعة السينية في مرحلة الطفولة المبكرة طبيعياً، ولكن لاحقاً قد تظهر تغيرات في محيط الشريان الأبهري (تثلم الشريان الأبهري النازل، "علامة 3") وتثلم في الوجه السفلي للأضلاع بسبب الدوران الجانبي. قد يُظهِرُ تخطيط القلب الكهربائي دليلاً على تضخم البطين الأيسر، والذي يمكن تأكيده عن طريق إيكو القلب.



صورة 16.93 التصوير بالرنين المغناطيسي لتضيق الأبهر. يتضيق الأبهر بشدة خلف القوس مباشرةً في بداية الشريان الأبهري النازل (السهم A). لاحظ تطور دوران جانبي بارز يكون بحيث؛ يظهر شريان ثديي باطن كبير (السهم B) والعديد من الشرايين الوربية (الأسهم C). بشكل غير عادي، في هذه الحالة، هناك أيضاً تضيق في الشريان الأبهر البطني (السهم D).

التدبير Management

في الحالات غير المعالجة، قد تحدث الوفاة نتيجة قصور البطين الأيسر أو تسلخ الشريان الأبهر أو النزيف الدماغي. يُنصح بالعلاج الجراحي في جميع الحالات باستثناء الحالات الخفيفة. إذا تم إجراء ذلك في وقت مبكر بما فيه الكفاية في مرحلة الطفولة، فيمكن تجنب ارتفاع ضغط الدم المستمر. غالباً ما يظل المرضى الذين تم اجراء الإصلاح الجراحي لديهم في أواخر الطفولة أو البلوغ يعانون من ارتفاع ضغط الدم أو يصابون بارتفاع ضغط الدم المتكرر في وقت لاحق. قد يحدث تكرار التضيق مع نمو الطفل ويمكن التحكم في ذلك عن طريق التوسيع بالبالون والدعامات (الشبكات) في بعض الأحيان. يمكن استخدام هذه الأخيرة كعلاج أولي. قد يؤدي الصمام الأبهري ثنائي الشرف المرافق، والذي يحدث في أكثر من 50٪ من الحالات، إلى تضيق أو قصور تدريجي في الأبهر. ويتطلب أيضاً متابعة طويلة الأمد.

عيب الحاجز الأذيني Atrial septal defect

عيب الحاجز الأذيني هو أحد أكثر عيوب القلب الخلقية شيوعاً ويحدث في كثير من الأحيان أكثر بمرتين عند الإناث. معظم عيوب الحاجز الأذيني هي عبارة عن عيوب الفوهة الثانوية "ostium secundum"، بما في ذلك الحفرة البيضية fossa ovalis، والتي كانت في الرحم ثقبة بيضية foramen ovale (انظر الشكل 16.90). تنجم عيوب الفوهة الأولية "Ostium primum" عن عيب في الحاجز الأذيني البطيني وترتبط بـ "الصمام التاجي المشقوق" ‘cleft mitral valve’ (الوريقة الأمامية المنقسمة).

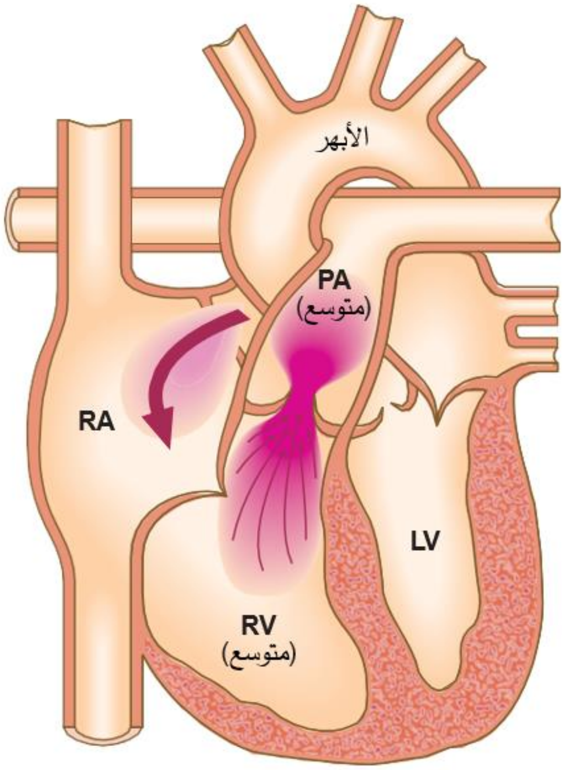
الإمراضية Pathogenesis

نظرًا لأن البطين الأيمن RV الطبيعي أكثر مطاوعة من البطين الأيسر LV، فإن الثقبة البيضية السالكة مرتبطة بتحويل الدم من الأذين الأيسر LA إلى الأذين الأيمن RA، ثم إلى البطين الأيمن RV والشرايين الرئوية (الشكل 16.94). ونتيجة لذلك، يحدث تضخم تدريجي في الجانب الأيمن من القلب والشرايين الرئوية. يؤدي ارتفاع ضغط الدم الرئوي وانقلاب التحويلة أحياناً إلى تعقيد عيب الحاجز الأذيني،

ولكنهما أقل شيوعاً ويميلان إلى الحدوث في وقت لاحق من الحياة مقارنةً بالأنواع الأخرى من التحويلة من اليسار إلى اليمين.

التظاهرات السريرية Clinical features

معظم الأطفال يبقون دون أعراض لسنوات عديدة وغالباً ما يتم اكتشاف الحالة في الفحص السريري الروتيني أو بعد تصوير الصدر بالأشعة السينية. تشمل الأعراض التي يمكن أن تحدث الزلة التنفسية وأخماج الصدر وقصور القلب واللانظميات، وخاصة الرجفان الأذيني. العلامات السريرية المميزة ناجمة عن فرط الحمل الحجمي للبطين الأيمن:



الشكل 16.94 عيب الحاجز الأذيني. يتدفق الدم عبر الحاجز الأذيني (السهم) من اليسار إلى اليمين. تحصل النفخة نتيجة زيادة سرعة الجريان عبر الصمام الرئوي، نتيجة للتحويلة من اليسار إلى اليمين وحجم الضربة الكبيرة. كثافة التظليل على الصورة تتناسب مع سرعة تدفق الدم. (LV = البطين الأيسر؛ PA = الشريان الرئوي؛ RA = الأذين الأيمن؛ RV = البطين الأيمن).

- انقسام واسع وثابت لصوت القلب الثاني: واسع بسبب التأخير في تفريغ البطين الأيمن (زيادة حجم الضربة و حصار الغصن الأيمن Right Bundle Branch Block)، وثابت لأن عيب الحاجز يوازن الضغط الأذيني الأيمن والأيسر طوال الدورة التنفسية.

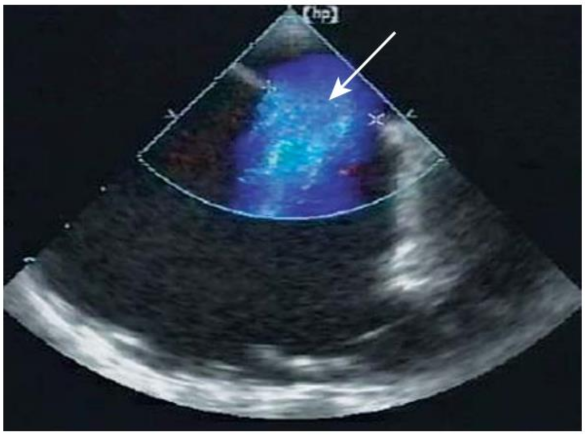
- نفخة التدفق الانقباضي فوق الصمام الرئوي. في الأطفال الذين يعانون من تحويلة كبيرة، قد يكون هناك نفخة تدفق انبساطي فوق الصمام ثلاثي الشُرَفْ. على عكس نفخة التدفق التاجي، عادة ما تكون عالية الطبقة.

الاستقصاءات Investigations

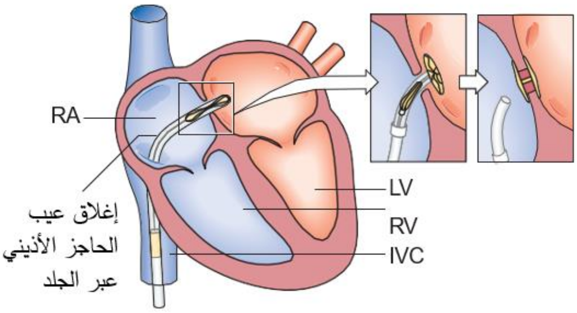
إيكو القلب مُشَخِص. يُظهِرْ العيب بشكل مباشر ويظهر عادةً توسع البطين الأيمن وتضخم البطين الأيمن وتوسع الشريان الرئوي. يتم تحديد الحجم الدقيق وموقع الخلل بشكل أفضل بواسطة إيكو القلب عبر المريء TOE (الشكل 16.95). يُظهر تصوير الصدر بالأشعة السينية ضخامة في القلب والشريان الرئوي، بالإضافة إلى تبيغ الرئة pulmonary plethora. يُظهر تخطيط القلب الكهربائي عادةً حصار غصن أيمن جزئي RBBB لأن إزالة استقطاب البطين الأيمن تتأخر نتيجة توسع البطين (مع وجود عيب "أولي" ‘primum’، يوجد أيضاً انحراف لمحور القلب نحو الأيسر).

التدبير Management

غالباً ما تكون عيوب الحاجز الأذيني التي يزداد فيها التدفق الرئوي بنسبة 50٪ أكثر من التدفق الجهازي (أي نسبة تدفق 1.5: 1) كبيرة بما يكفي للتعرف عليها سريرياً ولابد من إغلاقها جراحياً. (يمكن تدبير العيوب الصغيرة بشكل محافظ ويتم مراقبة المرضى باستخدام إيكو القلب.) يمكن أيضاً إجراء الإغلاق عبر قسطرة القلب باستخدام أجهزة إغلاق قابلة للزرع (الشكل 16.96). يعد الإنذار طويل الأمد بعد ذلك ممتازاً، ما لم يحدث ارتفاع ضغط الدم الرئوي. يعد ارتفاع ضغط الدم الرئوي الحاد وانقلاب التحويلة من مضادات استطباب الجراحة.



الشكل 16.95. إيكو القلب عبر المريء لعيب الحاجز الأذيني. يمكن رؤية العيب بوضوح (السهم) بين الأذين الأيسر أعلاه والأذين الأيمن أدناه. يُظهِرُ تصوير دوبلر الجريان الملون التدفق (الأزرق) عبر العيب.



الشكل 16.96 إغلاق جلدي لعيب الحاجز الأذيني. يتم توصيل جهاز الإغلاق عبر الحاجز بين الأذينين ويتم نشر قرص على كلا الجانبين لإغلاق العيب. (IVC = الوريد الأجوف السفلي؛ LV = البطين الأيسر؛ PA = الشريان الرئوي؛ RA = الأذين الأيمن؛ RV = البطين الأيمن).

عيب الحاجز البطيني Ventricular septal defect

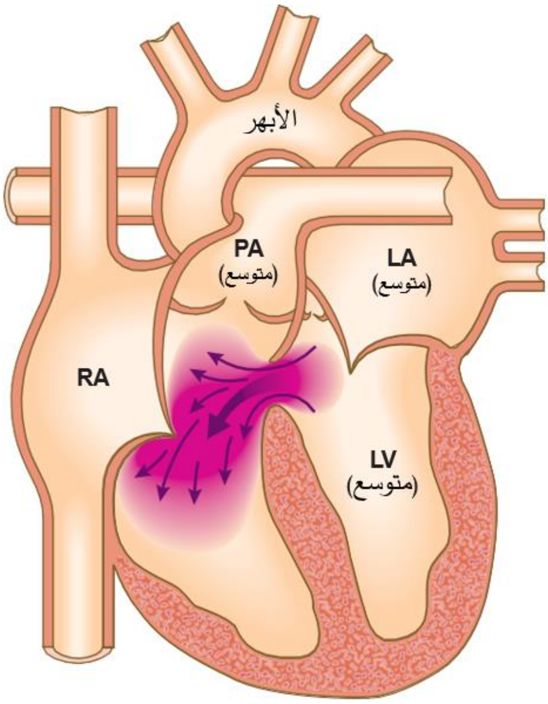
يعتبر عيب الحاجز البطيني أكثر عيوب القلب الخلقية شيوعاً، حيث يحدث بنسبة واحد من كل 500 مولود حي. قد يكون الخلل معزولاً أو يكون جزءاً من مرض قلبي خلقي معقد.

الإمراضية Pathogenesis

يحدث عيب الحاجز البطيني الخلقي نتيجة لانفصال غير كامل للبطينين. من الناحية الجنينية، يحتوي الحاجز بين البطينين على جزء غشائي وجزء عضلي، وينقسم هذا الأخير أيضاً إلى أجزاء، جزء للتدفق داخلي وجزء ترابيقي وجزء للتدفق خارجي. تكون معظم العيوب الخلقية عبارة عن عيوب "حول غشائية"، وتحدث عند تقاطع الأجزاء الغشائية والعضلية للحاجز.

التظاهرات السريرية Clinical features

إن الجريان من البطين الأيسر عالي الضغط إلى البطين الأيمن منخفض الضغط أثناء الانقباض يولد نفخة انقباضية، تُسمع عادةً بشكل أفضل على الحافة القصية اليسرى ولكنها تنتشر إلى كامل جدار الصدر الأمامي (الشكل 16.97). غالبًا ما ينتج عن العيب الصغير نفخة صاخبة (تدعى نفخة maladie de roger) في حالة عدم وجود اضطراب ديناميكي آخر. على العكس من ذلك، ينتج عن العيب الكبير نفخة ناعمة أكثر، خاصة إذا كان الضغط في البطين الأيمن مرتفعاً. يمكن أن نجد ذلك مباشرةً بعد الولادة عندما تبقى المقاومة الوعائية الرئوية عالية أو عندما تنعكس التحويلة في متلازمة أيزنمينجر. قد يظهر عيب الحاجز البطيني الخلقي على شكل قصور قلب عند الرضع، أو نفخة مصحوبة باضطراب هيموديناميكي طفيف عند الأطفال الأكبر سناً أو البالغين،



الشكل 16.97 عيب الحاجز البطيني. في هذا المثال، أدت التحويلة الكبيرة من اليسار إلى اليمين (الأسهم) إلى حجرة قلب متوسعة. (LA =

الأذين الأيسر؛ LV = البطين الأيسر؛ PA = الشريان الرئوي؛ RA = الأذين الأيمن).

أو متلازمة أيزنمينجر بشكل نادر. في نسبة من الأطفال، تصبح النفخة أكثر خفوتاً أو تختفي بسبب الإغلاق التلقائي للعيب. إذا حدث قصور القلب كاختلاط لعيب حاجزي كبير، فإن هذا القصور عادة ما يكون غائباً في فترة ما بعد الولادة مباشرة ولا يظهر إلا في الأسابيع 4–6 الأولى من الحياة. بالإضافة إلى النفخة، هناك دفعة بارزة مجاورة للقص وتسرع تنفس وسحب في الأضلاع السفلية عند الشهيق.

الاستقصاءات Investigations

يجب إجراء إيكو القلب الدوبلري لأنه يساعد على تحديد عيوب الحاجز الصغيرة التي لا تعتبر مهمة من الناحية الهيمودناميكية ومن المرجح أن تغلق تلقائياً. يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من عيوب أكبر عن طريق تخطيط القلب الكهربائي التسلسلي وإيكو القلب للكشف عن علامات ارتفاع ضغط الدم الرئوي. مع وجود عيوب أكبر، يُظهِرْ تصوير الصدر بالأشعة السينية احتقاناً رئوياً ويظهر تخطيط القلب الكهربائي ضخامة بطينية ثنائية الجانب.

التدبير Management

لا تتطلب عيوب الحاجز البطيني الصغيرة علاجاً نوعياً. إذا كان هناك قصور في القلب في الطفولة، فيجب معالجة ذلك طبياً بالديجوكسين ومدرات البول. استمرار القصور هو استطباب للإصلاح الجراحي للعيب. أجهزة الإغلاق عن طريق الجلد قيد التطوير. إذا كان تخطيط القلب الكهربائي المتسلسل وإيكو القلب يشير إلى تطور ارتفاع ضغط الدم الرئوي، فيجب إجراء الإصلاح الجراحي. يُمنَعْ الإغلاق الجراحي في متلازمة أيزنمينجر المتطورة بالكامل، وفي هذه الحالة يكون زرع القلب والرئة هو العلاج الوحيد الفعال. إن الإنذار على المدى الطويل جيد جداً بشكل عام. باستثناء متلازمة أيزنمينجر، عادةً تحدث الوفاة في العقد الثاني أو الثالث من العمر، لكن القليل من الأفراد يظلون على قيد الحياة حتى العقد الخامس دون زراعة.

رباعي فالو Tetralogy of Fallot

وهوعيب معقد يتكون من انسداد مخرج البطين الأيمن وضخامة البطين الأيمن، وخلل كبير في الحاجز البطيني وشريان أبهر متراكب، حيث عندما يقترن بعيب الحاجز، يسمح بضخ الدم مباشرة من البطين الأيمن إلى الشريان الأبهر. يحدث في حوالي 1 في 2000 ولادة وهو السبب الأكثر شيوعاً للزرقة عند الأطفال بعد السنة الأولى من العمر.

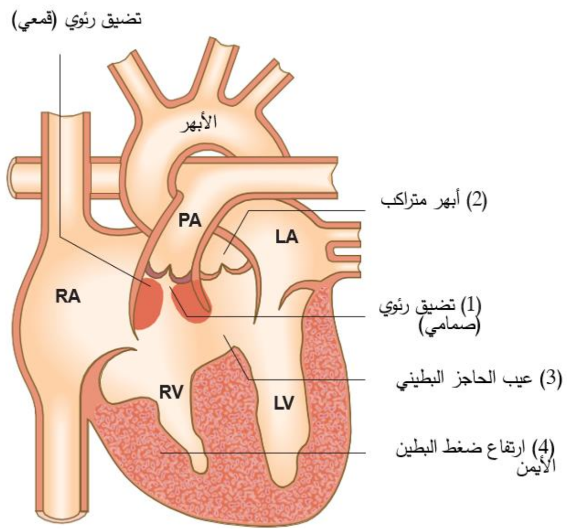
الإمراضية Pathogenesis

يحدث رباعي فالو نتيجة التطور غير الطبيعي للحاجز البصلي bulbar septum الذي يفصل الشريان الأبهر الصاعد عن الشريان الرئوي، والذي عادةً ما يرتصف ويندمج مع مخرج الحاجز بين البطينين. غالباً ما يكون انسداد مخرج البطين الأيمن تحت صمامي (قمعي infundibular) ولكن قد يكون صمامياً أو فوق صمامي أو مزيجاً بينهم (**الشكل 16.98**). إن المكون تحت الصمامي لانسداد مخرج البطين الأيمن ديناميكي وقد يزداد فجأة تحت التحفيز الودي. عادة ما يكون عيب الحاجز البطيني كبيراً ومشابهاً في الفتحة لفوهة الأبهر. النتيجة النهائية هي ارتفاع ضغط البطين الأيمن ومرور الدم المزرق عبر التحويلة اليمين إلى اليسار عبر عيب الحاجز البطيني إلى الشريان الأبهر.

التظاهرات السريرية Clinical features

عادةً ما يكون الأطفال مصابين بالزرقة ولكن قد لا يكون هذا هو الحال عند حديثي الولادة لأنه فقط عندما يرتفع ضغط البطين الأيمن ليساوي أو يتجاوز ضغط البطين الأيسر تتطور تحويلة كبيرة من اليمين إلى اليسار right-to-left shunt. قد يُصبِحْ الطفل المصاب زراقياً فجأة بشكل متزايد، غالباً بعد الرضاعة أو بعد نوبة بكاء، وقد يتوقف تنفسه ويفقد الوعي. تسمى هذه الهجمات "نوبات فالو" 'Fallot's spells'. في الأطفال الأكبر سناً، تكون نوبات فالو غير شائعة، إلا أن الزرقة تصبح أكثر وضوحاً مع وجود فشل في النمو وتبقرط أصابع وكثرة الحمر polycythaemia (احمرار الدم). يرتاح بعض الأطفال بشكل مميز بوضعية القرفصاء بعد المجهود،

حيث يزيد ذلك من الحمل البعدي للقلب الأيسر ويقلل التحويلة من اليمين إلى اليسار. وهذا ما يسمى بعلامة فالو Fallot’s sign. كان التاريخ الطبيعي قبل تطور الإصلاح الجراحي متغيراً ولكن معظم المرضى كان يموتون في سن الرضاعة أو الطفولة. عند الفحص، فإن العلامة الأكثر تميزاً هي اجتماع الزرقة مع النفخة الانقباضية القذفية العالية في المنطقة الرئوية (كما هو الحال بالنسبة للتضيق الرئوي). قد تكون الزرقة غائبة عند حديثي الولادة أو في المرضى الذين يعانون من انسداد بسيط في مخرج البطين الأيمن. وهذا ما يسمى برباعي فالو اللازراقي acyanotic tetralogy of Fallot.



الشكل 16.98 **رباعي فالو Tetralogy of Fallot**. يشتمل على **(1)** تضيق رئوي، **(2)** تراكب الأبهر على عيب الحاجز البطيني، **(3)** عيب الحاجز البطيني و **(4)** تضخم البطين الأيمن. (LA = الأذين الأيسر ؛ LV = البطين الأيسر ؛ PA = الشريان الرئوي؛ RA = الأذين الأيمن؛ RV = البطين الأيمن).

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب مُشَخِصْ ويوضح أن الشريان الأبهر غير مستمر مع الحاجز البطيني الأمامي. يُظهِرْ تخطيط القلب الكهربائي تضخم البطين الأيمن ويُظهِرْ تصوير الصدر بالأشعة السينية شرياناً رئوياً صغيراً غير طبيعي وقلب بشكل الحذاء ‘boot-shaped’ heart.

التدبير Management

التدبير النهائي هو التصحيح الكامل للخلل عن طريق التخفيف الجراحي للتضيق الرئوي وإغلاق عيب الحاجز البطيني. يمكن إجراء التصحيح الجراحي الأولي قبل سن 5 سنوات. إذا كانت الشرايين الرئوية ناقصة التنسج بشكل كبير، فيمكن إجراء جراحة تلطيفية عبر تحويلة بلالوك – توسيج Blalock–Taussig shunt، مع إحداث مفاغرة بين الشريان الرئوي والشريان تحت الترقوة. إن هذا يحسن تدفق الدم الرئوي وتطور الشريان الرئوي، وقد يسهل الإصلاح الجراحي النهائي لاحقاً. إن الإنذار بعد الإصلاح الجراحي الكامل جيد، خاصة إذا أجريت العملية في مرحلة الطفولة. هناك حاجة إلى المتابعة لتحديد الشنت المتبقي residual shunting والتضيق الرئوي الناكس واللانظميات. يوصى أحياناً باستخدام جهاز مزيل الرجفان القابل للزرع في مرحلة البلوغ.

أسباب أخرى لأمراض القلب الخلقية المُزرِقة

هناك أسباب أخرى لأمراض القلب الخلقية المزرقة، كما تم تلخيصها في **الإطار 16.102**. عادةً ما يكون إيكو القلب هو الإجراء التشخيصي النهائي، مع دعمه، إذا لزم الأمر، بالقسطرة القلب.

أمراض القلب الخلقية عند البالغين Adult congenital heart disease

هناك أعداد متزايدة من الأطفال الذين خضعوا للإصلاح الجراحي للعيوب الخلقية والذين قد يعانون من مشاكل أخرى كبالغين. تحتاج الفترة الانتقالية ما بين رعاية الأطفال ورعاية البالغين إلى أن تدار بطريقة مخططة بعناية، وتتناول العديد من جوانب الرعاية المتنوعة (**الإطار 16.103**). أولئك الذين خضعوا لتصحيح تضيق الأبهر قد يصابون بارتفاع ضغط الدم عند البلوغ. أولئك الذين لديهم تبادل في منشأ الشرايين الكبيرة والذين خضعوا للإصلاح الجراحي عبر عملية موستارد "Mustard"، حيث يتم إعادة توجيه الدم إلى مستوى الأذين تاركاً البطين الأيمن متصلاً بالشريان الأبهر، قد يصابون

بقصور في البطين الأيمن في سن البلوغ. هذا لأن البطين الأيمن لا يستطيع القيام بوظيفته تحت ضغط جهازي وقد يبدأ بالتوسع والقصور عندما يكون المرضى في العشرينات أو الثلاثينيات من العمر. أولئك الذين خضعوا لعملية جراحية في الأذينين قد يُصابون باللانظميات الأذينية، وأولئك الذين لديهم ندوب بطينية قد يُصابون باللانظميات البطينية ويحتاجون إلى التفكير في وضع مزيل الرجفان المقوم لنظم القلب القابل للزرع Implantable cardioverter-defibrillator (ICD). يحتاج هؤلاء المرضى إلى متابعة دقيقة من سن المراهقة حتى البلوغ، بحيث يمكن تحديد المشاكل باكراً ووضع العلاج الدوائي أو الجراحي المناسب. يعتبر تدبير المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية (GUCH) معقد وقد تطور ليصبح تخصصاً فرعياً في أمراض القلب.

16.102 أسباب أخرى لأمراض القلب الخلقية المزرقة

رتق الصمام مثلث الشرف **Tricuspid atresia**	• فوهة الصمام ثلاثي الشرف غائبة • البطين الأيمن RV ناقص التنسج • تحويلة من الأذين الأيمن إلى الأذين الأيسر RA-to-LA • عيب الحاجز البطيني • تشوهات أخرى • قد يكون التصحيح الجراحي ممكناً
تبادل منشأ الأوعية الكبرى **Transposition of the great vessels**	• ينشأ الشريان الأبهر من البطين الأيمن المورفولوجي RV • ينشأ الشريان الرئوي من البطين الأيسر LV • تحويلة عبر الأذينين والقناة وربما عيب الحاجز البطيني • المعالجة التلطيفية عن طريق فغر الحاجز الأذيني بالبالون / التوسيع • التصحيح الجراحي ممكن
رتق الصمام الرئوي **Pulmonary atresia**	• الصمام الرئوي متضيق مع نقص تنسج في الشريان الرئوي • تحويلة من الأذين الأيمن إلى الأذين الأيسر RA إلى LA • يوجد تدفق رئوي عبر القناة • المعالجة التلطيفية عن طريق فغر الحاجز الأذيني بالبالون • قد يكون التصحيح الجراحي ممكناً
شذوذ ابشتاين **Ebstein’s anomaly**	• هناك خلل في تنسج الصمام ثلاثي الشرف وخلل في تموضعه في البطين الأيمن RV، RV "الأذيني" • قصور الصمام ثلاثي الشرف • تحويلة من الأذين الأيمن إلى الأيسر RA-to-LA • طيف واسع من الخطورة • لا نظميات • الإصلاح الجراحي ممكن ولكنه خطير بشكل كبير

(LA = الأذين الأيسر؛ LV = البطين الأيسر؛ RA = الأذين الأيمن؛ RV = البطين الأيمن)

16.103 أمراض القلب الخلقية في سن المراهقة

- **المرضى:** مجموعة سكانية غير متجانسة مع أمراض وعقابيل متبقية تختلف باختلاف الآفة الكامنة والشدة. يجب تقييم كل مريض على حدة.
- **خطة التدبير:** يجب أن يتم الاتفاق عليها مع المريض وتتضمن أهدافاً قصيرة وطويلة المدى وتوقيت الانتقال إلى الرعاية في البلوغ.
- مخاطر الجراحة: الجراحة غير القلبية للتشوهات الخلقية المرافقة لها مخاطر متزايدة ويجب التخطيط لها، مع تقييم دقيق قبل الجراحة. تشمل المخاطر الخثار، والصمات الناجمة عن التحويلات أو الرقع الصنعية، وفرط الحمل الحجمي الناجم عن إعادة توزع السوائل. المقاربة الجراحية يجب أن تتضمن حلول للمشاكل التجميلية مثل موقع مولد النظم البطني.

- **التمرين:** يمكن للمرضى الذين يعانون من عيوب خفيفة أو تم إصلاحها القيام بتمارين رياضية معتدلة القوة ولكن أولئك الذين يعانون من عيوب معقدة أو زرقة أو خلل في البطين أو لا نظميات يحتاجون إلى تقييم متخصص ونصائح فردية فيما يتعلق بالتمرين.
- **علم الوراثة:** ما بين 10٪ و 15٪ من أمراض القلب الخلقية له أساس وراثي ويجب تقييم ذلك لفهم التأثير الذي قد يُحدِثَه على أطفال المريض في المستقبل. يلزم أخذ قصة عائلية وتقييم وراثي للاضطرابات المتلازمية مقابل الاضطرابات غير المتلازمية وأحياناً إجراء دراسة وراثية خلوية.
- **التعليم والعمالة:** قد يتأثر سلباً ويجب تقييم مستويات النشاط المهني.
- **نهاية الحياة:** بعض المراهقين الذين يعانون من اضطرابات معقدة قد يُسيؤوا الفهم ويعتقدون أنهم قد شُفُوا. قد يكون الانتقال إلى مرحلة الرعاية في فترة البلوغ هو المرة الأولى التي يتلقون فيها معلومات حول الوفيات. يجب وضع التوقعات بشأن متوسط العمر المتوقع، وغالباً ما يكون المراهقون على استعداد للمشاركة في ذلك ولعب دور في صنع القرار .

أمراض العضلة القلبية

على الرغم من أن العضلة القلبية تصاب نتيجة نقص التروية القلبية في أمراض الشريان الإكليلي وأمراض القلب الصمامية، يركز هذا القسم على الحالات التي تؤثر بشكل أساسي على العضلة القلبية.

التهاب العضلة القلبية Myocarditis

تُعد حالة التهابية حادة يمكن أن يكون لها أسباب خمجية أو سمية أو مناعية ذاتية (الإطار 16.104). قد يكون التهاب العضلة القلبية اختلاطاً للعديد من الأخماج التي قد يكون فيها الالتهاب إما ناجماً عن إصابة العضلة القلبية بشكل مباشر أو ناجماً عن تأثيرات الذيفانات المنتشرة. تعد العدوى الفيروسية أكثر الأسباب شيوعاً، مثل فيروس كوكساكي (Coxsackie) (35 حالة لكل 1000 إصابة) وفيروس الإنفلونزا أ وب (influenza A and B) (25 حالة لكل 1000 إصابة). قد يحدث التهاب العضلة القلبية بعد عدة أسابيع من ظهور الأعراض الفيروسية الأولية، ويزداد الاستعداد للإصابة عند العلاج بالغلوكوكورتيكوئيد(glucocorticoid) وفي حالة التثبيط المناعي والتشعيع والأذية السابقة للعضلة القلبية وممارسة التمارين. بعض الالتهابات البكتيرية والطفيلية قد تختلط بالتهاب العضلة القلبية. على سبيل المثال، ما يُقارِب 5٪ من المرضى المصابين بداء لايم Lyme disease (بوريليا بورجدورفيري Borrelia burgdorferi) يصابون بالتهاب العضلة القلبية، والذي غالباً ما يرتبط بالحصار الأذيني البطيني.

16.104 بعض أسباب التهاب العضلة القلبية

الخمجية

الفيروسية

- كوكساكي
- الفيروسات الغدية
- الأنفلونزا أ
- فيروس نقص المناعة البشرية (HIV)
- الأنفلونزا ب

الجرثومية

- بوريليا بورجدورفيري Borrelia burgdorferi (داء لايم)
- الميكوبلازما الرئوية Mycoplasma pneumoniae

الطفيلية

- المثقبية الكروزية (داء شاغاس) Trypanosoma cruzi (Chagas' disease)
- المقوسة القندية Toxoplasma gondii

الفطرية

- فطر الرشاشيات Aspergillus

الطفيلية

- البلهارسيا Shistosoma

الأدوية / السموم

- الكحول
- أنثراسيكلين Anthracyclines
- كلوزابين Clozapine
- الكوكايين
- الليثيوم

المناعة الذاتية

- الذئبة الحمامية الجهازية
- التصلب اللويحي
- التهاب المفصل الرثياني
- الساركوئيد Sarcoidosis
- فرط الحساسية تجاه البنسلين والسلفوناميدات والرصاص وأول أكسيد الكربون

قد تؤدي السموم مثل الكحول، والمخدرات مثل الكوكايين والليثيوم والدوكسوروبيسين doxorubicin إلى إصابة العضلة القلبية بشكل مباشر. قد تسبب الأدوية الأخرى، بما في ذلك البنسلين والسلفوناميدات والسموم مثل الرصاص وأول أكسيد الكربون تفاعل فرط الحساسية والتهاب عضلة قلبية مرافق. في بعض الأحيان، تترافق الحالات المناعية الذاتية، مثل الذئبة الحمامية الجهازية lupus erythematosus والتهاب المفاصل الرثياني rheumatoid arthritis، بالتهاب العضلة القلبية.

التظاهرات السريرية Clinical features

قد يتظاهر التهاب العضلة القلبية بإحدى الطرق الأربعة التالية:

- التهاب العضلة القلبية الخاطف Fulminant myocarditis الذي يلي مرض فيروسي أو مرض شبيه بالإنفلونزا وينتج عنه قصور حاد في القلب أو صدمة قلبية.
- التهاب العضلة القلبية الحاد يظهر على مدى فترة أطول مع قصور في القلب. يمكن أن يؤدي إلى اعتلال عضلة القلب التوسعي dilated cardiomyopathy.
- التهاب العضلة القلبية النشط المزمن نادر الحدوث ويترافق مع التهاب العضلة القلبية المزمن.
- يتسم التهاب العضلة القلبية المزمن المستديم بارتشاح بؤري لعضلة القلب ويمكن أن يسبب ألماً في الصدر ولانظميات دون التسبب باختلال وظيفي في البطين عادةً.

التهاب العضلة القلبية محدد لنفسه في معظم المرضى والتشخيص الفوري جيد. ومع ذلك، قد تحدث الوفاة بسبب اللانظميات البطينية أو قصور القلب المتفاقم بسرعة. تم الإبلاغ عن التهاب العضلة القلبية كسبب للموت المفاجئ وغير المتوقع عند الرياضيين الشباب. قد تؤدي بعض أشكال التهاب العضلة القلبية إلى التهاب عضلة قلبية مزمن منخفض الدرجة أو اعتلال عضلة القلب التوسعي (انظر أدناه). على سبيل المثال، في داء شاغاس Chagas' disease، يتعافى المريض بشكل متكرر من العدوى الحادة ولكنه يطور اعتلال عضلة القلب التوسعي المزمن بعد 10 أو 20 عاماً.

الاستقصاءات Investigations

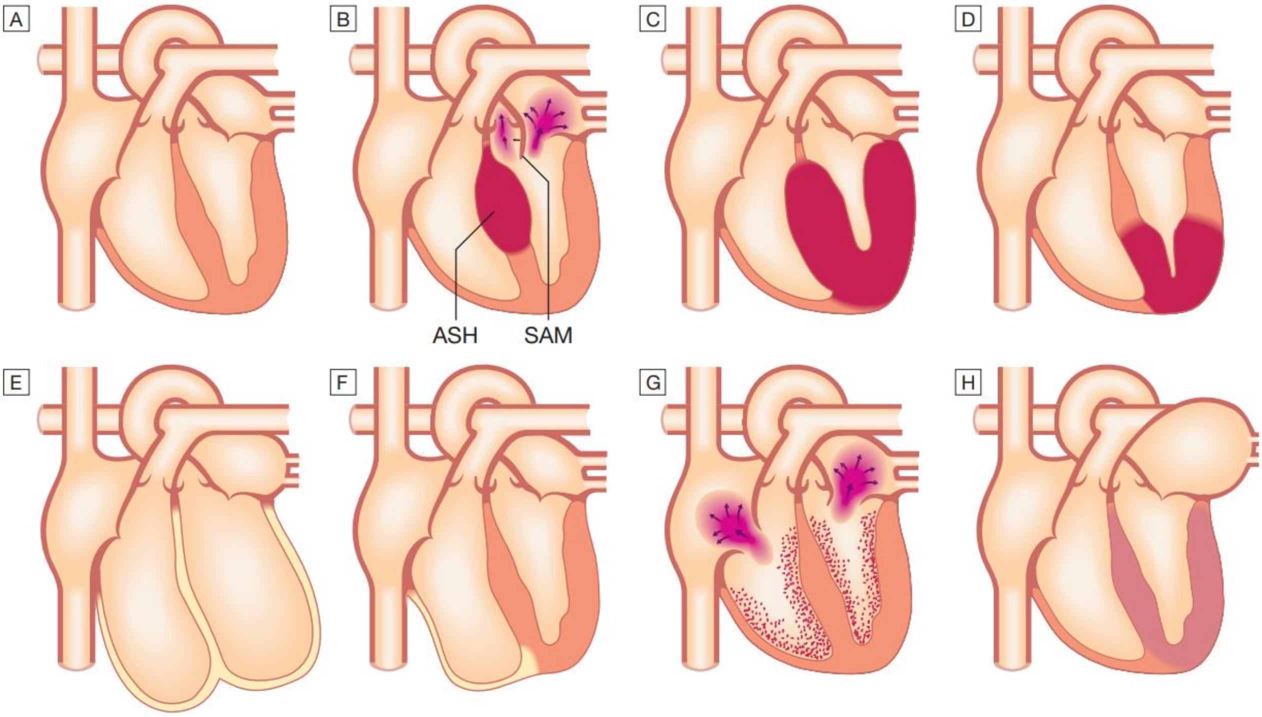
غالباً ما يتم تشخيص التهاب العضلة القلبية بعد استبعاد الأسباب الأخرى الأكثر شيوعاً للخلل الوظيفي للقلب. يجب إجراء إيكو القلب وقد يكشُفْ عن خلل في وظيفة البطين الأيسر يكون في بعض الأحيان موضعي (بسبب التهاب عضلة القلب البؤري focal myocarditis). يعتبر التصوير بالرنين المغناطيسي للقلب مفيداً أيضاً لأنه قد يُظهِر أنماطاً تشخيصية لالتهاب العضلة القلبية أو الارتشاح. غالباً ما يكون تخطيط القلب الكهربائي غير طبيعي ولكن التبدلات عليه تكون غير نوعية. يجب أخذ الدم لتحليل التروبونين I و T والكرياتين كيناز. قد ترتفع المستويات في المراحل المبكرة. في بعض الأحيان، قد تكون هناك حاجة للخزعة العضلية الشغافية لتأكيد التشخيص.

التدبير Management

علاج التهاب العضلة القلبية داعم بشكل أساسي. يجب إعطاء علاج لقصور القلب أو اللانظميات ويجب نصح المرضى بتجنب المجهود البدني الشديد لأن هناك بعض الأدلة على أن هذا يمكن أن يسبب لانظميات بطينية قاتلة. لا يوجد دليل على فائدة العلاج بالستيرويدات القشرية السكرية والعوامل المثبطة للمناعة، ويمكن استخدام علاج محدد بمضادات الميكروبات إذا تم تحديد كائن حي مسبب ولكنه نادر الحدوث. المرضى الذين لا يستجيبون بشكل كافٍ للعلاج الدوائي قد يحتاجون مؤقتاً إلى دعم الدورة الدموية بجهاز دعم البطين الميكانيكي mechanical ventricular assist device. قد تكون هناك حاجة لزرع القلب نادراً.

اعتلال العضلة القلبية Cardiomyopathy

اعتلالات عضلة القلب هي الأمراض البدئية التي تصيب عضلة القلب، والتي يتم تصنيفها وفقاً لتأثيرها على بنية القلب ووظيفته (الشكل 16.99). يمكن أن تكون موروثة أو ناجمة عن العدوى أو التعرض للسموم. في بعض الحالات لم يتم تحديد سبب.



الشكل 16.99 أنواع اعتلال عضلة القلب. (**A**) قلب طبيعي. (**B**) اعتلال العضلة القلبية الضخامي: ضخامة حاجزية غير متناظرة (ASH) مع الحركة الأمامية الانقباضية للصمام التاجي (SAM)، مما يتسبب بقلس تاجي وانسداد مخرج البطين الأيسر الديناميكي. (**C**) اعتلال العضلة القلبية الضخامي: ضخامة متحدة المركز. (**D**) اعتلال العضلة القلبية الضخامي: ضخامة قمية. (**E**) اعتلال العضلة القلبية التوسعي. (**F**) اعتلال العضلة القلبية البطيني الأيمن المُحْدِثُ لِلانظميات. (**G**) اعتلال العضلة القلبية الساد. (**H**) اعتلال العضلة القلبية الحاصر.

اعتلال العضلة القلبية التوسعي Dilated cardiomyopathy

في أمريكا الشمالية وأوروبا، تكون نسبة حدوث اعتلال العضلة القلبية التوسعي العرضي حوالي 20 لكل 100000 و نسبة انتشاره حوالي 38 لكل 100000. يصاب الرجال أكثر من النساء بحوالي الضعف.

الإمراضية Pathogenesis

يتظاهر اعتلال العضلة القلبية بتوسع وضعف تقلص في البطين الأيسر وغالباً في البطين الأيمن RV. تزداد كتلة البطين الأيسر ولكن سمك الجدار طبيعي أو ينخفض (الشكل 16.99). يمكن أن يؤدي توسع حلقات الصمام إلى قصور وظيفي في الصمام التاجي وثلاثي الشرف. التغيرات النسيجية متنوعة ولكنها تشمل فقدان اللييف العضلي والتليف الخلالي والارتشاح بالخلايا التائية. يشمل مصطلح "اعتلال العضلة القلبية التوسعي" مجموعة غير متجانسة من الحالات. قد يكون الكحول سبباً هاماً عند بعض المرضى. ما لا يقل عن 25٪ من الحالات تكون موروثة كصفة جسمية سائدة وتم تحديد مجموعة متنوعة من الطفرات أحادية المورثة. تؤثر معظم هذه الطفرات على البروتينات الموجودة في الهيكل الخلوي للخلايا العضلية، مثل dystrophin و lamin A and C و metavinculin. يترافق الكثير منها أيضاً بتشوهات في العضلات الهيكلية على العكس من ذلك، تترافق معظم حالات الحثل العضلي الهيكلي الموروثة المرتبطة بالصبغي X X-linked inherited skeletal muscular dystrophies، مثل بيكر Becker ودوشن Duchenne، باعتلال عضلة القلب. أخيراً، يُعتقد أن تفاعل المناعة الذاتية المتأخر مع التهاب العضلة القلبية الفيروسي هو السبب في مجموعة فرعية كبيرة من المرضى الذين يعانون من اعتلال العضلة القلبية التوسعي. يُعتقد أن آلية مماثلة مسؤولة عن إصابة العضلة القلبية التي تحدث في ما يصل إلى 10٪ من المرضى المصابين بعدوى متقدمة بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV).

التظاهرات السريرية Clinical features

يصاب معظم المرضى بقصور في القلب أو تُكتَشَف إصابتهم بهذه الحالة أثناء الفحص الروتيني. قد تحدث اللانظميات والصمات الخثارية والموت المفاجئ في أي مرحلة؛ ألم الصدر المتقطع هو عرض متكرر بشكل مفاجئ. يشمل التشخيص التفريقي خلل وظيفة البطين الناجم عن داء الشريان الإكليلي CAD، ويجب تشخيص اعتلال عضلة القلب التوسعي فقط عند استبعاد ذلك.

الاستقصاءات Investigations

يعد إيكو القلب والتصوير بالرنين المغناطيسي من أكثر الاستقصاءات فائدةً. على الرغم من شيوع التبدلات على تخطيط القلب الكهربائي، إلا أنها غير نوعية. تُستَطَبُ الاختبارات المورثية إذا تم تشخيص أكثر من فرد من أفراد الأسرة بهذه الحالة.

التدبير Management

يُرَكِزُ التدبير على التحكم بقصور القلب باستخدام الاستراتيجيات الموضحة سابقاً في هذا الفصل.

على الرغم من أن بعض المرضى يظلون بصحة جيدة لسنوات عديدة، إلا أن الإنذار متغير وقد تُستَطَبُ زراعة القلب. المرضى الذين يعانون من اعتلال عضلة القلب التوسعي وقصور القلب المتوسط أو الشديد معرضون لخطر الموت المفاجئ الناجم عن اللانظميات ويمكن تقليل ذلك عن طريق العلاج الدوائي الصارم باستخدام حاصرات بيتا وإما مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين. قَدْ يُستَطَبُ لدى بعض المرضى زرع مزيل رجفان قلبي cardiac defibrillator و / أو العلاج بالمزامنة القلبية cardiac resynchronisation therapy.

اعتلال العضلة القلبية الضخامي Hypertrophic cardiomyopathy

وهو الشكل الأكثر شيوعاً لاعتلال عضلة القلب، حيث يبلغ معدل انتشاره حوالي 100 لكل 100000. ويتميز بتضخم البطين الأيسر غير المتناسب والمتوسّع مع سوء ارتصاف ألياف عضلة القلب وتليف في عضلة القلب. قد يكون التضخم معمماً أو محصوراً إلى حد كبير في الحاجز بين البطينين (الضخامة الحاجزية غير المتناظرة asymmetric septal hypertrophy، **الشكل 16.99**) أو مناطق أخرى من القلب. هناك نوع محدد يسمى اعتلال العضلة القلبية الضخامي القمي apical hypertrophic cardiomyopathy شائع في الشرق الأقصى.

الإمراضية Pathogenesis

اعتلال العضلة القلبية الضخامي هو اضطراب وراثي، ينتقل عادةً بشكل جسمي سائد، مع درجة عالية من النفاذية والتعبير المتغير. يَنجُمُ في معظم المرضى عن طفرة أحادية النقطة single-point في إحدى الجينات التي تُرَمِّزْ بروتينات قسيم عضلي قلوص. هناك ثلاث مجموعات شائعة من الطفرات ذات أنماط ظاهرية مختلفة. ترتبط طفرات بيتا ميوزين Beta-myosin الثقيلة السلسلة بتضخم بطيني توسعي. ترتبط طفرات التربونين Troponin بتضخم طفيف، وفي بعض الأحيان لا يحدث هذا التضخم، ولكن هناك فوضى (تشوش) ملحوظة disarray في ألياف عضلة القلب وانخفاض في ضغط الدم الناجم عن ممارسة الرياضة وخطر كبير للموت المفاجئ. تميل طفرات البروتين C المرتبط بالميوزين إلى الظهور في وقت متأخر من الحياة وغالباً ما ترتبط بارتفاع ضغط الدم وباللانظميات. في جميع الأنواع الفرعية، قد يتطور قصور القلب لأن البطين الأيسر المتيبس غير المطاوع يعيق الامتلاء الانبساطي. قد يتسبب تضخم الحاجز أيضاً في انسداد مخرج البطين الأيسر الديناميكي (اعتلال العضلة القلبية الضخامي الساد hypertrophic obstructive cardiomyopathy، HOCM) والقصور التاجي الناجم عن الحركة الأمامية الانقباضية غير الطبيعية لوريقة الصمام التاجي الأمامية.

التظاهرات السريرية Clinical features

الأعراض المرتبطة بالجهد، مثل الذبحة الصدرية والزلة التنفسية وعدم انتظام ضربات القلب والموت المفاجئ، هي الأعراض السريرية السائدة. تتشابه الأعراض والعلامات مع أعراض تضيق الأبهر،

16.105 التظاهرات السريرية لاعتلال العضلة القلبية الضخامي

الأعراض

- خناق الصدر الجهدي
- الزلة التنفسية الجهدية
- الغشي الناجم عن الجهد
- الموت المفاجئ

العلامات

- النبض المتقطع Jerky pulse *
- تضخم البطين الأيسر المجسوس
- دفعة مزدوجة في القمة (صوت قلب رابع مجسوس بسبب تضخم الأذين الأيسر)
- نفخة منتصف انقباضية في قاعدة القلب *
- النفخة الانقباضية (بسبب قصور الصمام التاجي) في قمة القلب

* يمكن أن تتفاقم علامات انسداد مخرج البطين الأيسر بالوقوف (انخفاض العود الوريدي) وبمقويات التقلص العضلي وموسعات الأوعية (مثل النترات تحت اللسان).

16.106 عوامل الخطر للموت المفاجئ في اعتلال العضلة القلبية الضخامي

- وجود سوابق سكتة قلبية أو تسرع قلب بطيني مستمر
- غشي متكرر
- نمط وراثي وخيم و / أو قصة عائلية
- انخفاض ضغط الدم الناجم عن ممارسة الرياضة
- ظهور تسرع قلب بطيني غير مستمر على تخطيط القلب الكهربائي الإسعافي
- زيادة ملحوظة في سماكة جدار البطين الأيسر

إلا أنه في حالة اعتلال العضلة القلبية الضخامي، يكون النبض الشرياني متقطعاً (**الإطار 16.105**). تبلغ نسبة الوفيات السنوية من الموت المفاجئ 2-3٪ بين البالغين و4-6٪ بين الأطفال والمراهقين (**الإطار 16.106**). يحدث الموت المفاجئ عادةً أثناء أو بعد ممارسة نشاط بدني قوي ويُعتقد أنه ناتج عن لا نظميات بطينية. اعتلال العضلة القلبية الضخامي هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة المفاجئة لدى الرياضيين الشباب. في المرضى الذين لا يعانون من لا نظميات قلبية مميتة، يكون التاريخ الطبيعي للمرض متغيراً ولكن التدهور السريري غالباً ما يكون بطيئاً.

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب هو الاستقصاء المُختَارُ وعادةً ما يكون مُشَخِصاً. في بعض الأحيان يكون التشخيص أكثر صعوبة عند وجود سبب آخر لتضخم البطين الأيسر ولكن درجة التضخم في اعتلال العضلة القلبية الضخامي تكون عادةً أكبر منها في التضخم الفيزيولوجي ويكون نمط التضخم غير متناظر. تخطيط القلب الكهربائي غير طبيعي ويُظهِرُ علامات تضخم البطين الأيسر مع مجموعة متنوعة من الشذوذات الغريبة في كثير من الأحيان، بما في ذلك الانقلاب العميق للموجة T. يمكن إجراء الاختبارات الوراثية وهي مفيدة في فحص أقارب الأفراد المصابين.

التدبير Management

يمكن أن تساعد حاصرات بيتا، ومناهضات الكالسيوم المحددة للمعدل rate-limiting calcium antagonists، والديسوبيراميد disopyramide في تخفيف الأعراض ومنع نوبات الغشي. غالباً ما تستجيب اللانظميات القلبية على العلاج بالأميودارون amiodarone. ومع ذلك، لم يتم تحديد أي علاج دوائي يمكن أن يحسن الإنذار. يمكن تحسين انسداد المخرج عن طريق الاستئصال الجراحي الجزئي (استئصال العضلة) أو عن طريق احتشاء علاجي المنشأ iatrogenic infarction للحاجز القاعدي (استئصال الحاجز) باستخدام محلول كحولي يتم توصيله بالقسطرة. إن مزيل الرجفان المقوم لنظم القلب القابل للزرع ICD يجب أن يُؤخَذْ بعين الاعتبار عند المرضى الذين يعانون من عوامل الخطر السريرية للموت المفاجئ (**الإطار 16.106**). قد يزيد الديجوكسين وموسعات الأوعية الدموية من انسداد المخرج ويجب تجنبهما.

اعتلال العضلة القلبية البطيني المولّد للانظميات

Arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy

يؤثر اعتلال العضلة القلبية البطيني المولّد للانظميات (AVC) في الغالب على العضلة القلبية في البطين الأيمن. تتم وراثته بشكل جسمي سائد ويبلغ معدل انتشاره حوالي 10 لكل 100000. يشمل العيب الوراثي جينات بروتين

الديسموسوم desmosomal protein، الأكثر شيوعاً plakophilin 2 (PKP-2)، على الرغم من أن بروتوكولات الاختبارات الوراثية الحالية لن تحدد الجين المسبب في العديد من حالات. يتميز هذا العيب المورثي باستبدال أجزاء من عضلية البطين الأيمن بأنسجة ليفية ودهنية (انظر الشكل 16.99). في بعض الحالات، يكون البطين الأيسر مشمولاً أيضاً ويرتبط ذلك بإنذار أسوأ. يعتمد التشخيص على مجموعة معقدة من المعايير التي تأخذ في الاعتبار تخطيط القلب الكهربائي والتقييم الهيكلي وعلم الوراثة واللانظميات. المشاكل السريرية السائدة هي اللانظميات البطينية، الموت المفاجئ وقصور القلب الأيمن. يُظهِرْ تخطيط القلب الكهربائي (ECG) عادةً المعقد QRS بشكل أعرض قليلاً مع موجات T معكوسة على المساري الصدرية اليمنى. يعد التصوير بالرنين المغناطيسي أداة تشخيصية مفيدة ويتم استخدامه، جنباً إلى جنب مع تخطيط القلب الكهربائي المكون من 12 مسرى ومع جهاز مراقبة تخطيط القلب الكهربائي المتنقل، لفحص الأقارب من الدرجة الأولى للأفراد المصابين. يعتمد التدبير على علاج قصور القلب الأيمن من خلال المدرات وعلاج اللانظميات القلبية من خلال حاصرات بيتا وفي المرضى المعرضين لخطر الموت المفاجئ، يمكن العلاج بمزيل الرجفان القابل للزرع.

اعتلال العضلة القلبية الحاصر Restrictive cardiomyopathy

في هذه الحالة النادرة، يكون امتلاء البطين ضعيفاً لأن البطينين "مُتَيَبّسان stiff" (انظر الشكل 16.99). حيث يؤدي ذلك إلى ارتفاع ضغط الأذين مع تضخم الأذين وتوسعه، ومن ثم، يحصل الرجفان الأذيني. الداء النشواني Amyloidosis هو السبب الأكثر شيوعاً في المملكة المتحدة، على الرغم من إمكانية حدوث أشكال أخرى من الارتشاح بسبب أمراض خزن الغليكوجين glycogen storage diseases والتليف المحيط بالخلية مجهول السبب idiopathic perimyocyte fibrosis والشكل العائلي من اعتلال العضلة القلبية الحاصر. قد يكون التشخيص صعباً ويتطلب التقييم باستخدام إيكو القلب الدوبلري، أو التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي، والخزعة العضلية الشغافية endomyocardial biopsy. العلاج عرضي ولكن الإنذار عادةً ما يكون سيئاً ويمكن أن يُستَطَبّ الزرع.

اعتلال العضلة القلبية الساد Obliterative cardiomyopathy

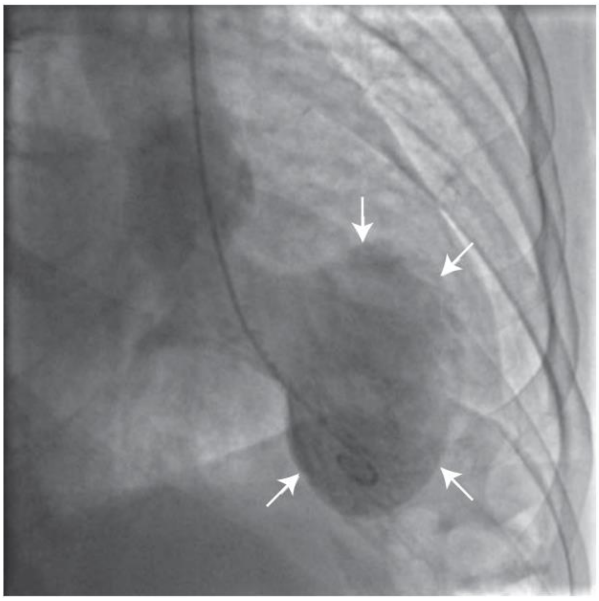
يُعَدْ شكل نادر من اعتلال العضلة القلبية الحاصر، والذي يشمل شغاف أحد البطينين أو كليهما؛ يتميز بحدوث الخثار والتليف، مع انسداد تدريجي لتجويف البطين بواسطة الأنسجة الليفية (انظر الشكل 16.99). يُصَابُ الصمامان التاجي ومثلث الشرف بالقصور. يعتبر قصور القلب والصمة الرئوية والجهازية من العلامات البارزة. يمكن أن يترافق أحياناً مع فرط الحمضات ويمكن أن يحدث في سياق ابيضاض الدم بالحمضات eosinophilic leukaemia وفي سياق الورم الحبيبي الإيوزيني eosinophilic granulomatosis مع التهاب الأوعية polyangiitis (المعروف سابقاً باسم متلازمة شيرج ستروس Churg–Strauss syndrome،). في البلدان الاستوائية، يمكن أن يكون المرض مسؤولاً عن ما يصل إلى 10٪ من الوفيات القلبية. معدل الوفيات مرتفع: 50٪ خلال سنتين. يتم استخدام العلاج المضاد للتخثر والعلاج المضاد للصفيحات، وقد تساعد المدرات في علاج أعراض قصور القلب. قد تكون الجراحة (استبدال الصمام ثلاثي الشرف و / أو الصمام التاجي مع تقشير الشغاف) مفيدة في حالات معينة.

اعتلال العضلة القلبية تاكوتسوبو Takotsubo cardiomyopathy

اعتلال العضلة القلبية تاكوتسوبو (متلازمة تاكوتسوبو) هو شكل من أشكال الخلل الوظيفي الحاد في البطين الأيسر حيث يتميز بتوسع قمة البطين الأيسر والعضلية القلبية المجاورة، مع ضعف مرافق في البطين الأيسر. الآلية غير مفهومة جيداً ولكنها قد تتضمن التضيق الوعائي التاجي النورادرينالي noradrenergic coronary vasoconstriction والانسداد الحاد

في مخرج البطين الأيسر. غالباً ما يرتبط هذا الاعتلال بالإجهاد البيئي أو العاطفي الحاد (مثل الفجيعة) ويتظاهر بألم في الصدر وزلة تنفسية وأحياناً قصور في القلب. يحدث غالباً عند النساء أكثر من الرجال. من حيث الأعراض وتخطيط القلب الكهربائي، فإن هذه الحالة تحاكي المتلازمة الإكليلية الحادة بتزحل القطعة ST. عادة ما يتم التشخيص عبر تصوير الأوعية الإكليلية، عندما يكون داء الشريان الإكليلي CAD غائباً أو خفيفاً. ثم يُظهِر إيكو القلب "انتفاخاً قمياً" مميزًا في البطين الأيسر. تشبه القمة المتوسعة والمخرج المتضيق للبطين الأيسر مصيدة الأخطبوط اليابانية أو تاكوتسوبو (الشكل 16.100).

عادةً ما يُشفَى ضعف البطين الأيسر في غضون 4–5 أيام، على الرغم من أن ذلك قد يستغرق أسابيع في بعض الحالات. يتم العلاج باستخدام حاصرات بيتا، لمنع حدوث اللانظميات، وباستخدام مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، لعلاج ضعف البطين الأيسر. يستمر العلاج بهذه الأدوية حتى يتعافى القلب.



الشكل 16.100. اعتلال العضلة القلبية تاكوتسوبو. صورة البطين الأيسر بعد حقن التباين في مريض مصاب باعتلال العضلة القلبية تاكوتسوبو. حواف البطين الأيسر المتوسّع مُشار إليها بواسطة الأسهم.

i 16.107 أمراض نوعية تصيب العضلة القلبية

الخمجية

الفيروسية

- كوكساكي أ و ب
- الانفلونزا
- فيروس العوز المناعي البشري HIV

الجرثومية

- الخناق Diphtheria
- بوريليا بورجدورفيري Borrelia burgdorferi

الطفيلية

- داء المثقبيات Trypanosomiasis
- المقوسة القندية Toxoplasma gondii

الاضطرابات الاستقلابية والغدية الصماوية

- السكري
- قصور وفرط نشاط الغدة الدرقية
- ضخامة النهايات Acromegaly
- المتلازمة السرطاوية (الكارسينوئيد) Carcinoid syndrome
- ورم القواتم Phaeochromocytoma
- أمراض الخزن الوراثية Inherited storage diseases

أمراض النسيج الضام

- التصلب المجموعي المترقي Systemic sclerosis
- الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus
- التهاب الشرايين العقدي Polyarteritis nodosa

الاضطرابات الارتشاحية

- داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي Haemochromatosis
- الهيموسيدروز Haemosiderosis
- الساركوئيد Sarcoidosis
- الداء النشواني Amyloidosis

السموم

- دوكسوروبيسين Doxorubicin
- الكحول
- الكوكايين
- التشعيع

الاضطرابات العصبية العضلية

- حثل التَّأتُر العضلي Dystrophia myotonica
- رنح فريدرايخ Friedreich’s ataxia

الأسباب الثانوية لاعتلال العضلة القلبية Secondary causes of cardiomyopathy

يمكن أن تؤدي العديد من الحالات الجهازية إلى صورة سريرية لا يمكن تمييزها عن اعتلال العضلة القلبية التوسعي، بما في ذلك اضطرابات النسيج الضام والساركوئيد وداء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي ومرض عضلة القلب الكحولي alcoholic heart muscle disease (الإطار 16.107). في المقابل، ينتج عن الداء النشواني وأمراض القلب الإيوزينية أعراض وعلامات مشابهة لتلك الموجودة في اعتلال عضلة القلب الحاصر أو الساد، في حين أن أمراض القلب المرتبطة برنح فريدرايخ يمكن أن تحاكي اعتلال العضلة القلبية الضخامي. يتم تحديد العلاج والتشخيص من خلال الاضطراب الأساسي. قد يؤدي الامتناع عن تناول الكحول إلى تحسن كبير في مرضى عضلة القلب الكحولي.

الأورام القلبية Cardiac tumours

الأورام القلبية البدئية نادرة (أقل من 0.2٪ من عمليات تشريح الجثث) لكن القلب والمنصف قد يكونان موقعان للنقائل. معظم الأورام البدئية حميدة (75٪)، ومعظم هذه الأورام هي الأورام المخاطية myxomas. أما الباقي فهي الأورام الليفية والأورام الشحمية والأورام الأرومية الليفية والأورام الوعائية الدموية.

الورم المخاطي الأذيني Atrial myxoma

الأورام المخاطية تنشأ بشكل أكثر شيوعاً في الأذين الأيسر كأورام أحادية أو متعددة، متصلة بواسطة عنيق بالحاجز بين الأذينين.

عادةً ما تكون هلامية ولكنها قد تكون صلبة وحتى متكلسة، مع وجود خثرة متراكبة. عند الفحص، عادةً ما يكون صوت القلب الأول مرتفعاً، وقد يكون هناك نفخة ناجمة عن قصور الصمام التاجي مع صوت انبساطي متغير (رَطْمَة الورم) (tumour plop) بسبب تدلي الكتلة من خلال الصمام التاجي. يمكن أن يُكشَفْ الورم بالصدفة عن طريق إيكو القلب، أو بعد إجراء استقصاءات في سياق حمى أو إغماء أو لانظميات أو صمات. في بعض الأحيان، تظهر الحالة مع توعك malaise وملامح توحي باضطراب في النسيج الضام، بما في ذلك ارتفاع سرعة التثفل ESR. يتم العلاج عن طريق الاستئصال الجراحي. إذا تمت إزالة السويقة، فإن أقل من 5٪ من الأورام تنكس.

أمراض التامور

يحتوي كيس التامور الطبيعي على حوالي 50 مل من السوائل التي تشبه اللمف، حيث تعمل على تزليق سطح القلب. يحد التامور من تمدد القلب، ويساهم في الترابط الهيموديناميكي للبطينين، ويعمل كحاجز وقائي ضد العدوى. ومع ذلك، فإن الغياب الخلقي للتأمور لا يؤدي إلى تحدد سريري أو وظيفي كبير.

التهاب التامور الحاد Acute pericarditis

يحصل بسبب حدثية التهابية حادة تؤثر على التامور، والتي قد تتواجد مع التهاب العضلة القلبية.

الإمراضية Pathogenesis

تم التعرف على عدد من الأسباب (الإطار 16.108)، ولكن في بعض الحالات يكون السبب غير واضح. قد تؤدي جميع أشكال التهاب التامور إلى حدوث انصباب تامور، اعتماداً على المسببات المرضية، قد يكون الانصباب ليفياً fibrinous أو مصلياً serous أو نزفياً haemorrhagic أو قيحياً purulent. قد تؤدي النتحة الليفية في النهاية إلى درجات متفاوتة من الالتصاق، بينما يؤدي التهاب التامور المصلي غالباً إلى انصباب كبير من سائل عكر بلون القش يحتوي على نسبة عالية من البروتين. غالباً ما يكون الانصباب النزفي ناتجاً عن مرض خبيث، وخاصة سرطان الثدي أو سرطان القصبات أواللمفوما. التهاب التامور القيحي نادر الحدوث وقد يحدث كاختلاط للإنتان، عن طريق الانتشار المباشر من عدوى داخل الصدر، أو من إصابة نافذة.

التظاهرات السريرية Clinical features

العرض النموذجي هو ألم صدري يمتد إلى الكتفين والرقبة، وعادةً ما يزداد على التنفس العميق والحركة وتغيير الوضعية والتمرين والبلع. تعد الحمى منخفضة الدرجة شائعة.

الاحتكاكات التامورية pericardial friction rub هي عبارة عن أصوات عالية الطبقة تشبه الخدش السطحي أو صوت الطحن تنتج عن حركة التامور الملتهب وهي مُشَخِصَة لالتهاب التامور؛ عادةً ما تُسمَعْ في حالة الانقباض ولكنها أيضاً قد تكون مسموعة في حالة الانبساط وغالباً ما يكون لها صفة "الذهاب والإياب" ('to-and-fro' quality).

الاستقصاءات Investigations

غالباً ما يتم وضع التشخيص اعتماداً على العلامات السريرية وتخطيط القلب؛ يُظهِرْ الأخير تزحل القطعة ST مع تقعر للأعلى (**الشكل 16.101**) فوق المنطقة المصابة، والتي قد تكون منتشرة على نطاق واسع. يُعتَبَرْ هبوط المسافة PR علامة نوعية جداً لالتهاب التامور الحاد. في وقت لاحق، قد تنقلب الموجة T، خاصةً إذا كان هناك درجة من التهاب عضلة القلب. قد يكون إيكو القلب طبيعياً أو قد يَكشُفْ عن وجود انصباب تاموري، وفي هذه الحالة يوصى بالمراقبة عبر إيكو القلب بانتظام.

16.108 أسباب التهاب التامور الحاد وانصباب التامور

أسباب خمجية

- فيروسية
- جرثومية
- السل

التهابية

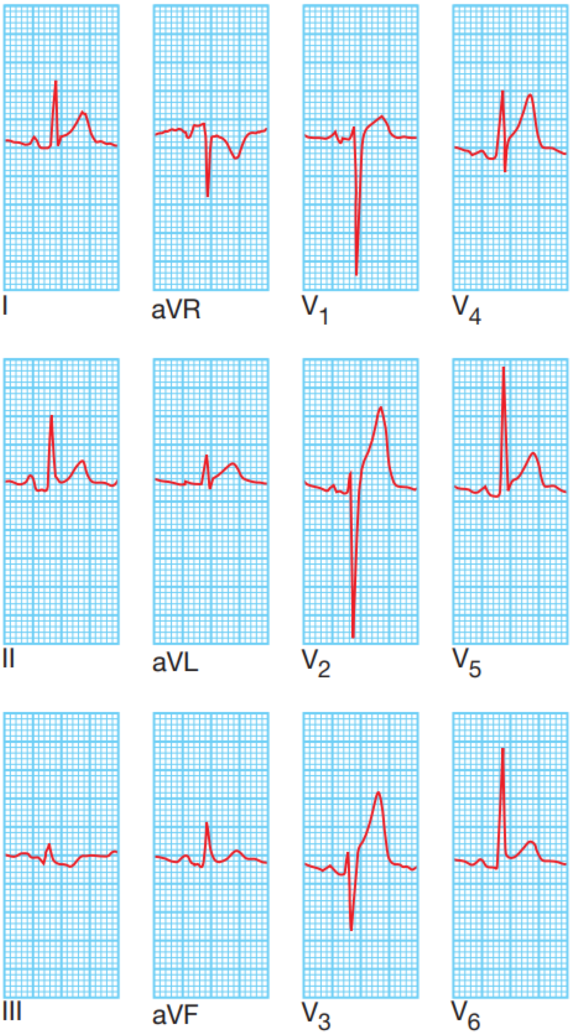
- التهاب المفاصل الرثياني
- الذئبة الحمامية الجهازية
- الحمى الرثوية

أخرى

- ما بعد احتشاء العضلة القلبية Post-myocardial infarction
- اليوريميا Uraemia
- الخباثة
- الرض

التدبير Management

يستجيب الألم عادةً للأسبرين (600 ملغ 6 مرات يومياً) ولكن قد يَلزَمْ استخدام عامل مضاد أقوى للالتهاب، مثل الإندوميتاسين indometacin (50 ملغ 3 مرات يومياً). يمكن للكولشيسين Colchicine أو للغلوكوكورتيكوئيدات glucocorticoids أيضاً كبح الأعراض ولكن لا يوجد دليل على أنها تسرع من الشفاء. في حالة التهاب التامور الفيروسي، يحدث الشفاء عادةً في غضون أيام أو أسابيع قليلة، ولكن قد يكون هناك نكس (التهاب التامور المزمن الناكس chronic relapsing pericarditis). يتطلب التهاب التامور القيحي العلاج بمضادات الميكروبات، وبزل التامور، وإذا لزم الأمر، التصريف الجراحي.



الشكل 16.101 تخطيط القلب الكهربائي ECG في التهاب التامور الفيروسي. يُظهِرْ تزحل واسع الانتشار للشدفة ST (على المساري I وII وaVL وV1 – V6). يساعد الشكل المقعر لأعلى للشدفة ST (انظر المساري II و V6) والتوزع غير المعتاد للتغيرات (التي تتضمن المساري الأمامية والسفلية) على التمييز بين التهاب التامور واحتشاء عضلة القلب الحاد.

انصباب التامور Pericardial effusion

غالباً ما يترافق انصباب التامور مع التهاب التامور ويمكن أن ينجم عن العديد من الأسباب، كما هو موضح في الإطار 16.108.

التظاهرات السريرية Clinical features

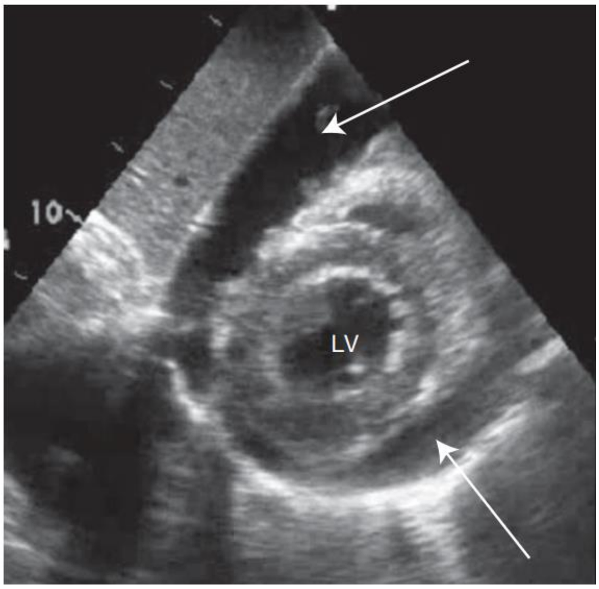
في بداية الانصباب، قد تصبح أصوات القلب أكثر خفوتاً، كما أن الاحتكاكات التامورية، في حال وُجِدَتْ، قد تتناقص شدتها ولكنها لا تختفي دائماً. قد يكون الانصباب الأكبر مصحوباً بإحساس ضيق خلف القص. في حين أن معظم الانصبابات ليس لها تأثيرات هيموديناميكية كبيرة، إلا أن الانصباب الكبير أو سريع التطور قد يتسبب في حدوث اندحاس قلبي cardiac tamponade. يستخدم هذا المصطلح لوصف قصور القلب الحاد الناتج عن انضغاط القلب وقد تم وصفه بالتفصيل أدناه. الموجودات الجسدية النموذجية هي ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP بشكل ملحوظ، وانخفاض ضغط الدم، والنبض التناقضي pulsus paradoxus وشح البول. قد تحدث تظاهرات غير نموذجية عندما يحدث الانصباب كنتيجة لالتهاب التامور أو كنتيجة لجراحة قلبية سابقة.

الاستقصاءات Investigations

إيكو القلب هو الاستقصاء المعياري وهو مفيد في مراقبة حجم الانصباب وتأثيره على وظيفة القلب (الشكل 16.102). غالباً ما يقل فولتاج المركب QRS على تخطيط القلب الكهربائي في حال وجود انصباب كبير. قد تتناوب معقدات QRS في السعة amplitude كنتيجة لحركة القلب ذهاباً وإياباً ضمن كيس التامور المملوء بالسائل (تناوب كهربائي). قد تُظهِرُ الأشعة السينية للصدر زيادة في حجم ظل القلب، وعندما يكون هناك انصباب كبير، يكون لظل القلب مظهر كروي. قد يكون بزل الانصباب مطلوباً لأغراض تشخيصية، ولعلاج الانصباب الكبير اذا لزم الأمر، كما هو موضح أدناه.

التدبير Management

إن المرضى الذين يعانون من انصباب كبير مسبب لأذية هيموديناميكية أو اندحاس قلبي cardiac tamponade يجب أن يخضعو لبزل الانصباب. يتضمن ذلك إدخال إبرة تحت التوجيه بالإيكو إنسي قمة القلب أو إلى الأسفل من الناتئ الرهابي xiphoid process، موجهة لأعلى نحو الكتف الأيسر. تعتمد طريقة الاختيار على خبرة الجراح وشكل المريض وموضع الانصباب. يمكن وضع مَنْزَح تامور pericardial drain لتخفيف الأعراض. تشمل اختلاطات بزل التامور pericardiocentesis اللانظميات، وأذية الشريان التاجي والنزف، مع تفاقم الاندحاس نتيجة إصابة البطين الأيمن. عندما يكون الاندحاس ناتجاً عن تمزق القلب cardiac rupture أو تسلخ الأبهر aortic dissection، فقد يؤدي بزل التامور إلى تفاقم النزف المميت، وفي هذه الحالات، تكون الجراحة الطارئة هي العلاج المُختَار. قد يتطلب الانصباب اللزج أو المتعدد المساكن أو الناكس أيضًا تصريفاً جراحياً منهجياً.



الشكل 16.102 انصباب التامور: إيكو القلب (منظر قمي). منظر بالمحور العرضي Short-axis للقلب يُظهر انصباب تامور كِفَافي circumferential كبير (الأسهم). (LV = البطين الأيسر)

التهاب التامور السلي Tuberculous pericarditis

قد يظهر التهاب التامور السلي كاختلاط للسل الرئوي، ولكنه قد يكون أيضاً أول مظهر من مظاهر العدوى بالسل. في أفريقيا، يعتبر انصباب التامور السلي مظهراً شائعاً للإيدز.

تظهر الحالة عادةً مع شعور بتوعك مزمن، وفقدان للوزن، وحمى منخفضة الدرجة. يتطور الانصباب عادةً وقد يصبح التامور سميكاً وقاسياً، مما يؤدي إلى تضيق أو انحصار تاموري. غالباً ما يكون الانصباب الجنبي المرافق موجوداً. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق بزل السائل والفحص المباشر أو زرع عصيات السل. يتطلب التدبير علاجاً كيميائياً مضاداً للتدرن؛ بالإضافة إلى ذلك، فإن شوط من البريدنيزولون prednisolone لمدة 3 أشهر (الجرعة الأولية 60 ملغ في اليوم، تُخَفَّضْ بسرعة) يعمل على تحسين النتيجة.

التهاب التامور المُضيّقْ المزمن Chronic constrictive pericarditis

ينجم التهاب التامور المُضيّق عن التسمك التدريجي والتليف والتكلس في التامور. في الواقع، يصبح القلب محاطاً بقشرة صلبة ولا يمكن أن يمتلأ بشكل صحيح. قد يمتد التكلس إلى العضلة القلبية، لذلك قد يكون هناك أيضاً ضعف في تقلص عضلة القلب. غالباً ما تكون هذه الحالة تالية لهجمة من التهاب التامور السلي، ولكنها قد تتطور أيضاً كاختلاط لتدمي التامور haemopericardium والتهاب التامور الفيروسي والتهاب المفاصل الرثياني والتهاب التامور القيحي. غالباً ما يكون من المستحيل تحديد الأذية الأصلية.

التظاهرات السريرية Clinical features

أعراض وعلامات الاحتقان الوريدي الجهازي هي السمات المميزة لالتهاب التامور المُضيّق. الرجفان الأذيني AF شائع وغالباً ما يكون هناك حبن وتضخم كبدي (الإطار 16.109). ضيق النفس ليس من الأعراض البارزة لأن الرئتين نادراً ما تكون محتقنة. في بعض الأحيان يتم التغاضي عن الحالة ولكن يجب الاشتباه بها في أي مريض يعاني من قصور قلب أيمن غير مبرر وقلب صغير.

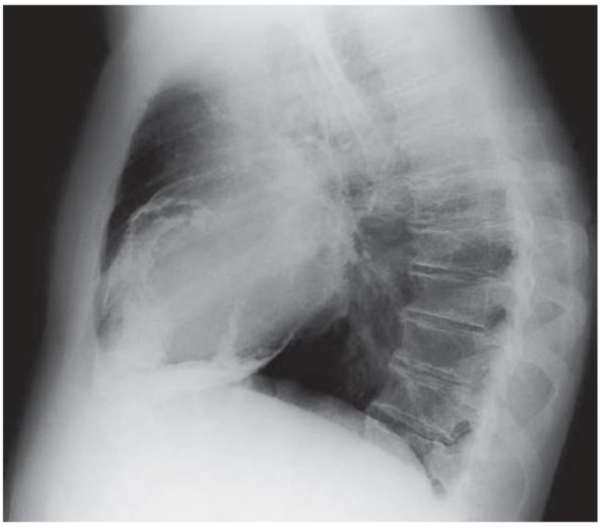
الاستقصاءات Investigations

غالباً ما تساعد صور الصدر الشعاعية، والتي قد تُظهِرْ تكلس التامور pericardial calcification (الشكل 16.103)، وإيكو القلب في تحديد التشخيص. يعد الفحص بالتصوير الطبقي المحوري مفيداً لإظهار تكلس التامور. غالباً ما يكون من الصعب التمييز بين التهاب التامور المُضيّق واعتلال العضلة القلبية الحاصر، وفي مثل هذه الحالات، قد تكون هناك حاجة لدراسات معقدة بالإيكو دوبلر والقسطرة القلبية.

16.109 المظاهر السريرية لالتهاب التامور المُضيّق

- تعب
- نبض سريع ومنخفض الحجم
- ارتفاع ضغط الوريد الوداجي JVP مع هبوط سريع في الموجة y
- صوت قلب ثالث عالي وباكر أو "الطرقة التامورية pericardial knock"
- علامة كوسماول Kussmaul’s sign
- ضخامة الكبد
- الحبن
- الوذمة المحيطية
- النبض التناقضي Pulsus paradoxus

(JVP = ضغط الوريد الوداجي)



الشّكل 16.103 صورة صدر شعاعية جانبية لمريض مصاب بقصور قلب شديد ناجم عن التهاب تامور عاصر مُزمن. نلاحظ وجود تكلُّسات شديدة تامورية. وعند وجود اعتلال عضلة القلب المُقيَّد restrictive cardiomyopathy وفي مثل هذه الحالات المُعقَّدة قد يكون الايكو دوبلر والقثطرة القلبية مطلوباً.

التّدبير management

بالنّتيجة يُعالج فشل القلب الانبساطي باستخدام مُدرِّات العروة ومُضادات مُستقبِل الألدوستيرون مثل السبيرونولاكتون. أما الاستئصال الجراحي لأمراض التّامور ممكن أن يقود إلى تحسُّن دراماتيكي لكنّه يؤدّي لارتفاع معدّل المَراضة مع وجود نتائج مُخيِّبة للآمال عند 50% من المرضى

السُّطام التّاموري cardiac tamponade

يستخدم هذا المصطلح لوصف قصورالقلب الحاد النّاجم عن انضغاط القلب بانصباب تاموري غزير. قد يتلو أي شكل من أشكال التهاب التّامور النّاجمة عن مرض خبيث، من خلال وجود الدم في التّامور التّالي للصدمة أو من خلال تمزُّق الجدار الحر للعضلة القلبية التّالي لاحتشاء العضلة القلبية MI

التّظاهرات السّريرية clinical feature

مريض الاندحاس القلبي يكون بحالة عامّة جيّدة مع انخفاض ضغط و تسرُّع قلب وارتفاع بالضغط الوريدي الوداجي JVP وتظاهرات أخرى مذكورة في الإطار 16.110

الاستقصاءات investigation

يُعد تصوير القلب بالصدى الاستقصاء النّوعي الذي يُمكنه أن يُثبت التّشخيص و يُساعد في تحديد الموقع الأمثل لبزل السّائل. كما أنّ تخطيط كهربائية القلب يُمكن أن يوضِّح مؤشّرات على أمراض مُستبطنة مثل التهاب التّامور أو احتشاء العضلة القلبية الحاد. وعند وجود انصباب تامور غزير، فإنّ مركبّات تخطيط القلب تكون صغيرة وربّما نَجد تبدُّلات كهرَبية أخرى مثل: تغيُّر محور القلب ونبضات مُتَبدِّلة ناجمة عن تأرجُح القلب من جهة لجهة في سائل التامور. وتَظهر صورة الصّدر توسُّع كروي الشكل للقلب وقد تكون طبيعية.

التّدبير management

الاندحاس القلبي حالة إسعافية؛ فحالما يَثبَت التَّشخيص يجب عندها إجراء بزل للتامور عبر الجلد percutaneous pericardiocentesis بالقدَر الممكن و الذي يؤدي لتحسُّن نوعي و قد يُطلب التَّصريف الجراحي له في بعض الحالات.

الشكل 16.110 المَظاهر السريرية للاندحاس القلبي

- زلة تنفسية
- تدهور صحي
- تسرُّع قلبي
- انخفاض الضغط
- ارتفاع اجمالي في ضغط الوريد الوداجي
- أصوات قلب ناعمة مع سماع صوت ثالث مُبكِر
- النّبض المُتناقِض pulsus paradoxus (هبوط كبير في ضغط الدّم خلال الشّهيق، عندما يكون النّبض غير مَحسوس)
- علامة كوسماول (ارتفاع مُتناقِض في ضغط الوريد الوداجي أثناء الشهيق)

ضغط الوريد الوداجي (JVP= Jugular venous pressure)

للمزيد من المعلومات

المواقع الالكترونية

acc.org American College of Cardiology (ACC): free access to guidelines for the evaluation and management of many cardiac conditions.

americanheart.org American Heart Association (AHA): free access to all the ACC/AHA/ESC guidelines, AHA scientific statements and fact sheets for patients. escardio.org European Society of Cardiology (ESC): free access to guidelines for the diagnosis and management of many cardiac conditions, and to educational modules.

jbs3risk.com Joint British Societies for the Prevention of Cardiovascular Disease: risk calculator.

مقالات صحفية

Gould FK, Denning DW, Elliott TS, et al. Guidelines for the diagnosis and antibiotic treatment of endocarditis in adults: a report of the working party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy.

J Antimicrob Chemother 2012; 67:269–289.

PT Reid
JA Innes

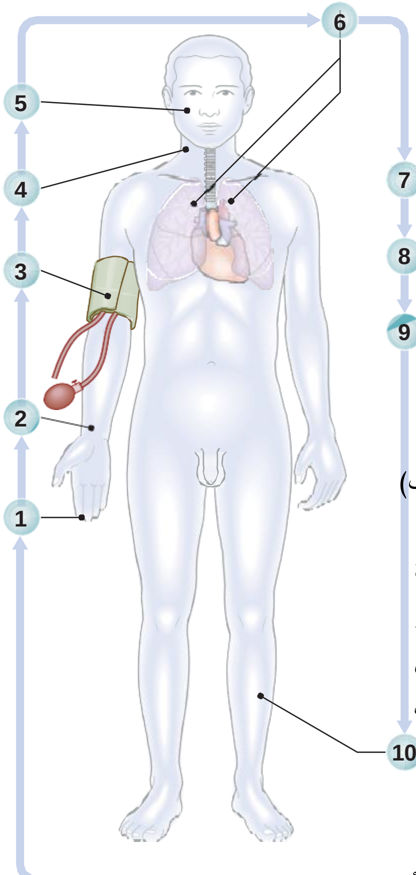
17

طِبُّ التنفس

الفحص السّريري للجهاز التّنفُّسي 910
التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 912
التصوير 916
التصوير المقطعي المحوسب 917
الفحص بالتنظير الداخلي 920
الاختبارات المصلية والمناعية: 921
الفحوصات الميكروبيولوجية 921
اختبارات الوظيفة التنفسية 922
عرض المشاكل في الأمراض التنفسية 924
السعال 924
عسر التنفس 926
الألم الصدري 929
تعجر الأصابع 929
نفث الدم 929
العقدة الرئوية العَرَضية 931
الدبيلة 937
القصور التنفسي 939
أمراض الرئة الانسدادية 943
الربو 943
الداء الرئوي الساد المزمن 953
توسع القصبات 961
التليف الكيسي 963
التهابات الجهاز التنفسي 966
التهابات الجهاز التنفسي العلوي 966
الالتهاب الرئوي 967
السل 977
أمراض الجهاز التنفسي التي تسببها الفطريات 990
أورام القصبات الهوائية والرئة 994
أورام الرئة الأولية 994
أورام الرئة الثانوية 1002
أورام المنصف 1002
أمراض الرئة الخلالية والارتشاحية 1004
داء الرئة المتنِيّ المنتشر 1004
أمراض الرئة الناجمة عن أمراض التهابية جهازية 1013
التصلُّب الجهازي 1014
أمراض الرئة بسبب التشعيع والأدوية 1016
أمراض الرئة الخلالية النادرة 1018
أمراض الرئة المهنية والبيئية 1018
أمراض المسلك الهوائي المهنيّة 1018
السّحار (تغبّر الرئة) 1020
أمراض الرئة المسببة بالغبار العضوي 1022
أمراض الرئة والجنب المرتبطة بالأسبستوز 1024
سرطان الرئة المهني 1026
ذات الرئة المهنية 1026
أمراض الأوعية الدموية الرئوية 1027
الانصمام الرئوي 1027
ارتفاع ضغط الشريان الرئوي 1030
أمراض الطرق التنفسية العلوية 1032
أمراض البلعوم الأنفي 1032
اضطرابات التنفس أثناء النوم 1033
أمراض الحنجرة 1036
أمراض الرغامى 1037
أمراض الجنب 1038
أمراض الحجاب الحاجز وجدار الصدر 1041
أمراض الحجاب الحاجز 1041
تشوهات جدار الصدر 1042
للمزيد من المعلومات 1042

الفحص السّريري للجهاز التّنفُّسي

الصدر 9 – 6



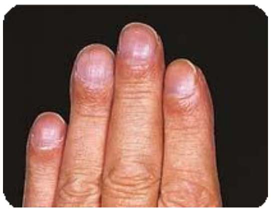
1 اليدين

تبقرط الأصابع — التّصبُّغ القطراني

الزُّرقة المحيطية

علامات مُتعلِّقة بالمهنة

رجفان — احتباس CO_2



▲ **تبقرط الأصابع**

2 النّبض الكعبري

السرعة والانتظام (النّظم)

3 الضّغط الشرياني

عجائبي

4 نبض الوريد الوداجي

مرتفع

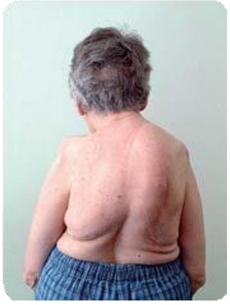
5 الوجه والفم والعينان

الشفاه مزمومة — الزُّرقة المركزية

فقر الدّم

مُتلازمة هورنر

6 التّأمّل



التّشوُّهات (الصّدر المُقعّر)

النّدب

السّحب الوربي

التّناظُر في تمدُّد الصّدر

فرط الانتفاخ

▲ **الحُداب الجنفي مجهول السبب**

7 الجَس

من الأمام :

هل الرُّغامى مركزية — المسافة الحلقية القصية

انزياح صدمة قمّة القلب — التّمدُّد

من الخلف: اعتلال العقد اللمفاوية الرّقبية

التّمدُّد

8 القرع

رنّان أو أصمية (أصمّية حجرية (انصباب)

9 الإصغاء

الأصوات التّنفُّسية: طبيعية أو قصبّية أو مُشتدّة

أو ناعمة الأصوات الإضافية: وزيز أو خراخر

فرقعية أو احتكاكات **صوت النطق** (الرنين

الصَّوتي): غائب (الانصباب) أو مُزداد (التّكثُّف

الرئوي) **الصوت الهَمسي:** الكلام الصّدري الهَمسي

10 وذمة الساق

احتباس الملح والماء

القلب الرئوي

الخُثار الوريدي

–التّأمُّل observation :

معدّل التّنفُّس

الّدنف و الحرارة و الطّفح

(انظر الأشكال في الأسفل)

الرّائحة النتنة

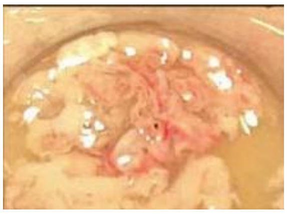
موضعيًا local :

اعطاء اكسجين (بالقناع أو القنية) القشع

أجهزة الإرذاذ

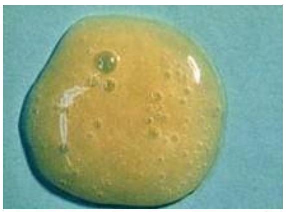
أجهزة الإنشاق

القشع



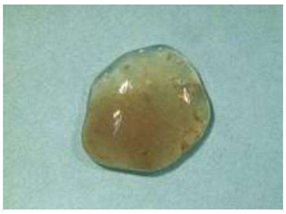
▲ المُدمّى:

كما في السرطان أو السل أو توسُّع القصبات أو الصمّة الرّئوية



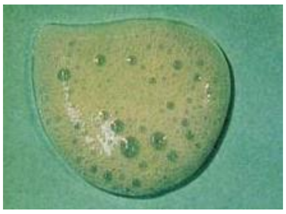
▲ القيحي:

كما في العدوى الرئوية أو القصبية



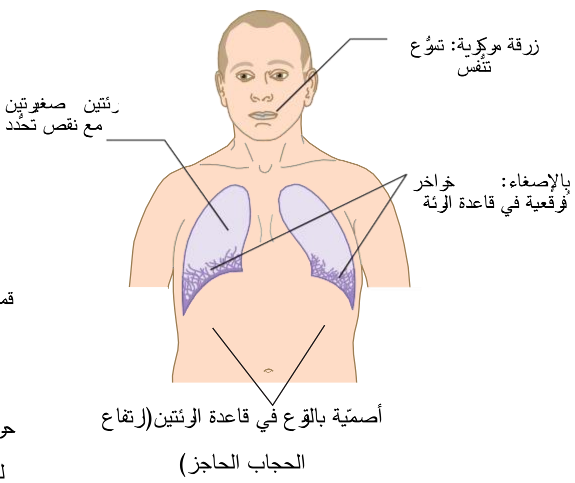
▲ مخاطي:

كما في العدوى الرئوية أو القصبية



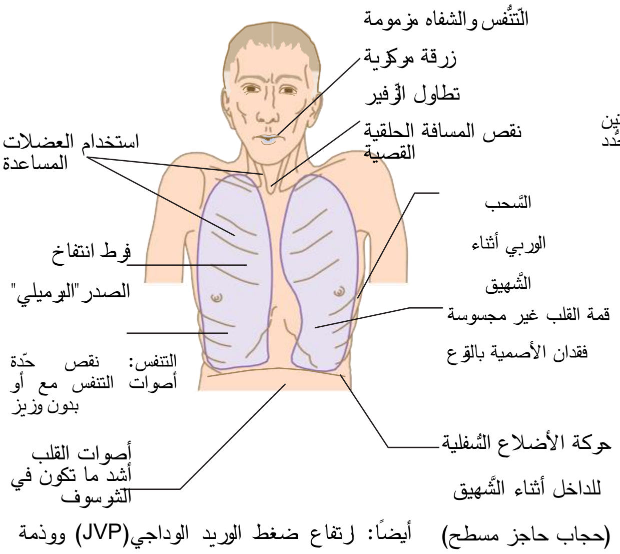
▲ مصلي ورغوي أو وردي:
كما في وذمة الرئة

التّليُف الرّئوي


زرقة مركزية: تسرُّع تنفُّس
رئتين صغيرتين مع نقص تحدُّد
بالإصغاء: خواخر فرقعية في قاعدة الرئة
أصمّية بالقرع في قاعدة الرئتين(ارتفاع الحجاب الحاجز)

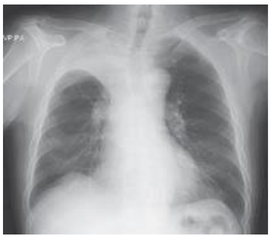
أيضًا: تبقرط الأصابع شائع في التّليُف الرئوي مجهول السَّبب؛ كما نرى ارتفاع ضغط الوريد الوداجي و الوذمة المحيطية في حال وجود القلب الرئوي

الدّاء الرئوي الساد المُزمن

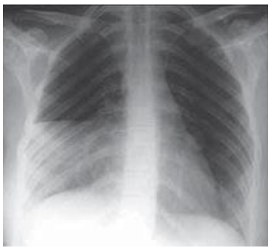

التّنفُّس والشفاه مزمومة
زرقة مركزية
تطاول الزّفير
نقص المسافة الحلقية القصية
استخدام العضلات المساعدة
فرط انتفاخ
الصدر "البرميلي"
السَّحب الوربي أثناء الشَّهيق
قمة القلب غير مجسوسة
فقدان الأصمية بالقرع
التنفس: نقص حدّة أصوات التنفس مع أو بدون وزيز
أصوات القلب أشد ما تكون في الشرسوف
حركة الأضلاع السُّفلية للداخل أثناء الشَّهيق (حجاب حاجز مسطح)

أيضًا: ارتفاع ضغط الوريد الوداجي(JVP) ووذمة محيطية نتيجة احتباس الماء والملح و/ أو القلب الرّؤي

انخماص فص علوي أيمن



ذات رئة في الفَص المتوسِّط الأيمن



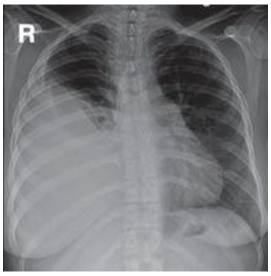
التّأمُّل:

تسرُّع التّنفُّس

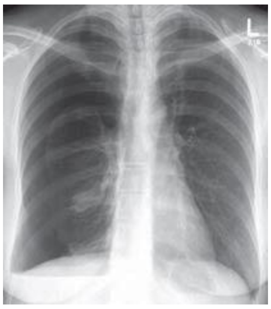
زرقة مركزيّة (إذا كانت شديدة)

الجس

انصباب جنب غزير في الجانب الأيمن



استرواح صَدري أيمن



للأمراض التنفسية دور كبير يتمثل في الاعتلال والوفاة المبكرة، مع وجود محط اهتمام عالمي مثل حالات الأنفلونزا الجائحة والسِّل والالتهاب الرئوي. يساهم الانتشار المتزايد للحساسية والربو ومرض الانسداد الرئوي المزمن في زيادة العبء العام للمرض المزمن في المجتمع. وبحلول عام 2025، من المتوقع أن يزيد عدد مدخني السجائر في جميع أنحاء العالم إلى 1.5 مليار شخص، مما يضمن زيادة الأمراض التنفسية المرتبطة بالتبغ. وتشمل الأمراض التنفسية طائفة واسعة من الأمراض، بما في ذلك الأمراض المعدية والالتهابية والأورام والأمراض التنكسية. وبالتالي فإن ممارسة الطب التنفسي تتطلب التعاون مع مجموعة من التخصصات. وقد أدت التطورات الأخيرة إلى تحسين حياة العديد من المرضى الذين يعانون من أمراض الرئة الانسدادية والتليف الكيسي وتوقف التنفس الانسدادي أثناء النوّم وارتفاع ضغط الدم الرئوي، ولكن التوقعات لا تزال ضعيفة بالنسبة لسرطانات الرئة وغيرها من سرطانات الجهاز التنفسي وبالنسبة لبعض حالات تليف الرئة.

التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

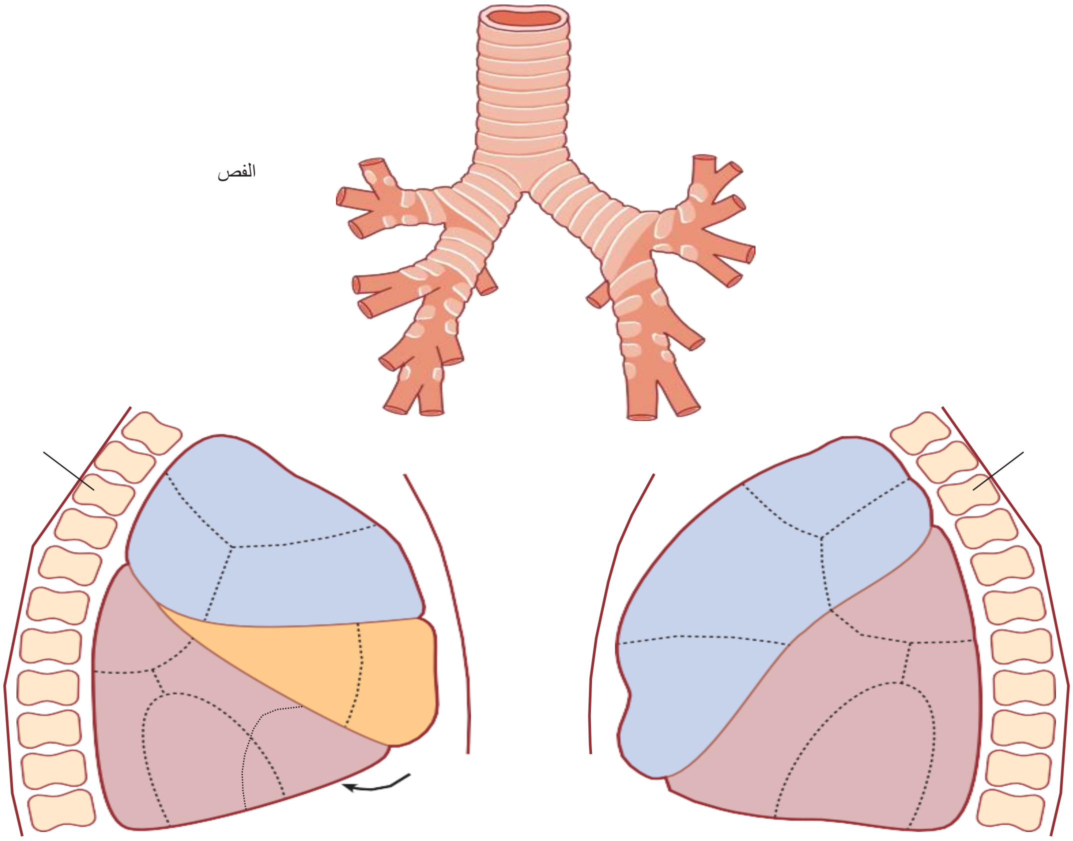
تشغل الرئتين الثلثين العلويين من القفص الصدري

يحدُّها في المُنتصف العمود الفقري، القلب والمُنصف و من الأسفل الحجاب الحاجز. أثناء التنفس، يتم تسهيل الحركة الحرة لسطح الرئة المرافقة لجدار الصدر عن طريق حركة واحتكاك إنزلاقي بين الجنب الجدارية و الحشوية، والتي تغطي السطح الداخلي من الجدار الصدري والرئة، على التوالي. وهي طبيعياً في موضع قريب. ويشمل الشّهيق انقباضاً نزولياً للحجاب الحاجز الذي يأخذ شكل القبة وتغذيه الأعصاب الناشئة من الأعصاب الشوكية (3c, 4c, 5c) مدعوماً بالحركة الخارجية للأضلاع علىالمفاصل الضلعية الفقرية costovertebral jonts التي تحدث بسبب انقباض العضلات الخارجية بين الضلعية التي تعصبها الأعصاب بين الضلعية الصادرة عن الحبل الشوكي الصدري). الزّفير يكون مُنفعِل إلى حد كبير، نتيجة الارتداد المرن من الرئة.

تؤمّن المسالك الهوائية الواصلة بين الأنف الأسناخ اتصالاً بين البيئة الخارجية مع سطح الأسناخ الواسع والرقيق . وعند استنشاق الهواء من خلال الطرق التنفسية العلوية، يَتمُّ فلترتُه في الأنف، وتسخينه إلى درجة حرارة الجسم و يُشبَع ببخار الماء؛ يحدث استعادة جزئية لهذه الحرارة والرطوبة عند الزفير. إنَ المقطع العرضي للطريق الهوائي يكون أصغر في المزمار و الرغامى، مما يجعل الطريق الهوائي المركزي عِرضة للانسداد من قبل الأجسام الأجنبية والأورام. الأصوات التنفُّسية الطبيعية تصدر بشكل أساسي من تحرُّك الهواء السريع في الحنجرة و الرغامى والشعب الهوائية الرئيسية.تمتَلك المسالك الهوائية الصغيرة داخل برانشيم الرئة مساحة مقطع عرضي مشتركة كبيرة جدًا تزيد عن 300 سم "في الجيل الثالث من القصيبات التنفسية)، والنّتيجة مُعدَّل جرياني منخفِض بطيء. وحيث الجريان الهوائي ساكن افتراضياً هنا والتبادل الغازي يحدث بشكل كبير بالانتشار في الأجزاء النهائية للمسالك الهوائية. يظهر الشكل17.1 الشعب الهوائية الرئيسية والتقسيمات الرئوية.

أما العنَبَات الهوائية (الشكل 17.2) هي وحدة التبادل الغازي للرئة وتتكون من قصبات تنفسية متفرعة ومجموعات من الأسناخ. هنا يقوم الهواء بالاتصال مع الدم في الشعيرات الرئوية (المسافة من الغاز إلى الدم <0.4 um)، ويحدث امتصاص الأكسيجين و طرح ثنائي أكسيد الكربون. و تُبطَّن الأسناخ الهوائية بخلايا ظهارية (خلايا رئوية نمط أول) وعدد قليل، أكثر من الخلايا المُكعّبة،خلايا رئوية نمط ثاني. وهذه الأخيرة تنتج السورفاكتنت. والذي هو مزيج من الفوسفولبيدات التي تقلل من التوتر السطحي وتصد ميل الأسناخ إلى الانخماص تحت تأثير التوتر السطحي.

النمط الثاني من الخلايا الرئوية يمكن أن تنقسِم لإعادة تشكيل نمط الخلايا الرئوية بعد حصول الإصابة.



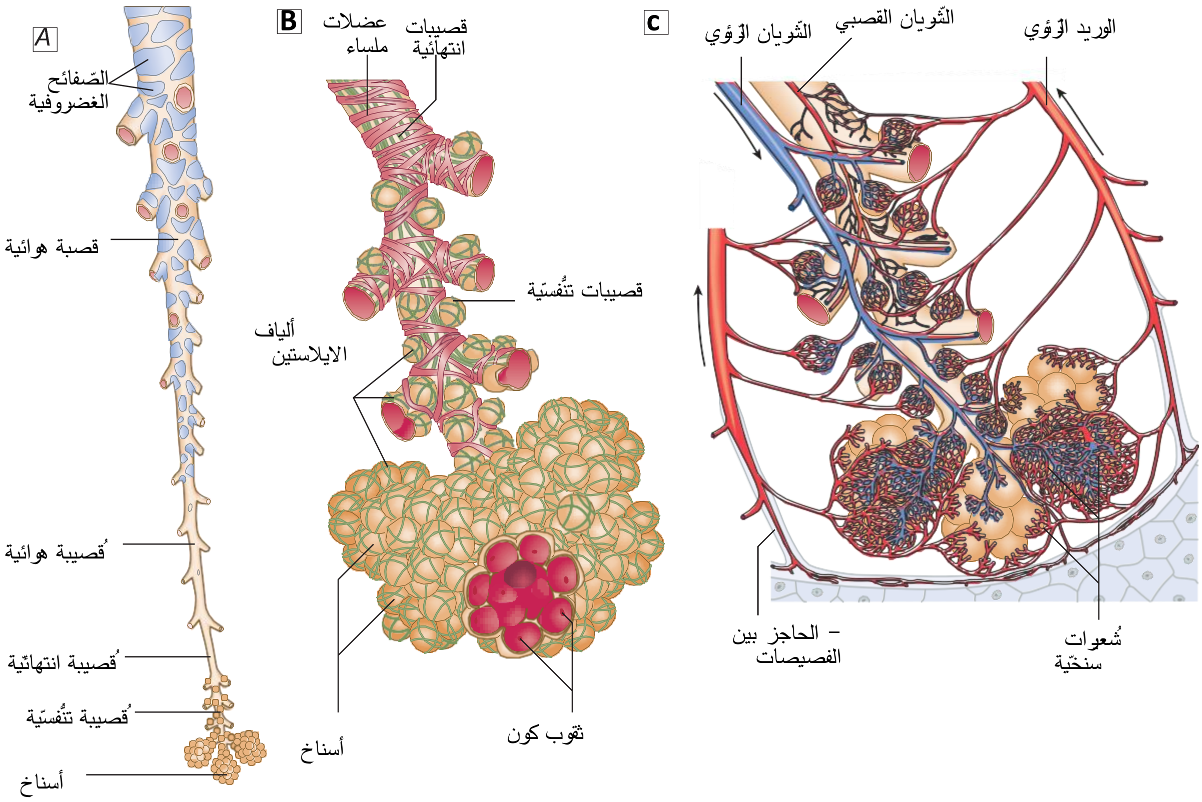
الشكل 17.1 **التقسيمات القصبية الرئيسية والشقوق والفصوص وأجزاء الرئتين.** زاوية الشق المائل تعني أن الفص العلوي الأيسر أكبر إلى حد ما في الأمام من الفص السفلي. على اليمين ، الشق الأفقي يفصل الجزء العلوي من الفص الأوسط الأمامي والذي يقابله الجزء اللساني على الجانب اليساري. يحدد موقع الفص ما إذا كانت العلامات السريرية بالفحص أمامية أو خلفية التوضُّع. كل فص يتكون من اثنين أو أكثر من الشُدف القصبية الرئوية القادمة من الفروع الرئيسية لكل فص. الشدف القصبية الرئوية للفص العلوي الأيمن:1–أمامية 2–خلفية 3–قمّية

أما الفص المتوسط: 1–الوَحشي 2–الأنسي. والفص العلوي الأيسر:1–أمامية 2–قمية 3–خلفية 4–لسانية

الفص السفلي:1–قميّة 2–خلفية قاعدية 3– وحشية قاعدية 4– أمامية قاعدية

آلية عمل الرئة lung mechanics

تحتوي الجدران السنخية الوظيفية على شبكة دقيقة من الإيلاستين و ألياف الكولاجين (الشكل17.2). ونسمي حجم الرئتين عند نهاية الحجم الجاري الطبيعي المزفور بالسعة المتبقية الوظيفية FRC. في هذا الحجم ، يكون الارتداد المرن الداخلي للرئتين (الناتجة عن ألياف الإيلاستين و التوتر السطحي في سائل البطانة السنخية) مُتوازن من خلال مقاومة جدار الصّدر للتغير الداخلي في الشكل الحاصل مما يتسبّب بحصول ضغط سلبي في داخل الجنب. و تسمح ألياف الإيلاستين للرئة بأن تتباعد وتأخذ الحجم الفيزيولوجي لها، لكن ألياف الكولاجين تسبب صلابة متزايدة مع اقتراب الانتفاخ الكامل للرئة ، حيثُ أنّ الحد الأقصى لحجم الشهيق يتعلّق بالرئة (بدلاً من الجدار الصدري). وضمن الرئة، نلاحظ أن وزن الأنسجة يَضغط على المناطق القاعدية لها وتوسِّع الأجزاء العلوية لذلك الجزء الأكبر من النّفس المُستنشق يمر إلى المناطق القاعدية والتي تتلقّى أيضاً أكبر تدفُّق من الدم بفِعل الجاذبيّة الأرضيّة.و تُحافظ ألياف الإيلاستين في الجدران السنخية على مجرى هوائي سالك صغير عبر الجر الشُّعاعي على جدران المجرى الهوائي حتى في الحالة الطّبيعية ،


A
الصّفائح الغضروفية
قصبة هوائية
قُصيبة هوائية
قُصيبة انتهائيّة
قُصيبة تنفّسيّة
أسناخ
B
عضلات ملساء
قصيبات انتهائيّة
قصيبات تنفّسيّة
ألياف الايلاستين
أسناخ
ثقوب كون
C
الشّريان الرّئوي
الشّريان القصبي
الوريد الرّئوي
– الحاجز بين الفصيصات
شُعيرات سنخيّة

الشكل 17.2 التشريح الوظيفي للرئة . **A** القصبات الهوائية المتفرعة المستدقّة نَجَمَتْ من الانضغاط عبرالصفائح الغضروفية. أمّا القُصيبات الأكثر بُعداً تكون قابلة للانخماص، لكنها مشدودة من قِبَل الأنسجة المرنة المحيطة بها.**B** تسمى الوحدة الرئوية التي تُغذّيها القصبة الانتهائية للرئة بالعنبة ويحتوي جدار القصيبات الهوائية على عضلات ملساء وألياف الإيلاستين. هذه الأخيرة تستمر أيضاً عبر الجدران السنخية. يحدث تبادل الغازات في الحويصلات الهوائية والتي تكون متصلة ببعضها من خلال ثقوب كون **C**. تشريح الأوعية الدموية في القفص الصدري.يمتد كل من الشريان الرئوي (يحمل دماً غير مُشبَع) والشريان القصبي(يقوم بالإمداد الجهازي لأنسجة مجرى الهواء) على طول القصبات الهوائية. ويتبع التصريف الوريدي إلى الأذين الأيسر الحاجز بين الفصوص.

تَضيق هذه المجاري الهوائية الصغيرة خلال الزّفير لأنّها مُحاطة بالحُويصلات الهوائية عند ضغط أعلى، لكن يتم منعها من الانخماص بواسطة الجرّ المَرن الشُّعاعي. و بالتالي فإنّ الحجم الذي يُمكن زَفرُه يتعلّق بقدرة العضلات الزّفيرية على شد جدار الصّدر نحو الدّاخل. في النُّفاخ الرئوي، خسارة الجدران السنخية تترك الشّعب الهوائية الصغيرة غير مدعومة وانخماصها خلال الزفير يسبب احتباس الهواء ويَحُد من الزفير عند حجم زفير نهائي عالي.

التحكم في التنفس Control of breathing

تُعد الخلايا العصبية الحركية للجهاز التنفسي القسم الخلفي للبصلة السيسائية أصل دورة الجهاز التنفسي. يتم تعديل نشاطها بواسطة مدخلات خارجية متعددة في الصحة والمرض انظر (الشكل 17.9).

– تستشعر المستقبلات الكيميائية المركزية في القسم البطني الجانبي من البصلة درجة حموضة السّائل الدماغي الشوكي (CSF) ويتم تحفيزها بشكل غير مباشر عن طريق زيادة PCO الشرياني.

– تستشعر الأجسام السباتيّة نقص أكسجة الدم ولكن يتم تنشيطها بشكل رئيسي بواسطة الضغط القسمي للأكسجين PO_2 عند القيم الأقل من 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبق).

كما أنها تستَشعر بنقص الأكسجة عن طريق زيادة PCO الشرياني

– تَستشعِر المغازل العضليّة في عضلات الجهاز التنفسي التغيرات في الحمل الميكانيكي.

– يمكن تحفيز الألياف الحسية المبهمية في الرئة عن طريق التمدد أو السموم المستنشقة أو عن طريق آليّات أمراض الرئة الخلاليّة.

– يمكن للتّأثير القشري (الإرادي) والحوفي (العاطفي) تجاوز التحكم التلقائي في التنفس.

17.1 الوظيفة التنفسية في الشيخوخة.

- **السعة الاحتياطية:** يمكن أن يحدث انخفاض كبير في الوظيفة مع تقدم العمر مع تأثير ضئيل فقط على التنفس الطبيعي، ولكن تقل القدرة على مكافحة المرض الحاد.
- **الانخفاض في 1FEV:** تنخفض نسبة FEV1 / FVC (حجم الزفير القسري/ السعة الحيوية القسرية، ص. 55) بحوالي 0.2% سنوياً من 70% في سن 40– 45 عام، بسبب انخفاض الارتداد المرن في الطرق الهوائية الصغيرة مع تقدم العمر. يسرع التدخين من هذا الانخفاض ثلاثة أضعاف في المتوسط. عادة ما تحدث الأعراض فقط عندما ينخفض 1FEV إلى أقل من 50% من المتوقع.
- **زيادة عدم تطابق التهوية – التروية:** يؤدي تقليل الارتداد المرن إلى ميل الطرق الهوائية الصغيرة إلى الانخماص أثناء الزفير، خاصة في المناطق القاعدية للرئتين، وبالتالي تقليل التهوية.
- **انخفاض الاستجابات التنفسية لنقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم:** قد يكون تسرع التنفس أقل لدى كبار السن عند حدوث أي انخفاض في 2PaO أو ارتفاع في 2PaCO.
- ضعف الدفاعات ضد العدوى: بسبب انخفاض عدد الخلايا الظهارية الغدية، مما يؤدي إلى تقليل المخاط الواقي.
- **انخفاض في قبط الأكسجين الأقصى:** بسبب مزيج من ضعف العضلات، و الجهاز التنفسي، والقلب والأوعية الدموية. هذا يؤدي إلى انخفاض في الاحتياطي القلبي التنفسي والقدرة على ممارسة التمارين.
- **فقدان مطاوعة جدار الصدر:** بسبب انخفاض المسافات القرصية بين الفقرات وتعظم الغضاريف الضلعية. تنخفض قوة عضلات الجهاز التنفسي وقدرتها على التحمل. تصبح هذه التغييرات مهمة فقط في وجود أمراض الجهاز التنفسي الأخرى.

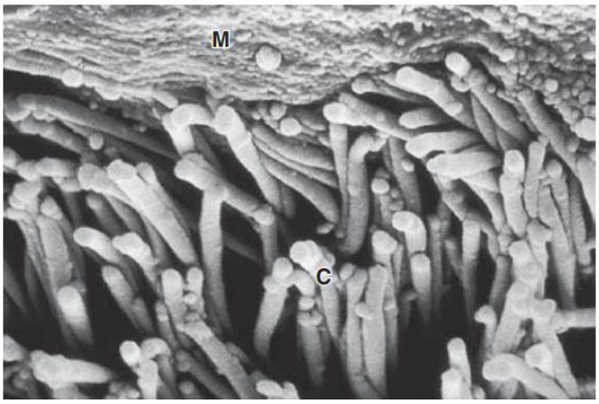
تطابق التهوية / التروية والدوران الرئوي:

لتحقيق التبادل الأمثل للغازات داخل الرئتين، يجب مطابقة التوزيع الناحي للتهوية والتروية. على المستوى القطاعي وتحت القطاعي، يؤدي نقص الأكسجة إلى تضيق الشرايين الرئوية ويؤدي ثاني أكسيد الكربون في المجرى الهوائي إلى توسيع القصبات، مما يساعد على الحفاظ على التوافق المحلي الجيد بين التهوية والتروية. قد ينتج عن المرض الرئوي مناطق ذات تهوية منخفضة نسبياً أو نقص في التروية، مما يؤدي إلى اضطراب هذه المطابقة الناحية وفشل الجهاز التنفسي. بالإضافة إلى التسبب في عدم تطابق التهوية – التروية، فإن الأمراض التي تدمر الشعيرات الدموية أو تثخن الغشاء الشعري السنخي (مثل انتفاخ الرئة أو التليف) يمكن أن تضعف انتشار الغاز بشكل مباشر. يعمل الدوران الرئوي عند ضغط منخفض (حوالي 9/24 ملم زئبق) ويمكن أن يستوعب الزيادات الكبيرة في التدفق مع الحد الأدنى من الارتفاع في الضغط، على سبيل المثال خلال ممارسة الرياضة. يحدث ارتفاع ضغط الدم الرئوي عندما يتم تخريب الأوعية بسبب النفاخ الرئوي،أو الانسداد بالخثرة، أو تشارك الالتهاب أو التكثف الخلالي أو بسبب الأمراض الوعائية الرئوية. يستجيب البطين الأيمن بالتضخم، مع انحراف المحور للأيمن و P ظهور الرئوية (موجات p مدببة وطويلة) على مخطط القلب الكهربائي (ECG)، والسمات السريرية لقصور القلب الأيمن؛ غالباً ما يستخدم مصطلح "القلب الرئوي" لهذه النتائج.

دفاعات الرئة:

دفاعات الطريق الهوائي العلوي:

تُحتجزُ الشعيرات الأنفية الجزيئات الكبيرة المحمولة جواً، ويتم تنظيف الجسيمات الأصغر التي تستقر على الغشاء المخاطي باتجاه البلعوم بواسطة الظهارة الهدبية العمودية التي تغطي القرينات والحاجز (الشكل 17.3). أثناء السعال، ينتج عن جهد عضلي زفيري ضد المزمار المغلق ارتفاع الضغط داخل الصدر، والذي يتم إطلاقه بعد ذلك بشكل انفجاري. يتم دفع الجدار الخلفي المرن للرغامى إلى الداخل عن طريق الضغط العالي المحيط، مما يقلل من مقطعها العرضي. وبالتالي، يزيد من سرعة الهواء لتحقيق دفع فعال. تعمل الحنجرة أيضاً كمصرة تغلق لحماية مجرى الهواء أثناء البلع والإقياء.



الشكل 17.3 **الطبقة المخاطية الشعرية**. صورة مجهر إلكتروني ماسح للظهارة التنفسية تُظهر أعدادًا كبيرة من الشعيرات (C) مغطاة بالمخاط "الطوواف" (M).

دفاعات الطريق الهوائي السفلي:

يتم الحفاظ على عقامة، و بنية، ووظيفة الطرق الهوائية السفلية من خلال التعاون الوثيق بين الاستجابات المناعية الفطرية والتكيفية. تتميز الاستجابة الفطرية في الرئتين بعدد من آليات الدفاع غير النوعية. يتم احتجاز الجسيمات المستنشقة في مخاط مجرى الهواء ويتم تطهيرها بواسطة التحريك المخاطي الهدبي. يزيد دخان السجائر من إفراز المخاط ولكنه يقلل من تصفية الغشاء المخاطي ويؤدي إلى إنتانات السبيل التنفسي السفلي، بما في ذلك ذات الرئة. النقل الغشاء المخاطي المعيب هو أيضاً سمة من سمات العديد من الأمراض النادرة، بما في ذلك متلازمة كارتاجينر، و متلازمة يونغ، و متلازمة عسر حركية الأهداب، والتي تتميز بالإنتانات الرئوية الجيبية الناكسة وتوسع القصبات.

تحتوي إفرازات مجرى الهواء على مجموعة من الببتيدات المضادة للميكروبات (مثل الديفينسين، الغلوبولين المناعي A، والليزوزيم)، و مضادات البروتيناز، ومضادات الأكسدة. يساعد الكثير منها في تطهير وقتل البكتيريا وتنظيم الأنزيمات المحللة للبروتين القوية التي تفرزها الخلايا الالتهابية. على وجه الخصوص، ينظم α1-antitrypsin إيلاستاز العدلات، وقد يترافق عوزه مع النفاخ الرئوي الباكر.

تبتلع البلاعم الميكروبات، و الغبار العضوي، والجسيمات الأخرى، وهي غير قادرة على هضم العوامل غير العضوية، مثل الأسبستوس أو السيليكا، التي تسبب موتها وتؤدي إلى إطلاق أنزيمات قوية حالة للبروتين تؤذي الرئة. أعداد العدلات في مجرى الهواء منخفضة ولكن الدوران الرئوي يحتوي على تجمع هامشي يمكن تجنيده بسرعة استجابة للعدوى البكتيرية. قد يفسر هذا بروز إصابة الرئة في المتلازمات الإنتانية والرض. تتميز المناعة التكيفية بنوعية الاستجابة وتطور الذاكرة. تسهل الخلايا المتغصنة الرئوية تقديم المستضد للخلايا اللمفاوية التائية والبائية.

استقصاء المرض التنفسي:

عادة ما تشير القصة المفصلة، و الفحص الشامل، والاختبارات الدموية والبيوكيميائية الأساسية إلى التشخيص المحتمل والتفريقي. عادة ما يلزم إجراء عدد من الاستقصاءات الأخرى لتأكيد التشخيص و/ أو مراقبة نشاط المرض.

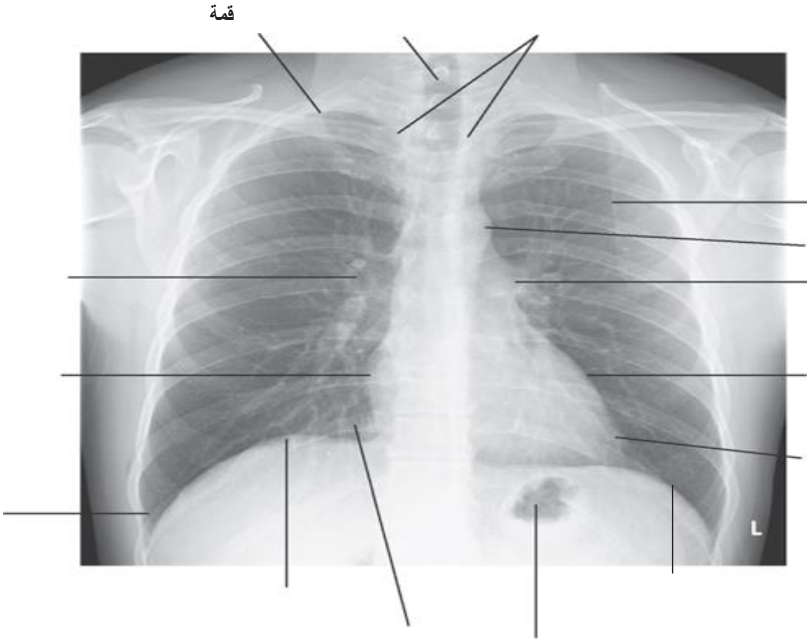
التصوير:

تصوير الصدر بالأشعة السينية:

يتم إجراء هذا التصوير لغالبية المرضى المشتبه في إصابتهم بأمراض الصدر. يوفر الفيلم الخلفي الأمامي (PA) معلومات عن الرئة و القلب و المنصف، البنى الوعائية، والقفص الصدري (**الشكل 17.4**). يمكن الحصول على معلومات إضافية من الفيلم الجانبي، خاصة إذا كان هناك شك في وجود أمراض وراء ظل القلب أو في عمق الجيب الحجابي. تم تقديم مُقاربة لتفسير صورة الصدر بالأشعة السينية في **الإطار 17.2**، كما تم سرد التشوهات الشائعة في **الإطار 17.3**.

قد يمثل التعتيم المتزايد تراكم السوائل أو الانخماص الفصي أو التكثُّف. يجب ألا يغير التكثُّف غير المُختلط موضع المنصف، كما أن وجود مخطط القصبات الهوائية يعني أن القصبات الهوائية القريبة سالكة. يترافق الانخماص (الذي يدل على انسداد الشعب الفصية) مع فقدان الحجم وانزياح المنصف باتجاه الجانب المصاب **(الشكل 17.5)**. يشير وجود الظلال الحلقية (ظهور القصبات الهوائية السميكة في النهاية)، الظلال الخيطية (القصبات الهوائية الجانبية السميكة)، أو الظلال الأنبوبية (القصبات الهوائية المليئة بالإفرازات) إلى توسع القصبات، لكن التصوير المقطعي

المحوسب هو اختبار أكثر حساسية من الأشعة السينية العادية في توسع القصبات. يتم اقتراح وجود السائل الجنبي من خلال وجود ظل قاعدي كثيف، والذي، يصعد نحو الإبط في المريض الواقف. في الانصمام الرئوي الكبير، قد تؤدي قلة الدم المحيطة شعاعياً إلى ظهور الساحة الرئوية سوداء بشكل غير طبيعي.



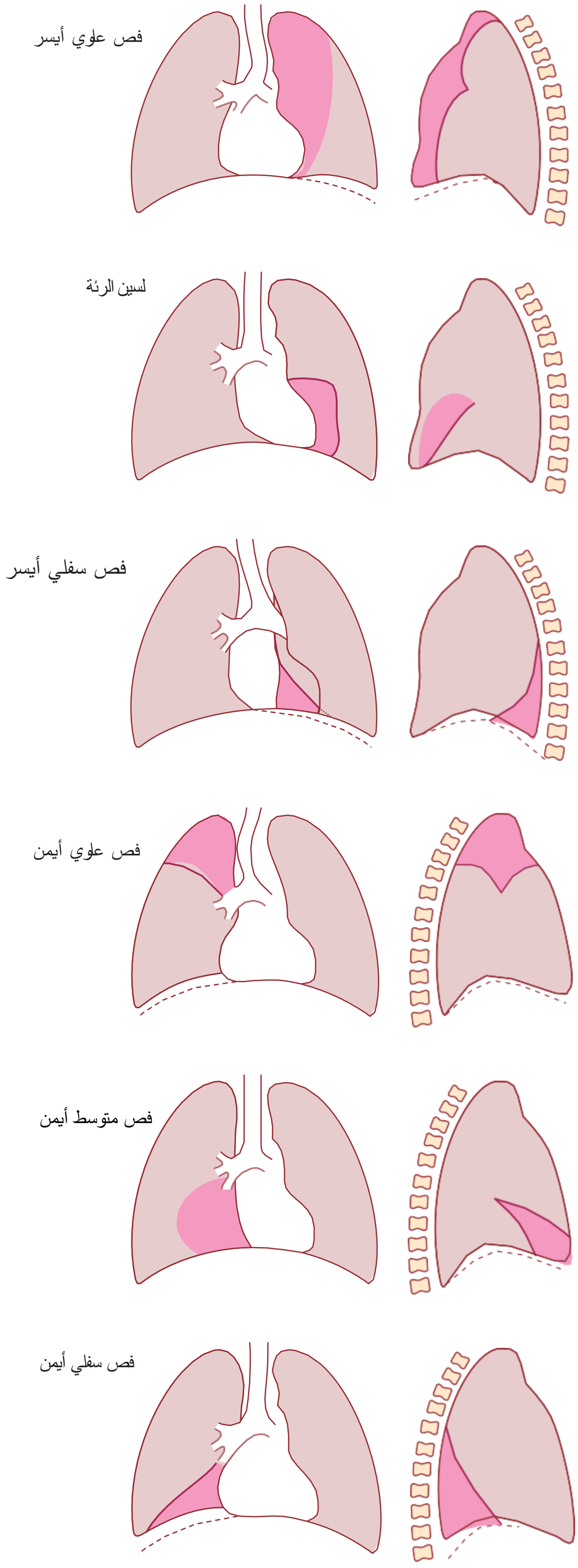
الشكل 17.4. تصوير الصدر بالأشعة السينية. تتكون العلامات الرئوية من خطوط متفرعة ومستدقة تشع من السرة. عندما تتجه الطرق الهوائية والأوعية نحو المحيط، يمكن أن تظهر على شكل دوائر مفتوحة أو ممتلئة (انظر القطب العلوي للسرة اليمنى). قد يتداخل عظم الكتف مع المجالات الرئوية؛ تتبع حافة الهياكل العظمية لتجنب الخلط بينها وبين الظلال الجنبية أو الرئوية. للتحقق من فرط الانتفاخ، قم بحساب الأضلاع؛ إذا ظهر أكثر من 10 أضلاع من الخلف فوق الحجاب الحاجز، فإن الرئتين تنتفخان بشكل مفرط.

التصوير المقطعي المحوسب (Computed tomography):

يوفر التصوير المقطعي (CT) صور مفصلة للحمة الرئوية، المنصف، غشاء الجنب، والمكونات العظمية. يمكن ضبط نطاق الكثافة المعروضة لإبراز التراكيب المختلفة، مثل برانشيم الرئة، و التراكيب الوعائية المنصفية، أو العظام. يسمح التنسيق المقطعي المتصالب بالتعرف على التوزيع المحوري للمرض، بينما يعرض المقطع التاجي التوزيع القحفي الذيلي . في حالات سرطان الرئة المشتبه بها، يكون التصوير المقطعي المحوسب أساسي للتشخيص وتحديد المرحلة، كما أنه يسهل خزعة الإبرة عن طريق الجلد. يحدد CT مدى ومظهر سماكة الجنب (انظر الشكل 17.65) ويميز بشكل موثوق الدهون الجنبية ودهون التامور عن الأمراض الأخرى. يوفر المسح رقيق المقطع عالي الدقة صور مفصلة للحمة الرئوية وهو مفيد بشكل خاص في تقييم مرض الرئة البرانشيمي المنتشر (انظر الشكل 17.56)، تحديد سماكة مجرى الهواء، توسع القصبات (انظر الشكل 17.29)، وانتفاخ الرئة (انظر الشكل 17.27).

17.2 كيف تفسر صورة الصدر بالأشعة السينية

الاسم، التاريخ، والاتجاه	تكون الأفلام خلفية أمامية (PA) ما لم يتم وضع علامة AP للإشارة إلى أنها أمامية خلفية
الساحتان الرئويتان	شفوفية متساوية؟ تحقق من الشق الأفقي الواصل بين النقير الأيمن إلى الضلع السادس عند الخط الإبط الأمامي الكتل؟ التكثُّف؟ التجويف؟
قمتي الرئة	افحص خلف الترقوة. الكتل؟ التكثُّف؟ التجويف؟
الرغامى	المركزية (منتصف الطريق بين رأسي الترقوتين)؟ كتلة مجاور للرغامى؟ تضخم الغدة الدرقية؟
القلب	شكل طبيعي؟ المُشعِر القلبي الصدري (يجب أن يكون أقل من نصف القطر داخل الصدر) كتلة خلف القلب؟
السرة	يجب أن يكون اليُسرى أعلى من اليمنى (يجب أن تكون محدّبة باتجاه المحيط؛ إذا كانت مقعّرة فيجب أن تؤخذ الكتلة أو تضخم العقد اللمفية بعين الاعتبار)؟ الكثافة؟
الحجاب	يجب أن يكون الأيمن أعلى من الأيسر فرط تمدد الرئتين (يجب ألا يكون أكثر من 10 أضلاع مرئية من الخلف فوق الحجاب الحاجز)؟
الزاوية الضلعية الحجابية	حادة ومحددة جيداً (وإن لم تكن كذلك ثمة سائل جنب أو تسمُّك جنب)؟
الأنسجة الرخوة	ظلال الثدي عند الإناث جدار الصدر لتحري الكتل أو النفاخ تحت الجلد
العظام	الأضلاع، الفقرات، الكتف، والترقوة أي كسر مرئي عبر حواف العظام أو شفوفيات مرئية؟



الشكل 17.5 السمات الشعاعية للانخماص الفصي الناجم عن الانسداد القصبي. يمثل الخط المنقط في الرسومات الوضع الطبيعي للحجاب الحاجز. تمثل المنطقة الوردية الغامقة مدى التظليل المرئي على الأشعة السينية.

17.3 شذوذات الصدر الشائعة بالأشعة السينية.

التظليل الرئوي والجنبي

- التكثف: الإنتان، الاحتشاء، الالتهاب، ونادراً، سرطان الخلايا القصبية السنخية.
- الانخماص الفصي: الانسداد بالمخاط، الورم، الضغط بواسطة العقد اللمفاوية
- العقيدات المفردة: انظر الصفحة 560
- العقيدات المتعددة: السل الدخني (TB)، استنشاق الغبار، الورم الخبيث النقيلي، ذات الرئة الحماقية الشافية، وأمراض الروماتوئيد
- الظلال الحلقية والظلال الأنبوبية: توسع القصبات
- الآفات المتكهِّفة: الورم، الخراج، الاحتشاء، ذات الرئة (المكورات العنقودية/ الكليبسيلا)، الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية (المعروف سابقاً باسم الورم الحبيبي ل Wegener's الحبيبي)
- الظلال العقيدية و الشبكية، والشبكية العقيدية : مرض رئوي برانشيمي منتشر ، إنتان
- شذوذات الجنب: سوائل، لويحات، ورم

زيادة الشفوفية

- الفقاعات
- استرواح الصدر
- قلة تروية دموية oligemia

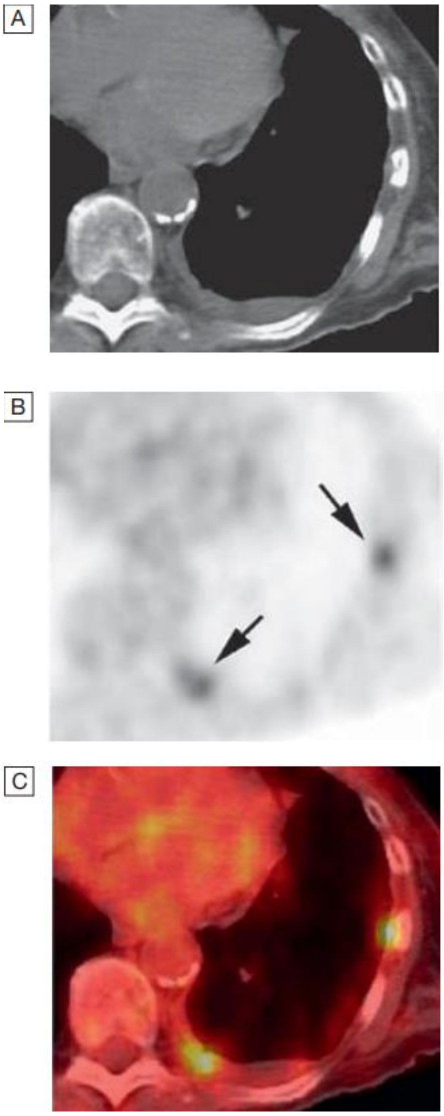
شذوذات سرية

- تضخم سري أحادي الجانب: السل، سرطان الرئة ، اللمفوما
- تضخم سري ثنائي الجانب: الساركوئيد، اللمفوما ، السل، السحار السيليسي

الشذوذات الأخرى

- الفتق الفرجي
- النفاخ الجراحي

يمكن استخدام التصوير بوضعية الاستلقاء البطني لتمييز التوهين الخلفي الناجم عن الجاذبية والذي يظهر في عمليات المسح بالاستلقاء. أصبح تصوير الأوعية الرئوية المقطعي المحوسب (CTPA) هو الاستقصاء المفضل في تشخيص الانصمام الخثاري الرئوي (انظر **الشكل 17.68**)، حيث قد يؤكد الانصمام المشتبه به أو يسلط الضوء على تشخيص بديل. لقد حلَّ CTPA إلى حد كبير محل فحص التهوية والتروية المعتمد على النظائر المشعة، على الرغم من أن الأخير لا يزال يوفر معلومات مفيدة في التقييم قبل الجراحة للمرضى المرشحين لاستئصال الرئة وفي تقييم ارتفاع ضغط الدم الرئوي. قد يساعد التصوير المقطعي المحوسب في تحديد التكهف السلي و الإنتانات الفطرية ، وعلامات العدوى الأخرى (هالة – هلال هوائي). أخيراً، يمكن استخدام التصوير المقطعي المحوسب لتقييم تطور المرض، وبالتالي التنبؤ بالإنذار، وفي الفحص للكشف عن العلامات المبكرة للمرض.



الشكل 17.6 التصوير المقطعي المحوسب والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني للكشف عن النقائل داخل الصدر. **A**، عند مريض لديه سرطان الرئة، يظهر CT سماكة جنبية خلفية. **B**، يكشف مسح PET عن قبط FDG في اثنين من الآفات الجنبية (الأسهم). **C**، يتم تمييز الآفات باللون الأصفر في صورة PET / CT المدمجة. من A إلى C، من **http://radiology.rsnajnls.org**.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (Positron emission tomography):

تستخدم ماسحات التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) مادة مشعة وهي18FDG (F-fluorodeoxyglucose) لتحديد معدل استقلاب الغلوكوز بواسطة الخلايا. يتم قبط ^{18}FDG بسرعة بواسطة الأنسجة النشطة استقلابياً، حيث يتم فسفرتها و "احتجازها" في الخلية. قد يكون تقييم امتصاص ^{18}FDG نوعي (تحليل مرئي) أو شبه كمي، باستخدام قيمة الامتصاص الموحدة (SUV) (الشكل 17.6). يُعد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني مفيداً في تقييم العقد اللمفاوية المنصفية والأمراض النقيلية البعيدة عند مرضى سرطان الرئة وفي فحص العقيدات الرئوية. يعزز الإجراء المشترك لـ PET و CT (PET- CT) توضع وتوصيف الرواسب النشطة استقلابياً (الشكل 17.6). قد يميز التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني أيضاً بين المرض الجنبي الحميد والخبيث، كما يمكن استخدامه لتقييم مدى انتشار المرض خارج الرئوي في الساركوئيد. على أية حال، فإن قبط ^{18}FDG من قبل الآفة يتأثر بعدد كبير من العوامل، بما في ذلك المعدات المستخدمة و الفيزياء، والعوامل البيولوجية مثل كمية الدهون في الجسم و امتصاص الدهون البنية، ومستوى الغلوكوز في الدم أثناء الصيام.

التصوير بالرنين المغناطيسي (Magnetic resonance imaging):

نادراً ما يكون التصوير بالرنين المغناطيسي التقليدي (MRI) لبرانشيم الرئة مفيداً ، على الرغم من أن التقنية تجد دور متزايد في التمييز بين المرض الجنبي الحميد والخبيث، وفي تحديد غزو جدار الصدر أو الحجاب الحاجز بواسطة الورم.

الأمواج فوق الصوتية (Ultrasound):

تطورت الأمواج فوق الصوتية عبر الصدر لتشمل تقييم الحيز الجنبي (انظر الشكل 17.15). يستطيع الشخص المُتمَرِّس أن يميّز السائل الجنبي عن السماكة الجنبية، يحدد استرواح الصدر، ومن خلال إظهار الحجاب الحاجز والأعضاء الصلبة مثل الكبد، الطحال، والكلى، يمكن استخدامه لتوجيه البزل الجنبي، الخزعة، وإدخال المفجر بأمان. تستخدم أيضاً لتوجيه الخزعة بالإبرة للعقد اللمفاوية السطحية أو كتل جدار الصدر، كما أنها توفر معلومات مفيدة عن شكل وحركة الحجاب الحاجز.

الفحص بالتنظير الداخلي (Endoscopic examination):

تنظير الحنجرة (Laryngoscopy):

يمكن فحص الحنجرة مباشرة باستخدام منظار الحنجرة الليفي، وهو مفيد في حالات الاشتباه بوجود خلل في الحبال الصوتية، عندما تحاكي الحركة المتناقضة للحبلين الصوتية الربو. قد تصيب أورام الرئة اليسرى العصب الحنجري الراجع الأيسر، مما يشل الحبل الصوتي الأيسر ويؤدي إلى صوت أجش وسعال "بقري". يسمح تنظير الحنجرة المستمر أثناء اختبارات التمرين بتحديد انسداد الحنجرة الناجم عن التمرين.

تنظير القصبات (Bronchoscopy):

يمكن فحص الرغامى والأجيال 3–4 الأولى من القصبات باستخدام منظار القصبات المرن. عادة ما يتم إجراء تنظير القصبات المرن تحت التخدير الموضعي مع التركين، في العيادة الخارجية. يمكن أخذ خزعة من الأنسجة غير الطبيعية في لمعة أو جدار القصبات للفحص الخلوي أو البكتريولوجي. قد تكون عينات الخزعة الصغيرة من أنسجة الرئة، المأخوذة عن طريق ملقط يمر عبر جدار الشعب الهوائية (الخزعات عبر القصبات)، مفيدة في تشخيص اضطرابات القصبات المركزية مثل الساركوئيد والأورام الخبيثة المنتشرة، ولكنها بشكل عام أصغر من أن تكون ذات قيمة تشخيصية في أمراض الرئة البرانشيمية الأخرى المنتشرة. يتطلب تنظير القصبات الصلب تخدير عام ويخصص لحالات محددة، مثل نفث الدم الهائل أو إزالة جسم غريب (انظر الشكل 10.2، كما أنه يمكن أن يسهل العلاج بالليزر داخل القصبة والدعامات.

الأمواج فوق الصوتية داخل القصبات (Endobronchial ultrasound):

تسمح الأمواج فوق الصوتية داخل القصبة (EBUS) بالرشف الموجه بالإبرة من العقد المحيطة بالقصبات ويستخدم بشكل متزايد في تحديد مرحلة سرطان الرئة. قد يكون مفيداً أيضاً في الحالات غير الخبيثة، مثل السل في العقد اللمفاوية المنصفية أو الساركوئيد. يمكن أيضاً أخذ عينات من العقد اللمفاوية وصولاً إلى الكارينا الرئيسية باستخدام منظار المنصف الذي يمر عبر شق صغير في الثلم فوق القص تحت التخدير العام. يمكن أخذ خزعة من العقد اللمفاوية في المنصف السفلي عبر المريء باستخدام الأمواج فوق الصوتية بالمنظار (EUS)، وهو منظار المريء المجهز بمحول طاقة بالأمواج فوق الصوتية وإبرة للخزع.

تنظير الصدر (Thoracoscopy):

تنظير الصدر، الذي يتضمن إدخال منظار داخلي عبر جدار الصدر، يسهل أخذ الخزعة تحت الرؤية المباشرة ويتم إجراؤه بواسطة الجراحين وعدد متزايد من الأطباء. هذه الطريقة هي المعيار الذهبي لتقييم سطح الجنب، توصيف الانصباب الجنبي المختلط، وتحديد طبيعة النضحات والنزف، بالإضافة إلى تحليل أورام الثلم العلوي، كما تتيح التحديد الأكثر دقة للمراحل الورمية.

الاختبارات المصلية والمناعية:

يمكن دعم تشخيص الربو من خلال إظهار ارتفاع مستوى الغلوبولين المناعي E (IgE)، كما يمكن أن يكون قياس IgE الموجه ضد مستضدات معينة مفيد في تقييم مساهمة المؤرجات النوعية في التظاهرات السريرية. العديد من أمراض المناعة الذاتية تتظاهر بإصابة رئوية ويمكن التعرف على الأضداد الذاتية في المصل. المرسّبات المصلية هي أجسام مضادة تشكل خطوطًا مرئية من البروتين السكري المترسب عندما تصادف مستضدها المحدد في هلام الاغاروز أو على ورقة السليلوز أسيتات. قد تحدد الارتكاسات تجاه الفطور مثل الرشاشيات أو للمستضدات المساهمة في ذات الرئة بفرط الحساسية، مثل رئة المزارع. قد يكون لوجود مستضد المكورات الرئوية في القشع أو الدم، أو البول أهمية تشخيصية في ذات الرئة. يمكن الكشف عن فيروسات الجهاز التنفسي في مسحات الأنف/ الحلق عن طريق التألق المناعي، كما يمكن تشخيص عدوى الليجيونيلا عن طريق الكشف عن المستضد البولي. قد يساعد الكشف عن galactomannan، وهو أحد مكونات جدار الخلية في الرشاشيات، في تشخيص داء الرشاشيات الغازية، كما أن مقايسات إطلاق الأنترفيرون غاما مفيدة في الكشف عن السل الكامن.

الفحوصات الميكروبيولوجية (Microbiological investigations):

يمكن فحص القشع و سائل الجنب و مسحات الحلق و الدم، ورشف وغسيل الشعب الهوائية بحثاً عن الجراثيم و الفطور، والفيروسات. قد يؤدي استخدام المحلول الملحي مفرط التوتر لتحريض طرد البلغم إلى تجنب الحاجة إلى المزيد من الإجراءات الغازية، مثل تنظير القصبات. يتزايد استخدام الاختبارات الجزيئية لتوفير تحديد سريع ودقيق للعديد من الكائنات الحية الإنتانية. تكشف اختبارات تضخيم الحمض النووي (NAATs) فيروسات الجهاز التنفسي الشائعة، مثل الإنفلونزا و الفيروس الغدي، والفيروس المخلوي التنفسي، وقد حلت إلى حد كبير محل التحاليل المصلية للمفطورات و الليجيونيلا، وغيرها من الكائنات الحية. يتم اعتماد NAATs بشكل متزايد باعتبارها الخط الاستقصائي الأول لاكتشاف السل والتعرف السريع على المقاومة الدوائية.

الدراسة الخلوية وعلم الأنسجة (Cytology and histopathology):

يمكن أن يدعم الفحص الخلوي للخلايا المقشرة في سائل الجنب أو الغسل بالفرشاة للشعب الهوائية، أو الرشف بالإبرة الدقيقة من العقد اللمفاوية أو الآفات الرئوية، تشخيص الورم الخبيث، ولكن غالباً ما يكون من الضروري أخذ خزعة نسيجية أكبر. قد يسمح التشريح المرضي أيضاً بتحديد العوامل الإنتانية مثل المتفطرة السلية أو المتكيسة الرئوية أو الفطور.

A

الشكل 17.7 اختبارات الوظيفة التنفسية في الصحة والمرض. **A**، مسارات الحجم/ الزمن من الزفير القسري في الصحة و الداء الرئوي الساد المزمن (COPD)، والتليف. يسبب COPD زفير بطيء، طويل الأمد، ومتحدد. في حالة التليف، يؤدي الزفير القسري إلى الطرد السريع لسعة حيوية قسرية مخفضة (FVC). ينخفض حجم الزفير القسري (1FEV) في كلا المرضين ولكن بشكل غير متناسب، مقارنة بـ FVC، في .COPD. **B**، نفس البيانات التي تم رسمها على أنها حلقات التدفق/ الحجم. في COPD، يؤدي انخماص الطرق الهوائية داخل الصدر إلى الحد من الجريان، خاصة خلال منتصف الزفير وأواخره. يظهر المسار الأزرق انسداد كبير في مجرى الهواء، مما يحد بشكل خاص من معدلات ذروة التدفق. **C**، قياس حجم الرئة. الرسوم البيانية للحجم/ الزمن أثناء التنفس الهادئ مع أقصى حد للتنفس. يتسبب COPD في حدوث فرط تضخم مع زيادة الحجم المتبقي. يسبب التليف انخفاض نسبي في جميع أحجام الرئة.

قد يساعد تعداد الخلايا في سائل غسيل الشعب الهوائية على التمييز بين التغيرات الرئوية الناتجة عن الساركوئيد. وتلك التي يسببها التليف الرئوي مجهول السبب. أو ذات الرئة بفرط الحساسية.

اختبارات الوظيفة التنفسية (Respiratory function testing):

تُستخدم اختبارات الوظيفة التنفسية للمساعدة على التشخيص وفي تحديد الخلل الوظيفي، ومراقبة العلاج أو تطور المرض. يتم قياس تضيق مجرى الهواء و حجم الرئة، وسعة تبادل الغازات ومقارنتها بالقيم الطبيعية المعدلة حسب العمر و الجنس و الطول و الأصل العرقي. في الأمراض التي تتميز بتضيق مجرى الهواء (مثل الربو، التهاب القصبات، والنفاخ الرئوي)، يكون الحد الأقصى للجريان الزفيري مقيداً بالانضغاط الديناميكي للطرق الهوائية الصغيرة داخل الصدر، والتي قد ينغلق بعضها تماماً أثناء الزفير، مما يحد من الحجم الزفيري (عيب انسدادي). ينتج عن ذلك فرط انتفاخ الصدر ويمكن أن يصبح شديداً إذا فقد الارتداد المرن أيضاً بسبب تدمير النسيج المتني، كما هو الحال في النفاخ الرئوي. في المقابل، تؤدي الأمراض التي تسبب التهاب و/ أو تليف خلالي إلى فقدان تدريجي لحجم الرئة (عيب "حاصر") بمعدلات تدفق طبيعية للزفير. تمَّ عرض المنحنيات القياسية النموذجية في الشكل 17.7.

قياس انسداد مجرى الهواء (Measurement of airway obstruction):

يتم تقييم ضيق مجرى الهواء من خلال مطالبة المرضى بالتنفس بشكل كامل، ثم النفخ بأقصى سرعة ممكنة في مقياس التدفق الذروي أو مقياس التنفس. تعد أجهزة قياس ذروة الجريان رخيصة ومناسبة للمراقبة المنزلية لذروة الجريان الزفيري (PEF) و في اكتشاف الربو ومراقبته، ولكن النتائج تعتمد على الجهد. يتم الحصول على قياسات أكثر دقة وقابلة للتكرار من خلال الحد الأقصى للزفير القسري في مقياس التنفس. حجم الزفير القسري 1 (FEV_1) هو حجم الزفير في الثانية الأولى، والسعة الحيوية القسرية (FVC) هي الحجم الكلي للزفير. تنخفض (FEV_1) بشكل غير متناسب في انسداد تدفق الهواء، مما ينتج عنه نسب FEV_1 / FVC أقل من 70%. في هذه الحالة، يجب تكرار قياس التنفس بعد استنشاق ناهضات مستقبلات بيتا -2 الأدرينية قصيرة المفعول (مثل السالبوتامول)؛ تشير زيادة > 12% و > 200 مل في FEV_1 أو FVC إلى قابلية انعكاس كبيرة. يعد التحسن الكبير في FEV_1 (> 400 مل) والتباين في ذروة التدفق بمرور الوقت من سمات الربو. للتمييز بين تضيق مجرى الهواء الكبير (مثل تضيق أو انضغاط الرغامى؛ انظر الشكل 18.12)، و تضيق مجرى الهواء الصغير، يتم رسم بيانات قياس التنفس على شكل حلقات الجريان/ الحجم. يظهر هذا المخطط الجريان بالنسبة إلى حجم الرئة (بدلاً من الزمن) أثناء الزفير والشهيق الأعظمي، ويكشف نمط الجريان موقع الانسداد (الشكل B17.7).

أحجام الرئة (Lung volumes):

يمكن لمقياس التنفس قياس حجم الغاز الذي يمكن زفيره فقط؛ لا يمكنه قياس الغاز المتبقي في الرئتين بعد انتهاء الزفير الأقصى. يمكن قياس كل الغاز في الرئتين عن طريق إعادة استنشاق غاز خامل غير ممتص (عادةً الهيليوم) وتسجيل مقدار غاز الاختبار المخفف بغاز الرئة عند التوازن. يقيس هذا حجم الغاز داخل الصدر الذي يختلط بحرية مع الشهيق والزفير. بدلاً من ذلك، يمكن قياس حجم الرئة عن طريق تخطيط تحجم الجسم، والذي يحدد العلاقة بين الضغط والحجم في الصدر. تقيس هذه الطريقة إجمالي حجم الغاز داخل الصدر، بما في ذلك المناطق سيئة التهوية مثل الفقاعات. تظهر المصطلحات المستخدمة لوصف حجم الرئة في الشكل C17.7.

عامل النقل (Transfer factor):

لقياس قدرة الرئتين على تبادل الغازات، يستنشق المرضى خليط مكون من 0.3% من أول أكسيد الكربون، والذي يتم امتصاصه بشدة بواسطة الهيموغلوبين في الشعيرات الدموية الرئوية. بعد حبس النفس القصير، يتم حساب معدل اختفاء ثاني أكسيد الكربون في الدورة الدموية من عينة الزفير، ويتم التعبير عنه على أنه عامل نقل أول أكسيد الكربون أو TLCO. يتم إدخال الهيليوم أيضاً في نفس الاختبار للسماح بحساب حجم الرئة التي يتم فحصها بواسطة نفس الاختبار. يُطلق على عامل النقل المعبر عنه لكل وحدة حجم رئوي اسم KCO. يلخص الإطار 17.4 الشذوذات الشائعة في الوظيفة التنفسية.

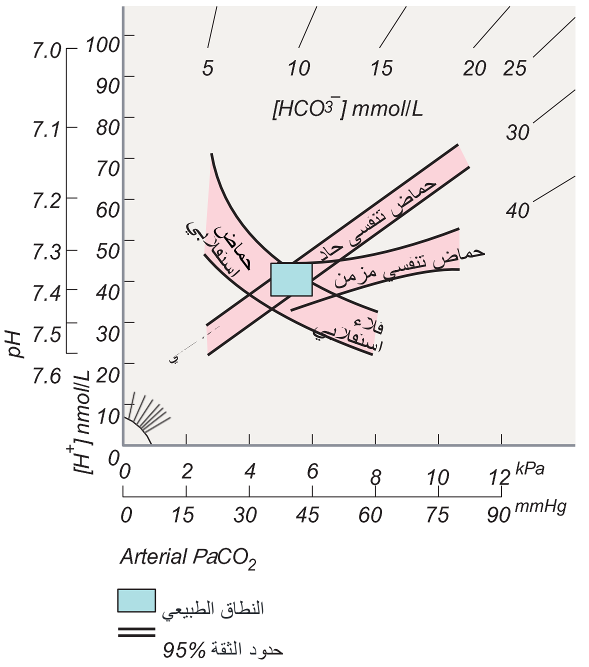
قياس التأكسج وغازات الدم الشرياني (Arterial blood gases and oximetry):

يعدُّ قياس تركيز أيون الهيدروجين وPaO_2 و $PaCO_2$، وتركيز البيكربونات المشتق في عينة الدم الشرياني ضرورياً لتقييم درجة ونوع قصور الجهاز التنفسي ولقياس الحالة القاعدية – الحمضية. تفسير النتائج أصبح أسهل من خلال مخططات غازات الدم (الشكل 17.8)، والتي تشير إلى ما إذا كان أي حماض أو قلاء ناتج عن الاضطرابات التنفسية الحادة أو المزمنة لـ $PaCO_2$ أو لأسباب استقلابية. تقيس مقاييس التأكسج النبضي باستخدام مجسات الإصبع أو الأذن الفرق في امتصاص الضوء بواسطة الدم المؤكسج وغير المؤكسج وتحسب النسبة المئوية للهيموغلوبين المؤكسج (تشبع الأكسجين)، مما يسمح بالتقييم المستمر غير الباضع لتشبع الدم بالأكسجين لدى المرضى واستجابتهم للعلاج بالأكسجين.

17.4 كيف نفسر الشذوذات التنفسية.

	الربو	التهاب القصبات المزمن	النفاخ	التليف الرئوي
FEV_1	↓↓	↓↓	↓↓	↓
FVC	↓	↓	↓	↓↓
FEV_1/FVC	↓	↓	↓	→/↑
TL_{CO}	→	→	↓↓	↓↓
K_{CO}	→/↑	→	↓	→/↑
TLC	→/↑	↑	↑↑	↓
RV	→/↑	↑	↑↑	↑

(RV = الحجم المتبقي؛ TLC = إجمالي سعة الرئة؛ انظر إلى النص للاختصارات الأخرى).



الشكل 17.8. **التغيرات في هيدروجين الدم [، $PaCO_2$ ، و HCO_3] – في الاضطرابات البلازمية للحالة الحمضية – القاعدية.** يشير المستطيل إلى الحدود الطبيعية لـ [H +] و $PaCO_2$ تمثل العصابات حدود ثقة بنسبة 95% لاضطرابات مفردة في دم الإنسان. لتحديد السبب المحتمل للاضطراب الحمضي – القاعدي، قم برسم قيم [H +] و $PaCO_2$ من قياس غازات الدم الشرياني. يشير الرسم التخطيطي إلى ما إذا كان أي حماض أو قلاء ناتجاً بشكل أساسي عن اضطراب تنفسي عبر تغير $PaCO_2$ أو من اضطراب استقلابي.

اختبارات الجهد (Exercise tests):

قد تكون قياسات الراحة غير مفيدة في المرض المبكر أو عند المرضى الذين يشكون فقط من الأعراض الناجمة عن ممارسة التمارين. يمكن أن يساعد اختبار قياس التنفس قبل وبعد التمرين في الكشف عن الربو المحرض بالجهد. تشمل اختبارات المشي الذاتي لمدة 6 دقائق واختبار "المكوك" الإضافي الخارجي، حيث يسير المرضى بوتيرة متزايدة بين مخروطين يفصل بينهما مسافة 10 أمتار. يعد اختبار تمارين الدراجة القلبية الرئوية، مع قياس تبادل الغازات الاستقلابية و التهوية، و ECG، مفيداً في كشف حدود الجهد والكشف عن الإعاقة القلبية الوعائية أو التنفسية الخفية عند المريض الذي يعاني من زلة تنفسية.

عرض المشاكل في الأمراض التنفسية

السعال (Cough):

هو أكثر أعراض أمراض الجهاز التنفسي شيوعاً، وينتج عن تحفيز الأعصاب الحسية في الغشاء المخاطي للبلعوم و الحنجرة و الرغامى والشعب الهوائية. يحدث التحسس الحاد لمنعكس السعال الطبيعي في عدد من الحالات وعادة ما يحدث بسبب التغيرات في درجة حرارة الهواء أو التعرض للمهيجات، مثل دخان السجائر أو العطور. الخصائص المميزة لمختلف أسباب السعال مفصلة في **الإطار 17.5**. تُفقد الميزة الدفعية للسعال الطبيعي عند المرضى الذين يعانون من شلل عضلات الجهاز التنفسي أو شلل الحبل الصوتي. يؤدي شلل الحبل الصوتي الفردي إلى سعال "بقري" طويل الأمد، منخفض النبرة، غير فعال، ومصحوب ببحة في الصوت. يشير وجود خشخشة الشهيق (الصرير) إلى انسداد جزئي لمجرى الهواء الرئيسي (مثل الوذمة الحنجرية، ورم الرغامى، التندب، الانضغاط، أو استنشاق جسم غريب)، وهو يتطلب فحص وعلاج اسعافي. يعتبر إنتاج البلغم شائع عند المرضى الذين يعانون من السعال الحاد أو المزمن، ويمكن أن توفر طبيعته ومظهره أدلة على المسببات المرضية (ص. 546).

الأسباب (Aetiology):

إنّ السبب الأكثر شيوعاً للسعال العابر الحاد هو إنتان الجهاز التنفسي السفلي الفيروسي، التنقيط الأنفي الخلفي الناتج عن

التهاب الأنف أو التهاب الجيوب الأنفي و استنشاق جسم غريب، أو تنظيف الحلق الثانوي لالتهاب الحنجرة أو التهاب البلعوم. عندما يحدث السعال في سياق أمراض أكثر خطورة، مثل ذات الرئة و الاستنشاق و قصور القلب الاحتقاني أو الانسداد الرئوي، فمن السهل عادة التشخيص من خلال المظاهر السريرية الأخرى.

17.5 السعال.

المنشأ	الأسباب الشائعة	التظاهرات السريرية
البلعوم	التقطير الأنفي الخلفي	قصة التهاب الأنف المزمن
الحنجرة	التهاب الحنجرة، الورم، السعال الديكي، الخانوق	صوت أو بلع متغير، سعال حاد أو مؤلم ونوبات من السعال مترافق غالباً مع صرير
الرغامى	التهاب الرغامى	ألم صريح خلف القص مع سعال
القصبات	التهاب القصبات (الحاد) والداء الرئوي الساد المزمن (COPD)	جاف أو منتج، أسوأ في الصباح
	الربو	جاف عادة، أسوأ في الليل
	التهاب القصبات بالحمضات	سمات مشابهة للربو ولكن فرط تفاعل مجرى الهواء غائب
	سرطان الرئة	مستمر (غالباً مع نفث الدم)
برانشيم الرئة	السل	منتج (غالباً مع نفث الدم)
	ذات الرئة	جافّ مبدئياً، منتجّ لاحقاً
	توسع القصبات	منتج، تغيرات في الوضع تحفز إنتاج البلغم
	الوذمة الرئوية	غالباً في الليل (قد يكون منتج لبلغم وردي زبدي)
	التليف الخلالي	جاف ومزعج
تأثير جانبي للدواء	مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين	سعال جاف
الارتشاف	داء القلس المعدي المريئي (GORD)	قصة قلس حمضي، حرقة، فتق فرجوي السمنة

يمثل المرضى الذين يعانون من السعال المزمن تحدياً أكبر، خاصة عندما يكون الفحص السريري و دراسة الصدر بالأشعة السينية ووظائف الرئة طبيعية. في هذا السياق، غالباً ما يتم تفسيره من خلال الربو المصحوب بالسعال (حيث قد يكون السعال هو المظهر السريري الرئيسي أو الحصري)، أو بالتقطير الأنفي الثانوي لمرض الأنف أو الجيوب الأنفية، أو القلس المعدي المريئي (GORD) مع الارتشاف. قد يتطلب تشخيص الحالة الأخيرة مراقبة درجة الحموضة في المريء أو تجربة مطولة للعلاج المضاد للقلس. ما بين 10% و 15% من المرضى (خاصة النساء) الذين يتناولون مثبطات الأنزيم المحول للأنجيوتنسين (ACE) يصابون بسعال مزمن دوائي المنشأ . يمكن أن يؤدي الإنتان بالبورديتيلا الشاهوقية عند البالغين إلى حدوث سعال يستمر لمدة تصل إلى 3 أشهر. رغم أن معظم مرضى سرطان الرئة لديهم صورة شعاعية سينية غير طبيعية للصدر عند التظاهر، يُنصح بتنظير القصبات الليفي أو التصوير المقطعي للصدر عند معظم البالغين

(خاصة المدخنين) الذين يعانون من سعال غير مفسر في الآونة الأخيرة، لأن هذا قد يكشف عن ورم داخل القصبات صغير أو جسم غريب غير متوقع (انظر **الشكل 10.2**). عند نسبة صغيرة من المرضى، قد يكون السعال الجاف سمة من سمات مرض الرئة الخلالي.

عسر التنفس (Breathlessness):

يمكن تعريف عسر التنفس أو ضيق التنفس بأنه الشعور بالحاجة غير المريحة للتنفس. إنه أمر غير معتاد بين الأحاسيس، لأنه لا يحتوي على مستقبلات محددة، وليس له تمثيل موضعي في الدماغ، وله أسباب متعددة في كل من الصحة (مثل التمارين الرياضية) و أمراض الرئتين، و القلب، أو العضلات.

الفيزيولوجيا المرضية (Pathophysiology):

تظهر منبهات التنفس الناتجة عن العمليات المرضية في **الشكل 17.9**. يمكن أن تحفز أمراض الجهاز التنفسي التنفس وضيق التنفس عن طريق:

- تحفيز الأعصاب الحسية داخل الرئة (مثل استرواح الصدر و التهاب الخلالي والصمة الرئوية)
- زيادة الحمل الميكانيكي على عضلات الجهاز التنفسي (مثل انسداد جريان الهواء أو التليف الرئوي)
- التسبب في نقص الأكسجة أو فرط ثنائي أكسيد الكربون، أو الحماض الذي يحفز المستقبلات الكيميائية.

في حالة قصور القلب، يقلل الاحتقان الرئوي من المطاوعة الرئوية ويمكن أيضاً أن يعيق الطرق الهوائية الصغيرة. يؤدي انخفاض النتاج القلبي أيضاً إلى الحد من إمداد الأوكسجين إلى العضلات الهيكلية أثناء التمرين، مما يؤدي إلى حدوث الحماض اللبني الباكر وزيادة تنبيه التنفس عبر المستقبلات الكيميائية المركزية.

يمكن قياس ضيق التنفس وتأثيرات العلاج باستخدام مقياس الأعراض. يميل المرضى إلى الإبلاغ عن ضيق في التنفس بما يتناسب مع مجموع محفزات التنفس المذكورة أعلاه.

يختلف المرضى الفرديون اختلافاً كبيراً في شدة ضيق التنفس المبلغ عنه لمجموعة معينة من الحالات، ولكن درجات ضيق التنفس أثناء التمرين داخل الأفراد قابلة للتضاعف ويمكن استخدامها لمراقبة آثار العلاج.

التشخيص التفريقي (Differential diagnosis):

يصاب المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس إما بأعراض إجهادية مزمنة أو ضيق تنفس حاد اسعافي، عندما تكون الأعراض بارزة حتى في حالة الراحة. يمكن تصنيف الأسباب وفقاً لذلك (**الإطار 17.6**).

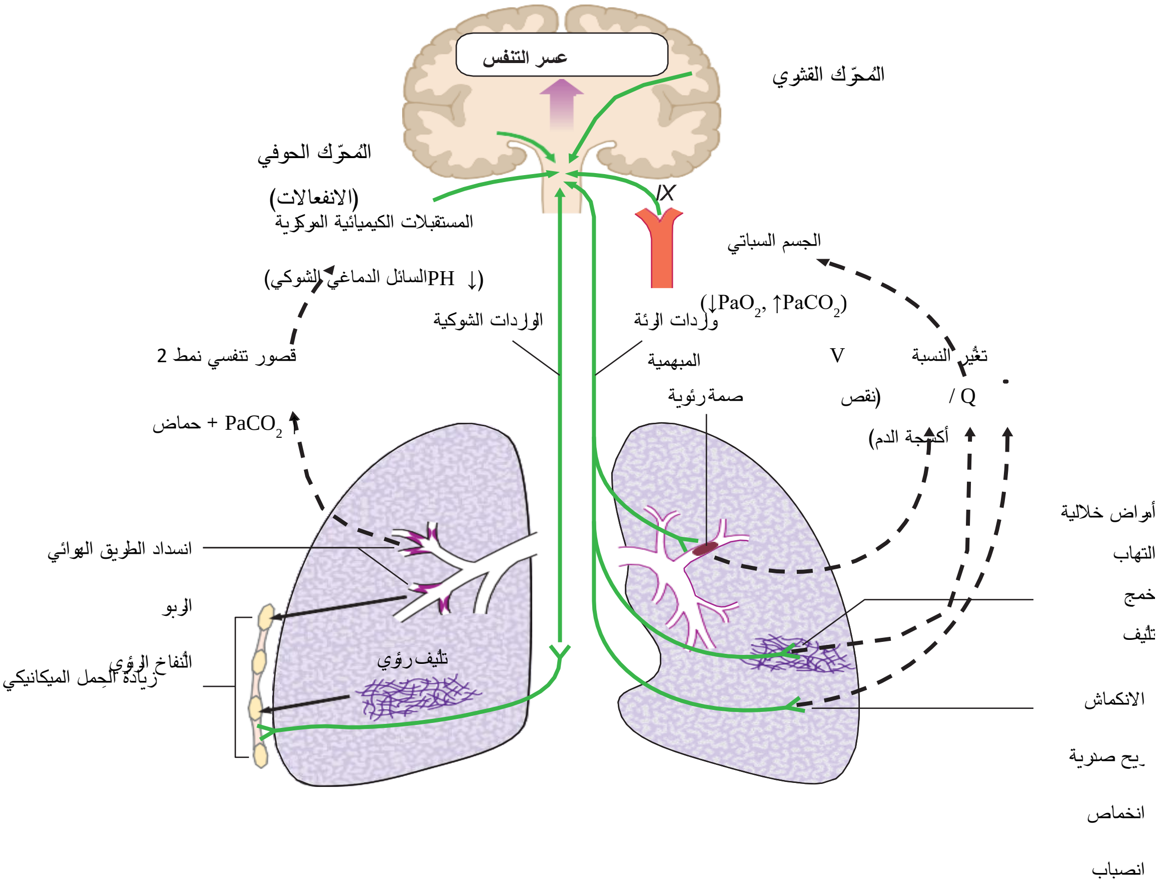
ضيق التنفس الجهدي المزمن (Chronic exertional breathlessness):

غالباً ما يكون سبب ضيق التنفس واضح من القصة السريرية الدقيقة. الأسئلة الرئيسية مفصلة أدناه.

كيف هو تنفسك عند الراحة والنوم؟

في ال COPD، هناك إعاقة بنيوية ثابتة للتهوية القصوى، وميل للانتفاخ (الاحتباس الهوائي) المفرط المترقي أثناء التمرين. يظهر ضيق التنفس بشكل رئيسي عند المشي، وعادة ما يبلغ المرضى عن أعراض طفيفة أثناء الراحة والنوم. على النقيض من ذلك، غالباً ما يتم إيقاظ المرضى الذين يعانون من الربو الشديد من نومهم بسبب ضيق التنفس مع ضيق الصدر والوزيز.

ضيق التنفس الاضطجاعي شائع في COPD، وكذلك في أمراض القلب، لأن انسداد جريان الهواء يزداد سوءًا بسبب الإنزياح الرأسي للحجاب الحاجز بواسطة محتويات البطن عند الاستلقاء، لذلك، يختار العديد من المرضى النوم بوضعية نصف جلوس . وبالتالي فهي ليست عرض مفيد للتمييز ما لم يكن هناك قصة واضح للذبحة الصدرية أو الاحتشاء السابق للإشارة إلى مرض قلبي.


عسر التنفس
المُحرّك القشري
المُحرّك الحوفي
(الانفعالات)
المستقبلات الكيميائية المركزية
IX
الجسم السباتي
(↓PaO$_2$, ↑PaCO$_2$)
(↓ PH السائل الدماغي الشوكي)
الواردات الشوكية
واردات الرئة
المبهمية
قصور تنفسي نمط 2
V
تغيّر النسبة
/ Q
(نقص)
صمة رئوية
أكسجة الدم)
↑ PaCO$_2$ + حماض
أمراض خلالية
التهاب
خمج
تليف
انسداد الطريق الهوائي
الربو
الألياف الرؤوية
زيادة الحِمل الميكانيكي
تليف رؤوي
الانكماش
جدار صدري
انخماص
انصباب

الشكل 17.9 المنبهات التنفسية المساهمة في ضيق التنفس. الآليات التي يمكن للمرض من خلالها تحفيز العصبونات المُحرّكة التنفسية في البصلة السيسائية. يتم الشعور عادةً بضيق التنفس بما يتناسب مع مجموع هذه المحفزات. يوجد شرح إضافي في الصفحة 179. (CSF = السائل الدماغي الشوكي؛ V / Q = تطابق التهوية / التروية).

17.6 أسباب ضيق التنفس.

الجهاز	ضيق التنفس الحاد	ضيق التنفس المزمن الجهدي
القلبي الوعائي	* الوذمة الرئوية الحادة.	قصور القلب المزمن نقص تروية العضلة القلبية (ما يعادل الذبحة الصدرية)
التنفسي	* الربو الشديد الحاد * التفاقم الحاد لـ COPD * استرواح الصدر * ذات الرئة * الانصمام الرئوي ARDS استنشاق جسم غريب (خاصة عند الأطفال) الانخماص الفصي وذمة الحنجرة (مثل التأق)	* COPD * الربو المزمن سرطان الرئة مرض الرئة الخلالي (الساركوئيد، التهاب الأسناخ الليفي، التهاب الأسناخ الأرجي الخارجي، تغبُّر الرئة) الانصمام الخثاري الرئوي المزمن التهاب الأوعية اللمفاوي السرطاني (قد يسبب ضيق تنفس لا يُحتمل) انصباب الجنب الكبير

أخرى	الحماض الاستقلابي (مثل الحماض الكيتوني السكري، الحماض اللبني، اليوريميا ، جرعة زائدة من الساليسيلات، التسمم بالإيثيلين غليكول) فرط التنفس نفسي المنشأ (القلق – أو الذعر المرتبط)	_ فقر الدم الشديد _ السمنة _ تغيُّر الجو (المناخ).
* تشير إلى سبب مشترك (ARDS = متلازمة الضائقة التنفسية الحادة؛ COPD = الداء الرئوي الساد المزمن)		

كم يمكنك أن تعمل في يوم جيد؟

ملاحظة "اللهاث عند بذل مجهود" لا يكفي؛ يجب توثيق المسافة التقريبية التي يمكن للمريض أن يمشيها على طريق مستقيم، إلى جانب القدرة على صعود المنحدرات أو السلالم. التقلبات خلال الأيام وفيما بينها هي السمة المميزة للربو. في حالة الربو الخفيف، قد يكون المريض عديم الأعراض والعلامات عندما يتحسن. يعد الفقد التدريجي المترقي للقدرة على ممارسة الرياضة على مدار أشهر وسنوات، مع إعاقة مستمرة على مدار عدة أيام، نموذجاً لـ COPD. عند الاشتباه في الإصابة بالربو، يتم توثيق درجة التغير بشكل أفضل من خلال مراقبة ذروة الجريان الزفيري في المنزل.

يشير ضيق التنفس المستمر والمتزايد أيضاً أثناء الراحة، والذي غالباً ما يكون مترافق بسعال جاف، إلى التليف الخلالي. يمكن أن يؤدي ضعف وظيفة البطين الأيسر أيضاً إلى ضيق التنفس المزمن و السعال و الوزيز. إن قصة الإصابة بالذبحة الصدرية، ارتفاع ضغط الدم، أو احتشاء العضلة القلبية يزيد من احتمال الأمراض قلبية. يمكن تأكيد ذلك من خلال انزياح ضربات القمة و ارتفاع JVP، والنفخات القلبية (على الرغم من أن هذه العلامات يمكن أن تحدث في المرض الرئوي الشديد ناقص التأكسج مع احتباس السوائل). قد تظهر الأشعة السينية للصدر تضخم في القلب وقد يوفر تخطيط القلب الكهربائي ومخطط صدى القلب دليل على مرض البطين الأيسر. قد يساعد قياس غازات الدم الشرياني، لأنه في حالة عدم وجود تحويلة داخل القلب أو وذمة رئوية، يكون PaO_2 في أمراض القلب طبيعي ويكون $PaCO_2$ منخفض أو طبيعي.

هل عانيت من مشاكل في التنفس في الطفولة أو في المدرسة؟

عند وجودها، فإن وجود قصة وزيز في مرحلة الطفولة يزيد من احتمالية الإصابة بالربو، على الرغم من أن هذه القصة قد تكون غائبة في الإصابة بالربو المتأخر. إن قصة وجود أرجية تأتبية تزيد من احتمالية الإصابة بالربو أيضاً .

هل لديك أعراض أخرى مع ضيق التنفس؟

المذل الإصبعي أو حول الفم والشعور بأنني لا أستطيع التنفس بعمق كافٍ هي سمات نموذجية لفرط التنفس نفسي المنشأ، ولكن لا يمكن تشخيص هذه الحالة حتى تستبعد الاستقصاءات الأسباب المحتملة الأخرى. تشمل الأعراض الإضافية الدوار، عدم الراحة في وسط الصدر أو حتى التشنج الرسغي القدمي بسبب القلاء التنفسي الحاد. قد تؤدي هذه الأعراض المقلقة إلى زيادة القلق وتفاقم فرط التنفس. نادراً ما يؤدي ضيق التنفس نفسي المنشأ إلى اضطراب النوم، غالباً ما يحدث أثناء الراحة، قد يكون السبب في المواقف العصيبة، وقد يتم تخفيفه عن طريق ممارسة الرياضة. يمكن استخدام استبيان Nijmegen لتسجيل بعض الأعراض النمطية لفرط التنفس (الإطار 17.7). تظهر غازات الدم الشرياني PO_2 طبيعي مع $PaCO_2$ منخفض، وقلاء تنفسي.

يجب أن يثير ألم الصدر الجنبي لدى مريض يعاني من ضيق التنفس المزمن، خاصة إذا حدث في أكثر من موقع واحد بمرور الوقت، الاشتباه في الإصابة بمرض انصمامي خثاري. قد يظهر الانصمام الخثاري أحياناً على أنه ضيق تنفس مزمن مع عدم وجود سمات محددة أخرى؛ يجب دائماً أخذه بعين الاعتبار قبل تشخيص فرط التنفس النفسي المنشأ. يعتبر الصداع الصباحي من الأعراض المهمة لدى المرضى الذين يعانون من ضيق التنفس، حيث أنه قد يشير إلى بداية احتباس ثاني أكسيد الكربون وقصور الجهاز التنفسي. هذا الأمر مهم بشكل خاص عند المرضى الذين يعانون من أمراض الجهاز

العضلي الهيكلي التي تضعف وظيفة الجهاز التنفسي (مثل الجنف الحدابي أو الحثل العضلي).

17.7 العوامل التي تشير إلى فرط التنفس نفسي المنشأ.

- "عدم القدرة على التنفس بعمق
- التنهد المتكرر/ عدم انتظام التهوية أثناء الراحة
- قصر مدة حبس النفس في حالة عدم وجود مرض تنفسي حاد
- صعوبة في أداء و/ أو عدم اتساق مقاييس التنفس
- درجة عالية (أكثر من 26) في استبيان Nijmegen
- تحفيز الأعراض أثناء فرط التنفس تحت الحد الأقصى
- ثاني أكسيد الكربون المتبقي في نهاية الزفير > 4.5%
- مذل إصبعي و/ أو حول الفم

ضيق التنفس الحاد (Acute severe breathlessness):

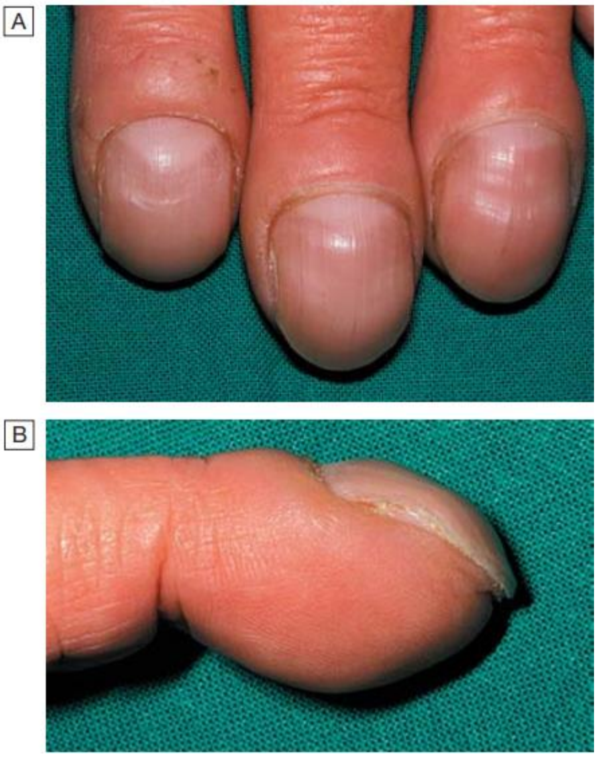
يعتبر واحد من أكثر الحالات الاسعافية الطبية شيوعاً وخطورة. على الرغم من أن الأسباب التنفسية شائعة، إلا أنها يمكن أن يَنتج عن الأمراض القلبية و الاستقلابية و التسمم المسبب للحماض، أو لأسباب نفسية المنشأ.

الألم الصدري (Chest pain):

يمكن أن ينتج الألم الصدري عن الاضطرابات القلبية أو التنفسية أو المريئية أو العضلية الهيكلية..

تعجر الأصابع (Finger clubbing):

يصف تعجر الأصابع تورم غير مؤلم في الأنسجة الرخوة للسلاميات الانتهائية، مما يؤدي إلى زيادة التحدب الطولي والجانبي للظفر (الشكل 17.10). تؤدي الإزاحة العلوية لحافة الظفر القريبة إلى تجاوز القطر الأمامي الخلفي للإصبع نظيرَة للمفصل بين السلاميات البعيد عند تلك النقطة ، كما أنه يزيل الزاوية تحت الظفر الطبيعية بين الجزء القريب من الظفر والجلد المجاور. يصيب التعجر عادة الأصابع بشكل متناظر وغالباً ما يشمل أصابع القدم أيضاً، ولكن يمكن أن يكون أحادي الجانب إذا كان ناتج عن حالة وعائية قريبة، على سبيل المثال التحويلات الشريانية الوريدية لغسيل الكلى. في بعض الأحيان يكون خلقي، ولكن عند أكثر من 90% من المرضى يشير إلى اضطراب مستبطن خطير. الأسباب الكامنة الأكثر شيوعاً هي أمراض الرئة القيحية أو الخبيثة، ولكنه قد ينتج عن مجموعة متنوعة من الحالات الأخرى (الإطار 17.8). قد يزوال التعجر في حال زوال الحالة الأساسي، على سبيل المثال بعد زرع الرئة للتليف الكيسي.



الشكل 17.10 تعجر الأصابع. **A**، منظر أمامي. **B**، منظر جانبي

نفث الدم (Haemoptysis):

يُعد نفث الدم، بغض النظر عن الكمية، من الأعراض المزعجة والمرضى دائماً ما يطلبون المشورة الطبية. يجب توخي الحذر لإثبات أنه نفث الدم الحقيقي وليس إقياء مدمى، أو نزف من اللثة أو الأنف. يجب دائماً افتراض أن لنفث الدم سبب خطير حتى يتم استبعاد ذلك (الإطار 17.9).

17.8 التشخيص التفريقي لتعجر الأصابع.

الخِلقي أو العائلي (5- 10%)

المكتسب

الصدرية (~ 80%)

- الحالات القيحية المزمنة:
  - السل الرئوي
  - توسع القصبات
  - خراج الرئة
  - الدبيلة
  - التليف الكيسي
- **الأورام:**
  - سرطان الرئة
  - ورم الظهارة المتوسطة
  - الورم الليفي
- التليف الرئوي

القلبية الوعائية

- أمراض القلب الخلقية المزرقة
- التهاب الشغاف الإنتاني
- التحويلات الشريانية الوريدية وأمهات الدم

المعوية المعدية

- التشمع
- الداء المعوي الالتهابي
- الداء الزلاقي

أخرى

التسمم الدرقي (تثخن النهايات الدرقي)

الاعتلال العظمي المفصلي الضخامي الأولي

تبقى العديد من نوبات نفث الدم غير مفسرة، حتى بعد إجراء استقصاء كامل، ومن المحتمل أن تكون ناجمة عن إنتان بسيط في القصبات. إنَّ وجود قصة نفث دم صغير متكرر، أو خيوط دموية في القشع، يوحي بشدة بسرطان الرئة. تشير الحمى و التعرق الليلي وفقدان الوزن إلى الإصابة بالسل. غالباً ما تسبب ذات الرئة بالمكورات الرئوية بلغماً بلون الصدأ، ولكنها يمكن أن تسبب نفث دم صريح، كما هو الحال مع جميع الإنتانات الرئوية القيحية، بما في ذلك خراج الرئة. يمكن أن يتسبب توسع القصبات والورم الفطري داخل التكهف في حدوث نزف قصبي كارثي، وقد يكون لهؤلاء المرضى قصة سابقة للسل أو لذات الرئة في مرحلة مبكرة من حياتهم . أخيراً، يعدُّ الانصمام الخثاري الرئوي سبباً شائعاً لنفث الدم ويجب دائماً أخذه بعين الاعتبار .

17.9 أسباب نفث الدم.

مرض قصبي:

- السرطان *
- توسع القصبات *
- التهاب القصبات الحاد *
- الورم الغدي القصبي
- الجسم الغريب

مرض برانشيمي:

- السل*
- ذات الرئة القيحية
- الطفيليات (مثل المرض العداري و المثقوبات)
- خراج الرئة
- الرض
- داء الشعيات
- الورم الفطري

مرض وعائي رئوي:

- احتشاء رئوي *
- متلازمة Goodpasture
- التهاب الشرايين العديد العقدي
- الداء الهيموسيدريني الرئوي مجهول السبب

مرض قلبي وعائي:

- قصور البطين الأيسر الحاد
- التضيق التاجي
- أم الدم الأبهرية

اضطرابات دموية:

- اللوكيميا
- الناعور
- مضادات التخثر

* الأسباب الأكثر شيوعاً.

قد يكشف الفحص السريري عن أدلة إضافية. يشير تعجر الأصابع إلى سرطان الرئة أو توسع القصبات؛ يجب أيضاً البحث عن علامات أخرى للأورام الخبيثة، مثل الدنف و

تضخم الكبد، وتضخم العقد اللمفية. تحدث الحمى و الاحتكاك الجنبي، وعلامات التكثف في ذات الرئة أو احتشاء الرئة. تعاني أقلية من مرضى الاحتشاء الرئوي أيضاً من تورم أو ألم أحادي الجانب في الساق يشير إلى خثار وريدي عميق. يشير الطفح و البيلة الدموية، والاحتشاءات الإصبعية إلى مرض جهازي مستبطن، مثل التهاب الأوعية، والذي قد يترافق مع نفث الدم.

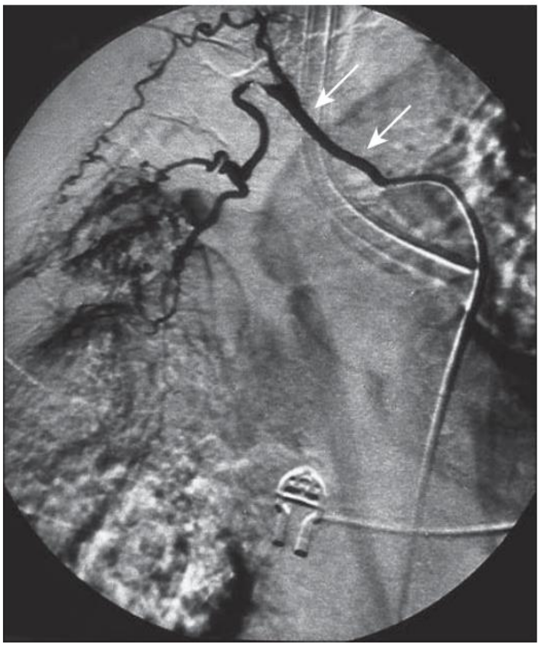
التدبير:

في حالة نفث الدم الحاد الشديد، يجب وضع المريض بشكل وضع مستقيم (أو على جانب النزف، إذا كان معروفاً)، مع إعطاء الأكسجين عالي الجريان وإنعاشه حسب الحاجة. يعد تنظير القصبات في المرحلة الحادة أمر صعب حيثُ يظهر الدم فقط في جميع أنحاء الشجرة القصبية. قد يساعد تسريب حمض tranexamic المضاد الانحلال الفيبرين أو طلائع الفاسوبريسين (terlipressin) في الحد من النزف، ولكن الأدلة على الفعالية محدودة. إذا أظهر التصوير الشعاعي سبب مركزي واضح، فقد يسمح تنظير القصبات الصلب تحت التخدير العام بالتداخل لوقف النزف؛ ومع ذلك، لا يمكن إظهار المصدر في كثير من الأحيان. قد يسمح التنبيب باستخدام الأنبوب الرغامي المزدوج بتهوية الرئة غير المصابة لتحقيق الاستقرار في حالة المريض.

يمكن أن يكون التصوير الشرياني القصبي والتصميم (الشكل 17.11)، أو حتى الجراحة الطارئة، منقذاً للحياة في الحالات الشديدة. على أية حال، في الغالبية العظمى من الحالات، فإن نفث الدم بحد ذاته لا يهدد الحياة ويمكن اتباع تسلسل منطقي

للاستقصاءات:

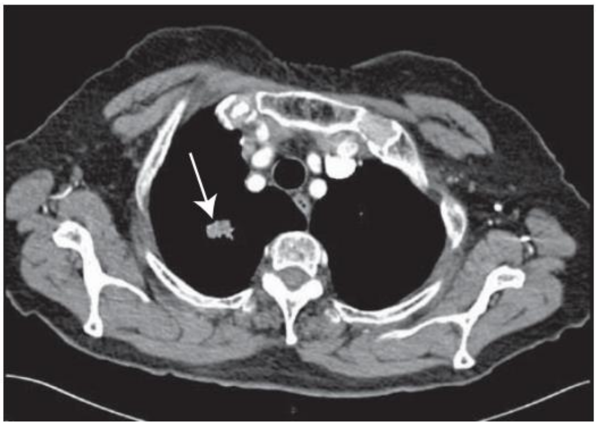
- تصوير الصدر بالأشعة السينية، والذي قد يوفر دليل على وجود آفة موضعية، بما في ذلك الورم (خبيث أو حميدة) أو الالتهاب الرئوي أو الورم الفطري أو السل
- تعداد الدم الكامل (FBC) ومسح التخثر.
- تنظير القصبات بعد استقرار النزف الحاد، والذي قد يكشف عن سرطان الرئة المركزي (غير مرئي على تصوير الصدر بالأشعة السينية) ويسمح بأخذ خزعة للتشريح المرضي.
- CTPA، الذي قد يُظهر المرض الانصمامي الخثاري الرئوي الكامن أو الأسباب البديلة التي لم تظهر على الأشعة السينية للصدر (مثل التشوه الشرياني الوريدي الرئوي أو الأورام الصغيرة أو المخفية). في الحالات التي لا يمكن فيها افتراض وجود آفة حميدة بشكل موثوق، يعتمد التقييم الإضافي على كل من مظهر العقدة والسياق السريري. قد تكون هذه التقييمات مدعومة باستخدام نماذج التنبؤ الحاسوبية (الإطار 17.11).



الشكل 17.11 التصوير الوعائي الشرياني القصبي. تم تمرير قثطرة التصوير الوعائي عبر الشريان الفخذي والأبهري إلى الشريان القصبي الأيمن المتوسع بشكل غير طبيعي (الأسهم). تظهر المادة الظليلة وهي تجري باتجاه الرئة. كان هذا المريض يعاني من توسع القصبات التالي للسل مع نفث دم هائل الحجم. تم إجراء تصميم للشريان القصبي بنجاح.

العقدة الرئوية العَرَضية (The ‘incidental’ pulmonary nodule):

يمكن تعريف العقدة الرئوية على أنها بنية دائرية مُحددة بشكل جيد أو ضعيف، تظهر في التصوير على أنها عتامة بؤرية يقل قطرها عن 3 سم وتحيط بها رئة مهوّاة.



الشكل 17.12 التصوير المقطعي المحوسب للصدر يظهر عقدة رئوية مفردة متوضّعة في الفص العلوي الأيمن (السهم).

17.10 أسباب العقيدات الرئوية.

أسباب شائعة
• سرطان الرئة • نقائل مفردة • ذات رئة موضعة • خراج الرئة • الورم السلي • الاحتشاء الرئوي
أسباب غير شائعة
• ورم حميد • اللمفوما • تشوه شرياني وريدي • كيسة عدارية • كيسة قصبية المنشأ • عقيدات روماتيزمية • ورم حبيبي مع التهاب الأوعية (الورم الحبيبي لواغنر) • التشظي الرئوي • الورم الدموي الرئوي • الورم الكاذب – تجمع السوائل في الشق • ورم الرشاشيات (عادة محاط بهلال هوائي) • المستخفيات • العقيدة الرشاشية

ترافق الاستخدام المتزايد لـ CT متعدد الكواشف الحلزونية (**الشكل 17.12**) مع انتشار رصد العقيدات الرئوية العرضية. يجب عدم إهمال العقيدات على أنها "عرضية"، حتى يتم استبعاد الحالة الإنتانية أو الخبيثة المهمة والقابلة للعلاج في مراحلها الأولى أو إثبات استقرار العقيدة على مدى عامين على الأقل. قائمة الأسباب المحتملة للعقيدات الرئوية واسعة النطاق وأكثرها حميدة (**الإطار 17.10**). تشمل السمات الموجودة في CT المتوافقة مع الآفة الحميدة القطر > 5 ملم أو الحجم > 80 مم^3؛ التكلس المنتشر أو المركزي أو الصفائحي، أو بشكل الفشار؛ أو وجود الدهون العيانية. بالإضافة إلى ذلك، لا تتطلب العقد اللمفاوية حول الشق والعقيدات تحت الجنب ذات الشكل العدسي أو المثلثي أي استقصاءات أخرى.

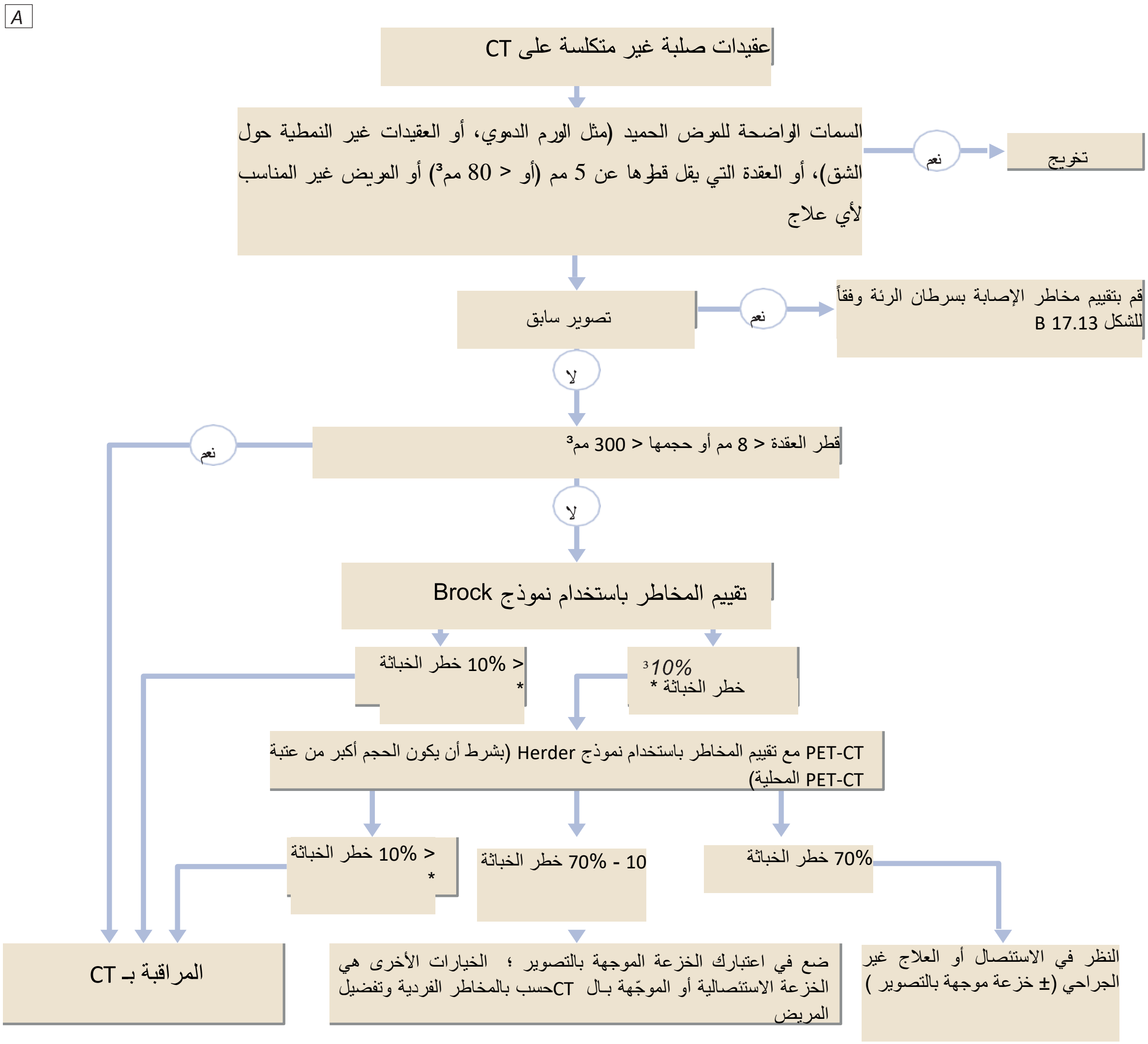
يمكن النظر في مجموعة متنوعة من الأساليب التشخيصية، بما في ذلك تنظير القصبات و الخزعة بالإبرة عن طريق الجلد وPET و الفحص بـCT أو حتى الاستئصال الجراحي للآفة. باستثناء الإنتان الرئوي (مثل السل)، يكون العائد من الغسيل الأعمى منخفض، على الرغم من أنه قد يتحسن مع اعتماد التقدم في التصوير داخل القصبات. إذا كانت العقدة موجودة في مكان مناسب وذات حجم كاف، فيمكن استخدام الخزعة بالإبرة عن طريق الجلد تحت توجيه الأمواج فوق الصوتية أو CT. يبلغ خطر الإصابة باسترواح الصدر حوالي 15% ويتطلب حوالي 7% من حالات الاسترواح تصريفاً بين الأضلاع. لذلك، يجب التفكير به فقط عند الأفراد الذين لديهم FEV_1 أكثر من 35%. من المضاعفات النادرة حدوث نزف في الرئة أو جوف الجنب أو الصمة الهوائية، وازدراع الورم.

عندما يبقى الشك السريري مرتفعاً على الرغم من الخزعة الحميدة أو غير المحددة أو عندما تعتبر العقدة ذات مخاطر عالية بما يكفي للإصابة بالأورام الخبيثة بحيث تستحق المتابعة مباشرة إلى الجراحة، فقد يكون الاستئصال الجراحي هو أفضل تدبير، حيث تبقى الجراحة هي أفضل فرصة لعلاج سرطان الرئة. من المهم مناقشة المنطق الكامن وراء هذا النهج مع المريض وشرح عواقب استئصال الآفة الحميدة.

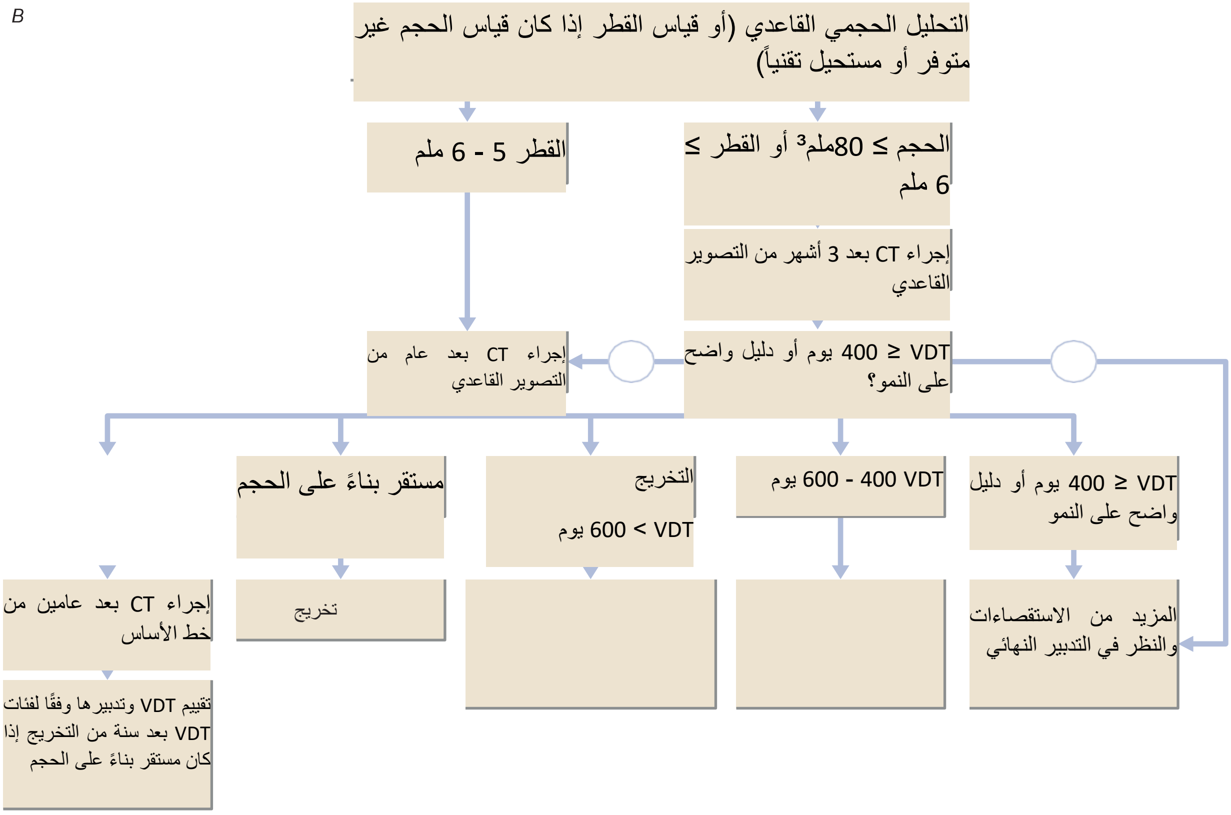
17.11 السمات السريرية والشعاعية التي تميز العقيدات الحميدة من الخبيثة *

السمة	خطر الخباثة	السمة	خطر الخباثة
خصائص العقيدات		**خصائص المرضى:**	
الحجم	تقريباً جميعها > 3 سم ولكن أقل من 1% بحجم > 4 مم تكون خبيثة	**العمر**	يزداد مع تقدم العمر وهو غير شائع تحت سن 40 عام
الحافة	عدة ما تكون ناعمة في الآفات الحميدة تشير الحافة المشوكة إلى وجود ورم خبيث التكلس أو الدهون يقترح التوضُّع الصفائحي أو المركزي للتكلس وجود ورم حبيبي يشير نمط "الفشار" إلى الورم العابي قد تشير الدهون إلى ورم عابي أو ورم حبيبي شحمي	**قصة التدخين**	يزداد بما يتناسب مع مدة وكمية التدخين
الموقع	70% من سرطانات الرئة تحدث في الفصوص العلوية الآفات الحميدة موزعة بالتساوي في جميع أنحاء الفصوص العلوية والسفلية	**أخرى**	يزداد حسب قصة الإصابة بسرطان الرئة لدى الأقارب من الدرجة الأولى والتعرض للأسبستوس و السيليكا و اليورانيوم والرادون

* من غير المحتمل أن تُعبِّر عتامة الرئة الخطية أو الشبيهة بالصفائح عن الأورام ولا تتطلب متابعة. قد تكون بعض العتامات العقدية نموذجية للتندب. وبالتالي، لا مُبرر للمتابعة.


A
عقيدات صلبة غير متكلسة على CT
السمات الواضحة للمرض الحميد (مثل الورم الدموي، أو العقيدات غير النمطية حول الشق)، أو العقدة التي يقل قطرها عن 5 مم (أو < 80 مم^3) أو المريض غير المناسب لأي علاج
نعم
تخريج
تصوير سابق
نعم
قم بتقييم مخاطر الإصابة بسرطان الرئة وفقاً للشكل B 17.13
لا
قطر العقدة < 8 مم أو حجمها < 300 مم^3
نعم
لا
تقييم المخاطر باستخدام نموذج Brock
> 10% خطر الخباثة *
^{3}10% خطر الخباثة *
PET-CT مع تقييم المخاطر باستخدام نموذج Herder (بشرط أن يكون الحجم أكبر من عتبة PET-CT المحلية)
> 10% خطر الخباثة *
10 - 70% خطر الخباثة
70% خطر الخباثة
المراقبة بـ CT
ضع في اعتبارك الخزعة الموجهة بالتصوير ؛ الخيارات الأخرى هي الخزعة الاستئصالية أو الموجّهة بالـ CTحسب بالمخاطر الفردية وتفضيل المريض
النظر في الاستئصال أو العلاج غير الجراحي (± خزعة موجهة بالتصوير)

الشكل 17.13 توصيات بشأن تقييم العقيدات الرئوية الصلبة. A، المُقاربة الأولية للعقيدات الرئوية الصلبة. نموذج Brock عبارة عن آلة حاسبة عبر الإنترنت يمكن تحميلها أيضاً كتطبيق (https://brocku.ca/lung-cancer-risk-calculator). يدمج النموذج بيانات عن العمر و الجنس و القصة العائلية للسرطان وجود النفاخ و حجم العقيدات و نوع العقيدات و موضع العقيدات وعدد العقيدات ويحسب احتمال أن تصبح العقيدات خبيثة في غضون 2 إلى 4 سنوات من المتابعة. Herder هو نموذج مشابه. * ضع في اعتبارك التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET-CT) للعقيدات الأكبر حجماً عند المرضى الصغار ذوي المخاطر المنخفضة من خلال مشعر بروك، حيث تم تطوير هذا المشعر في مجموعة فحص (50– 75 عام) وبالتالي لم يتم إثبات الأداء عند المرضى الأصغر سناً.


B
التحليل الحجمي القاعدي (أو قياس القطر إذا كان قياس الحجم غير متوفر أو مستحيل تقنياً)
القطر 5 - 6 ملم
الحجم ≤ 80ملم³ أو القطر ≤ 6 ملم
إجراء CT بعد 3 أشهر من التصوير القاعدي
إجراء CT بعد عام من التصوير القاعدي
VDT ≥ 400 يوم أو دليل واضح على النمو؟
مستقر بناءً على الحجم
التخريج VDT < 600 يوم
VDT 400 - 600 يوم
VDT ≥ 400 يوم أو دليل واضح على النمو
إجراء CT بعد عامين من خط الأساس
تخريج
المزيد من الاستقصاءات والنظر في التدبير النهائي
تقييم VDT وتدبيرها وفقًا لفئات VDT بعد سنة من التخريج إذا كان مستقر بناءً على الحجم

الشكل 17.13 B ، خوارزمية مراقبة العقيدات الرئوية الصلبة (VDT = زمن مضاعفة الحجم).

يوفر مسح PET معلومات مفيدة حول العقيدات التي لا يقل قطرها عن 1 سم. يشير وجود النشاط الاستقلابي المرتفع إلى وجود ورم خبيث، بينما تتوافق العقدة غير النشطة مع مرض حميد. على أية حال، فإن SUV العالية هي علامة على استقلاب الغلوكوز، وليس الورم الخبيث، و تقنية PET لها قيود كبيرة في المناطق ذات المعدلات العالية المتوطنة للأمراض المعدية أو الحبيبية. قد تحدث نتائج سلبية كاذبة في الأورام العصبية الصماوية والسرطانة الغدية الحرشفية قليلة التوغل. يمكن تحسين الكشف عن الأورام العصبية الصماوية باستخدام Ga-Dotatoc بدلاً من FDG. إذا كانت العقدة صغيرة ولا يمكن الوصول إليها، فيمكن استخدام CT. سيكشف CT المتكرر بعد 3 أشهر بشكل موثوق النمو في العقيدات الكبيرة وقد يُظهر أيضاً الشفاء. قد يتم ترتيب المزيد من عمليات المسح، اعتماداً على السياق السريري **(الشكل 17.13)**.

يجب توخي الحذر بشكل خاص مع العقيدات تحت الصلبة، خاصةً إذا بيَّنَ التصوير الإضافيُّ يوضح تطوراً لمكون صلب جديد، حيث قد يمثل هذا شكل قبل خبيث أو غازي مبكر من السرطانة الغدية. في الحالات التي يكون فيها احتمال الإصابة بالسرطان منخفضاً، يجب مراعاة المخاطر المحتملة لإجراء مزيد من الاستقصاءات. غالباً ما تكتشف عمليات المسح اللاحقة المزيد من العقيدات، مما يزيد من خطر النتائج الإيجابية الكاذبة ويؤدي إلى قلق المريض غير الضروري أثناء تعريض الفرد لزيادة الإشعاع.

الانصباب الجنبي (Pleural effusion):

يسمى تراكم السائل المصلي داخل الحيز الجنبي الانصباب الجنبي. يُطلق على تراكم القيح الصريح اسم الدبيلة و على تجمع الدم اسم تدمي الصدر، وعلى تجمّع الكيلوس اسم الانصباب الكيلوسي chylothorax. بشكل عام، يتراكم السائل الجنبي نتيجة لزيادة الضغط الهيدروستاتيكي أو انخفاض الضغط التناضحي (الانصباب "الرشحي "، كما يظهر في

القصور القلبي أو الكبدي أو الكلوي)، أو من زيادة ضغط الأوعية الدموية الدقيقة بسبب مرض غشاء الجنب أو إصابة في الرئة المجاورة (الانصباب النضحي). يتم معرفة أسباب غالبية حالات الانصباب الجنبي (الإطاران 17.12 و 17.13) من خلال القصة الشاملة و الفحص السريري، والاستقصاءات ذات الصلة.

التقييم السريري (Clinical assessment):

غالباً ما تسبق الأعراض (الألم عند الشهيق والسعال) وعلامات التهاب الجنب (الاحتكاك الجنبي) تطور الانصباب، خاصة عند المرضى الذين يعانون من ذات الرئة الكامنة، الاحتشاء الرئوي، أو مرض النسيج الضام. عندما يكون ضيق التنفس هو العَرَض الوحيد، فإن البداية قد تكون مخاتلة، اعتماداً على حجم ومعدل التراكم.

الاستقصاءات (Investigations):

الاستقصاءات الشعاعية (Radiological investigations):

المظهر الكلاسيكي للسائل الجنبي على فيلم الصدر PA بوضعية الوقوف هو ظل منحني في قاعدة الرئة، يجعل الزاوية الضلعية الحجابية كليلة ثم يصعد نحو الإبط. يبدو أن السائل يتتبع جدار الصدر الجانبي. في الواقع، يحيط السائل بالرئة بأكملها عند هذا المستوى ولكنه يبدي ظل شعاعي فقط حيث تمر حزمة الأشعة السينية بشكل عرضي عبر السائل مقابل جدار الصدر الجانبي. مطلوب تجمع حوالي 200 مل من السوائل لكي يتم اكتشافها على الصورة الشعاعية للصدر. يمكن أن يتسبب التندب أو الالتصاقات السابقة في الحيز الجنبي في حدوث انصباب موضعي. السائل الجنبي المتوضع أسفل الفص السفلي ("الانصباب تحت الرئوي") يحاكي ارتفاع نصفي الحجاب الحاجز. السائل الجنبي المتوضع داخل الشق المائل قد ينتج عنه عتامة مدورة يمكن الخلط بينها وبين الورم. الموجات فوق الصوتية أكثر دقة من الأشعة السينية لتحديد وجود السائل. تتوافق المساحة الواضحة ناقصة الصدى مع الانصباب الرشحي transudate ووجود كثافات متحركة عائمة يشير إلى وجود النضحة. يشير وجود التحجُّب على الأرجح إلى تطور الدبيلة أو شفاء تدمي الصدر. يستطب CT عند الاشتباه في وجود مرض خبيث.

بزل وخزعة الجنب (Pleural aspiration and biopsy):

في بعض الحالات (مثل قصور البطين الأيسر)، ليس من الضروري أخذ عينة من السوائل ما لم تكن هناك سمات غير نمطية؛ يجب إعطاء العلاج المناسب وإعادة تقييم الانصباب. على أية حال، في معظم الظروف الأخرى، يلزم أخذ العينات التشخيصية. يوفر البزل البسيط معلومات عن لون وملمس السائل وقد تشير هذه وحدها على الفور إلى وجود دبيلة أو chylothorax. يتوافق وجود الدم مع احتشاء رئوي أو ورم خبيث ولكنه قد ينتج عن الانثقاب الرضي.

17.12 أسباب الانصباب الجنبي.

أسباب شائعة

- ذات الرئة ("الانصباب المجاور للالتهاب ")
- السل
- الاحتشاء الرئوي *
- مرض خبيث
- قصور القلب *
- اضطرابات تحت الحجاب الحاجز (خراج تحت الحجاب ، التهاب البنكرياس وما إلى ذلك)

أسباب غير شائعة

- نقص بروتينات الدم * (المتلازمة الكلوية، قصور الكبد، سوء التغذية)
- أمراض النسيج الضام * (خاصة الذئبة الحمامية الجهازية والتهاب المفاصل الروماتوئيدي)
- متلازمة ما بعد احتشاء العضلة القلبية
- الحمى الروماتيزمية الحادة
- متلازمة ميغ (ورم المبيض بالإضافة إلى الانصباب الجنبي)
- الوذمة المخاطية *
- اليوريميا *
- الانصباب الجنبي الحميد المرتبط بالأسبستوس

* قد تسبب انصباب ثنائي الجانب.

17.13 الانصباب الجنبي: الأسباب والسمات الرئيسية.

السبب	مظهر السائل	نوع السائل	الخلايا السائدة في السائل	سمات تشخيصية أخرى
السل	مصلي، عادة كهرماني اللون	نضحي	الخلايا اللمفاوية (أحياناً متعددة الأشكال)	اختبار التوبركولين الإيجابي عزل المتفطرة السلية من السائل الجنبي (20%) خزعة الجنب الإيجابية (80%) ارتفاع adenosine deaminase
المرض الخبيث	مصلي، غالباً ما يكون مدمّى	نضحي	الخلايا المصلية والخلايا اللمفاوية مع كتل من الخلايا الخبيثة غالباً .	خزعة الجنب الإيجابية (40%) دليل على وجود ورم خبيث في مكان آخر
قصور القلب	مصلي، قشي اللون	رشحي	قلة من الخلايا المصلية	علامات أخرى لقصور القلب الاستجابة لمدرات البول
الاحتشاء الرئوي	مصلي أو مدمّى	نضحي (نادراً رشحي)	خلايا الدم الحمراء الحمضات	دليل على وجود احتشاء رئوي المصدر الواضح للصمات العوامل المؤهبة للتخثر الوريدي
المرض الروماتوئيدي	مصلي، عكر إذا كان مزمناً	نضحي	الخلايا اللمفاوية (أحياناً متعددة الأشكال)	التهاب المفاصل الروماتوئيدي: العامل الروماتوئيدي والأضداد الببتيدية المضادة للسيترولين الحلقي (المضادة لـ CCP) الكوليسترول في الانصباب المزمن؛ انخفاض شديد للغلوكوز في سائل الجنب
الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)	مصلي	نضحي	الخلايا اللمفاوية والخلايا المصلية	علامات أخرى لـ SLE إيجابية العامل المضاد للنواة أو مضاد DNA
التهاب البنكرياس الحاد	مصلي أو مدمّى	نضحي	لا يوجد خلايا سائدة	الأميلاز في سائل الجنب أعلى منه في المصل
انسداد القناة الصدرية	حليبي	كيلوسي	لا يوجد	الكيلوميكرونات

17.14 معايير التمييز بين سائل الجنب الرشحي والنضحي.

من المحتمل وجود السائل النضحي إذا تم استيفاء واحد أو أكثر من المعايير التالية:

- نسبة بروتين سائل الجنب : بروتين المصل > 0.5
- نسبة LDH سائل الجنب: LDH الدم > 0.6
- LDH سائل الجنب > ثلثي الحد الأعلى لـ LDH المصل الطبيعي

(LDH)= نازعة هيدروجين اللاكتات

قد يكون البزل العلاجي مطلوباً لتخفيف ضيق التنفس ولكن إزالة أكثر من 1.5 لتر في المرة الواحدة يرتبط بخطر ضئيل لحدوث الوذمة الرئوية بعودة الانتشار . لا ينبغي أبداً تصريف الانصباب بشكل تام قبل وضع التشخيص، حيث قد لا تجرى الخزعة حتى يتراكم المزيد من السوائل. إنّ علاج السبب الأساسي – مثل قصور القلب أو ذات الرئة أو الانصمام الرئوي، أو الخراج تحت الحجاب – غالباً ما يتبعه زوال الانصباب. يتم التعامل مع تدبير الانصباب الجنبي في سياق ذات الرئة و السل و الأورام الخبيثة أدناه.

الدبيلة (Empyema):

هي عبارة عن تجمع القيح في الحيز الجنبي، والذي قد يكون رقيق مثل السائل المصلي أو سميك لدرجة أنه من المستحيل ارتشافه، حتى من خلال إبرة واسعة اللمعة. مجهرياً، توجد العدلات بأعداد كبيرة. قد تشمل الدبيلة كامل الحيز الجنبي أو جزء منه فقط (الدبيلة "الموضعية" أو "المتكسية") وعادة ما

تكون أحادية الجانب. غالباً ما تكون ثانوية للإنتان في البنى المجاورة - عادةً الرئة - وغالباً ما تحدث نتيجة لذات الرئة الجرثومية والسل. أكثر من 40% من المرضى الذين يعانون من ذات الرئة المكتسبة في المجتمع يصابون بانصباب جنبي مرتبط (انصباب مجاور للرئة)، كما يصاب حوالي 15% منهم بإنتان ثانوي. الأسباب الأخرى هي تدمي الصدر بعد الرض أو الجراحة و تمزق المريء وتمزق خراج تحت الحجاب الحاجز عبر الحجاب الحاجز.

كلا السطحين الجنبيين مغطى بمفرزات التهابية سميكة. غالباً ما يكون القيح الموجود في جوف الجنب تحت ضغط كبير، وإذا لم يتم علاج الحالة بشكل كاف، فقد يتمزق القيح إلى القصبات، مما يسبب ناسور قصبي جنبي واسترواح الصدر القيحي، أو يخترق جدار الصدر مُشكلاً جيب أو خراج تحت الجلد.

التقييم السريري (Clinical assessment):

يجب الاشتباه في وجود دبيلة عند المرضى المصابين بعدوى رئوية إذا كان هناك ألم صدري جنبي شديد أو حمى مستمرة أو متكررة على الرغم من العلاج بالصادات الحيوية المناسبة. في حالات أخرى، قد تكون العدوى الأولية خفيفة جداً بحيث لا يتم التعرف عليها وتكون أول السمات السريرية النوعية ناتجة عن الدبيلة نفسها. بمجرد أن تتطور الدبيلة، تصبح السمات الجهازية بارزة (الإطار 17.15).

الاستقصاءات (Investigations):

قد لا يمكن تمييز مظاهر الصور الشعاعية للصدر عن الانصباب الجنبي، على الرغم من أن الالتصاقات الجنبية قد تحصر الدبيلة لتشكيل ظل على شكل حرف D مقابل جدار الصدر من الداخل (الشكل 17.14). عند وجود الهواء بالإضافة إلى القيح (استرواح الصدر القيحي)، يشير "مستوى السائل" الأفقي إلى سطح الهواء/ السائل. تُظهر الأمواج فوق الصوتية مكان السائل، مدى سماكة غشاء الجنب و ما إذا كان السائل في مجموعة واحدة أو عدة مجموعات، أو يحتوي على الفيبرين والحطام (الشكل 17.15). يوفر التصوير المقطعي المحوسب معلومات عن غشاء الجنب و برانشيم الرئة، وسلوكية القصبات الرئيسية.

يتم استخدام الأمواج فوق الصوتية أو CT لتحديد الموقع الأمثل للبزل، والذي يتم إجراؤه بشكل أفضل باستخدام إبرة واسعة اللمعة. إذا كان السائل سميك وقيحي عكر، عندها يتم تأكيد وجود الدبيلة. الميزات الأخرى التي تشير إلى وجود الدبيلة هي غلوكوز السائل أقل من 3.3 ميلي مول/ لتر (60 ملغ/ دل)، و مستوى نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH) الأكثر من 1000 وحدة دولية/ لتر، أو pH السائل أقل من 7.0 (H^+ > 100 نانومول/ لتر). على أية حال، يجب تجنب قياس pH إذا كان القيح سميك، لأنه يضر بآلات غازات الدم. غالباً ما يكون القيح عقيم عند الزرع إذا تم إعطاء الصادات الحيوية بالفعل. قد يكون التمييز بين المرض السلي وغير السلي صعباً وقد يتطلب خزعة من الجنب مع إجراء التشريح المرضي و الزرع و/ أو NAAT.

17.15 السمات السريرية للدبيلة.

السمات الجهازية

- الحمى، عادة ما تكون مرتفعة ومتقطعة
- العرواءات، التعرق، الدعث، وفقدان الوزن
- كثرة الكريات البيضاء متعددة الأشكال و CRP المرتفع

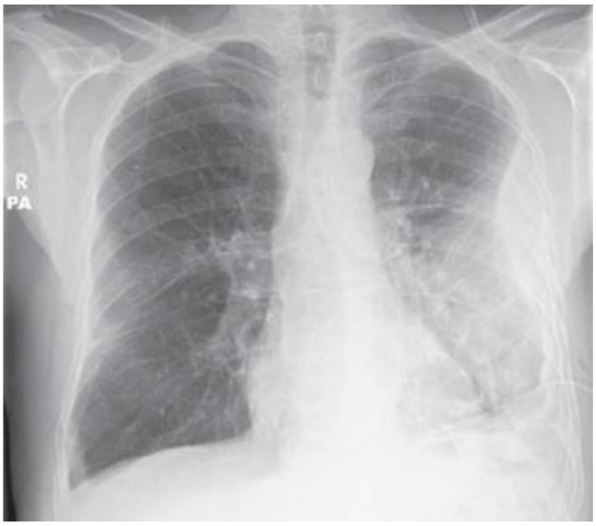
السمات الموضعية

- الألم الجنبي؛ ضيق التنفس؛ السعال والقشع، عادة بسبب أمراض الرئة الكامنة؛ قشع قيحي غزير إذا تمزقت الدبيلة إلى القصبات (الناسور القصبي الجنبي)
- العلامات السريرية للانصباب الجنبي

التدبير (Management):

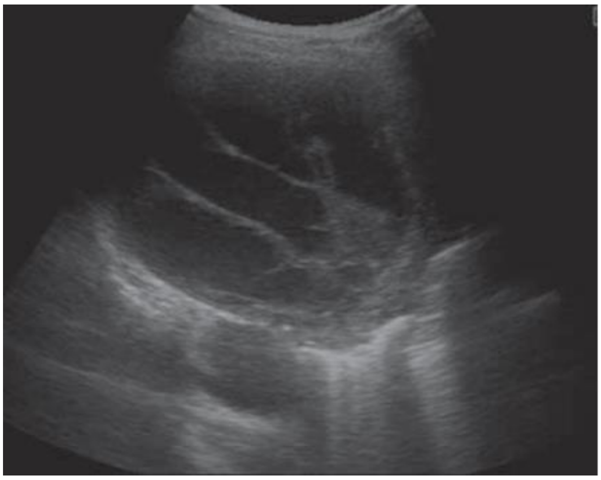
لن تشفى الدبيلة إلا إذا تم استئصال العدوى وتم التخلص من مساحة الدبيلة، مما يسمح بوضع الطبقات الحشوية والجدارية الجنبية. يمكن أن يحدث هذا فقط إذا تم تأمين إعادة توسع الرئة المضغوطة في مرحلة مبكرة عن طريق إزالة كل القيح من الحيز الجنبي. فعندما يكون القيح رقيق بدرجة كافية، يتم تحقيق ذلك بسهولة عن طريق إدخال أنبوب وربي واسع اللمعة

في الجزء السفلي من الدبيلة. إذا كشفت البزل الأولي عن وجود سائل عكر أو قيح صريح، أو إذا شوهدت تجمعات على الأمواج فوق الصوتية، يجب وضع الأنبوب على الضغط السلبي (–5 إلى –10 سم H_2O) وشطفه بانتظام باستخدام 20 مل من محلول ملحي عادي. إذا أمكن تحديد المتعضي المسبب للدبيلة، يجب إعطاء الصاد الحيوي المناسب لمدة 2–4 أسابيع. يجب استخدام العلاج التجريبي بالصادات الحيوية (على سبيل المثال، الأموكسيكلاف أو سيفوروكسيم عن طريق الوريد مع ميترونيدازول) إذا كان الكائن الحي غير معروف. أما العلاج الحال للفيبرين داخل الجنبة فلا يفيد.



الشكل 17.14 تظهر الأشعة السينية للصدر ظل على شكل "D" في المنطقة الوسطى اليسرى، بما يتفق مع الدبيلة. في هذه الحالة، تمَ إدخال مفجر صدري وربي ومع ذلك بقيَ التجمع الموضعي للقيح ظاهراً.

غالباً ما يمكن إجهاض الدبيلة إذا بدأت هذه الإجراءات مبكراً، ولكن إذا كان الأنبوب الوربي لا يوفر تصريفاً مناسباً – على سبيل المثال عندما يكون القيح سميك – يلزم التداخل الجراحي لتنظيف تجويف الدبيلة من القيح وفك أي التصاقات. قد تكون هناك حاجة أيضاً إلى "تقشير" الرئة الجراحي إذا كانت التسمك الإجمالي لغشاء الجنب الحشوي يمنع إعادة تمدد الرئة. الجراحة ضرورية أيضاً في حالة تطور الناسور القصبي الجنبي. على الرغم من توافر الصادات الحيوية الفعالة ضد ذات الرئة على نطاق واسع، إلا أن الدبيلة تبقى سبب هام للمراضة والوفيات.



الشكل 17.15 الأمواج فوق الصوتية للجنب تظهر التحجُب (تشكل الحُجُبْ) .

القصور التنفسي (Respiratory failure):

يستخدم مصطلح "القصور التنفسي" عندما يفشل تبادل الغازات الرئوية في الحفاظ على مستويات طبيعية للأكسجين الشرياني وثاني أكسيد الكربون. يتم تصنيفه إلى النوعين الأول والثاني من خلال عدم وجود أو وجود فرط ثنائي أكسيد الكربون ($PaCO_2$ المرتفع).

الفيزيولوجيا المرضية (Pathophysiology):

عندما يضعف المرض تهوية جزء من الرئة (على سبيل المثال في الربو أو ذات الرئة)، تؤدي تروية تلك المنطقة إلى نقص الأكسجين ودخول الدم المفعم بثاني أكسيد الكربون إلى الأوردة الرئوية. يمكن أن تؤدي زيادة التهوية في المناطق المجاورة من الرئة الطبيعية إلى زيادة طرح CO_2، وتصحيح CO_2 الشرياني إلى المستوى الطبيعي، ولكن لا يمكن زيادة امتصاص الأكسجين لأن الهيموغلوبين الذي يتدفق عبر هذه المناطق الطبيعية مشبع بالكامل بالفعل. وبالتالي، فإن اختلاط الدم من المناطق ذات التهوية السيئة والمنطقة الطبيعية يؤدي إلى نقص الأكسجة مع سواء ثنائي أكسيد الكربون بالدم، وهو ما يسمى "النوع الأول من القصور التنفسي". تشمل الأمراض المسببة لذلك جميع الأمراض التي تعيق التهوية موضعياً مع تجنب المناطق الأخرى (الإطار 17.16).

17.16 كيف نفسر شذوذات غازات الدم في القصور التنفسي.

	النوع 1		النوع 2	
	نقص الأكسجة (PaO_2 > 8.0 كيلو باسكال (60 ملم زئبقي)) $PaCO_2$ عادي أو منخفض (≥ 6 كيلو باسكال (45 ملم زئبقي))		نقص الأكسجة (PaO_2 > 8.0 كيلوباسكال (60 ملم زئبقي)) $PaCO_2$ مرتفع (< 6 كيلو باسكال (45 ملم زئبقي))	
	الحاد	**المزمن**	**الحاد**	**المزمن**
H^+	→	→	↑	↑ أو →
بيكربونات	→	→	→	↑
الأسباب	الربو الحاد الوذمة الرئوية ذات الرئة الانخماص الفصي استرواح الصدر الانصمام الرئوي ARDS	COPD التليف الرئوي التهاب الأوعية اللمفية السرطاني المنتشر الشنت الأيمن – الأيسر	الربو الحاد الشديد: التفاقم الحاد ل COPD انسداد مجرى الهواء العلوي الاعتلالات العصبية الحادة/ الشلل الأدوية المخدرة نقص التهوية السنخية الأولية إصابة الصدر السائب flial chest	COPD توقف التنفس أثناء النوم الجنف الحدابي الاعتلالات العضلية/ الحثل العضلي التهاب الفقار اللاصق

(ARDS= متلازمة الضائقة التنفسية الحادة؛ COPD= الداء الرئوي الساد المزمن)

يظهر نقص الأكسجة الشرياني مع فرط ثنائي أكسيد الكربون (فشل الجهاز التنفسي من النوع الثاني) في الحالات التي تسبب عدم تطابق التهوية – التروية المعمم والشديد، مما يجعل الرئة الطبيعية غير قادرة على تصحيح $PaCO_2$ ، أو أي مرض يقلل من التهوية الكلية. لا يشمل القصور من النمط الثاني أمراض الرئة فحسب، بل يشمل أيضاً الاضطرابات التي تؤثر على أي جزء من آلية التهوية العصبية العضلية (الإطار 17.16).

تدبير القصور التنفسي الحاد (Management of acute respiratory failure):

يعدُّ التشخيص والتدبير الفوري للسبب الأساسي أمراً بالغ الأهمية. في النوع الأول من القصور التنفسي، تعمل التراكيز العالية من الأكسجين (40- 60% بالقناع) على تخفيف نقص الأكسجة عن طريق زيادة PO_2 السنخية في وحدات الرئة سيئة التهوية. على أية حال، في بعض الأحيان (مثل ذات الرئة الحادة التي تؤثر على عدة فصوص)، قد تكون هناك حاجة إلى تهوية ميكانيكية لتخفيف نقص الأكسجة. المرضى الذين يحتاجون إلى تراكيز عالية من الأكسجين لأكثر من بضع ساعات يجب أن يتلقوا الأكسجين المرطب.

القصور التنفسي الحاد من النوع الثاني هو حالة طارئة تتطلب تداخل فوري. من المفيد التمييز بين المرضى الذين يعانون من زيادة نشاط التهوية (معدل التنفس السريع وتجنيد العضلات الإضافية) الذين لا يستطيعون إدخال الهواء بشكل كافٍ، وأولئك الذين يعانون من ضعف أو عدم كفاية الجهد التنفسي. في الحالة الأولى، خاصة في حالة وجود صرير شهيقي، يجب مراعاة انسداد مجرى الهواء العلوي الحاد نتيجة استنشاق جسم غريب أو انسداد الحنجرة (وذمة وعائية،

سرطان، أو شلل الحبل الصوتي)، وهنا فإنَّ مناورة Heimlich، و التنبيب الفوري، أو فغر الرغامى الطارئ قد تكون منقذة للحياة.

الأكثر شيوعاً، أن المشكلة تكمن في الرئتين، مع انسداد القصبات الشديد المعمم بسبب COPD أو الربو، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) الناشئة عن مجموعة متنوعة من الأذيات، أو أحياناً استرواح الصدر الموتر. في جميع هذه الحالات، يجب إعطاء أكسجين عالي التركيز (على سبيل المثال 60%)، ريثما يتم إجراء فحص سريع للجهاز التنفسي وقياس غازات الدم الشرياني. المرضى الذين يعانون من انحراف الرغامى بعيداً عن نصف الصدر الصامت والرنان من المحتمل أن يكون لديهم استرواح صدر موتر، ويجب سحب الهواء من تجويف الجنب وإدخال مفجر صدر في أسرع وقت ممكن. المرضى الذين يعانون من وزيز معمم و أصوات التنفس الخافتة ثنائي الجانب، أو قصة ربو أو COPD، يجب أن يعالجوا بالسالبوتامول ارذاذاً بجرعة 2.5 ملغ مع الدعم بالأكسجين، ويتكرر ذلك حتى يزول التشنج القصبي. إن عدم الاستجابة للعلاج الأولي و انخفاض مستوى الوعي، وتفاقم الحماض التنفسي ($H^+ > 50$ نانومول/ لتر ($pH < 7.3$)، $PaCO_2 > 6.6$ كيلو باسكال (50 ملم زئبقي)) على غازات الدم كلها استطبابات لوضع المريض على التهوية الداعمة.

تطور نسبة صغيرة من المرضى الذين يعانون من COPD المزمن الشديد مع القصور التنفسي من النوع الثاني تحمُّلاً غير طبيعي لارتفاع $PaCO_2$ حيثُ يبقى نقص الأكسجين هو الحافز عندهم للتنفس. و عند هؤلاء المرضى فقط، يجب استخدام تراكيز منخفضة من الأكسجين (24- 28%) بواسطة قناع Venturi) لتجنب تفاقم القصور التنفسي (انظر أدناه). في جميع الحالات، تعد المراقبة المنتظمة لغازات الدم الشرياني أمراً مهماً لتقييم الترقي.

قد يعاني المرضى الذين لديهم قصور تنفسي حاد من النوع الثاني والذين لديهم انخفاض في مستوى الوعي من التسمم بالمركنات و التخدر بثاني أكسيد الكربون، أو من الفشل الأولي في الدافع العصبي (على سبيل المثال، بعد نزف داخل المخ أو إصابة في الرأس). قد تكون القصة من أحد الشهود لا تقدر بثمن، ويكون معاكسة تأثير أدوية معينة (على سبيل المثال المضادات الأفيونية) ناجحاً في بعض الأحيان، ولكن لا ينبغي أن يؤخر التنبيب والتهوية الميكانيكية المدعومة في الحالات المناسبة.

القصور التنفسي المزمن و "الحاد على أرضية مزمنة" من النوع الثاني (Chronic and ‘acute on chronic’ type II respiratory failure):

السبب الأكثر شيوعاً للقصور التنفسي المزمن من النوع الثاني هو COPD الشديد. على الرغم من أن $PaCO_2$ قد يرتفع باستمرار، إلا أنه لا يوجد حماض دموي مستمر لأن الكلى تحتفظ بالبيكربونات، مما يؤدي إلى عودة pH في الشرايين إلى وضعها الطبيعي. يتم الحفاظ على هذا النمط "المعاوض"، والذي قد يحدث أيضاً في الأمراض العصبية العضلية المزمنة أو الجنف الحدابي، حتى ظهور مرض حاد آخر (الإطار 17.16)، مثل سورة COPD الاشتدادية التي تؤدي إلى حدوث نوبة من القصور التنفسي "الحاد على المزمن" مع حماض دموي وضيق تنفسي أولي يتبعه نعاس ثم غيبوبة في نهاية المطاف. لقد فقد هؤلاء المرضى حساسيتهم الكيميائية لارتفاع $PaCO_2$ ، وبالتالي قد يعتمدون بشكل متناقض على نقص الأكسجة ويكونون عرضة لخطر الإصابة بالتثبيط التنفسي إذا تم إعطاؤهم تراكيز عالية من الأكسجين، على سبيل المثال. أثناء النقل بالإسعاف أو في أقسام الطوارئ. علاوة على ذلك، على عكس الربو الحاد الشديد، قد لا يبدو بعض المرضى المصابين بقصور تنفسي "حاد على مزمن" من النوع الثاني بسبب مرض COPD مصابين بالتثبيط، على الرغم من وجود نقص تأكسج الدم الشديد و فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، والحماض الدموي. في حين أن العلامات الجسدية لاحتباس CO_2 (الهذيان، الرعاش الخافق، النبضان المتناوب وما إلى ذلك) يمكن أن تكون مفيدة إذا كانت موجودة، فقد لا تكون كذلك، لذا فإن قياس غازات الدم الشرياني إلزامي في تقييم الشدة الأولية والاستجابة للعلاج.

التدبير (Management):

تتمثل الأهداف الرئيسية للعلاج في حالة القصور التنفسي من النوع الثاني الحاد على المزمن في تحقيق مستوى آمن من PaO_2 (> 7.0 كيلو باسكال (52 ملم زئبقي)) دون زيادة $PaCO_2$ والحماض، مع تحديد ومعالجة الحالة المؤهبة. عند هؤلاء المرضى، ليس من الضروري تحقيق PaO_2 طبيعي؛ حتى الزيادة الطفيفة ستحسن بشكل كبير توصيل الأكسجين للأنسجة، نظراً لأن قيم PaO_2 الخاصة بها غالباً ما تكون في الجزء الحاد من منحنى تفكك الأكسجين (انظر **الشكل 10.9**)، يجب موازنة مخاطر تفاقم فرط ثنائي أكسيد الكربون والغيبوبة مع مخاطر نقص تأكسج الدم الشديد، والتي تشمل اضطرابات النظم المميتة وأذية الدماغ الناجمة عن نقص الأكسجين. العلاج الفوري موضح في **الإطار 17.17**. قد يستفيد المرضى الواعين والذين لديهم جريان تنفسي كاف من التهوية غير الغازية (NIV)، والتي ثبت أنها تقلل الحاجة إلى التنبيب وتقصر فترة الإقامة في المستشفى في حالات التفاقم الحماضي لـ COPD. يحتاج المرضى الذين يعانون من النعاس ولديهم جريان تنفسي منخفض إلى قرار عاجل بشأن التنبيب والتهوية، حيث من المحتمل أن يكون هذا هو العلاج الوحيد الفعال، على الرغم من أن الفطام عن جهاز التنفس الصناعي قد يكون صعب في حالة المرض الشديد. يمثل القرار تحدياً، وتشمل العوامل المهمة التي يجب مراعاتها : رغبات المريض والأسرة وجود حالة اسعافية يمكن علاجها و القدرة الوظيفية السابقة ونوعية الحياة. الأدوية المنشطة للجهاز التنفسي، مثل الدوكسابرام، تم استبدالها بالتنبيب والتهوية الميكانيكية عند المرضى الذين يعانون من التخدر بـ CO_2.

التهوية المنزلية للقصور التنفسي المزمن (Home ventilation for chronic respiratory failure):

يمتلك NIV قيمة كبيرة في العلاج طويل الأمد للقصور التنفسي بسبب تشوه العمود الفقري، الأمراض العصبية العضلية، ونقص التهوية السنخية المركزية. بعض المرضى الذين يعانون من أمراض الرئة المتقدمة، على سبيل المثال التليف الكيسي، يستفيدون أيضاً من NIV. في هذه الحالات، يمكن أن يتطور القصور التنفسي من النوع الثاني ببطء وبشكل

17.17 تقييم وتدبير القصور التنفسي من النوع الثاني "الحاد على المزمن".

التقييم الأولي

قد لا يبدو المريض بحالة شدّة، على الرغم من كونه مريض بشكل خطير.

- مستوى الوعي (الاستجابة للأوامر، القدرة على السعال)
- احتباس CO_2 (أطراف دافئة، نبضان متناوب، رعاش خافق)
- انسداد الطرق الهوائية (وزيز، تطاول الزفير، فرط النفاخ، السحب الوربي، شفاه مضمومة)
- القلب الرئوي (الوذمة المحيطية، ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي، تضخم الكبد، الحبن)
- الحالة الوظيفية ونوعية الحياة
- علامات العامل المؤهب (انظر **الإطار 17.15**)

الاستقصاءات

- غازات الدم الشرياني (شدة نقص تأكسج الدم، فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم، الحماض الدموي، البيكربونات)
- تصوير الصدر بالأشعة السينية

التدبير

- الحفاظ على مجرى الهواء
- معالجة العامل المؤهب النوعي
- العلاج الفيزيائي المتكرر ± الشفط البلعومي
- الإرذاذ بموسعات القصبات
- العلاج بالأكسجين المضبوط:

ابدأ بقناع فنتوري بنسبة 24%

الهدف هو الحصول على قيمة PaO_2 أكبر من 7 كيلو باسكال (52 ملم زئبقي) (PaO_2 < 5 (37 ملم زئبق) خطيرة)

- الصادات الحيوية إذا كان هناك دليل على وجود إنتان
- مدرات البول إذا كان هناك دليل على فرط حمل السوائل

الإنذار

- إذا استمر $PaCO_2$ في الارتفاع أو لا يمكن تحقيق PaO_2 الآمن بدون فرط ثنائي أكسيد الكربون الشديد وحماض الدم، فقد تكون هناك حاجة إلى دعم تهوية الميكانيكي

مخاتل. يعتبر الصداع الصباحي (بسبب ارتفاع مستوى $PaCO_2$) والتعب من الأعراض الشائعة، ولكن في كثير من الحالات، لا يتم الكشف عن التشخيص إلا من خلال دراسات النوم أو تحليل غازات الدم في الصباح. في المراحل الأولية، تكون التهوية غير كافية للاحتياجات الاستقلابية فقط أثناء النوم، عندما يكون هناك انخفاض فيزيولوجي في التنفس. ومع ذلك، بمرور الوقت، يصبح احتباس CO_2 مزمناً، مع وجود معاوضة كلوية للحماض. غالباً ما يكون العلاج بواسطة NIV المنزلي طوال الليل كافي لإعادة PCO_2 أثناء النهار إلى الوضع الطبيعي، وتخفيف التعب والصداع. في الأمراض المتقدمة (مثل الضمور العضلي أو التليف الكيسي)، قد تكون هناك حاجة أيضاً إلى NIV أثناء النهار.

زرع الرئة (Lung transplantation):

يعتبر زرع الرئة علاجاً راسخاً للمرضى الذين تم اختيارهم بعناية والذين يعانون من أمراض الرئة المتقدمة التي لا تستجيب للعلاج الطبي (الإطار 17.18). يمكن استخدام زرع الرئة الواحدة لمرضى مختارين مصابين بانتفاخ رئوي متقدم أو تليف رئوي . يعتبر الزرع مضاد استطباب عند المرضى الذين يعانون من إنتان رئوي مزمن ثنائي الجانب، مثل التليف الكيسي وتوسع القصبات، لأن الرئة المزروعة معرضة للعدوى المتصالبة في سياق التثبيط المناعي بعد الزرع، وبالنسبة لهؤلاء الأفراد فإن زرع الرئة ثنائي الجانب هو الإجراء القياسي. لا يزال الجمع بين زرع القلب والرئة ضروري في بعض الأحيان للمرضى الذين يعانون من أمراض القلب الخلقية المتقدمة، مثل متلازمة أيزنمينجر، كما يفضلها بعض الجراحين لعلاج ارتفاع التوتر الرئوي الأولي غير المستجيب للعلاج الدوائي.

يتحسن الإنذار بعد زرع الرئة بشكل مطرد مع الأدوية الحديثة المثبطة للمناعة: نسبة البقيا أكثر من 50% لمدة 10 سنوات في بعض مراكز المملكة المتحدة. على أية حال، يستمر الرفض المزمن مع التهاب القصيبات الساد عند بعض المتلقين. تُستخدم القشرانيات السكرية لتدبير الرفض الحاد، لكن الأدوية التي تثبط المناعة الخلوية على وجه التحديد، مثل السيكلوسبورين و الميكوفينولات، والتاكروليموس، تستخدم لمنع الرفض المزمن. يتم استخدام الأزيثرومايسين و الستاتينات، والتشعيع اللمفاوي الكلي لعلاج التهاب القصيبات الساد، ولكن فشل العضو المتأخر يبقى مشكلة كبيرة. العامل الرئيسي الذي يحد من توفر زرع الرئة هو عدم كفاية رئتي المتبرع. لتحسين توافر الأعضاء، يتم العمل على تطوير تقنيات لتجديد الرئتين في المختبر بعد إزالتها من المتبرع.

17.18 استطبابات زرع الرئة.

أمراض الرئة البرانشيمية

- التليف الكيسي
- النفاخ الرئوي
- التليف الرئوي
- التهاب القصيبات الساد
- كثرة الخلايا المُنسجة ل لانجرهانس
- الورم العضلي اللمفي الوعائي

أمراض الأوعية الرئوية

- ارتفاع التوتر الرئوي البدئي
- ارتفاع التوتر الرئوي الانصمامي الخثاري
- مرض الانسداد الوريدي
- متلازمة آيزنمينجر

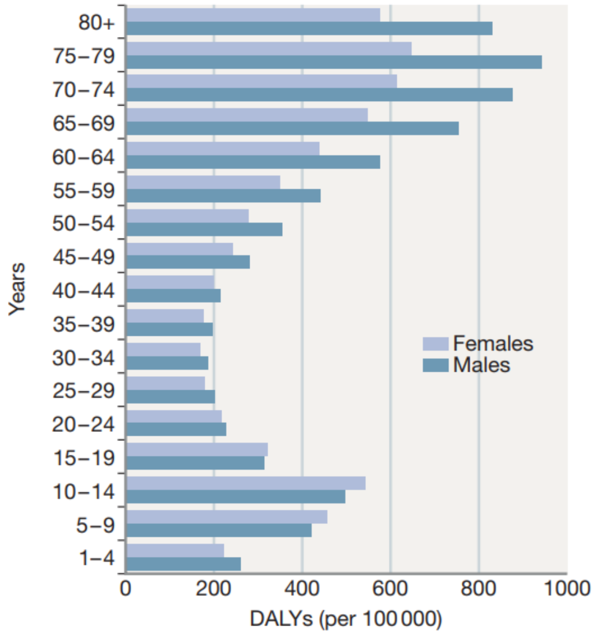
أمراض الرئة الانسدادية

الربو (Asthma)

هو اضطراب التهابي مزمن في الطرق الهوائية، حيث تلعب العديد من الخلايا والعناصر الخلوية دوراً فيه. يرتبط الالتهاب المزمن باستجابة مجرى الهواء المفرطة التي تؤدي إلى نوبات متكررة من الوزيز و ضيق التنفس و ضيق الصدر، والسعال، خاصة في الليل والصباح الباكر. عادة ما ترتبط هذه النوبات بانسداد واسع النطاق ولكن متغير لتدفق الهواء داخل الرئة والذي غالباً ما يكون قابلاً للعكس، إما بشكل عفوي أو مع العلاج. زاد انتشار الربو بثبات خلال الجزء الأخير من القرن الماضي. نظراً لأن الربو يصيب جميع الفئات العمرية، فهو أحد أكثر حالات الجهاز التنفسي طويلة الأمد شيوعاً وأهمية

من حيث السنوات التي يعيشها المصابون بالعجز (الشكل 17.16).

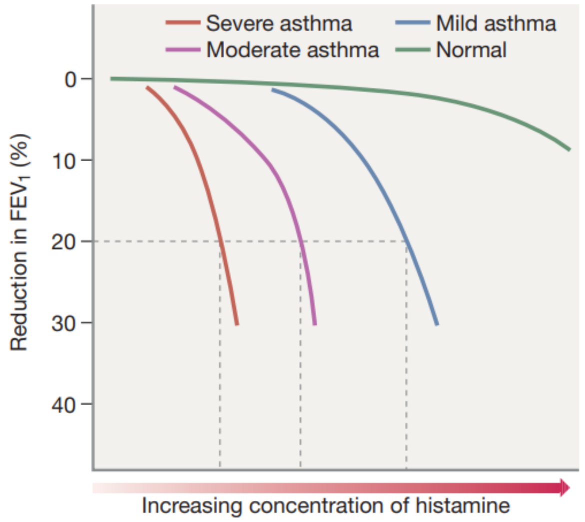
يتأثر تطور وسير الربو والاستجابة للعلاج بالعوامل الوراثية، بينما يشير الارتفاع السريع في معدل الانتشار إلى أن العوامل البيئية مهمة للغاية في تطور المرض والتعبير عنه. تم استكشاف الدور المحتمل للمؤرجات في الأماكن المغلقة والمفتوحة وكذلك التعرض للميكروبات و النظام الغذائي و الفيتامينات و الرضاعة الطبيعية و دخان التبغ و تلوث الهواء والسمنة، ولكن لم يكن هناك إجماع واضح على أدوارها.



الشكل 17.16 عبء الربو، مُقاساً بسنوات عمر العجز (DALYs) لكل 100،000 من السكان. يكون عبء الربو أكبر عند الأطفال الذين يقتربون من سن المراهقة وكبار السن. يتشابه العبء عند الذكور والإناث في الفئة العمرية أقل من 30 – 34 عام ولكن في الأعمار الأكبر يكون العبء أعلى عند الذكور.

الفيزيولوجيا المرضية (Pathophysiology):

فرط تفاعل مجرى الهواء (AHR) – ميل الطرق الهوائية للتضيق بشكل مفرط استجابةً للمحفزات التي لها تأثير ضئيل أو ليس لها تأثير على الأفراد العاديين – جزء لا يتجزأ من تشخيص الربو ويبدو أنه مرتبط، وإن لم يكن حصرياً، بالتهاب مجرى الهواء (الشكل 17.17). تشمل العوامل الأخرى التي يحتمل أن تكون مهمة في سلوك العضلات الملساء في مجرى الهواء درجة تضيق مجرى الهواء والآليات العصبية.



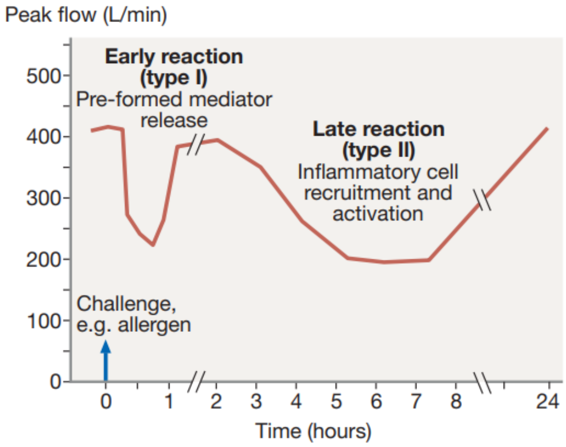
الشكل 17.17 فرط تفاعل مجرى الهواء في الربو. يتضح ذلك من خلال اختبارات التحدي القصبي مع زيادة متتابعة في تراكيز الهستامين أو الميثاكولين، أو المانيتول. يتم التعبير عن ارتكاس الطرق الهوائية على شكل تركيز أو جرعة من أي مادة كيميائية مطلوبة لإنتاج انخفاض محدد (عادة 20%) في حجم الزفير القسري في ثانية واحدة (PC) 20FEV$_1$) أو 20PD، على التوالي).

العلاقة بين التأتب (الميل إلى إنتاج الغلوبولين المناعي E) والربو راسخة وعند كثير من الأفراد توجد علاقة واضحة بين التحسس والتعرض للمؤرجات، كما يتضح من تفاعل وخز الجلد أو ارتفاع مستوى IgE في المصل. تشمل الأمثلة الشائعة للمؤرجات عث غبار المنزل و الحيوانات الأليفة مثل القطط والكلاب و الصراصير، والفطور. يتبع استنشاق المؤرجات إلى مجرى الهواء استجابة مضيقة للقصبات في وقت مبكر ومتأخر (الشكل 17.18). تساهم الآليات الأرجية أيضاً في بعض حالات الربو المهني.

في حالات الربو الحساس للأسبرين، يؤدي تناول الساليسيلات إلى تثبيط أنزيمات السيكلو أوكسيجيناز وتحويل عملية استقلاب حمض الأراشيدونيك من خلال سبيل lipoxygenase مع إنتاج ليوكوترينات السيستينيل و بالتالي إحداث الربو. في الربو المحرض بالجهد، يؤدي فرط التنفس إلى فقدان الماء من السائل المحيط بالخلايا في الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي، والذي بدوره يؤدي إلى إطلاق الوسطاء. قد يكون فقدان الحرارة

من الغشاء المخاطي للجهاز التنفسي مهم أيضاً. في حالة الربو المستمر، تحدث استجابة التهابية مزمنة ومعقدة، تتميز بتدفق العديد من الخلايا الالتهابية، تحول ومشاركة الخلايا البنيوية لمجرى الهواء، وإفراز مجموعة واسعة من السيتوكينات و الكيموكينات، وعوامل النمو. يوضح فحص الخلية الالتهابية في عينات البلغم أنه على الرغم من أن الربو يتميز في الغالب بفرط الحمضات في مجرى الهواء، إلا أن الالتهاب بالعدلات يسود عند بعض المرضى بينما يلاحظ في حالات أخرى التهاب ضئيل: ما يسمى بالربو "قليل الحُبيبات".

مع زيادة شدة وإزمان المرض، قد تحدث إعادة تشكيل للمجرى الهوائي، مما يؤدي إلى حدوث تليف جدار مجرى الهواء مع تضيق ثابت، وانخفاض الاستجابة للأدوية الموسعة للقصبات.



الشكل 17.18 التغييرات في ذروة الجريان بعد التحدي بالمؤرجات. لوحظ استجابة ثنائية الطور مماثلة بعد مجموعة متنوعة من المؤرجات المختلفة. من حين لآخر، تظهر استجابة متأخرة معزولة مع عدم وجود رد فعل مبكر.

السمات السريرية (Clinical features):

تشمل الأعراض النموذجية نوبات متكررة من الوزيز و ضيق الصدر و ضيق التنفس، والسعال. عادة ما يتم الخلط بين الربو ونزلات البرد أو عدوى الصدر المستمرة (على سبيل المثال أطول من 10 أيام). تشمل المؤهبات الكلاسيكية ممارسة الرياضة، خاصة في الطقس البارد و التعرض للمؤرجات أو الملوثات المحمولة جواً، وإنتانات الجهاز التنفسي العلوي الفيروسية. بغض النظر عن الوزيز، غالباً ما يكون هناك القليل جداً لتجده في الفحص. يجب إجراء فحص للبوليبات الأنفية والأكزيما. نادراً ما يشير الطفح الجلدي الوعائي إلى الورم الحبيبي بالحمضات المترافق بالتهاب الأوعية العديد (المعروف سابقاً باسم متلازمة Churg–Strauss، وعادة ما يكون المرضى الذين يعانون من الربو المتقطع الخفيف غير عرضيين بين النوبات. يُبلغ الأفراد المصابون بالربو المستمر عن زلة تنفسية ووزيز مستمرين، ولكن هذه الأعراض متغيرة، مع تقلب الأعراض على مدار يوم واحد، أو من يوم لآخر أو من شهر إلى شهر.

يظهر الربو بشكل مميز نمط نهاري، مع تفاقم الأعراض ووظائف الرئة في الصباح الباكر. خاصة عندما يكون مضبوطاً بشكل سيئ، تؤدي أعراض مثل السعال والوزيز إلى اضطراب النوم. قد يكون السعال هو العَرَض السائد لدى بعض المرضى، وقد يؤدي غياب الوزيز أو ضيق التنفس إلى تأخير الوصول إلى تشخيص ما يسمى بـ "الربو المتظاهِر بالسعال" cough varsmt asthma.

يعاني بعض مرضى الربو من استجابة التهابية مماثلة في مجرى الهواء العلوي. يجب إجراء استفسار دقيق عن قصة التهاب الجيوب الأنفية و صداع الجيوب و انسداد أو سيلان الأنف، وفقدان حاسة الشم. على الرغم من أن مسببات الربو غالباً ما تكون مُحيرة ، إلا أنه يجب بذل محاولة لتحديد أي عوامل قد تساهم في ظهور الحالة أو تفاقمها. يجب إجراء استفسار خاص حول المواد المؤرجة المحتملة، مثل التعرض للقطط الأليفة، خنزير غينيا، الأرانب، أو الحصان، التعرض للعفن بعد تضرر المياه المنزل أو المبنى، وأي عوامل مهنية محتملة.

في بعض الحالات، يكون ظهور الربو ناتج عن الأدوية. قد تؤدي حاصرات بيتا، حتى عند أخذها بشكل موضعي كقطرات للعين، إلى حدوث تشنج قصبي، وكذلك الأسبرين وغيره من الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيروئيدية (NSAIDs). المريضة التي تعاني من حساسية تجاه الأسبرين هي أنثى وتتظاهر في منتصف العمر بالربو، التهاب الجيوب، والبوليبات الأنفية. قد يُبلغ المرضى الذين يعانون من حساسية تجاه الأسبرين أيضاً عن الأعراض التالية للكحول والأطعمة التي تحتوي على الساليسيلات. تشمل الأدوية الأخرى

المساهمة حبوب منع الحمل الفموية و العوامل الكولينية، والبروستاغلاندين F2α . تحتوي حبوب التنبول على مادة الأريكولين، والتي تشبه بنيتها الميثاكولين ويمكن أن تؤدي إلى تفاقم الربو. تعاني أقلية مهمة من المرضى من الربو الحاد بشكل مميز و أكثر شيوعاً عند النساء وتكون المحرضات الأرجية أقل أهمية وتسيطر فيها العدلات.

التشخيص (Diagnosis):

إنّ تشخيص الربو سريريٌ في الغالب ويستند إلى مشاركة القصة و وظيفة الرئة، والاختبارات "الأخرى"، مما يسمح بظهور احتمالية عالية او٥متوسطة، أو منخفضة للربو. قد تختلف المُقاربة من مريض لآخر وقد تحتاج إلى إعادة تقييم بعد بدء العلاج. يتم توفير الأدلة الداعمة من خلال إثبات إعاقة تدفق الهواء المتغيرة ، ويفضل استخدام قياس التنفس (الإطار 17.19) لقياس FEV_1 و FVC. تحدد هذه الطريقة العيب الانسدادي و شدته، وتوفر الأساس للموسعات القصبية (الشكل 17.19). في حالة عدم توفر قياس التنفس، يمكن استخدام مقياس ذروة التدفق. يجب توجيه المرضى الذين يعانون من الأعراض لتسجيل قراءات ذروة التدفق بعد النهوض في الصباح وقبل النوم في المساء. يعدُّ الاختلاف النهاري في PEF لأكثر من 20% (أدنى القيم يتم تسجيلها عادة في الصباح) مُشخصاً، ويوفر حجم التباين بعض المؤشرات على شدة المرض (الشكل 17.20). قد تكون تجربة الستيروئيدات القشرية (على سبيل المثال 30 ملغ يومياً لمدة أسبوعين) مفيدة في وضع التشخيص، من خلال إظهار التحسن في FEV_1 أو PEF.

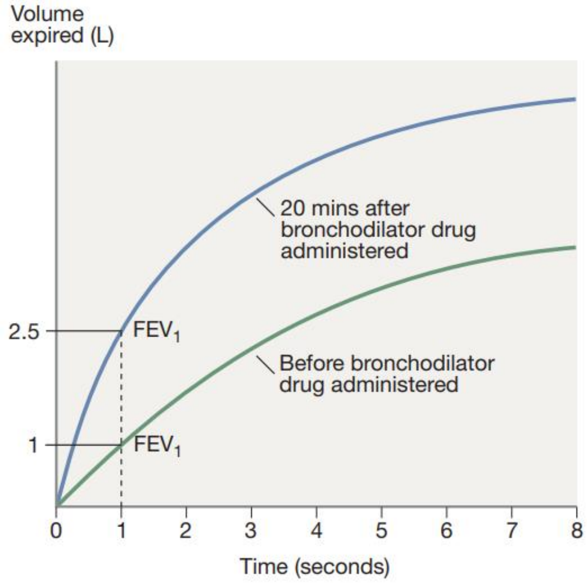
ليس من غير المألوف بالنسبة للمرضى الذين توحي لديهم الأعراض بوجود الربو أن تكون وظائف الرئة طبيعية. في هذه الحالات، قد يكون إثبات AHR عن طريق اختبارات التحدي مفيداً لتأكيد التشخيص (انظر الشكل 17.17). يمتلك AHR قيمة تنبؤية سلبية عالية ولكن يمكن رؤية النتائج الإيجابية في حالات أخرى، مثل COPD و توسع القصبات، والتليف الكيسي. يعد استخدام اختبارات الجهد مفيداً عندما تكون الأعراض مرتبطة في الغالب بالتمارين (الشكل 17.21). قد

17.19 كيف يتم تشخيص الربو

القصة السريري المتوافقة بالإضافة إلى/ أو:

- زيادة $FEV_1 \geq 12\%$ (و 200 مل) بعد إعطاء موسع قصبي/ أو تجربة الستيروئيدات القشرية و يتم اكتساب ثقة أكبر إذا كانت الزيادة > 15% و > 400 مل
- > 20% تغير يومي في 3 أيام من الأسبوع لمدة أسبوعين على مذكرات PEF
- انخفاض $FEV_1 \geq 15\%$ بعد 6 دقائق من التمرين

FEV_1 = حجم الزفير القسري في الثانية الأولى؛ PEF = ذروة التدفق الزفيري).



الشكل 17.19 اختبار العكوسية. مناورات الزفير القسري قبل وبعد 20 دقيقة من استنشاق ناهض مستقبلات بيتا 2 الأدرينية. لاحظ الزيادة في حجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV_1) من 1.0 إلى 2.5 لتر.

يتم دعم التشخيص من خلال وجود التأتب الذي تم إثباته من خلال اختبارات وخز الجلد أو قياس IgE الكلي والنوعي للمؤرجات و FENO (بديل لالتهاب مجرى الهواء بالحمضات) بمقدار > 40 جزء في المليار عند شخص بالغ غير موضوع على الستيروئيدات القشرية. غالباً ما تكون الصورة السينية للصدر طبيعية، ولكن يمكن ملاحظة الانخماص الفصي إذا كان المخاط يسد قصبة كبيرة وإذا كان مترافقاً بوجود ارتشاح متنقل، فقد يشير إلى أن الربو قد تفاقم بسبب داء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي وهنا قد يكون التصوير

الخصائص	المضبوط controlled	المضبوط جزئياً (أي موجود في أي أسبوع)	غير المضبوط
الأعراض النهارية	لا يوجد	> مرتين/ أسبوع	≥ 3 سمات للربو المضبوط جزئياً موجودة في أي أسبوع
تحدد الأنشطة	لا يوجد	أي وقت	
الأعراض الليلية/ الاستيقاظ	لا يوجد	أي وقت	
الحاجة إلى الدواء الإسعافي/ "موسّع القصبات "	لا يوجد	> مرتين/ أسبوع	
وظيفة الرئة (PEF أو FEV$_1$)	لا يوجد	< 80% من أفضل النتائج المتوقعة أو الشخصية (المعروفة) في أي يوم	
السورات	لا يوجد	≥ سورة واحدة في السنة	سورة واحدة كل أسبوع

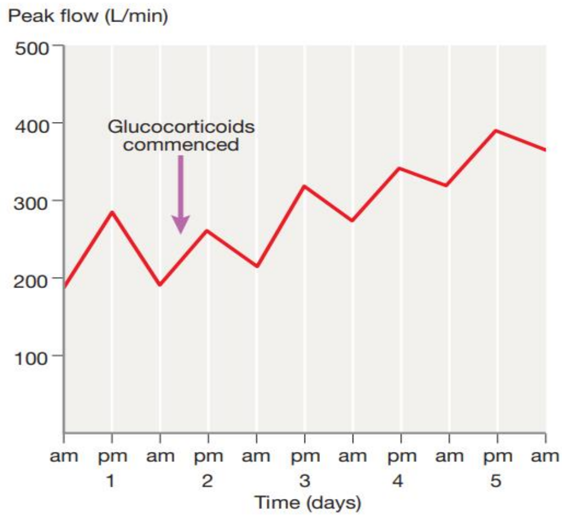
FEV$_1$ = حجم الزفير القسري في الثانية الأولى؛ PEF = ذروة التدفق الزفيري)

المقطعي عالي الدقة (HRCT) مفيداً للكشف عن توسع القصبات.

التدبير (Management):

الأهداف:

الربو هو حالة مزمنة ولكن يمكن السيطرة عليها بالعلاج المناسب عند غالبية المرضى. يجب أن يكون الهدف من العلاج هو الحصول على السيطرة الكاملة والحفاظ عليها (الإطار 17.20)، ولكن يمكن تعديل الأهداف وفقاً للحالة وللمريض. لسوء الحظ، تُظهر الدراسات الاستقصائية باستمرار أن غالبية الأفراد المصابين بالربو يبلغون عن ضبط دون المستوى الأمثل، وربما يعكس ذلك التوقعات الضعيفة للمرضى وأطبائهم. كلما كان ذلك ممكناً، يجب تشجيع المرضى على تحمل مسؤولية تدبير مرضهم. يجب تقديم شرح كامل لطبيعة الحالة و العلاقة بين الأعراض والالتهاب و أهمية الأعراض الرئيسية مثل الاستيقاظ الليلي، أنواع الأدوية المختلفة، وإذا كان ذلك مناسباً قم بشرح استخدام PEF لتوجيه قرارات التدبير. تم التحقق من صحة مجموعة متنوعة من الأدوات/ الاستبيانات للمساعدة في تقييم السيطرة على الربو. يمكن أن تكون خطط العمل المكتوبة مفيدة في تطوير مهارات التدبير الذاتي.



الشكل 17.20 التسجيلات التسلسلية لذروة التدفق الزفيري (PEF) عند مريض مصاب بالربو. لاحظ الانخفاض الحاد (الانخفاض الصباحي) والارتفاع اللاحق خلال اليوم. بعد إدخال الستيروئيدات القشرية، هناك تحسن في معدل PEF وتقليل الانخفاض الصباحي.

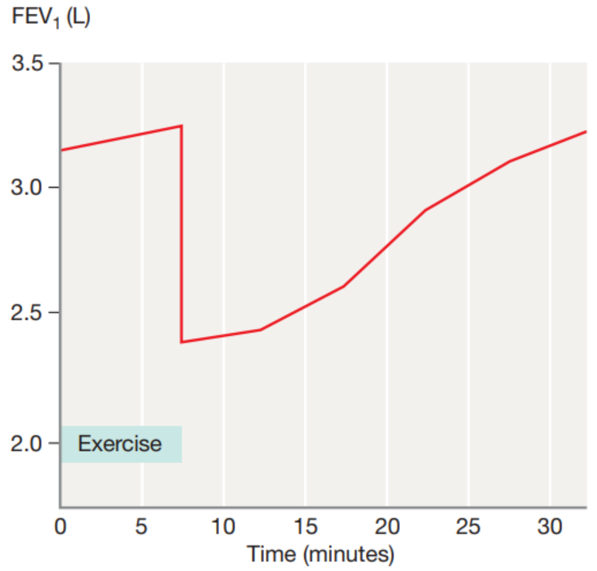
تجنب العوامل المحفزة (Avoidance of aggravating factors):

وهو مهمٌ بشكل خاص في تدبير الربو المهني، ولكن قد يكون أيضاً ذا مردود عند بالمرضى التأتبيين، كما في إزالة أو تقليل التعرض للمستضدات المرتبطة، بالحيوان أليف. يمكن التقليل من التعرض لعث غبار المنزل عن طريق استبدال السجاد بألواح الأرضية واستخدام فراش غير نفوذ للعث. حتى الآن، كان من الصعب إثبات التحسينات في السيطرة على الربو بعد

هذه الإجراءات. يتم توعية العديد من المرضى بالعديد من المؤرجات في كل مكان، مما يجعل استراتيجيات التجنب غير عملية إلى حد كبير. قد تكون تدابير الحد من التعرض للفطور قابلة للتطبيق في حالات محددة ويجب تجنب الأدوية المعروفة بكونها تسرع أو تؤدي إلى تفاقم الربو. يعد التوقف عن التدخين أمراً مهم بشكل خاص، حيث أن التدخين لا يشجع فقط على التحسس ولكنه أيضاً يحرض على حدوث مقاومة نسبية للستيروئيدات القشرية في مجرى الهواء.

17.21 الربو عند الحامل.

- **المسار السريري** : عادة ما يكون لدى النساء المصابات بالربو المضبوط جيداً نتائج حمل جيدة. يمكن أن يؤدي الحمل عند النساء المصابات بالربو الأكثر حدة إلى تفاقم السيطرة وزيادة مراضة الأم والوليد.
- **المخاض والولادة:** 90% ليس لديهم أعراض.
- **بيانات السلامة:** جيدة بالنسبة لمنبهات بيتا 2 و الستيروئيدات الإنشاقية و الثيوفيلين و البريدنيزولون الفموي، والكرومونات.
- **مضادات مستقبلات الليكوترين الفموية:** لا يوجد دليل على أن هذه المواد تضر بالجنين ولا ينبغي إيقافها عند النساء اللائي أظهرن سابقاً تحسناً ملحوظاً في السيطرة على الربو قبل الحمل
- **القشرانيات السكرية:** يجب أن تتلقى النساء اللواتي يتناولن البريدنيزولون بجرعة > 7.5 ملغ/ يوم الهيدروكورتيزون 100 ملغ 3-4 مرات يومياً أثناء المخاض.
- **البروستاغلاندين F2α** : قد يسبب تشنج قصبي ويجب استخدامه بحذر شديد.
- **الرضاعة:** استعملي الأدوية كالمعتاد.
- **الربو غير المضبوط:** يترافق بمضاعفات على الأم (الإقياء، ارتفاع ضغط الدم، مقدمات الارتعاج، النزف المهبلي، المخاض المختلط) وعلى الجنين (تحدد النمو داخل الرحم، انخفاض الوزن عند الولادة، الولادة المبكرة، زيادة وفيات الفترة المحيطة بالولادة، نقص الأكسجة عند الأطفال).



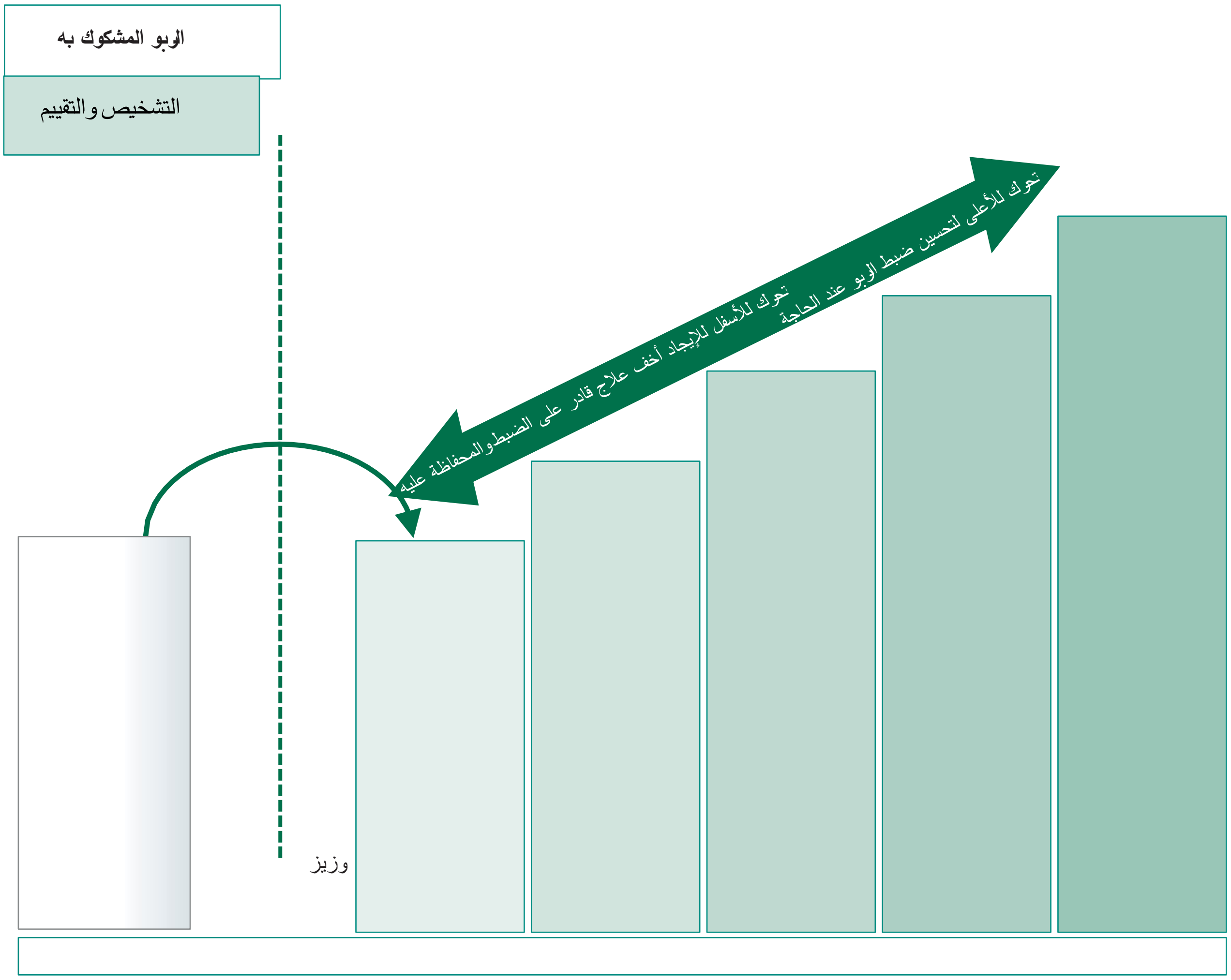
الشكل 17.21 الربو المحرض بالجهد. التسجيلات التسلسلية لحجم الزفير القسري في الثانية الأولى (FEV_1) عند مريض مصاب بالربو القصبي قبل وبعد 6 دقائق من التمارين الشاقة. لاحظ الارتفاع الأولي عند الانتهاء من التمرين، متبوعاً بالهبوط المفاجئ ثم الاستعادة التدريجية لقيمتِه. يمكن أن يحمي تمرين الإحماء الكافي أو العلاج المسبق باستخدام ناهض مستقبلات بيتا 2 الأدرينالية أو نيدوكروميل الصوديوم، أو مناهض الليكوترين من الأعراض التي يسببها التمرين.

المقاربة التدريجية لتدبير الربو (The stepwise approach to the management of asthma):

انظر **الشكل 17.22**.

الخطوة 1: الاستخدام العرضي للموسعات القصبية الهوائية الاستنشاقية قصيرة المفعول "ناهضات مستقبلات 2β"

تتوفر مجموعة متنوعة من أجهزة الاستنشاق المختلفة ويجب أن يوجه اختيار الجهاز حسب رغبَة المريض وكفاءته في استخدامه. يبقى جهاز الاستنشاق بالجرعات المُقاسة هو الأكثر وصفاً على نطاق واسع (**الشكل 17.23**). بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الربو الخفيف المتقطع (الأعراض أقل من مرة واحدة في الأسبوع لمدة 3 أشهر وأقل من نوبتين ليليتين في الشهر)، عادة ما يكفي وصف ناهض بيتا 2 قصير المفعول، مثل السالبوتامول أو التيربوتالين، لاستخدامه كما هو مطلوب. ومع ذلك، فإن العديد من المرضى (وأطباؤهم) يُخطئون في تقدير شدة الربو. و يجب أن تؤدي قصة التفاقم الشديد إلى زيادة العلاج.


الربو المشكوك به
التشخيص و التقييم
تحرك للأعلى لتحسين ضبط الربو عند الحاجة
تحرك للأسفل للإيجاد أخف علاج قادر على الضبط والمحافظة عليه
وزيز

الخطوة 2: إدخال العلاج الوقائي المنتظم

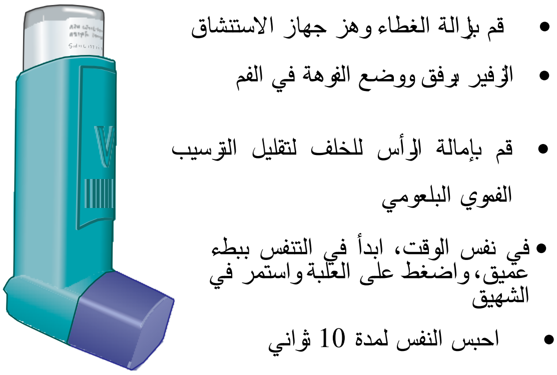
يجب بدء العلاج المنتظم المضاد للالتهابات (يفضل استنشاق الستيروئيدات القشرية (ICS)، مثل البيكلوميتازون، البوديزونيد (BUD)، الفلوتيكاسون، الموميتازون أو السيكليسونيد) بالإضافة إلى ناهضات بيتا 2 الاستنشاقية التي تؤخذ حسب حاجة المريض في الأحوال التالية :

- تعرض لتفاقم الربو في العامين الماضيين
- استخدام ناهضات 2β الاستنشاقية ثلاث مرات في الأسبوع أو أكثر
- الإبلاغ عن الأعراض ثلاث مرات في الأسبوع أو أكثر
- استيقظ ليلة واحدة في الأسبوع بسبب الربو. بالنسبة للبالغين، تبلغ جرعة البدء المعقولة 400 ميكروغرام من البيكلوميتازون ديبروبيونات (BDP) أو ما يعادله يومياً عند البالغين، على الرغم من إمكانية الحاجة لجرعات أعلى عند المدخنين. تشمل العوامل الوقائية البديلة، ولكنها أقل فعالية بكثير : الكرومونات و حاصرات مستقبلات الليكوترين، والثيوفيلين.

الخطوة 3: العلاج الإضافي

إذا بقي المريض ضعيف التحكم بالمرض على الرغم من الاستخدام المنتظم للستيروئيدات القشرية الاستنشاقية، فيجب

إجراء مراجعة شاملة للالتزام و تقنية الاستنشاق، والتعرض المستمر لعوامل مفاقمة قابلة للتعديل. قد يستفيد بعض المرضى من زيادة أخرى في جرعة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية، ولكن بشكل عام، يجب أخذ العلاج الإضافي بعين الاعتبار عند البالغين الذين يتناولون 800 ميكروغرام/ يوم من BDP (أو ما يعادله).


قم بإزالة الغطاء وهز جهاز الاستنشاق
الزفير برفق ووضع الفوهة في الفم
قم بإمالة الرأس للخلف لتقليل الترسيب الفموي البلعومي
في نفس الوقت، ابدأ في التنفس ببطء عميق، واضغط على العلبة واستمر في الشهيق
احبس النفس لمدة 10 ثواني

الشكل 17.23 كيفية استخدام جهاز الاستنشاق بالجرعات المُقاسة.

- قم بإزالة الغطاء وهز جهاز الاستنشاق
- الزفير برفق ووضع الفوهة في الفم
- قم بإمالة الرأس للخلف لتقليل الترسيب الفموي البلعومي
- في نفس الوقت، ابدأ في التنفس ببطء عميق، واضغط على العلبة واستمر في الشهيق
- احبس النفس لمدة 10 ثواني

إضافة ناهضات $\beta 2$ طويلة المفعول (LABAs) إلى الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية يوفر ضبط أكثر فعالية للربو مقارنة بزيادة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية وحدها. تم تطوير أجهزة الاستنشاق المركبة من الستيروئيدات القشرية و LABAs؛ وهي أكثر ملاءمة و تزيد من الالتزام، وتمنع المرضى من استخدام ناهضات بيتا طويلة المفعول كعلاج وحيد – والأخيرة قد تترافق بزيادة خطر حدوث الوفاة أو النوبات المهددة للحياة بسبب الربو. إن بداية تأثير الفورموتيرول مماثلة لتلك الخاصة بالسالبوتامول، بحيث يمكن استخدام مزيج ثابت من البوديزونيد والفورموتيرول كعلاج للإنقاذ والصيانة عند المرضى المختارين بعناية. تكون مضادات مستقبلات الليكوترين الفموية (مثل المونتيلوكاست 10 ملغ يومياً) أقل فعالية بشكل عام من ناهضات بيتا طويلة المفعول كعلاج إضافي، ولكنها قد تسهل تقليل جرعة الستيروئيدات القشرية الاستنشاقية والسيطرة على التفاقم.

الخطوة 4: ضعف التحكم عبر الجرعة المعتدلة من الستيروئيدات القشرية الانشاقية والعلاج الإضافي: إضافة دواء رابع

عند البالغين، يمكن زيادة جرعة الستيروئيدات القشرية الانشاقية إلى 2000 ميكروغرامBDP / BUD (أو ما يعادلها) يومياً. يجب استخدام مستحضر الستيروئيدات القشرية الأنفية عند المرضى الذين لديهم أعراض بارزة في السبيل التنفسي العلوي. يمكن التفكير في استخدام حاصرات مستقبلات الليكوترين، أو حاصرات الموسكارين طويلة المفعول، أو الثيوفيلين، أو ناهض بيتا 2 بطيء التحرر. إذا كانت تجربة العلاج الإضافي غير فعالة_فيجب إيقافها.

الخطوة 5: الاستخدام المستمر أو المتكرر للستيروئيدات القشرية الفموية

في هذه المرحلة، يجب وصف العلاج بالبريدنيزولون (عادة ما يتم تناوله كجرعة يومية واحدة في الصباح) بأقل كمية ضرورية للسيطرة على الأعراض. المرضى الذين يتناولون حبوب ستيروئيدات قشرية طويلة الأمد (> 3 أشهر) أو يتلقون أكثر من ثلاث أو أربع أشواط في السنة معرضون لخطر التأثيرات الجانبية الجهازية. يمكن تقليل خطر الإصابة بهشاشة العظام عند هذه المجموعة عن طريق إعطاء bisphosphonates. عند المرضى الذين لا يزالون يعانون من الأعراض وسورات الربو ويظهرون ضعف في وظائف الرئة على الرغم من العلاج في الخطوة 5، يجب أخذ omalizumab، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة موجه ضد IgE، بعين الاعتبار للمرضى الذين لديهم نمط ظاهري تأتبي بارز، و mepolizumab، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة يمنع ارتباط IL-5 مع مستقبلاته على الحمضات، يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند المصابين بمرض متواسط بالحمضات. يعد استخدام مثبطات المناعة، مثل الميثوتريكسات، و السيكلوسبورين، أو الذهب الفموي، أقل شيوعاً في الوقت

الحاضر، حيث أن الاستجابة متغيرة ويمكن إفساد الفوائد المحدودة بسهولة من خلال التأثيرات الجانبية.

العلاج التدريجي (Step-down therapy):

بمجرد تحديد مرحلة السيطرة على الربو، يجب معايرة جرعة الستيروئيدات القشرية الانشاقية (أو الفموية) إلى أقل جرعة يتم فيها الحفاظ على السيطرة الفعالة على الربو. إن تقليل جرعة القشرانيات السكرية بحوالي 25- 50% كل 3 أشهر هو استراتيجية معقولة لمعظم المرضى.

سورات الربو (Exacerbations of asthma):

قد يتخلل مسار الربو نوبات تفاقم مع أعراض متزايدة و تدهور وظائف الرئة، وزيادة التهاب الطرق الهوائية. تحدث نوبات التفاقم بشكل أكثر شيوعاً بسبب الإنتانات الفيروسية ولكن تساهم فطور العفن أيضاً (Alternaria و Cladosporium) و غبار الطلع (خاصة بعد العواصف الرعدية)، وتلوث الهواء في تفاقم النوب . تتميز معظم النوبات بتدهور تدريجي على مدار عدة ساعات إلى أيام، لكن يبدو أن بعضها يحدث دون سابق إنذار: ما يسمى بالربو الهش. يبدو أن أقلية مهمة من المرضى لديهم إدراك ضعيف لتضييق مجرى الهواء ويفشلون في تقدير العلامات المبكرة للتدهور.

تدبير السورات الخفيفة إلى المعتدلة (Management of mild to moderate exacerbations):

مضاعفة جرعة الستيروئيدات القشرية الانشاقية لا يمنع التفاقم الوشيك. لذلك، غالباً ما تكون هناك حاجة إلى أشواط قصيرة من الستيروئيدات القشرية "الإنقاذية" (البريدنيزولون بجرعة 30- 60 ملغ يومياً) لاستعادة السيطرة. ليس من الضروري تقليص الجرعة لسحب العلاج، ما لم يتم إعطاء الستيروئيدات لأكثر من 3 أسابيع. تشمل استطبابات أشواط "الإنقاذ":

- تفاقم الأعراض و PEF بشكل تدريجي يوم بعد يوم، مع انخفاض PEF إلى أقل من 60% من أفضل تسجيل شخصي للمريض
- بداية اضطراب النوم أو تفاقمه بسبب الربو
- استمرار الأعراض الصباحية حتى منتصف النهار
- التناقص التدريجي للاستجابة للموسعات القصبية الانشاقية
- الأعراض التي تكون شديدة بما يكفي لتتطلب العلاج باستخدام الموسعات القصبية الإرذاذية أو المحقونة.

تدبير الربو الشديد الحاد (Management of acute severe asthma):

يسلط **الإطار 17.22** الضوء على متطلبات التقييم الفوري للربو الحاد . قياس PEF إلزامي، ما لم يكن المريض مُتعباً جداً بحيث لا يمكنه التعاون، ويمكن تفسيره بسهولة أكبر عند التعبير عنه كنسبة مئوية من القيمة الطبيعية المتوقعة أو أفضل قيمة سابقة تم الحصول عليها من العلاج الأمثل (**الشكل 17.24**). تحليل غازات الدم الشرياني ضروري لتحديد $PaCO_2$، وهنا يكون المستوى الطبيعي أو المرتفع خطير بشكل خاص. لا يلزم إجراء تصوير الصدر بالأشعة السينية على الفور، إلا إذا كان هناك اشتباه في استرواح الصدر.

يشمل العلاج الإجراءات التالية:

- الأكسجين: يجب إعطاء تراكيز عالية (مرطبة إن أمكن) للحفاظ على تشبع الأكسجين أعلى من 92% عند البالغين. لا ينبغي أن يؤخذ وجود نسبة عالية من $PaCO_2$ كمؤشر لتقليل تركيز الأكسجين ولكن كعلامة تحذير من هجمة شديدة أو مهددة للحياة. يعتبر الفشل في تحقيق الأوكسجين المناسب استطباباً للتهوية المساعدة

- الجرعات العالية من الموسعات القصبية الانشاقية. ناهضات البيتا 2 قصيرة المفعول هي الخَيار المفضل. في المستشفى، يتم إعطاؤها بسهولة عن طريق أجهزة الإرذاذ المدفوعة بالأكسجين، ولكن توصيل جرعات متعددة من السالبوتامول عبر جهاز البخاخ بالجرعات المقننة وباستخدام الفاصلة spncer يوفر توسعاً قصبياً مكافئاً ويمكن استخدامه في الرعاية الأولية. يوفر Ipratropium bromide مزيد من العلاج الموسع للقصبات ويجب إضافته إلى السالبوتامول في النوبات الحادة الشديدة أو التي تهدد الحياة.

17.22 التقييم الفوري للربو الحاد الشديد.

الربو الحاد الشديد:

- PEF المتوقع 33- 50% (أقل من 200 لتر/ دقيقة)
- معدل ضربات القلب ≥ 110 نبضة/ دقيقة
- معدل التنفس ≥ 25 نفس/ دقيقة
- عدم القدرة على إكمال الجمل في نفس واحد

الربو المهدد للحياة:

- PEF المتوقع < 33% (< 100 لتر/ دقيقة)
- Spo_2 < 92% أو PaO_2 < 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبقي) (خاصة إذا كان المريض موضوع على العلاج بالأكسجين)
- $PaCO_2$ طبيعي أو مرتفع
- صدر صامت
- الزرقة
- ضعف الجهد التنفسي
- بطء القلب أو اضطراب النظم
- انخفاض ضغط الدم
- الإرهاق
- الهذيان
- الغيبوبة

الربو شبه القاتل:

- ارتفاع $PaCO_2$ و/ أو يتطلب تهوية ميكانيكية مع ارتفاع ضغوط النفخ

PEF: التدفق الزفيري الذُروي

- القشرائيات السكرية الجهازية: تقلل من الاستجابة الالتهابية وتسرع في زوال السورة. يجب إعطاؤها لجميع المرضى الذين يعانون من نوبة شديدة حادة. يتم تناولها عادةً عن طريق الفم مثل البريدنيزولون، ولكن يمكن استخدام الهيدروكورتيزون الوريدي عند المرضى الذين يتقيئون أو غير القادرين على البلع.

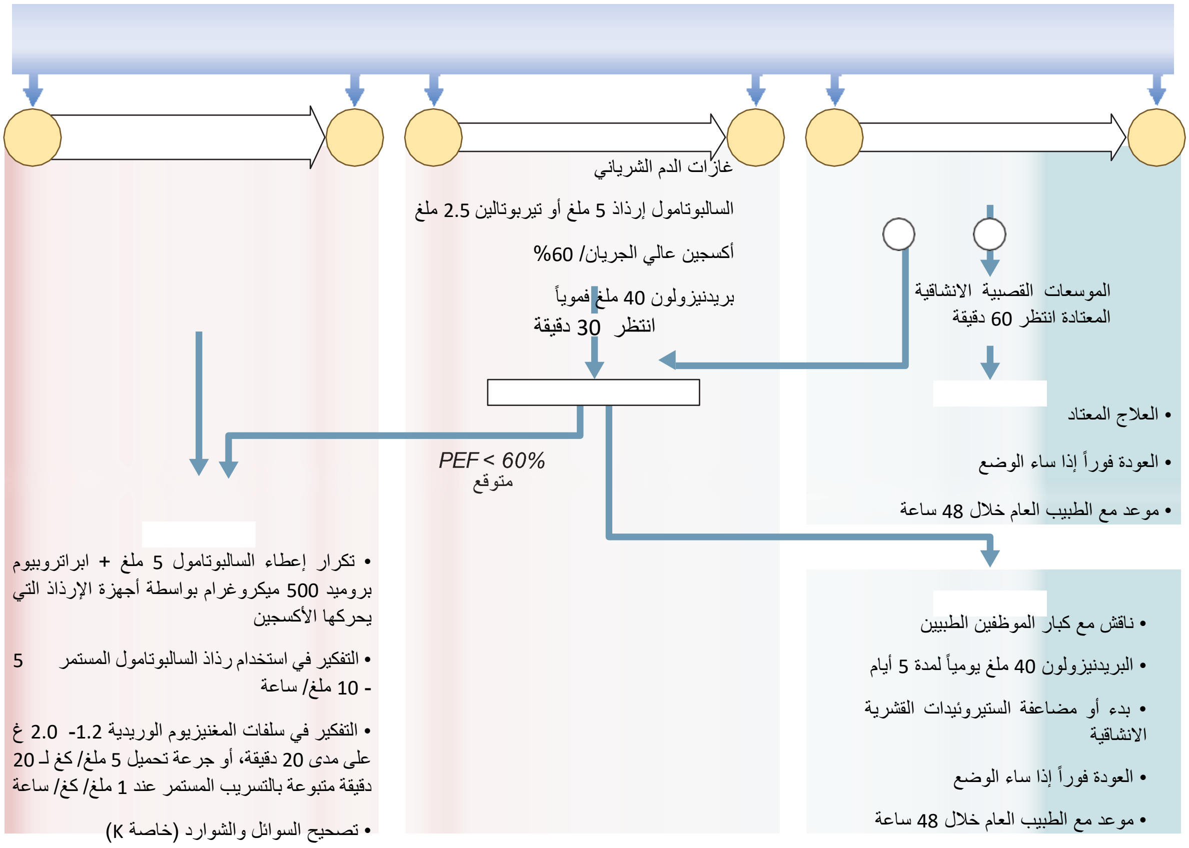
لا توجد قاعدة مرجعية لاستخدام السوائل الوريدية، ولكن العديد من المرضى يعانون من الجفاف بسبب فقدان الماء بشكل غير محسوس ومن المحتمل أن يستفيدوا من ذلك. قد تكون مكملات البوتاسيوم ضرورية، لأن الجرعات المتكررة من السالبوتامول يمكن أن تخفض مستوى البوتاسيوم في الدم، وإذا فشل المرضى في التحسن، يمكن النظر في عدد من الخيارات الأخرى. قد يوفر المغنيزيوم الوريدي توسعاً قصبياً إضافياً عند المرضى الذين يكون PEF لديهم أقل من 30%. يبدو أن بعض المرضى يستفيدون من استخدام الأمينوفيلين الوريدي، ولكن يوصى بمراقبة القلب. يجب تسجيل PEF كل 15- 30 دقيقة ثم كل 4- 6 ساعات. يجب أن يضمن قياس التأكسج النبضي بقاء SaO_2 أعلى من 92%، لكن تكرار قياس غازات الدم الشرياني ضروري إذا كانت قياسات $PaCO_2$ الأولية طبيعية أو مرتفعة، أو كان PaO_2 أقل من 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبق)، أو تدهورت حالة المريض. يسرد الإطار **17.23** استطبابات التنبيب الرغامي والتهوية بالضغط الإيجابي المتقطع (IPPV).

الإنذار (Prognosis):

تكون نتيجة الربو الحاد جيدة بشكل عام، لكن يحدث عدد كبير من الوفيات بين الشباب ويمكن الوقاية من العديد منها. يساهم عدم التعرف على شدة الهجمة، سواء من جانب الطبيب المقيم أو المريض، في تأخير تقديم العلاج المناسب ونقص العلاج. قبل التخريج من المستشفى، يجب أن يكون المرضى مستقرين عن أدوية التخريج (يجب إيقاف العلاج بالإرذاذ لمدة 24 ساعة على الأقل) ويجب أن يكون PEF قد وصل إلى 75% من المتوقع أو الشخصي. يجب أن تدفع النوبة الحادة إلى البحث عن أي عوامل محفزة وتجنبها و تقديم التوعية بالربو، وتوفير خطة مكتوبة للإدارة الذاتية. يجب أن يُعرض على المريض موعد مع الطبيب العام أو ممرضة الربو خلال يومين من التخريج مع المتابعة في عيادة مستشفى متخصصة خلال شهر .

17.23 استطبابات التهوية المساعدة في حالات الربو الحاد الشديد.

- السبات
- توقف التنفس
- تدهور قياسات غازات الدم الشرياني على الرغم من العلاج الأمثل:
  - PaO_2 < 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبق)
  - $PaCO_2$ > 6 كيلو باسكال (45 ملم زئبق)
  - انخفاض pH (ارتفاع H^+)
- الإرهاق، الهذيان، والنعاس


غازات الدم الشرياني
السالبوتامول إرذاذ 5 ملغ أو تيربوتالين 2.5 ملغ
أكسجين عالي الجريان/ 60%
بريدنيزولون 40 ملغ فموياً
انتظر 30 دقيقة
الموسعات القصبية الانشاقية المعتادة انتظر 60 دقيقة
• العلاج المعتاد
• العودة فوراً إذا ساء الوضع
• موعد مع الطبيب العام خلال 48 ساعة
PEF < 60%
متوقع
• ناقش مع كبار الموظفين الطبيين
• البريدنيزولون 40 ملغ يومياً لمدة 5 أيام
• بدء أو مضاعفة الستيروئيدات القشرية الانشاقية
• العودة فوراً إذا ساء الوضع
• موعد مع الطبيب العام خلال 48 ساعة
• تكرار إعطاء السالبوتامول 5 ملغ + ابراتروبيوم بروميد 500 ميكروغرام بواسطة أجهزة الإرذاذ التي يحركها الأكسجين
• التفكير في استخدام رذاذ السالبوتامول المستمر 5 - 10 ملغ/ ساعة
• التفكير في سلفات المغنيزيوم الوريدية 1.2- 2.0 غ على مدى 20 دقيقة، أو جرعة تحميل 5 ملغ/ كغ لـ 20 دقيقة متبوعة بالتسريب المستمر عند 1 ملغ/ كغ/ ساعة
• تصحيح السوائل والشوارد (خاصة K)

الشكل 17.24 العلاج الفوري لمرضى الربو الحاد الشديد.

الداء الرئوي الساد المزمن (Chronic obstructive pulmonary disease):

يُعرَّف الداء الرئوي الساد المزمن (COPD) بأنه مرض يمكن علاجه والوقاية منه ويتميز بتحدُّد مستمر في جريان الهواء ، مترقٍ عادةً ، ويرتبط باستجابة التهابية مزمنة معززة في الطرق الهوائية والرئة للجزيئات أو الغازات الضارة. تساهم السورات والأمراض المصاحبة تساهم في الشدة الكلية للمرضى الأفراد. تشمل التشاخيص ذات الصلة التهاب القصبات المزمن (السعال والقشع لمدة 3 أشهر متتالية على الأقل خلال سنتين متتاليتين) والنفاخ الرئوي (تضخم دائم غير طبيعي للطرق الهوائية البعيدة عن القصيبات المحيطية، مترافق مع تدمير جدرانها بدون تليف واضح). تشمل التأثيرات خارج الرئة فقدان الوزن والخلل الوظيفي للعضلات الهيكلية (الشكل 17.25). تشمل الحالات المرضية المشتركة المصاحبة لها الأمراض القلبية الوعائية و الأمراض الدماغية الوعائية و المتلازمة الاستقلابية و هشاشة العظام و الاكتئاب، وسرطان الرئة.

يرتبط انتشار COPD ارتباطاً مباشراً بانتشار عوامل الخطر في المجتمع، مثل تدخين التبغ و التعرض لغبار الفحم أو استخدام وقود الكتلة الحيوية، وعمر السكان قيد الدراسة. يتحمل الأشخاص المصابون بأشد أنواع المرض التأثير الشخصي الأكبر للحالة ويساهمون في عواقبها الاجتماعية والاقتصادية الكبيرة على المجتمع. من المتوقع أنه بحلول عام 2030، سيمثل COPD السبب الرئيسي السابع للإعاقة والسبب الرابع الأكثر شيوعاً للوفاة في جميع أنحاء العالم. تظهر عوامل الخطر في الإطار 17.24. يمثل تدخين السجائر أهم عامل خطر للإصابة بالمرض، ويتعلق خطر الإصابة بكمية ومدة التدخين. من غير المعتاد الإصابة بـ COPD عند تدخين أقل من 10 باكيت_ السنة (علبة واحدة = 20 سيجارة/ يوم/ سنة)، كما أن هذه الحالة لا تصيب جميع المدخنين، مما يشير إلى أن عوامل الاستعداد الفردية مهمة.

يشمل COPD على مكونات رئوية وجهازية (الشكل 17.25). يؤدي وجود قيود على تدفق الهواء إلى جانب الإغلاق المبكر لمجرى الهواء إلى حبس الغاز والتضخم المفرط، مما يؤثر

سلباً على مطاوعتي جدار الصدر والرئة. ينتج عن ذلك أيضاً تضخم رئوي مفرط، مما يؤدي إلى تسطح الحجاب الحاجز وزيادة المحاذاة الأفقية للعضلات الوربية، مما يضع عضلات الجهاز التنفسي في وضع غير ملائم. لذلك، يتم زيادة الجهد التنفسي بشكل ملحوظ – عند التمرين كبداية، عندما ينقص زمن الزفير، ولكن بعد ذلك، مع ترقي المرض يزداد الجهد أثناء الراحة. يمكن تصنيف النفاخ الرئوي (الشكل 17.26) حسب نمط الأسناخ الهوائية المتضخمة: عنيبي مركزي، شامل للعنيبة، ومجاور للحاجز. تتكون الفقاعات عند بعض الأفراد و يؤدي هذا الأمر إلى ضعف تبادل الغازات وفشل الجهاز التنفسي.

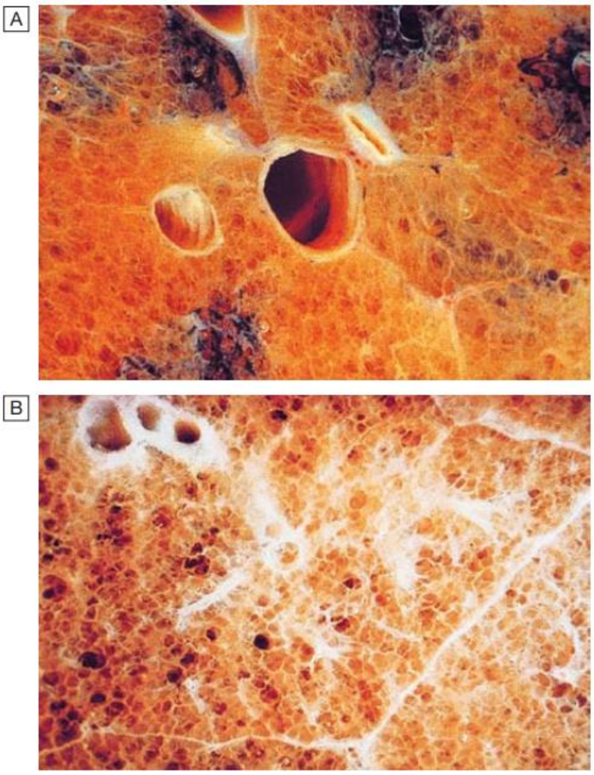
17.24 عوامل الخطر لتطور الداء الرئوي الساد المزمن.

العوامل البيئية:

- دخان التبغ: يمثل 95% من الحالات في المملكة المتحدة
- تلوث الهواء الداخلي: الطهي باستخدام الوقود الحيوي في المناطق المحصورة في البلدان النامية
- التعرض المهني، مثل غبار الفحم، السيليكا، والكادميوم
- انخفاض الوزن عند الولادة: قد يقلل من بلوغ الحد الأقصى للوظيفة الرئوية في حياة الشباب البالغين
- نمو الرئة: قد تؤثر العدوى في مرحلة الطفولة أو تدخين الأم على نمو الرئة أثناء الطفولة، مما يؤدي إلى انخفاض وظائف الرئة التي تبلغ قيمتها العظمى في مرحلة البلوغ.
- الإنتانات: قد يسرع الإنتان الناكس من هبوط FEV_1؛ قد يؤدي استمرار الفيروس الغدي في أنسجة الرئة إلى تغيير الاستجابة الالتهابية الموضعية، مما يؤدي إلى تأذي الرئة؛ يترافق الإنتان بـ HIV بالنفاخ الرئوي.
- تدنّي الوضع الاجتماعي والاقتصادي
- تدخين الحشيش

عوامل المضيف:

- العوامل الوراثية:
- عوز ألفا 1 – أنتيتريبسين؛ من المحتمل التعرف على جينات أخرى مؤهبة لـ COPD.
- فرط تفاعلية مجرى الهواء

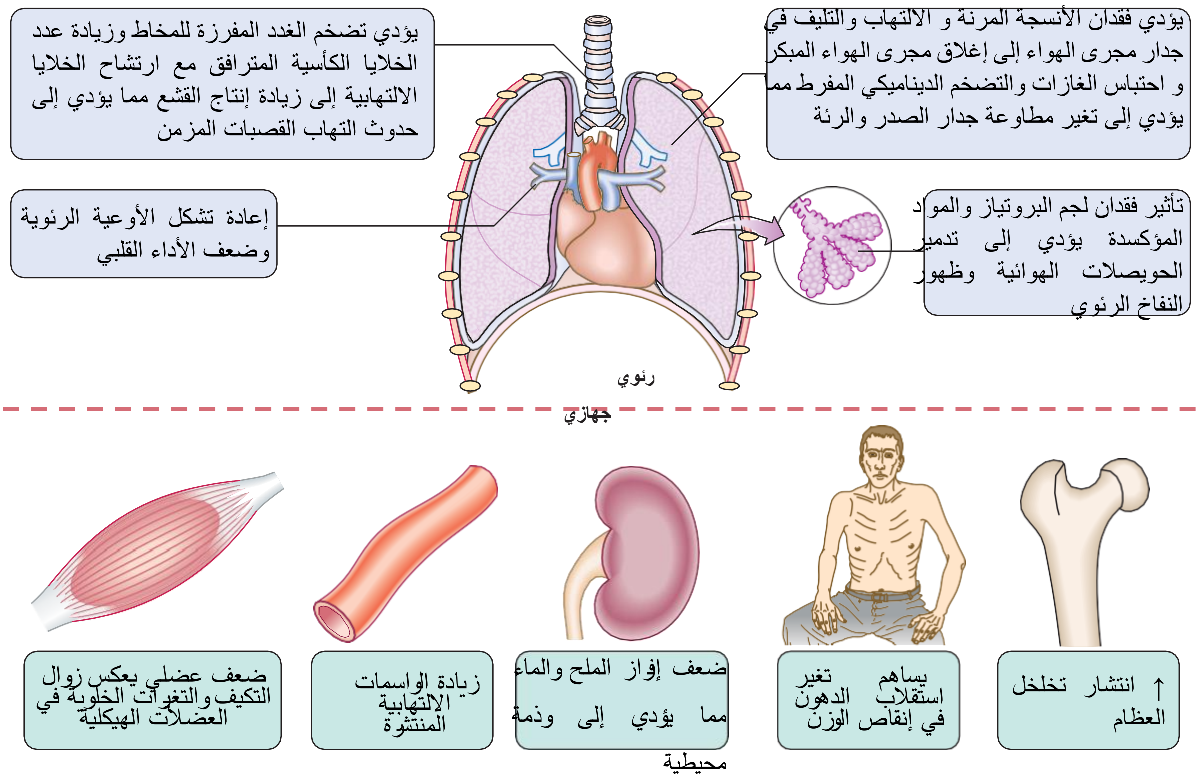


الشكل 17.26 **إمراضية النفاخ الرئوي.** **A**، الرئة الطبيعية. **B**، النفاخ، تظهر الخسارة الإجمالية لمساحة السطح الطبيعية المتاحة لتبادل الغازات.

السمات السريرية (Clinical features):

يجب الاشتباه بال COPD عند أي مريض يزيد عمره عن 40 عام ويعاني من أعراض التهاب القصبات المزمن و/ أو ضيق التنفس. اعتماداً على التظاهرات، تشمل التشاخيص التفريقية المهمة الربو المزمن و السل و توسع القصبات وقصور القلبي الاحتقاني. عادة ما يكون السعال وإفراز البلغم المرتبط به من أولى الأعراض، وغالباً ما يشار إليه باسم "سعال المدخن". قد يؤدي نفث الدم إلى تعقيد تفاقم COPD ولكن لا ينبغي أن يُعزى إلى COPD دون إجراء استقصاء شامل.

عادة ما يدفع ضيق التنفس إلى مراجعة أخصائي صحي. يجب تحديد المستوى بشكل كمي للرجوع إليه في المستقبل، غالباً عن طريق توثيق ما يعانيه المريض قبل التوقف؛ قد تكون المقاييس مثل مقياس ضيق التنفس التابع لمجلس البحوث الطبية (MRC) مفيدة (الإطار 17.25).


يؤدي تضخم الغدد المفرزة للمخاط وزيادة عدد الخلايا الكأسية المترافق مع ارتشاح الخلايا الالتهابية إلى زيادة إنتاج القشع مما يؤدي إلى حدوث التهاب القصبات المزمن
يؤدي فقدان الأنسجة المرنة و الالتهاب والتليف في جدار مجرى الهواء إلى إغلاق مجرى الهواء المبكر و احتباس الغازات والتضخم الديناميكي المفرط مما يؤدي إلى تغير مطاوعة جدار الصدر والرئة
إعادة تشكل الأوعية الرئوية وضعف الأداء القلبي
تأثير فقدان لجم البروتيناز والمواد المؤكسدة يؤدي إلى تدمير الحويصلات الهوائية وظهور النفاخ الرئوي
رئوي
جهازي
ضعف عضلي يعكس زوال التكيف والتغيرات الخلوية في العضلات الهيكلية
زيادة الواسمات الالتهابية المنتشرة
ضعف إفراز الملح والماء مما يؤدي إلى وذمة محيطية
يساهم استقلاب الدهون تغير في إنقاص الوزن
↑ انتشار تخلخل العظام

الشكل 17.25 السمات الرئوية والجهازية لـ COPD.

في المرض المتقدم، يجب إجراء استفسار عن وجود الوذمة (التي يمكن رؤيتها لأول مرة أثناء التفاقم) والصداع الصباحي (الذي قد يشير إلى فرط ثنائي أكسيد الكربون). العلامات الجسدية غير نوعية و مرتبطة بضعف وظائف الرئة، ونادراً ما تكون واضحة حتى يترقى المرض. عادة ما تكون أصوات التنفس خافتة؛ قد تصاحب الخراخر العدوى، ولكن إذا استمرت، فإنها تزيد من احتمالية توسع القصبات. تعجر الأصابع ليس سمة من سمات COPD ويجب أن يؤدي إلى إجراء المزيد من الاستقصاءات لتحري سرطان الرئة أو التليف.

قد يحدث قصور القلب الأيمن عند المرضى الذين يعانون من COPD المتقدم، خاصة إذا كان هناك ترافق مع توقف التنفس أثناء النوم أو مرض انصمامي خثاري ('القلب الرئوي'). ومع ذلك، حتى في حالة عدم وجود قصور قلبي، غالباً ما يعاني COPD من وذمة مؤلمة بسبب احتباس الماء والملح الناجم عن نقص الأكسجة وفرط ثنائي أكسيد الكربون الكلوي. مصطلح "القلب الرئوي" تسمية خاطئة عند مثل هؤلاء المرضى، لأنهم لا يعانون من قصور في القلب. قد يشير التعب و فقدان الشهية وفقدان الوزن إلى الإصابة بسرطان الرئة أو السل، ولكنها شائعة عند المرضى الذين يعانون من COPD الشديد حيث يكون مؤشر كتلة الجسم (BMI) ذا أهمية تنبؤية. الاكتئاب والقلق شائعان أيضاً ويساهمان في الإمراضية.

تم وصف نمطين كلاسيكيين: "النافخ الوردي" و "الأزرق المُنتفِخ". عادة ما يكون النوع الأول نحيل ولاهث، ويحافظ على مستوى طبيعي من $PaCO_2$ حتى المرحلة المتأخرة من المرض. أمّا الأخير فيطور (أو يتحمل) فرط ثنائي أكسيد الكربون في وقت سابق وقد يصاب بالوذمة وكثرة الكريات الحمر الثانوية. في الممارسة العملية، غالباً ما تتداخل هذه الأنماط الظاهرية.

الاستقصاءات (Investigations):

على الرغم من عدم وجود علامات تصوير شعاعية موثوقة ترتبط بشدة إعاقة جريان الهواء، إلا أن تصوير الصدر بالأشعة السينية ضروري لتحديد التشاخيص البديلة مثل قصور القلب و مضاعفات التدخين الأخرى مثل سرطان الرئة،

ووجود الفقاعات. يعد تعداد الدم مفيد لاستبعاد فقر الدم أو توثيق كثرة الحمر، وعند المرضى الأصغر سناً، الذين يعانون في الغالب من النفاخ الرئوي القاعدي، و يُعد قياس α1- antitrypsin مفيداً.

17.25 مقياس الزلة التنفسية التابع لمجلس البحوث الطبية (MRC).

درجة	ضيق التنفس المرتبط بالأنشطة
0	لا يوجد ضيق تنفس، إلا مع التمارين الشاقة
1	ضيق التنفس عند المشي بسرعة على سطح مستوٍ أو صعود تل خفيف الارتفاع
2	يمشي أبطأ من الأشخاص العاديين على أرض مستوية بسبب ضيق التنفس أو عليه أن يتوقف عن التنفس عند المشي بوتيرته الخاصة
3	يتوقف عن التنفس بعد المشي حوالي 100 متر أو بعد بضع دقائق على أرض مستوية
4	ضيق التنفس لمغادرة المنزل، أو ضيق التنفس عند ارتداء أو خلع الملابس

يتطلب التشخيص إثبات موضوعي لإعاقة جريان الهواء عن طريق قياس التنفس ويتم إثباته عندما يكون FEV1 / FVC بعد التوسيع القصبي أقل من 70%. يمكن تحديد شدة COPD حسب FEV1 بعد التوسيع القصبي (**الإطار 17.26**). يوفر قياس أحجام الرئة تقييماً لفرط الانتفاخ . يتم تنفذ ذلك بشكل عام عن طريق تقنية التخفيف بالهيليوم ؛ على أية حال، عند المرضى الذين يعانون من COPD الشديد، وخاصة وجود الفقاعات الكبيرة، يفضل تخطيط الحجم لأن استخدام الهيليوم قد يقلل من تقدير حجم الرئة. يقترح وجود النفاخ الرئوي عن طريق انخفاض انتشار الغاز. توفر اختبارات التمرين تقييماً موضوعياً لتحمل الجهد وتوفر خط أساسي للحكم على الاستجابة لعلاج بالموسعات القصبية أو برامج إعادة التأهيل؛ قد تكون ذات قيمة عند تقييم الإنذار أيضاً . قد يؤدي قياس التأكسج النبضي إلى الإحالة لتقييم الأكسجين إذا كان أقل من 93%.

17.26 تصنيف مقياس التنفس لشدة COPD بناءً على 1FEV بعد التوسيع القصبي.

		شدة انسداد مجرى الهواء بعد التوسيع القصبي		
PD FEV_1 / FVC	FEV_1 % المتوقع	ATS/ERS (2004)	GOLD (2008)	الدليل التوجيهي السريري NICE 101 (2010)
< 0.7	≥ 80%	خفيف	المرحلة 1 – خفيف	المرحلة 1 – خفيف[1]
< 0.7	50–79%	معتدل	المرحلة 2 – معتدل	المرحلة 2 – معتدل
< 0.7	30–49%	شديد	المرحلة 3 – شديد	المرحلة 3 – شديد
< 0.7	< 30%	شديد جداً	المرحلة 4 – شديد جداً[2]	المرحلة 4 – شديد جداً

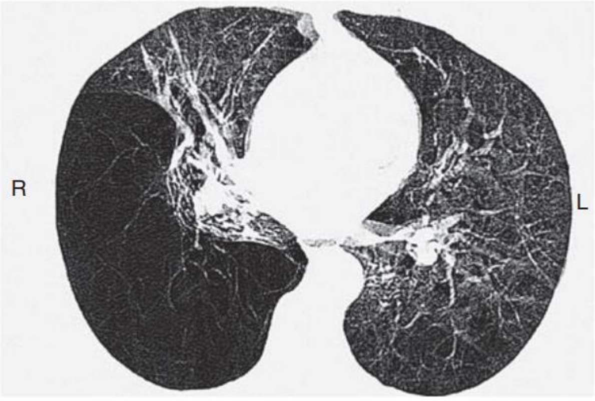
[1] لا ينبغي تشخيص COPD الخفيف بناءً على وظائف الرئة وحدها إذا كان المريض لا يعاني من أعراض.

[2] أو FEV_1 > 50% مع قصور تنفسي.

(ATS / ERS= الجمعية الأمريكية لأمراض الصدر/ جمعية الجهاز التنفسي الأوروبية؛ 1FEV= حجم الزفير القسري في الثانية الأولى؛ GOLD= المبادرة العالمية للداء الرئوي الساد المزمن؛ PD= بعد التوسيع القصبي).

من الشائع تقييم الحالة الصحية بواسطة استبيان سانت جورج للجهاز التنفسي (SGRQ) . من الناحية العملية، يعد اختبار تقييم COPD واستبيان مراقبة COPD أسهل في التدبير. من المرجح أن يلعب HRCT دوراً متزايداً في تقييم COPD، لأنه يسمح باكتشاف و توصيف وتقدير النفاخ الرئوي (**الشكل 17.27**) وهو أكثر حساسية من الأشعة السينية للصدر في

اكتشاف الفقاعات. يستخدم أيضاً لتوجيه جراحة تقليل حجم الرئة



الشكل 17.27 النفاخ الرئوي الشامل. تصوير مقطعي محوسب عالي الدقة يظهر النفاخ الرئوي، وهو أكثر وضوحاً في الفص السفلي الأيمن.

تقييم الشدة (Assessment of severity):

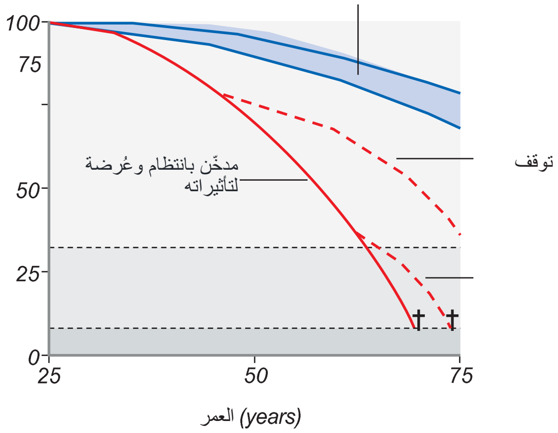
يتم تحديد شدة COPD تقليدياً حسب بنسبة FEV% المتوقعة. ومع ذلك، فإن تقييم تأثير COPD على المرضى الفرديين من حيث الأعراض و تحديد النشاط الذي يتعرضون له، وما إذا كانوا يعانون من نوبات متكررة أو كبيرة قد يوفر تقييماً أكثر أهمية من الناحية السريرية ويساعد في توجيه التدبير.

التدبير (Management):

يركز تدبير COPD على تحسين ضيق التنفس و تقليل تواتر وشدة السورات، وتحسين الحالة الصحية والإنذار.

تقليل التعرض للغازات والجزيئات الضارة (Reducing exposure to noxious particles and gases):

يترافق التوقف المستمر عن التدخين في حالات COPD الخفيف إلى المعتدل بتراجع انخفاض FEV_1 مقارنة بالمدخنين الدائمين، ويبقى إيقاف التدخين هو الاستراتيجية الوحيدة التي تؤثر بشكل إيجابي على التاريخ الطبيعي لـ COPD. يترافق التوقف التام مع تحسن وظائف الرئة وتباطؤ معدل انخفاض FEV_1 **(الشكل 17.28)**. في المناطق التي يشيع فيها الحرق المنزلي للوقود الحيوي ، يجب تشجيع إدخال أجهزة طهي لا تُصدر الدخان أو استخدام أنواع وقود بديلة.



الشكل 17.28 نموذج الانخفاض السنوي في FEV_1 مع تسارع الانخفاض عند المدخنين المعرضين للإصابة. عند التوقف عن التدخين، تكون الخسارة اللاحقة مماثلة لتلك التي يعاني منها غير المدخنين الأصحاء. (FEV_1 = حجم الزفير القسري في الثانية الأولى)

موسعات القصبات (Bronchodilators):

يُعد العلاج بموسعات القصبات أمر أساسي للتحكم في ضيق التنفس. يُفضل الطريق الانشاقي، كما يتوفر عدد من العوامل المختلفة التي يتم توصيلها بواسطة مجموعة متنوعة من الأجهزة. يجب أن يتم الاختيار بناءً على رغبة المريض وتقييم جهاز الاستنشاق. يمكن استخدام الموسعات القصبية قصيرة المفعول للمرضى الذين يعانون من مرض خفيف، ولكن الموسعات القصبية طويلة المفعول عادة ما تكون أكثر ملاءمة لمن يعانون من مرض متوسط إلى شديد. قد يتم الإبلاغ عن وجود تحسينات كبيرة في ضيق التنفس على الرغم من التغييرات الطفيفة في FEV_1 ، مما يعكس على الأرجح تحسينات في إفراغ الرئة التي تقلل من التضخم الديناميكي المفرط ويسهل عملية التنفس. يمكن التفكير في الموسعات القصبية الفموية، مثل مستحضرات الثيوفيلين، عند المرضى الذين لا يستطيعون استخدام أجهزة الاستنشاق بكفاءة، ولكن استخدامها قد يكون مُقيد بالآثار الجانبية و الاستقلاب غير المتوقع، والتفاعلات الدوائية؛ من هنا تأتي الحاجة إلى مراقبة المستويات البلازمية. تبقى مثبطات الفوسفو دي أستيراز الانتقائية الفموية قيد التقييم.

مشاركة القشرائيات السكرية الانشاقية والموسعات القصبية (Combined inhaled glucocorticoids and bronchodilators):

تعمل المشاركة الثابتة بين القشرائيات السكرية الانشاقية و LABA على تحسين وظائف الرئة و تقليل تواتر وشدة السورات، وتحسين نوعية الحياة. قد تترافق هذه المزايا مع زيادة خطر الإصابة بذات الرئة، خاصة عند المسنين. غالباً ما يتم إعطاء تراكيب LABA/ القشرائيات السكرية الانشاقية مع مضاد موسكاريني طويل المفعول (LAMA). و يجب استخدام LAMAs بحذر عند المرضى الذين لديهم مرض قلبي هام أو قصة احتباس البول.

القشرائيات السكرية الفموية (Oral glucocorticoids):

تعتبر القشرائيات السكرية الفموية مفيدة أثناء السورات، ولكن العلاج المستمر يساهم في حدوث هشاشة العظام وضعف وظائف العضلات والهيكل العظمي، ويجب تجنبه. تساعد تجارب القشرائيات السكرية الفموية في تشخيص الربو ولكنها لا تتنبأ بالاستجابة للقشرائيات السكرية الانشاقية في COPD.

التأهيل الرئوي (Pulmonary rehabilitation):

يجب التشجيع على ممارسة الرياضة في جميع المراحل وطمأنة المرضى إلى أن ضيق التنفس غير خطير، بالرغم من أنه محزن. تعمل البرامج متعددة التخصصات التي تتضمن التدريب البدني و التثقيف حول الأمراض، والاستشارات الغذائية على تقليل الأعراض و تحسين الحالة الصحية وتعزيز الثقة. تتضمن معظم البرامج جلستين إلى ثلاث جلسات في الأسبوع، تستمر ما بين 6 و 12 أسبوع، ويصاحبها تحسينات واضحة ومستمرة في تحمل التمارين والحالة الصحية.

العلاج بالأكسجين (Oxygen therapy):

يُعزِّز العلاج بالأكسجين المنزلي طويل الأجل (LTOT) البقاء على قيد الحياة عند مرضى مختارين مصابين بـ COPD المزمن المختلط بسبب نقص تأكسج الدم الشديد (PaO_2 الشرياني < 7.3 كيلو باسكال (55 ملم زئبقي)؛ **الإطار 17.27**). يتم توفيره بشكل أكثر ملاءمة بواسطة مُكثّف أوكسجين ويجب توجيه المرضى لاستخدام الأكسجين لمدة لا تقل عن 15 ساعة/ يوم؛ تظهر فوائد أكبر عند المرضى الذين يستخدمونه لأكثر من 20 ساعة في اليوم. الهدف من العلاج هو زيادة PaO_2 إلى ما لا يقل عن 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبقي) أو SaO_2 إلى 90% على الأقل. يجب أخذ العلاج المتنقل بالأكسجين بعين الاعتبار عند المرضى الذين يعانون من نقص التشبع أثناء التمرين ويظهرون تحسن موضوعي في القدرة على التمرين و/ أو الزلة التنفسية باستخدام الأكسجين. يجب تعديل معدلات تدفق الأكسجين للحفاظ على 2SaO أعلى من 90%.

التداخل الجراحي (Surgical intervention):

يمكن التفكير في استئصال الفقاعات عندما تضغط الفقاعات الكبيرة على أنسجة الرئة الطبيعية المحيطة. المرضى الذين يعانون من نفاخ رئوي مستمر في الفص العلوي، ونقل غاز محافظ عليه مع عدم وجود دليل على ارتفاع التوتر الرئوي قد يستفيدون من جراحة تقليل حجم الرئة (LVRS)، حيث يتم استئصال أنسجة الرئة المحيطية بهدف تقليل التضخم المفرط وتقليل الجهد التنفسي. يمكن إجراء كل من استئصال الفقاعات و LVRS عن طريق تنظير الصدر، مما يقلل من الإمراضية. قد يفيد زرع الرئة مرضى مختارين بعناية مصابين بمرض متقدم.

الإجراءات الأخرى (Other measures):

يجب أن يتم إعطاء المرضى الذين يعانون من COPD لقاح الأنفلونزا السنوي، وعند الحاجة، التلقيح ضد المكورات الرئوية. يجب الحد من البدانة و سوء التغذية و الاكتئاب والعزلة الاجتماعية وتحسينها إن أمكن. تُستخدم عوامل حالة للقشع أحياناً ولكن الأدلة على فائدتها محدودة.

الرعاية الملطفة (Palliative care):

تعتبر تلبية احتياجات نهاية العمر جانباً مهماً، ولكن يتم تجاهلها في كثير من الأحيان، في حالة المرض المتقدم. يمكن استخدام مستحضرات المورفين لتلطيف ضيق التنفس في الحالات المتقدمة وقد تقلل البنزوديازيبينات بجرعات منخفضة

من القلق. يجب معالجة القضايا المتعلقة بالإنعاش قبل المرض الخطير.

17.27 وصف العلاج طويل الأمد بالأكسجين في COPD

تُقاس غازات الدم الشرياني عند المرضى المستقرين سريرياً في مناسبتين على الأقل تفصل بينهما 3 أسابيع:

PaO_2 <7.3 كيلو باسكال (55 ملم زئبقي) بغض النظر عن PaO_2 و FEV_1 <1.5 لتر

PaO_2 7.3 −8 كيلو باسكال (55 −60 ملم زئبق) بالإضافة إلى ارتفاع التوتر الرئوي أو وذمة محيطية أو نقص تأكسج الدم الليلي

- توقف المريض عن التدخين

استخدم ما لا يقل عن 15 ساعة/ يوم بمعدل 2− 4 لتر/ دقيقة لتحقيق PaO_2 > 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبق) دون وجود ارتفاع غير مقبول في $PaCO_2$

17.28 حساب مؤشر BODE

	النقاط على مشعر BODE			
المتغير	**0**	**1**	**2**	**3**
FEV_1	≥65	50–64	36–49	≤35
مسافة المشي في 6 دقائق (متر)	≥350	250–349	150–249	≤149
مقياس الزلة التنفسية MRC*	0−1	2	3	4
مشعر كتلة الجسم	> 21	≤21		

لدى المريض الذي حصل على درجة BODE من 0 إلى 2 معدل وفيات يبلغ حوالي 10% خلال 52 شهر، في حين أن المريض الذي حصل على درجة BODE من 7− 10 لديه معدل وفيات يبلغ حوالي 80% خلال 52 شهر.

* انظر الصندوق 17.25

BODE – انظر النص؛ FEV_1 = حجم الزفير القسري في الثانية الأولى)

الإنذار (Prognosis):

يمتلك COPD تاريخ طبيعي متغير ولكنه عادة ما يكون مترقياً. يرتبط الإنذار عكسياً بالعمر، كما يرتبط ارتباطاً مباشراً بـ FEV_1 بعد التوسيع القصبي. تشمل المؤشرات الإنذارية السيئة الإضافية فقدان الوزن وارتفاع التوتر الرئوي. قد يساعد المشعر BODE، الذي يشتمل على مؤشر كتلة الجسم (B)، درجة انسداد تدفق الهواء (O)، قياس ضيق التنفس (D)، والقدرة على ممارسة الرياضة (E) في التنبؤ بالوفاة نتيجة أسباب تنفسية وأسباب أخرى (الإطار 17.28). يشكل القصور التنفسي و المرض القلبي وسرطان الرئة مُسبّبات شائعة للوفاة.

السورات الحادة لـ COPD (Acute exacerbations of COPD):

تتميز السورات الحادة لـ COPD بزيادة الأعراض وتدهور وظائف الرئة والحالة الصحية. تصبح أكثر تواتراً مع تقدم المرض وعادة ما تسببها الجراثيم أو الفيروسات، أو تغيير جودة الهواء. قد تكون مترافقة بتطور القصور التنفسي و/ أو احتباس السوائل وهي تمثل سبب مهم للوفاة. يمكن التعامل مع العديد من المرضى في المنزل باستخدام الموسعات القصبية و شوط قصير من القشرانيات السكرية الفموية، وإذا كان ذلك مناسباً، باستخدام الصادات الحيوية. يجب أن يؤدي وجود زرقة أو وذمة محيطية، أو تغير الوعي إلى الإحالة إلى المستشفى. عند المرضى الآخرين، قد يؤثر النظر في الإمراضيات المُرافقة والظروف الاجتماعية على القرارات المتعلقة بالقبول في المستشفى.

العلاج بالأكسجين (Oxygen therapy):

عند المرضى الذين يعانون من نوبة لـ COPD الشديد، قد تؤدي التراكيز العالية من الأكسجين إلى تثبيط التنفس وتفاقم الحماض. يجب استخدام الأكسجين المضبوط بنسبة 24% أو 28% بهدف الحفاظ على PaO_2 أكثر من 8 كيلو باسكال (60 ملم زئبقي) (أو SaO_2 لأكثر من 90%) دون تفاقم الحماض.

الموسعات القصبية (Bronchodilators):

يجب إعطاء ناهضات بيتا 2 قصيرة المفعول مع عامل مضاد للكولين (مثل السالبوتامول والإبراتروبيوم). من خلال الإشراف الدقيق، من الآمن عادة تشغيل أجهزة الإرذاذ بالأكسجين، ولكن إذا كان هناك قلق بشأن حساسية الأكسجين، فقد يتم دفعها بواسطة الهواء المضغوط والأكسجين الإضافي الذي يتم توصيله بواسطة قنية الأنف.

القشرانيات السكرية (Glucocorticoids):

يقلل البريدنيزولون الفموي من الأعراض ويحسن وظائف الرئة. يوصى حالياً بجرعات 30 ملغ لمدة 10 أيام ولكن الأشواط القصيرة قد تكون مقبولة. يجب مراعاة الوقاية من هشاشة العظام عند المرضى الذين يتلقون أشواط متكررة.

العلاج بالصادات الحيوية (Antibiotic therapy):

لا يزال دور الجراثيم في السورات مثيراً للجدل وهناك القليل من الأدلة على الإعطاء الروتيني للصادات الحيوية. يوصى باستخدامها حالياً للمرضى الذين يبلغون عن زيادة القشع القيحي أو حجم البلغم، أو ضيق التنفس. في معظم الحالات، يُنصح بالأنظمة العلاجية البسيطة، مثل الأمينوبنسلين أو التتراسيكلين، أو الماكروليد. Co-amoxiclav مطلوب فقط في المناطق التي تشيع فيها الجراثيم المُنتجة للبيتا لاكتماز.

التهوية غير الغازية (Non-invasive ventilation):

تعتبر التهوية غير الغازية آمنة وفعالة عند المرضى الذين يعانون من سورات حاد لـ COPD المعقد بسبب الحماض التنفسي الخفيف إلى المتوسط (H+ ≥ 45 نانومول/ لتر، pH <7.35)، ويجب أخذها بعين الاعتبار في وقت مبكر من القصور التنفسي لتقليل الحاجة إلى التنبيب الرغامي و فشل العلاج والوفيات. لا تُفيد عند المرضى الذين لا يستطيعون حماية مجرى الهواء. يمكن التفكير في التهوية الميكانيكية عندما يكون هناك سبب قابل للعكس للتدهور (مثل ذات الرئة) أو في حالة عدم وجود قصة سابقة للقصور التنفسي.

العلاج الإضافي (Additional therapy):

قد تترافق السورات مع تطور الوذمة المحيطية؛ غالباً ما تستجيب للمدرات. كان هناك ترويج لاستخدام تسريب أمينوفيلين في الوريد ولكن الأدلة على الفائدة محدودة ويجب الانتباه إلى مخاطر حدوث اضطرابات نظم وارتكاسات دوائية. تم استبدال استخدام المنبه التنفسي "doxapram" إلى حد كبير من خلال تطوير NIV ولكنه قد يكون مفيداً لفترة محدودة عند مرضى مختارين يعانون من انخفاض معدل التنفس.

17.29 الداء الرئوي الساد في الشيخوخة.

- **الربو:** قد يظهر مجدداً في سن الشيخوخة، لذلك لا ينبغي دائماً افتراض أن انسداد تدفق الهواء ناتج عن COPD.
- **تسجيلات ذروة تدفق الزفير:** كبار السن الذين يعانون من ضعف في الرؤية يجدون صعوبة في قراءة مقاييس PEF.
- **إدراك تضيق القصبات الهوائية:** يضعف بسبب العمر، لذلك قد لا يكون وصف الأعراض من قِبل المريض المسن مؤشراً موثوقاً للشدة.
- **التوقف عن التدخين:** تنخفض الفوائد على معدل فقدان وظائف الرئة مع تقدم العمر ولكنها تبقى ذات قيمة حتى سن 80 عام.
- **أجهزة الاستنشاق بالجرعات المقننة:** لا يستطيع العديد من كبار السن استخدامها بسبب صعوبة تنسيق الجهاز وتشغيله. حتى الضعف المعرفي المعتدل يحول عملياً دون استخدامها. مطلوب تكرار الشرح وإعادة توجيه استخدام جميع الأجهزة.
- **معدلات الوفيات للربو الحاد:** أعلى في الشيخوخة، ويرجع ذلك جزئياً إلى أن المرضى لا يقدرون شدة تضيق القصبات ويظهرون أيضاً درجة أقل من تسرع القلب والنبض المُتناقض لنفس الدرجة من تضيق القصبات.
- **قرارات العلاج:** التقدم في السن في حد ذاته لا يشكل عائقاً أمام العناية المركزة أو التهوية الميكانيكية في حالة النوبات الحادة للربو أو COPD، ولكن قد يكون هذا القرار صعب ويجب مشاركته مع المريض (إن أمكن) و الأقارب، والطبيب العام.

التخريج (Discharge):

يمكن التفكير في التخريج من المستشفى بمجرد استقرار المرضى سريرياً على أدوية الصيانة المعتادة. قد تقدم فرق المستشفى في المنزل إعارة لأجهزة الإرذاذ لفترات قصيرة ، مما يحسن معدلات التخريج ويوفر دعم إضافي للمريض.

توسع القصبات (Bronchiectasis):

يشير توسع القصبات إلى توسع غير طبيعي في الطرق الهوائية. تترافق عدوى الطرق الهوائية القيحة المزمنة مع إنتاج القشع و تندب تدريجي، وتلف الرئة مهما كان السبب.

الأسباب والإمراضية (Aetiology and pathology):

قد ينجم توسع القصبات عن عيب خلقي يؤثر على النقل الأيوني للمجرى الهوائي أو الوظيفة الهدبية، مثل التليف الكيسي (انظر أدناه)، أو قد يُكتسب بشكل ثانوي لتلف الشعب الهوائية بسبب عدوى مخربة، أو استنشاق السموم أو الجسم الغريب. النتيجة هي التهاب وعدوى مزمنة في الطرق الهوائية. يُظهر **الإطار 17.30** الأسباب الشائعة، والتي يعتبر السل أكثرها شيوعاً في جميع أنحاء العالم. قد يحدث توسع القصبات الموضعي بسبب تراكم القيح خلف الآفة القصبية السادة، مثل تضخم العقد اللمفاوية النقيرية السلية، أو ورم القصبات، أو استنشاق جسم غريب (على سبيل المثال الفول السوداني).

يمكن تبطين لمعة القصبات المتوسعة بواسطة نسيج حبيبي، ظهارة حرشفية، أو ظهارة مهدبة طبيعية. قد تكون هناك أيضاً تغيرات التهابية في الطبقات العميقة من جدار الشعب الهوائية مع تضخم الشرايين القصبية. عادة ما توجد التغيرات الالتهابية والتليفية المزمنة في أنسجة الرئة المحيطة، مما يؤدي إلى تدمير تدريجي لبنية الرئة الطبيعية في الحالات المتقدمة.

السمات السريرية (Clinical features):

تظهر الأعراض في **الإطار 17.31**. قد تكون العلامات الجسدية في الصدر أحادية أو ثنائية الجانب. إذا كانت الطرق الهوائية لا تحتوي على إفرازات ولا يوجد انخماص فصي مرافق، فلا توجد علامات جسدية غير طبيعية. عندما تكون هناك كميات كبيرة من القشع في القصبات، يمكن سماع العديد من الخراخر الخشنة فوق المناطق المصابة. قد يؤدي الانخماص مع الإفرازات المحتجزة التي تسد القصبات الهوائية القريبة إلى تضاؤل أصوات التنفس بشكل موضعي، بينما قد يتسبب المرض المتقدم في حدوث تندب وتنفس قصبي. نفث الدم الحاد هو اختلاط مهم لتوسع القصبات.

17.30 أسباب توسع القصبات.

الخلقية

- التليف الكيسي
- متلازمات خلل الوظيفة الهدبية: خلل حركية الأهداب البدئي (متلازمة الأهداب غير المُتحرّكة)
  متلازمة كارتاجينر (التهاب الجيوب الأنفية وتبدل الأحشاء)
- عوز غاما غلوبولين الدم البدئي

المكتسبة: الأطفال

- الإنتانات الشديدة في مرحلة الطفولة (وخاصة السعال الديكي والحصبة)
- السل الأولي
- استنشاق أجسام غريبة

المكتسبة: البالغين

- ذات الرئة القيحية
- السل الرئوي
- الربو المُختلط بداء الرشاشيات القصبي الرئوي الأرجي.
- أورام القصبات

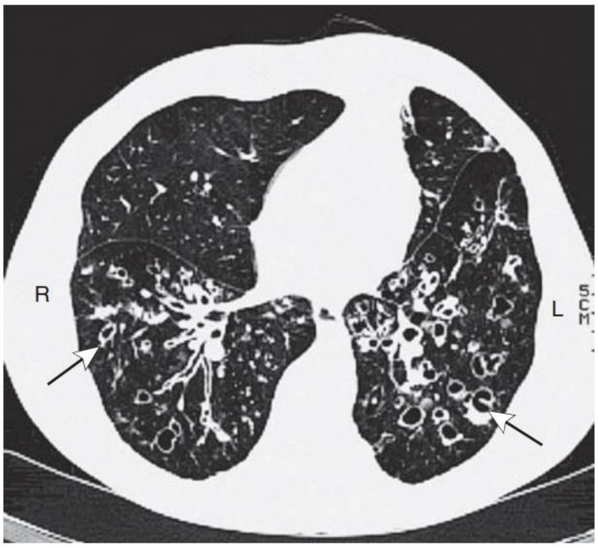
17.31 أعراض تَوسُّع القَصَبات

- **سُعال:** مزمن، يومي، مستمر
- **قشع(بلغم):** غزير، قيحي بشكل مستمر
- **ألم جنبي الصفات:** عندما تنتشر الإصابة لتشمل غشاء الجنب، أو مرافق للانخماصات القطعية نتيجة الإفرازات المحتبسة
- **نفثُ الدَّم:** الخيوط الدموية شائعة، ويكون نفث بحجم أكبر مع سورات الانتان، قد يحدث نفث دم هائل يتطلب تصميم للشريان القصبي أحياناً.
- **السورات الإنتانية:** زيادة حجم البلغم مع حمى، والشعور بالتوعك، وفقدان الشهية
- **رائحة النَّفَس الكريهة:** كثيراً ما ترافق البلغم القيحيّ
- **وهن عام:** صعوبة المحافظة على الوزن، فقدان الشهية، ضيق التنفس الجُهدِيّ

الاستقصاءات:

بالإضافة إلى مسببات الأمراض التنفسية الشائعة، قد تكشف زراعة القشع عن الزائفة الزنجارية والمكورات العنقودية المذهبة والفطريات مثل الرَّشاشِيَّات والعديد من المتفطرات. تعد الزروع

المتكررة ضرورية لضمان المعالجة الملائمة للكائنات المقاومة. لا يَظهر توسع القصبات عادةً في صورة الصدر بالأشعة السينية، ما لم يكن ممتداً جداً.



الشكل 17.29: التصوير المقطعي المحوسب لتوسع القصبات. يظهر توسع منتشر في القصبات، مع تسمك جدر القصبات في كلا الفصين السفليين (الأسهم).

في الحالة المتقدمة من المرض، قد يصبح هناك تسمك في جدر مجرى الهواء، و توسع قصبي كيسي منتشر، وقد تكون المناطق المتصلدة المصاحبة للالتهاب او الانخماص الرئوي مرئية.

يُعتبر التصوير المقطعي المحوسب CT أكثر حساسية من صورة الأشعة السينية ويُظهر المسالك الهوائية متوسعة ومتسمكة (الشكل 17.29).

يمكن إجراء اختبار تحري للمرضى الذين يُشتبه في إصابتهم بمتلازمة الخلل الوظيفي الهدبي ciliary dysfunction syndromeعن طريق قياس الوقت الذي تستغرقه حبيبة صغيرة من السكرتين تُوضع في الحجيرة الأمامية للأنف للوصول إلى البلعوم، وعند هذه النقطة يمكن للمريض أن يتذوقها. في الحالة الطبيعية يجب ألا يتجاوز هذا الوقت 20 دقيقة، ولكنه يطول بشكل كبير عن 20 دقيقة في المرضى الذين يعانون من متلازمة الخلل الوظيفي الهدبي. ويمكن تقييم تواتر الضربات الهدبية من الخزعات المأخوذة من الأنف أيضاً.

يمكن الكشف عن الشذوذات البنيويَّة structural abnormalities للأهداب بواسطة المجهر الإلكتروني.

التدبير:

في المرضى الذين يعانون من إعاقة أو انسداد في تدفق الهواء، يجب استخدام موسِّعات قصبية استنشاقية وغلوكوكورتيكوئيدات glucocorticoidsلتعزيز سالكيّة patencyالمجرى الهوائي.

العلاج الفيزيائيPhysiotherapy:

يجب إطْلاع المرضى على كيفية إجراء العلاج الفيزيائي اليومي بانتظام للمساعدة في تصريف الإفرازات الزائدة من القصبات، إذا تم إجراؤه بشكل جيد، فإن هذا له فائدة كبيرة في تقليل كمية السعال والبلغم وفي منع تكرر نوبات العدوى القصبية الرئوية. يجب أن يستلقي المريض في وضعية يكون فيها الفص المراد تصريف الإفرازات منه في الأعلى. يساعد التنفس العميق، متبوعاً بمناورات زفيرية قسرية (تقنية "الدورة النشطة للتنفس")، على تحريك الإفرازات من القصبات الهوائية المتوسعة باتجاه الرُّغامى، والتي يمكن التخلص منها عن طريق السعال الشديد. تُساعد الأجهزة التي تزيد من ضغط مجرى الهواء إما بكمية ثابتة (قناع الضغط الزفيري الإيجابي) أو بنمط متذبذب oscillatory manner (صمام مُرَفْرِف) في إزالة البلغم في بعض المرضى ويجب تجربة مجموعة متنوعة من التقنيات للعثور على الطريقة التي تناسب الفرد. تعتمد المدة والوتيرة المُثلى للعلاج الفيزيائي على كمية البلغم ولكن 5–10 دقائق مرتين يومياً هي الحد الأدنى لمعظم المرضى.

المعالجة بالمضادات الحيوية:

بالنسبة لمعظم المرضى الذين يعانون من توسع القصبات، فإن المضادات الحيوية المناسبة هي نفسها المستخدمة في الانسداد الرئوي المزمن COPD ولكن يلزم جرعات أكبر ودورات علاجية أطول، وغالباً ما يكون بُرء الأعراض غير مكتمل. عندما تحدث عدوى ثانوية بالمكورات العنقودية والعصيات سلبية الغرام، على وجه الخصوص أنواع الزوائف pseudomonas، يصبح العلاج بالمضادات الحيوية أكثر صعوبة ويجب أن يوجّه بالحساسيَّة الميكروبيولوجية. بالنسبة

إلى الزوائف يتطلب الأمر سيبروفلوكاسين ciprofloxacin عن طريق الفم (500–750 ملغ مرتين يومياً) أو anti-pseudomonal β-lactam عن طريق الوريد (مثل البيبراسيلين piperacillin – تازوباكتام tazobactam أو السيفتازيديم ceftazidime). يستجيب نفث الدم في توسع القصبات لعلاج العدوى المستبطنة غالباً، على الرغم من أن العلاج بالانصمام عن طريق الجلد للوصول إلى الدوران القصبي من قِبَل أخصائي الأشعة التداخلية interventional radiology قد يكون ضرورياً في الحالات الشديدة.

المعالجة الجراحية

يستَطبّ استئصال المناطق المتوسعة من القصبات لنسبة صغيرة فقط من الحالات، حيث يكون لدى هؤلاء المرضى توسع قصبات محدود بفص واحد أو قطعة في التصوير المقطعي المحوسب عادةً.

لسوء الحظ، فإن العديد من أولئك المرضى الذين ثبت فشل العلاج الطبي لديهم غير مناسبين للجراحة أيضاً إما بسبب توسع القصبات ثنائي الجانب الشديد أو وجود إنسداد شديد مرافق في تدفق الهواء. في الأشكال المترقية لتوسع القصبات، يجب أن نضع في الاعتبار استئصال المناطق التالفة من الرئة التي تعمل كمُستَودع للعدوى كملاذ أخير.

الإنذار

يكون المرض مترقياً عندما يرتبط بالخلل الوظيفي الهدبي وبالتليف الكيسي، ويسبب في النهاية قصور الجهاز التنفسي. في مرضى آخرين، يمكن أن يكون الإنذار جيداً نسبياً إذا تم إجراء العلاج الفيزيائي بانتظام واستخدام المضادات الحيوية بفعالية.

الوقاية

يبدأ توسع القصبات في مرحلة الطفولة بعد الإصابة بالحصبة أو السعال الديكي أو عدوى السل الأولية، لذلك فإن الوقاية الكافية والعلاج المناسب لهذه الحالات امران ضروريان. وكذلك التعرُّف المبكر على انسداد القصبات الهوائية وعلاجه مهم أيضاً.

التليف الكيسي Cystic fibrosis

وراثياً، إمراضياً، ووبائياً

التليف الكيسي (CF) هو المرض الوراثي المميت الأكثر شيوعاً في القوقازيين، وراثته جسمية متنحية، وبمعدل حامل واحد من كل 25، ويصيب حوالي 1 من كل 2500 ولادة حية . وهو أقل شيوعاً في الأشخاص المنحدرين من أصل أفريقي ونادراً في الآسيويين. التليف الكيسي يحدث بسبب طفرات تصيب المورثة الموجودة على الذراع الطويل للصبغي 7 التي ترمّز قناة الكلوريد المعروفة بكونها المُنظِمة للنقل عبر الغشاء في التليف الكيسي (CFTR)؛ هذا يؤثر على حركة الأملاح والماء عبر أغشية الخلايا الظهارية. الطفرة CFTR الأكثر شيوعاً في سكان شمال أوروبا وأمريكا هي ΔF508 ولكن تم الآن تحديد أكثر من 2000 طفرة لهذا الجين. يسبب هذا الخلل الوراثي زيادة في الصوديوم والكلور في العَرَق وكذلك زيادة ارتشاف الصوديوم والماء من الظهارة التنفسية (الشكل 17.30).

يُعتقد أن الجفاف النسبي لظهارة الطرق الهوائية (نضوب السائل المبطن للطرق الهوائية) يؤهب للعدوى البكتيرية المزمنة والخلل الهدبي، مما يؤدي إلى توسع القصبات.

يسبب هذا الخلل الوراثي اضطرابات في ظهارة الأمعاء والبنكرياس والكبد والجهاز التناسلي أيضاً (انظر أدناه).

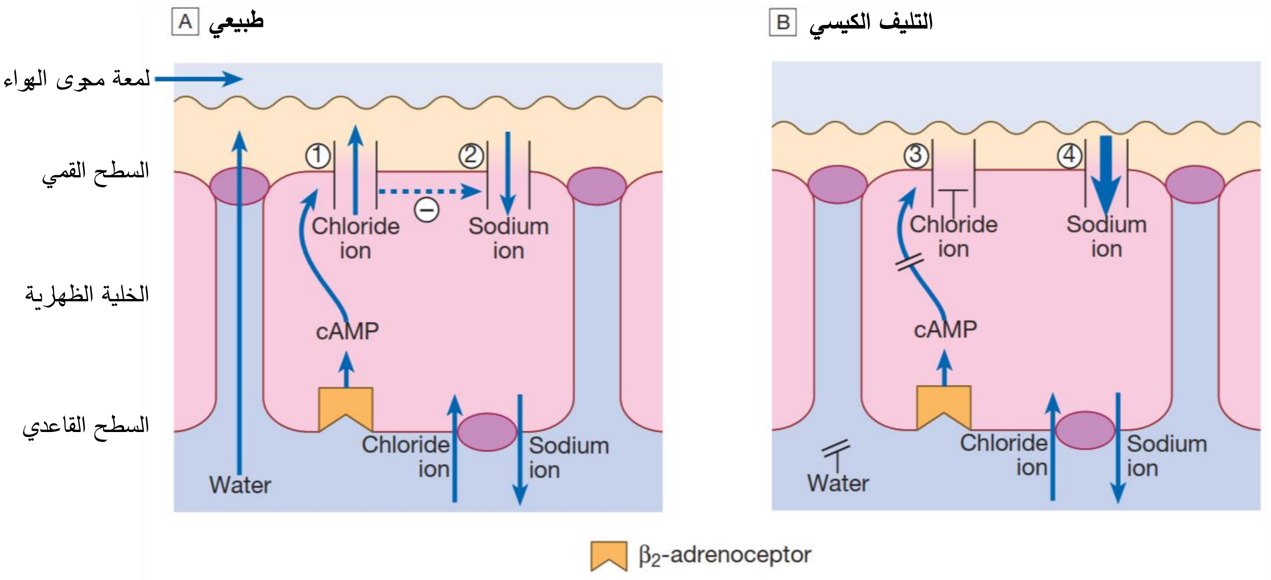
في الستينيات، نجا عدد قليل من مرضى التليف الكيسي في مرحلة الطفولة، ولكن مع المعالجة المكثفة للعدوى والدعم الغذائي، تحسن متوسط العمر المتوقع بشكل كبير، بحيث أصبح عدد البالغين الآن أكثر من الأطفال المصابين بالتليف الكيسي في العديد من البلدان المتقدمة.

حتى وقت قريب، كان التشخيص أكثر ما يعتمد على الصورة السريرية (انسداد الأمعاء، فشل النمو، الإسهال الدهني و/أو أعراض صدرية عند الأطفال الصغار)، مدعوماً باختبار شوارد العرق والتنميط الجيني. غالباً ما يتم إغفال المرضى ذوي الأنماط الظاهرية غير العادية، ومع ذلك، أدى التشخيص المتأخر إلى نتائج أسوأ. يعد الفحص الوليدي من أجل التليف الكيسي باستخدام التربسين المتفاعل المناعي والاختبار الجيني

لعينات الدم المأخوذة من حديثي الولادة أمراً روتينياً في المملكة المتحدة وهذا يجب أن يقلل التشخيص الآجِل ويحسن النتائج. قد يتم تقديم اختبار ما قبل الزرع و/أو اختبار ما قبل الولادة لأولئك المعروف بأنهم معرضون لخطر كبير.

التظاهرات السريرية

تكون الرئتان طبيعيتان عند الولادة، ويتطور التوسع القصبي في مرحلة الطفولة. في هذه المرحلة، تكون الرئتان أكثر شيوعاً للإصابة بالعنقوديات المذهبة. ومع ذلك، في مرحلة البلوغ، يصبح العديد من المرضى مستَعمرين ب الزائفة الزنجارية أو stenotrophomonas maltophilia أو عصيات أخرى سلبية الغرام. تؤدي الهجمات المتكررة لتوسع القصبات، في البداية يكون في الفص العلوي ولكن بعد ذلك في كلتا الرئتين، وتسبب تلفاً تدريجياً في الرئة، مما تؤدي في النهاية إلى الوفاة بسبب القصور التنفسي. المظاهر السريرية الأخرى موجودة في الإطار 17.32. يعاني معظم الرجال المصابين بالتليف الكيسي من العقم بسبب فشل تطور الأسهر، ولكن من الممكن ارتشاف الحيوانات المنوية بالجراحة الدقيقة والتخصيب في الأنابيب في المختبر. النمط الجيني هو مؤشر ضعيف على شدة المرض لدى المصابين ؛ حتى الأشقاء الذين لديهم أنماط وراثية متطابقة قد يكون لديهم أنماط ظاهرية مختلفة. يشير هذا إلى أن " الجينات المعدلة " الأخرى، التي لم يتم التعرف عليها بعد، تؤثر على النتائج السريرية.


طبيعي A
لمعة مجرى الهواء
السطح القمي
الخلية الظهارية
السطح القاعدي
①
②
Chloride ion
Sodium ion
cAMP
Chloride ion
Sodium ion
Water
التليف الكيسي B
③
④
Chloride ion
Sodium ion
cAMP
Chloride ion
Sodium ion
Water
β2-adrenoceptor

الشكل 17.30 التليف الكيسي: الخلل الأساسي في الظهارة الرئوية. A ترمّز جين التليف الكيسي (CFTR) لقناة الكلوريد (1) في الغشاء القمي (اللمعي) للخلايا الظهارية في الممرات الهوائية المُوصِلة. يتم التحكم في ذلك عادةً عن طريق الأدينوزين أحادي الفوسفات الحلقي (cAMP) وبشكل غير مباشر عن طريق تحفيز مستقبلات بيتا الأدرينالية، وهو واحد من عدة قنوات أيونية قمية يتحكم في كمية وسيولة السائل المبطن للطرق الهوائية. يظهر أن القنوات الطبيعية تثبط قنوات الصوديوم الظهارية المجاورة (2). B في التليف الكيسي. يتسبب عيب في واحد من جينات التليف الكيسي العديدة في غياب أو خلل وظيفة قناة الكلوريد (3). هذا يؤدي إلى انخفاض إفراز الكلوريد وفقدان تثبيط قنوات الصوديوم، مع زيادة امتصاص الصوديوم (4) وجفاف بطانة الطرق الهوائية. يؤدي نضوب السائل المبطن لمجرى الهواء إلى نتيجة غير طبيعية مما يؤهب للعدوى بآليات لا يزال يجب شرحها بالكامل.

. توجد الرَّشاشِيَّات والمتفطرات غير السلية بشكل متكرر في بلغم المصابين بالتليف الكيسي أيضاً، ولكن في معظم الحالات قد تتواجد مستعمرات حميدة في الطرق القصبية الهوائية المتوسعة للمرضى ولا تحتاج لعلاج محدد.

التدبير

معالجة داء التليف الكيسي الرئوي CF

تدبير التليف الكيسي هو نفس تدبير توسع القصبات الشديد. يكون جميع المرضى المصابين بالتليف الكيسي منتجين للقشع الذي يجب تدبيره بالعلاج الفيزيائي اليومي وبشكل أكثر تكراراً أثناء تفاقم الهجمة.

بينما يمكن السيطرة على الالتهابات بالعنقوديات المذهبة بإعطاء المضادات الحيوية عن طريق الفم غالباً. يكون العلاج عن طريق الوريد (غالباً ما يتم إعطاؤه ذاتياً في المنزل من خلال جهاز يوضع تحت الجلد ليصل للأوعية الدموية) ضرورياً عند الإصابة بالزوائف عادةً. لسوء الحظ، فإن القصبات الهوائية للعديد من مرضى التليف الكيسي تصبح في النهاية مستعمَرة بالكائنات المُمْرضة المقاوِمة لمعظم الصادات الحيوية. إن وجود سلالات مقاومة من الزائفة الزنجارية والمالتوزية الشرهة و Burkholderia بشكل مشكلة كبيرة، وقد تتطلب علاجاً مطولاً باستخدام تراكيب غير اعتيادية من المضادات الحيوية.

17.32 مضاعفات التليف الكيسي

تنفسية

- انسداد مجرى الهواء المترقي
- نفث الدم
- سورات اشتدادية خمجية لتوسع القصبات
- انخماص فصي نتيجة الإفرازات
- قصور تنفسي
- ارتفاع التوتر الشرياني الرئوي
- استرواح الصدر العفوي (التلقائي)
- بوليبات أنفية

الجهاز الهضمي والكبد

- سوء امتصاص وإسهال دهني
- متلازمة الانسداد المعوي القاصي
- ارتفاع ضغط الدم البابي، دوالي، تضخم الطحال
- حصيات صفراوية
- تشمع صفراوي

أخرى

- سكري (25% من البالغين)
- مشاكل نفسية
- تأخر البلوغ
- هشاشة عظام
- عقم عند الذكور
- اعتلال مفاصل
- سلس بولي جهدي ناجم عن السعال القسري المتكرر
- التهاب الأوعية الجلدية

الجدول 17.33 العلاجات التي تقلل من تفاقم الأعراض الصدرية و/أو تحسّن وظائف الرئة في التليف الكيسي

المعالجة	المرضى المعالجين
الإرذاذ ب DNase البشري المأشوب بجرعة 2.5 ملغ يومياً	العمر ≥ 5 سنوات، FVC> 40%
بخاخ توبراميسين Tobramycin 300 ملغ يومياً تُعطى في شهور متعاقبة	المرضى المصابين بالزائفة الزنجارية
ازيثرومايسين Azithromycin بانتظام عن طريق الفم 500 ملغ 3 مرات في الأسبوع	المرضى المصابين بالزائفة الزنجارية
إرذاذ محلول ملحي مفرط التوتر 4 مل 7%، مرتين يومياً	العمر ≥ 6 سنوات، FEV1> 40%

(السعة الحيوية القسرية = FVC ؛ حجم الزفير القسري في 1 ثانية = FEV_1)

علاج المظاهر غير التنفسية للتليف الكيسي

هناك ارتباط واضح بين التغذية الجيدة والإنذار في التليف الكيسي. يحدث سوء امتصاص في 85% من المرضى بسبب وجود قصور في الوظيفة الإفرازية للبنكرياس ويُعالج بأنزيمات البنكرياس الفموية ومكملات الفيتامينات. يتم تلبية متطلبات السعرات الحرارية المتزايدة لمرضى التليف الكيسي عن طريق التغذية التكميلية، بما في ذلك التغذية عن طريق الأنبوب الأنفي المعدي أو فغر المعدة إذا لزم الأمر.

علاجات جديدة للتليف الكيسي

يجري تطوير جزيئات صغيرة مصممة لتصحيح وظيفة عيوب معينة في CFTR. أحد هذه الأدوية، ivacaftor (مُعزز CFTR)، أصبح الآن علاجاً فموياً راسخاً ل 5% من المرضى الذين يعانون من طفرة G551D، مما تسبب في

تحسينات مستمرة في FEV_1 والوزن، وجعل اختبار العَرَق طبيعياً. تم تصميم مزيج من ivacaftor و lumacaftor ("مصحح" CFTR) ليكون له فائدة متواضعة قصيرة الأمد في المرضى الذين يعانون من طفرات DF508. قد تُقدم الإصدارات المحسّنة من هذه العلاجات فوائد مماثلة لهؤلاء المرضى قريباً. كما يجري تطوير العلاج الجيني الجسدي من أجل التليف الكيسي حيث يتم رزم النسخ العادية المصنّعَة من جين التليف الكيسي في الجسيمات الشحمية أو نواقل الفيروسات وإيصالها إلى الطرق الهوائية عن طريق استنشاق الرذاذ. التجارب جارية ولكن هناك حاجة إلى طرق أكثر كفاءة لتوصيل الجينات من الناحية العملية.

الجدول 17.34 التليف الكيسي في مرحلة المراهقة

قضايا تتعلق بالمريض

- الانتقال إلى مركز التليف الكيسي للبالغين – فقدان فريق طب الأطفال الموثوق به
- الشعور بالاختلاف عن الأقران بسبب المرض المزمن
- المطالبة بعلاجات تتعارض مع الحياة الاجتماعية والمدرسية
- الضغط لتحمل مسؤولية الرعاية الذاتية
- العلاقة/ مخاوف الخصوبة

قضايا لوالدي المريض

- فقدان السيطرة على علاج المريض – الشعور بالاستبعاد
- فقدان فريق طب الأطفال الموثوق به
- الحاجة إلى تطوير الثقة في فريق البالغين
- مشاعر العجز عند المراهقين المتمردين أو عدم تلقي العلاج

قضايا لفريق التليف الكيسي

- إحجام أو رفض المريض الانخراط في عملية الانتقال
- تدبير التدهور الناتج عن عدم الالتزام
- تحفيز المراهقين للرعاية الذاتية
- توفير بيئة رعاية صحية صديقة للمراهقين

التهابات الجهاز التنفسي

تعد التهابات الجهاز التنفسي العلوي والسفلي سبباً رئيسياً للمراضة والوفيات، خاصة المرضى في أقصى العمر والذين يعانون من أمراض الرئة الموجودة مسبقاً أو المثبطين مناعياً.

التهابات الجهاز التنفسي العلوي

التهابات الجهاز التنفسي العلوي (URTIs)، مثل الزكام (نزلات البرد) والتهابات البلعوم الحاد والتهاب القصبات الهوائية الحاد، هي أكثر الأمراض المُعدِية شيوعاً وتمثّل السبب الأكثر شيوعاً للتغيب قصير الأمد عن العمل والمدرسة. إنَّ الغالبية العظمى تحدث بسبب الفيروسات، وتكون قصيرة الأمد في البالغين عادةً ونادراً ما تكون خطيرة. الزكام الحاد هو الأكثر شيوعاً في التهابات الجهاز التنفسي العلوي ويكون نتيجة الإصابة بعدوى الفيرُوسة الأنفيَّة rhinovirus عادةً. بالإضافة إلى الشعور بالتوعك العام، يتسبب الزكام الحاد بإفرازات أنفية وعطاس وسعال أيضاً. يؤدي تورط البلعوم بالإصابة إلى التهاب في الحلق، وصوت حنجري أجش أو فقدان الصوت.

في حالة حدوث اختلاط بسبب التهاب الرُّغامى أو التهاب القصبات الهوائية، يحدث ضيق في الصدر أو وزيز يكون نموذجي للربو. من النادر أن يكون هناك ما يبرر إجراء استقصاء محدد ويكون العلاج باستخدام المسكنات البسيطة وخافضات الحرارة ومزيلات الاحتقان كل ما هو مطلوب. تُبرَأ الأعراض بسرعة عادةً، ولكن إذا "انتقلت التهابات الجهاز التنفسي العلوي المتكررة إلى الصدر"، فيجب التفكير ملياً في تشخيص أكثر منهجية للربو. قد تؤدي مجموعة متنوعة من الفيروسات التي تسبب URTI إلى تفاقم الربو أو الانسداد الرئوي المزمن وتفاقم أمراض الرئة الأخرى أيضاً.

البُورديتيلة الشَّاهوقيَّة Bordetella Pertussis، تسبب السعال الديكي، وهي مصدر مهم لالتهاب الجهاز التنفسي العلوي، وإنها شديدة العدوى ويتم الإبلاغ عنها في المملكة المتحدة. يَمنح اللقاح الحماية وعادةً ما يتم إعطاؤه في مرحلة الطفولة، لكن فعاليته تتضاءل في سن البلوغ وتنتشر العدوى

بسهولة. يعاني البالغون من مرض خفيف يشبه الزكام الحاد عادةً ولكن بعض الأفراد يصابون بنوبات سعال، التي يمكن أن تستمر من أسابيع لأشهر، يأخذ السعال الديكي لقب "سعال 100 يوم". قد يتم تأكيد التشخيص من خلال الزراعة البكتيرية أو تفاعل البوليمراز التسلسلي (PCR) من مسحة البلعوم الأنفي أو من الاختبارات المصلية. إذا تم التعرف على المرض في وقت مبكر من السير السريري، فقد تؤدي المضادات الحيوية كالماكرولايد إلى تحسين خطة السير السريري. يتسبب التهاب الجيوب الأنفية في مزيج من الاحتقان الأنفي أو الانسداد أو الإفرازات عادةً وقد يكون مصحوباً بألم/ ضغط في الوجه أو فقدان حاسة الشم. يكون الفحص السريري مصحوباً بتورم حمامي في الغشاء المخاطي للأنف عادةً وقد يكون القيح جلياً في هذه الحالة. يجب البحث عن البوليبات الأنفية واستبعاد العدوى السنية. يكون العلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات الموضعية ومزيلات الاحتقان الأنفية وغسل الأنف المنتظم كافياً عادةً، وعلى الرغم من وجود عدوى بكتيرية في كثير من الأحيان، تستطب المضادات الحيوية فقط إذا استمرت الأعراض لأكثر من 5 أيام. يجب أن تدفعنا الأعراض المستمرة أو النوبات المتكررة إلى الإحالة إلى أخصائي الأذن والأنف والحنجرة فوراً.

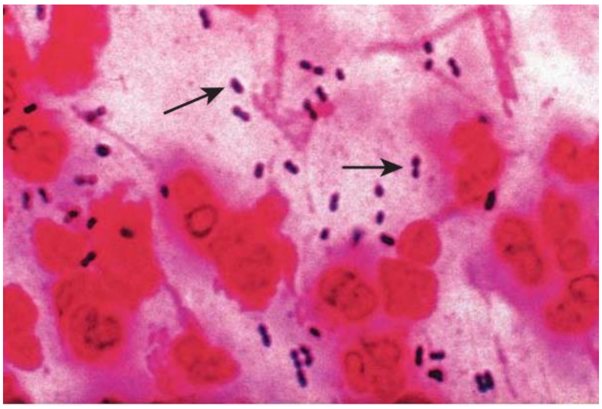
الالتهاب الرئوي Pneumonia

الالتهاب الرئوي هو مرض تنفسي حاد مرتبط بظهور الارتشاح الرئوي شعاعياً والذي حصلَ مؤخراً وقد يكون مقطعي أو فصي أو متعدد الفصوص. إن السياق الذي يتطور فيه الالتهاب الرئوي يوحي بشدة للكائن الحي (العُضيات) المحتمل الإصابة به؛ لذلك، تُصنف الالتهابات الرئوية على أنها مكتسبة من المجتمع أو المستشفى عادةً، أو يمكن أن تحدث في المضيفين الذين يعانون من نقص المناعة.

"الالتهاب الرئوي الفصي" lobar pneumonia هو مصطلح شعاعي ومرضي يشير إلى التصلد المتجانس لواحد أو أكثر من فصوص الرئة، والذي يكون مصحوباً بالتهاب الجنب غالباً؛ يشير الالتهاب القصبي الرئوي إلى المزيد من التصلد السنخي اللطخي المترافق بالتهاب القصبات والقصيبات الهوائية، وغالباً ما يؤثر على الفصوص السفلية.

الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع community_acquired pneumonia

تشير الأرقام من المملكة المتحدة إلى أن ما يقدّر بنحو 5_10/1000 بالغ يعانون من الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع (CAP) كل عام، وهو ما يمثل حوالي 5_12% من جميع التهابات الجهاز التنفسي السفلي. قد يؤثر CAP على جميع الفئات العمرية ولكنه شائع بشكل خاص في أقصى العمر؛ على سبيل المثال، في جميع أنحاء العالم، يواصل CAP قتل الأطفال أكثر من أي مرض آخر وإن الميل للتقليل من وفاة المضعفين وكبار السن أدى إلى تسمية الالتهاب الرئوي على أنه "صديق الرجل العجوز". تنتشر معظم الحالات عن طريق عدوى منقولة بالقطيرات، وبينما قد تحدث CAP في الأفراد الأصحاء سابقاً، فإن العديد من العوامل قد تُضعف فعالية الدفاعات الموضعية وتؤهب لحدوث CAP (الإطار 17.35).



الشكل 17.31 بتلوين البلغم بصبغة غرام تظهر المكورات المزدوجة إيجابية الغرام المميزة للمكورات العقدية الرئوية (الأسهم).

الجدول 17.35 العوامل التي تؤهب للالتهاب الرئوي

- تدخين السجائر
- كبار السن
- التهابات الجهاز التنفسي العلوي
- عدوى حديثة بالإنفلونزا
- أمراض الرئة الموجودة مسبقاً
- العلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات
- HIV فيروس الإيدز
- تلوث الهواء الداخلي
- الكحول

الجدول 17.36 الكائنات الحية التي تسبب الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع

بكتيريا

- العقدية الرئوية
- العنقودية المذهبة
- المفطورة الرئوية
- المتدثرة الببغائية
- الفيلقِيَّة المستروِحة
- الكوكسيلّة البورنيتيّة (حمى Q)
- الكلاميديا الرئوية
- الكلبسيلا الرئوية
- المستدمية النّزلية

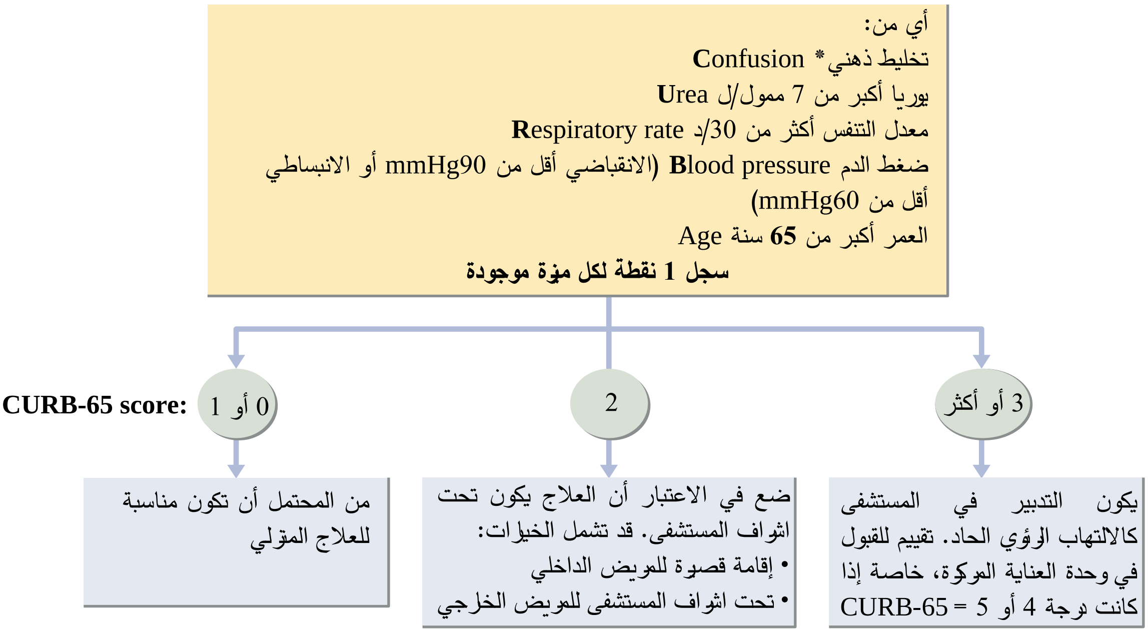
فيروسات

- انفلونزا، نظيرة الانفلونزا
- الفيروسة الغدانيّة
- الحصبة
- الفيروس المضخم للخلايا
- هربس بسيط
- الفيروسة المكلّلة (كورونا) SARS_COV and MERS_COV
- الحُماق

متلازمة الشرق الأوسط التنفسية = MERS

متلازمة الجهاز التنفسي الحاد الشديدة = SARS

تبقى العقدية الرئوية (**الشكل 17.31**) أكثر العوامل المسببة للعدوى شيوعاً، وبعد ذلك تعتمد احتمالية الإصابة بالكائنات الحية الأخرى على عمر المريض والسير السريري. يتم التعرف على العدوى الفيروسية كأسباب مهمة ل CAP عند الأطفال ويتم التعرف بشكل متزايد على مساهمتها في CAP عند البالغين. الكائنات المسببة الأكثر شيوعاً موضحة في **الإطار 17.36**.



أي من:
تخليط ذهني* Confusion
يوريا أكبر من 7 ممول/ل Urea
معدل التنفس أكثر من 30/د Respiratory rate
ضغط الدم Blood pressure (الانقباضي) أقل من 90mmHg أو الانبساطي أقل من 60mmHg)
العمر أكبر من **65** سنة Age
سجل 1 نقطة لكل مزة موجودة

CURB-65 score: 0 أو 1 | 2 | 3 أو أكثر

3 أو أكثر: يكون التدبير في المستشفى كالالتهاب الرئوي الحاد. تقييم للقبول في وحدة العناية المركزة، خاصة إذا كانت درجة 4 أو 5 = CURB-65

2: ضع في الاعتبار أن العلاج يكون تحت اشراف المستشفى. قد تشمل الخيارات:
- إقامة قصيرة للمريض الداخلي
- تحت اشراف المستشفى للمريض الخارجي

0 أو 1: من المحتمل أن تكون مناسبة للعلاج المنزلي

الشكل 17.32 معيار **CURB_65 المشفوي**. *مصنَّف على أنه اختبار ذهني بدرجة 8 أو أقل، أو عدم توجه جديد للأشخاص أو الزمان أو المكان.

(وحدة العناية المركزة = ICU، يوريا 7 ممول/ل = 20 ملغ/دل)

التظاهرات السريرية

يظهر الالتهاب الرئوي، وخاصة الالتهاب الرئوي الفصي، على أنه مرض حاد عادةً. قد تكون التظاهرات الجهازية، مثل الحمى والعرواءات والارتعاد والتوعك والتخليط والهذيان موجودة. تفقد الشهية بشكل ثابت ويحدث الصداع بشكل متكرر. تشمل الأعراض الرئوية السعال، والذي يكون في البداية قصيراً ومؤلماً وجافاً، ولكنه يترافق لاحقاً مع طرد بلغم مخاطي قيحي. قد يتم طرح بلغم بلون الصدأ في حالة المرضى

المصابين ببكتيريا العقديات strep. في الالتهاب الرئوي قد يُبلغ المريض عن نفث دم أحياناً.

قد يكون الألم الصدري الجنبي هو العرض المُحضِر للمريض وفي بعض الأحيان يمكن أن يكون ألم رجيع إلى الكتف أو جدار البطن الأمامي. يظهر إيلام (مضض) في الجزء العلوي من البطن في المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي في الفص السفلي أو المصابين بالتهاب الكبد المرافق أحياناً. يمكن رؤية تظاهرات المرض الأقل شيوعاً في الصغار وكبار السن. في حين أن الكائنات الحية المختلفة تعطي صورة سريرية وإشعاعية متشابهة أحياناً، فقد يكون من الممكن استنتاج العامل المحتمل من السير السريري. تعتبر الميكوبلازما الرئوية أكثر شيوعاً عند الشباب ونادرة عند كبار السن، في حين أن المستدمية النزلية تكون أكثر شيوعاً عند كبار السن، خاصة إذا كان هناك مرض رئوي مستبطن. تحدث الفيلقية الرئوية legionella pneumophila في الفاشيات المحلية المتمركزة في أبراج التبريد الملوثة الموجودة في الفنادق والمستشفيات وغيرها من الصناعات. العنقودية المذهبة staph.aureus أكثر شيوعاً بعد نوبة إنفلونزا. يرتبط الالتهاب الرئوي بالكلبسيلا بعلاقة خاصة مع تعاطي الكحول وغالباً ما يتظاهر بمرض جرثومي شديد بشكل خاص. مؤخراً، يثير السفر إلى الخارج احتمالية الإصابة بعدوى قد تكون غير مألوفة في المملكة المتحدة، على سبيل المثال MERS coronavirus (الشرق الأوسط)، ينجم الراعوم melioidosis من خلال العدوى بالبيركولديريا الراعومية Burkholderia pseudomallei (جنوب شرق آسيا وشمال استراليا؛) والعدوى الفطرية المتوطّنة (أمريكا الشمالية والوسطى والجنوبية). قد تترافق بعض المهن مع التعرُّض لبكتيريا معينة. يجب أن يركز الفحص السريري أولاً على معدلات التنفس والنبض وضغط الدم وتقييم الحالة العقلية، لأن هذه الأمور مهمة في تكوين حكم بشأن شدة المرض (الشكل 17.32). تتنوع العلامات الصدرية، وتعتمد على الاستجابة المناعية، التي تمر عبر مراحل النضح الحاد، التكبُّد الأحمر ثم الرمادي، ثمّ البُرْء النهائي. عندما يحدث تصلد في الرئة، تكون هناك أصمية في القرع عادةً، ومع تحسين توصيل الصوت، يكشف التسمُّع عن تنفُّس قصبي وكلام صدري همسي؛ وتُسمع كَرْكَرة crackle (صوت حاد وقصير) طوال الوقت. من المهم تقييم حالة التغذية، خاصة عند كبار السن. قد يشير وجود الهربس الشفوي إلى عدوى ناجمة عن العقديات، كما قد يشير ظهور بلغم "صَدِئ" إلى ذلك أيضاً.

يَظهر التشخيص التفريقي للالتهاب الرئوي في **الإطار 17.37**.

17.37 التشخيص التفريقي للالتهاب الرئوي

- احتشاء رئوي
- السل الرئوي/ الجنبي
- الوذمة الرئوية (يمكن أن تكون أحادية الجانب)
- فرط الحمضات الرئوية
- الورم الخبيث: سرطان الخلايا القصبية السنخية
- الالتهاب الرئوي المتعضي مجهول السبب/ ذات الرئة المتعضية مع التهاب القصيبات المُسِدّ (COP/BOOP)

الاستقصاءات

الهدف من الاستقصاءات، التي تم تلخيصها **في الإطار 17.38**، هو تأكيد التشخيص، وتقييم الشدة وتحديد تطور المضاعفات.

في حين أن العديد من الحالات الخفيفة إلى المعتدلة CAP يمكن السيطرة عليها بنجاح دون تحديد الكائن الحي، يجب إجراء مجموعة من الاختبارات الميكروبيولوجية على المرضى الذين يعانون من CAP حاد.

التدبير

تشمل أهم جوانب التدبير الأكسجين وتوازن السوائل والعلاج بالمضادات الحيوية. في حالة المرض الشديد أو طويل الأمد، قد يكون هناك حاجة إلى دعم غذائي.

17.38 الاستقصاءات في الالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع

الدم

تعداد دم كامل

- تعداد كريات بيض عالٍ جداً ($> 20 \times 10^9/L$) أو منخفض ($< 4 \times 10^9/L$) : وكلاهما علامة على الشدة
- كثرة الكريات البيض العدلة $> 15 \times 10^9/L$: تشير إلى السببيات المرضية البكتيرية
- فقر الدم الانحلالي : كاختلاط مرافق للمفطورة

البولة والشوارد

- بولة > 7 ممول/ل (~20 mg/dl) : علامة على الشدة
- نقص صوديوم الدم : علامة على الشدة

اختبارات وظائف الكبد

- من غيرالطبيعي أن يسبب الالتهاب الرئوي القاعدي التهاباً في الكبد
- نقص ألبومين الدم : علامة على الشدة

معدل تثفل كريات الدم الحمراء/ بروتين سي التفاعلي

- مرتفع بشكل غير محدد

زرع الدم

- تجرثم الدم : علامة على الشدة

الراصات الباردة

- إيجابية لدى 50% من مرضى الميكوبلازما (المفطورة)

غازات الدم الشرياني

- قم بالقياس عندما تقل نسبة SaO2 عن 93% أو عندما تكون المظاهر السريرية شديدة، لتقييم فشل التهوية أو حالة الحماض

البلغم

عينات البلغم

- صبغة غرام (انظر الشكل 17.31)، اختبار الزرع وحساسية مضادات الميكروبات

مسحة البلعوم الفموي

- تفاعل البوليمراز التسلسلي من أجل المفطورة الرئوية ومسببات الأمراض غير النمطية الأخرى

بول

- المكورات الرئوية و/ أو مستضد الليجيونيلا (الفيلقيَّة)

أشعة سينية للصدر

الالتهاب الرئوي الفصي

- يتطور التعتيم اللطخي إلى تصلد متجانس للفص المصاب
- قد يكون هناك صورة ظليلة للقصبات الهوائية (تظهر القصبات الهوائية بشكل شفيف للأشعة مقابل أنسجة الرئة المتصلدة) (الشكل 17.33)

التهاب الرئة والقصبات

- تظليل لطخي وقطعي بطريقة متميزة

مضاعفات

- انصباب مرافق للالتهاب الرئوي، خراجة داخل الرئة أو دُبيلة (تجمع قيحي في جوف empyema)

العنقودية المذهبة

- تُقترح الإصابة في حال وجود كثافات متعددة في الفصوص الرئوية مع تكهُّف وقيلات هوائية وخراجات

سائل الجنب

- دائماً قم ببزل السائل والزرع إن لم يكن بكميات زهيدة ويفضّل أن يكون ذلك مع التوجيه بالموجات فوق الصوتية

أكسجين

يجب إعطاء الأكسجين لجميع المرضى الذين يعانون من تسرع التنفس أو نقص تأكسج الدم أو انخفاض ضغط الدم أو الحماض بهدف الحفاظ على $PaO_2 \geq 8$ kPa(60mmHg) أو $SaO_2 \geq 92\%$. يجب استخدام التركيزات العالية (≤ 35%)، ويفضل أن تكون رطبة، في جميع المرضى الذين لا يعانون من فرط ثنائي أكسيد الكربون في الدم المرتبط بمرض الانسداد الرئوي المزمن COPD. يجب استخدام ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر (CPAP) لدى أولئك الذين يظلون يعانون من نقص الأكسجة على الرغم من العلاج بالأكسجين عالي التركيز، ويجب تدبير هؤلاء المرضى في بيئة عالية الاعتماد أو العناية المركزة حيث يمكن استخدام التهوية الميكانيكية بسرعة. تم تلخيص الاستطبابات من أجل إحالة ITU في الإطار 17.39.

توازن السوائل

يجب أخذ السوائل الوريدية في الاعتبار عند المرضى المصابين بأمراض خطيرة، وفي المرضى الأكبر سناً والذين يعانون من القيء. قد يكون من المناسب التوقف عن استخدام العوامل المضادة لارتفاع ضغط الدم مؤقتاً. خلاف ذلك، ينبغي تشجيع تناول كمية كافية من السوائل عن طريق الفم. قد تكون هناك حاجة لاستخدام الدواعم القلبية في المرضى الذين يعانون من الصدمة.

العلاج بالمضادات الحيوية

إنَّ التناول الفوري للمضادات الحيوية يُحَسّنُ من النتائج.

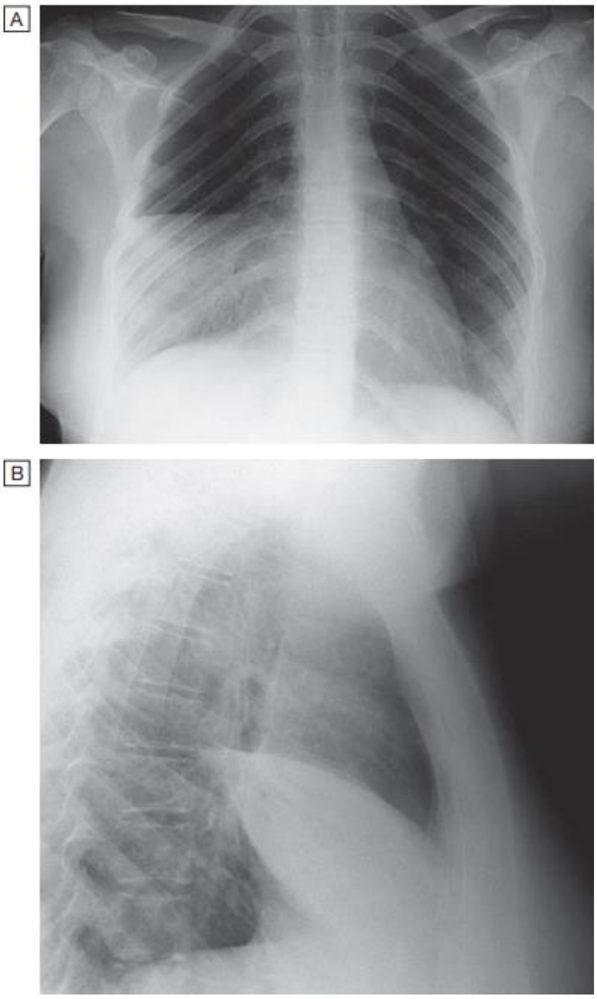
ويُوَجَّهُ الاختيار الأولي للمضادات الحيوية وفقاً للسير السريري، وتقييم الشدة، والمعرفة المحلية بأنماط مقاومة المضادات الحيوية، وفي بعض الأحيان، المعلومات الوبائية.

تم تفصيل التدبير الحالي في الإطار 17.40.

في معظم المرضى الذين يعانون من الالتهاب الرئوي غير المصحوب بمضاعفات، تكفي الدورة العلاجية التي مدتها 5 أيام، على الرغم من أن العلاج عادةً ما يكون مطلوبًا لفترة

أطول في المرضى الذين يعانون من بكتيريا الليجونيلا أو المكورات العنقودية أو الالتهاب الرئوي بالكليبسيلا.

إنَّ المضادات الحيوية عن طريق الفم كافية عادةً ما لم يعاني المريض من مرض شديد أو ضعف في الوعي أو فقدان منعكس البلع أو وجود أسباب وظيفية أو تشريحية لسوء الامتصاص.



الشكل 17.33 التهاب رئوي في الفص المتوسط الأيمن.

A : منظر أمامي خلفي: تصلد في الفص الأوسط الأيمن مع تعتيم مميز تحت الشق الأفقي وفقدان التباين الطبيعي بين حد القلب الأيمن والرئة.

B : المنظر الجانبي: تصلد مرتبط بالفص الأوسط الموجود في الأمام.

علاج الألم الجنبي

من المهم تخفيف آلام الجنب للسماح للمريض بالتنفس بشكل طبيعي والسعال بشكل جيد. بالنسبة للغالبية،

17.39 الاستطبابات من أجل إحالة ITU

- درجة CURB من 4_5 (انظر **الشكل 17.32**)، ضعف الاستجابة بسرعة للتدبير الأولي
- استمرار نقص الأكسجة (PaO2 < 8 kPa (60 mmHg))، على الرغم من وجود تركيزات عالية من الأكسجين
- فرط ثنائي أكسيد الكربون المترقي
- الحماض الشديد
- صدمة دورانية
- انخفاض مستوى الوعي

17.40 العلاج بالمضادات الحيوية للالتهاب الرئوي المكتسب من المجتمع*

CAPغير مصحوب بمضاعفات

- أموكسيسلين Amoxicillin 500 ملغ 3 مرات يومياً عن طريق الفم

إذا كان المريض يعاني من حساسية تجاه البنسلين

- كلاريثرومايسين Clarithromycin 500 ملغ مرتين يومياً أو إريثرومايسين Erythromycin 500 ملغ 4 مرات يومياً عن طريق الفم

إذا كانت المكورات العنقودية ظاهرة بالزرع أو مشتبه بها

- فلوكلوكساسيللين Flucloxacillin 1_2 غ 4 مرات يومياً وريدياً
- Clarithromycin 500 ملغ مرتين يومياً وريدياً

في حالة الاشتباه بالميكوبلازما أو الليجيونيلا

- Clarithromycin 500 ملغ مرتين يومياً عن طريق الفم أو عن طريق الوريد أو Erythromycin 500 ملغ 4 مرات يومياً عن طريق الفم
- ريفامبسين Rifampicin 600 ملغ مرتين يومياً وريدياً في الحالات الشديدة

CAP الشديد

- Clarithromycin 500 ملغ مرتين يومياً وريدياً أو Erythromycin 500 ملغ 4 مرات يومياً وريدياً
- Co_amoxiclav 1.2 غ 3 مرات يومياً وريدياً أو سفترياكسون Ceftriaxone 1_2 غ يومياً وريدياً أو Cefuroxime 1.5 غ 3 مرات يومياً وريدياً
- Amoxicillin 1 غ 4 مرات يومياً وريدياً بالإضافة إلى Flucloxacillin 2 غ 4 مرات يومياً وريدياً

*يجب أن يُأخذ في الاعتبار استخدام المضادات الحيوية لدى المرضى حسب الإرشادات المحلية وأنماط الحساسية للمضادات الحيوية.

مُقتبس من British Thoracic Society Guidelines.

يكون التسكين البسيط بالباراسيتامول أو الكودامول المشترك أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية كافياً. في بعض المرضى، قد تكون المواد الأفيونية مطلوبة ولكن يجب استخدامها بحذر شديد عند الأفراد الذين يعانون من ضعف وظائف الجهاز التنفسي.

17.41 مضاعفات الالتهاب الرئوي

- انصباب مرافق لذات الرئة _ شائع
- دُبيلة
- احتباس البلغم مُسبباً للانخماص الفصي
- خثار الوريد العميق والانصمام الرئوي
- استرواح الصدر، خاصة مع العنقودية المذهبة
- الالتهاب الرئوي القيحي/ خراج الرئة
- ARDS، فشل كلوي، فشل متعدد الأعضاء
- تشكُّل الخراج المنتبذ (العنقوديات المذهبة)
- التهاب الكبد، التهاب التامور، التهاب عضلة القلب، التهاب السحايا والدماغ
- اضطراب النظم (مثل الرجفان الأذيني)
- سخونة (حمى) بسبب فرط الحساسية للأدوية

(متلازمة الضائقة التنفسية الحادة = ARDS)

الإنذار

يستجيب معظم المرضى على الفور للعلاج بالمضادات الحيوية. ومع ذلك، قد تستمر الحمى لعدة أيام، وقد تستغرق ارتشاحات الصدر بالأشعة السينية غالباً عدة أسابيع أو حتى أشهر لتَبرأ، خاصة في كبار السن. يشير التأخر في التعافي إلى حدوث مضاعفات (**المربع 17.41**) أو أن التشخيص غير صحيح (انظر **الإطار 17.37**). بدلاً من ذلك، قد يكون الالتهاب الرئوي ثانويًا لانسداد القصبات الهوائية الدانية أو الاستنشاق المتكرر. إنَّ معدل وفيات البالغين المصابين بالتهاب رئوي غير حاد منخفض للغاية (<1٪)؛ في حين تتراوح معدلات الوفيات في المستشفيات عادةً بين 5٪ و 10٪ ولكنها قد تصل إلى 50٪ في حالة المرض الشديد.

التخريج من المستشفى والمتابعة

يعتمد قرار خروج المريض من المستشفى على ظروف المنزل واحتمال حدوث مضاعفات. لا يلزم تكرار تصوير الصدر بالأشعة السينية قبل الخروج من المستشفى للمرضى المقبولين الذين يتعافون سريرياً. يجب ترتيب المراجعة السريرية من قبل الطبيب العام أو المستشفى بعد حوالي 6 أسابيع والحصول على صورة أشعة سينية للصدر إذا كانت هناك أعراض مستمرة أو علامات جسدية أو أسباب للاشتباه في وجود خباثة مستبطنة.

الوقاية

يجب نصح المدخنين الحاليين بالتوقف. ويجب أخذ التطعيم ضد الإنفلونزا والمكورات الرئوية بعين الاعتبار لدى المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالالتهاب الرئوي (مثل أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا أو الذين يعانون من أمراض مزمنة في الرئة أو القلب أو الكبد أو الكلى أو السكري أو كبت المناعة). بسبب طريقة الانتشار، فإن للفيلقية المستروحة آثار مهمة على الصحة العامة وعادةً ما تتطلب إخطارًا للسلطة الصحية المناسبة للاستقصاء عن المصادر الكامنة. في ظروف ضعف الموارد، تعدّ معالجة سوء التغذية وتلوث الهواء الداخلي وتشجيع التمنيع (تحصين) ضد الحصبة والسعال الديكي والمستدمية النزلية من النوع ب أموراً ذات أهمية خاصة عند الأطفال.

الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى

يشير الالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى (HAP) أو الالتهاب الرئوي المستشفوي إلى نوبة جديدة من الالتهاب الرئوي تحدث بعد يومين على الأقل من دخول المستشفى. وهي ثاني أكثر أنواع العدوى المكتسبة من المستشفيات شيوعًا (HAI) وتعد السبب الرئيسي للوفاة المرتبط ب HAI . إن كبار السن معرضون للخطر بشكل خاص، وكذلك المرضى في وحدات العناية المركزة، خاصة عند التهوية الميكانيكية؛ هنا، يتم تطبيق مصطلح الالتهاب الرئوي المرتبط بجهاز التنفس الصناعي (VAP). يشير الالتهاب الرئوي المرتبط بالرعاية الصحية (HCAP) إلى تطور الالتهاب الرئوي لدى

الشخص الذي قضى يومين على الأقل في المستشفى خلال آخر 90 يومًا، أو حضر إلى وحدة غسيل الكلى، أو تلقى مضادات حيوية عن طريق الوريد، أو كان مقيمًا في المستشفى. العوامل المؤهبة لتطور الالتهاب الرئوي لدى المقيمين في المستشفى مذكورة في **الإطار 17.42**.

17.42 العوامل المؤهبة للالتهاب الرئوي المكتسب من المستشفى

انخفاض دفاعات المضيف ضد البكتيريا

- انخفاض الدفاعات المناعية (مثل العلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات والسكري والأورام الخبيثة)
- نقص منعكس السعال (على سبيل المثال بعد الجراحة)
- اضطراب في تصفية الغشاء المخاطي الهدبي (مثل عوامل التخدير)
- شلل بصلي أو في الحبل الصوتي

استنشاق إفرازات البلعوم الأنفي أو الإفرازات المعدية

- قلة الحركة أو انخفاض مستوى الوعي
- القيء، عسر البلع (مرض السكتة الدماغية)، تعذر الارتخاء (اللاإرتخائية المريئية) أو القَلس المعدي المريئي الشديد
- التنبيب الأنفي المعدي

ولوج البكتيريا داخل الجهاز التنفسي السفلي

- التنبيب الرغامي/ فغر الرغامى
- أجهزة التنفس / البخاخات (الرذاذ)/ مناظير القصبات المصابة
- عدوى الأسنان أو الجيوب الأنفية

تجرثم الدم

- انتان بطني
- عدوى القنية الوريدية
- الصمَّات الإنتانية

التظاهرات السريرية والاستقصاء

يجب مراعاة التشخيص في أي مريض مقبول في المستشفى أو موضوع على التهوية والذي يطور بلغماً قيحياً (أو إفرازات داخل الرغامى) أو الارتشاح الإشعاعي الجديد، أو زيادة غير مفسرة في متطلبات الأكسجين، ودرجة الحرارة> 38.3 درجة مئوية، مع كثرة الكريات البيضاء أو قلة الكريات البيض. المظاهر السريرية وعلامات التصوير الشعاعي متغيرة وغير محددة، ومع ذلك، فإنها تثير تشخيصًا تفريقياً واسعًا يشمل الانصمام الرئوي، ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة، والوذمة الرئوية، والنزيف الرئوي، وسمية الأدوية. لذلك، على عكس CAP، يجب البحث عن الإثبات الميكروبيولوجي كلما أمكن ذلك.

قد يكون من الصعب الحصول على عينات كافية من البلغم في كبار السن المضعفين وينبغي النظر في العلاج الفيزيائي للمساعدة في طرد البلغم. في المرضى الذين يخضعون للتهوية الميكانيكية، يمكن الحصول على عينات من الفرشاة المحمية الموجهة بالتنظير القصبي المباشر، وغسل القصبات والأسناخ (BAL) أو الرشف داخل الرغامى.

التدبير

مبادئ التدبير مماثلة لتلك الخاصة بـ CAP، مع التركيز على الأكسجين الكافي، وتوازن السوائل المناسب والمضادات الحيوية. يعد اختيار العلاج بالمضادات الحيوية التجريبية أكثر صعوبة، وذلك، نظرًا لتنوع مسببات الأمراض وإمكانية مقاومة الأدوية. تتشابه الكائنات الحية المتورطة في البداية المبكرة لـ HAP (التي تحدث في غضون 4–5 أيام من القبول) مع تلك الموجودة في CAP. في المرضى الذين لم يتلقوا مضادات حيوية سابقة، يمثل co-amoxiclav أو cefuroxime خيارًا مناسباً. إذا كان المريض قد تلقى دورة من المضادات الحيوية الحديثة، فيجب أخذ البيبيراسيلين / تازوباكتام أو الجيل الثالث من السيفالوسبورين في الاعتبار. يُعزى ظهور HAP المتأخر إلى البكتيريا سالبة الغرام غالباً (مثل Escherichia coli و Pseudomonas aeruginosa و Klebsiella spp و Acinetobacter baumannii) و العنقودية المذهبة (بما في ذلك العنقوديات المذهبة المقاومة للميتيسيلين (MERS)) واللاهوائيات، واختيار المضادات الحيوية يجب أن يغطي هذه الاحتمالات. يمكن توفير التغطية المضادة للزائفة الزنجارية عن طريق كاربابينيم (ميروبينيم)، والسيفالوسبورين المضاد للزوائف أو البيبيراسيلين – تازوباكتام. يتم توفير تغطية لـ MERS عن طريق الببتيدات السكرية مثل الفانكومايسين أو لينزوليد. يكون A. baumannii حساسًا للكاربابينيمات عادةً ولكن في الحالات المقاومة قد يتطلب الأمر إعطاء كوليستين داخل

الوريد أو إرذاذ. يتم توجيه اختيار العوامل بشكل أكثر ملاءمة من خلال معرفة الإرشادات المحلية لعلم الأحياء الدقيقة ومقاومة المضادات الحيوية. من المنطقي البدء في تغطية واسعة، والتوقف عن استخدام المضادات الحيوية الأقل ملاءمة عند توفر نتائج الزرع. في حالة عدم وجود دليل جيد، تظل مدة العلاج بالمضادات الحيوية مسألة تخضع للحكم السريري. العلاج الفيزيائي مهم للمساعدة في طرد البلغم عند كبار السن، كما أنَّ الدعم التغذوي الكافي مطلوبٌ غالباً.

17.43 عدوى الجهاز التنفسي في كبار السن

- **زيادة خطر الإصابة بعدوى الجهاز التنفسي:** بسبب انخفاض الاستجابات المناعية وزيادة أحجام الإغلاق وانخفاض قوة عضلات الجهاز التنفسي والقدرة على التحمل وتبدل طبقة المخاط وسوء الحالة التغذوية وزيادة انتشار أمراض الرئة المزمنة.
- **العوامل المؤهبة:** قد تؤهب الحالات الطبية الأخرى للعدوى، على سبيل المثال تزيد صعوبة البلع الناجمة عن السكتة من خطر الإصابة بالالتهاب الرئوي الاستنشاقي.
- **تظاهر لا نموذجي :** يُصاب المرضى الأكبر سناً بالهذيان غالباً، بدلاً من ضيق التنفس أو السعال.
- **معدل الوفيات:** تحدث الغالبية العظمى من الوفيات الناجمة عن الالتهاب الرئوي في البلدان المتقدمة لدى كبار السن.
- **الأنفلونزا:** تحمل عند كبار السن معدل مضاعفات أعلى بكثير ومراضة ووفيات. يقلل التطعيم بشكل كبير من معدلات المراضة والوفيات في كبار السن، لكنّ الفائدة منها قليلة.
- **التدرن(السل):** تمثل معظم الحالات في كبار السن إعادة تنشيط للمرض السابق، والذي يكون غير مكتشف غالباً، ويمكن أن يُسرِّع حدوث المرض عبر العلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات ومرض السكري والعوامل المذكورة أعلاه. السل الدخني الخفي هو تظاهر بديل أحياني. يعاني كبار السن بشكل أكثر شيوعاً من آثار سلبية ناتجة عن العلاج الكيميائي المضاد للتدرن ويتطلبون مراقبة دقيقة.

الوقاية

على الرغم من التدبير المناسب، فإن معدل الوفيات من HAP مرتفع (حوالي 30 ٪)، مما يتطلب الوقاية كلما أمكن ذلك. النظافة الجيدة أمر بالغ الأهمية، لا سيما فيما يتعلق بغسل اليدين وأي معدات مستخدمة. يجب اتخاذ خطوات لتقليل فرص الاستنشاق Aspiration والحد من استخدام مثبطات مضخة البروتون للوقاية من حدوث قرحة الشدة. يمكن استخدام مطهر الفم (الكلورهيكسيدين 2٪) لتطهير مجرى الهواء العلوي وتستخدم بعض وحدات العناية المركزة التطهير الانتقائي للجهاز الهضمي عندما تتجاوز المتطلبات المتوقعة للتهوية 48 ساعة.

الالتهاب الرئوي القيحي والالتهاب الرئوي الاستنشاقي والخراج الرئوي

يتم النظر إلى هذه الحالات معًا، حيث تتداخل مسبباتها وخصائصها السريرية. يتميز الالتهاب الرئوي القيحي بتخريب متن (برانشيم) الرئة من خلال العملية الالتهابية. على الرغم من أن تشكُّل الخراج المكروي هو تظاهر هيستولوجي مميز، إلا أن تعبير "الخراج الرئوي" يُستخدم عادةً للإشارة إلى الآفات التي يوجد فيها تجمع موضعي كبير للقيح، أو تجويف مبطّن بنسيج التهابي مزمن، يخرج منه القيح عن طريق تمزُّق انفراغي إلى القصبة الهوائية. يتطور الالتهاب الرئوي القيحي والخراج الرئوي غالباً بعد استنشاق مادة انتانية أثناء العمليات على الأنف أو الفم أو الحلق، أو تحت التخدير العام، أو القيء أثناء التخدير أو الغيبوبة، خاصةً إذا كانت نظافة الفم سيئة. تشمل عوامل الخطر الإضافية للالتهاب الرئوي الاستنشاقي، الشلل البصلي أو شلل الحبل الصوتي، وتعذر الارتخاء المريئي أو القلس المعدي، وإدمان الكحول. يميل الشفط إلى التمركز في المناطق القاعدية من الرئة، مثل القطعة القمية من الفص السفلي في المريض المستلقي. قد تؤدي هذه الحالات أيضًا إلى تعقيد انسداد القصبات الهوائية الموضعي من ورم أو جسم أجنبي. تكون الالتهابات ناتجة عن مزيج من اللاهوائيات والهوائيات المشتركة مع الفلورا النموذجية المُصادفة في الفم والجهاز التنفسي العلوي عادةً. يمكن التعرف على Isolates of Prevotella melaninogenica، و المغزلية الناخرة Fusobacterium necrophorum، والمكورات اللاهوائية أو الميكروية anaerobic or microaerophilic cocci، والبكتيريا الهشة Bacteroides fragilis. عندما يحدث الالتهاب الرئوي القيحي أو الخراج الرئوي في رئة كانت سليمة من قبل، فإن

الكائنات الحية الأكثر احتمالاً هي العنقوديات المذهبة أو K. pneumoniae. تسبب عدوى الشعيَّات Actinomyces (في الغالب A. israelii) التهابات رئوية قيحية مزمنة، والتي قد تترافق مع سوء صحة الأسنان. يمثّل داء الشعيَّات تحديًا تشخيصيًا خاصًا بسبب النمو البطيء للشُعيَّات. قد تؤدي العدوى البكتيرية للاحتشاء الرئوي أو الانخماص الفصي لحصول التهاب رئوي قيحي أو خراج في الرئة أيضاً. تتضمن الكائنات الحية المعزولة من البلغم على العقدية الرئوية والعنقوديات المذهبة والعِقْدِيَّة المُقَيِّحَة و H. influenzae، وفي بعض الحالات، البكتيريا اللاهوائية. ومع ذلك، في كثير من الحالات، لا يمكن عزل أي عامل مُمْرِض، خاصة عند إعطاء المضادات الحيوية. تُنتِج بعض سلالات MRSA المكتسبة من المجتمع (CA-MRSA) الذيفان الخلوي لوكوسيدين بانتون – فالانتين Panton – Valentine leukocidin. هذه البكتيريا مسؤولة بشكل رئيسي عن عدوى الجلد القيحية ولكن قد يترافق ذلك مع التهاب رئوي متنخر حاد سريع التقدم. تعد متلازمة ليمير Lemierre’s syndrome سببًا نادرًا للخراجات الرئوية. العامل المسبب المعتاد هو اللاهوائية Fusobacterium necrophorum. يبدأ المرض عادةً على شكل التهاب في الحلق، وتورم مؤلم في الرقبة، وحمى، وصَمَل، ونفث دم، وبحة في الصوت؛ وينتشر في الأوردة الوداجية ويؤدي إلى خثار وانتشار نقيلي للبكتيريا.

17.44 المظاهر السريرية للالتهاب الرئوي القيحي

الأعراض

- السعال المصحوب بكميات كبيرة من البلغم، وفي بعض الأحيان تكون نتنة ومدماة
- ألم الجنب شائع
- تقشع مفاجئ لبلغم كريه الرائحة بكميات كبيرة إذا تمزق الخراج داخل القصبات

علامات سريرية

- حمى مترددة عالية
- اضطراب جهازي عميق
- قد يتطور التبقرط الإصبعي بسرعة (10_14 يوم)
- علامات التصلد عبر فحص الصدر؛ نادراً ما توجد علامات تكهُّف
- احتكاك جنبي شائع
- التدهور السريع في الصحة العامة، مع فقدان الوزن بشكل ملحوظ إذا لم يتم علاجها بشكل كافٍ

تم تلخيص المظاهر السريرية للالتهاب الرئوي القيحي في الإطار 17.44.

الاستقصاءات

تشمل التظاهرات الإشعاعية للالتهاب الرئوي القيحي عتامة متجانسة فصية أو قطعية متوافقة مع التصلد أو الانخماص. تتميز الخراجات بوجود تكهُّف وسوية سائلة. من حين لآخر، تصاب الفقاعة النفاخية الموجودة مسبقًا بالعدوى وتظهر كتجويف يحتوي على سوية سائلة غازية.

التدبير

يمكن عادةً علاج الالتهاب الرئوي الاستنشاقي باستخدام أموكسيسيلين وميترونيدازول. يحتوي Co-amoxiclav على طيف مضاد حيوي مناسب أيضاً ولكنه يزيد من خطر الإصابة بعدوى المطثيّة الصعبة Clostridium difficile. يجب أن يتم الإبلاغ عن التعديلات الإضافية في المضادات الحيوية من خلال الاستجابة السريرية والنتائج الميكروبيولوجية. تكون CA-MRSA عادةً حساسة لمجموعة متنوعة من المضادات الحيوية الفموية التي لا تحتوي على بيتا لاكتام، مثل تريميثوبريم / سلفاميثوكسازول، كليندامايسين، تتراسيكلين ولينزوليد. يمكن التفكير أيضاً في العلاج بالحقن باستخدام الفانكومايسين أو لينزوليد. إن المغزلية الناخرة شديدة الحساسية للمضادات الحيوية بيتا لاكتام وللميترونيدازول والكليندامايسين والجيل الثالث من السيفالوسبورينات.

قد تكون هناك حاجة للعلاج المطول لمدة 4–6 أسابيع في بعض المرضى المصابين بالخراج الرئوي. يتطلب داء الشعيَّات الرئوي المثبت علاجًا لمدة 6–12 شهرًا بالبنسلين عن طريق الوريد أو الفم، أو باستخدام التتراسيكلين في المرضى الذين لديهم حساسية من البنسلين. يعد العلاج الفيزيائي ذا قيمة كبيرة، خاصةً عند وجود تقيح في الفصوص

السفلية أو عند تشكُّل تجويف خراجي كبير. في معظم المرضى، هناك استجابة جيدة للعلاج، وعلى الرغم من أن التليف المتبقي وتوسع القصبات من العقابيل الشائعة، إلا أن هذه نادرًا ما تؤدي إلى مراضة خطيرة. يجب التفكير في الجراحة إذا لم يحدث تحسن على الرغم من العلاج الطبي الأمثل. من الضروري إزالة أو علاج أي آفة سادة داخل القصبات.

الالتهاب الرئوي في مريض نقص المناعة

المرضى الذين يعانون من نقص المناعة بسبب الأدوية أو المرض (خاصة عدوى فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) معرضون لخطر متزايد للإصابة بالعدوى الرئوية والالتهاب الرئوي وهو السبب الأكثر شيوعًا للوفاة في هذه المجموعة. تنتج غالبية حالات العدوى عن نفس مسببات الأمراض التي تسبب الالتهاب الرئوي لدى الأفراد ذوي الكفاءة المناعية، ولكن في المرضى الذين يعانون من كبت مناعي أكثر عمقًا، قد تصبح الكائنات الحية الأقل شيوعًا، أو تلك التي تعتبر عادةً منخفضة الفوعة أو غير مسببة للأمراض، مسببات للأمراض "الانتهازية". اعتمادًا على السير السريري، يجب أن يأخذ الأطباء في الاعتبار إمكانية وجود بكتيريا سالبة الغرام، وخاصة الزائفة الزنجارية، والفيروسات، والفطريات، والمتفطرات، والكائنات الحية الأقل شيوعًا مثل Nocardia spp. تكون العدوى غالباً ناتجة عن أكثر من كائن حي.

التظاهرات السريرية

وتشمل هذه التظاهرات عادةً الحمى والسعال وضيق التنفس ولكنها تتأثر بدرجة كبت المناعة، وقد يكون العَرَض أقل تحديدًا في الأشخاص الذين يعانون من كبت المناعة بشكل عميق. يميل بدء الأعراض إلى أن يكون سريعًا عند المصابين بعدوى بكتيرية ولكنه يكون أكثر تدريجيًا في المرضى الذين يعانون من كائنات انتهازية مثل المتكيسات الرئوية jirovecii والالتهابات المتفطرية. في الالتهاب الرئوي P. jirovecii، يمكن أن تظهر أعراض السعال وضيق التنفس قبل عدة أيام أو أسابيع من بدء الأعراض الجهازية أو ظهور شذوذ في التصوير الشعاعي.

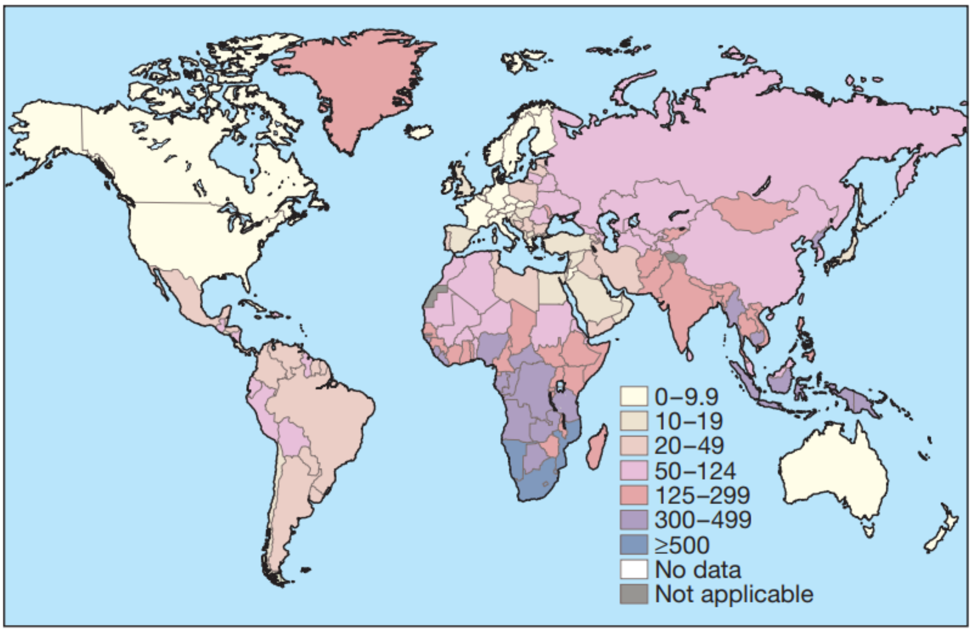
الاستقصاءات

تتعلق المقاربة بالسير السريري وشدة المرض. تكون الفحوصات الغازية غالباً، مثل تنظير القصبات، أو BAL، أو الخزعة عبر القصبة الهوائية أو خزعة الرئة الجراحية، غير عملية، نظرًا لأن العديد من المرضى يعانون من المرض بدرجة لا تسمح لهم بالخضوع لها بأمان؛ ومع ذلك، فإن "البلغم المُحَرَّض" يوفر طريقة آمنة نسبيًا للحصول على عينات ميكروبيولوجية. ويمكن أن يكون HRCT مفيدًا:

- تتماشى العتامة السنخية البؤرية وحيدة الجانب مع العدوى البكتيرية أو المتفطرات أو النوكارديا
- يتماشى التعتيم ثنائي الجانب مع الإصابة بالالتهاب الرئوي P. jirovecii والفطريات والفيروسات والبكتيريا غير العادية مثل النُّوكارْدِيَّة.
- يمكن رؤية التكهُّف مع النُّوكارْدِيَّةُ النَّجْمِيَّة، والمتفطرات، والفطريات
- قد يشير وجود "علامة الهالة" (منطقة توهين متوسطة بين العقدة وبرانشيم الرئة) إلى داء الرَّشَّاشِيَّات.
- يشير الانصباب الجنبي إلى وجود عدوى بكتيرية مقيحة وهو غير شائع في الالتهاب الرئوي P. jirovecii.

التدبير

من الناحية النظرية، يجب أن يعتمد العلاج على تشخيص مسببات الأمراض بدقة؛ في الممارسة العملية، مع ذلك، فإن العامل المسبب يكون غالباً غير معروف. تشمل العوامل التي تدعم وجود المسببات البكتيرية قلة العدلات، وسرعة الظهور والتدهور. في هذه الظروف، يجب البدء فورًا في العلاج بالمضادات الحيوية واسعة الطيف، على سبيل المثال، الجيل الثالث من السيفالوسبورين، أو الكينولون، بالإضافة إلى مضاد حيوي مضاد للعنقوديات، أو البنسلين المضاد للزوائف بالإضافة إلى أمينوغليكوزيد. بعد ذلك، قد يتم تصميم العلاج وفقًا لنتائج الاستقصاءات والاستجابة السريرية. اعتمادًا على السير السريري والاستجابة للعلاج، يمكن إضافة علاجات مضادة للفطريات أو للفيروسات.



الشكل 17.34 معدل الإصابة بالسل في جميع أنحاء العالم (2014). الحالات الجديدة المقدرة (جميع الأشكال) لكل 100000 من السكان. From World Health Organisation. Global tuberculosis report, 20th edn. Geneva: WHO; 2015.

السل Tuberculosis

الوبائيات

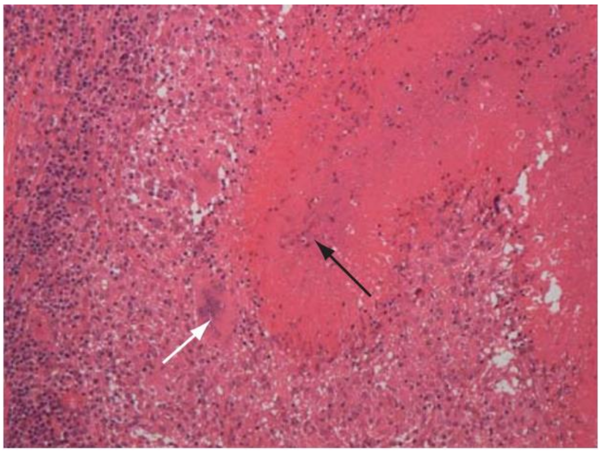
ينتج مرض السل (TB) عن الإصابة ب المتفطرة السلية Mycobacterium tuberculosis (MTB)، وهو جزء من مجموعة من الكائنات الحية بما في ذلك المُوراكْسيلَّةُ البَقَرِيَّة M. bovis (المستودع المواشي) والمُتَفَطِّرَةُ الأَفْرِيقِيَّة M. africanum(المستودع البشر). إن عودة ظهور مرض السل في المملكة المتحدة الذي لوحظ خلال الجزء الأخير من القرن الماضي قد توقف أخيرًا وانخفض الإبلاغ عن السل بنحو 1.5٪ سنويًا منذ عام 2000. ومع ذلك، يظل تأثيره على الصحة العالمية كبيرًا. تم تسجيل ما يقدر بنحو 9.6 مليون حالة جديدة في عام 2014، مع وجود الغالبية في أفقر دول العالم، والتي تكافح لتغطية التكاليف المرتبطة ببرامج التدبير والعلاج (الشكل 17.34).

في نفس العام، توفي 1.5 مليون رجل وامرأة وطفل بسبب السل، ولا يزال السل يصنف إلى جانب فيروس نقص المناعة البشرية كسبب رئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم.

الإمراضيات والمسببات المرضية

تنشأ عدوى M. bovis بشكل رئيسي من شرب الحليب غير المعقم من الأبقار المصابة. ينتشر مرض السل عن طريق استنشاق نوى الرذاذ المتطاير من مرضى مصابين آخرين. بمجرد استنشاقها، تستقر الكائنات الحية في الأسناخ وتبدأ في تجنيد البلاعم واللمفاويات. تخضع البلاعم للتحول إلى خلايا شَبِيْهَةٌ بالظِّهَارِيَّة وخلايا لانغهانس، والتي تتكدس مع الخلايا الليمفاوية لتشكيل الورم الحبيبي السلي الكلاسيكي (الشكل 17.35). تتكدس الأورام الحبيبية العديدة لتشكل آفة أولية أو "بؤرة غون" (عقيدة صفراء شاحبة مُتَجَبِّنة، يبلغ قطرها عادةً من بضعة مليمترات إلى 1–2 سم)، والتي تقع بشكل مميز في محيط الرئة. يتبع انتشار الكائنات الحية إلى العقد الليمفاوية النَّقِيرِيَّة تفاعل مرضي مماثل، ويشار إلى الجمع بين الآفة الأولية والعقد الليمفاوية الناحيّة باسم "المركب الأوَّلي لرانكي". تضع العمليات المتكررة المركب الأَوَّلِيّ في محفظة ليفية، مما يحد من انتشار العُصَيَّات. إذا لم تحدث مضاعفات أخرى، فإن هذه الآفة تتكلس في النهاية ويمكن رؤيتها بوضوح على صورة الصدر بالأشعة السينية. قد يحدث الانتشار اللمفاوي أو الدموي قبل توطيد المناعة إلى البؤر الثانوية في

الأعضاء الأخرى، بما في ذلك العقد الليمفاوية والأغشية المصلية والسحايا والعظام والكبد والكلى والرئتين، والتي قد تظل هاجعة لسنوات. قد يكون الدليل الوحيد على حدوث العدوى هو ظهور تفاعل فرط التَّحَسُّسِ مِنَ النَّمَطِ الآجِل المتواسط بالخلايا تجاه السلين، والذي يتم إثباته عن طريق اختبار السلين الجلدي أو مقايسة إطلاق الإنترفيرون غاما (IGRA): والذي يفيد في ما يسمى بالسل الكامن.



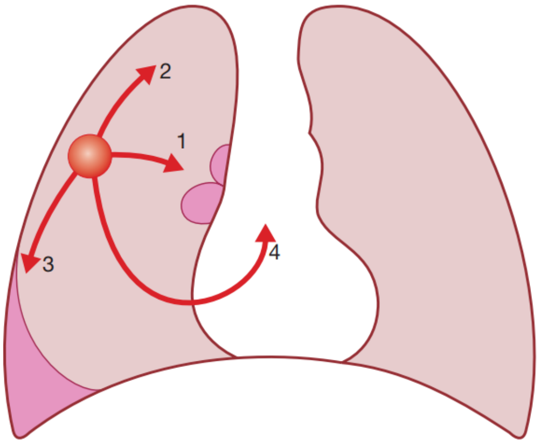
الشكل 17.35 الورم الحبيبي السلي. يتم فقدان أنسجة الرئة الطبيعية واستبدالها بكتلة من الأنسجة الليفية مع الالتهاب الورمي الحبيبي والتي تتميز بأعداد كبيرة من البلاعم والخلايا العملاقة متعددة النوى (السهم الأبيض). تُظهر المنطقة المركزية بهذا التركيز تنكُّس جبني (السهم الأسود). Courtesy of Dr William Wallace, Department of Pathology, Royal Infirmary of Edinburgh

إذا فشلت هذه العمليات الترميمية، فإن المرض الأولي المترقي سيحدث (الشكل 17.36). يبلغ الخطر التقديري لتطور المرض على مدى العمر بعد الإصابة الأولية 10٪ ، ويحدث نصف هذا الخطر تقريبًا في أول عامين بعد الإصابة. ويلخص الإطار 17.45 العوامل المؤهبة للإصابة بالسل ويلخصُ الإطار 17.46 التاريخ الطبيعي للإصابة بالسل.

التظاهرات السريرية: المرض الرئوي

السل الرئوي الأولي

يشير السل الأولي إلى إصابة فرد غير مصاب سابقًا (سلبي السلين). يطوِّر عدد قليل من المرضى مرض حموي محدد لذاتِه ولكن المرض السريري لا يحدث إلا إذا كان هناك تفاعل فرط حساسية أو عدوى مترقية (الإطار 17.47). قد يظهر



الشكل 17.36 السل الرئوي الأولي. (1) ينتشر من البؤرة الأولية إلى الغدد الليمفاوية النقيرية والمنصفية لتشكيل "المعقد الأولي" ، والذي يشفي عفوياً في معظم الحالات. (2) الامتداد المباشر للبؤرة الأولية – السل الرئوي المترقي. (3) ينتشر إلى الجنبة – التهاب الجنب السلي والانصباب الجنبي. (4) انتشار عن طريق الدم: عدوى بعدد قليل من العصيات – رئوي، وهيكلي، وكلوي، والجهاز البولي التناسلي، غالبًا بعد أشهر أو سنوات؛ انتشار واسع – السل الرئوي الدخني والتهاب السحايا.

i 17.45 العوامل التي تزيد من خطر الإصابة بمرض السل

متعلقة بالمريض

- العمر (الأطفال > الشباب > كبار السن)
- الجيل الأول من المهاجرين من البلدان ذات الانتشار المرتفع
- التماسّ الوثيق مع مرضى السل الرئوي إيجابيّ اللطاخة
- الاكتظاظ (السجون، المهاجع الجماعية)؛ التشرد (فنادق رخيصة ونُزُل)
- دليل في صورة الصدر بالأشعة السينية على مرض سلّ شافٍ ذاتياً
- العدوى الأولية أقل من سنة سابقة
- تدخين: السجائر والبيدي (السجائر الهندية المصنوعة من التبغ الملفوف بأوراق التمبريني) والقنب

الأمراض المرافقة

- كبت المناعة: فيروس نقص المناعة البشرية، العامل المنخر للورم (TNF) والعلاجات البيولوجية الأخرى، جرعة عالية من الغلوكوكورتيكوئيدات، العوامل السامة للخلايا
- الأورام الخبيثة (خاصة اللمفوما وابيضاض الدم)
- السكري
- قصور كلوي مزمن
- سُحار سيليسيّ
- أمراض الجهاز الهضمي المرتبطة بسوء التغذية (استئصال المعدة، مجازة صائمية لفائفية، سرطان البنكرياس، سوء الامتصاص)
- نقص فيتامين D أو A
- الحصبة الحديثة عند الأطفال

المرض الأولي المترقي خلال مسار المرض الأولي أو بعد فترة كامنة من أسابيع أو أشهر.

السل الدخني

يؤدي الانتشار عن طريق الدم إلى الإصابة بالسل الدخني، والذي قد يظهر بشكل حاد ولكنه يتسم في كثير من الأحيان بحمى لمدة 2–3 أسابيع، مع التعرق الليلي، وفقدان الشهية، وفقدان الوزن، والسعال الجاف.

17.46 التاريخ الطبيعي لمرض السل الأولي غير المعالج

الوقت من الإصابة	التظاهرات
3_8 أسابيع	المعقَّد الأولي، إيجابية اختبار السلين الجلدي
3_6 أشهر	أمراض سحائية، دخنية وجنبية
أكثر من 3 سنوات	أمراض معدية معوية، العظام والمفاصل، والعقدة اللمفاوية
حوالي 8 سنوات	أمراض الجهاز الكلوي
من 3 سنوات فصاعداً	مرض ما بعد أولي بسبب إعادة التنشيط أو إعادة العدوى

Adapted from Davies PDO, ed. Clinical tuberculosis. London: Hodder Arnold; 1998.

17.47 تظاهرات السل الأولي

العدوى (4_8 أسابيع)

- مرض شبيه بالإنفلونزا
- المعقَّد الأولي
- إيجابية الاختبار الجلدي (التحول للإيجابية)

المرض

- تضخُّم العقد اللمفية: نقري (وحيد الجانب غالباً)، أو مجاور للرغامى أو منصفي
- نُفاخ انسدادي
- تكهُّف (نادر)
- انصباب جنبي
- دُخني
- تصلد (خاصة الفص الأوسط الأيمن)
- التهاب السحايا
- التهاب التامور
- انخماص (خاصة الفص الأوسط الأيمن)

فرط التحسس

- حمامى عقدة
- التهاب الإصبَع
- التهاب الملتحمة النُّفاطِي

17.48 السل الخبيء (الخفي)

- العمر فوق 60 سنة
- حمى متقطعة منخفضة الدرجة مجهولة المنشأ
- فقدان الوزن غير المبرر، والوهن العام (تضخم الكبد والطحال في 25_50%)
- صورة الصدر بالأشعة السينية طبيعية
- أمراض الدم؛ تفاعل اللوكيميا، قلة الكريات الشاملة
- اختبار السلين الجلدي سلبي
- الإثبات يكون بالخزعة التي تُظهر الأورام الحبيبية و/ أو العصيات المقاومة للحمض في الكبد أو نقي العظم

قد يتطور تضخم الكبد والطحال وقد يشير وجود الصداع إلى التهاب السحايا السلي المتزامن. تسمُّع الصدر يكون طبيعي غالباً ولكن في المرض الأكثر تقدمًا تظهر كركرة(صوت حاد وقصير) واسعة الانتشار. قد يُظهر تنظير القاع للعين درنات مَشيمية. المظاهر الكلاسيكية على صورة الصدر بالأشعة السينية هي عبارة عن آفات بحجم ١–٢ مم ("بذور الدخن") موزعة في جميع أنحاء الرئة، على الرغم من أن المظاهر تكون في بعض الأحيان أكثر خشونة. يعكس فقر الدم وقلة الكريات البيض إصابة نقي العظام. السل الدخني "الخفي" هو عرض غير عادي يُرى أحيانًا في كبار السن (المربع 17.48).

السل الرئوي بعد المرحلة الاولية

يشير مرض ما بعد الاولي إلى عدوى خارجية (عدوى "جديدة") أو عدوى داخلية (إعادة تنشيط آفة أولية كامنة) في شخص تم تحسسه بالتعرض المبكر. يكون رئويًا غالباً ويحدث بشكل مميز في قمة الفص العلوي، حيث يدعم توتر الأكسجين بقاء الكائن الحي الحَيَوائِيّ (مُعتاش بالأكسجين) بدقة. تكون البداية مخاتلة عادةً وتتطور ببطء على مدى عدة أسابيع. تشمل الأعراض الجهازية الحمى والتعرق الليلي والتوعك وفقدان الشهية والوزن، وتكون مصحوبة بأعراض رئوية مترقية (الإطار 17.49). في بعض الأحيان، قد يظهر هذا النوع من السل مصحوبًا بأحد المضاعفات المدرجة في الإطار 17.50.

تشمل التغيرات الإشعاعية عتامة غير محددة في أحد

الفصوص العلوية أو كليهما، ومع حدوث تقدم، يتطور التصلد والانخماص والتكهُّف بدرجات متفاوتة (الشكل 17.37). يكون من الصعب التمييز بين المرض النشط والهادئ وفقًا للمعايير الإشعاعية وحدها غالباً، لكن وجود نمط دخني أو تكهُّف يدعم المرض النشط. في المرض المنتشر، قد يتم تمييز الانخماص وينتج عنه إزاحة كبيرة للرغامى والمنصف. في بعض الأحيان، قد تنزح العقدة الليمفاوية المتجبنة في القصبة الهوائية المجاورة، مما يؤدي إلى الالتهاب الرئوي السلي.

17.49 التظاهرات السريرية لمرض السل الرئوي

- السعال المزمن، المصحوب بنفث الدم غالباً
- حمى(سخونة) مجهولة المنشأ
- فقدان الوزن، وهن عام
- التهاب رئوي غير مُرتَشِف
- استرواح الصدر العفوي
- الانصباب الجنبي النضحيّ بدون أعراض (التشخيص بالأشعة السينية للصدر)

17.50 مضاعفات مرض السل الرئوي المزمن

رئوي

- نفث دموي جسيم
- ورم الرشاشيات/ داء الرشاشيات المزمن
- قلب رئوي
- مرض المسالك الهوائية الانسدادي
- توسُّع القصبات
- عدوى الفطريات غير النمطية
- ناسور قصبي جنبي
- تكلس جنبي/ رئوي
- تليف/ نفاخ

غير رئوي

- دُبيلة هامة
- مرض شرجي مستقيمي*
- التهاب الحنجرة
- الداء النشواني
- التهاب الأمعاء*
- التهاب المفاصل في داء بونسيه

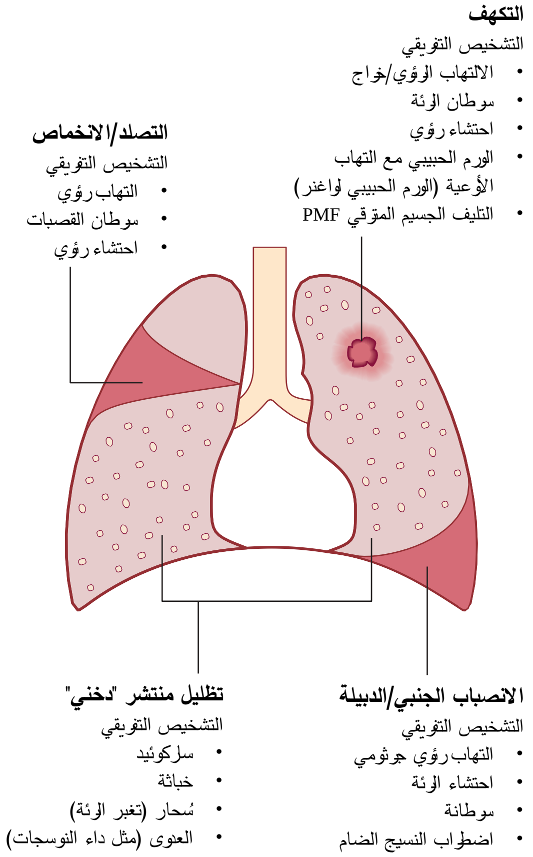
*من البلغم المبتلع

المظاهر السريرية: للمرض خارج الرئة

يمثل السل خارج الرئة 20٪ من الحالات لدى الأشخاص غير المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية، ولكنه أكثر شيوعًا في المرضى المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

التهاب العقد اللمفية

العقد الليمفاوية هي أكثر مواقع المرض خارج الرئة شيوعًا. تتأثر الغدد العنقية والمنصفية بشكل متكرر، تليها الإبطية والإربية، وقد تصاب أكثر من منطقة واحدة. قد يمثل المرض عدوى أولية، ينتشر من مواقع متجاورة أو عن طريق إعادة تنشيطه. يكون اعتلال العقد اللمفية فوق الترقوة نتيجة لانتشار المرض من المنصف غالباً. العقد تكون غير مؤلمة ومتحركة في البداية عادةً ولكنها تصبح متشابكة مع مرور الوقت. عندما يحدث التجبُّن والتسييل، يصبح التورم متموجاً وقد يفرغ عبر الجلد مع تكوين خراجٍ شَبيهٍ بزِرِّ القَمِيص (خُراجٌ خُرْجِيٌ) وتشكيل الجيوب.


التكهف
التشخيص التفريقي
• الالتهاب الرئوي/خراج
• سرطان الرئة
• احتشاء رئوي
• الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية (الورم الحبيبي لواغنر)
• التليف الجسيم المترقي PMF
التصلد/الانخماص
التشخيص التفريقي
• التهاب رئوي
• سرطان القصبات
• احتشاء رئوي
الانصباب الجنبي/الدبيلة
التشخيص التفريقي
• التهاب رئوي جرثومي
• احتشاء الرئة
• سرطانة
• اضطراب النسيج الضام
تظليل منتشر "دخني"
التشخيص التفريقي
• ساركوئيد
• خباثة
• سُحار (تغبر الرئة)
• العدوى (مثل داء النوسجات)

الشكل 17.37 صورة الأشعة السينية للصدر: المظاهر الرئيسية والتشخيص التفريقي لمرض السل الرئوي. تشمل المظاهر الأقل شيوعًا استرواح الصدر ومتلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) والقلب الرئوي ونفاخ الرئة الموضعي.

ما يقرب من نصف الحالات تفشل في إظهار أي سمات بنيوية، مثل الحمى أو التعرق الليلي. يكون اختبار التوبركولين إيجابيًا بشدة عادةً. أثناء العلاج أو بعده، قد يحدث ضخامة تناقضية، وتطور عقد جديدة وتقيُّح ولكن دون دليل على استمرار العدوى؛ نادرًا ما يكون الاستئصال الجراحي ضروريًا. في الأطفال غير المهاجرين في المملكة المتحدة، تحدث معظم حالات التهاب العقد الليمفاوية المتفطرية عن طريق المتفطرات الانتهازية، وخاصةً من مجموعة M. avium.

السل المعدي المعوي

يمكن أن يؤثر السل على أي جزء من الأمعاء وقد يظهر على المرضى مجموعة واسعة من الأعراض والعلامات (الشكل 17.38). تعد إصابة الجهاز الهضمي العلوي نادرة وعادةً ما تكون نتيجة هيستولوجية غير متوقعة في عينة بالمنظار أو فتح البطن. تمثل الإصابة اللفائفية الأعورية حوالي نصف حالات السل البطني. تشكل الحمى والتعرق الليلي وفقدان الشهية وفقدان الوزن أعراضاً بارزة عادةً وقد تكون كتلة الحفرة الحرقفية اليمنى مجسوسة. ما يصل إلى 30٪ من الحالات يتظاهر على شكل بطن حادّة. قد تكشف الموجات فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب عن جدار الأمعاء السميك، أو تضخم العقد اللمفية البطني، أو سماكة المساريق أو الاستسقاء. تكشف حقنة الباريوم الشرجية وحقنة الأمعاء الدقيقة عن تضييق وقِصَرْ وانفتال الأمعاء، مع إصابة أعور مسيطرة.

يعتمد التشخيص على الحصول على عينة نسيجية إما عن طريق تنظير القولون أو بضع البطن المصغر. التشخيص التفريقي الرئيسي هو مرض كرون. يتميز التهاب الصفاق السلي بتطبُّل بطني وألم وأعراض بنيوية. السائل الاستسقائي نضحي وخلوي، مع غلبة الخلايا الليمفاوية. يكشف تنظير البطن عن "درنات" بيضاء متعددة فوق الأسطح البريتونية والثُرْبِيَّة. يعد الخلل الوظيفي الكبدي منخفض الدرجة أمرًا شائعًا في المرض الدخني، حيث تكشف الخزعة عن ورم حبيبي. في بعض الأحيان، قد يكون المرضى مصابين باليرقان بصراحة، مع صورة مختلطة كبدية / وركودية صفراوية.

مرض التامور

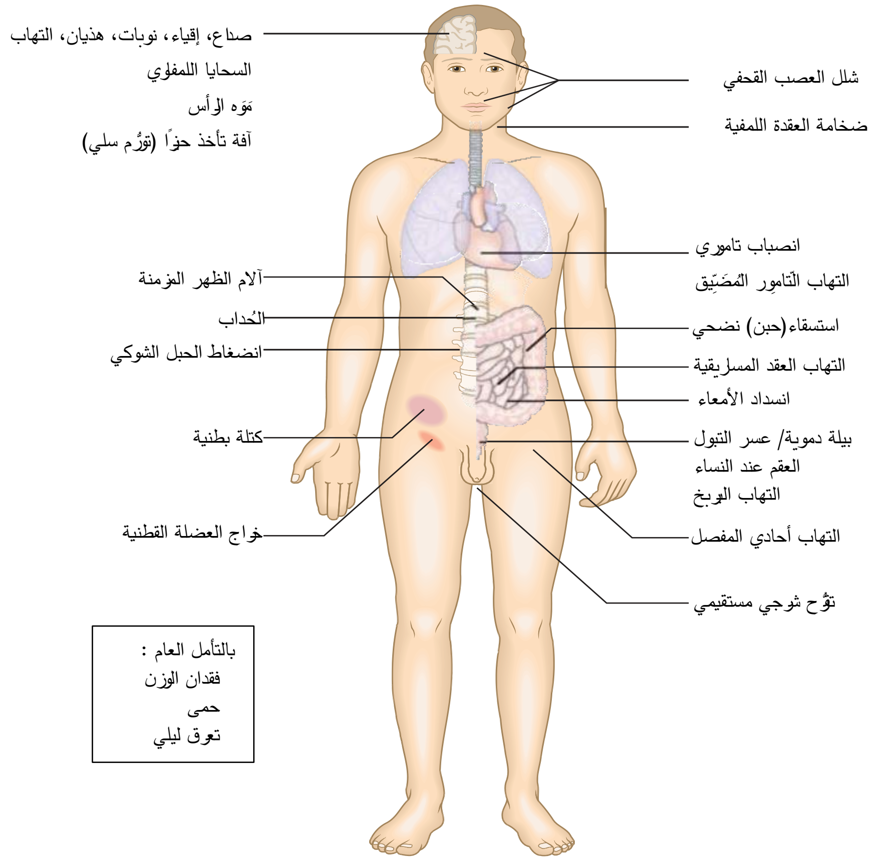
يحدث المرض في شكلين (انظر الشكل 17.38): الانصباب التاموري والتهاب التامور العَاصِر. نادراً ما تكون الحمى والتعرق الليلي أعراضاً بارزة وتكون التظاهرات مخاتلة عادةً، مع ضيق في التنفس وتورم في البطن. يعد المرض الرئوي المصاحب نادرًا جدًا، باستثناء الانصباب الجنبي. النبض المتناقض وJVP المرتفع وتضخم الكبد والحبن البارز والوذمة المحيطية شائعة في كلا النوعين. يترافق الانصباب التاموري بزيادة الأصمية المحيطية وتضخم القلب الكروي على صورة الصدر بالأشعة السينية، ويحدث تكلس التامور في حوالي 25٪ من الحالات. يترافق الانكماش التاموري بصوت قلب ثالث مبكر، وأحيانًا، رجفان أذيني. يعتمد التشخيص على النتائج السريرية والإشعاعية وإيكو القلب. يكون الانصباب مُدمّى غالباً. يمكن إجراء خزعة التامور المفتوحة في حالة عدم اليقين التشخيصي. وقد ثبت أن إضافة الغلوكوكورتيكوئيد إلى العلاج المضاد للسل يساعد في كلا الشكلين من مرض التامور.

مرض الجهاز العصبي المركزي

يمثل الداء السحائي أهم أشكال مرض السل في الجهاز العصبي المركزي. إذا لم يتم التعرف عليه أو معالجته، فإنه يؤدي إلى الوفاة بسرعة. حتى عندما يتم وصف العلاج المناسب، تم الإبلاغ عن معدلات وفيات بنسبة 30 ٪، في حين أن الناجين قد يتركون عقابيل عصبية.

أمراض العظام والمفاصل

العمود الفقري هو الموقع الأكثر شيوعًا لمرض السل العظمي (مرض بوت Pott'sdisease)، والذي يتظاهر بآلام الظهر المزمنة ويشمل العمود الفقري الصدري والقطني السفلي عادةً (انظر الشكل 17.38).


صداع، إقياء، نوبات، هذيان، التهاب
السحايا اللمفاوي
مَوَه الرأس
آفة تأخذ حيزًا (تورُّم سلي)
آلام الظهر المزمنة
الحُداب
انضغاط الحبل الشوكي
كتلة بطنية
خراج العضلة القطنية
بالتأمل العام :
فقدان الوزن
حمى
تعرق ليلي
شلل العصب القحفي
ضخامة العقدة اللمفية
انصباب تاموري
التهاب التّامور المُضَيِّق
استسقاء(حبن) نضحي
التهاب العقد المساريقية
انسداد الأمعاء
بيلة دموية/ عسر التبول
العقم عند النساء
التهاب البربخ
التهاب أحادي المفصل
تقرُّح شرجي مستقيمي

الشكل 17.38 التظاهرات الجهازية للسل خارج الرئة.

تبدأ العدوى على شكل التهاب القُرَص بين الفقرات ثم تنتشر على طول الأربطة الشوكية لتشمل الأجسام الفقرية الأمامية المجاورة، مما يتسبب في تزوي الفقرات مع حُداب لاحق. يكون تشكُّل الخراج المجاور للفقرات وخراج العضلة القطنية شائعًا وقد يظهر المرض مع خراج كبير (بارد) في المنطقة الأربية. يعد التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي ذا قيمة في قياس حجم المرض، ومقدار انضغاط الحبل الشوكي، وموقع خزعة الإبرة أو الاستقصاء المفتوح، إذا لزم الأمر. التشخيص التفريقي الرئيسي هو الورم الخبيث، والذي يميل إلى التأثير على الجسم الفقري وترك القرص سليمًا. تشمل المضاعفات المهمة عدم استقرار العمود الفقري أو انضغاط الحبل الشوكي. يمكن أن يصيب السل أي مفصل ولكنه في أغلب الأحيان يصيب الورك أو الركبة. تكون التظاهرات مخاتلة عادةً، مصحوبة بألم وتورم؛ الحمى والتعرق الليلي غير شائعين. تكون التغيرات الشعاعية غير نوعية غالباً، ولكن مع تقدم المرض، يظهر تشوه نُقصاني وتآكل في حيز المفصل. اعتلال مفاصل بونسيت Poncet'sarthropathy هو التهاب مفاصل مناعي يبرأ في غضون شهرين من بدء العلاج عادةً.

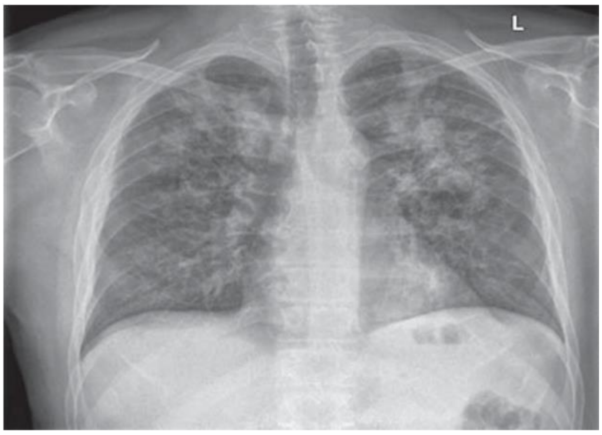
أمراض الجهاز البولي التناسلي

الحمى والتعرق الليلي نادران في سلّ الجهاز الكلوي وتكون الأعراض خفيفة على المرضى لسنوات عديدة غالباً. توجد بيلة دموية متكررة وعسر بول غالباً، مع وجود بيلة قيحية عقيمة في الزرع والفحص المجهري للبول. في النساء، يحدث العقم جراء التهاب بطانة الرحم، أو آلام الحوض والتورم من التهاب البوق أو الخراج البوقي المبيضي في بعض الأحيان. عند الرجال، قد يتظاهر السل البولي التناسلي على شكل التهاب البربخ أو التهاب البروستات.

الاستقصاءات

يجب أن يؤدي وجود سعال غير مفسر لمدة تزيد عن 2–3 أسابيع، خاصةً في المناطق التي ينتشر فيها مرض السل، أو

حدوث تغييرات نموذجية بصورة الأشعة السينية للصدر أو التصوير المقطعي المحوسب (الشكل 17.39) إلى مزيد من الاستقصاءات (الإطار 17.51). يظل الفحص المجهري المباشر لمسحة البلغم هو الخطوة الأولى الأكثر أهمية. يجب الحصول على عينتين على الأقل من البلغم (بما في ذلك واحدة على الأقل تم الحصول عليها في الصباح الباكر) من السعال العميق المولد بطريقة عفوية. يمكن استخدام البلغم المُحرّض في غير القادرين على طرد البلغم. في حالات محددة، يمكن استخدام تنظير القصبات وغسل أو رشف العقدة الليمفاوية بواسطة EBUS. يحل الفحص المجهري بالصمام الثنائي المشع للضوء مع تلوين الأورامين المتألق بشكل متزايد محل المجهر الضوئي المعياري التقليدي وتلوين تسيل –نلسن Ziehl–Neelsenstain (الشكل 17.40) أو استخدام الفحص المجهري التألقي لبخار الزئبق mercury–vapour. تعتبر اللطاخة الإيجابية كافية للتشخيص الظنِّي لمرض السل، لكن التشخيص النهائي يتطلب زراعة.



الشكل 17.39 التغيرات النموذجية لمرض السل. تُظهر صورة الصدر بالأشعة السينية وجود ظلال تعتّم المسافات الهوائية للفص العلوي في الجهتين مع وجود التكهُّف.

يتناسب احتمال اكتشاف العصيات الصامدة للحمض مع الحمولة العصوية في البلغم. يجب أيضًا زراعة البلغم سلبي اللطاخة، حيث يلزم فقط 10–100 كائن حي مطلوب للبلغم ليكون الزرع إيجابي. يمكن إجراء تشخيص السل سلبي اللطاخة مقدماً قبل الزرع إذا كانت صورة الصدر بالأشعة السينية تُظهر التغيرات النموذجية لمرض السل. أدى النمو البطيء لـ MTB على وسائط الزرع الصلبة عادةً ما بين (4 و 6 أسابيع) والسائل الآلي وشبه الآلي (عادةً حوالي أسبوعين) إلى تطوير NAATs السريع.

17.51 تشخيص مرض السل

العينات المطلوبة

رئوي

- البلغم* (محرض بمحلول ملحي مفرط التوتر إذا لم يكن المريض قادراً على طرد البلغم)
- تنظير القصبات مع الغسيل أو BAL
- غسيل المعدة* (يستخدم بشكل رئيسي للأطفال)

خارج الرئة

- فحص السوائل (الدماغي النخاعي، الاستسقائي، الجنبي، التاموري، المفصلي): الناتج منخفض جداً بشكل تقليدي
- خزعة الأنسجة (من الموقع المصاب): يمكن تشخيص نقي العظم/ الكبد في المرض المنتشر

الاختبارات التشخيصية

- اختبار السلين الجلدي: حساسية/ نوعية منخفضة؛ مفيد فقط في العدوى الأولية أو المتأصلة
- تلوين
    تسيل_نلسن
    الأورامين التألقي
- تضخيم الحمض النووي
- الزراعة على
    الوسائط الصلبة (Löwenstein–Jensen, Middlebrook)
    الوسائط السائلة (مثل MGIT)
- السائل الجنبي: نازعة أمين الأدينوزين
- الاستجابة للأدوية التجريبية المضادة للتدرن (تظهر عادةً بعد 5_10 أيام)

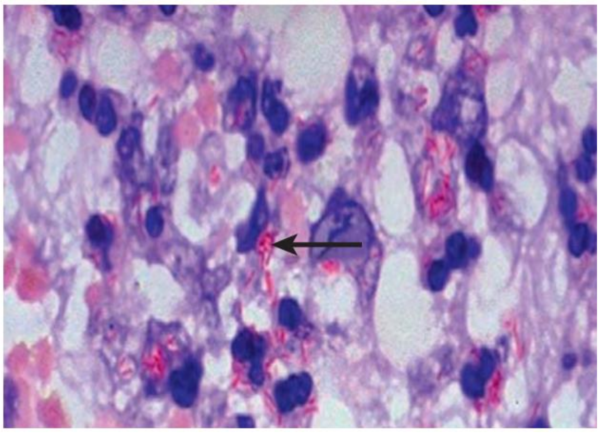
اختبارات الدم الأساسية

- تعداد الدم الكامل، بروتين سي التفاعلي، معدل تثفل كريات الدم الحمراء، اليوريا والشوارد، اختبارات وظائف الكبد

*اثنان على الأقل ولكن يفضل ثلاثة، بما في ذلك عينة الصباح الباكر.
الغُسالة القصبية السنخية = BAL أنبوب مؤشر نمو المتفطرات = MGIT

على سبيل المثال، يمتلك اختبار Xpert MTB/ RIF (NAAT القائم على اكتشاف الحمض النووي) القدرة على اكتشاف MTB (ومقاومة الريفامبيسين) في أقل من ساعتين. ومع أنه خاص بـ MTB، فإنه لا يملك الحساسية الكافية ليحل مكان الزرع.

يمكن أن يكون تشخيص السل خارج الرئة أكثر صعوبة.



الشكل 17.40 تلوين تسيل_نلسن الإيجابي. تحتفظ المتفطرات (السهم) بصبغة الكربول فوكسين الحمراء، على الرغم من غسلها بالحمض والكحول. Courtesy of Adam Hill.

يمكن أن يكون تشخيص السل خارج الرئة أكثر صعوبة.

يوجد بشكل عام عدد أقل من الكائنات الحية (خاصة في السائل السحائي أو السائل الجنبي)، لذلك قد تكون هناك حاجة إلى الزراعة والفحص المرضي للأنسجة و / أو NAAT. يؤدي تحفيز الخلايا التائية بواسطة مستضدات المتفطرات إلى زيادة مستويات نازعة أمين الأدينوزين في السائل الجنبي والتاموري والدماغي النخاعي والاستسقائي (الحبن)، وبالتالي قد يساعد في السيطرة على السل المشتبه به. في وجود فيروس نقص المناعة البشرية، قد يكون فحص البلغم مفيدًا، حيث أن مرض الرئة تحت السريري شائع. قد تكون مقايسة جريان lipoarabinomannan البولية الجانبية (LF–LAM) مفيدة في المرضى المصابين بأمراض خطيرة مع عدد CD4 من 100 خلية/ ميكرولتر أو أقل.

اختبار حساسية الدواء

يعد الاكتشاف السريع لمقاومة الأدوية أمرًا أساسيًا لكل من تدبير الفرد المصاب بالسل والسيطرة على المرض بين السكان. يظل المعيار الذهبي هو الزرع، سواء على الأوساط الصلبة أو السائلة، ولكن استخدام اختبارات النمط الظاهري الأخرى، مثل حساسية الأدوية التي تمت ملاحظتها مجهرياً (MODS)، وطرق مؤشر الخَزْلَدة (أكسدة واختزال) اللونية (CRI) ومقايسة النترات المختزلة، تقدم بدائل منخفضة التكلفة، اعتماداً على الموارد والخبرات المتاحة. إن إمكانية الاختبارات الجزيئية لتوفير اختبار سريع لحساسية الدواء (DST) آخذة في التحسن، خاصةً فيما يتعلق باكتشاف مقاومة الريفامبيسين، وهو أمر مهم لأن الريفامبيسين يشكل حجر الزاوية في العلاج الكيميائي لمدة 6 أشهر. يتم التحديد السريع لمقاومة الريفامبيسين بواسطة Xpert MTB/RIF. تستخدم مقايسة المسبار الخطية (LAPs) تفاعل البوليمراز التسلسلي PCR والتهجين العكسي للكشف عن التسلسلات الجينية المرتبطة بمقاومة كل من الريفامبسين والإيزونيازيد، وبشكل متزايد بمقاومة بيرازيناميد وإيثامبوتول وعوامل الخط الثاني الأخرى.

التدبير

العلاج الكيميائي

يعتمد علاج السل على مبدأ المرحلة الأولية المكثفة لتقليل عدد البكتيريا بسرعة، تليها مرحلة متابعة لتدمير أي بكتيريا متبقية (الإطار 17.52). يشمل العلاج المعياري علاجًا لمدة 6 أشهر باستخدام أيزونيازيد وريفامبيسين، مع استكمالهما في أول شهرين ببيرازيناميد وإيثامبوتول.

يفضل استخدام الأقراص الدوائية ذات الجرعة الثابتة التي تجمع بين عقارين أو ثلاثة. يجب أن يبدأ العلاج على الفور في أي مريض لديه اللطاخة إيجابية، وفي أولئك الذين لديهم اللطاخة سلبية ولكن مع تغيرات نموذجية على صورة الصدر بالأشعة السينية ولا توجد استجابة للمضادات الحيوية المعيارية. ستة أشهر من العلاج مناسبة لجميع المرضى الذين يعانون من السل الرئوي الجديد ومعظم حالات السل خارج الرئة. ومع ذلك، يوصى بإجراء علاج لمدة 12 شهرًا لمرضى السل السحائي، بما في ذلك إشراك الحبل الشوكي في حالات السل النخاعي؛ في هذه الحالات، يمكن استبدال الإيثامبوتول Ethambutol بالستربتومايسين Streptomycin.

17.52 علاج مرضى السل الجدد (توصيات منظمة الصحة العالمية)

المرحلة المكثفة	مرحلة المتابعة	التعليقات
التدبير المعياري		
شهرين من HRZE	أربع أشهر HR	
شهرين من HRZE	أربع أشهر من HRE	ينطبق فقط في البلدان ذات المستويات العالية من مقاومة الإيزونيازيد لدى مرضى السل الجدد، وحيث لا يتم إجراء اختبار الحساسية لعقار الأيزونيازيد في المرضى الجدد (أو تكون النتائج غير متوفرة) قبل بدء مرحلة المتابعة
تكرار الجرعات		
يومياً*	يومياً*	الأمثل
يومياً*	3 مرات في الأسبوع	بديل مقبول لأي مريض جديد يتلقى علاجًا مراقبًا بشكل مباشر
3 مرات في الأسبوع	3 مرات في الأسبوع	بديل مقبول، بشرط أن يكون المريض يتلقى علاجًا مراقبًا بشكل مباشر ولا يعيش مع فيروس نقص المناعة البشرية أو يعيش في مكان ينتشر فيه فيروس نقص المناعة البشرية

* قد تساعد الجرعات اليومية في المرحلة المكثفة (بدلاً من 3 مرات أسبوعياً) في منع المقاومة المكتسبة للأدوية لدى مرضى السل الذين يبدؤون العلاج بمقاومة أيزونيازيد. (H = isoniazid; R = rifampicin; Z = pyrazinamide; E = ethambutol)

.Adapted from World Health Organisation. Treatment of tuberculosis guidelines, 4th edn; 2010

17.53 التفاعلات الضائِرة الرئيسية للأدوية المضادة للتدرن من الخط الأول

	إيزونيازيد	ريفامبيسين	بيرازيناميد	ستربتومايسين	إيثامبوتول
طريقة العمل	تخليق جدار الخلية	انتساخ الحمض النووي	غير معروف	تخليق البروتين	تخليق جدار الخلية
التفاعلات الضائرة الرئيسية	اعتلال الأعصاب المحيطي[1] التهاب الكبد[2] طفح	ردود فعل حموية التهاب كبد طفح اضطراب معدي معوي	التهاب كبد اضطراب معدي معوي فرط حمض يوريك الدم	أذية العصب الثامن طفح	التهاب عصبي خلف المقلة[3] ألم مفصلي
التفاعلات الضائرة الأقل شيوعاً	تفاعلات ذئبية الشكل اختلاجات ذُهانات	التهاب الكلية الخلالي قلة الصفيحات فقر الدم الانحلالي	طفح تحسس ضوئي نقرس	سميّة كلوية ندرة المحببات	اعتلال عصبي محيطي طفح

[1] يمكن تقليل المخاطر عن طريق وصف البيريدوكسين. [2] أكثر شيوعًا في المرضى الذين يعانون من حالة الأسيتيل البطيء وفي مدمني الكحول. [3] قد يتم الإبلاغ عن انخفاض حدة البصر ورؤية الألوان بجرعات أعلى وعادة ما تكون قابلة للعكس.

يجب وصف البيريدوكسين للنساء الحوامل والمرضى الذين يعانون من سوء التغذية لتقليل مخاطر الاعتلال العصبي المحيطي باستخدام أيزونيازيد Isoniazid. في حالة عدم توقع مقاومة الأدوية، يمكن افتراض أن المرضى غير معديين بعد أسبوعين من العلاج المناسب. يمكن علاج معظم المرضى في المنزل. يجب النظر في الدخول إلى وحدة المستشفى مع وسائل العزل المناسبة حين يكون هناك عدم يقين بشأن التشخيص، أو عدم التحمل الدوائي، أو الالتزام المشكوك فيه بالعلاج، أو الظروف الاجتماعية الضائرة أو وجود خطر كبير للإصابة بالسل المقاوم للأدوية المتعددة (الإيجابي بعد شهرين من العلاج، أو الاتصال مع السل المعروف بأنه مقاوم للأدوية المتعددة). يجب إخطار المرضى الذين عولجوا بالريفامبيسين

Rifampicin أن بولهم ودموعهم وإفرازاتهم الأخرى ستُظهر لونًا برتقاليًا /أحمر، ويجب تحذير النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل عن طريق الفم من أن فعاليته ستنخفض وأن وسائل منع الحمل البديلة قد تكون ضرورية. يجب استخدام الإيثامبوتول والستربتومايسين بحذر في حالات القصور الكلوي، مع تقليل الجرعة المناسبة ومراقبة مستويات الدواء. تحدث التفاعلات الدوائية الضارة في حوالي 10٪ من المرضى ولكنها أكثر شيوعًا بشكل ملحوظ مع العدوى المرافقة لفيروس نقص المناعة البشري (الإطار 17.53). تعتبر وظائف الكبد الأساسية ومراقبتها المنتظمة مهمة للمرضى المعالجين بالعلاج المعياري. قد يسبب الريفامبيسين فرط بيليروبين الدم بدون أعراض، ولكن مع استعمال الأيزونيازيد والبيرازيناميد Pyrazinamide قد يسبب أيضًا التهاب الكبد. الزيادات الخفيفة بدون أعراض في ناقلة الأمين شائعة ولكن السمية الكبدية الكبيرة تحدث فقط في 2–5٪. من المناسب إيقاف العلاج والسماح باختفاء أية أعراض وتحسن اختبارات وظائف الكبد قبل البدء في إعادة إدخال الأدوية الفردية بشكل تدريجي. يمكن النظر في تدبير أقل سمية للكبد، بما في ذلك الستربتومايسين، الإيثامبوتول و fluoroquinolones.

تقلل الغلوكوكورتيكوئيدات من الالتهاب وتحد من تخريب الأنسجة؛ يوصى باستخدامها حاليًا عند علاج المرض التاموري أو السحائي، وفي الأطفال المصابين بمرض داخل القصبات. وقد تمنح فوائد في سل الحالب والانصباب الجنبي والأمراض الرئوية الممتدة، ويمكن أن تثبط التفاعلات الدوائية المسببة لفرط الحساسية. يجب أخذ الجراحة في الاعتبار في الحالات المعقدة الناجمة عن نفث الدم الشديد والدُبيلة الموضعية والتهاب التامور التضيُّقي وتقيُّح العقدة الليمفاوية ومرض النخاع الشوكي مع انضغاط الحبل، ولكن فقط بعد دورة كاملة من العلاج المضاد للسل عادةً. يتم تقييم فعالية العلاج لمرض السل الرئوي عن طريق إجراء لطاخة للبلغم في شهرين و 5 أشهر. يُعرَّف فشل العلاج على أنه لطاخة أو مزرعة بلغم إيجابية في 5 أشهر أو أي مريض لديه سلالة مقاومة للأدوية المتعددة، بغض النظر عما إذا كانت إيجابية اللطاخة أو سلبية. يجب تقييم السل خارج الرئة سريريًا أو شعاعيًا، حسب الحاجة.

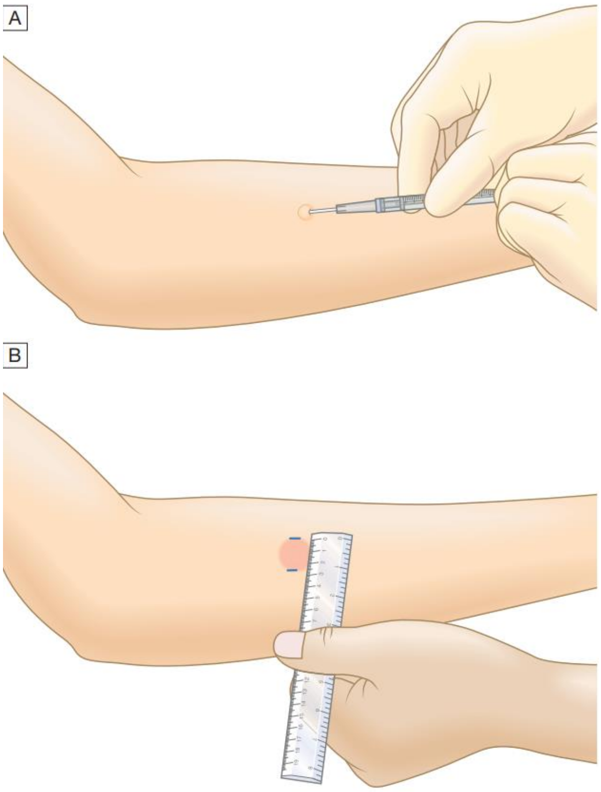
المراقبة والوقاية

يمكن الوقاية من مرض السل، لا سيما لدى المصابين بالسل الكامن. يعد دعم تطوير خدمات المختبرات والرعاية الصحية لتحسين الكشف عن السل النشط والكامن وعلاجه مكونًا مهمًا لهذا الهدف.

الكشف عن مرض السل الكامن

غالبية الأفراد المعرضين لـ MTB تُؤوي البكتيريا، والتي تظل هاجعة. لا تظهر عليهم أي علامات للمرض النشط وهم غير معديين. ومع ذلك، فهم معرضون لخطر تطور الإصابة بمرض السل النشط وأن يصبحوا معديين. يُقدر خطر الإصابة بمرض السل على مدى الحياة بالنسبة لشخص مصاب بعدوى السل الكامنة الموثقة بنسبة 5–15٪، مع حدوث غالبية الحالات في غضون الخمس سنوات الأولى بعد الإصابة الأولية. يمكن التعرف على السل الكامن من خلال وجود استجابات مناعية لمستضدات المتفطرة السلية. يعد اقْتِفاءُ المُلاَمِسين مطلبًا قانونيًا في العديد من البلدان. لديه القدرة على تحديد الحالَةُ الدَّالَّة المحتملة، والحالات الأخرى المصابة من قبل نفس مَنْسَب المريض (مع أو بدون دليل على المرض)، والمخالطين المقربين الذين يجب أن يتلقوا لقاح BCG (انظر أدناه) أو العلاج الكيميائي. ما يقارب من 10–20٪ من المخالطين القريبين للمرضى المصابين بالسل الرئوي إيجابي اللطاخة و 2–5٪ من هؤلاء المخالطين مع نتيجة مرض سلبي اللطاخة وإيجابي الزرع لديهم دليل على عدوى السل.

يتم التعرف على الحالات بشكل شائع باستخدام اختبار السلين الجلدي (TST؛ الشكل 17.41) أو IGRA (الشكل 17.42).



الشكل 17.41 اختبار السلين الجلدي

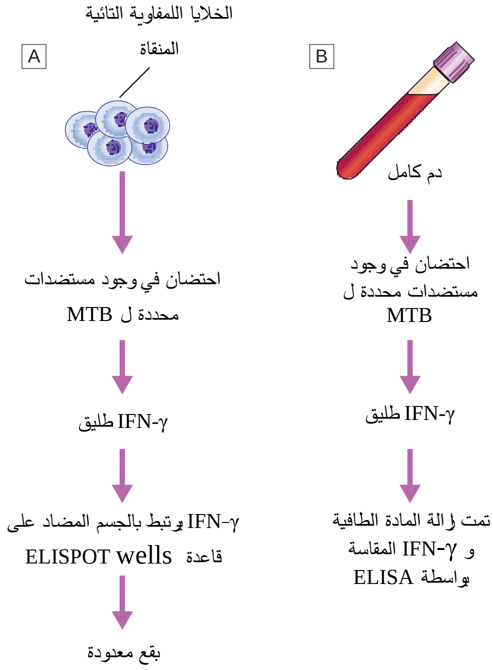
A تتم قراءة رد الفعل في الحقن داخل الأدمة لمشتق بروتين التوبركولين المنقي (PPD) على السطح الداخلي للساعد ما بين 48 و 72 ساعة.

B يجب قياس قطر المنطقة الجاسئة عبر الساعد ويكون موجبًا عند ≥ 5 مم.

يمكن علاج أي مخالط آخر ليست لديه أعراض ونتيجة فحصه إيجابية لكن لديه صورة الصدر بالأشعة السينية طبيعية، بالوقاية الكيميائية لمنع تطور العدوى إلى مرض سريري. يجب تقديم الوقاية الكيميائية للبالغين حتى سن 65 عامًا (على الرغم من اختلاف الحد الأقصى للعمر حسب البلد). يجب أن يؤخذ في الاعتبار أيضاً الاتصال الوثيق مع المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية عند المريض إيجابي اللطاخة. يكون شوط علاجي من الريفامبيسين وإيزونيازيد لمدة 3 أشهر أو أيزونيازيد لمدة 6 أشهر فعال. قد يرتبط اختبار السلين الجلدي بتفاعلات إيجابية كاذبة لدى أولئك الذين تلقوا لقاح BCG وفي المناطق التي يكون فيها التعرض لبكتيريا المتفطرات غير السلية مرتفعًا. وقد تكون اختبارات الجلد سلبية كاذبة أيضاً كما في حالة تثبيط المناعة أو عدوى السل الساحقة. يكتشف IGRAS إطلاق انترفيرون-غاما (IFN-γ) من الخلايا التائية الحساسة استجابة للمستضدات، مثل المستضد الإفرازي المبكر الهدفي 6-(ESAT) أو بروتين 10-(CFP)، والتي يتم تشفيرها بواسطة جينات محددة إلى المتفطرة السلية ولا يتم مشاركتها مع BCG أو المتفطرات الانتهازية (الشكل 17.42). تعتبر IGRAs أكثر تحديدًا من اختبار الجلد وأكثر ملاءمة من الناحية اللوجستية، لأنها تتطلب فحص دم واحد بدلاً من زيارتين للعيادة. في المملكة المتحدة، يوصى باستراتيجية مزدوجة لـ TST متبوعة بـ IGRA. يظل TST هو الخيار الأول عند الأطفال، بينما يمثل IGRA الخيار الأول للأفراد المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية.

العلاج الخاضع للإشراف المباشر

يعد الامتثال الضعيف للعلاج عاملاً رئيسياً في المرض المطول وخطر النكس وظهور مقاومة الأدوية


B
دم كامل
احتضان في وجود مستضدات محددة ل MTB
IFN-γ طليق
تمت إزالة المادة الطافية و IFN-γ المقاسة بواسطة ELISA
A
الخلايا اللمفاوية التائية المنقاة
احتضان في وجود مستضدات محددة ل MTB
IFN-γ طليق
IFN-γ يرتبط بالجسم المضاد على قاعدة ELISPOT wells
بقع معدودة

الشكل 17.42 **مبادئ مقايسات إطلاق الإنترفيرون جاما (IGRAs).**

يتم تحضين عينة إما من الخلايا التائية المنقاة (A) (اختبار T-SPOT.TB) أو (B) الدم الكامل (اختبار QuantiFERON-TB Gold) في وجود مستضدات محددة للمتفطرة السلية Mycobacterium tuberculosis (MTB). يتم قياس إطلاق الإنترفيرون جاما (IFN-γ) بواسطة الخلايا بواسطة مقايسة الممتز المناعي المرتبط بالإنزيم (ELISA).

. يتضمن العلاج الخاضع للإشراف المباشر (DOT) وضع العلاج تحت الإشراف 3 مرات أسبوعيًا لتحسين الامتثال. أصبحت (DOT) استراتيجية مهمة للمراقبة في الدول الفقيرة بالموارد. في المملكة المتحدة، يوصى به حاليًا للمرضى الذين من غير المحتمل أن يلتزموا بالعلاج: الأشخاص الذين لا مأوى لهم وغير المستقرين، ومدمني الكحول أو المخدرات، والمرضى الذين يعانون من أمراض عقلية خطيرة وأولئك الذين لديهم تاريخ من عدم الالتزام.

السل وفيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز

تم الاعتراف بالروابط الوثيقة بين فيروس نقص المناعة البشرية HIV والسل TB، لا سيما في أفريقيا جنوب الصحراء الكبرى، وإمكانية أن يربك كلا المرضين تمويل الرعاية الصحية في الدول الفقيرة بالموارد، مع تعزيز البرامج التي تربط اكتشاف السل وعلاجه مع اكتشاف وعلاج فيروس نقص المناعة البشرية. من المستحسن أن يتم اختبار جميع مرضى السل بحثًا عن عدوى فيروس العوز المناعي البشري. معدل الوفيات مرتفع والسل هو سبب رئيسي للوفاة بين مرضى فيروس نقص المناعة البشرية.

السل المقاوم للأدوية

يتم تعريف السل المقاوم للأدوية من خلال وجود مقاومة لأي عامل من عوامل الخط الأول. يتم تحديد السل المقاوم للأدوية المتعددة (MDR–TB) من خلال مقاومة على الأقل للريفامبيسين وإيزونيازيد، مع أو بدون مقاومة أخرى للأدوية. على الصعيد العالمي، تشير التقديرات إلى أن 3.3٪ من حالات السل الجديدة و 20٪ من الحالات المعالجة مسبقاً، مصابة بالسل المقاوم للأدوية المتعددة. في عام 2014، توفي ما يقدر بـ190000 شخص بسبب السل المقاوم للأدوية المتعددة. يُعرف السل المقاوم للأدوية على نطاق واسع (XDR–TB) على أنه مقاومة للريفامبيسين وإيزونيازيد على الأقل، بالإضافة إلى أي كينولون مع واحد على الأقل من عوامل الخط الثاني القابلة للحقن. يقدر أن 9.7٪ من المصابين ب MDR–TB لديهم XDR–TB. يتزايد انتشار السل المقاوم للأدوية المتعددة، لا سيما في الاتحاد السوفيتي السابق وآسيا الوسطى وأفريقيا. وهو أكثر شيوعًا بين الأفراد الذين لديهم تاريخ سابق للإصابة بالسل، خاصةً إذا كان العلاج غير كافٍ، وأولئك المصابين بعدوى فيروس العوز المناعي البشري. يسرد **الإطار 17.54** العوامل المساهمة في ظهور السل المقاوم للأدوية. يعد التشخيص تحديًا، خاصةً في الأماكن التي تفتقر إلى الموارد، وعلى الرغم من أن العلاج قد يكون ممكنًا، إلا أنه يتطلب علاجًا طويل الأمد بمركبّات أقل فعالية وأكثر سمية وأكثر تكلفة. معدل الوفيات من MDR–TB مرتفع ومعدل الوفيات من XDR–TB لا يزال أعلى.

اللقاحات

BCG (عصية كالميت – غيران)، لقاح حي مُوهَّن مشتق من M. bovis، هو أكثر لقاحات السل شيوعًا. وتُعطى عن طريق الحقن داخل الأدمة وهي ذات مناعة عالية. يبدو أن لقاح BCG فعال في الوقاية من انتشار الأمراض، بما في ذلك التهاب السحايا السلي، في الأطفال، ولكن فعاليته في البالغين غير متسقة وهناك حاجة ماسة إلى لقاحات جديدة. تختلف سياسات التطعيم الحالية في جميع أنحاء العالم وفقًا لمصادر الإصابة والرعاية الصحية، ولكنها تستهدف عادةً الأطفال وغيرهم من الأفراد المعرضين لمخاطر عالية. BCG آمن للغاية، مع المضاعفات العرضية لتشكُّل الخراج الموضعي. لا ينبغي أن تُعطى لأولئك الذين يعانون من نقص المناعة (على سبيل المثال أولئك المصابين بفيروس نقص المناعة البشرية) أو الحوامل.

الإنذار

بعد الانتهاء بنجاح من العلاج الكيميائي، ينبغي توقع الشفاء عند غالبية المرضى. هناك خطر ضئيل (<5٪) وحَتْمِيّ للنكس. تحدث معظم الانتكاسات في غضون 5 أشهر وعادةً ما يكون لها نفس حساسية الدواء.

17.54 العوامل المساهمة في ظهور السل المقاوم للأدوية

- نقص الأدوية
- الأدوية ذات الجودة الرديئة
- عدم وجود إشراف مناسب
- انتقال السلالات المقاومة للأدوية
- العلاج المسبق بمضادات السل
- فشل العلاج (اللطاخة إيجابية في 5 أشهر)

في حالة غياب العلاج، يظل المريض المصاب بالسل إيجابي اللطاخة معديًا لمدة عامين وسطيًا؛ في عام واحد، يموت 25٪ من الحالات غير المعالجة. تزداد احتمالية الوفاة لدى أولئك الذين لديهم اللطاخة إيجابية والذين يدخنون. يموت عدد قليل من المرضى بشكل غير متوقع بعد فترة وجيزة من بدء العلاج، ومن المحتمل أن يعاني البعض من قصور الكظر تحت السريري الذي تم كشفه عن طريق زيادة استقلاب الغلوكوكورتيكوئيد التي يسببها الريفامبيسين. المرضى المصابون بفيروس نقص المناعة البشرية لديهم معدلات وفيات أعلى ومخاطر متزايدة بشكل طفيف للنكس.

عدوى المتفطرات الانتهازية

الأنواع الأخرى من المتفطرات البيئية (غالبًا ما يطلق عليها "غير نمطية") قد تسبب مرضًا بشريًا (الإطار 17.55). المواقع المصابة بشكل شائع هي الرئتين والعقد الليمفاوية والجلد والأنسجة الرخوة. أكثر أنواع هذه الفطريات المعروفة على نطاق واسع هي M. avium complex (MAC)، وموصوفة جيدًا في مرض فيروس نقص المناعة البشرية الوخيم (عدد CD4 <50 خلية / مل). ومع ذلك، فإن العديد من المتفطرات الأخرى (بما في ذلك MAC) تستعمر و / أو تصيب بوضوح المرضى المؤهلين مناعياً الذين يعانون من أمراض الرئة المزمنة مثل مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD أو توسُّع القصبات أو سُحار (تَغبُّر الرِّئَة) أو السل القديم أو التليف الكيسي. يتنوع التظاهر السريري من سياق بطيء التنامي نسبيًا في البعض إلى سياق عدواني يتميز بمرض تكهفي أو عقدي في البعض الآخر. قد تكون المظاهر الشعاعية مشابهة لمرض السل التقليدي، ولكن في المرضى الذين يعانون من توسع القصبات، قد تظهر العدوى الانتهازية مع عقيدات في المنطقة السفلية. أكثر الكائنات التي تم الإبلاغ عنها شيوعًا تشمل M. kansasii و M. malmoense و M. xenopi و M. abscessus ولكن الاختلاف الجغرافي ملحوظ. تنمو M. abscessus و M. fortuitum بسرعة لكن الغالبية تنمو ببطء. يجري تطوير أنظمة تشخيص أكثر سرعة، بما في ذلك مسابير الحمض النووي DNA، والاستشراب السَّائِلُ الرَّفيعُ الإِنْجَاز (HPLC)، وتحليل إنزيم الاقتطاع PCR (PRA)، وتحليل تسلسل جينات الرنا الريباسي S16 rRNA. باستثناء M. kansasii، فإنّ اختبار حساسية الدواء غير مفيد في التنبؤ باستجابة العلاج عادةً. في المملكة المتحدة، لا يتم الإبلاغ عن هذه الكائنات الحية لأقسام الصحة العامة المحلية لأنها غير سارية عادةً، على الرغم من وجود بعض الأدلة على انتقال M. abscessus في مرض التليف الكيسي من مريض إلى آخر.

17.55 مرض متفطري انتهازي خاص بالموقع

رئوي

- المتفطرة الشُّرْغُوْفِيَّة
- MAC
- المتفطرة الكَنْزاسِيّة
- المتفطرة الخراجية (في التليف الكيسي)
- المتفطرة المالمونزيّة

العقدة اللمفية

- MAC
- المتفطرة التصادفيّة
- المتفطرة المالمونزيّة
- المتفطرة الخُراجيَّة

النسيج الرخو / الجلد

- المتفطرة الجُذاميّة
- المتفطرة المقرِّحة (منتشرة في إفريقيا وشمال استراليا وجنوب شرق آسيا)
- المتفطرة البحريَّة
- المتفطرة التصادفيَّة
- M. chelonae

منتَشِر

- MAC (مرتبط ب HIV)
- المتفطرة التصادفيَّة
- المتفطرة الدمويَّة
- M. chelonae
- M. genavense
- BCG

(BCG = bacille Calmette–Guérin; MAC = Mycobacterium avium complex – M. scrofulaceum, M. intracellulare and M. avium)

أمراض الجهاز التنفسي التي تسببها الفطريات

غالبية الفطريات التي يصادفها البشر هي كائنات رمَّامة غير ضارة ولكن في ظروف معينة (الإطار 17.56) قد تسبب بعض الأنواع المرض عن طريق إصابة الأنسجة البشرية أو تعزيز تفاعلات الحساسية الضارة أو إنتاج السموم. "Mycosis" هو المصطلح المطبَّق على المرض الناجم عن العدوى الفطرية. تم سرد الشروط المرتبطة بأنواع الرشاشيَّات في الإطار 17.57.

داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي

يحدث داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي (ABPA) نتيجة تفاعل فرط الحساسية تجاه إنبات الأبواغ الفطرية في جدار مجرى الهواء. قد تؤدي الحالة إلى تعقيد مسار الربو والتليف الكيسي، وهي سبب معروف لفرط الحمضات الرئوية. تبلغ نسبة انتشار ABPA حوالي 1–2٪ في الربو و 5–10٪ في التليف الكيسي. مجموعة متنوعة من مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية (HLAs) ترشّح الفرد لزيادة أو انخفاض خطر تطور هذه الحالة، مما يشير إلى أن القابلية الوراثية مهمة.

التظاهرات السريرية

تعتمد التظاهرات السريرية على مرحلة المرض. تشمل المظاهر الشائعة في المراحل الباكرة الحمى وضيق التنفس والسعال المُنْتِج لاسطوانات القصبات وتفاقم أعراض الربو. قد يتسبب المظهر الارتشاحي في الصورة الشعاعية ل ABPA في التداخل بينه ومع تلك المشاهدة في الالتهاب الرئوي ولكن يمكن اقتراح التشخيص برؤية الانخماص القطعيّ أو الفصي على صورة الصدر بالأشعة السينية لدى المرضى الذين تكون لديهم أعراض الربو مستقرة. تظهر ملامح التشخيص في الإطار 17.58 وخيطان الرشاشيَّات النموذجية في الشكل 17.43. في حالة تطور توسع القصبات، تطغى أعراض ومضاعفات هذا المرض على أعراض الربو غالباً.

17.56 العوامل المؤهبة للإصابة بمرض فطري رئوي

عوامل جهازية

- الأورام الخبيثة الدموية
- السكري
- كحولية مزمنة
- المعالجة الشعاعية
- HIV
- الغلوكوكورتيكوئيدات، العلاج الكيميائي السام للخلايا، العلاجات البيولوجية والأدوية الأخرى المثبطة للمناعة

العوامل الموضعية

- تلف الأنسجة عن طريق التقيح أو النخر
- تَبَدُّل الفلورا البكتيرية الطبيعية بواسطة العلاج بالمضادات الحيوية

17.57 تصنيف داء الرشاشيات القصبي الرئوي

- داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي (فرط الحمضات الرئوي الربوي)
- التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي (الرشاشيَّة المِفْرَعِيَّة)
- ورم الرشاشيَّات داخل التجويف
- داء الرشاشيات الرئوي الغزْوِيّ
- داء الرشاشيات الرئوي المزمن وتحت الحاد

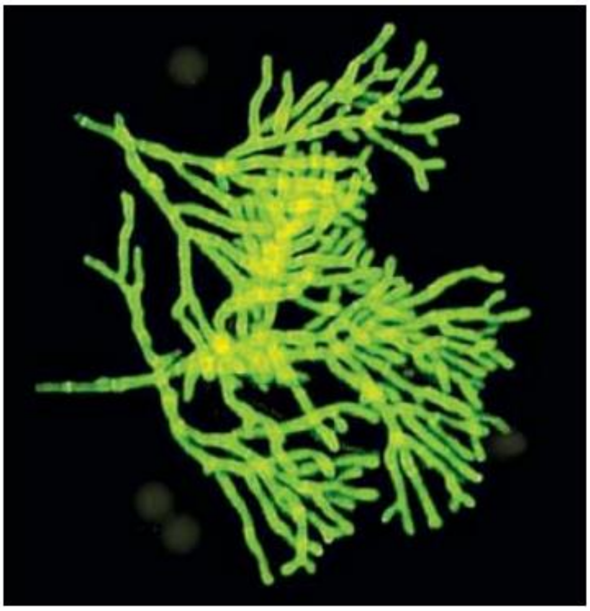
17.58 مظاهر داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي

- الربو (في معظم الحالات)
- توسع القصبات الداني (الثلثين الداخليين من فلم التصوير المقطعي المحوسب للصدر)
- اختبار الجلد الإيجابي لمستخلص من الرشاشيَّة الدخناء
- ارتفاع إجمالي الغلوبولين المناعي في الدم E (IgE)> 417 kU / L (1000 نانوغرام / مل).
- زيادة IgG ,IgE النوعية للرشاشية الدخناء
- فرط الحمضات في الدم المحيطي> 0.5×10^9 / لتر
- وجود أو قصة سابقة لشذوذات شعاعية على صورة الصدر بالأشعة السينية
- وجود خيوط فطرية للرشاشيَّة الدخناء في الفحص المجهري للبلغم

التدبير

يُعدُّ ABPA بشكل عام إستطباباً للعلاج المنتظم بجرعات منخفضة من الغلوكوكورتيكوئيدات عن طريق الفم

(بريدنيزولون 7.5–10 ملغ يوميًا) بهدف قمع الاستجابات المناعية ومنع تلف الأنسجة المترقي. في بعض المرضى، يسهِّل إيتراكونازول itraconazole (400 مجم / يوم) تقليل الغلوكورتيكوئيدات عن طريق الفم؛ يوصى عادةً بإجراء تجربة لمدة 4 أشهر لتقييم فعاليتها.



الشكل 17.43 خيوط الرشاشيَّات المتفرعة تظهر في داء الرشاشيَّات القصبي الرئوي التحسسي. يُظهر الشكل استخدام تلوين أبيض الCalcofluor، ملوِّن تألقي غير محدد يرتبط بالفطريات ويتألق عند تعرضها لضوء ذا طول موجة مناسب. بعد ذلك تم زرع الرشاشيَّة الدخناء. Courtesy of Mr T. Russell and Dr M. Hanson, Department of Microbiology, NHS Lothian.

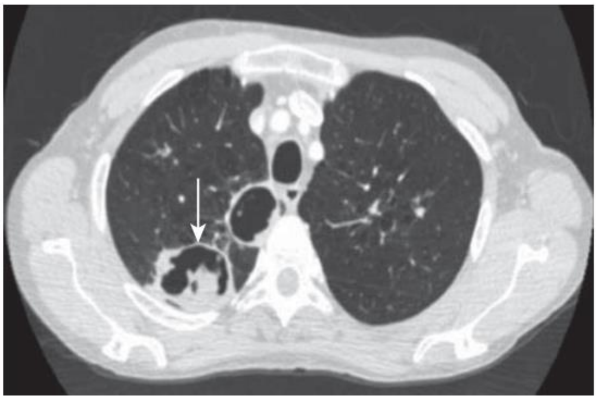
إن استخدام أجسام مضادة محددة مضادة لـ IgE وحيدة النسيلة قيد الدراسة. يجب معالجة السَوْرَة، خاصةً عندما تترافق بتغيرات جديدة على صورة الصدر بالأشعة السينية، على الفور بالبريدنيزولون (40–60 ملغ يوميًا) والعلاج الفيزيائي. في حالة حدوث الانخماص الفصي المستديم، يجب إجراء تنظير القصبات (عادةً تحت التخدير العام) لإزالة المخاط المنحشِر وضمان إعادة انتفاخ الفص على الفور.

داء الرشاشيَّات الرئوي المزمن Chronic pulmonary aspergillosis

يشمل مصطلح داء الرشاشيات الرئوي المزمن (CPA) ورم الرشاشيَّات البسيط، وداء الرشاشيَّات الرئوي التكهفي المزمن، وداء الرشاشيَّات الرئوي المُلَيِّف المزمن، والرشاشيَّات العُقَيدِيَّة وداء الرشاشيات شبه الغازي. إنها حالات غير شائعة ويصعب تشخيصها وعلاجها.

ورم الرَّشَّاشِيَّات البسيط Simple aspergilloma

تزود التجاويف التي خلفتها أمراض مثل السل أو القصبات الهوائية التالفة ظروفًا مناسبة يمكن أن تستقر فيها الرشاشيَّات المستنشقة وتتبرعم. في المرحلة المبكرة، قد يحدد التصوير المقطعي المحوسب جدارًا مخاطيًا غير منتظم، ومع تَرَقّي النمو الفُطْرِيّ، ينخمص هذا في النهاية داخل التجويف، مكونًا كرة فطرية يمكن التعرف عليها في التصوير (الشكل 17.44). تكون أورام الرشاشيَّات البسيطة بدون أعراض غالباً. ومع ذلك، يمكن أن تؤدي إلى ظهور مجموعة متنوعة من الأعراض غير النوعية، مثل النُوام وفقدان الوزن، وقد تسبب نفث الدم المتكرر، والذي قد يكون مهدداً للحياة.



الشكل 17.44 صورة مَقْطَعِيَّة محوسبة لورم الرشاشيَّات في الفص العلوي الأيسر. لاحظ أن الكرة الفطرية المستديرة مفصولة عن جدار التجويف بواسطة "هلال هوائي" (سهم).

تكون الصورة الشعاعية النموذجية مصحوبة دائمًا بارتفاع مُرسِّبات المصل / IgG للرشاشيَّة الدخناء A. fumigatus. يُظهر الفحص المجهري للبلغم شُدف خيطية قليلة ويكون إيجابياً على الزرع عادةً. يظهر لدى أقل من نصف المرضى فرط حساسية جلدية لمستخلصات الرشاشيَّة الدخناء. في حالات نادرة، يمكن أن تسبب الفطريات الخيطية الأخرى ورم فطري داخل التجاويف ويتم تحديدها من خلال الزرع. لا تتطلب الحالات التي لا يَظهر فيها أعراض علاجاً ولكن يجب السيطرة على نفث الدم عن طريق الجراحة. قد يوفر حمض الترانيكساميك أو إصْمَامُ الشريان القصبي جسرًا للجراحة أو

يُلَطِّف نفث الدم عندما تكون الجراحة غير ممكنة. تم الإبلاغ عن تستيل (إدخالُ العِلاجَ قَطرةً قَطْرة) العوامل المضادة للفطريات، مثل الأمفوتريسين ب amphotericin B، عبر قثطرة موضوعة داخل التجويف ولكن نادرًا ما تستخدم في المملكة المتحدة.

داء الرشاشيَّات الرئوي التكهفي المزمن وداء الرشاشيَّات الرئوي المُلَيِّف المزمن

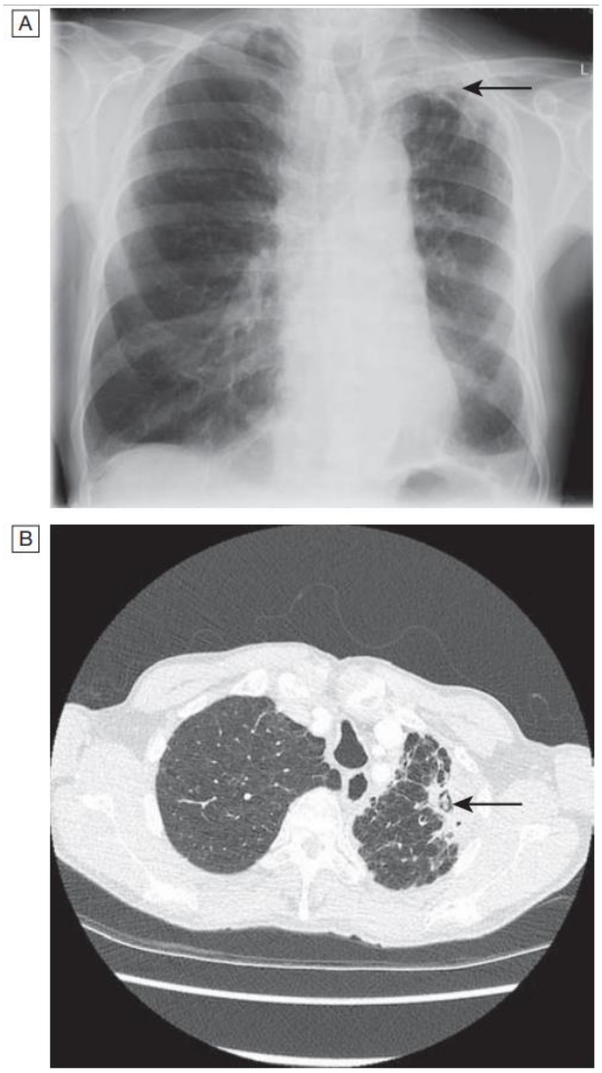
تشمل مظاهر داء الرشاشيَّات الرئوي التكهفي المزمن (CCPA) السعال (مع نفث الدم أو بدونه)، وفقدان الوزن، وفقدان الشهية، والتعب على مدى شهور أو سنوات، مع الحمى المصاحبة، والتعرق الليلي، والعلامات الالتهابية المرتفعة. تشمل المظاهر الشعاعية التجاويف ذات الجدران الثخينة (القمية في الغالب)، والرشاحات الرئوية، والتثخن الجنبي (**الشكل 17.45**). مرة أخرى، يعتمد التشخيص على مزيج من الفحص الشعاعي والتشريح المرضي وعزل الفطريات من الجهاز التنفسي والكشف عن Aspergillus IgG في مصل الدم. يتضمن العلاج دورات مطولة من إيتراكونازول itraconazole أو فوريكونازول voriconazole عادةً. الشفاءُ ليس القاعدة والنمط الأكثر شيوعًا هو الانتكاس المزمن / والهَدْأَة مع التدهور التدريجي. التدخل الجراحي محفوف بالمضاعفات ويجب تجنبه. يعاني العديد من المرضى من سوء التغذية ويحتاجون إلى دعم غذائي. يجب تجنب الغلوكوكورتيكوئيدات. مع تقدم CCPA، ينتج التخريب التَلَيُّفِيّ للرئة ويمكن بعد ذلك الإشارة إلى الحالة باسم داء الرشاشيَّات الرئوي المُلَيِّف المزمن (CFPA).

العُقيدة الرشاشيَّة Aspergillus nodule

يعد تكوين عُقَيدة واحدة أو أكثر مظهرًا أقل شيوعًا لعدوى الرشاشيَّات. بالإضافة إلى سرطان الرئة، قد تحاكي عُقيدة الرشاشيَّات مرض السل ولكن التَكَهُّفُ غير شائع. يجب الأخذ بالاعتبار داء المستخفيات Cryptococcosis أو الفُطار الكروانيّ coccidioidomycosis في المناطق التي تتوطن فيها هذه الحالات.

داء الرشاشيَّات الغازي تحت الحاد Subacute invasive aspergillosis

كان يشار سابقًا إلى داء الرشاشيَّات الغازي تحت الحاد (SIA) باسم داء الرشاشيات الرئوي النخري المزمن أو شبه الغازي.



الشكل 17.45 داء الرشاشيات الرئوي المزمن.

A تَظهر على صورة الصدر بالأشعة السينية ثخانة جنبية مع فقدان حجم الرئة عند القمة اليسرى (السهم).

B يكشف التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة عن تجاويف صغيرة متعددة وثخانة جنبية مع ورم الرشاشيَّات وهلال هوائي محيطي (سهم) في أحد التجاويف. Courtesy of Professor David Denning, National Aspergillosis Centre, Manchester, UK.

تشبه الصورة السريرية والشعاعية CCPA لكن خزعة الرئة توضح غزو نسيج الرئة بواسطة خيطان الفطريات. ومما

يؤهب لتطور SIA نقص المناعة الخفيف ويجب الاشتباه به في المرضى الذين يعانون من داء السكري أو سوء التغذية أو إدمان الكحول، أو مع تقدم العمر وفي الاستخدام المطول للغلوكوكورتيكوئيد. يظهر أيضًا في وجود مرض الانسداد الرئوي المزمن COPD أو المتفطرات غير السلية أو عدوى فيروس نقص المناعة البشري HIV. يجب معالجة SIA بطريقة مماثلة لداء الرشاشيَّات الرئوي الغازي.

داء الرشاشيَّات الرئوي الغازي Invasive pulmonary aspergillosis

يُعدُّ داء الرشاشيَّات الرئوي الغازي (IPA) مضاعفة شائعة لقلة العدلات الشديدة المديدة التي تسببها الأدوية (خاصة العوامل المثبطة للمناعة) و / أو التالية للمرض (**الإطار 17.59**).

التظاهرات السريرية

يسبب IPA الحاد التهاب رئوي نخري وخيم ويجب أن يؤخذ في الاعتبار عند أي مريض يعاني من نقص المناعة ويطوِّر حمى، أو أعراضاً تنفسية جديدة (خاصة الألم الجنبي أو نفث الدم) أو احتكاكاً جنبياً. يسبب غزو الأوعية الرئوية خُثاراً واحتشاءً، وقد يحدث انتشارٌ جهازيٌ للدماغ والقلب والكلى والأعضاء الأخرى.

17.59 عوامل الخطر لداء الرشاشيَّات الغازي

- قلة العدلات: المخاطر تتعلق بالمدة والدرجة
- زرع الأعضاء الصلبة أو الخلايا الجذعية الخيفية
- العلاج بجرعات عالية من الغلوكوكورتيكوئيد لفترات طويلة
- اللوكيميا (ابيضاض الدم) وأورام الدم الخبيثة الأخرى
- العلاج الكيميائي السام للخلايا
- مرض الإيدز HIV المتقدم
- الداء الرئوي الانسدادي المزمن الشديد
- مرضى الحالات الحرجة في وحدات العناية المركزة
- مرض الورم الحبيبي المزمن

17.60 معايير تشخيص داء الرشاشيَّات الرئوي الغازي المحتمل

عوامل تتعلق بالمضيف

- قصة حديثة لقلة العدلات (<0.5 × 10^9 / لتر لمدة ≤ 10 أيام) متعلقة مؤقتًا ببدء المرض الفطري
- مُتلقِّي لطعم الخلايا الجذعية الخيفية
- الاستخدام المطول للغلوكوكورتيكوئيدات السكرية (متوسط الحد الأدنى 0.3 مجم / كجم / يوم بريدنيزولون أو ما يعادله) لمدة> 3 أسابيع (باستثناء داء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسسي)
- العلاج باستخدام مثبطات المناعة للخلايا التائية الأخرى، مثل السيكلوسبورين ciclosporin، وعامل نخر الورم، وحاصرات ألفا، والأجسام المضادة وحيدة النسيلة النوعية (مثل المتوزوماب alemtuzumab) أو مضاهئات النيوكليوزيد خلال آخر 90 يومًا
- ضعف المناعة الشديد الموروث، على سبيل المثال مرض الورم الحبيبي المزمن أو ضعف المناعة المشترك الشديد.

المعايير السريرية[1]

- وجود واحد مما يلي في التصوير المقطعي المحوسب:
  - آفة (آفات) كثيفة ومحددة جيدًا مع علامة الهالة أو بدونها
  - علامة الهلال الهوائي
  - تكهُّف

التهاب الرُّغامى والقصبات

- تقرُّح رغامي قصبي، أو عُقَيدة، أو غشاء كاذب، أو لُوَيحة، أو مُشاهدة الخُشَارَةٌ التي تظهر في تنظير القصبات

المعايير الفطرية

- تعفن في البلغم، سائل BAL أو الفرشاة القصبية، يُظهر واحداً مما يلي:
  - إظهار العناصر الفطرية التي تشير إلى وجود عفن الرشاشيَّات
  - إظهار عفن الرشاشيات عبر الزرع
- الاختبارات غير المباشرة (الكشف عن المستضد أو مكونات جدار الخلية)
  - مستضد Galactomannan في البلازما أو المصل أو في الغُسالة القصبية السنخية BAL
  - β-1،3-glucan تم اكتشافه في مصل الدم (يكتشف الأنواع الأخرى من الفطريات، بالإضافة إلى الرشاشيات)[2]

[1] يجب أن تكون متوافقة مع الموجودات الفطرية ومتعلقة مؤقتاً بالنوبة الحالية.
[2] قد يكون مفيد كأداة تحري مبدئية لداء الرشاشيات الغازي.

(BAL = الغُسالة القصبية السنخية)

Adapted from De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organisation for Research and Treatment of Cancer/Mycoses Study Group. Clin Infect Dis 2008; 46:1813–1821.

يتميز داء الرشاشيات الرغامي القصبي بتكوين لويحات فطرية وتقرُّحات. يُظهر HRCT بشكل مميز العقيدات الكبيرة (عادةً ≤ 1 سم) ، والتي قد تكون محاطة بـ "هالة" من التوهين المتوسط إذا تم التقاطها مبكرًا (أقل من 5 أيام). توَّفر الزراعة أو الأدلة النسيجية المرضية للرشاشيَّات في الأنسجة المريضة تشخيصًا نهائياً ولكن غالبية المرضى يعانون من المرض الشديد عند إجراء الاختبارات الغازية، مثل تنظير القصبات أو خزعة الرئة. تشمل الاستقصاءات الأخرى الكشف عن مكونات جدار الخلية للرشاشيَّات (galactomannan و β-1،3-glucan) في الدم أو سائل BAL و DNA الرشاشيَّات بواسطة PCR. غالبًا ما يُستدل على التشخيص من مجموعة من المظاهر (الإطار 17.60)

التدبير والوقاية

يحمل IPA معدل وفيات مرتفع، خاصةً إذا تأخر العلاج. الدواء المُختار هو voriconazole. تشتمل عوامل الخط الثاني على أمفوتريسين شحمي liposomal amphotericin، وكاسبوفونجين caspofungin، وبوساكونازول posaconazole، وإيزافوكونازول isavuconazole. يمكن تقييم الاستجابة سريريًا وشعاعيًا ومصليًا (عن طريق تقدير مستوى الغالاكتومانان galactomannan الجائل). يعتمد الشفاء على إعادة تكوين المناعة، والتي قد تكون مصحوبة بتضخم و / أو تكهُّف العُقيدات الرئوية.

يجب تدبير المرضى المعرضين لخطر الإصابة بالرشاشيَّات (والالتهابات الفطرية الأخرى) في غرف ذات مرشحات هوائية جسيمائيَّة عالية الكفاءة (HEPA) وتدفق هوائي صفائحي. في المناطق التي ترتفع فيها أعداد الأبواغ، يُنصح المرضى بارتداء قناع إذا غامروا بالخروج من غرفهم في المستشفى. قد يُوصف Posaconazole (200 مجم 3 مرات يوميًا) أو itraconazole (200 مجم / يوم) للوقاية الأولية، ويجب إخضاع المرضى الذين لديهم قصة حقيقية أو محتملة لـ IPA للوقاية الثانوية قبل المزيد من كبت المناعة.

الإصابات الفطرية الأخرى

قد يتظاهر الفطار العفنيّ Mucormycosis بمتلازمة رئوية لا يمكن تمييزها سريريًا عن IPA الحاد. يعتمد التشخيص على التشريح المرضي (إن وجد) و / أو زراعة الكائن الحي من الأنسجة المريضة. مبادئ العلاج مماثلة للأشكال الأخرى من الفطار العفنيّ: تصحيح العوامل المؤهبة، والعلاج المضاد للفطريات بجرعات عالية من أمفوتريسين ب lipid amphotericin B أو بوساكونازول posaconazole (الخط الثاني)، والإنضار الجراحيّ.

أورام القصبات الهوائية والرئة

يعد سرطان الرئة السبب الأكثر شيوعًا للوفاة بسبب السرطان في جميع أنحاء العالم، حيث يتسبب في 1.59 مليون حالة وفاة سنويًا (الإطار 17.61). استخدام التبغ هو السبب الرئيسي الذي يمكن الوقاية منه. مثلما تنخفض معدلات استخدام التبغ والسرطان في بعض البلدان المتقدمة، فإن التدخين وسرطان الرئة آخذان في الارتفاع في أوروبا الشرقية وفي العديد من البلدان النامية. الغالبية العظمى من أورام الرئة هي سرطانات أولية في الرئة، وعلى عكس العديد من الأورام الأخرى، يبقى الإنذار ضعيفاً، حيث يعيش أقل من 30٪ من المرضى لمدة سنة واحدة و6–8٪ لمدة 5 سنوات.

أورام الرئة الأولية Primary tumours of the lung

السببيات Aetiology

يُعدُّ تدخين السجائر أهم سبب لسرطان الرئة. يُعتقد أنه مسؤول بشكل مباشر عن 90٪ من الحالات على الأقل، وتتناسب المخاطر مع الكمية المُدخنة ومحتوى القطران في السجائر. يزيد معدل الوفيات من المرض لدى المدخنين الشرهين بـ 40 مرة عن غير المدخنين. تنخفض المخاطر ببطء بعد الإقلاع عن التدخين ولكنها تظل أعلى مما هي عليه عند غير المدخنين لسنوات عديدة. تشير التقديرات إلى أن 1 من كل 2 مدخنين يموتون من أمراض مرتبطة بالتدخين، ونصفهم في منتصف العمر. من الصعب تحديد تأثير التدخين "السلبي"،

ولكن يُعتقد حاليًا أنه عامل مساهم في 5٪ من جميع وفيات سرطان الرئة. يعد التعرض لغاز الرَّادون الطبيعي خطرًا آخر. إن معدل الإصابة بسرطان الرئة أعلى قليلاً في المناطق الحضرية منه في سكان الريف، مما قد يعكس الاختلافات في تلوث الغلاف الجوي (بما في ذلك دخان التبغ) أو المهنة، حيث يرتبط عدد من المواد الصناعية بسرطان. في السنوات الأخيرة، أدت الصلة القوية بين التدخين واعتلال الصحة إلى قيام العديد من الحكومات بإصدار تشريعات ضد التدخين في الأماكن العامة، كما أخذ انتشار التدخين وبعض الأمراض المرتبطة بِهِ في الانخفاض بالفعل في هذه البلدان.

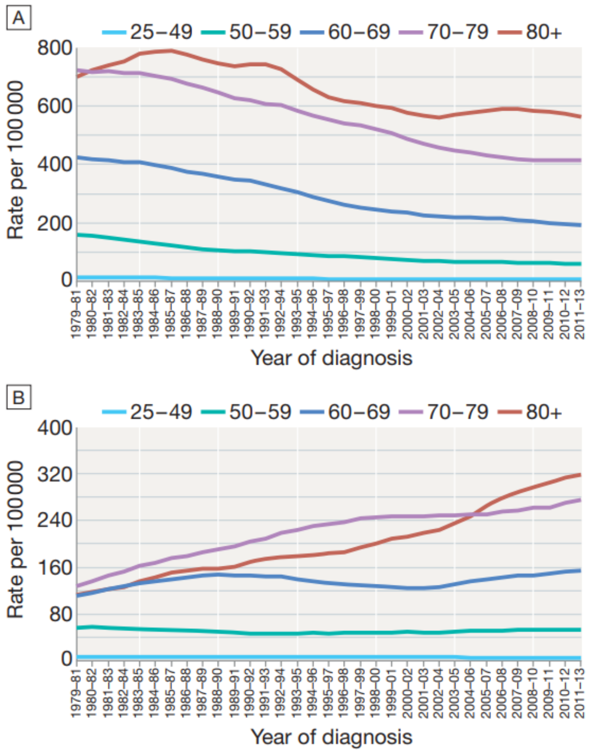
17.61 عبء سرطان الرئة

- 1.8 مليون حالة جديدة سنوياً على مستوى العالم
- أكثر أنواع السرطان شيوعًا عند الرجال
- ارتفاع المعدلات لدى النساء:
  - يفوق عدد وفيات الإناث بسبب سرطان الرئة عدد الذكور في بعض بلدان الشمال الأوروبي
  - تجاوز سرطان الثدي في عدة دول
- زاد عدد الوفيات بأكثر من ثلاثة أضعاف منذ عام 1950
- أكثر من 50 ٪ من الحالات لديهم نقائل عند التشخيص

سرطان الرئة Lung cancer

زاد معدل الإصابة بسرطان الرئة بشكل كبير خلال القرن العشرين كنتيجة مباشرة لوباء التبغ (**الشكل 17.46**).

في النساء، يستمر انتشار التدخين والوفيات الناجمة عن سرطان الرئة في الازدياد، ويموت عدد أكبر من النساء بسبب سرطان الرئة مقارنة بسرطان الثدي في الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة.



الشكل 17.46 مسارات معدل الوفيات الناجمة عن سرطان الرئة في المملكة المتحدة، 1979–2013، حسب عمر وسنة الوفاة. **A** ذكور. **B** إناث. لاحظ انخفاض معدل الوفيات من سرطان الرئة لدى الرجال وزيادة معدل الوفيات لدى المسنات في نهاية هذه الفترة، مما يعكس التغيرات في عادات التدخين.

المَرَضِيَّات pathology

تنشأ سرطانات الرئة من الظهارة القصبية أو الغدد المخاطية. تمَّ سرد الأنواع الخلوية الشائعة في **الإطار 17.62**. عندما يحدث الورم في قصبة هوائية كبيرة، تظهر الأعراض مبكرًا ولكن الأورام التي تنشأ في القصبات الهوائية المحيطية يمكن أن تنمو بشكل كبير جدًا دون ظهور أعراض، مما يؤدي إلى تأخر التشخيص. قد تخضع الأورام الحرشفية المحيطية لنخر مركزي وتكهُّف وقد تشبه خراج الرئة على الأشعة السينية (**الشكل 17.47**). قد يشمل سرطان الرئة غشاء الجنب بشكل مباشر أو عن طريق الانتشار اللمفاوي وقد يمتد إلى داخل جدار الصدر، ويغزو الأعصاب الوربية أو الضفيرة العضدية ويسبب الألم. يحدث الانتشار اللمفاوي إلى العقد الليمفاوية المنصفية وفوق الترقوة قبل التشخيص غالباً. تحدث النقائل المنقولة بالدم بشكل شائع في الكبد والعظام والدماغ والغدة

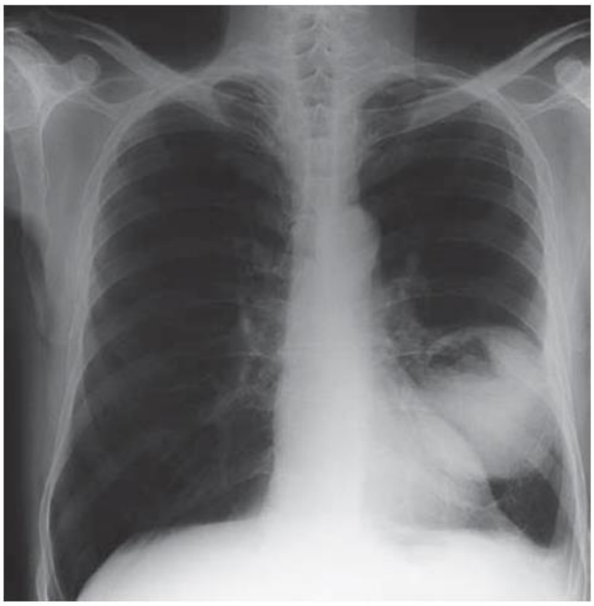
الكظرية والجلد. حتى الورم الأولي الصغير قد يسبب ترسبات نقيلية واسعة الانتشار وهذه سمة خاصة لسرطانات الرئة ذات الخلايا الصغيرة.

التظاهرات السريرية

يتظاهر سرطان الرئة بعدة طرق مختلفة، كانعكاس لتأثيرات الورم الموضعي أو النقيلي أو الورمي.

17.62 أنواع الخلايا الشائعة في سرطان الرئة

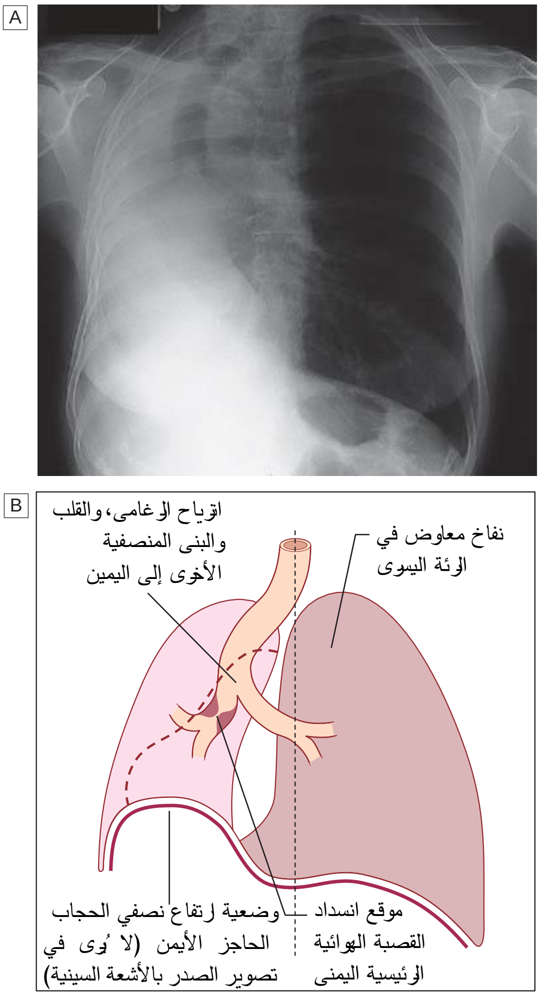
نوع الخلية	%
سرطانة غُدِّيَّة	35–40
حرشفيّة	25–30
صغير الخلايا	15
كبير الخلايا	10–15



الشكل 17.47 سرطان رئة كبير متنخّر في الفص السفلي الأيسر.

السعال Cough وهو أكثر الأعراض المبكرة شيوعًا. يكون جاف غالباً ولكن العدوى الثانوية قد تسبب بلغمًا قيحيّاً. إن التغيير في طبيعة سعال المدخن، خاصةً إذا كان مرتبطًا بأعراض جديدة أخرى، يجب أن يثير الشك دائماً في الإصابة بسرطان الرئة.

نفث الدم Haemoptysis شائع، خاصةً مع الأورام القصبية المركزية. على الرغم من أنه قد يكون ناتجًا عن الإصابة بالتهاب القصبات، إلا أنه يجب دائمًا فحص نفث الدم لدى المدخن لاستبعاد سرطان الرئة.


A
B
اتزياح الرغامى، والقلب
والبنى المنصفية
الأخوى إلى اليمين
نفاخ معاوض في
الرئة اليسوى
وضعية لرتفاع نصفي الحجاب
الحاجز الأيمن (لا يُوى في
تصوير الصدر بالأشعة السينية)
موقع انسداد
القصبة الهوائية
الرئيسية اليمنى

الشكل 17.48 انخماص الرئة اليمنى: التأثيرات على البنى المجاورة. **A** صورة صدر بالأشعة السينية. **B** تسليط الضوء على التشوهات النموذجية ترسيمياً.

في بعض الأحيان، تغزو الأورام المركزية الأوعية الكبيرة، مما يتسبب في نفث الدم الجسيم المفاجئ الذي قد يكون مميتًا.

انسداد القصبات الهوائية Bronchial obstruction وهو عرض شائع آخر. تعتمد المظاهر السريرية والشعاعية **(الشكلان 17.48 و 17.5، الإطار 17.63)** على موقع الانسداد ومدى انتشاره، وأي عدوى ثانوية ومدى التعايش مع مرض الرئة. يؤدي الانسداد الكامل إلى انخماص الفص أو

الرئة، مع ضيق في التنفس، وإنزياح منصفي، وأصمية عند القرع مع انخفاض أصوات التنفس. قد يؤدي الانسداد القصبي الجزئي إلى وزيز وحيد الجانب أحادي الصوت يصعب التخلص منهُ عبر السعال، وقد يُضعف أيضًا تصريف الإفرازات مما يسبب التهاب رئوي أو خراج رئة كمشكلة واضحة. يجب أن يشير الالتهاب الرئوي الذي يتكرر في نفس الموقع أو يستجيب ببطء للعلاج، خاصةً عند المدخن، إلى وجود سرطان رئة مستبطن. يحدث الصرير (ضجيج شهيقي خشن) عند تضيق الحنجرة أو الرُّغامى أو القصبة الهوائية الرئيسية بسبب الورم الأولي أو عن طريق الضغط الناتج عن تضخم خبيث في العقد الليمفاوية تحت المهماز الرغامي أو العقد المجاورة للرُّغامى.

17.63 أسباب انسداد القصبات الهوائية الكبيرة

شائع

- سرطان الرئة أو ورم غدي
- العقد الليمفاوية الرغاميّة القصبية المتضخمة (الخبيثة أو السلية)
- استنشاق أجسام غريبة (خاصة الرئة اليمنى)
- الاسطوانات أو السدادات القصبية التي تتكون من مخاط متثخِّن أو جلطة دموية (في حالات الربو، والتليف الكيسي، ونفث الدم، والوهن)
- تراكمات المخاط أو المخاط القيحيّ المحتبسة في القصبات الهوائية نتيجة طرد البلغم غير الفعال (بعد العمليات الجراحية خصوصاً جراحة البطن)

نادر

- أم الدم الأبهرية
- الأذين الأيسر العملاق
- انصباب تاموري
- رتق القصبات الهوائية الخلقيّ
- تضيُّق القصبات الهوائية الليفيّ (على سبيل المثال بعد السل أو جراحة القصبات الهوائية / زرع الرئة)

ضيق التنفس Breathlessness قد يكون سبب ضيق التنفس هو الانخماص أو الالتهاب الرئوي، أو بسبب الورم الذي يسبب انصبابًا جنبيًا كبيرًا أو ضغطًا على العصب الحجابي ويؤدي إلى شلل الحجاب الحاجز.

ألم وانفِخَاخ العصب قد يشير الألم الجنبي إلى غزو جنبي خبيث، على الرغم من أنه يمكن أن يحدث مع عدوى بعيدة. تسبب إصابة العصب الوربي ألمًا في توزُّع القطاع الجلدي الصدري. قد يتسبب السرطان في قمة الرئة في حدوث متلازمة هورنر Horner's syndrome (تدلي الجفون الجزئي بنفس الجانب، وخَوَص (انزياح العين إلى داخل الحجاج)، وتقبُّض الحدقة ونقص التعرُّق في الوجه) بسبب إصابة الأعصاب الودّية للعين عند العقدة النجمية أو فوقها. تشير متلازمة بانكوست Pancoast's syndrome (ألم في الجانب الداخلي للذراع، أحيانًا مع هُزال عضلي صغير في اليد) إلى تخريب خبيث لجذور T1 و C8 في الجزء السفلي من الضفيرة العضديّة بواسطة ورم رئوي قمي.

انتشار منصفيّ Mediastinal spread اكتناف المريء قد يسبب عسر البلع. إذا تم غزو التامور، فقد يحدث اضطراب النَّظم أو انصباب تاموري. يؤدي انسداد الوريد الأجوف العلوي بواسطة العقد الخبيثة إلى حدوث اختناق وتورُّم في الرقبة والوجه ووذمة الملتحمة والصداع والأوردة المتوسعة على جدار الصدر، وهو الأكثر شيوعًا بسبب سرطان الرئة. تسبب إصابة العصب الحنجري الراجع الأيسر بأورام في النقير الأيسر شللًا في الحبل الصوتي وتبدُّلاً في الصوت وسعالًا "بقريًا" (يفتقر إلى الصفة التفجيرية العادية). يمكن أن تتضخم الغدد الليمفاوية فوق الترقوة أو يتم تحديدها بشكل واضح باستخدام الموجات فوق الصوتية؛ إذا كان الأمر كذلك، فقد يوفّر الرشف بالإبرة وسيلة بسيطة للتشخيص الخلوي.

انتشار نقيليّ Metastatic spread قد يؤدي ذلك إلى عيوب عصبية بؤرية ونوبات صرع وتغيير في الشخصية واليرقان وآلام في العظام أو عُقيدات جلدية. يشير الإنهاك وفقدان الشهية وفقدان الوزن إلى انتشار نقيلي عادةً.

تبقرُط الأصابع Finger clubbing يُلاحظ فرط نمو الأنسجة الرخوة في السُلامى النهائية غالباً، مما يؤدي إلى زيادة انحناء الظفر وتموُّج سرير الظفر.

الاعتلال المفصلي العظمي الرئوي الضخامي Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy (HPOA) وهو التهاب سمحاق مؤلم في الظنبوب القاصي، والشَّظيَّة والكعبرة والزَّند، مع إيلام موضعي وأحيانًا مع وذمة انطباعية على حرف الظنبوب الأمامي. تكشف الأشعة السينية عن تشكُّل عظام جديد تحت السمحاق. في حين أنه مرتبط في أغلب الأحيان بسرطان الرئة، يمكن أن يحدث HPOA مع أورام أخرى.

17.64 المظاهر غير النقيلية خارج الرئة لسرطان الرئة

الغدد الصماء (الفصل 18)

- الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول (ADH، فاسوبريسين)، مما يسبب نقص صوديوم الدم
- إفراز هرمون قشر الكظر المُنتبِذ
- فرط كالسيوم الدم بسبب إفراز الببتيدات المرتبطة بالهرمون الدُريقيّ
- المتلازمة السرطاويَّة
- التثدي

العصبي (الفصل 25)

- اعتلال الأعصاب
- اعتلال النَّقي
- تنكُّس مخيخي
- وهن عضلي (متلازمة لامبرت إيتون Lambert–Eaton syndrome)

أخرى

- تبقرُّط إصبعيّ
- الاعتلال المفصلي العظمي الرئوي الضخامي
- متلازمة كُلائيَّة
- التهاب العضلات والتهاب الجلد والعضل
- فرط الحمضات

التأثيرات خارج الرئة غير النقيلية (الإطار 17.64) ترتبط متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد لإدرار البول (SIADH) وإفراز هرمون قشر الكظر المنتبذ بسرطان الرئة ذو الخلايا الصغيرة عادةً. قد يشير فرط كالسيوم الدم إلى تخريب خبيث للعظام أو إنتاج ببتيدات شبيهة بالهرمونات بواسطة الورم. قد تحدث المتلازمات العصبية المرافقة مع أي نوع من أنواع سرطان الرئة.

الاستقصاءات

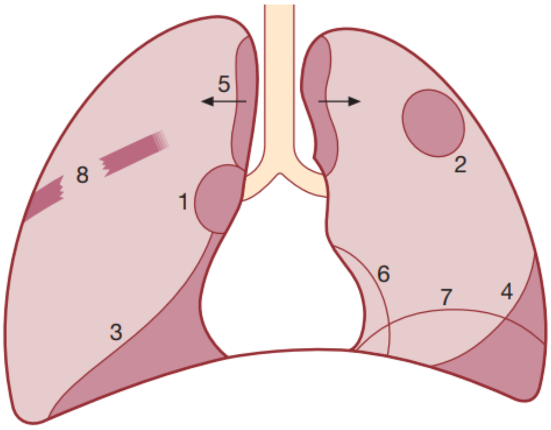
تتمثل الأهداف الرئيسية للاستقصاءات في التأكد من التشخيص وتحديد نوع الخلية النسيجية وتحديد مدى انتشار المرض.

التصوير

ينتج سرطان الرئة مجموعة من المظاهر على صورة الصدر بالأشعة السينية، من الانخماص الفصي (انظر الشكل 17.5) إلى الآفات الكتلية والانصباب أو تخرُّب الأضلاع الخبيث (الشكل 17.49). يجب إجراء التصوير المقطعي المحوسب مبكرًا، لأنه قد يكشف عن الانتشار المنصفيّ أو النقيليّ ومفيد في التخطيط لإجراءات الخزعة، على سبيل المثال في تحديد ما إذا كان يمكن الوصول إلى الورم عن طريق تنظير القصبات أو عن طريق الجلد بواسطة الخزعة الموجهة بالتصوير المقطعي المحوسب CT.

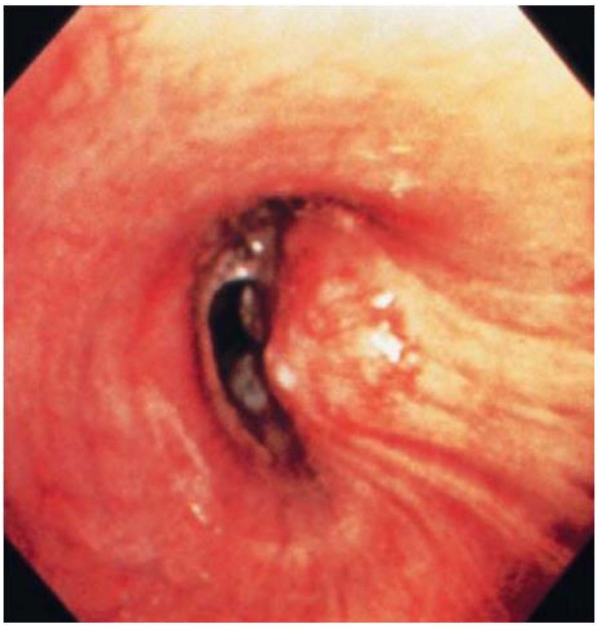
الخزعة والتشريح المرضي

يمكن تصور أكثر من نصف أورام الرئة الأولية وأخذ عينات منها مباشرة عن طريق الخزعة والفرشَنة باستخدام منظار القصبات المرن. يسمح تنظير القصبات أيضًا بتقييم قابليّة الجراحة، من قرب الأورام المركزية إلى الجُؤجُؤ الرئيسي (الشكل 17.50). بالنسبة للأورام المحيطية التي يصعب الوصول إليها بواسطة منظار القصبات، فإن حصيلة الغسيل والفرشنة عن طريق التنظير القصبي "العمياء" من المنطقة المصابة شعاعيًا منخفضة، كما أن خزعة الإبرة عن طريق الجلد تحت توجيه التصوير المقطعي المحوسب أو الموجات فوق الصوتية هي طريقة أكثر موثوقية للحصول على التشخيص النسيجي. هناك خطر ضئيل للإصابة باسترواح الصدر علاجي المنشأ، مما قد يحول دون الإجراءات العملية إذا كان هناك مرض انسداد رئوي مزمن COPD متقدم مرافق. في المرضى الذين يعانون من ورم محيطي وعقد ليمفاوية مجاورة للرُّغامى أو نقيرية متضخمة على التصوير المقطعي المحوسب، قد يسمح تنظير القصبات وأخذ عينات من العقدة



الشكل 17.49 التظاهرات الشعاعية الشائعة لسرطان الرئة. (1) يشير تضخم نقيري أحادي الجانب إلى وجود ورم مركزي أو اكتناف غدي نقيري. ومع ذلك، يمكن أن يبدو الورم المحيطي في قمة الفص السفلي وكأنه ظل نقيري متضخم على الأشعة السينية الخلفية الأمامية. (2) عتامة الرئة المحيطية تكون غير منتظمة عادةً ولكنها محدّدة جيدًا، وقد تحتوي على تكهُّف غير منتظم ويمكن أن تكون كبيرة جداً. (3) يحدث انخماص الرئة الفصي أو القِطَعيّ بسبب الورم الذي يغلق القصبات الهوائية الدانية عادةً. قد يكون الانخماص أيضًا بسبب انضغاط القصبات الهوائية نتيجة تضخم العقد الليمفاوية. (4) يشير الانصباب الجنبي إلى غزو الورم للحيز الجنبي عادةً، أو نادرًا ما يشير إلى عدوى في أنسجة الرئة المنخمصة البعيدة عن سرطان الرئة. (5) قد يسبب تضخُّم العقد اللمفية المجاورة للرغامى اتساع في المنصف العلوي. (6) قد يتسبب الانصباب التاموري الخبيث في تضخم ظل القلب. (7) قد يكون سبب ارتفاع أحد نصفي الحجاب الحاجز هو شلل العصب الحجابي. سيظهر الفحص حركة صعودية تناقضية عندما يتنفس المريض. (8) يشير تخرُّب الضلع بانحلال العظم إلى غزو مباشر لجدار الصدر أو انتشار نقيلي.

الموجهة بواسطة EBUS بالتشخيص وتحديد المرحلة. بالنسبة لأولئك الذين لا يمكن إخضاعهم للاستقصاء الغازي، قد تَكشف الدراسة الخلوية للبلغم عن خلايا خبيثة، على الرغم من انخفاض العائد.



الشكل17.50 منظر سرطان الرئة بتنظير القصبات. هناك تشوه في الطيات المخاطية وانسداد جزئي في لمعة مجرى الهواء، وأنسجة الورم غير الطبيعية. في المرضى الذين يعانون من الانصباب الجنبي، فإن الرشف الجنبي والخزعة هو الاستقصاء المفضل. في حالة وجود تسهيلات، يزيد تنظير الصدر من العائد من خلال السماح بالخزعات المستهدفة تحت الرؤية المباشرة. في المرضى الذين يعانون من المرض

تصنيف المراحل لتوجيه العلاج

إن ميل سرطان الرئة صغير الخلايا إلى إعطاء النقائل مبكراً يعني أن المرضى المصابين به غير مناسبين للتدخل الجراحي عادةً. في سرطان الرئة غير صغير الخلايا (NSCLC)، يتم تحديد العلاج والإنذار وفقًا لامتداد المرض، لذلك يلزم تصنيف المراحل بدقة. يستخدم التصوير المقطعي المحوسب مبكرًا لاكتشاف الانتشار الموضعي أو البعيد بشكل واضح. يمكن أخذ عينات من العقد المنصفية العلوية المتضخمة باستخدام منظار القصبات المجهز بـ EBUS أو عن طريق تنظير المنصف. يمكن أخذ عينات من العقد الموجودة في المنصف السفلي من خلال الجدار المريئي باستخدام الموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي. يتم استخدام التصوير المقطعي المحوسب CT مع PET لكامل الجسم (انظر الشكل 17.6) بشكل شائع للكشف عن النقائل الخفية والنشطة من الناحية الأيضية.

مرحلة الورم	انتشار العقد اللمفية			
	N3 (بالجانب المقابل أو فوق الترقوة)	N2 (منصفية أو صرية بنفس الجانب)	N1 (نقيرية بنفس الجانب)	*N0* *(بلا)*
(cm 1≥) T1a	(%92) IA1	(%53) IIB	(%36) IIIA	(%26) IIIB
(cm 2≥ to 1<) T1b	(%83) IA2			
(cm 3≥ to 2<) T1c	(%77) IA3			
(cm 4≥ to 3<) T2a	(%68) IB			
(cm 5≥ cm to 4<) T2b	(%60) IIA			
(cm 5<) T3	(%53) IIB	(%36) IIIA	(%26) IIIB	(%13) IIIC
T4 (< 7سم أو غزو القلب، الأوعية، الوريء، الجؤجؤ إلخ.)				
M1a نقائل الرئة / انصباب	(%10) IVA			
M1b نقيلة وحيدة إلى خارج الصدر				
M1c نقائل متعددة إلى خارج الصدر	(%0) IVB			

الشكل 17.51 **مرحلة الورم والبقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات في سرطان الرئة غير صغير الخلايا.** يوضح الشكل العلاقة بين مدى الورم (الحجم وحالة العقدة الليمفاوية والنقائل) والتشخيص (نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات لكل مرحلة سريرية). Based on data from Detterbeck FC, Boffa DJ, Kim AW, Tanoue T. The eighth edition lung cancer stage classification. Chest 2017; 151:193–203.

بشكل عام، يتم إجراء CT للرأس، ومسح العظام بالنظائر المشعة، والموجات فوق الصوتية للكبد، وخزعة نقي العظم، للمرضى الذين لديهم أدلة سريرية أو دموية أو كيميائية حيوية على انتشار الورم في هذه المواقع. يتم بعد ذلك تجميع المعلومات حول حجم الورم وانتشاره العُقدي والنقيلي لوضع المريض في مجموعة من أصل سبع مجموعات من تصنيف المراحل التي تحدد التدبير والإنذار الأمثل (**الشكل 17.51**). مطلوب اختبار فيزيولوجي مفصّل لتقييم ما إذا كانت وظيفة الجهاز التنفسي والقلبي كافية للسماح بالعلاج القوي.

التدبير

يحمل الاستئصال الجراحي أفضل أمل للبقيا طويلة الأمد، لكن بعض المرضى الذين عولجوا بالعلاج الشعاعي الجذري والعلاج الكيميائي يحققون أيضًا هدأة أو شفاء لمدة طويلة. في أكثر من 75٪ من الحالات، يكون العلاج بهدف الشفاء غير ممكن أو غير مناسب بسبب الانتشار الواسع أو الاعتلال المشترك. يتم تقديم العلاج الملطّف لهؤلاء المرضى وأفضل رعاية داعمة. يمكن أن يخفف العلاج الشعاعي، وفي بعض الحالات، العلاج الكيميائي من الأعراض.

العلاج الجراحي

يوّفر تصنيف المراحل قبل الجراحة، إلى جانب التحسينات في الرعاية الجراحية وما بعد الجراحة الآن معدلات بقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات تزيد عن 75٪ في المرحلة الأولى من المرض (N0، ورم محصور داخل الجنبة الحشوية) و 55٪ في المرحلة الثانية من المرض، والذي يشمل الاستئصال في المرضى الذين يعانون من إصابة العقدة المحيطة بالقصبة أو العقدة النقيرية.

العلاج الشعاعي

في حين أن العلاج الشعاعي الجذري أقل فاعلية بكثير من الجراحة، إلا أنه يمكن أن يوّفر بُقيا على المدى الطويل في مرضى مختارين يعانون من مرض موضعي يمنع فيه المرض المشترك الجراحة. يتم الجمع بين العلاج الشعاعي الجذري والعلاج الكيميائي عند إصابة العقد الليمفاوية (المرحلة الثالثة) عادةً. يمكن إعطاء العلاج الشعاعي المُستهدَف بقوة (التوضيع التجسيميّ) في 3–5 علاجات للآفات الصغيرة. ومع ذلك، فإن أعظم قيمة للعلاج الشعاعي تكمن في تخفيف المضاعفات المؤلمة، مثل انسداد الوريد الأجوف العلوي ونفث

الدم المتكرر والألم الناجم عن غزو جدار الصدر أو ترسبات النقائل الهيكلية. يمكن أيضًا تخفيف انسداد الرُّغامى والقصبات الهوائية الرئيسية مؤقتًا. يمكن استخدام العلاج الشعاعي جنبًا إلى جنب مع العلاج الكيميائي في علاج السرطانة صغيرة الخلايا وهو فعال بشكل خاص في منع تطور النقائل الدماغية لدى المرضى الذين لديهم استجابة كاملة للعلاج الكيميائي.

العلاج الكيميائي

يمكن أن يؤدي علاج السرطانة صغيرة الخلايا مع مجموعة من الأدوية السامة للخلايا، أحيانًا مع العلاج الشعاعي، إلى زيادة متوسط البقيا من 3 أشهر إلى أكثر من عام. يتطلب استخدام مجموعات من عقاقير العلاج الكيميائي مهارة كبيرة ويجب أن تشرف عليها فرق متعددة الاختصاصات من اختصاصيّ الأورام السريرين والممرضين الاختصاصيّن. يؤدي العلاج الكيميائي المركب إلى نتائج أفضل من العلاج بعامل منفرد. يشيع استخدام دورات العلاج المنتظمة، بما في ذلك مجموعات من سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide في الوريد ودوكسوروبسين doxorubicin وفينكريستين vincristine أو سيسبلاتين cisplatin وإيتوبوسيد etoposide في الوريد. يكون العلاج الكيميائي في NSCLC أقل فعالية، على الرغم من أن أنظمة العلاج الكيميائي القائمة على البلاتين توفر معدلات استجابة بنسبة 30 ٪ وزيادة معتدلة في البُقيا، وتستخدم على نطاق واسع. بعض أورام الرئة غير صغيرة الخلايا، وخاصة السرطانة الغدية لدى غير المدخنين، تحمل طفرات يمكن اكتشافها، على سبيل المثال في جين مستقبل عامل النمو البشرويّ (EGFR). مثبطات التيروزين كيناز Tyrosine kinase، مثل erlotinib والأجسام المضادة وحيدة النسيلة لـ EGFR (مثل bevacizumab)، تظهر استجابات علاجية محسنة في طفرات NSCLC و EGFR النقيلية، ويتم تطوير أساليب مماثلة لاستهداف التشوهات الجينية المعروفة الأخرى. في NSCLC هناك بعض الأدلة على أن العلاج الكيميائي الذي يُعطى قبل الجراحة قد يزيد من البقيا ويمكن أن يؤدي بشكل فعال إلى "المرحلة النهائية" من المرض مع انتشار عُقدي محدود. ثبت الآن أن العلاج الكيميائي بعد الجراحة يعزز معدلات البقيا عندما تُظهر العينات الجراحية تورط عُقدي بسبب الورم. يعتبر الغثيان والقيء من الآثار الجانبية الشائعة للعلاج الكيميائي وأفضل طريقة لعلاجها باستخدام مضادات مستقبلات 5-HT3 .

العلاج بالليزر والدعامات

يمكن تخفيف الأعراض الناتجة عن انسداد مجرى الهواء الرئيسي في مرضى مختارين باستخدام تنظير القصبات بالليزر لإزالة أنسجة الورم والسماح بإعادة تهوية الرئة المنخمصة. يتم تحقيق أفضل النتائج في أورام القصبات الهوائية الرئيسية. يمكن استخدام الدعامات داخل القصبة للحفاظ على سالكية مجرى الهواء في مواجهة الانضغاط الخارجي بواسطة العقد الخبيثة.

الجوانب العامة للتدبير

يتم الحصول على أفضل النتائج عندما يتم تدبير سرطان الرئة في مراكز متخصصة من قبل فرق متعددة الاختصاصات، بما في ذلك اختصاصيّ الأورام وجراحيّ الصدر وأطباء الجهاز التنفسي والممرضين الاختصاصيين. من المهم التواصل الفعال وتخفيف الآلام والاهتمام بالنظام الغذائي. يمكن أن تسبب أورام الرئة اكتئابًا وقلقًا مهمين سريريًا، وقد تحتاج هذه الأورام إلى علاج خاص. تم وصف تدبير مظاهر الغدد الصماء غير النقيلية في الفصل 18. عند وجود انصباب جنبي خبيث، يجب محاولة نزح التجويف الجنبي باستخدام مَنزَح وربيّ؛ شريطة إعادة تمدد الرئة بالكامل، يجب إجراء اللصق الجنبي مع العامل المُصلِّب، مثل الطَلق talc، لمنع الانصباب المتكرر.

الإنذار

الإنذار العام لسرطان الرئة سيء للغاية، حيث يموت 70٪ من المرضى في غضون عام من التشخيص و 6-8٪ فقط يعيشون 5 سنوات بعد التشخيص. أفضل إنذار هو لأورام الخلايا الحرشفية المتمايزة جيدًا والتي لم تعطي نقائل وتكون قابلة للاستئصال الجراحي. ويرد في **الإطار 17.65** المظاهر السريرية والإنذار لبعض الأورام الأقل شيوعًا.

أورام الرئة الثانوية Secondary tumours of the lung

يمكن أن تأتي الترسبات النقيلية المنقولة بالدم في الرئتين من العديد من السرطانات الأولية، ولا سيما سرطان الثدي والكلى والرحم والمبيض والخصيتين والغدة الدرقية، وكذلك من الساركوما العظمية وساركومات أخرى.

17.65 أنواع نادرة من أورام الرئة

الورم	الحالة	نسيجياً	التظاهر النموذجي	الإنذار
سرطانة غدية حرشفية	خبيث	أورام مع مناطق ذات تمايز غدي وحرشفي لا لبس فيها	كتلة رئوية محيطية أو مركزية	معتمد على الدرجة
ورم عصبي صماوي (سرطاوي)	خباثة منخفضة الدرجة	تمايز عصبي صماوي	انسداد القصبات الهوائية، والسعال	في 95٪ بقيا 5 سنوات مع الاستئصال
ورم غدي قصبي	حميد	تمايز الغدة اللعابية	انسداد/ تهيُّج رغامي قصبي	الاستئصال الموضعي العلاجي
سرطانة قصبية	خباثة منخفضة الدرجة	تمايز الغدة اللعابية	انسداد/ تهيُّج رغامي قصبي	النكس الموضعي
ورم عابيّ	حميد	خلايا اللحمة المتوسطة، والغضروف	عقيدة الرئة المحيطية	الاستئصال الموضعي العلاجي
سرطانة قصبية سنخية	خبيث	تغطي الخلايا الورمية الفراغات السنخية	التظليل السنخي، السعال المُنتِج	متغيّر، أسوأ إذا كان متعدد البؤر

هذه الرواسب الثانوية عادةً ما تكون متعددة وثنائية الجانب. لا توجد أعراض تنفسية غالباً ويكون التشخيص عرضيًا على الأشعة السينية. قد يحدث ضيق التنفس إذا تم استبدال كمية كبيرة من أنسجة الرئة بورم نقيلي. الرواسب داخل القصبات غير شائعة ولكنها يمكن أن تسبب نفث الدم وانخماص فصي. قد يحدث الارتشاح اللمفاوي في سرطانة الثدي أو المعدة أو الأمعاء أو البنكرياس أو القصبات الهوائية. "الداء السرطاني اللمفاوي" يسبب ضيق تنفس مترقي شديد وسريع مع نقص تأكسج الدم بشكل ملحوظ. تُظهر الأشعة السينية للصدر تظليلًا رئويًا منتشرًا يشع من المناطق النقيرية، غالبًا مع خطوط حاجزية، ويظهر التصوير المقطعي المحوسب حواجز بين الفصيصات متثخنة مضلعة مميزة. قد تساعد المواد الأفيونية على تخفيف ضيق التنفس.

أورام المنصف Tumours of the mediastinum

يوضح **الشكل 17.52** الأجزاء الرئيسية للمنصف ويسرد **الإطار 17.66** الأسباب المحتملة لكتلة المنصف. يتم تشخيص الأورام والكيسات الحميدة في المنصف عند إجراء تصوير الصدر بالأشعة السينية لسبب آخر غالباً. بشكل عام، فإنها لا تغزو البنى الحيوية ولكنها قد تسبب أعراضًا عن طريق انضغاط الرُّغامى أو الوريد الأجوف العلوي. قد تتمزق الكيسة الجلدانية أحيانًا في القصبة الهوائية. تتميز أورام المنصف الخبيثة بقدرتها على غزو وضغط البنى المحيطة. نتيجة لذلك، يمكن حتى للورم الخبيث الصغير أن ينتج أعراضًا، على الرغم من أن الورم، وبشكلٍ أشيع، قد يبلغ حجمًا كبيرًا قبل حدوث ذلك (**الإطار 17.67**). السبب الأكثر شيوعًا لأورام المنصف الخبيثة هو نقيلة إلى العقدة الليمفاوية المنصفية من سرطان الرئة ولكن اللمفومات، وابيضاض الدم، والأورام التوتية الخبيثة وأورام الخلايا الإنتاشية يمكن أن تسبب مظاهر مماثلة.

17.66 أسباب كتلة المنصف

المنصف العلوي

- دُراق خلف القص
- استدامة الوريد الأجوف العلوي الأيسر
- ورم توتيّ
- لمفوما
- كيسة جلدانيّة
- أم الدم الأبهرية
- الشريان تحت الترقوة الأيسر البارز

المنصف الأمامي

- دُراق خلف القص
- كيسة جلدانية
- ورم توتيّ
- لمفوما
- أم الدم الأبهرية
- ورم الخلية الإنتاشية
- كيسة تامورية
- فتق حجابيّ من خلال الثقبة الحجابيّة لمورجاني

المنصف الخلفي

- ورم عصبي
- الخراج المجاور للفقار
- آفة مريئية
- أم الدم الأبهرية
- تضاعف المعي الأمامي

المنصف الأوسط

- سرطان الرئة
- لمفوما
- ساركوئيد
- كيسة قصبية
- فتق حجابي

أمهات دم الشريان اللامسمّى وأمهات الدم الأبهرية لها مظاهر مخربة تشبه تلك الموجودة في أورام المنصف الخبيثة.

الاستقصاءات

يظهر الورم المنصفيّ الحميد عموماً على صورة الصدر بالأشعة السينية كعتامة منصفية متحددة بوضوح تتعدى على أحد ساحتيّ الرئة أو كليهما (الشكل 17.53). التصوير المقطعي المحوسب CT (أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI) هو الاستقصاء المفضل للأورام المنصفيّة (على سبيل المثال انظر الشكل 18.12). نادرًا ما يكون للورم المنصفيّ الخبيث هامش محدد بشكل واضح وغالبًا ما يظهر كتوسيع عام للمنصف. قد يكشف تنظير القصبات عن سرطان رئة أولي يُسبب تضخم العقد اللمفية المنصفيّة. يمكن استخدام EBUS لتوجيه أخذ عينات من الكتل المحيطة بالقصبة الهوائية. يمكن تصوير المنصف الخلفي وأخذ خزعة عبر المريء باستخدام الموجات فوق الصوتية بالتنظير الداخلي. يمكن استخدام تنظير المنصف تحت التخدير العام لتصوير الكتل وأخذ خزعة منها في المنصف العلوي والأمامي ولكن غالبًا ما يكون الاستقصاء الجراحي للصدر، مع إزالة جزء أو كل الورم، مطلوبًا للحصول على التشخيص النسيجي.

17.67 المظاهر السريرية لغزو المنصف الخبيث

الرُّغامى والقصبات الهوائية الرئيسية

- صرير، ضيق تنفس، سعال، انخماص رئوي

المريء

- عسر البلع، انزياح مريئي أو انسداد في فحص ابتلاع الباريوم

العصب الحجابي

- شلل الحجاب الحاجز

العصب الحنجري الراجع الأيسر

- شلل الحبل الصوتي الأيسر مع بحة في الصوت وسعال "بقري"

الجذع الودّي

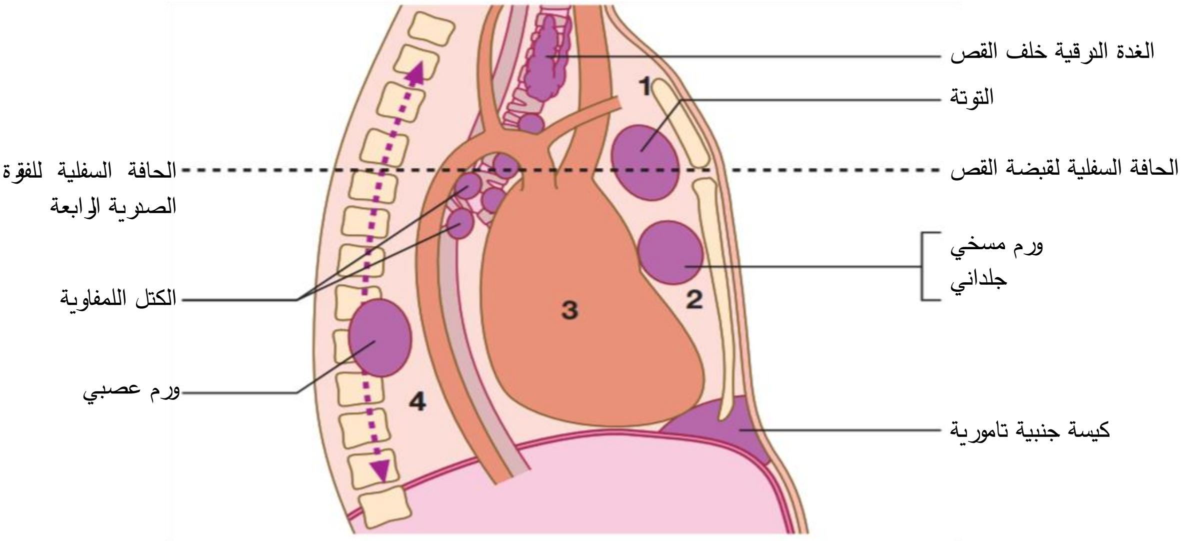
- متلازمة هورنر

الوريد الأجوف العلوي

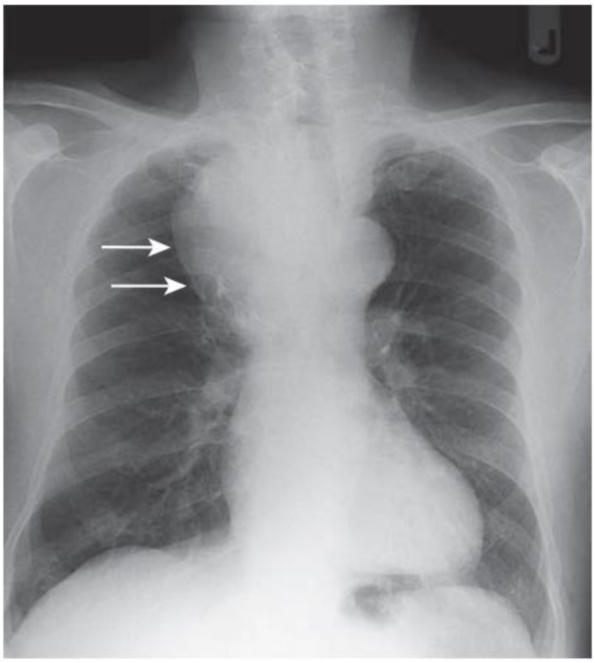
- انسداد SVC: انتفاخ غير نابض في أوردة الرقبة، وذمة تحت الملتحمة، وذمة وزُراق في الرأس والرقبة واليدين والذراعين؛ الأوردة التفاغرية المتوسعة على جدار الصدر

التامور

- التهاب التامور و / أو الانصباب التاموري


الغدة الدرقية خلف القص
التوتة
الحافة السفلية لقبضة القص
ورم مسخي جلداني
كيسة جنبية تامورية
الحافة السفلية للفقرة الصدرية الرابعة
الكتل اللمفاوية
ورم عصبي
1
2
3
4

الشكل 17.52 تقسيمات المنصف. (1) المنصف العلوي. (2) المنصف الأمامي. (3) المنصف الأوسط. (4) المنصف الخلفي. يتم أيضًا توضيح مواقع أورام المنصف الأكثر شيوعًا.



الشكل 17.53 دُراق داخل الصدر (الأسهم) الممتد من المنصف العلوي الأيمن.

التدبير

يجب إزالة الأورام المنصفيّة الحميدة جراحيًا لأن معظمها تتظاهر عرضياً عاجلاً أم آجلاً. قد تُصابُ الكيسات بالخمج، في حين أن الأورام العصبية لديها القدرة على التحول الخبيث. معدل الوفيات الناتج عن الجراحة منخفض في حالة عدم وجود أمراض قلبية وعائية أو COPD أو التقدم في السن.

أمراض الرئة الخلالية والارتشاحية

داء الرئة المتنيّ المنتشر

أمراض الرئة المتنيّة المنتشرة (DPLDs) هي مجموعة متغايرة من الحالات التي تؤثر على المتن الرئوي (النسيج الخلالي) و / أو اللمعة السنخيّة، والتي كثيرًا ما تُعتبر مجتمعة لأنها تشترك في عدد كافٍ من أوجه التشابه الفيزيولوجية والشعاعية السريرية (الإطار 17.68).

يصابون بالسعال غالباً، والذي يكون جافًا ومزعجًا عادةً، وضيق في التنفس، والذي غالباً ما يكون مخاتلاً في البداية ولكنه فيما بعد يترقى بشدة. يكشف الفحص البدني عن وجود خراخر شهيقية وفي كثير من الحالات يتطور تبقرط الأصابع. تُظهر اختبارات وظائف الرئة عادةً وجود نقص في التهوية في وجود أحجام صغيرة للرئة ونقص في نقل الغاز. تشمل الموجودات الشعاعية النموذجية، في المراحل الأولى، مظهر الزجاج المغشَّى وتظليل شبكي عقدي، مع الترقي إلى كيسات قرص العسل وتوسع القصبات الشدّي. في حين أنه يمكن رؤية هذه المظاهر على صورة الصدر بالأشعة السينية "البسيطة"، ويتم تقديرها بسهولة على HRCT، والتي تلعب دورًا رئيسيًا في تقييم DPLD (الشكل 17.54). يُظهر الشكل 17.55

التصنيفَ الحالي وذكرت التشاخيص التفريقية المحتملة في الإطار 17.69.

17.68 المظاهر الشائعة لأمراض الرئة المتنيّة المنتشرة

التظاهر السريري

- السعال: يكون جافًا ومستمرًا ومزعجًا عادةً
- ضيق التنفس: يترقى ببطء عادةً؛ بداية مخاتلة؛ حاد في بعض الحالات

موجودات الفحص

- خراخر: ثنائية وقاعدية عادةً
- التبقرط: شائع في التليف الرئوي مجهول السبب ولكنه يظهر أيضًا في أنواع أخرى، على سبيل المثال داء الأسبست
- زرقة مركزية وعلامات قصور القلب الأيمن في الحالة المتقدمة من المرض

شعاعياً

- تصوير الصدر بالأشعة السينية: عادةً ما تكون أحجام الرئة صغيرة مع تظليل شبكي عقدي ولكنها قد تكون طبيعية في المرض المبكر أو المحدود
- التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة: مجموعات من التغييرات وهي الزجاج المغشَّى، والتظليل الشبكي العقدي، وكيسات قرص العسل، وتوسع القصبات الهوائية، اعتمادًا على مرحلة المرض

وظائف الرئة

- نقص التهوية تحددي الطبيعة عادةً مع انخفاض حجم الرئة وضعف نقل الغازات؛ تقييم اختبارات التمرينات، نقص تحمُّل التمرينات وانخفاض SaO_2 المرتبط بالتمرين

الالتهاب الرئوي الخلالي مجهول السبب Idiopathic interstitial pneumonias

تمثل الالتهابات الرئوية الخلالية مجهولة السبب مجموعة فرعية رئيسية من DPLD التي تم تجميعها معًا نتيجة لمسبباتها غير المعروفة (الإطار 17.70). غالبًا ما يتم تمييزها بالنمط النسيجي السائد في خزعة الأنسجة؛ ومن ثم يشار إليها في كثير من الأحيان من خلال وصفها المرضي، على سبيل المثال الالتهاب الرئوي الخلالي المعتاد (UIP) أو الالتهاب الرئوي الخلالي غير النوعي (NSIP). وأهمها التليف الرئوي مجهول السبب.

التليف الرئوي مجهول السبب Idiopathic pulmonary fibrosis

يُعرَّف التليف الرئوي مجهول السبب بأنه التهاب رئوي خلالي مُليِّف مترقي لسبب غير معروف، ويحدث عند البالغين ويرتبط بالنمط النسيجي أو الشعاعي لـ UIP. تشمل التشاخيص التفريقية المهمة: الأمراض المُليِّفة الناجمة عن التعرُّض المهني أو الأدوية أو أمراض الأنسجة الضامة، والتي يجب استبعادها من خلال القصة السريرية الدقيقة والفحص والاستقصاءات.

17.69 الحالات التي تُحاكي داء الرئة المتنيّ المنتشر

العدوى

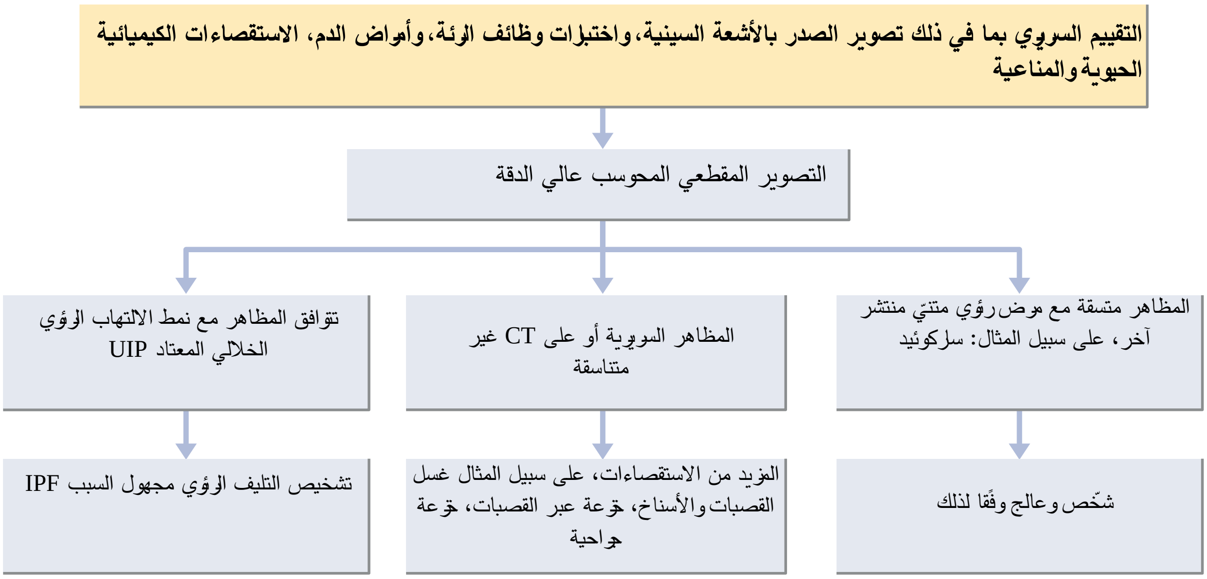
- التهاب رئوي فيروسيّ
- المتكيسة الرئوية الجيروفية
- المفطورة الرئويَّة
- السل
- طفيليّ، على سبيل المثال داء الفيلاريَّات
- عدوى فُطريَّة
- Pneumocystis jirovecii

خباثة

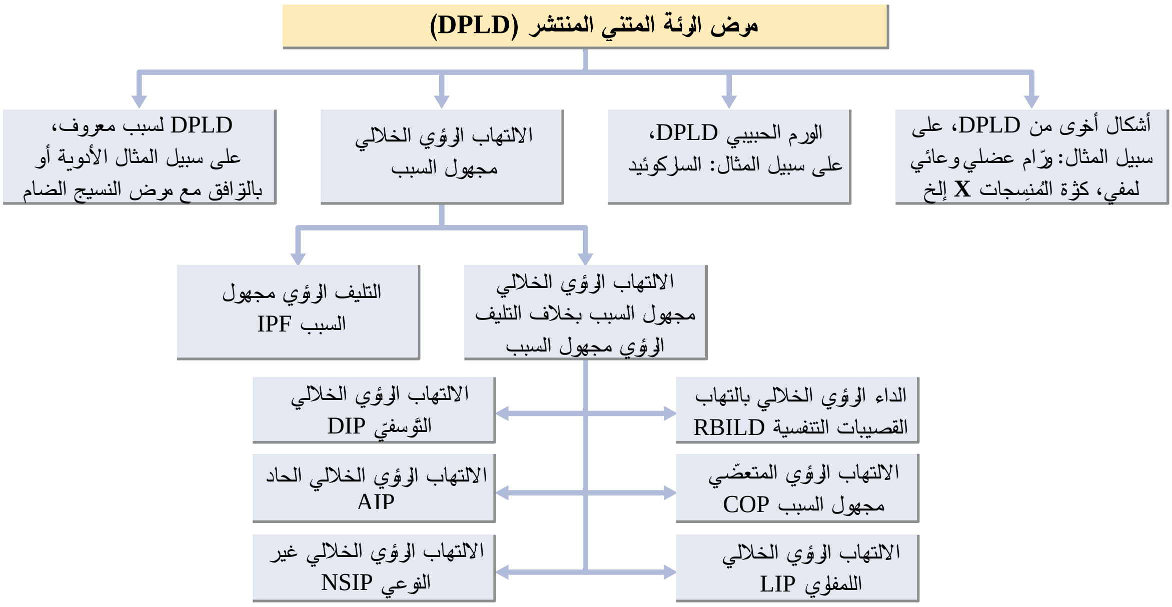
- ابيضاض الدم ولمفوما
- داء سرطاني منتشر لمفاوي
- نقائل متعددة
- سرطانة قصبية سنخية

وذمة رئوية Pulmonary oedema

التهاب رئوي استنشاقي Aspiration pneumonitis


التقييم السريري بما في ذلك تصوير الصدر بالأشعة السينية، واختبارات وظائف الرئة، وأمراض الدم، الاستقصاءات الكيميائية الحيوية والمناعية
التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة
المظاهر متسقة مع مرض رئوي متنيّ منتشر آخر، على سبيل المثال: سلركوئيد
المظاهر السريرية أو على CT غير متناسقة
توافق المظاهر مع نمط الالتهاب الرئوي الخلالي المعتاد UIP
شخّص وعالج وفقًا لذلك
المزيد من الاستقصاءات، على سبيل المثال غسل القصبات والأسناخ، خزعة عبر القصبات، خزعة جراحية
تشخيص التليف الرئوي مجهول السبب IPF

الشكل 17.54 خوارزمية للاستقصاء عند المرضى الذين يعانون من مرض الرئة الخلالي بعد الفحص السريري الأولي وفحص الصدر بالأشعة السينية.


مرض الرئة المتني المنتشر (DPLD)
أشكال أخرى من DPLD، على سبيل المثال: وَرَام عضلي وعائي لمفي، كثرة المُنسجات X إلخ
الورم الحبيبي DPLD، على سبيل المثال: السلركوئيد
الالتهاب الرئوي الخلالي مجهول السبب
DPLD لسبب معروف، على سبيل المثال الأدوية أو بالترافق مع مرض النسيج الضام
الالتهاب الرئوي الخلالي مجهول السبب بخلاف التليف الرئوي مجهول السبب
التليف الرئوي مجهول السبب IPF
الداء الرئوي الخلالي بالتهاب القصيبات التنفسية RBILD
الالتهاب الرئوي الخلالي التوسفيّ DIP
الالتهاب الرئوي المتعضّي مجهول السبب COP
الالتهاب الرئوي الخلالي الحاد AIP
الالتهاب الرئوي الخلالي اللمفوي LIP
الالتهاب الرئوي الخلالي غير النوعي NSIP

الشكل 17.55 تصنيف مرض الرئة المتنِيّ المنتشر.

تشير المظاهر النسيجية للحالة إلى نوبات متكررة من التخرُّب البؤري للظهارة السنخية بما يتفق مع عملية المناعة الذاتية ولكن المسببات المرضية لا تزال مجهولة: تضمنت التكهنات التعرض للفيروسات (مثل فيروس إبشتاين–بار Epstein–Barr virus) والغبار المهني (معدن أو خشب)، الأدوية (مضادات الاكتئاب) أو الارتجاع المعدي المريئي المزمن. الحالات العائلية نادرة ولكن العوامل الوراثية التي تتحكم في الاستجابة الالتهابية والتليُّفية من المرجح أن تكون مهمة. هناك ارتباط قوي مع تدخين السجائر.

17.70 التهاب رئوي خلالي مجهول السبب

التشخيص السريري	ملاحظات
الالتهاب الرئوي الخلالي المعتاد (UIP)	التليف الرئوي مجهول السبب +انظر النص
الالتهاب الرئوي الخلالي غير النوعي N(SIP)	
الداء الرئوي الخلالي بالتهاب القصيبات التنفسية	أكثر شيوعًا عند الرجال والمدخنين. يظهر عادةً في سن 40–60 سنة. قد يؤدي الإقلاع عن التدخين إلى تحسُّن. التاريخ الطبيعي غير واضح
الالتهاب الرئوي الخلالي الحاد	يسبقه عدوى فيروسية في الجهاز التنفسي العلوي غالباً. ضيق النفس الجهديّ الشديد، والتصلُّد الرئوي على نطاق واسع والأضرار السنخية المنتشرة على الخزعة. يكون الإنذار سيئاً غالباً
الالتهاب الرئوي الخلالي التوّسفيّ (DIP)	أكثر شيوعًا عند الرجال والمدخنين. يَظهر في سن 40–60 سنة. بداية مخاتلة من ضيق التنفس. التبقرُّط في 50٪ من الحالات. تُظهر الخزعة زيادة البالعات في الحيز السنخي، سماكة حاجزية وفرط تنسج الخلايا الرئوية من النوع الثاني. الإنذار جيد بشكل عام
الالتهاب الرئوي المتعضّي مجهول السبب ("التهاب القصيبات المُسِدّ المنظم للالتهاب الرئوي" – BOOP)	يظهر على أنه التهاب رئوي سريري وشعاعي. المظاهر الجهازية ومعدل تثفل كرات الدم الحمراء المرتفع بشكل ملحوظ أمر شائع. تبقرط الأصابع غائب. تُظهر الخزعة تكاثر الكولاجين غير الناضج (أجسام ماسون) ونسيج ليفيّ. الاستجابة للغلوكوكورتيكوئيد ممتازة بشكل تقليدي
الالتهاب الرئوي الخلالي اللمفاوي (LIP)	أكثر شيوعًا عند النساء، ظهور بطيء على مدى سنوات. الاستقصاء عن وجود ارتباطات بمرض النسيج الضام أو فيروس نقص المناعة البشرية. من غير الواضح ما إذا كانت الغلوكوكورتيكوئيدات مفيدة

المظاهر السريرية

يظهر IPF عادةً في كبار السن وهو غير شائع قبل سن 50 عامًا. مع شيوع استخدام التصوير المقطعي المحوسب على نطاق واسع، قد تظهر الإصابة على أنها نتيجة عرضية في شخص لا تظهر عليه أعراض، ولكنها تتظاهر عادةً بِعسر تنفس مترقي (الذي قد يكون مخاتلاً) وسعال غير منتج. الأعراض البنيوية غير شائعة. تشمل الموجودات السريرية تبقرط الأصابع ووجود خراخر ناعمة شهيقية متأخرة ثنائية الجانب وقاعدية تشبه فكّ لاصق الفيلكرو.

الاستقصاءات

تم تلخيصها في الإطار 17.71. سيظهر IPF النموذجي واضحًا على صورة الصدر بالأشعة السينية مع شكل ظلال شبكية قاعدية ثنائية الجانب وتحت جنبية. ومع ذلك، قد تكون صورة الصدر بالأشعة السينية طبيعية لدى الأفراد المصابين بمرض مبكر أو محدود. يُظهر HRCT نموذجيًا نمطًا شبكيًا قاعدي لطخيّ، في الغالب محيطي، وتحت الجنبة، وفي المرض الأكثر تقدمًا، تظهر كيسات قرص العسل وتوسع القصبات الشدّي (الشكل 17.56).

عندما تكون هذه المظاهر موجودة، فإن HRCT له قيمة تنبؤية إيجابية عالية لتشخيص IPF ونادرًا ما يكون اللجوء إلى الخزعة ضروريًا. قد تكون مظاهر HRCT أيضًا مميزة بدرجة كافية لاقتراح تشخيص بديل مثل الالتهاب الرئوي بفرط التحسُّس أو الساركوئيد قد يشير وجود اللويحات الجنبية إلى الإصابة بداء الأسبست. تُظهر اختبارات وظائف الرئة بشكل تقليدي وجود عيب مقيِّد مع انخفاض أحجام الرئة ونقل الغازات. ومع ذلك، يمكن الحفاظ على أحجام الرئة في المرضى الذين يعانون من نُفاخ الرئة المصاحب. تعتبر الاختبارات الديناميكية مفيدة لتوثيق تحمُّل الجهد وإثبات نقص تأكسج الدم الشرياني الناجم عن الجهد، ولكن مع تقدم IPF، يظهر نقص تأكسج الدم الشرياني ونقص أكسيد الكربون في الدم في أثناء الراحة. نادراً ما يُستطب تنظير القصبات ما لم يكن هناك احتياج للتشخيص التفريقي بين العدوى والخباثة؛ قد تشير كثرة اللمفاويات إلى الالتهاب الرئوي المزمن بفرط التحسُّس. عينات الأنسجة التي تم الحصول عليها عن طريق خزعة الرئة عبر القصبات غير

كافية دائمًا لتكون ذات قيمة، وإذا كانت الدراسة النسيجية مطلوبة، فيجب البحث عن خزعة جراحية من الرئة. يجب أخذ خزعة الرئة في الاعتبار في حالات عدم اليقين التشخيصي أو عند وجود مظاهر غير نموذجية.

17.71 الفحوصات في مرض الرئة المتنيّ المنتشر

الاستقصاءات المخبرية

- تعداد الدم الكامل: قلة اللمفاويات في الساركوئيد. كثرة الحمضات في فرط الحمضات الرئوية والتفاعلات الدوائية؛ كثرة العدلات في الالتهاب الرئوي بفرط التحسُّس
- Ca2+: قد تكون مرتفعة في الساركوئيد
- نازعة هيدروجين اللاكتات: قد تكون مرتفعة في التهاب الأسناخ الفعّال
- مصل الإنزيم المحول للأنجيوتنسين: مؤشر لانوعيّ لنشاط المرض في الساركوئيد
- معدل تثفل كرات الدم الحمراء والبروتين C التفاعلي : مرتفع بشكل لانوعيّ
- دريئة المناعة الذاتية: قد يشير الببتيد المضاد للسيترولين الحلقي (مضاد لـ CCP) والأجسام المضادة الذاتية الأخرى إلى اضطرابات النسيج الضام

شعاعياً

- انظر الإطار 17.68

وظائف الرئة

- انظر الإطار 17.68

تنظير القصبات

- غسل القصبات والأسناخ: قد يشير تعداد الخلايا التفريقيّ إلى الالتهاب الرئوي المحْدَث بالأدوية والساركوئيد أو كثرة الحمضات الرئوية أو الالتهاب الرئوي بفرط التحسُّس أو الالتهاب الرئوي المتعضيّ مجهول السبب؛ وهو مفيد لاستبعاد العدوى
- خزعة عبر القصبات: مفيدة في الساركوئيد والتمييز بين العدوى والخباثة
- خزعة قصبية: أحيانًا تكون مفيدة في علاج الساركوئيد

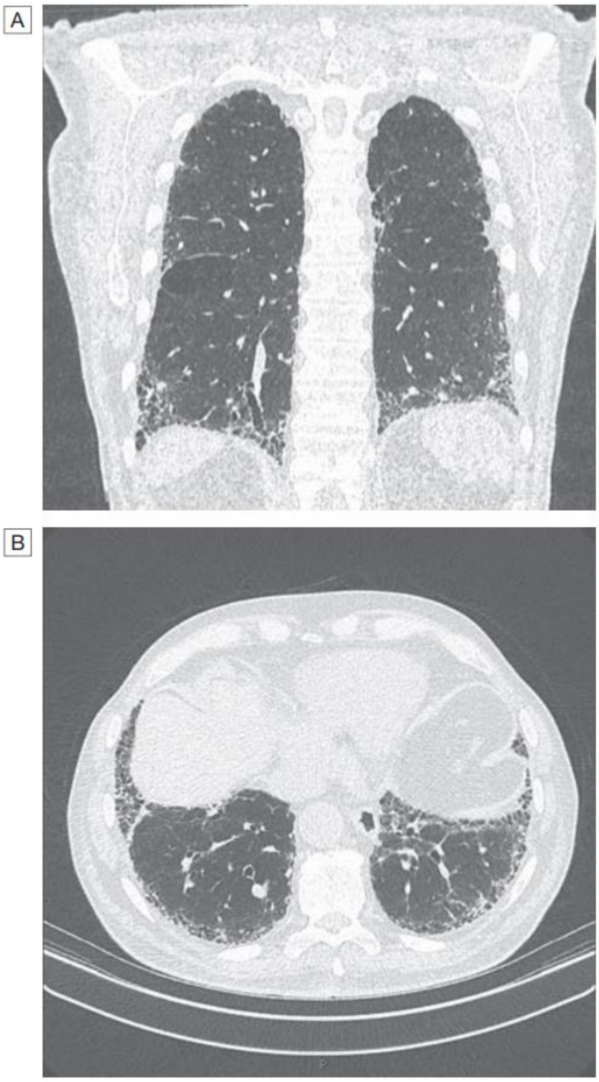
خزعة الرئة بالتنظير الصدري بمساعدة الفيديو (في حالات محددة)

- يسمح بالتصنيف المرضي: قد يشير وجود أجسام الأسبست إلى الإصابة بداء الأسبست؛ السيليكا في أمراض الرئة المُلْيّفة المهنية

فحوص أُخرى

- خزعة الكبد: قد تكون مفيدة في الساركوئيد
- إفراز الكالسيوم البوليّ: قد يفيد في علاج الساركوئيد

UIPهو النمط النسيجي الذي تمت مصادفته في معظم حالات IPF (الشكل 17.57)؛ ومع ذلك، فإنه يوجد أيضًا في داء الأسبست، والالتهاب الرئوي بفرط التحسُّس، وأمراض النسيج الضام والتفاعلات الدوائية. ليس من النادر طلب الجسم المضاد للنوى الموجب بشكل معتدل (ANA) أو الببتيد المضاد السيتروليني الحلقي 2 (ضد _ CCP2) يمكن إعادة إجراء الاختبار المصلي، حيث قد يسبق مرض الرئة ظهور مرض النسيج الضام.

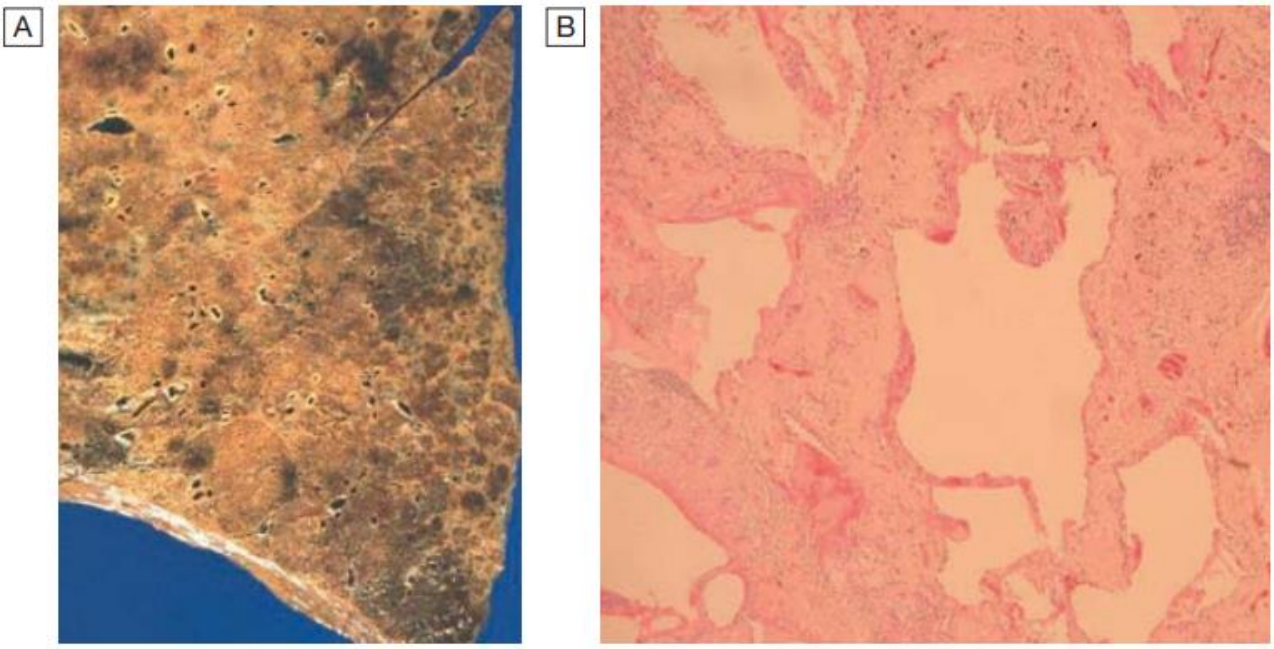


الشكل 17.56 التليف الرئوي مجهول السبب. تُظهر صور التصوير المقطعي المحوسب النموذجية عالية الدقة عامات شبكية ثنائية الجانب، قاعدية ومحيطية في الغالب، مصحوبة بتجمع شبيه بقرص العسل في المراحل اللاحقة. **A** منظر أمامي خلفي. **B** مقطع مستعرِض.

التدبير

خيارات تدبير IPF آخذة في التحسن. إذا كانت السعة الحيوية المتوقعة بين 50٪ و 80٪، فقد يُعرض على المرضى إما بيرفينيدون pirfenidone (عامل مضاد للتليف) أو نينتيدانيب nintedanib (مثبط التيروزين كيناز). وقد ثبت أن هذين العاملين يقللان من معدل التدهور في وظائف الرئة. يجب نصح المرضى الذين يتناولون pirfenidone بتجنب التعرض المباشر لأشعة الشمس واستخدام الملابس الواقية من الضوء، وواقيات الشمس عالية الحماية. قد يكون استعمال النينتيدانيب مصحوباً بالإسهال. لا يحسن أي من العقارين السعال أو ضيق التنفس ويجب إيقاف العلاج إذا انخفضت وظائف الرئة أكثر من 10٪ خلال السنة الأولى من العلاج.

قد تؤدي الأدوية المستخدمة للسيطرة على الارتجاع المعدي المريئي إلى تحسين السعال. يجب إخبار المدخنين الحاليين بالخطر المتزايد للإصابة بسرطان الرئة ونصحهم بالتوقف. يجب التوصية بالتطعيم ضد الأنفلونزا والمكورات الرئوية. يجب تشجيع المرضى على ممارسة الرياضة والمشاركة في إعادة التأهيل الرئوي باستخدام الأكسجين الجوَّال إذا كان ذلك مناسبًا. يجب أخذ الأكسجين المنزلي في الاعتبار للتخفيف من ضيق التنفس في الحالات الشديدة. ينبغي النظر في زرع الرئة عندما يتطلب الأمر. العلاج الأمثل للسورة الحادة غير معروف. العلاج داعم إلى حد كبير. يمكن دمج المضادات الحيوية واسعة الطيف مع الغلوكورتيكوئيدات وأحيانًا كبت المناعة الإضافي ولكن هناك القليل من المعلومات تدعم هذا الأسلوب.



الشكل 17.57 الدراسة التشريحية المرضية للالتهاب الرئوي الخلالي المعتاد UIP.

A يُظهر نسيج الرئة تندبًا تحت الجنبة، وأبرزها أسفل الحافة الخلفية للفص السفلي. هذا التوزُّع للتليُّف هو نموذجي لالتهاب الرئة الخلالي المعتاد. قد يترافق التليُّف مع تغير كيسي بارز يُعرف باسم "الرئة الشبيهة بقرص العسل".

B تُظهر النُّسُجِيَّات التليُّف الخلالي الشديد مع فقدان البنية السنخية الطبيعية وتطور كيسات "قرص العسل".

الإنذار

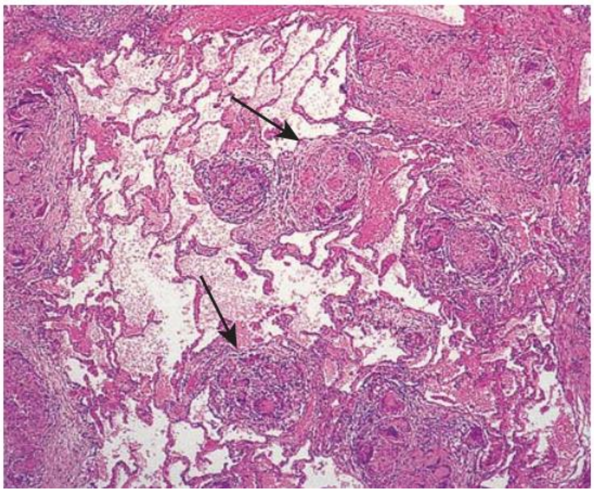
يكون التاريخ الطبيعي متميزاً بالتدهور الثابت عادةً؛ ومع ذلك، فإن بعض المرضى يكونون عرضةً للسورة المترافقة بتدهور حاد في ضيق التنفس، واضطراب تبادل الغازات، وتغييرات جديدة في الرئة كالزجاج المغشَّى أو التصلد على HRCT. في المرض المتقدم، يمكن اكتشاف الزرقة المركزية وقد يطوِّر المرضى ارتفاع ضغط الشريان الرئوي ومظاهر قصور القلب الأيمن. تم تحديد متوسط البقيا لمدة 3 سنوات على نطاق واسع؛ يختلف معدل تقدُّم المرض بشكل كبير من الموت في غضون بضعة أشهر إلى البقيا مع الحد الأدنى من الأعراض لسنوات عديدة. قد يوفر اختبار وظائف الرئة التسلسلي معلومات إنذاريّة مفيدة، والحفاظ النسبي على وظائف الرئة يشير إلى بقيا أطول ولكن ضعفَ نقلِ الغاز بشكل واضح و / أو عدم التشبع عند التمرين ينذرُ بتوقعات سيئة. يشير اكتشاف أعداد كبيرة من بؤر الأرومة الليفية على الخزعة إلى تدهور أسرع.

الالتهاب الرئوي الخلالي اللانوعي Non-specific interstitial pneumonia

تتشابه الصورة السريرية لـ NSIP التليُّفي مع الصورة السريرية ل IPF، على الرغم من أن المرضى يميلون إلى أن يكونوا نساء وأصغر سناً. وبشكل مشابه لـ UIP، قد تظهر الحالة كحالة رئوية معزولة مجهولة السبب، ولكن غالبًا ما يترافق نمط NSIP مع اضطراب النسيج الضام، أو بعض الأدوية، أو الالتهاب الرئوي المزمن بفرط التحسُّس أو عدوى فيروس نقص المناعة البشرية ويجب أخذ الحذر لاستبعاد هذه الاحتمالات. كما هو الحال مع UIP، قد يسبق الحالة الرئوية ظهور اضطراب النسيج الضام. نتائج HRCT ل NSIP أقل نوعية من IPF وقد تكون هناك حاجة إلى إجراء خزعة رئة. إن إنذار NSIP أفضل بشكل ملحوظ من إنذار IPF، خاصةً في الشكل الخلوي للحالة، ومعدل الوفيات لمدة 5 سنوات عادةً أقل من 15٪.

الساركوئيد Sarcoidosis

الساركوئيد هو اضطراب حبيبي متعدد الأجهزة مجهول السبب يتميز بوجود أورام حبيبية غير متجبنة (الشكل 17.58). يتم وصف الحالة بشكل متكرر في المناطق الباردة من شمال أوروبا. يبدو أيضًا أنه أكثر شيوعًا وأكثر شدة في أولئك الذين ينتمون إلى خلفيات هندية غربية أو آسيوية؛ ونادرًا ما يتأثر سكان الأسكيمو والعرب والصينيين.

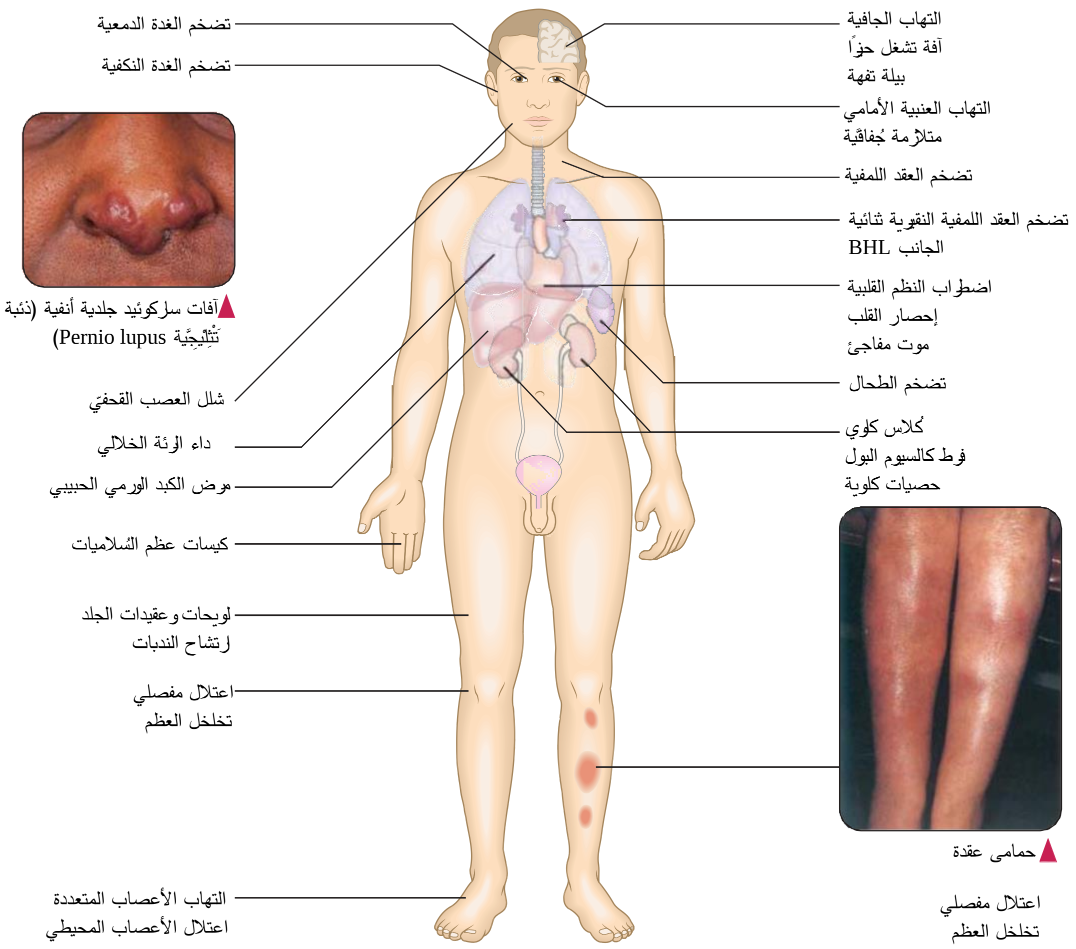


الشكل 17.58 **ساركوئيد الرئة.** النُسجيَّات تظهر الأورام الحبيبية غير المتجبنة (الأسهم).

أدى ميل الساركوئيد إلى الظهور في فصلي الربيع والصيف إلى تكهنات حول دور العوامل المعدية، بما في ذلك المتفطرات والبكتيريا البروبيونية propionibacteria والفيروسات، لكن السبب لا يزال بعيد المنال. يتم دعم الاستعداد الوراثي من خلال التعنقُد العائلي؛ مجموعة من أليلات HLA من الصنف الثاني تمنح الحماية من هذه الحالة أو القابلية للإصابة بها. يحدث الساركوئيد بشكل أقل عند المدخنين. قد يترافق مع عوز مناعي شائع متغيِّر.

التظاهرات السريرية

يعتبر الساركوئيد مع أمراض DPLDs الأخرى، حيث أن أكثر من 90٪ من الحالات تؤثر على الرئتين، ولكنها يمكن أن تشمل أي عضو تقريبًا (**الشكل 17.59 والإطار 17.72**).


التهاب الجافية
آفة تشغل حيزًا
بيلة تفهة
التهاب العنبية الأمامي
متلازمة جُفاقية
تضخم العقد اللمفية
تضخم العقد اللمفية النقيرية ثنائية الجانب BHL
اضطراب النظم القلبية
إحصار القلب
موت مفاجئ
تضخم الطحال
كُلاس كلوي
فرط كالسيوم البول
حصيات كلوية
حمامى عقدة
اعتلال مفصلي
تخلخل العظم
تضخم الغدة الدمعية
تضخم الغدة النكفية
آفات سلركوئيد جلدية أنفية (ذئبة تَثْلِيجِيَّة Pernio lupus)
شلل العصب القحفيّ
داء الرئة الخلالي
مرض الكبد الورمي الحبيبي
كيسات عظم السلاميات
لويحات وعقيدات الجلد
ارتشاح الندبات
اعتلال مفصلي
تخلخل العظم
التهاب الأعصاب المتعددة
اعتلال الأعصاب المحيطي

الشكل 17.59 أشكال الإصابة الجهازية المحتملة في الساركوئيد. أدرجت (الحمامى العقدة): From Savin JA, Hunter JAA, Hepburn NC. Skin signs in clinical medicine. London: Mosby–Wolfe; 1997.

تُلاحَظ متلازمة لوفغرن Löfgren’s syndrome وهي مرض حاد يتميز بوجود حمامى عقدة، واعتلال مفصلي محيطي، والتهاب العنبيَّة، وتضخم العقد اللمفية النقيرية ثنائية الجانب (BHL)، والخمول وأحياناً الحمى - عند النساء الشابات. بدلاً من ذلك، قد يتم اكتشاف BHL في شخص لا تظهر عليه أعراض يخضع لصورة صدر بالأشعة السينية لغايات أخرى. قد يتظاهر المرض الرئوي أيضًا بطريقة أكثر مخاتلة بالسعال، وضيق التنفس الجهدي وارتشاحات التصوير الشعاعي؛ ويكون إصغاء الصدر غير موجِّهٍ بشكل مثير للاستغراب. يحدث التليُّف في حوالي 20٪ من حالات الساركوئيد الرئوي وقد يتسبب في فقدان صامت لوظيفة الرئة.

المرض الجنبي غير شائع وتبقرُّط الأصابع ليس تظاهر. تم الإبلاغ عن اختلاطات مثل توسع القصبات، وورم الرشاشيَّات، واسترواح الصدر، وارتفاع ضغط الدم الرئوي والقلب الرئوي ولكنها نادرة.

الاستقصاءات

تعتبر قلة اللمفاويات من الخصائص المميزة وقد تكون اختبارات وظائف الكبد مضطربة بعض الشيء. قد يُصادف فرط كالسيوم الدم (يعكس زيادة تكوين الكالسيتريول - 1،25- ثنائي هيدروكسي فيتامين د - بواسطة البالعات السنخية)، خاصةً إذا تعرض المريض لأشعة الشمس القوية. يمكن رؤية فرط كالسيوم البول أيضاً وقد يؤدي إلى الإصابة بالكلاس الكلوي. قد يوفر الإنزيم المحول للأنجيوتنسين المصلي (ACE) علامة غير نوعية لنشاط المرض ويمكن أن يساعد في مراقبة السير السريري.

17.72 تظاهرات الساركوئيد

- بدون أعراض: صورة الصدر بالأشعة السينية الروتينة غير طبيعية (حوالي 30٪) أو اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية
- أعراض بنيوية وتنفسية (20–30٪)
- حمامى عقدة وألم مفصلي (20–30٪)
- أعراض عينية (5–10٪)
- ساركوئيد الجلد (بما في ذلك الذئبة التثليجيّة) (5٪)
- تضخم العقد اللمفية السطحيّ (5٪)
- أخرى (1٪)، على سبيل المثال فرط كالسيوم الدم، البيلة التفهة، شلل العصب القحفي، اضطراب النظم القلبية، كُلاس كلوي

17.73 تغيرات صورة الصدر على الأشعة السينية في الساركوئيد

المرحلة الأولى: BHL (متناظر عادةً)؛ العقد المجاورة للرغامى متضخمة غالباً

- بدون أعراض غالباً ولكنها قد تترافق مع حمامى عقدة وألم مفصلي. تَبرأ غالبية الحالات بطريقة عفوية في غضون عام واحد

المرحلة الثانية: BHL وارتشاحات متنيّة

- قد يظهر لدى المرضى ضيق في التنفس أو سعال. تبرأ غالبية الحالات بطريقة عفوية

المرحلة الثالثة: ارتشاحات متنيّة بدون BHL

- من غير المحتمل أن يتم بُرء المرض بطريقة عفوية

المرحلة الرابعة: التليُّف الرئوي

- يمكن أن يسبب التليُّف الرئوي المترقي فشل في التهوية وارتفاع ضغط الدم الرئوي والقلب الرئوي

تضخم العقد اللمفية النقيرية ثنائية الجانب = BHL

يَتم استخدام التصوير الشعاعي للصدر لتحديد مرحلة الساركوئيد (الإطار 17.73). في المرضى الذين يعانون من ارتشاحات رئوية، قد يظهر اختبار وظائف الرئة خللاً تقيُّدياً مصحوبًا بضعف تبادل الغازات. قد تكشف اختبارات الجُهد عن عدم تشبع الأكسجين. قد يُظهر تنظير القصبات مظهر "الحجارة المرصوفة" للغشاء المخاطي، وعادةً ما تُظهر الخزعات القصبية وعبر القصبات أورامًا حبيبية غير متجبنة، كما قد يظهر أيضاً في العينات التي تم الحصول عليها من العقد المنصفية بواسطة EBUS. يحتوي سائل غسيل القصبات والأسناخ عادةً على نسبة خلايا تائية CD4: CD8 متزايدة.

تشمل مظاهر HRCT المميزة عتامات شبكية عقيدية تتبع توزيعًا حول لمفاوي متمركز على حزم القصبات الوعائية والمناطق تحت الجنبة. يمكن لفحص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET الكشف عن مرض خارج الرئة. يكون حدوث الحمامى العقدة مع BHL على صورة الصدر بالأشعة السينية كافياً للتشخيص الصحيح غالباً، دون اللجوء إلى خزعة الأنسجة. وبالمثل، يمكن أيضًا قبول عَرَض نموذجي مع مظاهر HRCT الكلاسيكية. ومع ذلك، في حالات أخرى، يجب تأكيد التشخيص عن طريق الفحص النسيجي للعضو المعني. قد يدعم التشخيص وجود الحساسية (على سبيل المثال لاختبارات السلين الجلدي).

التدبير

المرضى الذين يعانون من مرض حاد وحمامى عقدة يجب أن يتلقوا مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وفي بعض الأحيان، دورة قصيرة من الغلوكوكورتيكوئيدات. يتمتع غالبية المرضى بهدأة عفوية، وبالتالي، إذا لم يكن هناك دليل على تلف الأعضاء، فيمكن إيقاف العلاج بالغلوكوكورتيكوئيد الجهازي لمدة 6 أشهر. ومع ذلك، يجب إعطاء بريدنيزولون (بجرعة ابتدائية 20–40 ملغ /اليوم) على الفور في حالة وجود فرط كالسيوم الدم أو خلل رئوي أو قصور كلوي أوالتهاب العنبية. قد تكون الغلوكوكورتيكوئيدات الموضعية مفيدة في حالات التهاب العنبية الخفيف، وقد تم استخدام الغلوكوكورتيكوئيدات المستنشقة لتقصير مدة استخدام الغلوكوكورتيكوئيدات الجهازية في الساركوئيد المتنيّ اللاعرضي. يجب تحذير المرضى من أن أشعة الشمس القوية قد تسبب فرط كالسيوم الدم وتعرّض وظائف الكلى للخطر. تشمل التظاهرات التي تشير إلى نتائج أقل إيجابية العمر فوق 40 عامًا، والعرق الأفريقي الكاريبي، والأعراض المستمرة لأكثر من 6 أشهر، وإصابة أكثر من ثلاثة أعضاء، والذئبة التثليجيَّة (انظر الشكل 17.59) والمرحلة الثالثة / الرابعة من صورة الصدر بالأشعة السينية.

17.74 الاختلاطات التنفسية لأمراض النسيج الضام

الاضطراب	المسالك الهوائية	المتن (البرانشيم)	الجنبة	الحجاب الحاجز وجدار الصدر
التهاب المفاصل الرثياني	التهاب القصبات، والتهاب القصيبات المُسِدّ، وتوسع القصبات، التهاب المفصل الحلقي الطرجهالي، صرير	تليُّف رئوي، وعقيدات، وتليُّف الفص العلوي، والتهابات	التهاب الجنبة، وانصباب، واسترواح الصدر	ضعف التئام مواقع النزح الوربية
الذئبة الحمامية الجهازية	-	تليُّف رئوي، واحتشاءات وعائية	التهاب الجنبة، انصباب	ضعف حجابي (تقلص الرئتين)
تصلُّب مجموعي	توسع القصبات	تليُّف رئوي، والالتهاب الرئوي الاستنشاقي	-	تحدد صدري جلدي (صدر ملتصق بما تحته)
التهاب الجلد والعضل / التهاب العضلات	سرطان الرئة	تليف رئوي	-	اعتلال عضلي وربي وحجابي
وُرام حبيبي مع التهاب الأوعية	رُعاف، وقشور في الإفرازات الأنفية، تضيُّق تحت المزمار	العقيدات الرئوية التي قد تتكهف	التهاب الجنبة، انصباب	-

في المرضى الذين لديهم مرض شديد، كان الميثوتريكسات methotrexate (10–20 ملغ / أسبوع)، والآزاثيوبرين azathioprine (50–150 ملغ / يوم) ومثبطات عامل نخر الورم النوعي ألفا (TNF-α) فعالة. الكلوروكين Chloroquine، وهيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine والجرعة المنخفضة من الثاليدوماید thalidomide قد تكون مفيدة في الساركوئيد الجلدي مع إصابة رئوية محدودة. يمكن إحالة المرضى المختارين للنظر في زراعة الرئة الواحدة. معدل الوفيات الإجمالي منخفض (1–5٪) وعادةً ما يعكس التورط القلبي أو التليُّف الرئوي.

أمراض الرئة الناجمة عن أمراض التهابية جهازية

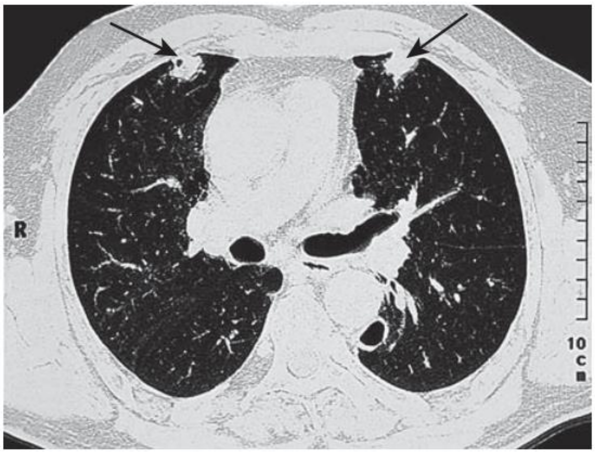
إصابة الجهاز التنفسي في سياق اضطرابات النسيج الضام Respiratory involvement in connective tissue disorders

تعد المضاعفات الرئوية لاضطراب النسيج الضام شائعة، حيث تؤثر على المسالك الهوائية والأسناخ والأوعية الدموية الرئوية وعضلات جدار الصدر والحجاب الحاجز وجدار الصدر ذاته. في بعض الحالات، قد يسبق مرض الرئة ظهور اضطراب النسيج الضام (الإطار 17.74). تشمل الترافقات غير المباشرة بين اضطرابات النسيج الضام ومضاعفات الجهاز التنفسي تلك الناتجة عن مرض في أعضاء أخرى، على سبيل المثال قلة الصفيحات تسبب نفث الدم؛ التأثيرات السامة الرئوية للأدوية المستخدمة في علاج اضطراب النسيج الضام (مثل الذهب والميثوتريكسات)؛ والعدوى الثانوية بسبب المرض نفسه، وعلاجات قلة العدلات أو الأدوية المثبطة للمناعة.

الداء الرثياني Rheumatoid disease

تعتبر المشاركة الرئوية في الداء الرثياني مهمة، حيث تمثل حوالي 10–20٪ من الوفيات المترافقة مع هذه الحالة. تحدث غالبية الحالات في غضون 5 سنوات من التشخيص الروماتيزمي ولكن المظاهر الرئوية قد تسبق إصابة المفصل بنسبة 10–20٪. التليُّف الرئوي هو أكثر المظاهر الرئوية شيوعًا. تم وصف جميع أشكال المرض الخلالي ولكن ربما يكون NSIP هو الأكثر شيوعًا. يُلاحظ أحيانًا نوع نادر من تليُّف الفص العلوي الموضعي والتكهُّف. الانصباب الجنبي شائع، خاصةً عند الرجال المصابين بمرض إيجابي المصل. تكون الانصبابات صغيرة وأحادية الجانب عادةً، ولكنها يمكن أن تكون كبيرة وثنائية. معظمها تَبرأ عفوياً. يُظهر الاختبار

البيوكيميائي (الكيميائي الحيوي) نضحة مع انخفاض ملحوظ في مستويات الغلوكوز وزيادة نازعة هيدروجين اللاكتات (LDH). قد تستجيب الانصبابات التي تفشل في أن تَبرأ عفوياً، لدورة قصيرة من البريدنيزولون الفموي (30–40 ملغ يوميًا) ولكن بعضها يصبح مزمنًا. تكون العقيدات الرئوية الروماتيزمية عديمة الأعراض عادةً ويتم اكتشافها بالصدفة أثناء التصوير. وغالبًا ما تكون متعددة وتحت الجنبة (الشكل 17.60). يمكن أن تحاكي العقيدات الفردية سرطان الرئة الأولي؛ وعندما تكون متعددة، فإن التشاخيص التفريقية تشمل الداء النقيليّ الرئويّ.



الشكل 17.60 العقيدات الروماتيزمية (النخرية). يُظهر التصوير المقطعي المحوسب الصدري لأسفل مستوى الجؤجؤ الرئيسي مباشرةً، المظهر النموذجي للعقيدات الجنبية المحيطية (أسهم). تُظهر العُقيدة الموجودة في الفص السفلي الأيسر تكهُّفاً مميزًا.

يزيد التكهُّف من احتمالية الإصابة بالسل ويؤدي إلى استرواح الصدر. يُعرف الجمع بين العقيدات الروماتيزمية والسُحار (تغبُّر الرئة) بمتلازمة كابلان Caplan’s syndrome. يعد التهاب القصبات وتوسع القصبات أكثر شيوعًا في مرضى الداء الرثياني. في حالات نادرة، قد تتطور الحالة المميتة المحتملة والتي تسمى بالتهاب القصيبات المُسِدّ. تكون عدوى الجهاز التنفسي السفلي البكتيرية متكررة. قد تكون العلاجات المقدمة لالتهاب المفاصل الرثياني ذات صلة أيضًا: يؤهب العلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات السكرية إلى الإصابة بالعدوى، وقد تتسبب الميثوتريكسات methotrexate في حدوث تليُّف رئوي، وقد ترافق العلاج بمضادات العامل المنخر للورم بإعادة تنشيط مرض السل.

الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus

تعد الإصابة الجنبية الرئوية أكثر شيوعًا في مرض الذئبة أكثر من أي اضطراب آخر في النسيج الضام وقد تكون مشكلة تُحضر المريض، وقد تُنسب أحيانًا بشكل غير صحيح إلى العدوى أو الانصمام الرئوي. يعاني ما يصل إلى ثلثي المرضى من نوبات متكررة من التهاب الجنبة، مع أو بدون انصبابات. قد تكون الانصبابات ثنائية ويمكن أن تشمل التامور أيضًا. أخطر مظاهر الذئبة هو التهاب الأسناخ الحاد الذي قد يترافق مع نزيف سنخي منتشر. هذه الحالة مهددة للحياة وتتطلب إما تثبيط المناعة الفوري باستخدام الغلوكوكورتيكوئيدات أو زيادة العلاج المثبط للمناعة، إذا كان قد تم البدء به مسبقاً. التليُّف الرئوي هو مظهر غير شائع نسبيًا لمرض الذئبة الحمامية الجهازية (SLE). يصاب بعض مرضى SLE بضيق التنفس الجهدي وضيق التنفس الاضطجاعي ولكن دون ظهور علامات واضحة للتليُّف الرئوي. يكشف تصوير الصدر بالأشعة السينية عن ارتفاع الحجاب الحاجز ويظهر اختبار وظائف الرئة انخفاضًا في أحجم الرئة. وُصفت هذه الحالة "بانكماش الرئتين" ونُسبت إلى الاعتلال العضلي الحجابيّ. مرضى SLE الذين لديهم أجسام مضادة لمضادات الفوسفوليبد معرضون بشكل متزايد لخطر الإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي والرئوي ويتطلب منع تخثر الدم لديهم مدى الحياة.

التصلُّب الجهازي Systemic sclerosis

يصاب معظم مرضى التصلب الجهازي في النهاية بتليف رئوي منتشر؛ عند تشريح الجثة، فإن أكثر من 90٪ لديهم دليل على الإصابة بتليُّف الرئتين. يكون هذا المرض بطيء التَّنامي في بعض المرضى، ولكن عندما يترقى، كما هو الحال في IPF يكون متوسط البقيا حوالي 4 سنوات. التليُّف الرئوي نادر الحدوث في النوع CREST من التصلب الجهازي المترقي ولكن قد يحدثُ فيه ارتفاع ضغط الدم الرئوي المنعزل. تشمل المضاعفات الرئوية الأخرى الالتهاب الرئوي الاستنشاقي المتكرر الثانوي لمرض مريئي. نادرًا ما يكون التصلب الجلدي لجدار الصدر واسع الامتداد ومتندباً بحيث

يحد من حركة جدار الصدر – ما يسمى "الصدر الملتصق بما تحته".

فرط الحمضات الرئوية والتهاب الأوعية الدموية Pulmonary eosinophilia and vasculitides

يُشير فرط الحمضات الرئوية إلى ترافق الشذوذات الشعاعية (الرئوية) عادة مع فرط حمضات الدم المحيطي. يشمل المصطلح مجموعة من الاضطرابات ذات المسببات المرضية المختلفة (الإطار 17.75). وتكون الحمضات هي الخلية السائدة التي يتم استخلاصها من البلغم أو BAL ومن المحتمل أن تكون منتجات الحمضات هي الوسيط الرئيسي لضرر الأنسجة.

الالتهاب الرئوي اليوزيني الحاد Acute eosinophilic pneumonia

الالتهاب الرئوي اليوزيني الحاد هو مرض حموي حاد (لمدة تقل عن 5 أيام)، ويتميز بارتشاحات رئوية منتشرة وفشل تنفسي بنقص التأكسج. عادةً ما تكون الإمراضيات هي الضرر السنخي المنتشر. يتم تأكيد التشخيص بواسطة BAL والذي يُظهر بشكل مميز نسبة > 25٪ من الحمضات. وهذه الحالة مجهولة السبب عادةً ولكن يجب الأخذ بعين الاعتبار التفاعلات الدوائية. تؤدي الغلوكوكورتيكوئيدات دائمًا إلى بُرء فوري وتام.

الالتهاب الرئوي اليوزيني المزمن Chronic eosinophilic pneumonia

يظهر الالتهاب الرئوي اليوزيني المزمن بطريقة مخاتلة عادةً مع الشعور بالتوعُّك والحمى وفقدان الوزن وضيق التنفس والسعال غير المُنتِج. وهو أكثر شيوعًا عند الإناث في منتصف العمر. تم تشبيه المظهر الكلاسيكي في صورة الصدر بالأشعة السينية بالصورة السلبية للوذمة الرئوية مع التظليل المتنِيّ ثنائي الجانب والمحيطي وغالباً في الفص العلوي. يكون عدد الحمضات في الدم المحيطي مرتفعًا جدًا دائماً، كما أن معدل تثُّل كريات الدم الحمراء ESR وإجمالي IgE في المصل مرتفعان. يكشف BAL عن نسبة عالية من الحمضات في سائل الغسيل.

17.75 كثرة اليوزينيات الرئوية

خارجي المنشأ (معروف السبب)

- الديدان الطفيلية: على سبيل المثال الأسكاريس Ascaris، والسهميَّة Toxocara، والفيلاريَّة Filaria
- الأدوية: نتروفورانتوين، حمض بارا أمينوساليسيليك (PAS)، سلفاسالازين، إيميبرامين، كلوربروباميد، فينيل بوتازون
- الفطريات: على سبيل المثال الرشاشيَّة الدخناء المسبب لداء الرشاشيات القصبي الرئوي التحسُّسي.

داخلي المنشأ (غير معروف السبب)

- الالتهاب الرئوي اليوزيني مجهول السبب
- الورم الحبيبي اليوزيني المصحوب بالتهاب الأوعية (متلازمة شيرغ_ستراوس سابقًا)، يتم تشخيصه على أساس أربعة أو أكثر من السمات التالية:
    - ربو
    - كثرة اليوزينيات في الدم المحيطي> 1.5×10^9 / لتر (أو> 10٪ من إجمالي عدد خلايا الدم البيضاء)
    - اعتلال العصب الأحادي واعتلال الأعصاب المتعدد
    - ارتشاحات رئوية
    - مرض الجيوب الأنفية
    - التهاب الأوعية الدموية اليوزيني على الخزعة المأخوذة من الموقع المصاب
- متلازمة فرط اليوزينيَّات Hypereosinophilic syndrome
- التهاب الشرايين العقديّ (نادر)

تكون الاستجابة للبريدنيزولون (20–40 ملغ يومياً) دراماتيكية عادةً. يمكن سحب البريدنيزولون بعد بضعة أسابيع دون نُكْس عادةً، لكن العلاج طويل الأمد بجرعة منخفضة ضروري أحيانًا.

كثرة اليوزينيات الرئوية المداريّة Tropical pulmonary eosinophilia

تحدث كثرة اليوزينيات الرئوية المداريّة كنتيجة لعدوى الفيلاريّة المنقولة عن طريق البعوض والمسبب هو الفُخريَّة البنكروفتية Wuchereria bancrofti أو البروجيَّة المَلاوِيَّة. تترافق الحالة مع الحمى وفقدان الوزن وضيق التنفس وأعراض تشبه أعراض الربو. يتم ملاحظة كثرة اليوزينيات في الدم المحيطي، وكذلك ارتفاع إجمالي IgE. لوحظ ارتفاع عيار الأجسام المضادة للفيلاريا. يمكن تأكيد التشخيص من خلال الاستجابة للعلاج بداي إيثيل كاربامازين diethylcarbamazine (6 ملغ / كغ / يوم لمدة 3 أسابيع).

يجب التمييز بين كثرة اليوزينيات الرئوية المدارية والعدوى بـالأسطوانيَّات البرازية Strongyloides stercoralis حيث أنه في داء الأسطوانيَّات، قد تسبب الغلوكوكورتيكوئيدات متلازمة فرط العدوى hyperinfection syndrome التي تهدد الحياة. تمت مناقشة داء الصَّفر ("داء هجرة اليرقات") وغيره من أنواع الإصابة بالديدان الشِّصِيَّة في **الفصل 11**.

الورم الحبيبيّ مع التهاب الأوعية Granulomatosis with polyangiitis

الورم الحبيبيّ مع التهاب الأوعية (كان يُشار إليه سابقًا باسم الورم الحبيبي لواغنر) هو حالة وعائية وحبيبية نادرة. تشارك الرئة بشكل شائع في الأشكال الجهازية من المرض ولكن قد يحدث أيضًا شكل رئوي محدود. تشمل الأعراض التنفسية السعال ونفث الدم وألم الصدر. تشمل مظاهر الجهاز التنفسي العلوي المصاحبة إفرازات أنفية وقشور والتهاب الأذن الوسطى. الحمى وفقدان الوزن وفقر الدم شائعة. تشمل المظاهر الشعاعية عقيدات متعددة وتكهُّفات قد تشبه سرطانة أولية أو نقيلية أو خراجًا رئويًا. توضح الخزعة النسيجية النمط المميز للأورام الحبيبية الناخرة والتهاب الأوعية الدموية الناخر. تشمل المضاعفات التنفسية الأخرى تضيق رغامي تحت المزمار وتشوه الأنف السرجيّ. تشمل التشخيصات التفريقية العدوى المتفطرية والفطرية وأشكال أخرى من التهاب الأوعية الدموية الرئوية، بما في ذلك التهاب الشرايين العقديّ (احتشاء رئوي)، والتهاب الأوعية المجهري، والورم الحبيبي اليوزيني مع التهاب الأوعية (متلازمة شيرغ ستراوس سابقًا): كثرة اليوزينيات الملحوظة في الأنسجة والمترافقة مع الربو، والساركوئيد الناخر، والورم الحبيبي القصبي والورم الحبيبي اللمفاوي.

مرض غود باستشار Goodpasture's disease

يصف هذا المرض ترافق النزف الرئوي مع التهاب كبيبات الكلى، حيث ترتبط الأجسام المضادة IgG بالأغشية القاعدية الكبيبية أو السنخية. يسبق المرض الرئوي إصابة الكلى عادةً ويتضمن ارتشاحات شعاعية ونقص الأكسجة مع أو بدون نفث الدم. يحدث بشكل أكثر شيوعًا عند الرجال وبشكل حصري تقريبًا عند المدخنين.

أمراض الرئة بسبب التشعيع والأدوية Lung diseases due to irradiation and drugs

المعالجة الإشعاعية Radiotherapy

إن استهداف العلاج الإشعاعي لبعض الأورام يكون مصحوبًا حتماً بتشعيع أنسجة الرئة الطبيعية. على الرغم من إعطائها بجرعات مقسمة، إلا أن التأثيرات تكون تراكمية. يظهر الالتهاب الرئوي الشعاعي الحاد في غضون 6–12 أسبوعًا عادةً ويظهر مترافقاً بسعال وضيق في التنفس. قد يبرأ هذا بطريقة عفوية ولكنه يستجيب للعلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات. قد يظهر التليُّف الخلالي المزمن بعد عدة أشهر بأعراض ضيق التنفس الجهدي والسعال. تكون التغييرات مرتبطة بالمنطقة المشععة غالباً ولكنها قد تكون ثنائية. لا يستجيب التليُّف المُثبت بعد التشعيع للعلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات عادةً. تتفاقم التأثيرات الرئوية للإشعاع من خلال العلاج بالأدوية السامة للخلايا، وتصف ظاهرة "استذكار الالتهاب الرئوي" ظهور الإصابة الإشعاعية في منطقة مشععة مسبقاً عندما يتبع العلاج الكيميائي العلاج الإشعاعي. إذا نجا المريض، فهناك مخاطر طويلة الأمد للإصابة بسرطان الرئة.

الأدوية Drugs

قد تسبب الأدوية مجموعة متنوعة من الحالات الرئوية (**الإطار 17.76**). قد يحدث التليُّف الرئوي كاستجابة لمجموعة متنوعة من الأدوية ولكنه يظهر بشكل متكرر مع بليوميسين bleomycin وميثوتريكسات methotrexate وأميودارون amiodarone ونتروفورانتوين nitrofurantoin. يمكن أن تحدث التفاعلات الرئوية اليوزينية بسبب الأدوية أيضاً. قد تكون الإمراضيات في حدوث تفاعل مناعي مشابه لما يحدث في الالتهاب الرئوي بفرط التحسُّس، والذي يجذب بشكل خاص أعدادًا كبيرة من الحمضات إلى داخل الرئتين. يوصف هذا النوع من التفاعل جيدًا بأنه تفاعل نادر لمجموعة متنوعة من العوامل المضادة للأورام (مثل البليوميسين) والمضادات الحيوية (مثل السلفوناميدات sulphonamides) والسلفاسالازين sulfasalazine ومضادات الاختلاج فينتوئين phenytoin وكاربامازيبين carbamazepine. يصاب المرضى عادةً بضيق في التنفس وسعال وحمى. تظهر صورة الصدر

بالأشعة السينية ظلاً لَطخيّ. يتم بُرْء معظم الحالات تمامًا عند سحب الدواء، ولكن إذا كان التفاعل شديدًا، يمكن الحصول على بُرْء سريع باستخدام الغلوكوكورتيكوئيدات. قد تسبب الأدوية أيضًا أمراضًا رئوية أخرى، مثل الربو والنزف الرئوي والانصباب الجنبي ونادرًا تثخُّن الجنب.

17.76 أمراض الجهاز التنفسي التي تُحدثها الأدوية

الوذمة الرئوية غير قلبية المنشأ (ARDS)

- هيدروكلوروثيازيد Hydrochlorothiazide
- حالّات الخثرة (ستربتوكيناز streptokinase)
- ناهضات مستقبلات بيتا الأدرينالية عن طريق الوريد (على سبيل المثال للمخاض المبكر)
- الأسبرين والمواد الأفيونية (في الجرعة الزائدة)

التهاب الأسناخ غير اليوزيني

- الأميودارون، flecainide، الذهب، النيتروفورانتوين، عوامل سامة للخلايا – وخاصة بليوميسين، بوسلفان، الميتوميسين C، الميثوتريكسيت، السلفاسالازين

كثرة اليوزينيات الرئوية

- مضادات الميكروبات (نتروفورانتوين nitrofurantoin، بنسلين، تتراسيكلين، سلفوناميدات، حمض نالديكسيك)
- الأدوية المستخدمة في أمراض المفاصل (الذهب، والأسبرين، والبنسيلامين، والنابروكسين)
- الأدوية السامة للخلايا (بليوميسين، ميثوتريكسات، بروكاربازين)
- الأدوية النفسية (كلوربرومازين، دوسوليبين، إيميبرامين)
- مضادات الاختلاج (كاربامازيبين، فينيتوئين)
- أُخرى (سلفاسالازين، نادولول)

المرض الجنبي

- بروموكريبتين، أميودارون، ميثوتريكسات، ميثيسرجيد methysergide
- تحريض الذئبة الحمامية الجهازية – الفينيتوين ، الهيدرالازين ، أيزونيازيد

الربو

- الآليات الدوائية (حاصرات بيتا، ناهضات كولينية، الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)
- تفاعلات ذاتية التحسُّس (تاموكسيفين، ديبيريدامول)

(متلازمة الضائقة التنفسية الحادة = ARDS؛ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية = NSAIDs)

قد تظهر متلازمة شبيهة بمتلازمة الضائقة التنفسية الحادة ARDS للوذمة الرئوية الحادة غير قلبية المنشأ مع بداية دراماتيكية من ضيق التنفس ونقص تأكسج الدم الحاد وعلامات الوذمة السنخية على صورة الصدر بالأشعة السينية

17.77 الداء الرئوي الخلالي في الشيخوخة

- **التليُّف الرئوي مجهول السبب:** أكثر أمراض الرئة الخلالية شيوعًا، مع إنذار سيّء.
- **الالتهاب الرئوي الاستنشاقي المزمن:** يجب دائمًا أخذها بعين الاعتبار عند المرضى المسنين الذين يظهر لديهم ظلال قاعدية ثنائية الجانب على صورة الصدر بالأشعة السينية.
- **الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية (الورم الحبيبي لويغنر):** حالة نادرة ولكنها أكثر شيوعًا في الشيخوخة. تكون إصابة الكلى التظاهر الأكثر شيوعًا وتكون مشاكل الجهاز التنفسي العلوي أقل.
- **داء الأسبست:** قد تظهر الأعراض في الشيخوخة فقط بسبب طول الفترة الكامنة بين التعرض والمرض.
- **مرض الرئة الخلالي المُحدَث بالأدوية:** أكثر شيوعًا، ربما بسبب زيادة فرصة التعرض لأدوية متعددة.
- **مرض خلالي نادر:** نادراً ما يوجد الساركوئيد والهيموسيدروسيز الرئوي مجهول السبب والداء البروتيني السنخي والالتهاب الرئوي اليوزيني.
- **زيادة ضيق التنفس:** قد يؤدي ضعف العضلات المتزامن مع تشوه جدار الصدر (مثل الحُداب الصدري) وفقدان التكيُّف إلى تفاقم ضيق التنفس المترافق مع مرض الرئة الخلالي.
- **خزعة الرئة الجراحية:** غير مناسبة في الضعف الشديد غالباً. لذلك يعتمد التشخيص في كثير من الأحيان على الفحوص السريرية ونتائج التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة وحدها.

تم الإبلاغ عن هذه المتلازمة بشكل متكرر في حالات الجرعة الزائدة من الأفيون لدى مدمني المخدرات وأيضًا بعد جرعة زائدة من الساليسيلات، وهناك تقارير متكررة عن حدوثها بعد الجرعات العلاجية من الأدوية، بما في ذلك هيدروكلوروثيازيدات وبعض العوامل السامة للخلايا.

17.78 أمراض الرئة الخلالية النادرة

المرض	التظاهر	صورة الصدر بالأشعة السينية	السير
الهيموسيدروسيز الرئوي مجهول السبب	نفث دم، وضيق تنفس، وفقر الدم	ارتشاحات ثنائية الجانب، محيطة بالنقير غالبًا تليُّف رئوي منتشر	يترقى بسرعة عند الأطفال تقدُّم بطيء أو هدأة عند البالغين الموت من التضخم الرئوي نزف أو قلب رئوي وقصور تنفسي
الداء البروتيني السنخي	ضيق تنفس وسعال وأحياناً حمى وألم في الصدر ونفث دم	تظليل ثنائي الجانب منتشر، يكون أكثر وضوحًا في المناطق النقيريّة غالباً صورة القصبات الهوائية الظليلة	هدأة عفوية في ثلث الحالات قد يكون العلاج بالعامل المنبه لمستعمرات البلاعم المحببة (GM-CSF) أو غسل كامل الرئة فعالاً
كثرة المُنسِجات لخلايا لانغرهانز (كثرة المُنسِجات X)	ضيق تنفس وسعال واسترواح الصدر	تظليل خلالي منتشر يترقى إلى رئة شبيهة بعش النحل	السير غير متوقع ولكنها قد تترقى إلى قصور تنفسي قد يتبع الإقلاع عن التدخين تحسن ملحوظ استجابة ضعيفة للعلاج المثبط للمناعة
الورم الليفي العصبي	ضيق تنفس وسعال لدى مريض يعاني من إصابة أعضاء متعددة بأورام ليفية عصبية، بما في ذلك الجلد	تظليل شبكي عقدي ثنائي الجانب للتليُّف الخلالي المنتشر	تقدُّم بطيء للوفاة من القصور التنفسي استجابة ضعيفة للعلاج بالغلوكوكورتيكوئيدات
التحصي المكروي السنخي	قد يكون ضيق التنفس والسعال بدون أعراض	يكون التظليل صغير العقيدات المتكلّس المنتشر أكثر وضوحًا في المناطق السفلية	ترقي ببطء إلى القلب الرئوي والقصور التنفسي قد يستقر لدى البعض
الورم الوعائي العضلي اللمفي	نفث دم، وضيق تنفس، واسترواح الصدر وانصباب كيلوسي لدى الإناث	تظليل ثنائي الجانب منتشر يُظهر التصوير المقطعي المحوسب كيسات رقيقة الجدران مميزة بجدران محددة جيدًا في جميع أنحاء الرئتين	يترقى إلى الموت في غضون 10 سنوات الاجتثاث بالإستروجين والعلاج بالبروجسترون المشكوك في قيمته ضع في الاعتبار زراعة الرئة
التصلُّب الحدبي الرئوي	تشبه إلى حد كبير الورم العضلي الوعائي اللمفي، إلا أنها تحدث أحيانًا عند الرجال		

أمراض الرئة الخلالية النادرة Rare interstitial lung diseases

انظر **الإطار 17.78**.

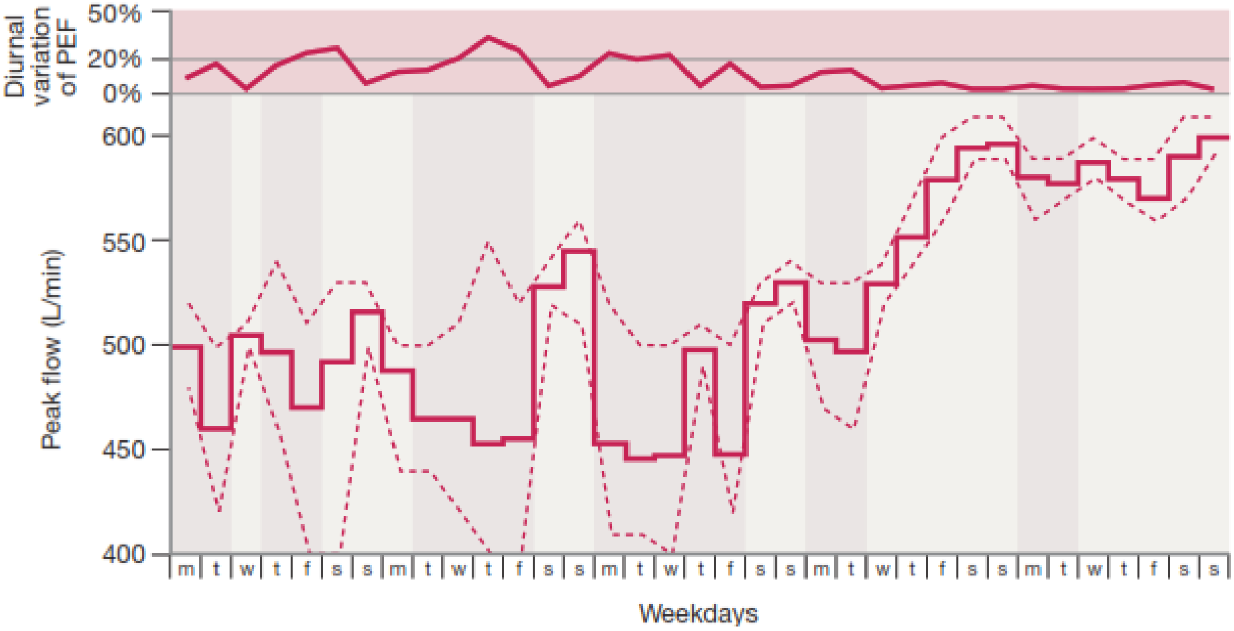
أمراض الرئة المهنية والبيئية

يعد دور المهنة والتعرض البيئي في أمراض الرئة مجالًا مهمًا بشكل خاص في طب الجهاز التنفسي. مرض الرئة المهني شائع، بالإضافة إلى تحديات تشخيصه وتدبيره، يتضمن مناقشات حول مكان العمل غالباً، و محاكمة في بعض الظروف. تشجع العديد من الدول تسجيل حالات أمراض الرئة المهنية.

أمراض المسلك الهوائي المهنيّة Occupational airway disease

الربو المهني Occupational asthma

يجب أخذ الربو المهني بعين الاعتبار لدى أي فرد في سن العمل يطوّر إصابة حديثة بالربو خاصةً إذا أبلغ الفرد عن تحسن في أعراض الربو خلال فترات الابتعاد عن العمل، على سبيل المثال، في عطلات نهاية الأسبوع والإجازات. يبدو أن العاملين في مهن معينة معرضون لخطر كبير بشكل خاص والحالة أكثر شيوعًا بين المدخنين والأفراد التأتبيين. اعتمادًا على شدة التعرض، تظهر أعراض الربو عادةً خلال السنوات القليلة الأولى من العمل ولكن تسبقها بشكل تقليدي فترة كامنة. تسبق أعراض التهاب الأنف والملتحمة تطور الربو غالباً.



الشكل 17.61. **قراءات الجريان الذروي في حالة الربو المهني**. في هذا المثال أظهر فردٌ مشتبه بإصابته بالربو المهني انخفاض مستويات البيك فلو بشكل تسلسلي وذلك خلال العمل وبعيداً عنه، تم أخذ القيم العليا والمتوسطة والصغرى يومياً. المناطق المظللة تمثل أيام العمل، الفرق النهاري في القيم مُبيّن في الأعلى. إن فترة الابتعاد عن العمل يتبعها تحسن ملحوظ في قراءات البيك فلو وانخفاض الفرق بين القيم أثناء اليوم.

17.79 الربو المهني

أكثر العوامل المسببة شيوعاً

- الايزوسيانات
- طحين وغبار الحبوب
- مواد الكولوفوني والفلوكس
- اللاتكس
- الحيوانات
- الألدهيدات
- غبار الخشب

أكثر العمال الذين أجروا مخططات الربو المهني

- الدهّانون
- الخبازون وصانعو الحلويات
- الممرِّضون
- العاملون بالكيماويات

عندما يحدث الربو المهني عقب التعرض لبروتينات عالية الوزن الجزيئي، فيمكن إثبات التحسس عن طريق اختبار الجلد أو قياس IgE المحدِّد للعامل المعني، ولتأكيد تشخيص الربو المهني يُطلب إجراء اختبار وظائف الرئة. يتضمن ذلك عادةً إجراء اختبار PEF أثناء العمل أربع مرات يومياً على الأقل لمدة لا تقل عن 3 أسابيع، وإجراؤه بعيداً عن العمل إذا كان ذلك ممكناً (الشكل 17.61). يُطلب في ظروفٍ معينة إجراء اختبارات محددة لتأكيد التشخيص. يُفضَّل إبعاد المصاب عن العامل المسبب، ولكن عندما لا يمكن ذلك؛ فإن مراعاة معدات الحماية الشخصية ونظافة مكان العمل قد تسمح للمصاب بالاحتفاظ بوظيفته. والمتابعة المتخصصة في مثل هذه الحالات هي أمرٌ مستحسن للغاية، يُعرف الإنذار الجيد للحالة من خلال تاريخ قصير للأعراض ووظيفة رئة طبيعية عند التشخيص. وعندما لا يُفيد تقليل أو تجنب التعرّض في التحسّن، فإن تدبير المريض يصبح مماثلاً للتدبير الخاص بأي مريض مصاب بالربو.

متلازمة ضعف وظيفة الطرق التنفسية الارتكاسية
Reactive airways dysfunction syndrome

متلازمة ضعف وظيفة الطرق التنفسية الارتكاسية أو الربو الحاد الناجم عن التهيج يشير إلى تطور متلازمة شبيهة بالربو بعد استنشاق عامل مهيّج لمجرى الهواء: وهو عادة تعرضٌ وحيدٌ ومحدد لغاز أو دخان أو بخار بتراكيز مرتفعة. تظهر الفحوص الرئوية الوظيفية انسداداً في مجرى الهواء وفرط تفاعلية، وتدبير الحالة مشابه للتدبير الخاص بمرضى الربو.

غالباً ما تستمر الحالة بمجرد تطورها، ولكن من الشائع حدوث تحسّن في الأعراض على مدار سنوات.

الداء الرئوي الساد المزمن Chronic obstructive pulmonary disease (COPD)

بينما يبقى تدخين التبغ أهم سبب لـ COPD يمكن الوقاية منه، إلا أن هنالك اعتراف متزايد بوجود جسيمات وغازات ضارة أخرى يمكن أن تسبب الحالة أو تؤدي إلى تفاقمها. تمت ملاحظة إصابة العمال المعرضين لغبار الفحم والسيليكا البلورية والكادميوم بالـ COPD المهني. في مناطق عديدة من الدول النامية؛ يساهم تلوث الهواء الداخلي الناجم عن حرق وقود الكتلة الحيوية المستخدم في الطهي في الأماكن الضيقة في تطور مرض COPD.

السُّحار القُطني Byssinosis

السُّحار القُطني يحدث لدى العاملين في القطن ومطاحن الكتان المعرّضين لبقايا القطن (الأوراق المجففة وحطام النبات). غالباً ما يتطور المرض خلال 20–30 سنة من التعرّض للقطن، ولكنه قد يحدث أيضاً بشكلٍ حاد.

تتضمن الأعراض النموذجية: ضيق في الصدر أو ضيق في التنفس مصحوب بانخفاض في وظائف الرئة، وتكون هذه الأعراض أكثر شدة بشكل أساسي في اليوم الأول من أسبوع العمل ("حمى يوم الاثنين") أو عند العودة للعمل بعد فترة من الابتعاد عنه، وتتحسن الأعراض خلال أيام الأسبوع ويصبح الانخفاض في وظائف الرئة أقل خطورة. يؤدي التعرّض المستمر إلى ظهور أعراض مستمرة وتدهور تدريجي في FEV1، مشابه لما يُشاهد في سياق COPD.

السّحار (تغبّر الرئة) Pneumoconiosis

يمكن تعريفه على أنه تغير دائم في بنية الرئة بسبب استنشاق غبار المعادن وتفاعلات النسيج الرئوي لوجود هذا الغبار، باستثناء التهاب الشعب الهوائية والنفاخ الرئوي (إطار 17.80). ليست كل أنواع الغبار مُمرِضة، فمثلاً السيليكا مولّد للتليف في حين أن الحديد (الحُداد أو السحار الحديدي) والقصدير (سُحار قصديري) والباريوم (سُحار باريتي) خاملة تقريباً. يسبب البيريليوم مرضاً حُبيبياً خلالياً يشبه الساركوئيد. في عدة أنماط من السُحار، يلزم التعرض للغبار لفترة طويلة قبل ظهور التغيرات الشعاعية والتي قد تسبق الأعراض السريرية.

تشمل أهم أنواع السُّحار: سُحار العاملين بالفحم والسُحار السيليسي وداء الأسبستوز.

سُحار عاملي الفحم Coal worker’s pneumoconiosis

يحدث سحار عاملي الفحم (CWP) بعد التعرّض المطوّل لغبار الفحم. حيث تتجمع البلاعم السنخية المحملة بالغبار لتشكل لطاخات في مركز الفصيص الرئوي الثانوي أو بالقرب منه، ويلي ذلك حدوث تفاعل تليفي مؤدياً إلى ظهور آفات تليفية متفرقة ومتناثرة. يعتمد التصنيف على حجم ومدى العقيدية بالتصوير الشعاعي. يشير مصطلح سحار عاملي الفحم البسيط Simple coal worker’s pneumoconiosis (SCWP) إلى ظهور عقيدات صغيرة بالتصوير الشعاعي لدى فرد غير عَرَضي، كما أنه لا يُضعف وظائف الرئة وبمجرد إيقاف التعرض فإنه من النادر أن يحدث تطور للمرض. ويشير مصطلح التليف الهائل المترقي Progressive massive fibrosis (PMF) إلى تشكل كتل متجمعة (في الفص الرئوي العلوي بشكل رئيسي) والتي قد تتجوف، عادةً ما يترافق تطور المرض بالسعال والبلغم الذي قد يكون أسود اللون (melanoptysis) وضيق التنفس. قد تختلط وتشتبه موجودات صورة الصدر الشعاعية مع سرطان الرئة والسل والورم الحُبيبي مع التهاب الأوعية. قد يتطور PMF حتى بعد توقف التعرض لغبار الفحم، وقد يؤدي في الحالات الشديدة إلى قصور تنفسي وقصور بطين أيمن.

تصف متلازمة كابلان Caplan’s syndrome التواجد المشترك لكلٍ من التهاب المفاصل الروماتوئيدي والعقيدات الليفية المستديرة التي يبلغ قطرها 0.5–5 سم. وهما يُظهران سماتٍ مرضية مشابهة لتلك الملاحظة في العقيدات الروماتوئيدية، بما في ذلك النخر المركزي والخلايا الناسجة السياجية والحافة المحيطية للخلايا اللمفاوية والخلايا البلازمية، قد تحدث هذه المتلازمة أيضاً في أنماط أخرى من السحار.

17.80 الأمراض الرئوية المُسَببة بالتعرض للغبار اللاعضوي

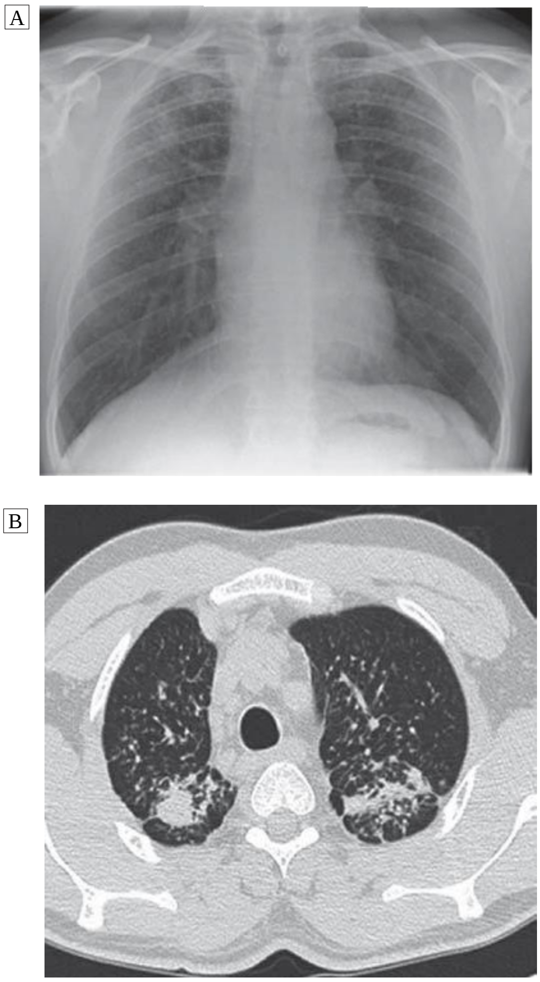
السبب	المهنة	الوصف	السمات المرضية المميزة
غبار الفحم	استخراج الفحم	سحار العاملين بالفحم	تليف بؤري وخلالي ونفاخ فصيصي مركزي وتليف كتلي مترقٍ
السيليكا	التعدين والمحاجر وتلبيس الحجر وطحن المعادن والفخار وتحجيم الغلايات	السحار السيليسي	
الأسبستوز	الهدم وتكسير السفن وتصنيع المواد المضادة للحريق والأنابيب والغلايات العازلة للحرارة	داء الأسبستوز	اللويحات الجنبية وسماكة الجنب المنتشر والتهاب الجنبة الحاد الحميد وسرطان الرئة والتليف الخلالي وورم الظهارة المتوسطة
أوكسيد الحديد	لحام القوس	الحُداد	الترسبات معدنية فقط
أوكسيد القصدير	استخراج القصدير	سحار قصديري	بالعات محملة بالقصدير
البيريليوم	صناعة الطائرات والطاقة الذرية والصناعات الإلكترونية	التسمم بالبيريليوم	الأورام الحُبيبية والتليف الخلالي

السحار السيليسي (السيليكوز) Silicosis

يحدث نتيجةً لاستنشاق بلورات السيليكا التي تكون عادة بشكل الكوارتز، وذلك أثناء قطع الحجر وطحنه وتلميعه. يعتبر السيليكوز التقليدي أكثر شيوعاً ويظهر عادةً بعد 10–20 سنة من التعرض المستمر للسيليكا، وخلال هذه الفترة يكون المريض لاعرضياً. بينما يرتبط السيليكوز المتسارع بفترة تعرض أقصر بكثير (عادةً 5–10 سنوات)، وقد يظهر في وقتٍ مبكر بعد عامٍ واحد من التعرض، وكما يوحي اسمه؛ فإنه يتبع مساراً أكثر شدة. وقد يسبب التعرض المستمر لغبار بلورات السيليكا شديدة الصغر إصابةً أكثر حدة تُعرف بداء البروتينات السيليكونية، على غرار داء البروتينات السنخية (انظر الإطار 17.78).

إنّ الموجودات الشعاعية مشابهة لتلك المشاهدة في سياق CWP، مع عتامات عقيدية متعددة محددة جيداً تتراوح بين 3–5 مم في المناطق الوسطى والعليا غالباً. وقد يتطور PMF مع تقدم المرض (الشكل 17.62).

يوصف تضخم الغدد السرية وتكلسها بنمط "قشرة البيضة" بأنه مظهر مميز للمرض ولكنه غير نوعي. إن السيليكا شديدة الإحداث للتليف، وعادةً ما يكون المرض مترقياً حتى بعد توقف التعرض، وبالتالي يجب دائماً إبعاد العامل المصاب عن المزيد من التعرض.



الشكل 17.62 السيليكوز *A* صورة صدر شعاعية لمريض مصاب بالسيليكوز تُظهر عقيدات مستديرة صغيرة، تُشاهد عادةً في المناطق العليا. *B* تصوير مقطعي محوسب عالي الدقة لنفس المريض، يظهر تكتل العقيدات وميلها للتوضع الخلفي.

لدى الأفراد المصابين بالسيليكوز خطر مرتفع للإصابة بالسل (السل السيليسي silicotuberculosis) وسرطان الرئة والانسداد الرئوي المزمن COPD، كما تم ملاحظة ترافقه بحدوث الأمراض الكلوية وأمراض النسيج الضام.

التسمم بالبيريليوم Berylliosis

تمت مصادفة التعرض للبيريليوم في صناعات الطيران والهندسة والاتصالات السلكية واللاسلكية والصناعات الطبية الحيوية. إن ظهور كل من السعال وضيق التنفس المتزايد والتعرق الليلي وآلام المفاصل لدى العامل المعرض للغبار أو الأبخرة الحاوية على البيريليوم يجب أن يثير الاشتباه بوجود تسمم بالبيريليوم. تتشابه الموجودات الشعاعية في النوع والتوزيع مع تلك المشاهدة في سياق الساركوئيد، كما تظهر الخزعة حبيبومات شبيهة بالساركوئيد. يمكن تأكيد التشخيص بإجراء اختبارات مخصصة لوظيفة الخلايا اللمفاوية.

تغيرات رئوية أقل شيوعاً Less common pneumoconioses

يشير فرط الحديد Siderosis إلى تطور التهاب رئوي حميد بأوكسيد الحديد، وذلك لدى عمال اللِّحام وغيرهم من عمال مسابك الحديد. يمكن مشاهدة التسمم بالباريوم Baritosis لدى العاملين في معالجة الباريوم والسحار القصديري في تكرير القصدير. يصاب عمال مناجم الحديد الخام برئة الهيماتيت Haematite lung التي تشبه السيليكوز إلا أنها تصبُغ الرئة باللون الأحمر. قد يصاب العاملون بتلميع الماس بأمراض المعادن الصلبة، وهي مشابهة لـ UIP ، ولكن يظهر بالتشريح المرضي وجود التهاب رئوي خلالي كبير الخلايا. كما يُصاب العمال المعرضون لأوكسيد الألمنيوم بالسحار البوكسيتي bauxite pneumoconiosis، والذي يُعرف أحياناً بمرض ماكينة الحلاقة. رئة عامل الفشار Popcorn worker's lung هي شكل من أشكال التهاب القصيبات الساد والذي يحدث بعد التعرّض لثنائي الأستيل المستخدم في نكهة الزبدة.

أمراض الرئة المسببة بالغبار العضوي

هناك مجموعة كبيرة من العوامل العضوية التي قد تسبب اضطرابات في الجهاز التنفسي (إطار 17.81). تنتج هذه الاضطرابات عن استجابة مناعية موضعية للبروتينات الحيوانية أو المستضدات الفطرية في الخضار المتعفنة، وتُعد ذات الرئة بفرط التحسس أكثر هذه الحالات شيوعاً.

17.81 أمثلة عن الأمراض الرئوية المسببة بالغبار العضوي

الاضطراب	المصدر	العامل/ المستضد
رئة المزارع*	التبن المتعفن والقش والحبوب	سكاروبوليسبورا المستقيمية (Formerly Micropolyspora faeni) والرشاشية الدخناء
رئة مربي الطيور*	فضلات الطيور والبروتينات والريش	البروتينات المصلية الطيرية
رئة عامل الشعير*	الشعير المتعفن	الرشاشية المقرعية *Aspergillus clavatus*
رئة عامل الجبن*	الجبن المتعفن	الرشاشية المقرعية و Penicillium casei
رئة نازع لحاء القيقب*	لحاء القيقب المخزن	خفية السدى اللحائية Cryptostroma corticale
رئة عازف الساكسفون*	قصب من أي آلة نفخية	المغزلاوية *Fusarium* spp. البنسيليوم *Penicillium* spp. المبغثرة *Cladosporium* spp.
السحار القطني	الصناعات النسيجية	القطن والكتان وغبار القنب
حمى الاستنشاق (المُرَطِّبات)	تلوث هواء التكييف	الفطريات الشعّية المحبة للحرارة

*يظهر بشكل ذات رئة بفرط التحسس HP

ذات الرئة بفرط التحسس Hypersensitivity pneumonitis

تحدث ذات الرئة بفرط التحسس (HP؛ ويدعى أيضاً التهاب الأسناخ التحسسي الخارجي) نتيجة استنشاق مجموعة متنوعة من المستضدات العضوية التي تؤدي إلى تفاعل مناعي معقد منتشر في جدران الأسناخ والقصيبات. تتضمن أسبابها الشائعة رئة المزارع ورئة مربي الطيور، وهناك أمثلة أخرى

مُبينة في (**الإطار 17.81**). لا تحدث HP بأسباب بيئية ومهنية فحسب، بل يوجد أسباب مهمة أخرى كالأدوية (انظر **الإطار 17.76**). تترافق إمراضية HP بالتفاعلات المناعية من النمطين الثالث والرابع. يمكن الكشف عن الأجسام المضادة IgG المترسبة في المصل، ويُعتقد أن تفاعل آرثوس النمط الثالث يحدث في الرئة، حيث يؤدي ترسب المعقدات المناعية إلى تفعيل المتممة والاستجابة الالتهابية في جدران الأسناخ، وتتميز بحدوث تدفق للخلايا وحيدة النواة والخلايا النسيجية (البالعة) الرغوية.

يشير وجود الحبيبومات غير المتجبنة سيئة التشكل في الجدران السنخية إلى أن تفاعلات النمط الرابع مهمة أيضاً، وتتوزع الرشاحة الالتهابية غالباً في المنطقة المحيطة بالقصبات. وقد تترافق الأشكال المزمنة للمرض بحدوث التليف. يتميز هذا المرض بمعدل حدوث أقل لدى المدخنين منه لدى غير المدخنين، وذلك لأسباب غير معروفة.

المظاهر السريرية

تتنوع أعراض HP من الشكل الحاد إلى النمط بطيء التنامي وذلك تبعاً لحمل المستضد. على سبيل المثال يتعرض المزارع للتبن المتعفن، وذلك عندما يتم تجميع التبن وتخزينه رطباً خلال صيفٍ رطبٍ، أو عندما يقوم مربي الحمام بتنظيف مسكن الحمام فتظهر لديه بعد سويعاتٍ قليلةٍ أعراض شبيهة بالانفلونزا مصحوبة بسعال وضيق في التنفس ووزيز.

بينما تظهر الأعراض لدى الفرد الذي يتعرض لمستويات منخفضة من المستضد بطريقة أكثر بطئاً مع ضيق تنفس تدريجي، ومن الممكن أن يحدث التليف في الوقت الذي يتم فيه كشف المرض. يكشف إصغاء الصدر عن وجود خراخر نهاية الشهيق بشكل منتشر مع أصوات تشبه الزقزقة squeaks.

الاستقصاءات

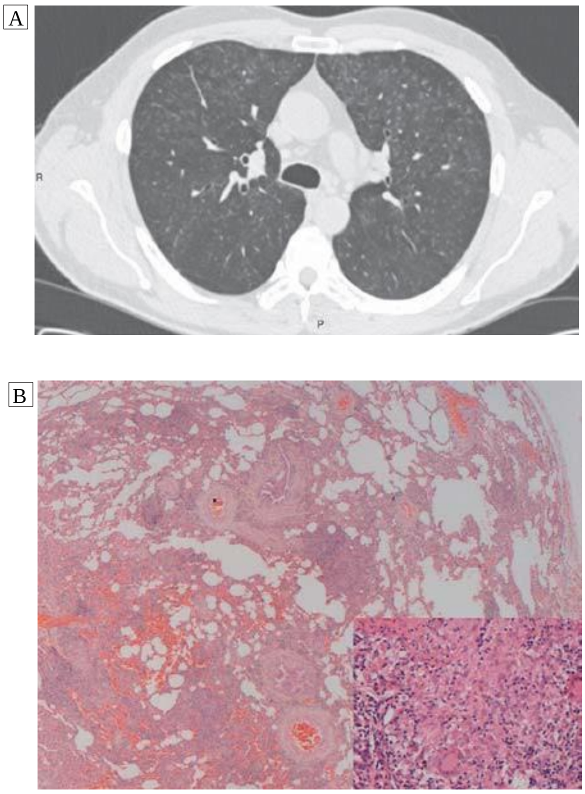
في حالة الإصابة الحادة؛ تظهر صورة الصدر البسيطة وجود ظلال فراغات هوائية بقعية غير محددة، وبملاحظة الأعراض الجهازية قد يتم الخلط بينها وبين التهاب الرئة. من المرجح أن يظهر بالتصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة HRCT مظهر الزجاج المغشى ثنائي الجانب ومناطق تكثف رئوي بشكل عتامات عقيدية صغيرة مركزية يغلب وجودها في الفصين العلوي والمتوسط (**الشكل 17.63**).

تظهر في الإصابة المزمنة أعراض حدوث التليف والتي تشمل نقص الحجم وعتامات خطية وتشوه بنيوي. وبالتشارك مع الأمراض التليفية الأخرى؛ يُظهر إجراء اختبارات وظائف الرئة عيباً حاصراً مع انخفاض في حجوم الرئة وضعف في نقل الغاز، وقد تكشف الاختبارات الحركية تحرّي إشباع الأوكسجين، كما ويظهر النمط الأول من القصور التنفسي في مرحلة متقدمة من المرض.

التشخيص

يعتمد تشخيص HP على المميزات السريرية والشعاعية بالإضافة إلى تحديد مصدر محتمل للمستضد في منزل المريض أو مكان عمله (**إطار 17.82**). ويمكن دعم التشخيص بإيجابية اختبار المرسبة المصلية، أو بفحوصات مصلية أكثر حساسية. من المهم معرفة أن وجود الأضداد المُرَسِّبة دون وجود مظاهر أخرى لا يثبت التشخيص؛ إذ أن الغالبية العظمى من المزارعين الذين لديهم مُرَسِّبات إيجابية ليس لديهم رئة المزارع، وما يصل إلى 15% من مربي الحمام قد يكون لديهم رواسب مصلية إيجابية ومع ذلك يظلون بصحة جيدة.

يجب ترتيب زيارة لمنزل المريض أو مكان عمله في حالة الشك بإصابته ب HP دون وجود أسباب واضحة. وقد يكون اختبار التحريض ضرورياً أحياناً لإثبات التشخيص، كما هو الحال عند الشك بوجود عامل لم يتم التعرف عليه مسبقاً كمسبب لـ HP، وفي حال إيجابية الاختبار سيحدث بعد استنشاق مولد الضد المعني ب3–6 ساعات حمى وانخفاض في السعة الحيوية وعامل نقل الغاز. ويظهر في الغسالة القصبية السنخية BAL ارتفاع في عدد اللمفاويات التائية CD8+، كما توفر خزعة القصبات النسيج الكافي لتأكيد التشخيص. وقد تكون خزعة الرئة المفتوحة ضرورية في بعض الأحيان.



الشكل 17.63 ذات الرئة بفرط التحسس.

A يظهر التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة بقع الزجاج المغشى النموذجية. ***B*** تظهر الدراسة النسيجية دليلاً على وجود ارتشاح التهابي خلالي في الرئة وتوسع في جدران الأسناخ مع توزع حول قصبي. كما توجد بؤر حبيبومات صغيرة غير متجبنة سيئة التشكل داخل الارتشاح، والتي غالباً ما تقع بجوار الشعب الهوائية، في هذه الحالة يوجد القليل من التليف ولكن يمكن ملاحظته. *A بإذن من الدكتور س. جاكسون، المستشفى الغربي العام، ايدينبيرغ. B بإذن من الدكتور ويليام والاس، قسم علم الأمراض، المستوصف الملكي في إيدينبيرغ.*

17.82 العوامل التنبؤية في التعرّف على ذات الرئة بفرط التحسس

- التعرض لمستضد ضار معروف
- إيجابية الأجسام المضادة المُرَسِّبة للمستضد المسبب
- نوبات متكررة من الأعراض
- خراخر شهيقية عند الفحص
- ظهور الأعراض بعد 4–8 ساعات من التعرض
- نقص الوزن

التدبير

يجب على المريض التوقف عن التعرض للعامل المحرِّض إذا كان ذلك ممكناً، الأمر الذي قد يكون صعباً في بعض الحالات إما بسبب الآثار المترتبة على سبل العيش (مثل المزارعين) أو بسبب الإدمان على الهوايات (مثل مربي الحمام). قد تقلل أقنعة الغبار ذات المرشحات المناسبة من التعرض، ويمكن دمجها مع طرق تقليل مستويات المستضد (كتجفيف التبن قبل تخزينه). ويجب إعطاء البريدنيزولون في الحالات الحادة بدءاً بجرعة فموية 40 ملغ باليوم وذلك لمدة 3–4 أسابيع، قد يحتاج مرضى نقص الأكسجة الشديد إلى البدء بالعلاج بالأوكسجين عالي التركيز. يُشفى معظم المرضى بشكل تام، ولكن قد يتطور التليف إذا لم يتم كشفه ويسبب قصوراً تنفسياً حاداً ونقص تأكسج الدم وارتفاع ضغط الدم الرئوي والقلب الرئوي والموت في النهاية.

حمى الاستنشاق (المُرطبات) Inhalation ('humidifier') fever

تتشابه حمى الاستنشاق مع HP. تحدث نتيجة تلوث مرطبات ووحدات تكييف الهواء، حيث تطلق رذاذاً من الكائنات الدقيقة في الجو، يتميز المرض بالحمى المحددة لذاتها وضيق التنفس، والعواقب الدائمة ليست شائعة. وقد تحدث متلازمة مشابهة بعد التحريض بالقش المتعفن المتراكم والسماد أو الورق الحافظ لرطوبة التربة. حيث يبدو أن ما يسمى بـ"رئة الحوض الساخن" ('hot tub lung') يُعزى إلى المتفطرة الطيرية. كما يبدو أن تفشي HP لدى العاملين في سوائل الأشغال المعدنية مرتبطٌ إما بالإصابة بالراكدة (من فصيلة النيسيريات) *Acinetobacter* أو بـ *Ochrobactrum*.

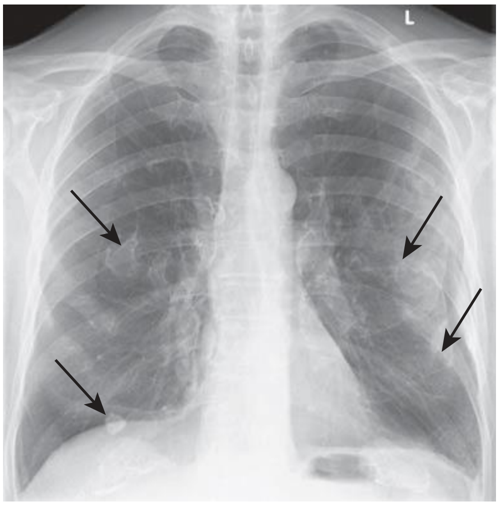
أمراض الرئة والجنب المرتبطة بالأسبستوز

الأسبستوز هي سيليكات موجودة بشكل طبيعي. تصنف ألياف الأسبستوز على أنها إما كريستوتيل chrysotile (الأسبستوز الأبيض)؛ وهي تشكل 90% من مجمل الإنتاج العالمي، أو سربنتين (الكروسيدوليت crocidolite أو الأسبستوز الأزرق أو الأسبستوز البني). لقد أدت خصائصه الحرارية والكيميائية العازلة إلى استخدامه بشكل مكثف في بناء السفن والصناعات

الإنشائية طوال الجزء الأخير من القرن العشرين. قد يسبب التعرض للأسبستوز تطور أمراض كل من الرئة والجنب، وذلك بعد فترة كمون طويلة.

لويحات الجنب Pleural plaques

تعد اللويحات الجنبية المظهر الأكثر شيوعاً للتعرض السابق للأسبستوز، وهي عبارة مناطق محددة ومنعزلة من التليف الهياليني، ومتوضعة على الجنبة الجدارية في جدار الصدر والحجاب الحاجز والتامور أو المنصف. وهي لاعرضية دائماً، ويتم كشفها بالصدفة عادةً من خلال صورة الصدر الشعاعية البسيطة (الشكل 17.64)، أو من خلال إجراء تصوير مقطعي محوسب للصدر خاصةً عندما تتكلس بشكل جزئي، وهي حميدة ولا تسبب ضعف في وظائف الرئة.



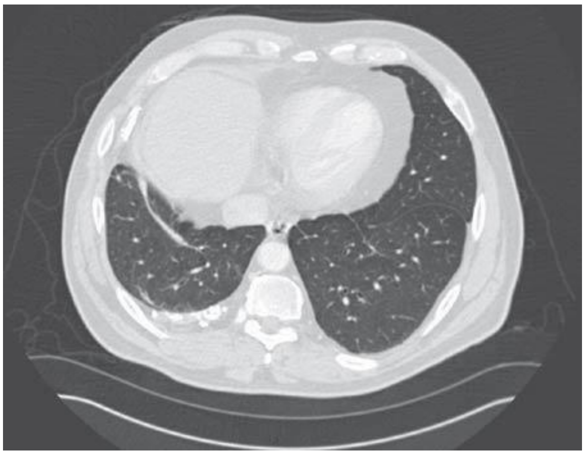
الشكل 17.64 اللويحات الجنبية الحميدة المرتبطة بالأسبستوز. تظهر صورة الصدر البسيطة لويحات جنبية متكلسة واسعة النطاق (مظهر الشمع *candle wax* _ الأسهم)، تظهر على الحجاب الحاجز والسطوح الجنبية الوحشية بشكل خاص.

التهاب الجنب الحاد الحميد بالأسبستوز Acute benign asbestos pleurisy

يُقدّر أن التهاب الجنب الحميد بالأسبستوز يحدث في حوالي 20% من العاملين بالأسبستوز، لكن العديد من الحالات تكون تحت سريرية ولا يتم الإبلاغ عنها. أما في الحالات العرضية، يظهر لدى المرضى أعراض مميزة لالتهاب الجنب بما في ذلك الحمى الخفيفة والاضطراب الجهازي، لذلك يستلزم التشخيص استبعاد الأسباب الأخرى المعروفة لالتهاب وانصباب الجنب. وقد تحدث سماكة جنبية (حشوية) منتشرة تالية للنوبات المتكررة.

السماكة الجنبية المنتشرة Diffuse pleural thickening

تشير السماكة الجنبية المنتشرة (DPT) إلى تسمك الجنبة الحشوية، على عكس اللويحات الجنبية. إذا كانت السماكة منتشرة بشكل واسع فقد تتسبب في انخفاض حاصر لِلوظيفة الرئوية وضيق التنفس وألم مستمر في الصدر أحياناً. تشمل المظاهر النموذجية للـDPT على صورة الصدر البسيطة سماكة غشاء الجنب على طول جدار الصدر وانمحاء الزوايا الضلعية الحجابية. تتضمن المظاهر الباكرة المكتشفة بالتصوير المقطعي المحوسب الأشرطة التليفية المتنية (الشكل 17.65) و"الانخماص الدائري". لا يوجد علاج وقد تكون الحالة مترقية لدى حوالي ثلث المرضى، ويمكن النظر في التقشير الجراحي في الحالات الشديدة الاستثنائية. وقد يكون إجراء خزعة الجنب ضرورياً لاستبعاد ورم الظهارة المتوسطة.



الشكل 17.65 يظهر التصوير المقطعي المحوسب للصدر السماكة الجنبية في الجهة اليمنى مع وجود شريط متني مرافق.

داء الأسبستوز Asbestosis

يتطلب حدوث التليف الرئوي بعد التعرض للأسبستوز عموماً تعرضاً كثيفاً على مدة عدة سنوات، ونادراً ما يترافق التليف بالتعرض منخفض المستوى أو الخفيف. وكما هو الحال مع

أمراض الرئة التليفية الأخرى، يظهر التليف عادةً مع ضيق التنفس على الجهد وخراخر شهيقية متأخرة فوق المناطق السفلية، كما قد يظهر تبقرط الأصابع. وتتشابه اختبارات وظائف الرئة وموجودات التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة مع تلك المشاهدة في سياق UIP. يُعد ترافق هذه المظاهر مع قصة تعرض كثيف للأسبستوز كافياً بشكل عام لإثبات التشخيص، ونادراً ما تكون خزعة الرئة ضرورية. يمكن تشخيص الإصابة بتليف الأسبستوز بالخزعة عندما يترافق تليف الحاجز السنخي بوجود ما لا يقل عن جسمين من الأسبستوز لكل سنتيمتر مربع من نسيج الرئة، يمكن في بعض الحالات إجراء تعداد ألياف الأسبستوز في خزعة الرئة لوضع التشخيص.

يعد داء الأسبستوز بطيء التطور وأفضل إنذاراً من IPF، ولكن في الحالات المتقدمة من المرض قد يتطور القصور التنفسي وارتفاع الضغط الرئوي والقلب الرئوي. حوالي 40% من المرضى (عادةً من المدخنين) يتطور لديهم سرطان رئة، و10 % من المرضى يطورون ورم الظهارة المتوسطة mesothelioma.

ورم الظهارة المتوسطة Mesothelioma

ورم الظهارة المتوسطة هو ورم خبيث يصيب الجنب، والصفاق بشكلٍ أقل شيوعاً. يشير حدوثه بشكل شبه دائم إلى التعرض السابق للأسبستوز حتى بمستويات منخفضة، عادةً ما يكون هنالك فترة كمون فاصلة طويلة بين التعرض الأول وبداية ظهور المظاهر السريرية، وهو ما يفسر استمرار تطور حدوث المرض بعد سنوات عديدة من تطبيق إجراءات التحكم. سيموت حوالي 1 من كل 170 رجل من جميع الرجال البريطانيين الذين وُلدوا في الأربعينيات بسبب ورم الظهارة المتوسطة.

يتظاهر ورم الظهارة المتوسطة الجنبي عادةً بزيادة ضيق التنفس الناتج عن الانصباب الجنبي، أو الألم الصدري المستمر الذي يعكس الانتقال لجدار الصدر، وبتطور الورم فإنه يغلف الرئة وقد يغزو البرانشيم الرئوي والمنصف والتامور.

حيث تُعد النقائل المنتشرة اكتشافاً شائعاً بعد الوفاة، في حين لا يمكن اكتشافها سريرياً أثناء الحياة في كثير من الأوقات. يكاد يكون ورم الظهارة المتوسطة مميتاً دائماً. ويمكن النظر في إجراء جراحة استئصالية للمرضى الذين تم اختيارهم بدقة، بينما يتم التوجه بالعلاج نحو تلطيف الأعراض لدى غالبية المرضى. قد يُحسن العلاج الكيميائي من نوعية الحياة لدى المرضى ويوفر فرصة للبقاء، وعادةً ما يستمر العلاج لمدة 3 أشهر، كما يمكن تطبيق العلاج الشعاعي للسيطرة على الألم والحد من خطر انزراع الورم في مواضع أخذ الخزعات، ويُعالج انصباب الجنب بنزح السائل وإلصاق الجنب. إن المدة النموذجية للبقاء منذ بدء ظهور الأعراض في الأورام الظهارية حوالي 16 شهراً و10 أشهر للأورام الساركومية و15 شهراً للأورام ثنائية الطور، بينما يبقى القليل من المرضى لفتراتٍ أطول.

سرطان الرئة المهني Occupational lung cancer

إن الأفراد المعرضون لكميات كبيرة من الأسبستوز لديهم خطر متزايد للإصابة بسرطان الرئة، وخاصةً إذا كانوا مدخنين. كما تم الإبلاغ عن تزايد خطورة الإصابة بسرطان الرئة لدى العمال المصابين بالسيليكوز والمتعرضين لغاز الرادون والبيريليوم وأبخرة عوادم الديزل والكادميوم والكروم والغبار والأبخرة من مصانع فحم الكوك.

ذات الرئة المهنية Occupational pneumonia

قد يرتبط التعرض المهني والبيئي بحدوث الالتهاب الرئوي، كما يوصى بلقاح المكورات الرئوية للعاملين في اللحام. وقد يتعرض عمال المزارع والعاملون بالجزارة وعمال مصانع الجلود للإصابة بكوكسيلا بورنيتي *Coxiella burnetii* التي هي العامل المسبب لحمى كيو Q fever.

تُفرز العوامل الممرضة مع الحليب والبول والبراز والسائل الأمنيوسي، حيث قد تنتقل عن طريق قرّاد الماشية أو الغبار الملوّث من أرضية الحَلب أو عن طريق شرب الحليب غير المبستر بشكلٍ كافٍ. كما يمكن للطيور (وخاصةً الببغاوات) أو الببغاوات الأسترالية budgerigars المخموجة بالمتدثرة الببغاوية *Chlamydia psittaci* أن تسبب الإصابة بالداء

الببغائي psittacosis. يتعرض أيضاً عمال الصرف الصحي والمزارعون والمتعاملون مع الحيوانات والأطباء البيطريين لخطر متزايد للإصابة بذات الرئة بالبريميات leptospiral، ويرتبط كذلك التلامس مع الأرانب والأرانب البرية وسناجب المسك والسناجب الأرضية بحدوث الالتهاب الرئوي التولاريمي الناجم عن العدوى بالفرنسيسلة التولاريمية *Francisella tularensis*. قد تحدث الجمرة الخبيثة Anthrax (مرض فارز الصوف) لدى العمال المعرضين للعدوى من جلود وشعر وهُلَب وسماد وجثث الحيوانات.

أمراض الأوعية الدموية الرئوية

الانصمام الرئوي Pulmonary embolism

تنشأ غالبية الصمات الرئوية من التخثر المنتشر داخل الأوردة العميقة في الأطراف السفلية. وتشمل الأسباب النادرة كلاً من الصمات الإنتانية (من التهاب الشغاف الذي يؤثر على الصمامات ثلاثية الشرف أو الصمامات الرئوية) والأورام (خاصةً السرطانة المشيمائية) والدهون التي تتشكل بعد كسر العظام الطويلة مثل عظم الفخذ والهواء والسائل الأمنيوسي الذي قد يدخل الدورة الدموية للأم بعد الولادة.

المظاهر السريرية

في تشخيص الانصمام الرئوي (PE) يمكن الاستعانة بطرح ثلاثة أسئلة:

- هل يتوافق المظهر السريري مع الانصمام الرئوي PE ؟
- هل لدى المريض عوامل خطورة لحدوث PE ؟
- هل يوجد تشاخيص بديلة يمكنها تفسير حالة المريض السريرية ؟

تختلف المظاهر السريرية حسب عدد وحجم وتوزع الخثرات وحسب احتياطي القلب والجهاز التنفسي (إطار 17.83). لوحظ وجود عامل خطورة لدى 80–90% (انظر إطار 23.65). ويُعد وجود عامل أو أكثر من عوامل الخطورة مؤشراً لزيادة احتمالية الإصابة.

الاستقصاءات

لقد تم وصف مجموعة متنوعة من المظاهر الشعاعية غير النوعية (الشكل 17.66)، لكن صورة الصدر الشعاعية مفيدة للغاية في استبعاد التشاخيص التفريقية الرئيسية، على سبيل المثال؛ ذات الرئة أو استرواح الصدر.

إن المظاهر الطبيعية في مريض يعاني من ضيق تنفس شديد ونقص أكسجة الدم تثير الاشتباه بإصابته بـ PE، وكذلك التغيرات ثنائية الجانب لدى أي شخص يعاني من ألم صدري جنبي أحادي الجانب. غالباً ما يكون مخطط كهربية القلب طبيعياً، ولكنه مفيد في استبعاد التشاخيص التفريقية الأخرى المهمة؛ كاحتشاء عضلة القلب الحاد والتهاب التامور. وتشمل معظم الموجودات في PE تسرع القلب الجيبي وانقلاب موجة T أمامية، إلا أنها غير نوعية. فقد تسبب الصمات الأكبر إجهاد القلب الأيمن الذي يظهر من خلال التغييرات في نمط S1Q3T3 والشدفة ST والموجة T، أو من خلال مظهر حصار الغصن الأيمن.

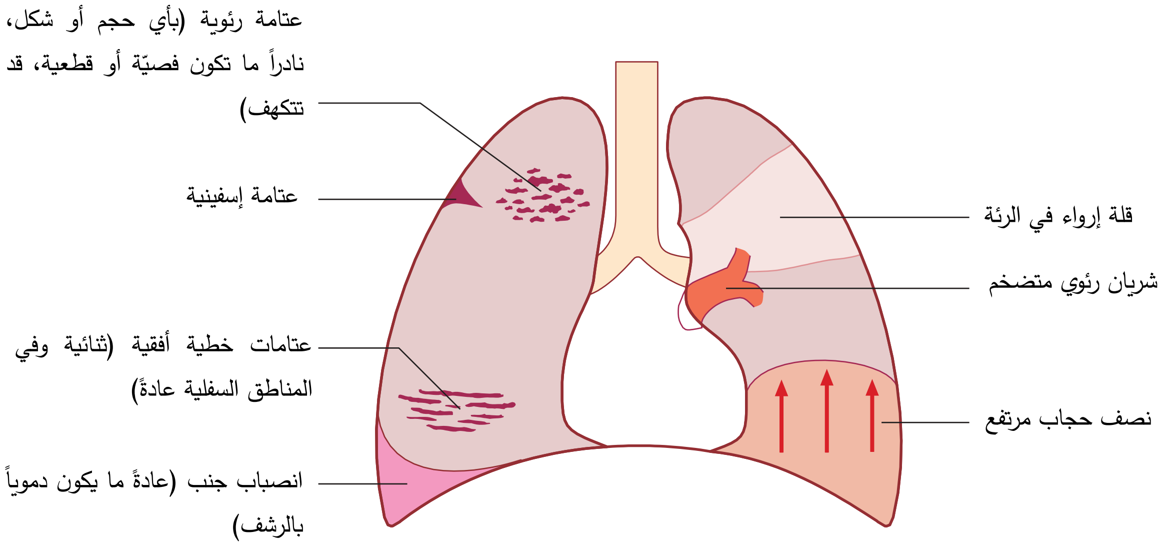
تظهر غازات الدم الشريانية انخفاضاً في PaO2 بينما يكون PaCO2 طبيعياً أو منخفضاً، وارتفاعاً في مدروج الأوكسجين السنخي الشرياني، إلا أنها قد تكون طبيعية لدى أقلية مهمة من المرضى. كما يمكن رؤية حماض استقلابي ووهط قلبي وعائي في الانصمام الرئوي الكبير الحاد.

ويرتفع D-dimer (انظر الشكل 10.6) لقيمة محدودة الأهمية، كونهُ قد يرتفع في حالات أخرى متنوعة بما في ذلك احتشاء عضلة القلب وذات الرئة والإنتان. ومع ذلك؛ فإن المستويات المنخفضة منه _لا سيما في سياق المظاهر السريرية منخفضة الخطورة_ لها قيمة تنبؤية سلبية عالية، وعادةً ما يكون إجراء المزيد من الاستقصاءات غير ضروري (الشكل 17.67). ويجب تجاهل نتيجة اختبار D-dimer لدى المرضى مرتفعي الخطورة، حيث يكون إجراء المزيد من الاستقصاءات إلزامياً حتى لو كانت نتيجته طبيعية. وقد يرتفع تروبونين المصل I (انظر الإطار 10.3) مما يعكس إجهاد القلب الأيمن.

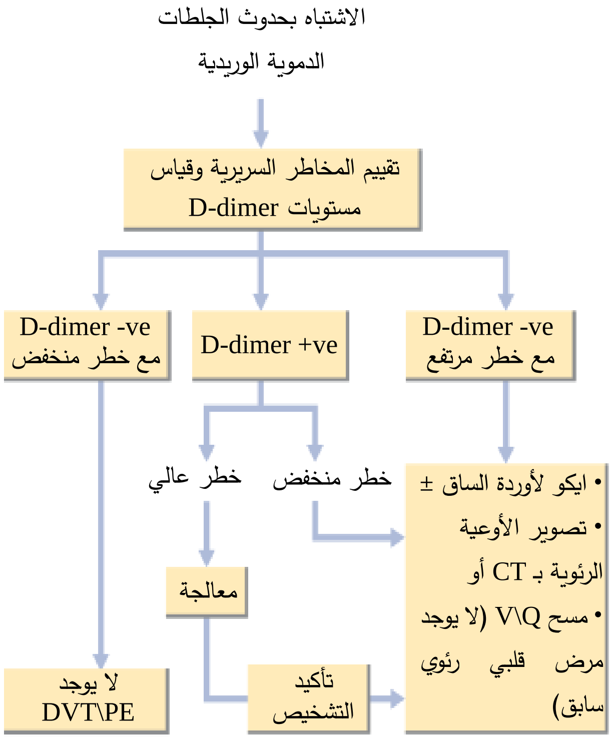
17. 83 مميزات الانصمام الخثاري الرئوي

	PE حاد وكبير	PE حاد صغير أو متوسط	PE مزمن
الفيزيولوجيا المَرَضية	تأثيرات كُبرى على ديناميكية الدم: انخفاض النتاج القلبي وقصور قلب أيمن حاد	انسداد الشريان الرئوي القطعي > احتشاء ± انصباب	الانسداد المزمن للأوعية الدموية الرئوية وقصور قلب أيمن
الأعراض	تغيم وعي ووهط دوراني وألم صدري مركزي صاعق وتوجُّس وضيق تنفس شديد	ألم صدري جنبي وتحدد في التنفس ونفث دم	ضيق تنفس جهدي متأخر: أعراض ارتفاع الضغط الرئوي أو قصور قلب أيمن
العلامات	وهط دوراني كبير: تسرع قلب وانخفاض ضغط وارتفاع JVP ونظم الخبب في البطين الأيمن RV وارتفاع الصوت الرئوي الثاني وزرقة شديدة وانخفاض الصبيب البولي	تسرع قلب واحتكاك جنبي ونصف حجاب مرتفع وخراخر وانصباب (غالباً دموي) وحمى منخفضة الدرجة	باكراً: قد تكون قليلة لاحقاً: RV heave و P2 مرتفع أخيراً: علامات قصور قلب أيمن
صورة الصدر الشعاعية	طبيعية عادةً، وقد تظهر قلة تروية خفية	عتامة جنبية رئوية وانصباب جنبي وظلال خطية ونصف حجاب مرتفع	تضخم جذع الشريان الرئوي وتضخم قلب وبروز البطين الأيمن
مخطط كهربية القلب	S1Q3T3 أمامي وانقلاب موجة T و RBBB	تسرع قلب جيبي	تضخم وإجهاد البطين الأيمن
غازات الدم الشريانية	شذوذ ملاحظ بانخفاض PaO2 و PaCO2 واحماض استقلابي	قد تكون طبيعية أو تُظهر انخفاض PaO2 أو PaCO2	انخفاض PaO2 جهدي أو نقص إشباع في اختبار الجهد
تشاخيص تفريقية	احتشاء عضلة القلب واندحاس التامور وتسلخ الأبهر	ذات الرئة واسترواح الصدر وألم الصدر العضلي الهيكلي	أسباب أخرى لارتفاع الضغط الرئوي

(JVP= ضغط الوريد الوداجي، PE= الانصمام الرئوي، RBBB= حصار غصن أيمن، RV= البطين الأيمن)


عتامة رئوية (بأي حجم أو شكل، نادراً ما تكون فصيّة أو قطعية، قد تتكهف)
عتامة إسفينية
عتامات خطية أفقية (ثنائية وفي المناطق السفلية عادةً)
انصباب جنب (عادةً ما يكون دموياً بالرشف)
قلة إرواء في الرئة
شريان رئوي متضخم
نصف حجاب مرتفع

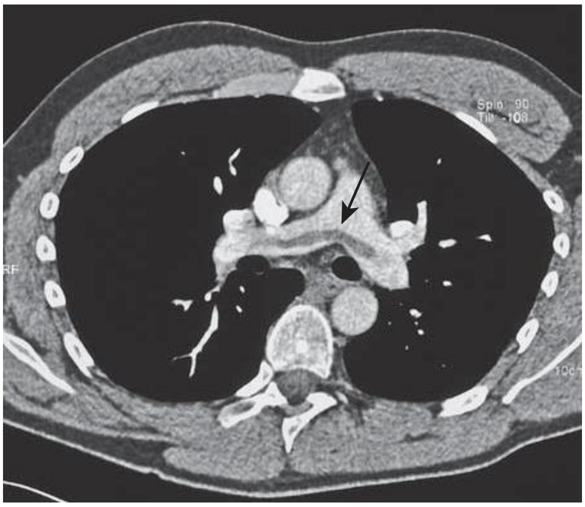
الشكل 17.66 مميزات الانصمام الخثاري الرئوي/الاحتشاء الرئوي على صورة الصدر الشعاعية


الاشتباه بحدوث الجلطات الدموية الوريدية
تقييم المخاطر السريرية وقياس مستويات D-dimer
D-dimer -ve مع خطر منخفض
D-dimer +ve
D-dimer -ve مع خطر مرتفع
خطر عالي
خطر منخفض
• ايكو لأوردة الساق ±
• تصوير الأوعية الرئوية بـ CT أو
• مسح V\Q (لا يوجد مرض قلبي رئوي سابق)
معالجة
لا يوجد DVT\PE
تأكيد التشخيص

الشكل 17.67 خوارزمية لفحص المرضى المشتبه إصابتهم بالانصمام الخثاري الرئوي. تعتمد المخاطر السريرية على وجود عوامل خطر الخثرات الدموية الوريدية واحتمال تشخيص آخر.
(*DVT*= الخثار الوريدي العميق، *PE*= الانصمام الرئوي)

تصوير الأوعية الرئوية عبر الطبقي المحوسب CTPA هو الاختبار التشخيصي الأول (الشكل 17.68)، حيث يملك فعالية إظهار توزع وامتداد الصمّات، أو تحديد تشخيص تفريقي كفقدان مطاوعة الرئة واسترواح الصدر أو تسلخ الأبهر. ويمكن زيادة حساسية التصوير المقطعي المحوسب بواسطة التصوير المتواقت للأوردة الفخذية والمأبضية، بالرغم من أنه لا يُمارس على نطاقٍ واسع. نظراً لأن وسائط التباين قد تكون سامة كلوياً؛ فيجب توخي الحذر لدى المرضى الذين يُعانون من القصور الكلوي وتجنب إجراء CTPA لدى الأشخاص الذين لديهم قصة تحسس سابقة تجاه وسائط التباين الحاوية على اليود. يمكن في هذه الحالات الاعتماد إما على وَمَضان V\Q التهوية والتروية /التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار أحادي الفوتون (V\Q SPECT). كما يمكن استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية الملونة دوبلر (إيكو دوبلر) لأوردة الساق لدى المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ PE، خاصةً إذا كان لديهم علامات سريرية في أحد الأطراف، حيث سيكون لدى العديد منهم خثرة دانية في أوردة الساق.

كما يُعد تصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية مفيداً جداً في التشاخيص التفريقية وتقييم الوهط الدوراني الحاد. عادةً ما يظهر توسع القلب الأيمن الحاد في حالة الانصمام الرئوي الكبير، وقد تكون الخثرة (الانصمام العابر) مرئية. ويمكن أيضاً تحديد التشاخيص التفريقية المهمة بما في ذلك قصور البطين الأيسر وتسلخ الأبهر واندحاس التامور. كما لا يزال تصوير الأوعية الرئوية التقليدي مفيداً في تطبيقات محددة أو لتقديم العلاجات المعتمدة على القثطرة.


Spin: 90
Tilt: -108

الشكل 17.68 تصوير الأوعية الرئوية بال *CT*. يشير السهم إلى صمة سرجية الشكل في تشعب الشريان الرئوي.

التدبير

التدابير العامة

يمكن للتعرف والعلاج الفوريان أن ينقذ الأرواح. يتوجب إعطاء الأوكسجين الكافي لمرضى نقص تأكسج الدم وذلك للحفاظ على مستوى إشباع الأوكسجين في الشرايين أعلى من 90%، وتتم معالجة الصدمة الدورانية بالسوائل الوريدية أو مُمَدِّدات البلازما، أما العوامل المؤثرة في التقلص العضلي فهي ذات قيمة محدودة؛ ذلك لأن البطين الأيمن المتوسع ناقص التأكسج يكون قريب بالفعل من التحفيز الأقصى بواسطة الكاتيكولامينات الذاتية. كما يجب تجنب إعطاء المدرات

والموسعات الوعائية، حيث أنها ستنقص من النتاج القلبي. وقد تكون المركبات الأفيونية ضرورية لتخفيف الألم والضيق، ولكن يجب استخدامها بحذر عند المرضى الذين يعانون من انخفاض الضغط. قد يكون تدليك القلب الخارجي ناجحاً لدى المريض المحتضر، حيث يعمل على إزالة الصمة المركزية وتفتيتها.

مضادات التخثر

تعد مضادات التخثر المبدأ الأساسي في معالجة PE، والتي تمت مناقشة استخدامها في PE والأشكال الأخرى من VTE في الفصل 23.

العلاج الحال للتخثر والعلاج الجراحي

يُستطب العلاج الحال للخثرة في أي مريض يعاني من PE كبير حاد مترافق مع صدمة قلبية. كما يمكن الاعتماد على العلاج الحال للخثرات – مع أن الفائدة غير واضحة– في الأشخاص الذين يعانون من توسع البطين الأيمن ونقص حركية أو نقص تأكسج الدم الشديد حتى مع عدم وجود صدمة. ويجب فحص المرضى بعناية بحثاً عن وجود خطر حدوث نزيف، حيث يوجد خطر كبير لحدوث نزف داخل القحف. ويمكن النظر في استئصال الصمة الرئوية الجراحي لدى مرضى محددين، إلا أنه يحمل خطر وفيات عالٍ.

مرشحات الوريد الأجوف

يجب التفكير في استخدام مرشحات الوريد الأجوف السفلي لدى كلٍ من: المريض الذي يُمنع من استخدام مضادات التخثر والمريض الذي حدث لديه نزيف حاد بسبب مضادات التخثر أو المريض الذي يحدث لديه انصمام خثاري وريدي متكرر على الرغم من المعالجة بمضادات التخثر. وتعد مرشحات الأجوف القابلة للتبديل مفيدة بشكل خاص للأفراد الذين يعانون من عوامل خطر مؤقتة. كما يجب استخدام مرشح الأجوف فقط ريثما يتمكن المريض من استخدام مضادات التخثر بأمان، ويجب إزالة المرشح عندها إن أمكن.

الإنذار

تحدث الوفيات المباشرة بشكل أكبر عند الأشخاص الذين يظهر لديهم على مخطط كهربية القلب دليل على ضعف البطين الأيمن أو صدمة القلب. ومع ذلك، ينخفض خطر الوفاة بسرعة بمجرد البدء باستخدام مضادات التخثر. ويكون خطر تكرار الحدوث أعلى في أول 6–12 شهراً بعد أول حدوث، وبعد 10 سنوات؛ سيكون حوالي ثلث الأشخاص قد عانوا من حدث آخر.

17.84 الانصمام الرئوي والحمل

- **وفيات الأمهات:** تعد الجلطات الدموية الوريدية السبب الرئيسي والمباشر في المملكة المتحدة.
- **تصوير الأوعية الرئوية عبر CT:** يمكن إجراؤه بأمان (0.01–0.06 mGy). من المهم الأخذ بعين الاعتبار خطر التعرض للإشعاع على أنسجة الثدي (خاصةً إذا كان هنالك تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الثدي).
- **تصوير V\Q:** جرعة إشعاع أكبر بالنسبة للجنين (0.11–0.22 mGy) ولكنها أقل بشكل ملحوظ بالنسبة لأنسجة ثدي الأم.
- **التعرض للإشعاع في الرحم:** يقدر معدل الإصابة بلأورام في مرحلة الطفولة بحوالي 1 من 16000 لكل mGy.
- **الوارفارين:** ماسخ، لذا يجب علاج الانصمام الرئوي أثناء الحمل بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي.

ارتفاع ضغط الشريان الرئوي Pulmonary hypertension

يُعرّف ارتفاع ضغط الشريان الرئوي (PH) على أن متوسط ضغط الشريان الرئوي (PAP) لا يقل عن 25 mmHg عند الراحة، ويتم قياسه بواسطة قسطرة البطين الأيمن. ويمكن تنقيح التعريف بأخذ الضغط الإسفيني الرئوي بعين الاعتبار (PWP) والنتاج القلبي الرئوي وتدرج الضغط عبر الرئوي (متوسط PAP– متوسط PWP). يظهر التصنيف السريري لـ PH في الإطار 17.85.

يعتمد التصنيف المتقدم على درجة الاضطراب الوظيفي، والذي تم تقييمه من قبل جمعية القلب في نيويورك (NYHA) إلى درجات من 1–4. رغم أن أشيع سبب لحدوث الانصمام

الرئوي هو القصور التنفسي المرافق لأمراض داخل الرئة، إلا أن الانصمام الشديد قد يحدث كاضطراب أولي؛ وذلك في سياق اختلاطات أمراض النسج الضامة (مثل التصلب)، أو كنتيجة لحوادث الانصمام الخثاري المزمن.

يعد ارتفاع الضغط الرئوي الأولي (PPH) مرضاً نادراً ولكنه مهم، حيث يصيب النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 20–30 سنة غالباً. لا تزال الإصابة العائلية أكثر ندرة، ولكن من المعروف أن المرض مرتبط بطفرات في المورثة المشفرة للنمط الثاني لمستقبلات البروتين المخلّق للعظام (BMPR2)؛ وهو أحد عوامل النمو المحولة بيتا (TGF-β). وقد تم التعرف على طفرات هذه المورثة في بعض المرضى الذين يعانون من PH متقطع. كما تشمل السمات المَرَضية تضخم كل من الطبقة المتوسطة والداخلية لجدار الوعاء الدموي والتوسع النسيلي للخلايا البطانية، وتكون الآفات ضفيرية الشكل. إن وجود تضيق ملحوظ في لمعة الوعاء، مع ملاحظة حدوث الخثار بشكل متكرر في الموقع، يؤديان إلى زيادة مقاومة الأوعية الدموية الرئوية وحدوث PH.

المظاهر السريرية

يتظاهر PH بشكلٍ مخاتل وعادة ما يُشخص بوقت متأخر. وتشمل الأعراض النموذجية ألم الصدر والتعب والخفقان والإغماء. كما تشمل العلامات الهامة ارتفاع ضغط الوريد الوداجي (مترافقاً ببروز موجة "a" إذا كان النظم جيبياً) وجس رفعة مجاورة للقص (تضخم بطين أيمن) واشتداد المركبة الرئوية للصوت القلبي الثاني وصوت البطين الأيمن القلبي الثالث. وقد يشير وجود علامات أمراض الرئة الخلالية أو أمراض القلب أو الكبد أو النسيج الضام إلى السبب الأساسي.

الاستقصاءات

يُشتبه بالانصمام الرئوي إذا أظهر مخطط كهربية القلب نمط إجهاد البطين الأيمن، أو إذا ظهرعلى صورة الصدر الشعاعية تضخم في الشرايين الرئوية وتشذيب وعائي محيطي وتضخم بطين أيمن (**الشكل 17.69**).

يوفر تقييم دوبلر بالحقن لقلس الصمام ثلاثي الشرف بتخطيط القلب الصدوي عبر الصدر إجراء غير غازٍ لتقييم PAP، والذي يساوي 4×(سرعة قلس الصمام ثلاثي الشرف)^2. ويجب إجراء المزيد من التقييم عن طريق قسطرة القلب الأيمن لتقييم ديناميكية الدم وقياس استجابة موسع الأوعية وبالتالي توجيه المزيد من العلاج.

17.85 تصنيف ارتفاع الضغط الرئوي

ارتفاع الضغط الرئوي الشرياني

- ارتفاع الضغط الرئوي الأساسي: الفردي والعائلي
- ثانوي كاختلاط: أمراض النسيج الضام (تصلب الجلد الجهازي المحدود) والتحويلات الجهازية–الرئوية الخلقية وفرط ضغط الدم البابي وعدوى HIV والتعرض لأدوية وسموم مختلفة وفرط الضغط الرئوي المستمر عند الوليد.

ارتفاع الضغط الرئوي الوريدي

- مرض قلبي بطيني أو أذيني أيسر.
- مرض قلبي صمامي أيسر.
- مرض انسدادي في الأوردة الرئوية.
- الورم الوعائي الدموي الشعري الرئوي.

ارتفاع الضغط الرئوي المرافق لاضطرابات الجهاز التنفسي و/أو نقص أكسجة الدم

- الداء الرئوي الساد المزمن.
- الداء البرانشيمي الرئوي المنتشر.
- اضطرابات التنفس أثناء النوم.
- اضطرابات نقص التهوية السنخية.
- التعرض المزمن للمناطق المرتفعة.
- أمراض الرئة الوليدية.
- خلل التنسج الشعري السنخي.
- الجنف الحدبي الشديد.

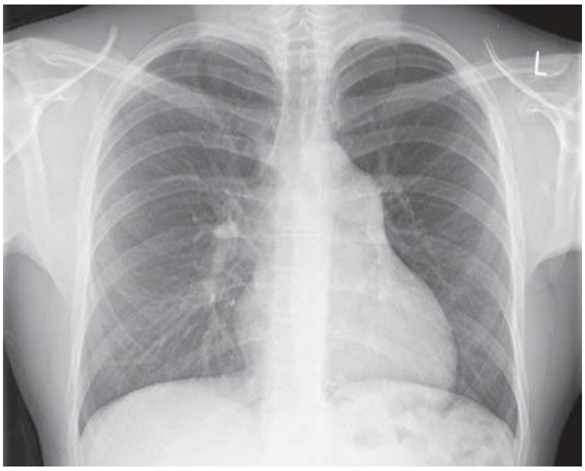
ارتفاع الضغط الرئوي الناجم عن الداء الانسدادي الخثري المزمن

- الانسداد الخثري في الشرايين الرئوية الدانية.
- الخثار الموضّع In situ thrombosis.
- الداء المنجلي.

حالات متنوعة

- حالات التهابية.
- الضغط الخارجي للأوردة الرئوية المركزية.

Adapted from Dana Point 2008. Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009; 54:S43–S54



الشكل 17.69 صورة صدر شعاعية تبدي المظهر النموذجي لارتفاع الضغط الرئوي.

التدبير

يجب أن يُدار تدبير PH من قبل مراكز متخصصة. يجب أن يتم وصف المدرات للمرضى الذين يعانون من قصور قلب أيمن، كما يجب إعطاء الأوكسجين الإضافي للحفاظ على PaO2 عند الراحة أعلى من 8 kPa (60 mmHg)، ويتوجب النظر في إعطاء مضادات التخثر إذا لم يكن هنالك خطر حدوث نزف، وقد يكون إعطاء الديجوكسين مفيداً عند المرضى الذين حدث لديهم تسرع قلب أذيني. ينطوي الحمل على مخاطر عالية للوفاة؛ ويجب تقديم المشورة للنساء في سن الإنجاب بشكل مناسب. ويجب أيضاً تشجيع المرضى على البقاء نشطين ولكن بتجنب النشاط البدني المفرط الذي يؤدي إلى أعراض مؤلمة. وتتوجب التوصية بالتطعيم ضد المكورات الرئوية والانفلونزا. يجب تجنب النترات بسبب خطورة حدوث انخفاض ضغط، كما أنّ حاصرات بيتا سيئة التحمل. يمكن لدواء السيكليزين Cyclizine أن يُفاقم حالة الانصمام الرئوي لذلك يجب تجنبه أيضاً.

ركزت الاستراتيجيات التي تستهدف المرض على استبدال البروستاسيكلينات الذاتية بجرعات من الإيبوبروستينول أو تريبروستينيل أو بخاخ إيلوبروست؛ إما بمنع تضيق الأوعية المتواسط بالعوامل البطانية مثل bosentan و ambrisentan أو macitentan؛ أو بتعزيز توسع الأوعية المتواسط بأوكسيد النتريك الداخلي باستخدام مثبطات فوسفو دي استراز V مثل sildenafil أو tadalafil أو محفز السيكلاز the guanylate cyclase stimulator riociguat. قد تكون حاصرات قنوات الكلس عالية الجرعة خياراً مناسباً لأولئك الذين لديهم استجابة حادة لموسعات الأوعية. تتم إحالة مرضى محددين لعملية زرع الرئتين، كما يمكن التفكير باستئصال بطانة الشريان المتخثر لدى المرضى الذين يعانون من الانصمام الخثري المزمن الرئوي القريب.

إن إجراء عملية فغر الحاجز الأذيني (تشكيل تحويلة أيمن_أيسر) يزيل ضغط البطين الأيمن ويحسن من هيموديناميكية الدم، حيث يمكن استخدامه كجسر للزرع أو كإجراء ملطف.

أمراض الطرق التنفسية العلوية

أمراض البلعوم الأنفي Diseases of the nasopharynx

التهاب الأنف الأرجي Allergic rhinitis

وهو اضطراب يحدث فيه نوبات من احتقان الأنف وسيلان أنفي مائي وعطاس. قد يكون موسمياً أو طول العام (حَولي)، ويعود إلى تفاعل فرط الحساسية الفوري في مخاطية الأنف. حيث تشمل المستضدات الموسمية حبات الطلع من الأعشاب والزهور والأعشاب الضارة أو الأشجار. كما تعد حبوب الطلع العشبية مسؤولةً عن الإصابة بحمى القش، وهي النوع الأكثر شيوعاً من التهاب الأنف التحسسي الموسمي في أوروبا والتي تبلغ ذروتها بين شهري أيار وتموز، وهي مشكلة عالمية تتفاقم أثناء موسم الحصاد.

قد يكون التهاب الأنف الأرجي الحَولي رد فعل محدد لمستضدات موجودة في غبار المنزل أو أبواغ الفطور أو وبر الحيوانات، ولكن يمكن أن تحدث أعراض مماثلة بسبب المهيجات الفيزيائية والكيميائية بما في ذلك الروائح أو الأبخرة النفاذة كالعطور القوية، والهواء البارد والجو الجاف. غالباً ما تُطلق عبارة "التهاب الأنف الحركي الوعائي" في هذا السياق؛ ذلك لأن مصطلح "حساسية" يُعد تسمية خاطئة.

المظاهر السريرية

تحدث نوبات مفاجئة متكررة من العطس في النمط الموسمي، مع سيلان مائي غزير وانسداد أنفي. تستمر هذه النوبات لبضع ساعات وغالباً ما تكون مصحوبة بوخز وسيلان في العينين وتهيج الملتحمة. أما في النمط الحَولي، فتكون الأعراض مشابهة إلا أنها مستمرة وأخف شدة عادةً. عادةً ما تكون اختبارات فرط الحساسية الجلدية إيجابية في التهاب الأنف التحسسي الموسمي، لكنها أقل فائدة في النمط الحَولي.

التدبير

غالباً ما تكون الإجراءات البسيطة مفيدة بالنسبة لأولئك الذين لديهم حساسية تجاه غبار المنزل، كإزالة الغبار من منطقة السرير وترك النافذة مفتوحة وتجديد الوسائد القديمة. وعادةً ما يكون تجنب حبات الطلع ومستضدات الحيوانات الأليفة المنزلية إجراءً غير عملي، رغم كونه مرغوباً ومفيداً.

عادةً ما تكون الأدوية التالية –منفردة أو مجتمعة– فعالة في كلا نمطي التهاب الأنف الأرجي:

- مضادات الهيستامين مثل loratadine
- البخاخ الأنفي sodium cromoglicate
- البخاخات الأنفية القشرية السكرية مثل beclomethasone dipropionate و fluticasone و mometasone أو budesonide.

يمكن أيضاً استخدام العلاج المناعي (إزالة التحسس) وذلك عندما تكون الأعراض شديدة ومقاومة للعلاجات المعتادة وتؤثر بشكل خطير على الأنشطة المدرسية أو التجارية أو الاجتماعية، إلا أنه ينطوي على مخاطر عديدة ويجب إجراؤه في مراكز متخصصة. غالباً ما يكون علاج التهاب الأنف الحركي الوعائي صعباً ولكنه قد يستجيب لبروميد الإبراتروبيوم حيث يتم إعطاؤه في كل منخر 3 مرات في اليوم.

اضطرابات التنفس أثناء النوم

تؤثر مجموعة متنوعة من اضطرابات الجهاز التنفسي على النوم أو تتأثر به. يعد كل من السعال والوزيز المزعج أثناء النوم من سمات الربو، في حين أن نقص التهوية المصاحب للنوم الطبيعي يمكن أن يسرع من حدوث القصور التنفسي لدى المرضى الذين يعانون من اضطراب في التنفس بسبب الجنف الحدبي أو شلل الحجاب الحاجز أو مرض عضلي (كالحثل العضلي).

في المقابل، فإن مجموعة صغيرة ولكنها مهمة من الاضطرابات تسبب مشاكل أثناء النوم فقط. قد يكون لدى المرضى رئتان طبيعيتان ووظيفة تنفسية طبيعية أثناء النهار، ولكن أثناء النوم يكون لديهم إما خلل في مركز التنفس (انقطاع التنفس المركزي أثناء النوم) أو انسداد مجرى الهواء العلوي (انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم). يعد انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم/متلازمة نقص التنفس السبب الأكثر شيوعاً وأهميةً. ويمكن أن يحدث قصور تنفسي حاد عند ترافقه مع الانسداد الرئوي المزمن، حتى لو كان خفيفاً.

متلازمة توقف التنفس وانخفاضهُ أثناء النوم The sleep apnoea/hypopnoea syndrome

يُعتقد أن انسداد مجرى الهواء العلوي المتكرر أثناء النوم يسبب النوم المتقطع والنعاس أثناء النهار، وهو يؤثر على 2% من النساء و4% من الرجال القوقازيين الذين تتروح أعمارهم بين 30–60 سنة. يؤدي النعاس أثناء النهار خاصةً في المواقف الرتيبة، إلى زيادة خطر وقوع حوادث المرور بمقدار ثلاثة أضعاف وزرادة خطر ووقوع حوادث المركبة المنفردة إلى تسعة أضعاف.

السببيات

ينتج توقف التنفس أثناء النوم عن انسداد البلعوم المتكرر أثناء النوم والذي يكون على مستوى الحنك الرخو عادةً، إذ ينتج عن الشهيق ضغط سلبي داخل البلعوم. أثناء اليقظة؛ تتقلص العضلات الموسعة في مجرى الهواء العلوي أثناء الشهيق، بما في ذلك العضلة اللسانية الحنكية والعضلة الذقنية اللسانية، وذلك للحفاظ على سالكية مجرى الهواء.

أما أثناء النوم، تنخفض قوة هذه العضلات وتضعف قدرتها على الحفاظ على سالكية البلعوم. إن ترافق تضيق البلعوم الحنكي التشريحي مع نقص نشاط العضلات الموسعة أثناء

النوم لدى أقلية من الناس، يؤديان إلى انسداد مجرى الهواء أثناء الشهيق. كما يؤدي الانسداد غير الكامل إلى حدوث اضطراب في التدفق، وينتج عنه حدوث الشخير (44% من الرجال و 28% من النساء الذين تتراوح أعمارهم بين 30–60 سنة يعانون من الشخير). بينما يؤدي الانسداد الأكثر شدة إلى زيادة جهد الشهيق وإيقاظ المريض بشكل عابر، مما يسمح للعضلات المتوسعة بإعادة فتح مجرى الهواء. وتكون هذه الاستيقاظات قصيرة جداً بحيث لا يتذكرها المريض، وبعد سلسلة من الأنفاس العميقة الصاخبة التي قد توقظ شريك المريض؛ يعود للنوم سريعاً ويشخر ويصاب بانقطاع التنفس مرة أخرى. قد تتكرر هذه الدورة من انقطاع التنفس والاستيقاظ مئات المرات كل ليلة وتؤدي إلى نوم متقطع بشكل كبير وتغيرات ثانوية في ضغط الدم، والتي قد تهيئ للإصابة بأمراض القلب والأوعية.

تشمل العوامل المؤهبة لحدوث توقف التنفس أثناء النوم/ متلازمة نقص التنفس كلاً من الذكورة والتي تضاعف خطر الإصابة بمرتين، والسمنة والتي توجد في حوالي 50%، وذلك بسبب رواسب الدهون المجاورة للبلعوم التي تميل لتضييق البلعوم. ويمكن أن يؤدي انسداد الأنف أو تراجع الفك السفلي إلى تفاقم المشكلة. كما تُؤَهِّبُ ضخامة النهايات وقصور الغدة الدرقية لحدوث ارتشاح تحت مخاطي وتضيق في مجرى الهواء العلوي. غالباً ما يكون توقف التنفس أثناء النوم عائلياً، حيث يكون الفكان العلوي والسفلي متراجعان، مما يضيق مجرى الهواء العلوي. ويؤهب الكحول والمهدئات للشخير وانقطاع التنفس عن طريق إرخاء العضلات الموسعة لمجرى الهواء العلوي.

وتترافق اضطرابات النوم المرتبطة بتوقف التنفس مع مرور الوقت بحدوث ارتفاع ضغط الدم المستمر وزيادة خطر الإصابة بنوبات الشرايين التاجية والسكتة الدماغية، وذلك نتيجة التنشيط الودي الملحوظ أثناء توقف التنفس، كما تم وصف ترافقه مع مقاومة الإنسولين والمتلازمة الاستقلابية وداء السكري نمط2. يقلل علاج توقف التنفس أثناء النوم من التأثير الودي وضغط الدم، وقد يحسن أيضاً من الاضطرابات الاستقلابية المرتبطة بها.

التظاهرات السريرية

العرَض الأساسي هو النعاس المفرط أثناء النهار، ويُفترض أن الشخير عرَضٌ دائم. يشعر المريض عادةً بأنه ينام جيداً خلال الليل ولكنه يستيقظ بصعوبة. كما يبلغ شريكه في السرير عن الشخير بصوتٍ عالٍ في جميع وضعيات الاستلقاء، وغالباً ما يلاحظ توقف التنفس مؤقتاً (انقطاع التنفس).

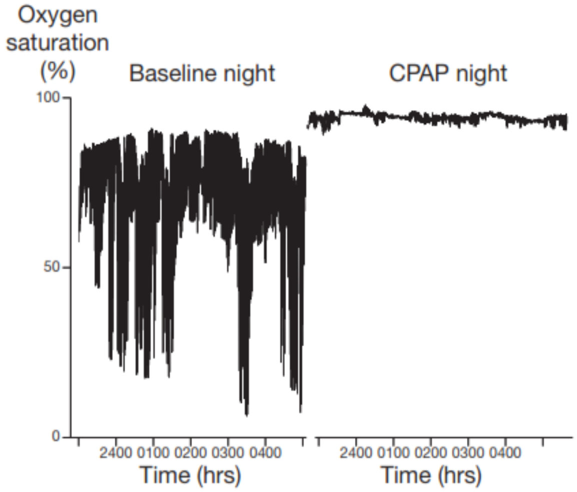
كما يوجد مظاهر أخرى كالصعوبة في التركيز وضعف في الوظيفة الإدراكية وأداء العمل والاكتئاب والتهيج والتبول الليلي.

الاستقصاءات

إن أي شخص ينام بشكل متكرر أثناء النهار عندما لا يكون في الفراش، أو يشتكي من ضعف عمله بسبب النعاس، أو من يكون معتاداً على الشخير مع نوب توقف تنفس مشاهدة عدة مرات، يجب أن تتم إحالتُهُ لتقييم النوم، وذلك شريطة ألا يكون النعاس ناتجاً عن عدم كفاية وقت النوم أو العمل بنظام المناوبات. ويمكن الحصول على تقييم كمي للنعاس أثناء النهار من خلال الاستبيان (الإطار 17.86). تُعد دراسات التنفس والأكسجة ونوعية النوم أثناء الليل دراسات تشخيصية (الشكل 17.70) لكن مستوى الاستقصاء يعتمد على الموارد المحلية واحتمال التشخيص.

إن العتبة الحالية لتشخيص الدرجة المتوسطة من متلازمة انقطاع – أو نقص التنفس أثناء النوم هي أن تكون عدد مرات توقف أو انقطاع التنفس 15 مرة أو أكثر خلال ساعة واحدة. حيث يُعرف انقطاع التنفس apnoea بأنه توقف التنفس لمدة 10 ثوانٍ أو أكثر، ونقص التنفس hypopnoea بأنه انخفاض بنسبة 50% في التنفس لمدة 10 ثوانٍ أو أكثر.

يمكن للعديد من الحالات الأخرى أن تسبب النعاس أثناء النهار ولكن يمكن استبعادها عادةً عن طريق القصة الدقيقة (الإطار 17.87). يعد السبخ Narcolepsy سبباً نادراً للنعاس المفاجئ، ويحدث لدى 0,05% من السكان. يحدث فرط النعاس مجهول السبب لدى الأفراد الأصغر سناً ويتميز بالنوم الليلي الطويل.



الشكل 17.70 متلازمة توقف/انخفاض التنفس: تتبع إشباع الأوكسجين خلال الليل. تُظهر اللوحة اليسرى أثر مريض عانى من 53 حالة انقطاع ونقص تنفس في الساعة و55 استيقاظاً قصيراً في الساعة ونقص في إشباع الأوكسجين بشكل ملحوظ. تُظهر اللوحة اليمنى تأثير ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر *(CPAP)* 10 سم ماء عبر قناع أنفي مُطبق بإحكام: ألغى عدم انتظام التنفس والاستيقاظ وحسن الأكسجة. *Courtesy of Professor N.J. Douglas*

17.86 مقياس إيبورث للنعاس

ما هو احتمال أن تغفو أو تغط في النوم في كل من الحالات التالية؟ اختر الرقم المناسب لكل حالة من المقياس التالي:

0= لا أغفو أبداً
1= احتمال ضئيل
2=احتمال متوسط
3= احتمال كبير للنوم

- الجلوس والقراءة
- مشاهدة التلفاز
- الجلوس ساكناً في أماكن عامة (مثل المسرح او اجتماع)
- السفر في السيارة لمدة ساعة دون توقف
- الاستلقاء للراحة بعد الظهر عندما تسمح الظروف بذلك
- الجلوس والتحدث مع شخص ما
- الجلوس بهدوء بعد تناول الغداء بدون كحول
- عند التوقف بالسيارة لعدة دقائق في أزمة المرور

المتوسط الطبيعي 5,9 (SD 2.2) ومتوسط المرضى الذين يعانون من انقطاع التنفس الشديد الانسدادي أثناء النوم 16,0 (SD 4.4)

17.87 التشاخيص التفريقية للنعاس المستمر

قلة النوم

- عدم كفاية وقت النوم
- اضطراب النوم لأسباب خارجية (مثل الرضع/الأطفال)
- مناوبات العمل
- الإفراط في تناول الكافئين
- الاعتلال الجسدي (الألم)

اضطراب النوم

- متلازمة انقطاع/نقص التنفس أثناء النوم
- اضطراب حركة الأطراف الدورية (حركات متكررة في الأطراف خلال مرحلة النوم non-REM، استيقاظ ليلي متكرر)

النعاس مع نوم طبيعي نسبياً

- السبخ
- فرط النعاس مجهول السبب (نادر)
- الآفات العصبية (كاحتشاءات أو أورام الوطاء أو جذع الدماغ العلوي)
- الأدوية

نفسي

- الاكتئاب

التدبير

إن الخطر الأكبر على المرضى ومن حولهم هو حوادث المرور، لذلك يجب نصح المرضى بشدة بعدم القيادة حتى يخفف العلاج من النعاس. قليلاً ما يؤدي تخفيف انسداد الأنف أو تجنب الكحول إلى منع الانسداد. غالباً ما يتم تجاهل نصائح إنقاص الوزن عند المرضى الذين يُعانون من السمنة المفرطة، ويحتاج معظمهم لاستخدام ضغط مجرى الهواء الإيجابي المستمر (CPAP) الذي يتم توصيله عبر قناع الأنف كل ليلة لإبقاء مجرى الهواء مفتوحاً. إن تطبيق CPAP له نتائج مذهلة (الشكل 17.70) من حيث تخفيف النعاس وتحسين الأداء خلال النهار ونوعية الحياة، ولكن مع الأسف فإن 30–50% من المرضى لا يطبقون CPAP. تعتبر أجهزة تقديم الفك السفلي بديلاً فعالاً عند بعض المرضى، حيث يتم تثبيتها على الأسنان وتقوم بدفع الفك السفلي نحو الأمام

وبالتالي فتح البلعوم. ولا يوجد دليل على أن جراحة الحنك مفيدة.

أمراض الحنجرة Laryngeal disorders

تتأثر الحنجرة بشكل شائع بالتهابات حادة ذاتية الشفاء، وتشمل الاضطرابات الأخرى التهاب الحنجرة المزمن والسل الحنجري والشلل الحنجري وانسداد الحنجرة. كما تعتبر أورام الحنجرة شائعة نسبياً، خاصةً عند المدخنين. لمزيد من التفاصيل؛ يجب على القارئ الرجوع إلى نص طب الأنف والأذن والحنجرة.

التهاب الحنجرة المزمن Chronic laryngitis

تم ذكر الأسباب الشائعة في **الإطار 17.88**. الأعراض الرئيسية هي بحة أو فقدان الصوت (aphonia). وجود تهيج في الحلق وسعال متقطع. يسير المرض في المسار المزمن، ولا يتأثر بالعلاج في كثير من الأحيان وقد يُصاب الصوت بضعفٍ دائم. تشمل الأسباب الأخرى لبحة الصوت المزمنة كلاً من استخدام الكورتيزونات الإنشاقية أو السل أو الشلل الحنجري أو الورم.

قد يكشف تصوير الصدر عن وجود سرطان رئة أو سل رئوي عند بعض المرضى، وإذا لم يتم معرفة السبب فيجب حينها إجراء تنظير الحنجرة لاستبعاد وجود سبب بنيوي موضعي.

يجب إراحة الصوت تماماً عند عدم وجود سبب محدد قابل للعلاج، وهو مهم بشكل خاص عند المتحدثين العامين والمغنين. كما يجب تجنب التدخين، ويمكن الحصول على بعض الفوائد من الاستنشاق المتكرر للبخار العلاجي.

الشلل الحنجري Laryngeal paralysis

إن انقطاع إمداد العصب الحركي للحنجرة يكون دائماً أحادي الجانب، ويكون غالباً في الجانب الأيسر وذلك بسبب مسار العصب الحنجري الراجع الأيسر داخل الصدر.

قد يتضرر أحد العصبين الحنجريين الراجعين أو كلاهما، بسبب استئصال الغدة الدرقية أو سرطان الغدة الدرقية أو إصابة أمامية في الرقبة. نادراً ما يُصاب جذع المبهم بالورم أو أمهات الدم أو الصدمة.

17.88 أسباب التهاب الحنجرة المزمن

- تكرار حدوث التهاب الحنجرة الحاد
- الاستخدام المفرط للصوت وخاصةً في الجو المغبر
- تدخين التبغ الثقيل
- التنفس الفموي بسبب الانسداد الأنفي
- عدوى الجيوب الأنفية المزمنة

المظاهر السريرية والتدبير

تترافق بحة الصوت مع شلل حبال الصوت دائماً، مهما كان السبب. نادراً ما يكون الشلل ذو الأصل العضوي قابلاً للعكس، ولكن عندما يتأثر حبل صوتي واحد قد تتحسن البحة أو تختفي خلال بضعة أسابيع، ذلك لأن الحبل الصوتي السليم يُعاوض من خلال عبور خط الوسط ليقترب من الحبل المشلول أثناء التصويت.

يُعد "السعال البقري" مظهراً مميزاً لشلل الحنجرة العضوي، وهو يفتقر للجودة المتفجرة للسعال الطبيعي، لأن الحبال الصوتية تفشل في إغلاق المزمار. وقد تتأثر تصفية البلغم أيضاً. إن السعال الطبيعي لدى المرضى الذين يعانون من فقدان جزئي أو كلي للصوت يستبعد فعلياً الشلل الحنجري. يوجد صرير أحياناً ولكنه نادراً ما يكون شديداً إلا إذا كان الشلل الحنجري ثنائي الجانب.

يُطلب إجراء تنظير الحنجرة لتحديد تشخيص الشلل الحنجري. يتوضع الحبل المشلول بما يسمى وضعية "الجثة" في منتصف الطريق بين التبعيد والتقريب.

يجب معالجة السبب إذا كان ممكناً. في حالة الشلل أحادي الجانب؛ يمكن تحسين خلل التصويت المستمر بحقن التفلون في الحبل الصوتي المصاب. أما في حالة الشلل العضوي ثنائي الجانب فقد يكون التنبيب الرغامي أو فغر القصبة الهوائية أو الجراحة التجميلية في الحنجرة أمراً ضرورياً.

البحة وفقدان الصوت نفسي المنشأ Psychogenic hoarseness and aphonia

يمكن اقتراح وجود أسباب نفسية للبحة أو فقدان الصوت من خلال الأعراض المرافقة في القصة المَرَضية، ولكن من الضروري إجراء تنظير الحنجرة لاستبعاد الأسباب الفيزيائية. في حالة فقد الصوت نفسي المنشأ، يحدث ضعف في الحركة الإرادية في تقريب الحبال الصوتية، وقد يكون علاج النطق مفيداً.

انسداد الحنجرة Laryngeal obstruction

يمكن أن يحدث انسداد الحنجرة عند الأطفال أكثر من البالغين بسبب صغر حجم لسان المزمار، وذُكرت أهم الأسباب في **الإطار 17.89**. تظهر الصورة السريرية للاختناق الحاد في انسداد الحنجرة المفاجئ الكامل بواسطة جسم غريب؛ وهي وجود جهد شهيقي عنيف ولكنه غير فعال وسحب داخلي في المسافات الوربية والأضلاع السفلية غير المدعومة مترافقةً مع الزرقة، وتتطور الحالة إلى حدوث الغيبوبة والموت في غضون بضعة دقائق. وعندما يكون الانسداد غير كامل كما في معظم الحالات، فإن المظاهر السريرية الرئيسية هي ضيق التنفس التدريجي المترافق مع الصرير والزرقة، ويجب إجراء المعالجة الفورية لمنع حدوث الانسداد الكامل.

17.89 أسباب الانسداد الحنجري

- الوذمة الالتهابية أو التحسسية أو الإفرازات
- تشنج عضلات الحنجرة
- استنشاق جسم أجنبي
- استنشاق خثرة دموية أو قيء عند مريض غائب عن الوعي
- أورام الحنجرة
- شلل الحبال الصوتية ثنائي الجانب
- تثبت كلا الحبلين الصوتيين في الداء الروماتوئيدي

التدبير

إن انسداد الحنجرة العابر بسبب المفرزات أو التشنج والذي قد يترافق مع التهاب البلعوم والسعال الديكي؛ يُحتمل أن يكون خطيراً ولكن يمكن تخفيفه عادةً باستنشاق البخار. أما انسداد الحنجرة بأسباب أخرى فيحتمل معدل وفياتٍ عالٍ ويتطلب علاجاً فورياً.

عندما يتسبب جسم غريب بانسداد الحنجرة عند الأطفال، فيمكن إزاحته من خلال قلب رأس المريض للأسفل والضغط على صدره بقوة. أم في البالغين، فإن تطبيق ضغط قوي ومفاجئ أعلى البطن (مناورة هيملخ) قد يكون فعالاً. يجب التحقق على أية حال من سبب الانسداد، وذلك من خلال تنظير الحنجرة المباشر والذي قد يقوم أيضاً بإزالة الجسم الغريب أو إدخال أنبوب في الرغامى بعد مستوى الانسداد. ويجب إجراء فغر الرغامى في حال فشل الإجراءات السابقة في تخفيف الانسداد، حيث يجب إجراؤه في غرفة العمليات من قبل جرّاح، باستثناء الحالات الطارئة.

يجب إعطاء مضاد السموم في حالة الخناق، وإعطاء الصاد الحيوي المناسب في حالات العدوى الأخرى. ويمكن علاج انسداد الحنجرة الكامل بالوذمة الوعائية عن طريق الأدرينالين (0.5–1 ملغ ابنفرين (0.5–1 مل من 1:1000) بالحقن العضلي) و chlorphenamine maleate (10–20 ملغ بالحقن الوريدي البطيء) و hydrocortisone sodium succinate وريدي (200 ملغ).

أمراض الرغامى

انسداد الرغامى Tracheal obstruction

يحدث الضغط الخارجي من العقد اللمفاوية الحاوية على نقائل من سرطان الرئة عادةً، هو السبب الأكثر شيوعاً لانسداد الرغامى من الأورام الأولية الحميدة أو الخبيثة. كما يمكن أن تنضغط الرغامى بواسطة كيسة درقية خلف القص (انظر **الشكل 18.12**).

وتشمل الأسباب النادرة أم دم قوس الأبهر و(عند الأطفال) سل العقد اللمفية المنصفية. يُعد تضيق الرغامى أحد المضاعفات العَرَضية لفغر الرغامى والتنبيب لفترات طويلة والحبيبوم مع التهاب الأوعية (حبيبوم واغنر) أو الصدمة.

المظاهر السريرية والتدبير

يمكن كشف وجود الصرير عند كل مريض يعاني من تضيق حاد بالرغامى، ويجب إجراء تنظير القصبات دون تأخير لتحديد موقع ودرجة وطبيعة الانسداد.

يمكن استئصال أورام الرغامى الموضعية، لكن إعادة البناء بعد الاستئصال قد تكون صعبة من الناحية الفنية. يُعد كل من العلاج بالليزر داخل القصبة ودعامات القصبات الموضوعة بالمنظار والعلاج الكيميائي والشعاعي بدائل للجراحة، يعتمد خيار المعالجة على طبيعة الورم والصحة العامة للمريض. يمكن في بعض الأحيان توسيع تضيقات القصبات الحميدة ولكنها قد تتطلب الاستئصال.

الناسور الرغامي المريئي Tracheo-oesophageal fistula

قد يكون موجوداً عند حديثي الولادة كخلل خلقي، أما وجوده عند البالغين فقد يكون ناتجاً عن آفات خبيثة في المنصف كالكارسينوما أو اللمفوما، حيث يحدث تآكل كل من الرغامى والمري فيحدث اتصال بينهما. وتدخل السوائل المتناولة إلى الرغامى والقصبات مما يهيج السعال.

عادةً ما يكون الإغلاق الجراحي للناسور الخلقي ناجحاً، إذا تم إجراؤه على الفور. لا يوجد عادةً علاج شافٍ للناسور الخبيث، ويحدث الموت بسرعة بعد الإصابة بعدوى رئوية شديدة.

أمراض الجنب

تم وصف التهاب الجنب وانصباب الجنب والتقيح والأمراض الجنبية المتعلقة بالأسبستوز أعلاه.

استرواح الصدر Pneumothorax

هو وجود هواء في الجوف الجنبي، والذي يمكن أن يحدث بشكل عفوي أو نتيجة لإصابة علاجية المنشأ أو رض على الرئة أو جدار الصدر (إطار 17.90). يحدث الاسترواح العفوي الأولي عند المرضى الذين ليس لديهم قصة مرضية للإصابة بأمراض الرئة، ويُعد كل من التدخين وطول القامة وجود فقاعات قمية تحت الجنبة من عوامل الخطر. ويحدث استرواح الصدر الثانوي عند المرضى الذين يعانون من أمراض رئوية موجودة مسبقاً، ويترافق بمعدل أعلى للوفيات (الشكل 17.71).

17.90 تصنيف استرواح الصدر

العفوي

البدئي

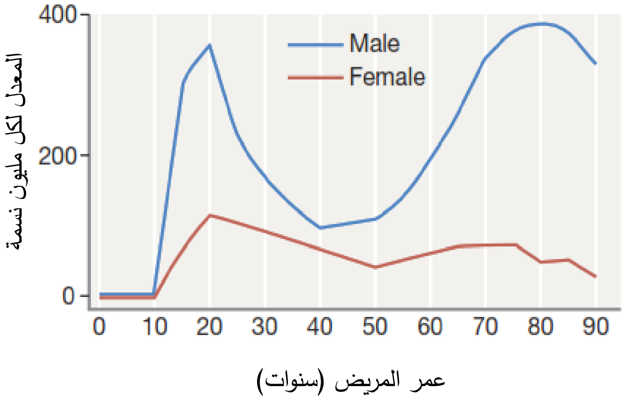
- لا دليل واضح على وجود مرض رئوي، يتسرب الهواء من الرئة إلى الجوف الجنبي من خلال تمزق فقاعى جنبية أو النهاية الرئوية للالتصاق الجنبي

الثانوي

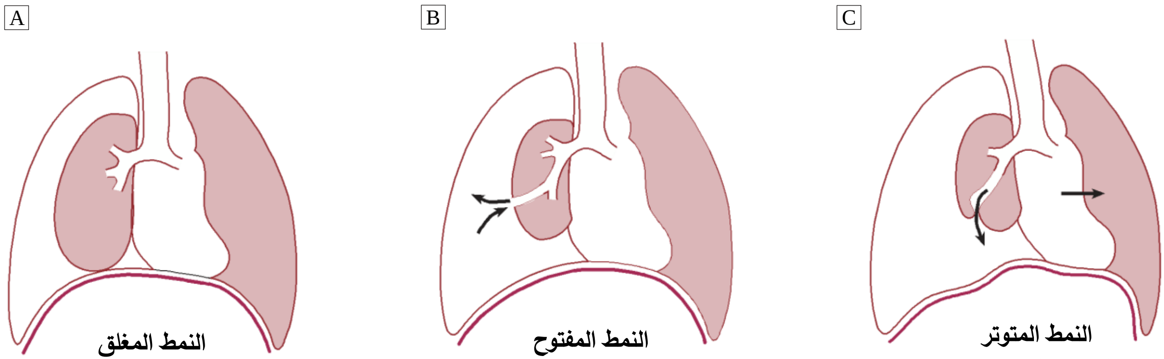
- ينطوي على وجود مرض رئوي، ويعد كل من الداء الرئوي الساد والمزمن والسل أكثرها شيوعاً، كما يُشاهد أيضاً في سياق الربو وخراج الرئة والاحتشاء الرئوي وسرطانات الرئة وجميع أشكال الداء الكيسي الليفي الرئوي.

الرضحي

- علاجي المنشأ (مثلاً بعد جراحة الصدر أو الخزعة) أو إصابة جدار الصدر



الشكل 17.71 التوزع العمري ثنائي النسق لقبولات المشافي لحالات استرواح الصدر في إنكلترا. إن ذروة حدوث استرواح الصدر العفوي البدئي عند الذكور بين 15_30 سنة. أما الاسترواح العفوي الثانوي يحدث بشكل أساسي عند الذكور الأكبر من 55 سنة.



النمط المتوتر
متوسط الضغط الجنبي إيجابي
وانزياح المنصف للجانب المقابل

النمط المفتوح
متوسط الضغط الجنبي
مساوٍ للضغط الجوي

النمط المغلق
متوسط الضغط الجنبي
سلبي

الشكل 17.72 أنماط استرواح الصدر العفوي. ***A*** النمط المغلق. ***B*** النمط المفتوح. ***C*** النمط المتوتر (الصمامي)

يُشار إلى استرواح الصدر على أنه "مغلق" عندما ينغلق الاتصال بين مجرى الهواء والجوف الجنبي وتنخمص الرئة (**الشكل 17.72 A**). ويبقى الضغط الجنبي الوسطي سلبياً، وتحدث إعادة امتصاص الهواء عفوياً وتتوسع الرئة خلال أيام أو أسابيع قليلة، ومن غير الشائع حدوث خمج. وهو ما يتعارض مع استرواح الصدر "المفتوح" حيث لا ينغلق الاتصال ويستمر الهواء بالعبور بحرية بين الشجرة القصبية والجوف الجنبي (**الشكل 17.72 B**)، ومثالاً عليه الناسور القصبي الجنبي، والذي يمكن أن يسهل انتقال الخمج من الشعب الهوائية إلى الجوف الجنبي مؤدياً لحدوث الدبيلة. عادةً ما يُلاحظ استرواح الصدر المفتوح تالياً لتمزق فقاعة نُفاخية أو تجويف سلي أو خراج رئوي إلى داخل الجوف الجنبي.

يعمل الاتصال بين مجرى الهواء والجوف جنبي كصمام أحادي الاتجاه أحياناً، حيث يسمح للهواء بالدخول إلى الجوف الجنبي أثناء الشهيق ولا يسمح بخروجه أثناء الزفير، وهو ما يُدعى باسترواح الصدر الضاغط tension pneumothorax. تتراكم كمية كبيرة من الهواء المحبوس تدريجياً في الجوف الجنبي، ويرتفع الضغط داخل الجنبة إلى مستوى أعلى بكثير من الضغط الجوي؛ مما يسبب انزياح المنصف نحو الجانب المقابل وبالتالي انضغاط الرئة المقابلة السليمة وحدوث اضطراب في العود الوريدي الجهازي مؤدياً لعدم توافق قلبي وعائي (**الشكل 17.72 C**).

المظاهر السريرية

الأعراض الأكثر شيوعاً هي ألم صدري ذو بدء مفاجئ أحادي الجانب أو ضيق تنفس، وقد يكون ضيق التنفس شديداً عند المصابين بمرض رئوي وقد لا يزول تلقائياً. قد يكون الفحص السريري طبيعياً عند المرضى الذين لديهم استرواح صدر ضئيل، أما الاسترواح الأكبر (>15% من نصف الصدر) فيتظاهر بغياب أو انخفاض الأصوات التنفسية. يُعد غياب الأصوات التنفسية مع وجود رنين صوتي عالٍ للقرع بمثابة تشخيص لاسترواح الصدر. وعلى عكس ذلك في استرواح الصدر التوتري، يُلاحظ وجود ضيق تنفس تدريجي سريع مترافق بتسرع القلب وانخفاض ضغط الدم وزرقة وانزياح الرغامى بعيداً عن جهة نصف الصدر الصامت. وقد يحدث أحياناً استرواح الصدر التوتري دون انزياح المنصف، وذلك في حال وجود خباثة أو تندب يُسبب تثبيت المنصف.

الاستقصاءات

تُظهر صورة الصدر بالأشعة السينية الحافة المحددة للرئة المنخمصة بشكل واضح مع شفوفية كاملة (لا يوجد علامات على الرئة) بينها وبين جدار الصدر، كما يجب الانتباه للتمييز بين الفقاعة النفاخية الكبيرة الموجودة مسبقاً واسترواح الصدر. ويستخدم التصوير المقطعي المحوسب في الحالات الصعبة لتجنب المحاولات الخاطئة للرشف. وقد تظهر الأشعة السينية

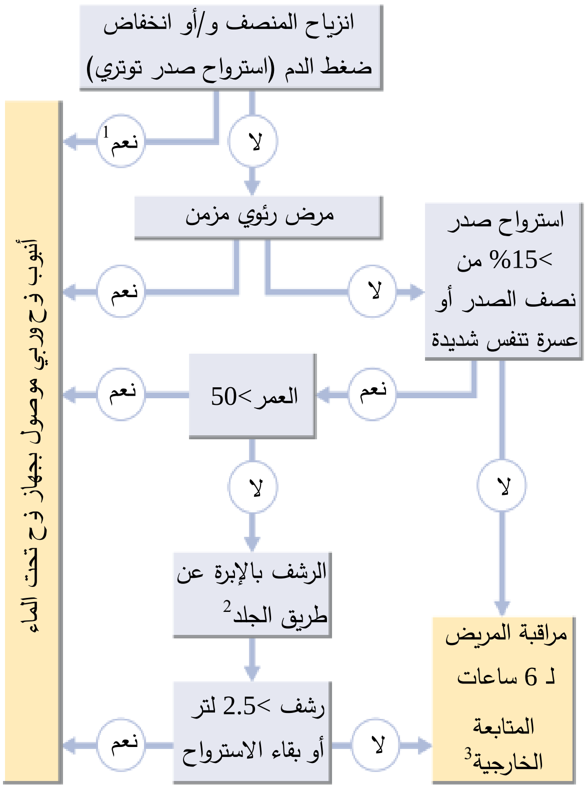
أيضاً مدى إزاحة المنصف وتكشف وجود السائل الجنبي أو أي مرض رئوي مسبق.

17.91 أمراض الجنب عند المسنين

- **استرواح الصدر العفوي:** يرتبط دائماً بوجود أمراض رئوية عند المسنين، ويحمل معدل وفيات عالٍ. يُنصح بإجراء إلصاق الجنب الجراحي أو الكيميائي عند هؤلاء المرضى.
- **كسور الأضلاع:** وهي سبب شائع للألم الجنبي؛ وقد تكون عفوية (بسبب السعال) أو نتيجة رض أو مَرَضية. وقد يساهم تلين العظام في ضعف الالتئام، خاصةً عند تواجد المريض في المنزل دون تعرضه لأشعة الشمس.
- **السل:** يجب دائماً مراعاته واستبعاده عند أي مريض مسن يعاني من انصباب جنب أحادي الجانب.
- **أورام الظهارة المتوسطة:** أكثر شيوعاً لدى المسنين منه لدى الأفراد الأصغر سناً، وذلك بسبب فترة الكمون الطويلة بين التعرض للأسبستوز (أكثر من 20 سنة غالباً) وظهور المرض.
- **المسكنات:** إن كبار السن الضعفاء حساسون بشكل خاص لتأثيرات المسكنات الأفيونية المثبطة للجهاز التنفسي، ويجب إجراء مراقبة حثيثة عند استخدامها في تسكين الألم الجنبي.

التدبير

إنّ استرواح الصدر البدئي؛ الذي تكون فيهِ حافة الرئة أقل من 2 سم من جدار الصدر ولا يعاني المريض من ضيق تنفس، عادةً ما يزول دون تداخل. وفي المرضى الصغار الذين يعانون من استرواح الصدر العفوي الأولي المعتدل أو الكبير، فإن رشف الهواء بالإبرة عن طريق الجلد يعد بديلاً بسيطاً وجيد التحمل عن النزح بالأنبوب الوربي مع فرصة 60–80% لتجنل الحاجة لتصريف الصدر (الشكل 17.73). وقد يسبب استرواح الصدر الثانوي ضائقة تنفسية لدى المرضى الذين يعانون من مرض رئوي مزمن، ويكون في هذه الحالة معدل نجاح إجراء الرشف أقل بكثير ويُطلب إجراء نزح الصدر بالأنبوب الوربي ومراقبة المرضى الداخليين، وخاصةً الذين يعانون من مشاكل تنفسية وتزيد أعمارهم على 50 سنة. أما في حالة استرواح الصدر التوتري، فمن المفيد إجراء تحرير فوري للضغط الإيجابي بواسطة إدخال قنية كليلة في الحيز الجنبي، مما يتيح الوقت للاستعداد للقيام بالنزح الصدري.


انزياح المنصف و/أو انخفاض ضغط الدم (استرواح صدر توتري)
نعم¹
لا
مرض رئوي مزمن
استرواح صدر >15% من نصف الصدر أو عسرة تنفس شديدة
نعم
لا
نعم
العمر >50
نعم
لا
لا
الرشف بالإبرة عن طريق الجلد²
مراقبة المريض لـ 6 ساعات
المتابعة الخارجية³
رشف >2.5 لتر أو بقاء الاسترواح
نعم
لا
أنبوب نزح وربي موصول بجهاز نزح تحت الماء

الشكل 17.73 تدبير استرواح الصدر العفوي. (1) تخفيف الضغط الفوري قبل إدخال النزح الوربي. (2) إجراء الرشف في المسافة الوربية الثانية باستخدام قثطرة F16، توقف إذا شعرت بمقاومة أو بدأ المريض بالسعال بشكل مفرط أو تمت إزالة أكثر من 2.5 لتر من الهواء. (3) لا تُعتبر صورة الصدر بعد إجراء الرشف مؤشراً موثوقاً لمعرفة وجود تسرب في الجنب، ويجب إخبار جميع المرضى بضرورة القدوم فوراً في حالة حدوث تدهور.

ويتم إدخال أنبوب النزح عند الحاجة في المسافات الوربية الرابعة أو الخامسة أو السادسة في خط منتصف الإبط موصولةً بختم تحت الماء أو بصمام هيملخ أحادي الاتجاه ومثبتة جيداً إلى جدار الصدر. كما يُحتمل أن يكون إغلاق النزح الوربي خطيراً ونادراً ما يكون مستطباً، ويجب إزالته في الصباح بعد عودة الرئة للتوسع بالكامل وزوال الفقاعات. حيث يعد استمرار ظهور الفقاعات بعد 5–7 أيام مؤشراً لإجراء

الجراحة. وإذا غابت الفقاعات في زجاجة النزح قبل إعادة توسع الرئة الكامل، فيكون الأنبوب إما مسدوداً أو ملتوياً او مُزاحاً. وقد يسرع إعطاء الأوكسجين من عملية الشفاء، حيث أنه يسرع معدل امتصاص الآزوت بواسطة غشاء الجنب. يجب نصح المرضى المصابين باسترواح الصدر المغلق بعدم الطيران حيث يتمدد الغاز المحبوس عند الارتفاع، ولا يوجد دليل واضح يشير للمدة التي يستطيع فيها المرضى الطيران بعد الشفاء التام، إلا أن إرشادات جمعية أمراض الصدر البريطانية تشير إلى أن الانتظار لمدة 1–2 أسابيع مع تأكيد عودة انتفاخ الرئة قبل الرحلة أمر حكيم. كما يجب نصح المرضى بالتوقف عن التدخين وإبلاغهم بمخاطر تكرار حدوث استرواح الصدر. ويُحتمل أن يكون الغوص خطيراً بعد استرواح الصدر إلا إذا تم إجراء الإلصاق الجنبي الجراحي وتثبيت الرئة بجدار الصدر.

استرواح الصدر العفوي المتكرر

يحدث النكس في استرواح الصدر العفوي البدئي في غضون عام من إجراء الرشف أو النزح الأنبوبي في حوالي 25% من المرضى، ويتطلب علاجاً نهائياً فورياً. يوصى بإجراء إلصاق الجنب الجراحي لدى جميع المرضى بعد حدوث نوبة ثانية من استرواح الصدر، ويجب أخذه في الحسبان بعد النوبة الأولى من استرواح الصدر الثانوي، حيث يعد تكرار حدوثه خطيراً إذا كان احتياطي الجهاز التنفسي منخفضاً. ويمكن إجراء الإلصاق الجنبي بتخريش الجنب أو استئصال الجنبة الجدارية ببضع الصدر أو بتنظير الصدر.

أمراض الحجاب الحاجز وجدار الصدر

أمراض الحجاب الحاجز

الاضطرابات الخلقية

الفتوق الحجابية *Diaphragmatic hernias*

يمكن للعيوب الخلقية الحجابية أن تسبب حدوث انفتاق أحشاء البطن، وتعد الفتوق خلفية التوضع من خلال ثقب بوشدالك أكثر شيوعاً من الفتوق أمامية التوضع من خلال ثقب مورغاني.

اندحاق الحجاب الحاجز *Eventration of the diaphragm*

وهو ارتفاع أو انتفاخ غير طبيعي في أحد نصفي الحجاب، وغالباً النصف الأيسر، ناتج عن غياب التطور العضلي للحاجز المستعرض. معظمها تكون لا عرضية وتُكتشف صدفةً عند البالغين بالأشعة السينية، إلا أنها يمكن أن تسبب ضائقة تنفسية شديدة عند الأطفال إذا كان الخلل العضلي الحجابي واسعاً.

الاضطرابات المكتسبة

قد ينتج ارتفاع نصف الحجاب الحاجز عن الشلل أو أسباب هيكلية أخرى (إطار 17.92). حيث قد يتضرر العصب الحجابي بسبب سرطان الرئة وأمراض الفقرات الرقبية وأورام الحبل الرقبي والحلأ النطاقي والرضوض (بما فيها حوادث السير والإصابات الولادية) والجراحة وتمدد العصب بسبب الكتل المنصفية وأمهات الدم الأبهرية، بينما يحدث الشلل مجهول السبب أحياناً عند المرضى الرشيقين. ينتج عن شلل أحد نصفي الحجاب نقصان بحوالي 20% من السعة التنفسية، وقد لا يتم ملاحظته عند الأفرد الأصحاء.

يمكن باستخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية توضيح الحركة التناقضية المتصاعدة عند الاستنشاق لنصف الحجاب المشلول. ويعد التصوير المقطعي المحوسب للصدر والرقبة أفضل طريقة لاستبعاد الأمراض الخفية التي تصيب العصب الحجابي.

يحدث ضعف في الحجاب الحاجز في اعتلالات الأعصاب المحيطية من أي نوع بما في ذلك متلازمة غيلان باريه، وفي الاضطرابات التي تصيب خلايا القرن الأمامي مثل شلل الأطفال والحثل العضلي واضطرابات النسيج الضام مثل SLE والتهاب العضلات. الفتق الحجابي شائع الحدوث، عادةً ما يحدث تمزق الحجاب بسبب إصابة رضية وقد لا يتم اكتشافه إلا بعد سنوات. إن اضطرابات الجهاز التنفسي التي تسبب تضخماً رئوياً مفرطاً مثل النفاخ الرئوي وتلك التي تسبب تيبس

الرئتين مثل التليف الرئوي المنتشر، تُضعف من وظيفة الحجاب الحاجز وتؤهب للإرهاق.

17.92 أسباب ارتفاع نصف الحجاب الحاجز

- شلل العصب الحجابي
- اندحاق الحجاب
- نقصان في حجم إحدى الرئتين (استئصال الفص والتليف الرئوي أحادي الجانب)
- ألم جنبي شديد
- احتشاء رئوي
- الخراج تحت الحجاب
- حجم غاز كبير في المعدة أو الكولون
- أورام او كيسات كبدية ضخمة

تشوهات جدار الصدر

تقوس العمود الفقري الصدري الحدابي الجنفي

الأسباب المحتملة لحدوث تشوهات في محاذاة العمود الفقري الظهري وتأثيراتها اللاحقة على شكل الصدر:

- عيوب خلقية
- أمراض العمود الفقري بما في ذلك السل والهشاشة والتهاب الفقار المقسط
- الرضوض
- مرض عصبي عضلي مثل شلل الأطفال

يسبب الحُداب البسيط (زيادة الانحناء الأمامي للعمود الفقري الصدري) اضطراباً رئوياً أقل منه في حالة الجنف الحدبي (الانحناء الأمامي الخلفي والجانبي).

يسبب الجنف الحدبي الشديد تقييد وتشوّه في جدار الصدر ويضعف وظيفة الحجاب الحاجز مما يتسبب في حدوث عدم توافق تهوية–تروية في الرئتين، وقد يصاب المرضى الذين يعانون من تشوه شديد بقصور تنفسي من النمط الثاني (يظهر أثناء النوم في البداية) وارتفاع الضغط الرئوي وقصور بطين أيمن. وغالباً ما ينجح علاجهم بالتنفس الصناعي غير الغازي.

الصدر المقعر Pectus excavatum

الصدر المقعر (القمعي) حالة مجهولة السبب ينحني فيها جسم القص بقسمه السفلي عادةً إلى الداخل، وينزاح القلب إلى الأيسر ويمكن أن ينضغط بين القص والعمود الفقري ولكنه نادراً ما يترافق باضطراب وظيفة القلب. قد يؤدي التشوه لتقييد تمدد الصدر وتقليل السعة الحيوية. نادراً ما يتم إجراء التصحيح الجراحي ويتم لأسباب تجميلية فقط.

الصدر الجؤجؤي Pectus carinatum

الصدر الجؤجؤي (صدر الحمام) يحدث في كثير من الأحيان بسبب الإصابة بالربو الحاد أثناء الطفولة. وقد ينتج هذا التشوه في بعض الأحيان عن الكساح او قد يكون مجهول السبب.

للمزيد من المعلومات

مواقع

brit-thoracic.org.uk *British Thoracic Society: access to guidelines on a range of respiratory conditions.*

ersnet.org *European Respiratory Society: provides information on education and research, and patient information.*

ginasthma.com *Global Initiative for Asthma: comprehensive overview of asthma.*

goldcopd.org *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease: comprehensive overview of COPD.*

thoracic.org *American Thoracic Society: provides information on education and research, and patient information.*

MWJ Strachan
JDC Newell-Price

18

طِبُّ الغدد الصّمّاء

الفحص السريري في أمراض الغدد الصم 1044
لمحة عامة عن علم الغدد الصم 1047
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 1047
إمراضية الغدد الصم 1047
الفحوصات في أمراض الغدد الصم 1048
المشاكل المحضِرة في أمراض الغدد الصم 1048
الغدة الدرقية 1049
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والفحوصات 1050
المشاكل المُحضِرة في اضطرابات الدرق 1052
مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي 1064
التهاب الدرق العابر 1069
مرض الغدة الدرقية المرتبط باليود 1071
تضخّم الغدة الدرقية البسيط ومتعدّد العقيدات 1073
تنشؤات الغدة الدرقية 1074
اضطراب الغدة الدرقية الخلقي 1077
الجِّهازُ التَّناسُليّ (التّوالُديّ) 1078
التَّشْريحُ الوَظيفِيّ والفيزيُولُوجيا والاسْتِقْصَاءات 1079
الشِّكايات المُستَعْلِنة (المُحضِرة للمَريض) في الأَمراض التَّناسُليّة 1080
متلازمة المبيض متعدد الكيسات 1092
متلازمة كلاينفيلتر 1094
الغدد جارات الدرق 1096
التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات 1096
المشكلات المُحضِرة في أمراض الغدد جارات الدرق 1097
فرط جارات الدرقية الأولي 1099
فرط كالسيوم الدم العائلي مع نقص كلس البول 1101
قصور جارات الدرق 1101
الغُدَّتان الكظريَّتان 1102
علم التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا (علم وظائف الأعضاء) 1103
تقديم مشاكل في أمراض الغدة الكظرية 1105
فرط الألدوستيرونية الأوليّة 1117
ورم القواتم وورم المستقتمات 1119
فرط تصنُّع الكظر الخلقي 1120
الغدد الصماء في البنكرياس والجهاز الهضمي 1122
عِرض المشاكل في مرض البنكرياس الصماوي 1122
أورام الغدد الصماء المعدية المعوية والبنكرياسية 1124
الوطاء والغدة النخامية 1126
التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء والاستقصاءات 1126
تظاهر الاضطرابات في اعتلالات الوطاء والغدَّة النَّخامِيّة 1128
الورم البرولاكتينيّ 1135
ضخامة النهايات 1137
الورم القحفي البلعومي 1139
مرض السكري الكاذب 1139
الاضطرابات التي تصيب الغدد الصماء المتعددة 1141
أورام الغدد الصماء المتعددة 1141
متلازمات تعدد الغدد الصم الذاتية 1142
الآثار المتأخرة لعلاج سرطان الأطفال 1143
لمزيد من المعلومات 1143

الفحص السريري في أمراض الغدد الصم

تسبب أمراض الغدد الصم متلازمات سريرية مترافقة بأعراض وعلامات تشمل العديد من الأعضاء الجهازية. يعتمد تركيز الفحص السريري على الغدة أو الهرمون الذي يُعتقد بأنه غير طبيعي. ويُعد داء السكري (الموصوف بالتفصيل في الفصل 20) وأمراض الغدة الدرقية أكثر اضطرابات الغدد الصم شيوعاً.

5 ضغط الدم

ارتفاع الضغط في متلازمتي كوشينغ وكون وفي ورم القواتم

انخفاض الضغط في قصور الكظر

4 النبض

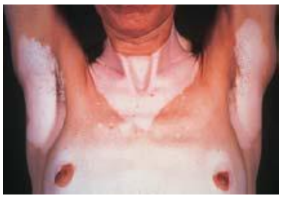
رجفان أذيني، تسرع جيبي، بطء القلب

3 الجلد

توزع الأشعار، جاف/ دهني

تصبغ/ شحوب

تكدم، بُهاق، خطوط، تسمك

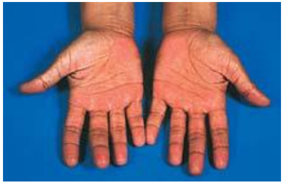


▲البهاق في أمراض المناعة الذاتية العضوية

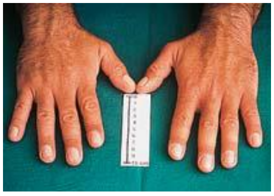
2 اليدين

حمامى راحية، رُعاش

عرطلة، متلازمة النفق الرسغي



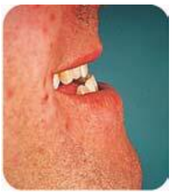
▲ تصبغ التغضنات بسبب ارتفاع مستويات ACTH في داء أديسون.



▲الأيدي في ضخامة النهايات، لاحظ وجود ضخامة في الأنسجة الرخوة مسببةً تغيرات "يد المخباط أو المجرفة".

1 الطول والوزن

6 الرأس

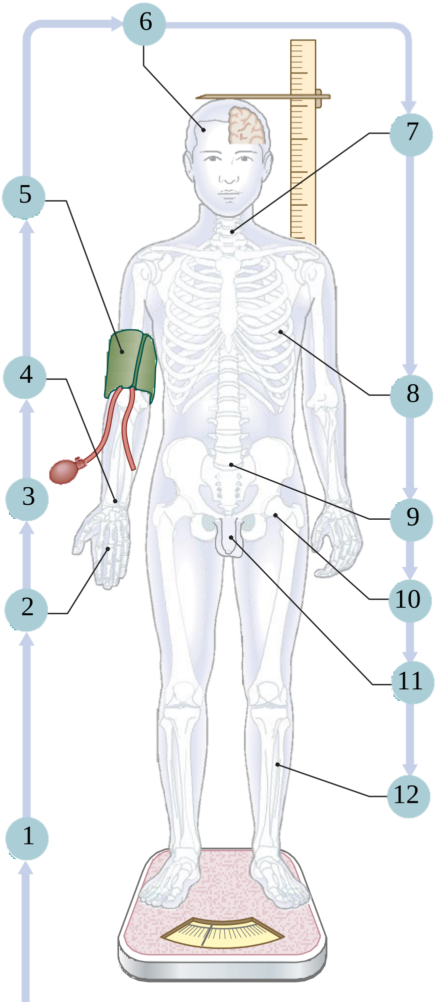


العينان: داء غريفز (انظر العكس)

شفع Diplopia

عيب المجال البصري (انظر العكس)

▲ تبارز الفك في ضخامة النهايات



الملاحظة والتأمل

تُجرى معظم فحوص أمراض الغدد الصم عن طريق الملاحظة.

غالباً ما تؤدي الملاحظة الدقيقة إلى تشخيص محدد لاضطرابات الغدد الصم.

يختلف التركيز بالفحص تبعاً للغدة أو الهرمون الذي يُعتقد أنه المسبب.

الشعر: الثعلبة، الصلع الجبهي

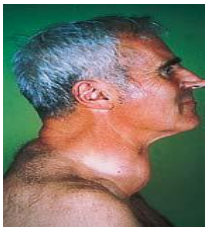
مظاهر وجهية: قصور الدرق، الشعرانية، ضخامة نهايات، كوشينغ.

الحالة العقلية: نُوام Lethargy، اكتئاب، هذيان، رغبة جنسية.

7 العنق

الصوت: بحة كما في قصور الدرق ذكوري Virilised

الغدة الدرقية (انظر المقابل): دُراق عقيدات



▶ تضخم درق عديد العقيدات

8 الثديان

إدرار الحليب، تثدي الرّجُل

9 دهون الجسم

بداية مركزية في متلازمة كوشينغ ونقص هرمون النمو

10 العظم

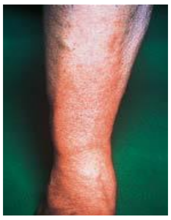
كسور الهشاشة (مثل كسور الفقرات وعنق الفخذ والقسم القاصي من الكعبرة)

11 الأعضاء التناسلية

ذكورة، تطور البلوغ، حجم الخصية

12 الساقان

اعتلال عضلي دانٍ/ الوذمة المخاطية



▶ الوذمة المخاطية أمام الظنبوب في داء غريفز

فحص اعتلال العين في غريفز 6

- **الفحص** من الأمام والجانب

وذمة حول الحجاج (الشكل 18.8)

التهاب ملتحمة (وذمة الملتحمة chemosis)

تقرّح القرنية

جحوظ (exophthalmos)*

انكماش الجفن*

- **مجال حركة العين**

تلكؤ الجفن عند النظر للأسفل*

شفع عند النظر إلى الجانب

- **منعكسات الحدقة**

عيب وارد (تتقبض الحدقة بتأثير الضوء المتأرجح أكثر من العين السليمة، إطار 25.22)

- **الرؤية**

تنخفض حدة الرؤية

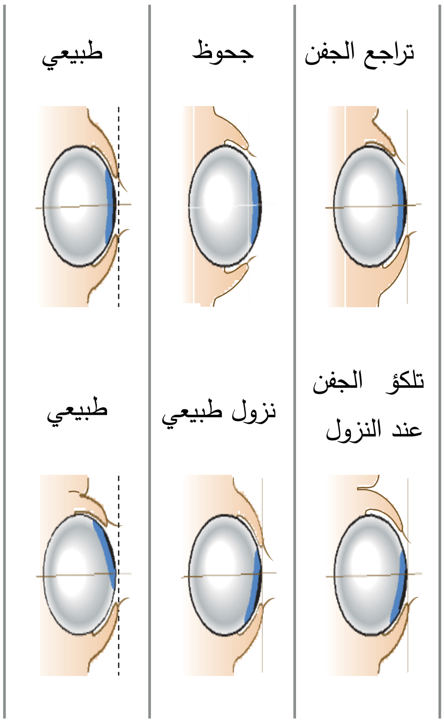
نقصان في الرؤية اللونية

نقص في المجال البصري

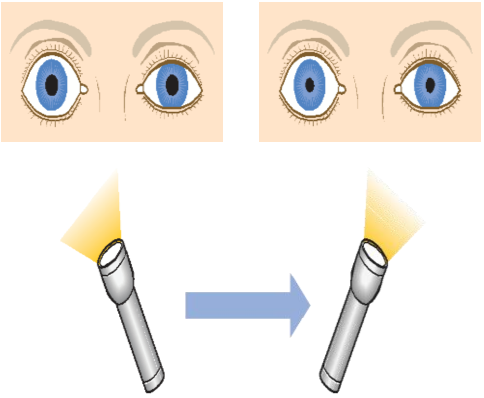
- **تنظير العين**

شحوب القرص البصري

وذمة حليمة العصب البصري

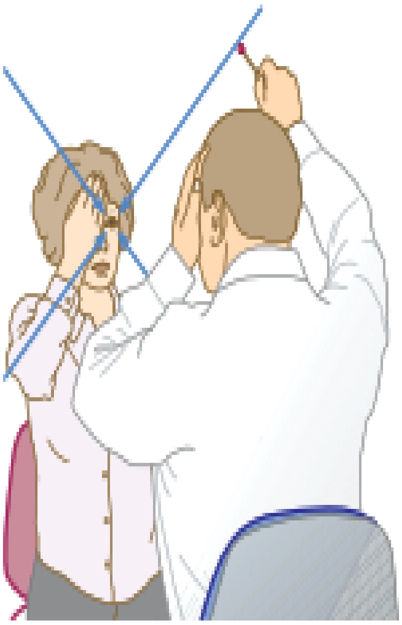


جحوظ العين اليمنى وعيوب في الحدقة



*لاحظ موضع الجفن بالنسبة للقزحية.

فحص المجالات البصرية بالمواجهة 6



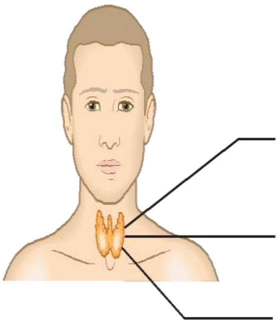
- اجلس مقابل المريض.
- قم أنت والمريض بتغطية العينين المتقابلتين.
- قرّب دبوساً أحمراً (أو إصبع مهتز) ببطء من أقصى مجال لرؤيتك كما هو موضح.
- اطلب من المريض أن يقول "الآن" عندما يراه.
- استمر بتحريك الدبوس إلى مركز الرؤية واطلب من المريض أن يخبرك إذا اختفى.
- كرر العملية في الأربعة أرباع.
- كرر العملية على العين الأخرى.

يعد العمى الشقي الصدغي من الموجودات الأساسية في أورام النخامى الغدية.

فحص الغدة الدرقية

7

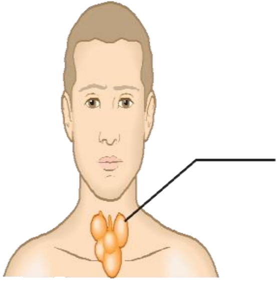
الموجودات غير الطبيعية



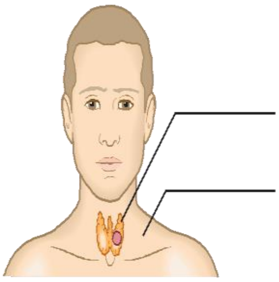
تضخم درقية منتشر طري مع لغط في داء غريفز.

تضخم درقية منتشر قاسٍ في التهاب الدرق في هاشيموتو.

تضخم الغدة الدرقية المؤلم في التهاب الدرق تحت الحاد.



تضخم درق متعدد العقيدات ±تمدد خلف القص وانضغاط الرغامى.



عقيدة وحيدة ورم غدي أو كيسة أو سرطان.

تضخم العقد اللمفية الرقبية يقترح وجود سرطان

- **التأمل** يكون من الأمام إلى الجنب
- قم **بالجس** من الخلف
  تتحرك الغدة الدرقية عند البلع
  تحقق مما إذا كانت الحافة السفلية قابلةً للجس
  العقد اللمفية الرقبية
  انحراف الرغامى
- **اسمع** للتحقق من وجود لغط
  اطلب من المريض أن يحبس نَفَسه وتحقق من وجود نفخات منتشرة
- **اقرع** الغدة الدرقية خلف القص
- انتبه للعلامات الجهازية الدالة على اضطراب وظيفة الدرق (إطار 18.7)، بما في ذلك الرُعاش والحمامى الراحية ودفئ الأطراف وانزياح الرغامى وتلكؤ الجفن.
- انتبه لعلامات داء غريفز والتي تشمل اعتلال العين والوذمة المخاطية أمام الظنبوب.
- تحقق من علامة بمبرتون وهي احتقان الوجه عند رفع الذراعين فوق الرأس

يهتم علم الغدد الصم بتخليق وإفراز وعمل الهرمونات، والتي هي رسل كيميائية تُطلق من الغدد الصم التي تنسق عمل العديد من الخلايا المختلفة، لذلك يمكن لأمراض الغدد الصم أن تؤثر على العديد من الأجهزة والأعضاء. يصف هذا الفصل مبادئ علم الغدد الصم قبل التعامل مع وظيفة وأمراض كل غدة على حدى. تعد بعض اضطرابات الغدد الصم شائعة خاصةً تلك التي تصيب الغدة الدرقية وجارات الدرق والجهاز التناسلي وخلايا بيتا في البنكرياس (فصل 20).

على سبيل المثال تحدث اضطرابات الغدة الدرقية لدى أكثر من 10% من سكان المناطق التي تعاني من نقص اليود كجبال الهيمالايا و4% من النساء اللواتي تتراوح أعمارهن بين 20 و50 عاماً في المملكة المتحدة. وتم وصف متلازمات الغدد الصم الأقل شيوعاً لاحقاً في هذا الفصل. تم تقييم عدد قليل من علاجات الغدد الصم من خلال تجارب معشاة ذات شواهد، ويرجع ذلك إلى ان العلاج بالهرمونات البديلة (مثل العلاج بالليفوثيروكسين) له فوائد سريرية واضحة، وأن التجارب التي يتم التحكم فيها بالغفل قد تكون غير أخلاقية. عند إجراء التجارب فإنها تتعلق أساساً باستخدام العلاج "الاختياري" و/أو المتاح مؤخراً، مثل بديل الأستروجين عند النساء بعد انقطاع الطمث والعلاج بالأندروجين عند الرجال الأكبر سناً وبديل هرمون النمو.

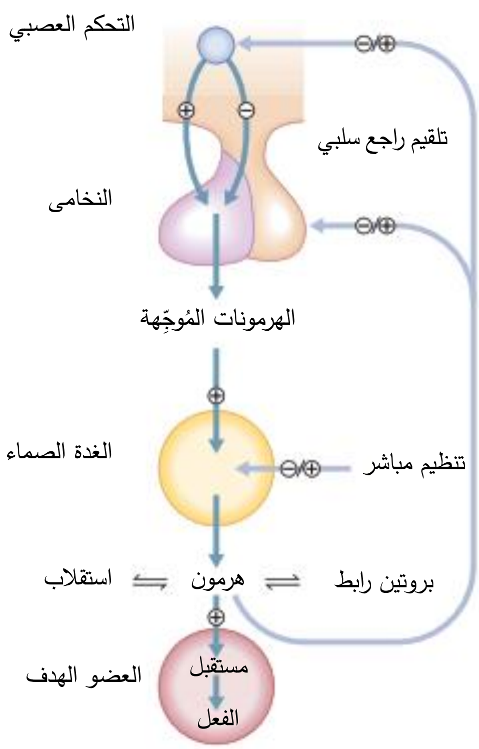
لمحة عامة عن علم الغدد الصم

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا

تستجيب بعض الغدد الصم مباشرة لإشارات الاستقلاب بما فيها الغدد جارات الدرق وغدد البنكرياس، إلا أن معظمها يتم التحكم به بواسطة هرمونات الغدة النخامية. حيث يتم التحكم بإفراز هرمون النخامى الأمامية بواسطة مواد تُنتج في الوطاء وتنطلق في الدم البابي إذ تنزح مباشرةً إلى السويقة النخامية (الشكل 18.1). وتُصنع كذلك هرمونات النخامى الخلفية في الوطاء، وتنتقل عبر محاور عصبية ليتم إطلاقها من النخامى الخلفية. كما يتم تنظيم إفراز هرمونات الوطاء والنخامى من خلال عدة محفزات وعن طريق التلقيم الراجع للهرمونات المطلقة من الغدد المستهدفة (الدرقية وقشر الكظر والتناسلية). تسمى أنظمة الغدد الصم المتكاملة هذه "محاور" وهي مدرجة في الشكل 18.2.

يمكن لمجموعة متنوعة من الجزيئات أن تعمل كهرمونات بما في ذلك الببتيدات كالإنسولين وهرمون النمو، والبروتينات السكرية كالهرمون المنبه للدرق، والأمينات كالنورأدرينالين (النورإبنفرين). تُحدث الهرمونات تأثيراتها الحيوية بواسطة ارتباطها بالمستقبلات، حيث تتوضع عدة مستقبلات على سطح الخلية. وتتفاعل هذه الجزيئات مع العديد من جزيئات الإشارة داخل الخلايا على الجانب البلازمي للغشاء الخلوي لتؤثر بذلك على وظيفة الخلية، وعادةً ما يتم ذلك من خلال التغييرات في التعبير الجيني. ترتبط بعض الهرمونات وأبرزها الستيروئيدات وثلاثي يود التيرونين (T3) وفيتامين د بمستقبلات معينة داخل الخلايا. يشكل معقد هرمون/مستقبل عامل نسخ ينشط بفعل الترابط، وهو ينظم التعبير الجيني مباشرةً.

يشمل النموذج التقليدي لوظيفة الغدد الصم، الهرمونات المصنعة في الغدد الصم والتي تُطلق إلى الدورة الدموية وتعمل في مواقع بعيدة عن مواقع الإفراز (كما في الشكل 18.1). ومع ذلك؛ يتم التعرف الآن على مستويات إضافية من التنظيم، حيث تقوم عدة أعضاء أخرى بإفراز الهرمونات أو المساهمة في الاستقلاب المحيطي وتنشيط طلائع الهرمونات، ومن الأمثلة البارزة على ذلك إنتاج هرمون الإستروجين من الإندروجينات الكظرية في الأنسجة الدهنية بواسطة أنزيم أروماتاز. وتعمل بعض الهرمونات كالنواقل العصبية بطريقة نظيرة صماوية paracrine للتأثير على الخلايا المجاورة، أو بطريقة ذاتية autocrine للتأثير على سلوك الخلية المنتجة للهرمون.



الشكل 18.1 المحور النموذجي للغدد الصم. يوضح التنظيم الذي يتم بواسطة التلقيم الراجع السلبي والتحكم المباشر، بالإضافة للتوازن بين الهرمون النشط المنتشر الحر والهرمون المرتبط أو المستقلب.

إمراضية الغدد الصم

يمكن تصنيف أمراض أي محور غدي صماوي أو غدة رئيسية كما هو موضح في الإطار 18.1. غالباً ما يُطلق على المرض الذي ينشأ من الغدة بالمرض "البدئي" (كقصور الدرق في سياق التهاب الدرق هاشيموتو) في حين أن التحفيز غير الطبيعي للغدة غالباً ما يسمى بالمرض "الثانوي" (مثل قصور الدرق الثانوي لدى المرضى الذين لديهم ورم في النخامى ونقص في الهرمون المحفز للدرق). ويمكن أن تؤثر بعض

الأمراض على عدة غدد صم، وقد يكون لها أساس مورثي (مثل متلازمتي أمراض الغدد الصم المناعية الذاتية وأورام الغدد الصم المتعددة (MEN)) أو تكون ناتجة عن معالجة مرضٍ آخر (على سبيل المثال بعد العلاج الكيميائي و/أو الشعاعي للسرطان عند الأطفال).

18.1 تصنيف أمراض الغدد الصم

فرط الهرمون
- بدئي في فرط الإنتاج الغدي
- ثانوي في سياق فرط الهرمون المُوجِّه

نقص الهرمون
- قصور غدي بدئي
- ثانوي لنقص الهرمون المُوَجِّه

فرط الحساسية للهرمون
- فشل تعطيل الهرمون
- فرط تفعيل/ فرط حساسية العضو المستهدف

مقاومة الهرمون
- فشل تفعيل الهرمون
- مقاومة العضو الهدف

الأورام غير الوظيفية
- سليمة
- خبيثة

الفحوصات في أمراض الغدد الصم

تلعب التحاليل الكيميائية الحيوية دوراً رئيساً في علم الغدد الصم. يمكن قياس معظم الهرمونات في الدم ولكن الظروف التي تم أخذ العينة فيها غالباً ما تكون هامة، خاصةً بالنسبة للهرمونات ذات الإفراز النبضي كهرمون النمو، وتلك التي تظهر اختلافات خلال النهار كالكورتيزول، أو التي تظهر اختلافاً شهرياً كالأستروجين والبروجيسترون. تحتاج بعض الهرمونات القابلة للتغير إلى متطلبات خاصة للتجميع والمعالجة، مثل التجميع في أنبوب و/أو النقل السريع إلى المختبر على الثلج. ويجب اتباع البروتوكولات المحلية لقياس الهرمون بعناية. وتجرى الفحوصات الأخرى كالتصوير والخزعة للمرضى الذين لديهم أورام، تم إدراج مبادئ الفحص في **الإطار 18.2**. غالباً ما يكون اختيار الاختبار عملياً مع مراعاة تسهيل الوصول إلى الاعتيان الموثوق والقياسات المخبرية.

18.2 مبادئ الفحص في أمراض الغدد الصم

توقيت القياس
- يتم إطلاق العديد من الهرمونات بشكل نظمي (نابض أو يومي أو شهري)، لذا قد يكون القياس العشوائي غير صحيح وقد يُطلب إجراء الاختبارات المتسلسلة أو الديناميكية.

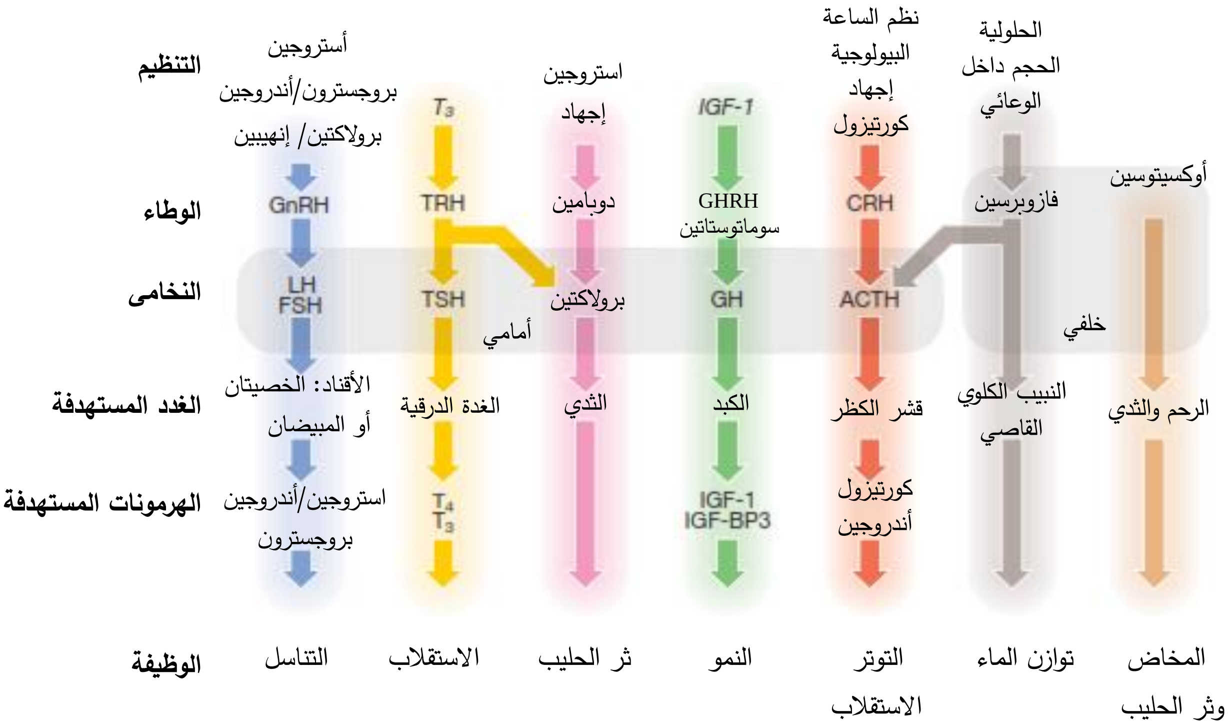
اختيار الاختبار الكيميائي الحيوي الديناميكي
- تتميز الشذوذات غالباً بفقدان التنظيم الطبيعي لإفراز الهرمون
- اختر اختبار التحفيز عند الشك بنقص الهرمون
- اختر اختبار الكبت عند الشك بفرط الهرمون
- كلما زادت الاختبارات المتاحة للاختيار، قلت احتمالية أن يكون أي اختبار منفرد غير صحيح، لذا تجنب تفسير نتيجة واحدة بشكل منفصل

التصوير
- يمكن إجراء التصوير "الوظيفي" و"البنيوي" حيث يمكن للخلايا المفرزة في الغدد الصم أن تأخذ ركائز محددة، على سبيل المثال اليود الموسوم بالراديوم أو الأوكتريوتيد
- تنتشر معظم الغدد الصم في "الأورام العَرَضية" لذلك لا تفحص ما لم تؤكد الاختبارات الكيميائية الحيوية وجود خلل في وظيفة الغدد الصم او كانت المشكلة الأساسية هي الورم

الخزعة
- تُعد معظم أورام الغدد صعبة التصنيف نسيجياً (كسرطان الكظر والورم الغدي).

المشاكل المحضِرة في أمراض الغدد الصم

تتظاهر أمراض الغدد الصم بعدة طرق مختلفة وتسلك سلوكيات مختلفة بالنسبة للأطباء، وتم وصف المتلازمات التقليدية فيما يتعلق بالغدد الفردية في الأقسام التالية. وغالباً ما تتظاهر بأعراض غير نوعية (**إطار 18.3**) أو بشذوذات كيميائية حيوية لاعَرَضية. وتظهر كذلك أمراض الغدد الصم في التشاخيص التفريقية للشكاوى الشائعة التي نوقشت في


التنظيم
الوطاء
النخامى
الغدد المستهدفة
الهرمونات المستهدفة
الوظيفة
أستروجين
بروجسترون/أندروجين
برولاكتين/ إنهيبين
GnRH
LH
FSH
الأقناد: الخصيتان أو المبيضان
استروجين/أندروجين
بروجسترون
التناسل
T_3
TRH
TSH
الغدة الدرقية
T_4
T_3
الاستقلاب
استروجين
إجهاد
دوبامين
برولاكتين
أمامي
الثدي
ثر الحليب
IGF-1
GHRH
سوماتوستاتين
GH
الكبد
IGF-1
IGF-BP3
النمو
نظم الساعة البيولوجية
إجهاد
كورتيزول
CRH
ACTH
قشر الكظر
كورتيزول
أندروجين
التوتر
الاستقلاب
الحلولية
الحجم داخل الوعائي
فازوبرسين
خلفي
النبيب الكلوي القاصي
توازن الماء
أوكسيتوسين
الرحم والثدي
المخاض
وثر الحليب

الشكل 18.2 "محاور" الغدد الصم الرئيسية. لا تتحكم الغدة النخامية في بعض الغدد الصم الرئيسية، منها الغدد جارات الدرقية (والتي يتم تنظيمها حسب تراكيز الكالسيوم) والمنطقة الكظرية الكبيبية (يتم تنظيمها بواسطة جملة رينين–أنجيوتنسين) وغدة المعثكلة (الفصل 20). يظهر الخط المائل التنظيم السلبي. (*ACTH*= الهرمون الموجّه لقشر الكظر، *CRH*= الهرمون المطلق للموجهة القشرية، *FSH*= الهرمون المنبه للجريب، *GH*= هرمون النمو، *GHRH*= الهرمون المطلق لهرمون النمو، *GnRH*= الهرمون المطلق للموجهة القندية، *IGF-1*= هرمون النمو المشابه للإنسولين–1، *IGF-BP3*= البروتين الرابط لـ *IGF*، *LH*= الهرمون الملوتن، *T3*= تيرونين ثلاثي اليود، *T4*= تيروكسين، *TRH*= الهرمون المطلق للموجهة الدرقية، *TSH*= الهرمون المحفز للدرق، فازوبرسين= الهرمون المضاد للإبالة (*ADH*)

فصول أخرى من هذا الكتاب، بما فيها شذوذات الكهارل (فصل 14)، وارتفاع الضغط (فصل 16) والبدانة (فصل 19) وتخلخل العظام (فصل 24). وبالرغم من أن أمراض الغدد الكظرية والوطاء والنخامى نادرة نسبياً؛ إلا أن تشخيصها يعتمد غالباً على الملاحظة السريرية الدقيقة لدى المريض الذي يعاني من شكاوى غير محددة، لذلك من المهم أن يكون الأطباء على دراية بسماتها الرئسية.

الغدة الدرقية

تم تلخيص أمراض الدرق في الإطار 18.4، وهي شائعة حيث تحدث لدى 5% من السكان وتصيب الإناث بشكل أكبر. يشارك محور الغدة الدرقية في تنظيم التمايز الخلوي والاستقلاب في جميع الخلايا المنواة تقريباً، لذا يكون لاضطرابات الدرق مظاهر متنوعة. كما تحدث الأمراض

18.3 أمثلة للتظاهرات غير النوعية لأمراض الغدد الصم

الأعراض	المرض الغدي الصماوي الأكثر احتمالاً
نُوام واكتئاب	قصور الدرق وداء السكري وفرط الدريقات وقصور الغدد التناسلية وقصور الكظر ومتلازمة كوشينغ
اكتساب الوزن	قصور الدرق ومتلازمة كوشينغ
فقد الوزن	الانسمام الدرقي وقصور الكظر وداء السكري
بُوال وسُهاف	داء السكري والبيلة التفهة وفرط الدريقات ونقص بوتاسيوم الدم (متلازمة كون)
عدم تحمل الحرارة	الانسمام الدرقي وانقطاع الطمث
خفقان	الانسمام الدرقي وورم القواتم
صداع	ضخامة النهايات وورم النخامى وورم القواتم
ضعف العضلات (الدانية غالباً)	الانسمام الدرقي ومتلازمة كوشينغ ونقص بوتاسيوم الدم (كمتلازمة كون) وفرط الدريقات وقصور الغدد التناسلية
حدة الأعراض	ضخامة نهايات وقصور الدرق

البنيوية للدرق كتضخم الدرق بشكل شائع لدى المرضى الذين لديهم وظائف الدرق طبيعية.

18.4 تصنيف أمراض الغدة الدرقية

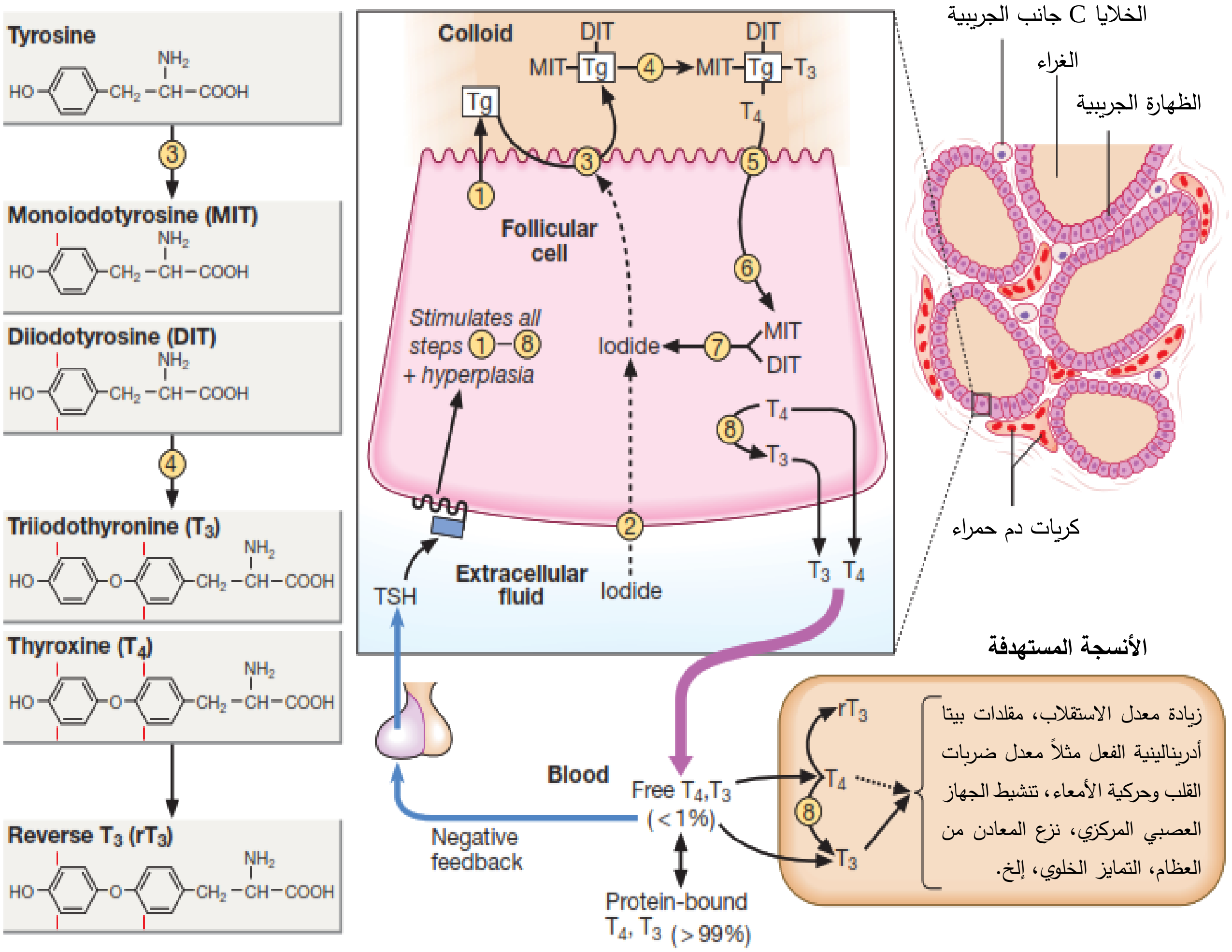
	بدئي	ثانوي
فرط الهرمون	داء غريفز الدُراق متعدد العقيدات الورم الغدي التهاب الدرق تحت الحاد	ورم مفرز لـ TSH
عوز الهرمون	التهاب الدرق هاشيموتو قصور الدرق الضموري	قصور النخامى
فرط الحساسية للهرمون		
مقاومة الهرمون	متلازمة مقاومة هرمون الدرق وعوز 5'– monodeiodinase	
الأورام غير الوظيفية	كارسينوما متمايزة كارسينوما اللب واللمفوما	

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والفحوصات

تم إيضاح عمل الغدة الدرقية في **الشكل 18.3**. تفرز الخلايا C المجاورة للجريبات الكالسيتونين والذي ليس له أهمية وظيفية واضحة عند الإنسان. وتصنع الخلايا الظهارية الجريبية الهرمون الدرقي من خلال دمج اليود مع الحمض الأميني تيروزين على سطح الغلوبيولين الدرقي، وهو بروتين يُفرز في المادة الغروانية للجريب. ويُعد اليوديد الركيزة الأساسية في تصنيع الهرمون الدرقي، ويجب أن يكون مدخوله الغذائي يزيد عن 100 ميكروغرام/يوم للحفاظ على وظيفة الغدة الدرقية لدى البالغين. تفرز الغدة الدرقية التيروكسين (T4) بشكلٍ غالب، وكمية قليلة فقط من الثيرونين ثلاثي اليود (T3)، حيث يتم إنتاج 85% من T3 في الدم بواسطة إنزيمات monodeiodinase الفعالة في العديد من الأنسجة كالكبد والعضلات والقلب والكلية، ويعد السيلينيوم جزءاً لا يتجزأ من هذه الإنزيمات. ويمكن اعتبار T4 بمثابة طليعة هرمون، نظراً لان عمره النصفي في الدم أطول من عمر T3 (حوالي أسبوع واحد مقارنةً بحوالي 18 ساعة) ويرتبط بمستقبلات هرمون الغدة الدرقية وينشطها بشكل أقل فاعلية من T3، كما يمكن تحويل T4 إلى مستقلب غير نشط وذلك عكس T3.

ينتشر T3 وT4 في البلازما بشكل كامل تقريباً (>99%) مرتبطة بالبروتينات الناقلة، وبشكل أساسي الغلوبيولين الرابط للتيروكسين (TBG). أما الهرمونات غير المرتبطة أو الحرة فتنتشر في الأنسجة وتمارس إجراءات استقلابية متنوعة. تُجري بعض المختبرات فحوصات تقيس T4 وT3 الكلي في البلازما، ولكن يشيع أكثر قياس T4 وT3 غير المرتبطان. لا تتأثر قياسات الهرمونات الحرة بالتغيرات في تراكيز البروتينات الرابطة. على سبيل المثال، يرفع الإستروجين من مستويات TBG (كما هو الحال في حبوب منع الحمل الفموية) وهذا سيؤدي لارتفاع T3 وT4 الكلي على الرغم من أن مستويات هرمون الدرق الحر طبيعية.

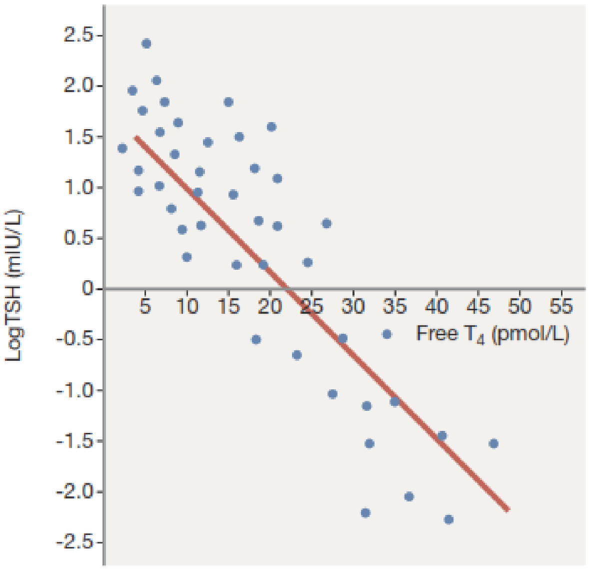
يتم تحفيز الغدة الدرقية على إنتاج T3 وT4 بواسطة هرمون الموجهة الدرقية (الهرمون المحفز للدرق TSH) وهو بروتين سكري يُطلق من الخلايا الموجهة الدرقية في النخامى الأمامية، وذلك استجابةً للهرمون الوطائي ثلاثي الببتيد (الهرمون المطلق للموجهة الدرقية TRH). يظهر النظم اليوماوي لإفراز TSH بشكل قمة عند الساعة 0100 وقاع عند الساعة 1100، ولكن الاختلاف يكون صغيراً لذا يمكن تقييم وظيفة الغدة الدرقية بشكل موثوق بأخذ عينة دم واحدة بأي وقت، ولا تتطلب عادةً إجراء أي تحفيز ديناميكي أو اختبارات تثبيط. هنالك تلقيم راجع سلبي للهرمونات الدرقية على كل من الوطاء والنخامى، كما في التسمم الدرقي إذ عندما ترتفع تراكيز T3 وT4 في البلازما يتم تثبيط إفراز TSH، ويحدث عكس ذلك في حالة قصور الدرق بسبب مرض في الغدة؛ حيث يترافق انخفاض T3 وT4 بمستويات مرتفعة من TSH الجائل في الدوران. وتوصف العلاقة بين TSH وT4 بأنها لوغاريتم خطي عكسي (**الشكل 18.4**)، حيث تتحسس النخامى الأمامية بشدة للتغيرات الطفيفة في مستويات الهرمون الدرقي ضمن النطاق المرجعي. فمثلاً لدى الفرد الذي يكون لديه مستوى T4 عادةً 15 pmol\L (1.17 ng\dl)، فإن أي


Tyrosine
Monoiodotyrosine (MIT)
Diiodotyrosine (DIT)
Triiodothyronine (T3)
Thyroxine (T4)
Reverse T3 (rT3)
NH2
HO
CH2 –CH–COOH
O
③
④
Colloid
DIT
MIT–Tg
MIT–Tg–T3
Tg
T4
①
③
⑤
Follicular cell
⑥
Stimulates all steps ①–⑧ + hyperplasia
Iodide
⑦
MIT
DIT
T4
⑧
T3
②
TSH
Extracellular fluid
Iodide
T3 T4
Blood
Free T4,T3 (<1%)
Negative feedback
Protein-bound T4, T3 (>99%)
rT3
T4
T3
⑧
الخلايا C جانب الجريبية
الغراء
الظهارة الجريبية
كريات دم حمراء
الأنسجة المستهدفة
زيادة معدل الاستقلاب، مقلدات بيتا أدرينالينية الفعل مثلاً معدل ضربات القلب وحركية الأمعاء، تنشيط الجهاز العصبي المركزي، نزع المعادن من العظام، التمايز الخلوي، إلخ.

الشكل 18.3 بنية ووظيفة الغدة الدرقية. (1) يتم إفراز وتصنيع الغلوبيولين الدرقي (*Tg*) في المادة الغروانية للجريب. (2) يتم نقل اليوديد اللاعضوي بفاعلية إلى الخلية الجريبية ("الاحتجاز"). (3) يتم نقل اليوديد إلى السطح الغرواني بواسطة ناقل (*pendrin*، الذي يكون مشوهاً في سياق متلازمة بندريد *Pendred ’s syndrome* ، صفحة 650) ويتم "جعله عضوياً" بواسطة إنزيم بيروكسيداز الدرقي حيث يقوم بدمجه مع الحمض الأميني التيروزين على سطح *Tg* وذلك لتشكيل التيروزين أحادي اليود (*MIT*) والتيروزين ثنائي اليود (*DIT*). (4) يرتبط اثنان من التيروزين ليشكلا *T3* و*T4*.

ارتفاع أو انخفاض بقدر 5 pmol\L (0.39 ng\dl) سيترافق مع مستويات TSH غير قابلة للكشف أو مرتفعة بالترتيب. ولهذا السبب يُعتبر TSH أكثر فحوصات وظيفة الغدة الدرقية فائدةً. ومع ذلك فإن تفسير قيم TSH دون النظر إلى مستويات الهرمون الدرقي قد يكون مضللاً لدى مرضى الغدة النخامية؛ فقد يكون TSH منخفضاً بشكلٍ غير صحيح أو "طبيعي" في قصور الدرق الثانوي (انظر **الإطار 18.5 والإطار 18.53**). علاوةً على ذلك؛ قد يستغرق TSH عدة أسابيع "للحاق" بمستويات T4 وT3، على سبيل المثال؛ سيرفع العلاج بالليفوثيروكسين levothyroxine مستويات T4 وT3 في غضون أسبوعين تقريباً، بينما يحتاج TSH من 4 إلى 6 أسابيع حتى يصل لمستوى مستقر. يمكن للأضداد المغايرة (أضداد مضيفة ذات صلة بالأضداد الحيوانية المستخدمة في المقايسات الحيوية) أن تتداخل أيضاً بمقايسة TSH وتتسبب في قياس مرتفع أو منخفض زائف. تم عرض الأنماط الشائعة لنتائج اختبارات وظائف الغدة الدرقية وتفسيرها في **الإطار 18.5**.

تشمل الوسائل الأخرى المستخدمة عادةً في فحص أمراض الدرق؛ قياس أضداد مستقبلات TSH أو أضداد مستضدات الغدة الدرقية الأخرى (انظر **الإطار 18.8**)، كما تم وصف استخدام التصوير بالنظائر المشعة وخزعة الإبرة الدقيقة والأمواج فوق الصوتية أدناه.



الشكل 18.4. العلاقة بين الهرمون المحفز للدرق (*TSH*) المصلي و*T4* الحر. يوجد علاقة عكسية بين تركيز *T4* الحر في المصل ولوغاريتم تركيز *TSH* في المصل، وذلك بسبب عروة التلقيم الراجع السلبي التقليدية بين *T4* و*TSH*. لتحويل *pmol\L* إلى *ng\dL* قسّم على 12.87.

المشاكل المُحضِرة في اضطرابات الدرق

يُعد كل من فرط نشاط الدرق (الانسمام الدرقي) وقصور الدرق وتضخم الدرق (الدُّراق أو عقيدة درقية) أشيع مظاهر اضطرابات الدرق. كما أدى توفر اختبارات وظائف الدرق إلى تحديد المرضى الذين لديهم نتائج غير طبيعية، والذين إما لا تظهر عليهم أعراض أو لديهم شكاوى غير نوعية كالتعب وزيادة الوزن.

الانسمام الدرقي Thyrotoxicosis

يصف الانسمام الدرقي مجموعةً من المظاهر السريرية الناجمة عن المستويات المرتفعة من الهرمون الدرقي. تعد الأسباب الأكثر شيوعاً لحدوثه داء غريفز والدُّراق متعدد العقيدات والعقيدات الدرقية الوظيفية الذاتية (غدوم سامّ) (إطار 18.6). ويعد التهاب الدرق أكثر شيوعاً في الأماكن التي تحدث فيها عدوى جرثومية ذات صلة مثل أمريكا الشمالية.

التقييم السريري

تم إيضاح المظاهر السريرية للانسمام الدرقي في (الإطار 18.7) ونهج التشخيص التفريقي في الشكل 18.5. تشمل الأعراض الأكثر شيوعاً فقدان الوزن مع شهية طبيعية أو متزايدة وعدم تحمل الحرارة والخفقان والرعشة والتهيّج، كما يعد تسرع القلب والحمامى الراحية وتلكؤ الجفن علامات شائعة. لا يعاني جميع المرضى من تضخم درقي مجسوس، ولكن يمكن للأطباء ذوي الخبرة تمييز التضخم الطري المنتشر في سياق داء غريفز عن التضخم غير المنتظم في الدُّراق متعدد العقيدات. يمكن لجميع أسباب الانسمام الدرقي أن تسبب تلكؤ وتراجع الجفن، وذلك بسبب تقوية التعصيب الودي للعضلات الرافعة للجفن، ولكن يمكن لداء غريفز فقط أن يُسبب مظاهر أخرى لاعتلال العين بما في ذلك الوذمة حول الحجاج وتهيج الملتحمة وجحوظ العينين والشفع. كما يُعد كل من الوذمة أمام الظنبوب وضخامة النهايات الدرقية النادرة (تضخم سمحاقي لا يمكن تمييزه عن تبقرط الأصابع) أعراضاً مميزة في داء غريفز.

الاستقصاءات

الفحص الأول هو قياس T3 وT4 وTSH المصل، ويجب تكرار إجراء الاختبار إذا كانت القيم غير طبيعية، وذلك لتأكيد وجود خلل واحتمال وجود حاجة لعلاج مطوّل أو علاج مدمر. يرتفع T3 وT4 المصل في معظم المرضى، ولكن T4 يكون بأعلى قيمه المرجعية ويرتفع T3 في حوالي 5% (انسمام T3). لا يمكن اكتشاف TSH المصل في الانسمام الدرقي الأولي، ولكن ترتفع قيمه في متلازمة الانسمام الدرقي الثانوي النادرة، والتي تنجم عن ورم غدي نخامي مُفرِز لـ TSH. ويجب إجراء المزيد من الاستقصاءات بعد تأكيد الانسمام الدرقي الكيميائي الحيوي لتحديد السبب الرئيسي، بما في ذلك قياس أضداد مستقبلات TSH (TRAb)، حيث تكون مرتفعة في داء غريفز؛ ومسح النظائر المشعة كما هو موضّح في الشكل 18.5. كما يوجد هنالك اعتلالات أخرى غير شائعة (إطار 18.9). وقد يُظهِر مخطط كهربية القلب (ECG) تسرع قلب جيبي أو رجفان أذيني. تقيس اختبارات امتصاص اليود المشع نسبة النظائر المحتجزة في الغدة بأكملها ولكن تم استبدالها بالتصوير الومضاني بالتكنيتيوم 99m، والذي يُشير

أيضاً إلى الاحتجاز، ويتم إجراؤه بشكل أسرع وبجرعة نشاط إشعاعي أقل ويوفر صورة عالية الدقة. ففي حالات الانسمام الدرقي منخفض الامتصاص يكون السبب عادةً التهاب الدرق العابر. يتسبب المرضى أحياناً بحدوث "انسمام درقي صنعي"، من خلال الاستهلاك المفرط لمستحضر الغدة الدرقية والذي غالباً ما يكون الليفوثيروكسين، حيث يقوم الليفوثيروكسين خارجي المنشأ بتثبيط إفراز TSH من النخامى، وبالتالي تثبيط امتصاص اليود والغلوبيولين الدرقي المصلي وإفراز الهرمونات الدرقية داخلية المنشأ. ترتفع نسبة T3:T4 (والتي تكون نموذجياً 1:30 في الانسمام الدرقي التقليدي) إلى ما يزيد عن 1:70 في الانسمام الدرقي الصنعي؛ ذلك لأن T3 الجائل في الدوران مشتق بشكل أساسي من خلال إزالة اليود الأحادي من T4 المحيطي وليس من الغدة الدرقية. إن ترافق كل من نقص امتصاص اليود وارتفاع النسبة T3:T4 وانخفاض تركيز الغلوبيولين الدرقي تُعد مُشخّصة للانسمام الدرقي الصنعي.

18.5 كيفية تفسير نتائج اختبار وظائف الغدة الدرقية

TSH	T4	T3	التفسير الأكثر احتمالاً
غير قابل للكشف	مرتفع	مرتفع	انسمام درقي بدئي
غير قابل للكشف أو منخفض	مرتفع	طبيعي	الإفراط في علاج قصور الدرق بالليفوتيروكسين انسمام درقي صنعي
غير قابل للكشف	طبيعي[1]	مرتفع	انسمام بدئي بـ T3
غير قابل للكشف	طبيعي[1]	طبيعي[1]	انسمام درقي تحت سريري
غير قابل للكشف أو منخفض	مرتفع	منخفض أو طبيعي	مرض غير درقي المعالجة بالأميودارون
غير قابل للكشف أو منخفض	منخفض	مرتفع	الإفراط في علاج قصور الدرق بالليوثيرونين (T3) liothyronine
غير قابل للكشف	منخفض	منخفض	قصور درق ثانوي[4] التهاب الدرق العابر في التطور
طبيعي	منخفض	منخفض[2]	قصور درق ثانوي[4]
مرتفع باعتدال 5–20 mIU\L	منخفض	منخفض[2]	قصور درق أولي قصور درق ثانوي[4]
مرتفع >20 mIU\L	منخفض	منخفض[2]	قصور درق أولي
مرتفع باعتدال 5–20 mIU\L	طبيعي[3]	طبيعي[2]	قصور درق تحت سريري
مرتفع 20–500 mIU\L	طبيعي	طبيعي	وهمي أضداد غيرية (وهي أضداد المضيف ذات الصلة بالأضداد الحيوانية المستخدمة في فحوصات TSH)
مرتفع	مرتفع	مرتفع	عدم الالتزام باستبدال الليفوتيروكسين – جرعة "التحميل" الأخيرة انسمام درقي ثانوي[4] مقاومة الهرمون الدرقي

[1] الجزء العلوي للنطاق المرجعي عادةً. [2] T3 ليس مؤشراً حساساً لقصور الدرق ولا يجب أن يُطلب. [3] الجزء السفلي للنطاق المرجعي عادةً. [4] أي ثانوي لمرض نخامي أو وطائي. لاحظ أن فحوصات TSH قد تكشف عن TSH القابل للكشف. (TSH= الهرمون المحفز للدرق).

i 18.6 أسباب الانسمام الدرقي وتواتراته النسبية

السبب	التواتر[1] (%)
داء غريفز	76
دُراق متعدد العقيدات	14
غدوم درقي مفرد	5
التهاب الدرق	
تحت حاد (de Quervain's)[2]	3
بعد الولادة[2]	0.5
المُحدَث باليود	
أدوية (أميودارون)[2]	1
وسائط التباين الإشعاعي[2]	–
برنامج مكملات اليود[2]	–
مصدر خارج درقي لهرمون الدرق	
انسمام درقي صنعي[2]	0.2
سِلعة مبيضية[2، 3]	–
ناجم عن TSH	
ورم غدي نخامي مفرز لـ TSH	0.2
سرطانة مشيمائية ورحى عدارية[4]	–
سرطانة جريبية ± نقائل	0.1

[1] سلسلة من 2087 مريضاً تقدموا إلى المستوصف الملكي في إيدنبرغ على مدار 10 سنوات. [2] تتميز بامتصاص ضئيل للنظائر المشعة. [3] ورم مسخي في المبيض يحتوي على أنسجة الغدة الدرقية. [4] الغدد التناسلية المشيمية البشرية لها نشاط محفز للغدة الدرقية.

(TSH= الهرمون المحفز للدرق)

التدبير

يعتمد العلاج النهائي للانسمام الدرقي على السبب الأساسي الذي قد يشمل الأدوية المضادة للدرق أو اليود المشع أو الجراحة. مضادات مستقبلات بيتا غير الانتقائية (حاصرات β مثل بروبرانولول (160 ملغ يومياً) أو نادولول (40–80 ملغ يومياً) ستخفف الأعراض ولكن لا تلغيها في معظم المرضى خلال 24–48 ساعة.

لا يجب استخدام حاصرات β في علاج الانسمام الدرقي طويل الأمد، إلا أنها تُعد مفيدة جداً في العلاج قصير الأمد بينما ينتظر المرضى استشارة المشفى أو متابعة العلاج باليود [131]. يمكن استبدال الفيراباميل بحاصرات بيتا عند المرضى الصابين بالربو على سبيل المثال، ولكنه عادةً ما يكون فعالاً فقط في تحسين تسرع القلب وله تأثير ضئيل على المظاهر الجهازية الأخرى للانسمام الدرقي.

الرجفان الأذيني في الانسمام الدرقي

يحدث الرجفان الأذيني لدى حوالي 10% من مرضى الانسمام الدرقي. ويزداد حدوثه مع تقدم العمر، إذ يُصيب ما يُقارب نصف الرجال المصابين بالانسمام الدرقي فوق سن الستين. علاوةً على ذلك، يُعد التسمم الدرقي تحت السريري عامل خطر للرجفان الأذيني. كما يتأثر معدل نبض البطين بالديجوكسين، ولكنه يستجيب لحاصرات بيتا. وتُعد مضاعفات الانصمام الخثاري الوعائي شائعة بشكل خاص في الرجفان الأذيني المترافق مع الانسمام الدرقي، لذا تلزم المعالجة بمضادات التخثر ما لم يكن هنالك مانع لاستخدامها. يعود الرجفان الأذيني تلقائياً إلى نظمه الجيبي في حوالي 50% من المرضى وذلك بمجرد عودة تراكيز الهرمونات الدرقية وTSH للطبيعي، ولكن قد يتوجب تقويم نظم القلب لدى باقي المرضى.

نوبة الانسمام الدرقي ("العاصفة الدرقية")

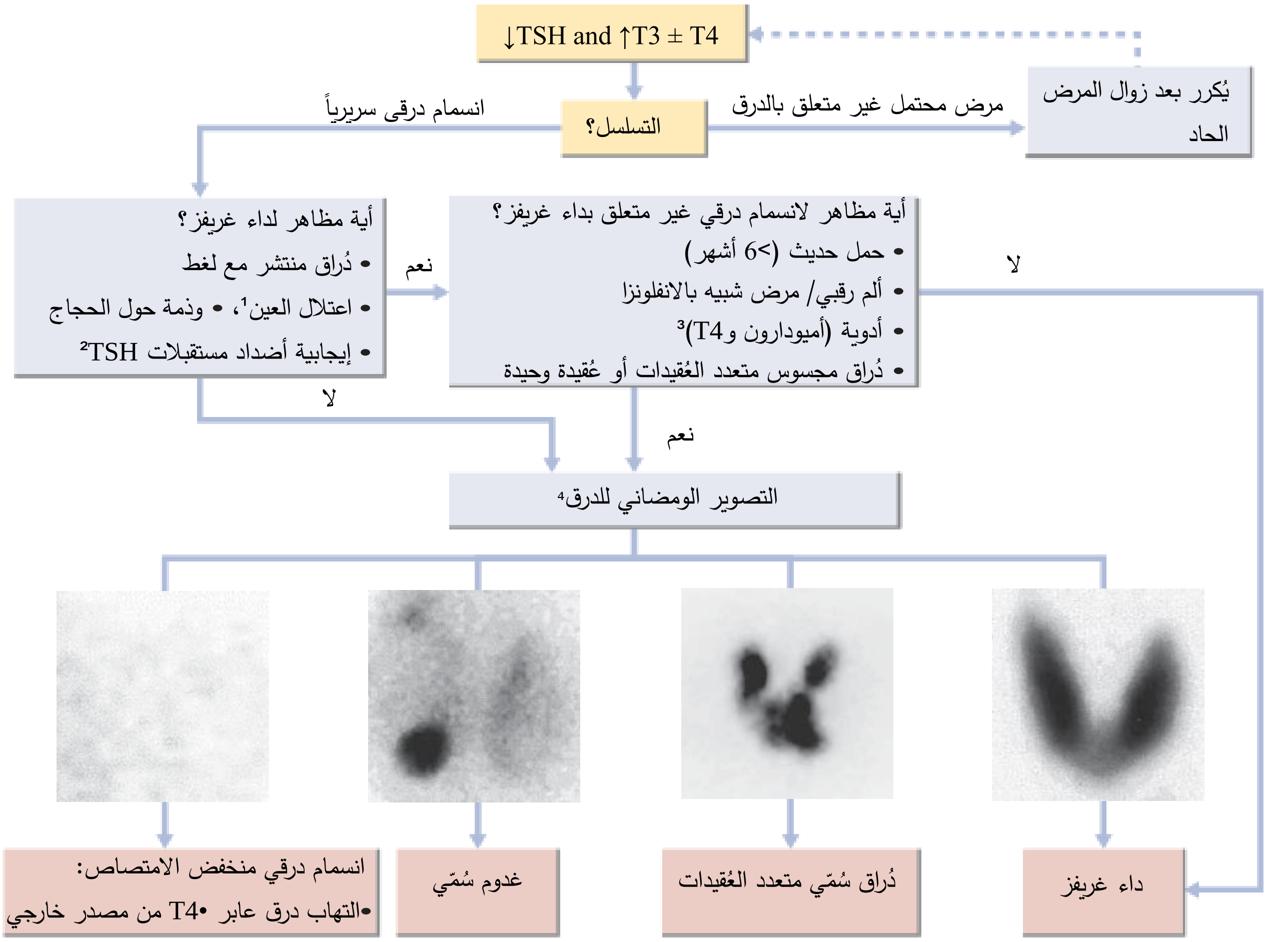
تُعد اختلاطاً نادراً للانسمام الدرقي، ولكنه مهدد للحياة. أبرز علاماته هي الحمى والهياج والهذيان وتسرع القلب أو رجفان أذيني وقصور القلب لدى المرضى الأكبر سناً. ويمكن استخدام نظام Burch–Wartofsky للمساعدة في تحديد التشخيص (إطار 18.10). تُعد نوبة الانسمام الدرقي حالة طبية طارئة ويبلغ معدل الوفيات فيها 10% بالرغم من التعرّف المبكر والعلاج، وهو أكثر شيوعاً عن طريق حدوث خمج لدى مريض مصاب بانسمام درقي غير مكتشف أو غير معالج بشكلٍ كافٍ. وقد يحدث أيضاً عند مريض انسمام درقي مُشَخَّص بعد وقت قصير من استئصال الغدة الدرقية لدى مريض غير مهيأ، أو في غضون أيام قليلة من العلاج باليود [131] حيث يؤدي الضرر لإشعاعي الحاد إلى ارتفاع عابر في مستويات الهرمون الدرقي في الدم. ويجب إماهة المرضى وإعطاؤهم بروبرانولول إما فموياً (80 ملغ أربع مرات في اليوم) أو وريدياً (1–5 ملغ أربع مرات في اليوم). وسيُفيد إعطاء

Sodium ipodate (500 ملغ فموياً في اليوم) بإعادة مستويات T3 المصلي إلى طبيعتها خلال 24–48 ساعة، وهو وسيط تباين إشعاعي لا يقوم بمنع إفراز الهرمونات الدرقية فحسب بل يقلل أيضاص من تحويل T4 إلى T3؛ وبالتالي فهو أكثر فعالية من يوديد البوتاسيوم أو محلول لوغول Lugol's solution. إن للديكساميتازون (2 ملغ أربع مرات يومياً) والأميودارون تأثيرات مشابهة. كما يجب إعطاء الكاربامازول الفموي 40–60 ملغ يومياً لتثبيط اصطناع مزيد من الهرمونات الدرقية. إذا كان المريض غير واعٍ أو غير متعاون فيمكن إعطاء كاربيمازول عن طريق المستقيم، حيث أن له تأثيراً جيداً ولكن لا يوجد تحضير متاح للاستخدام بالحقن. يمكن بعد 10–14 يوم مراقبة المريض ووضعه على كاربيمازول وحده.

18.7 المظاهر السريرية لاضطرابات الدرق

الانسمام الدرقي		**قصور الدرق**	
الأعراض	**العلامات**	**الأعراض**	**العلامات**
شائعة			
نقص الوزن مع شهية طبيعية أو مرتفعة	نقص الوزن	كسب الوزن	كسب الوزن
عدم تحمل الحرارة وتعرّق	رُعاش	عدم تحمل البرودة	
خَفَقان ورُعاش	حُمامى راحية	تعب ونُعاس somnolence	
ضيق تنفس وتعب	تسرّع قلب جيبي	جفاف الجلد والشعر	
التهيج والانفعال العاطفي	تلكؤ وتراجع الجفن	غزارة الطمث	
أقل شيوعاً			
تخلخل العظام (كسر ونقص في الطول)	دُراق ولغط[1]	إمساك	بحّة في الصوت
الإسهال والإسهال الدهني	رجفان أذيني[2]	بحّة	المظاهر الوجهية: شفاه أرجوانية وتبيغ وجهي ووذمة حول الحجاج وفقدان القسم الوحشي للحاجب
ذبحة Angina	ارتفاع ضغط الدم الانقباضي/ ارتفاع ضغط النبض	متلازمة النفق الرسغي	
تورم الكاحل		ثعلبة	
قلق وذُهان	قصور قلبي[2]	آلام وأوجاع	فقر دم
ضعف عضلي	فرط المنعكسات	تيبُّس عضلي	Carotenaemia
الشلل الدّوري (غالباً في المجموعات الصينية والآسيوية الأخرى)	رمع مستمر	صمم	حُمامى حرورية
	اعتلال عضلي دانٍ	اكتئاب	ارتفاع ضغط وبطء قلبي
الحكة والثعلبة	اعتلال عضلي بصلي[2]	عقم	تأخر استرخاء المنعكسات
انقطاع/قلة الطمث			وذمة مخاطية جلدية
عقم وإجهاض عفوي			
نقص الرغبة الجنسية وعنانة			
إدماع مفرط			
نادرة			
إقياء	تثدي	ذُهان (جنون الوذمة المخاطية)	انسداد أمعاء وحبن
خمول Apathy	عناكب وعائية	إدرار الحليب	انصباب تاموري وجنبي
قهم	انفكاك الظفر	عنانة	رَنَح مخيخي
تفاقم الربو	تصبّغ		تشنج عضلي

[1] فقط في داء غريفز. [2] مظاهر موجودة في المرضى المسنين بشكل خاص.


↓TSH and ↑T3 ± T4
يُكرر بعد زوال المرض الحاد
مرض محتمل غير متعلق بالدرق
التسلسل؟
انسمام درقي سريرياً
أية مظاهر لداء غريفز؟
• دُراق منتشر مع لغط
• اعتلال العين[1]، • وذمة حول الحجاج
• إيجابية أضداد مستقبلات TSH[2]
نعم
أية مظاهر لانسمام درقي غير متعلق بداء غريفز؟
• حمل حديث (<6 أشهر)
• ألم رقبي/ مرض شبيه بالانفلونزا
• أدوية (أميودارون وT4)[3]
• دُراق مجسوس متعدد العُقيدات أو عُقيدة وحيدة
لا
لا
نعم
التصوير الومضاني للدرق[4]
انسمام درقي منخفض الامتصاص:
•التهاب درق عابر •T4 من مصدر خارجي
غدوم سُمّي
دُراق سُمّي متعدد العُقيدات
داء غريفز

الشكل 18.5 **وضع التشخيص التفريقي للانسمام الدرقي.** [1]تشير الاعتلالات العينية في غريفز إلى المظاهر السريرية التي تتمثل بالجحوظ والوذمة حول الحجاج والملتحمة، وليس فقط تلكؤ وتراجع الجفن الذي يمكن أن يحدث في جميع أشكال الانسمام الدرقي. [2]يُعد تواجد أضداد مستقبلات TSH نادراً جداً عند المرضى الذين يُعانون من أمراض المناعة الذاتية ويحدث لدى 80–90% فقط من المرضى المصابين بداء غريفز، حيث أن إيجابية الاختبار مؤكدة للإصابة ولكن سلبيته لا تنفي الإصابة بداء غريفز. ولكن الأضداد الدرقية الأخرى (كأضداد البيروكسيداز والغلوبيولين الدرقي) تُعد غير مفيدة في التشخيص التفريقي، إذ أنها تحدث بشكل متكرر لدى الأشخاص وتتواجد مع العديد من الاضطرابات المسببة للانسمام الدرقي. [3]لا يُعد التصوير الومضاني ضرورياً في معظم حالات الانسمام الدرقي الناجم عن الأدوية. [4]يُجرى تصوير 99mTechnetium pertechnetate لمرضى الانسمام الدرقي. تم اكتشاف القليل من النظائر في منطقة الغدة الدرقية، وذلك في حالات الانسمام الدرقي منخفض الامتصاص الذي يحدث غالباً بسبب التهاب الدرق الفيروسي أو بعد الولادة أو الناجم عن اليود، على الرغم من أن الامتصاص واضح في الغدد اللعابية القريبة (غير معروض هنا). يحدث نقص في امتصاص النظائر من قِبل بقية الغدة الدرقية في سياق الورم الغدي السام، وذلك بسبب تثبيط هرمون TSH المصلي. كما يحدث امتصاص منخفض نسبياً وغير مكتمل داخل العقيدات في سياق الدُراق متعدد العقيدات، إذ لا يرتبط مثل هذا المظهر بغدة درقية واضحة دائماً. أما في داء غريفز، فيحدث امتصاص منتشر للنظائر.

18.8 انتشار أضداد الغدة الدرقية (%)

	أضداد لـِ:		
	البيروكسيداز الدرقي[1]	الغلوبيولين الدرقي	مستقبل TSH[2]
التعداد الطبيعي	8–27	5–20	0
داء غريفز	50–80	50–70	80–95
قصور درق مناعي ذاتي	90–100	80–90	10–20
ذُراق متعدد العقيدات	~30–40	~30–40	0
التهاب الدرق العابر	~30–40	~30–40	0

[1] تُعد أضداد البيروكسيداز الدرقي (TPO) المكون الرئيسي لما تم قياسه سابقاً على أنه أضداد الدرق "الصغرية". [2] أضداد الهرمون المحفز للدرق (TRAb) قد تكون إما منبهة (محفزة، تسبب الانسمام الدرقي لغريفز) أو مناهضة ("حاصرة"، تسبب قصور الدرق).

18.9 التشوهات المخبرية غير النوعية في اضطراب وظيفة الدرق

الانسمام الدرقي

- إنزيمات المصل: ارتفاع ألانين أمينو ترانسفيراز و γ غلوتاميل ترانسفيراز (GGT) وألكالين فوسفاتاز من الكبد والعظام
- ارتفاع البيلروبين
- فرط طفيف في كلس الدم
- بيلة سكرية: مترافقة مع داء السكري والبيلة السكرية المترافقة مع "بطء التخزين"

قصور الدرق

- إنزيمات المصل: ارتفاع كرياتين كيناز وأسبارتات أمينو ترانسفيراز ولاكتات ديهيدروجيناز (LDH)
- فرط كولسترول الدم
- فقر دم: سوي الحجم سوي الصباغ أو كبير الحجم
- نقص صوديوم الدم

*هذه الشذوذات ليست مفيدة في التشخيص التفريقي، لذا يجب تجنب إجراء الاختبارات أو اختبار إضافي فقط في حال استمرار الشذوذات عندما يكون المريض سوي الغدة الدرقية.

قصور الدرق Hypothyroidism

يُعد قصور الدرق حالة شائعة لها عدة أسباب (إطار 18.11)، إلا أن أمراض المناعة الذاتية (التهاب الدرق لهاشيموتو) وقصور الدرق بعد المعالجة باليود^{131} وبعد العلاج الجراحي للانسمام الدرقي تمثل أكثر من 90% من الحالات، ما عدا المناطق التي يتوطن فيها نقص اليود. تتأثر النساء بمعدل ست مرات تقريباً أكثر من الرجال.

التقييم السريري

تعتمد المظاهر السريرية على مدة وشدة القصور الدرقي. إن أولئك الذين تفاقم لديهم قصور الدرق الكامل بشكل كامن على مدى شهور أو سنوات؛ تظهر لديهم العديد من المظاهر السريرية المُدرجة في **الإطار 18.7**.

يحدث ارتشاح في العديد من أنسجة الجسم بعديدات السكاريد المخاطية كحمض الهيالورينيك وكبريتات الكوندروئيتين، وذلك نتيجةً لقصور الدرق المطوّل، مما يؤدي إلى صوت منخفض وضعف السمع وتداخل الكلام بسبب تضخم اللسان وانضغاط العصب الناصف في الرسغ (متلازمة النفق الرسغي).

كما يؤدي ارتشاح الأدمة إلى ظهور وذمات غير انطباعية (وذمة مخاطية)، وهي أوضح ما تكون في جلد اليدين والقدمين والأجفان. غالباً ما يكون الانتفاخ حول الحجاج ملفتاً للنظر ويمكن أن يترافق مع شحوب الوجه بسبب تضيق الأوعية وفقر الدم، أو يصبح لون الجلد أصفر ليموني بسبب ترسب الكاروتين، بالإضافة للشفاه الأرجوانية وتبيّغ الوجنتين.

18.10 جدول Burch–Wartofsky لنوبة الانسمام الدرقي

المعالم التشخيصية	النتيجة
الحرارة (°م)	
37.1 ≥	0
37.7–37.2	5
38.2–37.8	10
38.8–38.3	15
39.2–38.9	20
39.9–39.3	25
40.0 ≤	30
الجهاز العصبي المركزي	
غائبة	0
طفيفة (هياج)	10
متوسطة (هذيان وذُهان وخمول شديد)	20
شديدة (نوبات وغيبوبة)	30
الجهاز الهضمي	
غائبة	0
متوسطة (إسهال وغثيان وإقياء وألم بطني)	10
شديدة (يرقان غير مفسر)	20
الجهاز القلبي الوعائي: معدل النبض (نبضات/دقيقة)	
89 ≥	0
109–90	5
119–110	10
129–120	15
139–130	20
140 ≤	25
الرجفان الأذيني	
غائب	0
موجود	10
قصور قلب احتقاني	
غائب	0
طفيف (وذمة محيطية)	5
متوسط (فرقعة قاعدية ثنائية)	10
شديد (وذمة رئوي)	20
السوابق	
غائبة	0
موجودة	10

يجب جمع النتائج.

النتيجة ≤ 45= نوبة انسمام درقي محتملة، 25–44= نوبة انسمام درقي وشيكة، <25= من غير المحتمل حدوث نوبة انسمام درقي.

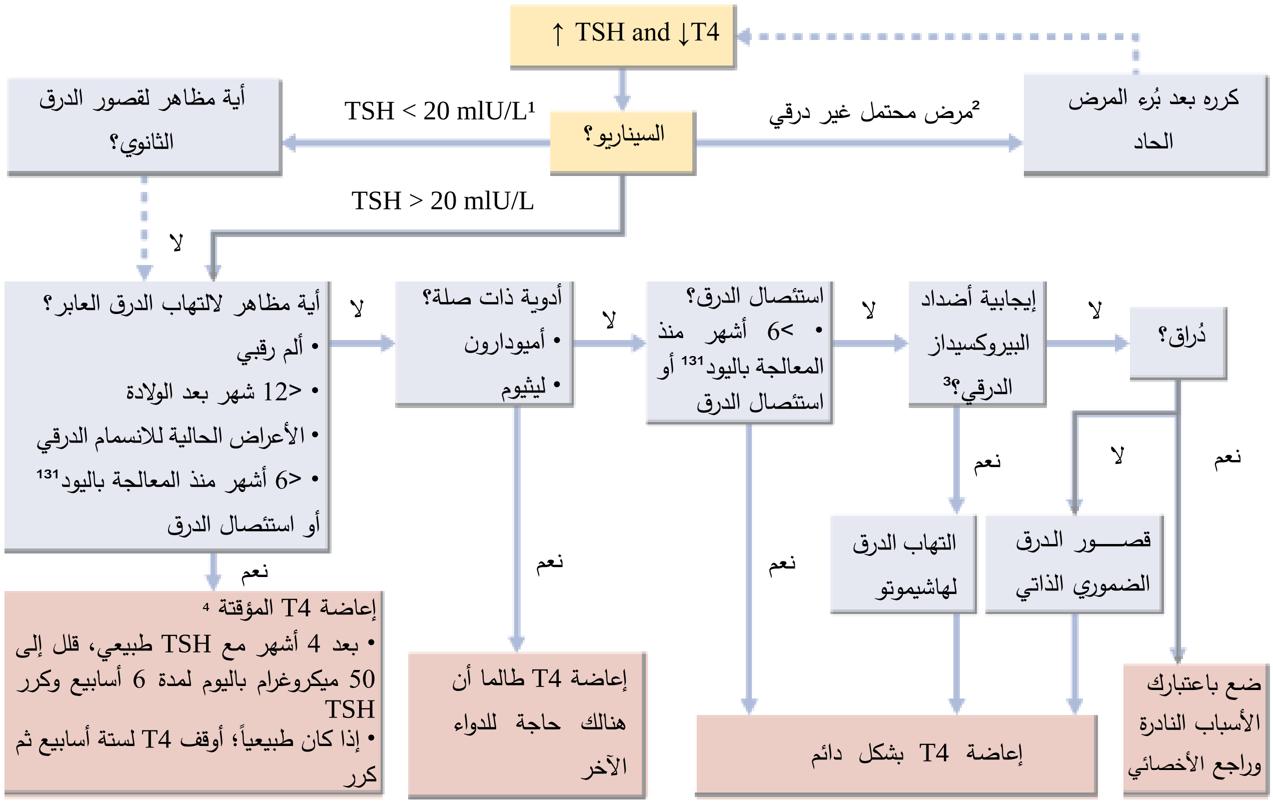
Adapted from Burch HB, Wartofsky L. Life-threatening thyrotoxicosis. Thyroid storm. Endocrinol Metab Clin N Am 1993; 22:263–277.

18.11 أسباب قصور الدرق

الأسباب	أضداد ضد TPO¹	الدُراق²
مناعية ذاتية		
التهاب الدرق لهاشيموتو	++	±
قصور الدرق الضموري الذاتي	−	−
داء غريفز مع أضداد حاصرة لمستقبلات TSH	+	±
علاجي المنشأ		
استئصال اليود المشع	+	±
استئصال الدرق	+	−
الأدوية:		
كاربيمازول وميثيمازول وبروبيل ثيوراسيل	+	±
أميودارون	+	±
ليثيوم	−	±
التهاب الدرق العابر		
التهاب الدرق تحت الحاد (المنسوب لكورفان)	+	±
التهاب الدرق ما بعد الولادة	+	±
نقص اليود		
كما في المناطق الجبلية	−	++
خَلقي		
خلل تصنيع الهرمون	−	++
عدم تنسّج الدرق	−	−
ارتشاحي		
الداء النشواني والتهاب الدرق لريدل والساركوئيد	+	++
قصور درق ثانوي		
نقص TSH	−	−

[1] وكما هو موضّح في الإطار 18.8 فإن الأضداد الدرقية شائعة في السكان الأصحاء، لذا قد تكون موجودة لدى أي شخص. ++ عيار عالٍ، +أكثر احتمالاً لاكتشافه مقارنةً بالسكان الأصحاء، − غير محتمل بشكل خاص. [2] الدُراق: − غائب، ± قد يكون موجوداً، + ظاهر.

(TPO= البيروكسيداز الدرقي، TSH= الهرمون المحفز للدرق)


↑ TSH and ↓T4
كره بعد برء المرض الحاد
مرض محتمل غير درقي²
السيناريو؟
TSH < 20 mlU/L¹
أية مظاهر لقصور الدرق الثانوي؟
TSH > 20 mlU/L
لا
أية مظاهر لالتهاب الدرق العابر؟
• ألم رقبي
• >12 شهر بعد الولادة
• الأعراض الحالية للانسمام الدرقي
• >6 أشهر منذ المعالجة باليود131
أو استئصال الدرق
لا
أدوية ذات صلة؟
• أميودارون
• ليثيوم
لا
استئصال الدرق؟
• >6 أشهر منذ المعالجة باليود131 أو استئصال الدرق
لا
إيجابية أضداد البيروكسيداز الدرقي؟3
لا
دُراق؟
نعم
لا
نعم
التهاب الدرق لهاشيموتو
قصـــور الدرق الضموري الذاتي
نعم
نعم
نعم
إعاضة T4 المؤقتة 4
• بعد 4 أشهر مع TSH طبيعي، قلل إلى 50 ميكروغرام باليوم لمدة 6 أسابيع وكرر TSH
• إذا كان طبيعياً؛ أوقف T4 لستة أسابيع ثم كرر
إعاضة T4 طالما أن هناك حاجة للدواء الآخر
إعاضة T4 بشكل دائم
ضع باعتبارك الأسباب النادرة وراجع الأخصائي

الشكل 18.6 مقاربة البالغين الذين يُشتبه بإصابتهم بقصور الدرق الأولي. يتجاهل هذا المخطط الأسباب الخلقية لقصور الدرق (انظر **الإطار 18.11**) كعدم تنسّج الدرق وخلل تصنيع الهرمون (المترافق بالصمم العصبي في متلازمة بيندريد) التي يتم تشخيصها في مرحلة الطفولة. [1]يمكن الكشف عن الهرمون المحفز للدرق المتفاعل مناعياً (*TSH*) بقيم طبيعية أو مرتفعة باعتدال لدى المرضى المصابين بقصور النخامى، ويجب أن يكون *TSH> 20 mlU\L* لتأكيد تشخيص قصور الدرق الأولي، مالم يكن *T4* منخفضاً جدياً. [2]الشذوذ المعتاد في وظيفة الغدة الدرقية هو انخفاض *TSH* ولكن من الممكن أن يحدث أي نمط. [3]تُعتبر أضداد البيروكسيداز الدرقي (*TPO*) شديدة الحساسية ولكنها ليست نوعية لاضطراب الدرق المناعي الذاتي (انظر **الإطارين 18.8 و18.11**). [4]نصيحة المختص هي الأنسب. إنّ قصور الدرق الثانوي نادر الحدوث، ويشير لوجوده نقص الهرمونات النخامية أو المظاهر السريرية لورم النخامى كالصداع او خلل في المجال البصري. تشمل الأسباب النادرة لقصور الدرق المترافق مع الدُراق، اضطراب تصنيع الهرمونات وارتشاح الغدة الدرقية (انظر **الإطار 18.11**).

إن معظم حالات قصور الدرق غير واضحة سريرياً، ومع ذلك يجب أخذه بالحسبان حتى لا يتم التغاضي عن التشخيص لدى الأفراد الذين يُعانون من أعراض غير نوعية كالتعب أو زيادة الوزن أو الاكتئاب أو متلازمة النفق الرسغي.

كما تم تسليط الضوء على المظاهر المميزة الأساسية في القصة والفحص في الشكل 18.6. يجب توخي الحذر لتحديد المرضى الذين يُعانون من قصور الدرق العابر والذين يكون العلاج لديهم بالليفوتيروكسين مدى الحياة غير ملائم، حيث غالباً ما يُلاحظ ذلك خلال الأشهر الستة الأولى بعد استئصال الدرق أو العلاج باليود^{131} لداء غريفز، وطور ما بعد الانسمام الدرقي لالتهاب الدرق تحت الحاد والتهاب الدرق التالي للولادة. إذ لا يكون العلاج بالليفوتيروكسين ضرورياً دائماً في هذه الحالات، حيث يكون المريض غير عرضي خلال فترة قصور الدرق القصيرة.

الاستقصاءات

ينتج قصور الدرق في الغالبية العظمى من الحالات عن اضطراب داخلي في الغدة الدرقية (قصور الدرق الأولي)، ينخفض في هذه الحالة T4 المصلي بينما يرتفع TSH وعادةً ما يزيد عن 20 mlU\L، ولا يُعد قياس T3 المصلي مفيداً لأنه لا يميز بين سلامة الغدة الدرقية وقصورها. من النادر حدوث قصور الدرق الثانوي، الذي ينتج عن فشل إفراز TSH

لدى الفرد المصاب بخلل في الوطاء أو النخامى الأمامية. والاضطرابات غير النوعية الأخرى مُدرجة في **الإطار 18.9**. في حالة قصور الدرق الشديد المطوّل يُظهر مخطط ECG بشكل أساسي بطء قلب جيبي ومركبات منخفضة الجهد وشذوذات في القطعة T وموجة T. يُعد قياس أضداد البيروكسيداز الدرقي مفيداً، ولكن نادراً ما تكون هناك حاجة للمزيد من الفحوصات (**الشكل 18.6**).

التدبير

يكون العلاج ببديل الليفوتيروكسين، من المعتاد البدء بجرعة منخفضة من 50 ميكروغرام في اليوم لمدة 3 أسابيع ثم تزداد بعد ذلك إلى 100 ميكروغرام في اليوم لمدة 3 أسابيع أخرى وأخيراً إلى جرعة صيانة من 100–150 ميكروغرام في اليوم. من الآمن بدء تناول ليفوتيروكسين بجرعة أعلى عند المرضى الأصغر سناً (مثال 100 ميكروغرام باليوم)، وذلك للسماح بإعادة مستويات الهرمونات الدرقية لطبيعتها بشكلٍ أسرع. يبلغ عمر النصف لليفوتيروكسين 7 أيام، لذا يجب دائماً تناوله كجرعة يومية وحيدة ويجب أن تمر 6 أسابيع على الأقل قبل تكرار اختبارات وظائف الدرق (حيث يستغرق TSH عدة أسابيع للوصول إلى حالة مستقرة) وتعديل الجرعة. ويشعر المرضى بتحسن خلال 2–3 أسابيع، حيث ينخفض الوزن ويزول الانتفاخ حول الحجاج بسرعة، ولكن استعادة نسيج الجلد والشعر وزوال أي انصباب قد يستغرق من 3 إلى 6 أشهر. لا يحتاج معظم المرضى إلى مراجعة متخصصة ولكنهم سيحتاجون إلى العلاج بالليفوتيروكسين مدى الحياة، كما هو موضح في **الشكل 18.6**.

يجب تعديل جرعة ليفوتيروكسين للحفاظ على هرمون TSH المصل ضمن النطاق المرجعي. ولتحقيق ذلك يجب أن يكون تركيز T4 المصلي في الجزء العلوي من النطاق المرجعي، لأن T3 المطلوب لتنشيط المستقبل يُشتق حصراً من تحويل T4 داخل الأنسجة المستهدفة دون المساهمة المعتادة من إفراز الغدة الدرقية. يوصي بعض الأطباء بالبديل المشترك T4 (ليفوتيروكسين) وT3 (ليوثيرونين) أو مستحضرات مستخلص الدرق الحيواني، لكن هذا النهج لا يزال مثيراً للجدل ولا يدعمه دليل قوي. ويبقى بعض المرضى يُعانون من الأعراض رغم عودة TSH للطبيعي، وقد يرغبون بتناول المزيد من الليفوتيروكسين الذي يثبط هرمون TSH. ومع ذلك فإن كبح هرمون TSH يشكل عامل خطر لهشاشة العظام والرجفان الأذيني (انظر أدناه؛ الانسمام الدرقي تحت السريري)، لذا لا يمكن التوصية بهذا النهج. من المهم قياس وظيفة الغدة الدرقية كل 1–2 سنوات بمجرد استقرار جرعة الليفوتيروكسين، حيث أن ذلك يشجع على الالتزام بالعلاج ويسمح بتعديل نشاط الغدة الدرقية الأساسي المتغير والتغيرات الأخرى في متطلبات الليفوتيروكسين (**إطار 18.12**).

18.12 الحالات التي يكون فيها تعديل جرعة الليفوتيروكسين ضرورياً

زيادة الجرعة المطلوبة

استخدام أدوية أخرى

- زيادة تصفية T4: فينوباربيتال وفينيتوئين وكاربامازيبين وريفامبيسين وسيرترالين *sertraline وكلوروكين *chloroquine
- تتداخل مع الامتصاص المعوي لـ T4 : كوليسترامين colestyramine وسوكرالفات sucralfate وهيدروكسيد الألمنيوم وسلفات الحديد ومكملات الألياف الغذائية وكربونات الكاليسيوم

الحمل أو المعالجة بالأستروجين

- يرفع تركيز الغلوبيولين الرابط للتيروكسين في المصل

بعد الاستئصال الجراحي أو اليود^{131} في سياق داء غريفز

- يقل الإفرز الدرقي مع الوقت

سوء الامتصاص

تخفيض الجرعة المطلوبة

التقدم بالعمر

- تقل تصفية T4

تطور داء غريفز لدى مريض مصاب بقصور درق أولي طويل الأمد

- التحول من إنتاج الحاصرات إلى تحفيز أضداد مستقبلات TSH

*لم تُكتشف الآلية بشكل كامل

يعاني بعض المرضة من استمرار ارتفاع هرمون TSH المصلي على الرغم من جرعة بديلة مناسبة ظاهرياً من الليفوتيروكسين، ويكون أكثر شيوعاً كنتيجة لأخذ العلاج دون المستوى الأمثل. قد تكون هنالك اختلافات في التوافر الحيوي

بين العديد من المستحضرات العامة لليفوتيروكسين، لذا إذا كان الفرد يُعاني من تغيرات ملحوظة في هرمون TSH في المصل رغم التزامه بالعلاج؛ فيمكن النظر في وصف مستحضر ليفوتيروكسين ذو علامة تجارية. هناك بعض الأدلة المحدودة التي تشير إلى أن امتصاص الليفوتيروكسين قد يكون أفضل عند أخذه قبل النوم، كما أن إضافة مكمل فيتامين سي يحسن امتصاصه بشكلٍ أكبر، ويمكن أخذ مثل هذه الطرق بعين الاعتبار عند المرضى الذي يُعانون من سوء الامتصاص. في بعض المرضى غير المتوافقين بشكل جيد يتم أخذ الليفوتيروكسين لبضعة أيام قبل زيارة العيادة وينتج عنه ارتفاع كل من T4 و TSH المصل (انظر **الإطار 18.5**).

بديل الليفوتيروكسين في قصور القلب الإقفاري

يُعد قصور الدرق وقصور القلب الإقفاري من الحالات الشائعة التي تحدث معاً غالباً. رغم أن الذبحة الصدرية قد تظل دون تغيير في شدتها أو تختفي بشكل متناقض مع استعادة معدل الاستقلاب، يُعتبر تفاقم الأقفار القلبي والاحتشاء والموت المفاجئ من المضاعفات المعترف بها لاستبدال الليفوتيروكسين، حتى باستخدام جرعات منخفضة تصل إلى 25 ميكروغرام باليوم. يجب إدخال بديل الهرمون الدرقي بجرعة منخفضة ورفعها ببطء شديد وتحت إشرافٍ متخصص، وذلك عند المرضى الذين يُعانون من أمراض القلب الإقفارية المعروفة. تم اقتراح أن T3 يتفوق على T4 بميزة؛ حيث أن عمره النصفي أقصر وبالتالي أي تأثير ضار سينعكس بسرعة أكبر، لكن وجود ذروة أكثر وضوحاً لمستويات الهرمون بعد كل جرعة من T3 هي عيب.

قصور الدرق في الحمل

عادةً ما تحتاج النساء المصابات بقصور الدرق إلى جرعة زائدة من الليفوتيروكسين أثناء الحمل، حيث ترافق قصور الدرق غير المعالج بشكلٍ كافٍ أثناء الحمل بضعف النمو المعرفي لدى الجنين. وهو ما تم مناقشته بتفصيلٍ أكثر في **الفصل 30** (انظر أيضاً **الإطار 18.18**).

غيبوبة الوذمة المخاطية

وهي عَرَض نادر جداً في قصور الدرق حيث يكون مستوى الوعي منخفضاً، وعادةً ما تحدث لدى مريض مسن مصاب بالوذمة المخاطية. قد تكون درجة حرارة الجسم منخفضة حتى 25° م والتشنجات شائعة، ويرتفع ضغط السائل الدماغي الشوكي (CSF) وكذلك يرتفع محتواه من البروتين. يبلغ معدل الوفيات 50% وتعتمد البقيا على تشخيص قصور الدرق المبكر وعلاجه وعوامل أخرى تساهم في تغيير مستوى الوعي، كالأدوية وقصور القلب والالتهاب الرئوي ونقص صوديوم الدم التوسعي وقصور الجهاز التنفسي.

تُعد غيبوبة الوذمة المخاطية حالة طبية طارئة ويجب أن يبدأ العلاج قبل تأكيد التشخيص الكيميائي الحيوي. يجب معالجة الحالات المشتبه بها بالحقن الوريدي بـ 20 ميكروغرام من ليوثيرونين تليها حقن بمقدار 20 ميكروغرام 3 مرات يومياً حتى يحدث تحسن سريري مستمر. يحدث لدى الناجين ارتفاع في درجة حرارة الجسم في غضون 24 ساعة، يمكن عادةً تحويل المرضى إلى ليفوتيروكسين عن طريق الفم بجرعة 50 ميكروغرام يومياً وذلك بعد 48–72 ساعة. ما لم يكن واضحاً أن المريض يُعاني من قصور درق أولي، فيجب أن يُفترض ان قصور الدرق ثانوي لخلل في النخامى أو الوطاء ويُطبق العلاج بالهيدروكورتيزون 100 ملغ عضلياً 3 مرات يومياً، في انتظار نتائج قياس T4 و TSH والكورتيزول. وتشمل القياسات الأخرى إعادة التدفئة ببطء وتسريب السوائل الوريدية بحذر والمضادات الحيوية واسعة الطيف والأوكسجين عالي التدفق.

أعراض قصور درق مع اختبارات وظائف غدة درقية طبيعية

الأعراض التقليدية لقصور الدرق غير نوعية بطبيعتها (انظر **الإطار 18.3**). هناك تشاخيص تفريقية كثيرة لأعراض مثل "التعب" و"زيادة الوزن" و"الحالة المزاجية السيئة". لوحظ أن هرمون TSH المصلي يُعد مقياساً ممتازاً لحالة هرمون الدرق لدى الفرد، وذلك خارج سياق أمراض النخامى والوطاء. ومع ذلك يعتقد بعض الأفراد بإصابتهم بقصور الدرق على الرغم من أن تراكيز TSH المصلي طبيعية. هناك عدد كبير من المواقع التي تدعي أن هرمون TSH ليس مقياساً جيداً لحالة هرمون الدرق وتشير لوجود عوامل أخرى، مثل شذوذات

تحويل T4 إلى T3 التي قد تؤدي لانخفاض مستويات هرمون الدرق في الأنسجة.

غالباً ما تدعو هذه المواقع لإجراء مجموعة متنوعة من الاختبارات لوظيفة الغدة الدرقية المشكوك بسلامتها العلمية، بما في ذلك قياس T3 العكسي في المصل وT3 في بول 24 ساعة ودرجة حرارة الجسم الأساسية وامتصاص اليود في الجلد ومستويات السيلينيوم في الدم والبول. قد يكون من الصعب تدبير الأفراد الذين يعتقدون بإصابتهم بقصور الدرق رغم سلامة اختبارات الوظيفة الدرقية، حيث أنهم يحتاجون لطمأنتهم بأن أعراضهم تؤخذ على محمل الجد وأن المرض العضوي تتم دراسته بعناية، وإذا استمرت الأعراض فيجب النظر في الإحالة إلى فريق متخصص في الأعراض غير المفسرة طبياً.

شذوذ اختبارات وظائف الغدة الدرقية اللاعَرَضية

واحدة من أكثر المشاكل شيوعاً في الممارسة الطبية هي كيفية التعامل مع المرضى الذين لديهم اختبارات وظيفة درقية غير طبيعية ولكن ليس لديهم علامات أو أعراض واضحة لاضطراب الدرق. ويمكن تقسيمها لثلاثة أقسام.

الانسمام الدرقي تحت السريري

يكون TSH المصل غير قابل للكشف بينما يكون تركيز T3 وT4 في الحدود العليا من النطاق المرجعي. غالباً ما تتواجد هذه النتائج لدى المرضى الأكبر سناً الذين يُعانون من دُراق متعدد العقيدات، حيث يُعد هؤلاء المرضى في خطر متزايد للإصابة بالرجفان الأذيني وهشاشة العظام، ومن ثم فإن الرأي المتفق عليه هو أن لديهم انسمام درقي خفيف ويحتاجون للمعالجة غالباً باليود^{131}. على أية حال تُعد المراجعة السنوية ضرورية حيث أن معدل التحول إلى انسمام درقي صريح مع ارتفاع تراكيز T4 و/أو T3 هو 5% كل عام.

قصور الدرق تحت السريري

يرتفع TSH المصل وتكون تراكيز T3 وT4 المصلية في الحدود الدنيا ضمن النطاق المرجعي. قد يستمر هذا الحال لسنوات، مع وجود خطر التحول إلى قصور درق صريح خاصةً إذا كانت أضداد البيروكسيداز الدرقي موجودة او إذا ارتفع TSH فوق 10 mlU\L. وقد تكون تجربة العلاج بالليفوتيروكسين مناسبة في المرضى الذين يُعانون من أعراض غير نوعية. وبالنسبة لأولئك الذين لديهم أضداد ذاتية إيجابية أو TSH أكبر من 10 mlU\L فمن الأفضل علاج قصور الغدة مبكراً بدلاً من فقدان المخاطر للمتابعة والعرض اللاحق مع قصور الدرق العميق. يجب إعطاء ليفوتيروكسين بجرعة كافية لإعادة تركيز TSH المصل للطبيعي.

مرض الغدة الدرقية *Non-thyroidal illness (‘sick euthyroidism’)*

يظهر عادةً مع انخفاض TSH المصل وارتفاع T4 ويكون T3 طبيعي أو منخفض، وذلك في مريض مصاب بمرض جهازي وليس لديه دليل سريري على اضطراب درقي. حيث تحدث هذه الشذوذات بسبب انخفاض التحويل المحيطي لـ T4 إلى T3 (مع التحول بدلاً من ذلك لعكس T3) وتغير مستويات البروتينات الرابطة وانجذابها للهرمونات الدرقية، وغالباً ما تقلل من إفراز هرمون TSH. قد تزيد تراكيز هرمون TSH أثناء فترة النقاهة إلى المستويات الموجودة في قصور الدرق الأولي. ونظراً لصعوبة تفسير اختبارات وظائف الدرق لدى المرضى الذين لا يُعانون من اضطراب درقي، فمن الحكمة تجنب إجراء اختبارات وظائف الدرق ما لم يكن هناك دليل سريري على وجود اضطراب درقي مرافق. في حال ظهور نتيجة غير طبيعية فيجب تقديم العلاج فقط من خلال مشورة متخصصة ويجب إعادة تقييم التشخيص بعد الشفاء.

تكتل أو تورم الدرق

يمكن أن يكون وجود كتلة أو تورم في الدرق مصدر قلق كبير للمرضى. هنالك العديد من الأسباب ولكن بشكلٍ عام؛ يكون تورم الدرق إما عقدة فردية أو دُراق متعدد العقيدات أو تضخم درق منتشر (**إطار 18.3**). ويعد اعتلال الغدة الدرقي العقدي أكثر شيوعاً عند النساء ويحدث في حوالي 30% من الإناث البالغات. غالباً ما تكون عقيدات الغدة الدرقية غير مجسوسة ولكن يمكن كشفها عند إجراء تصوير العنق لسببٍ آخر، كالتصوير بالأمواج فوق الصوتية للشرايين السباتية أو تصوير الأوعية الرئوية المقطعي المحوسب. ويتم اكتشاف وجود العقيدات الدرقية عند إجراء تحديد المرحلة لدى مرضى

السرطان بالتصوير المقطعي المحوسب (CT) والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET). وتحدث عقيدات الغدة الدرقية المجسوسة في 4–8% من النساء البالغات و1–2% من الرجال البالغين، وتتم اكتشافها عادةً عندما يلاحظ الفرد (أو صديق أو قريب) وجود كتلة في الرقبة. يظهر أحياناً الدّراق وحيد أو متعدد العقيدات بشكل ضخامة مؤلمة بشكل حاد، وذلك بسبب حدوث نزيف في العقيدة.

18.13 أسباب تضخم الدرق

دُراق منتشر

- دُراق بسيط
- التهاب الدرق لهاشيموتو[1]
- داء غريفز
- أدوية: يود وأميودارون وليثيوم
- نقص اليود (دُراق متوطّن)[1]
- التهاب الدرق العابر[2]
- خلل الهرمونات[1]
- ارتشاحي: الداء النشواني والساركوئيد، إلخ.
- التهاب الدرق لريدل[2]
- التهاب الدرق المقيّح[2]

دُراق متعدد العقيدات

عقيدة وحيدة

- كيسة غروانية
- عقيدة مفرطة التنسج
- غدوم جريبي
- سرطانة حليمية
- سرطانة جريبية
- سرطانة الخلية اللبية
- السرطان الكشمي
- لمفوما
- نقائل

[1] من المحتمل تقلص الدُراق بالمعالجة بالليفوتيروكسين. [2] طرية عادةً.

غالباً ما يشعر المرضى الذين يُعانون من عقيدات الدرق بالقلق من إصابتهم بالسرطان، ولكن الحقيقة أن فقط 5–10% من عقيدات الدرق هي أورام خبيثة. كما أن ظهور عقيدة في مرحلة الطفولة أو المراهقة خاصةً إذا كان هناك قصة سابقة لتشعيع الرأس والرقبة أو ظهور عقيدة عند مريض مسن، يجب أن يرفع الاشتباه بوجود خباثة درقية أولية، ويزيد كذلك وجود تضخم بالعقد اللمفية الرقبية من احتمالية الإصابة بالأورام الخبيثة. نادراً ما تظهر الرواسب الثانوية لسرطان الكلى أو الثدي أو الرئة على شكل عقدة درقية وحيدة مؤلمة وسريعة النمو. عُقيدات الغدة الدرقية التي تم تحديدها بالتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني لديها فرصة تقارب 33% لأن تكون خبيثة.

التقييم السريري والاستقصاءات

من الشائع أن تكون التورمات في القسم الأمامي للرقبة من منشأ درقي، ويمكن تأكيد إذا كان التورّم يتحرك عند البلع. يمكن التمييز غالباً بين الأسباب الرئيسية الثلاثة لتورم الدرق. هناك العديد من التشاخيص التفريقية لتورمات العنق الأمامية والتي تشمل اعتلال العقد اللمفية والخراجات الخيشومية والكيسات الجلدانية والكيسة الدرقية اللسانية (والتي تظهر بشكل أساسي في خط الوسط وتتحرك عند نتوء اللسان). يجب إجراء فحص بالأمواج فوق الصوتية بشكل عاجل عند الشك بشأن السبب المؤدي لتورم الرقبة الأمامي.

يجب قياس T3 و T4 في المصل لدى جميع المرضى الذين يُعانون من تضخم الدرق أو عقيدة درقية وحيدة. إن وجود انسمام درقي أو قصور درق كيميائي حيوي (كلاهما قد يكون تحت سريري) يجب أن يؤدي لإجراء الفحوصات.

تصوير الدرق الوَمَضاني

يجب إجراء التصوير الوَمَضاني للدرق مع التكنيتيوم 99m لدى الفرد الذي يُعاني من انخفاض TSH في المصل وعقيدة درقية لتأكيد وجود عقيدة ذاتية الوظيفة ("حارّة") (انظر الشكل 18.5). ليس من الضروري إجراء مزيد من التقييم في مثل هذه الظروف. العقيدات الباردة في التصوير الومضاني لديها احتمالية أعلى بكثير للإصابة بالأورام الخبيثة ولكن أغلبها تكون حميدة، وبالتالي لا يتم استخدام التصوير الومضاني بشكل روتيني في تقييم العقيدات الدرقية عندما يكون TSH طبيعياً.

الموجات فوق الصوتية للغدة الدرقية

إذا كانت اختبارات وظائف الغدة الدرقية طبيعية، فغالبًا ما يحدد الفحص بالموجات فوق الصوتية طبيعة تورم الغدة الدرقية. يمكن أن تُظهر الموجات فوق الصوتية ما إذا كان هناك تورم معمم أو موضعي في الغدة الدرقية. في

الاضطرابات الالتهابية التي تسبب الدُراق المنتشر، مثل داء غريفز والتهاب الدرق لهاشيموتو، يظهر نمطٌ منتشرٌ من نقص الصدوية، وفي حالة داء غريفز، يمكن ملاحظة زيادة تدفق الدم في الغدة الدرقية على الإيكو دوبلر. سوف يدعم وجود الأجسام المضادة للغدة الدرقية تشخيص داء غريفز أو التهاب الدرق لهاشيموتو، في حين أن غيابها لدى مريض أصغر سناً مصابٌ بالدُراق المنتشر مع وجود وظيفة طبيعية للغدة الدرقية الطبيعية يوحي بتشخيص "الدُراق البسيط".

يمكن أن تحدد الموجات فوق الصوتية بسهولة حجم وعدد العُقيدات داخل الغدة الدرقية ويمكن أن تميز العُقيدات الصلبة عن تلك التي تحتوي على عنصر كيسي. يتم استخدام الموجات فوق الصوتية بشكل متزايد باعتبارها الاستقصاء الرئيسي في تحديد مخاطر الأورام الخبيثة في العُقيدات. حجم العقدة ليس مؤشرا على خطر الإصابة بالأورام الخبيثة ولكن هناك خصائص أخرى بالموجات فوق الصوتية تترافق باحتمال أكبر للإصابة بالأورام الخبيثة. وتشمل هذه الخصائص نقص الصدى، والأوعية الدموية داخل العُقيدات، ووجود التكلسات الدقيقة والحواف غير المنتظمة أو المفصصة. من المستبعد أن تكون العُقيدة الكيسية البحتة خبيثة، كما أن المظهر "الإسفنجي" ينبئ بدرجة كبيرة بمسببات حميدة. العُقيدات الفردية داخل الدُراق متعدد العُقيدات لها نفس مخاطر الإصابة بالأورام الخبيثة مثل العُقيدة الوحيدة. يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية للغدة الدرقية استقصاءاً متخصصًا للغاية ويتطلب التصنيف الدقيق لخطر الإصابة بأورام خبيثة في عُقيدات الغدة الدرقية مهارة وخبرة.

دراسة الخلايا الشفطية بالإبرة الدقيقة *Fine needle aspiration cytology*

يوصى باستخدام دراسة الخلايا الشفطية بالإبرة الدقيقة للعُقيدات الدرقية المشتبه في إصابتها بالخباثة أو غير المحددة شعاعياً. يمكن إجراء الشفط بالإبرة الدقيقة للعُقيدة الدرقية في العيادة الخارجية، وعادةً ما يتم ذلك عبر الموجات فوق الصوتية. قد يكون الشفط علاجيًا للكيسة، ولكنّ تكرار الإصابة في أكثر من مناسبة يعد استطباباً لإجراء الجراحة. لا يمكن لفحص الخلايا بالإبرة الدقيقة التفريق بين الورم الغدي الجريبي والسرطانة الجريبية، وفي 10–20٪ من الحالات يتم الحصول على عينة غير كافية.

التدبير

يمكن ملاحظة العُقيدات ذات المظهر الحميد على الموجات فوق الصوتية في برنامج الترصد بالموجات فوق الصوتية؛ عندما يكون الاشتباه في الإصابة بالخباثة منخفضًا جدًا، قد يطمئن المريض ويخرج. في أجزاء من العالم ذات المدخول المنخفض من اليود الحديّ، هناك دليل على أن العلاج بالليفوثيروكسين levothyroxine، بجرعات تثبط هرمون TSH في الدم، قد يقلل من حجم بعض العُقيدات. لا ينبغي أن تكون هذه ممارسة روتينية في المجتمعات التي تحتوي على اليود. يتم علاج العُقيدات المشتبه في إصابتها بالخباثة عن طريق الاستئصال الجراحي، إما عن طريق استئصال الفص أو استئصال الغدة الدرقية. تشكل العُقيدات غير المحددة شعاعيًا و / أو خلويًا أكثر من تحدٍ تدبيري وغالبًا ما ينتهي بها الأمر إلى استئصالها جراحيًا.

قد تعمل التقنيات الجزيئية، في المستقبل، على تحسين الدقة التشخيصية لدراسة خلايا الغدة الدرقية وتسمح باستراتيجية أكثر تحفظًا للأفراد الذين لديهم خزعة غير محددة. يتم التعامل مع العُقيدات التي يتم تأكيد الخباثة فيها بواسطة دراسة الأنسجة المنهجية كما هو موضح في. قد يتطلب الدُراق المنتشر أو متعدد العُقيدات أيضًا علاجًا جراحيًا لأسباب تجميلية أو إذا كان هناك ضغط على البنى الموضعية (مما يؤدي إلى صرير أو عسر بلع). قد يتسبب العلاج باليود^{131} أيضًا في انخفاض حجم الدُراق متعدد العُقيدات. قد يؤدي العلاج بالليفوثيروكسين إلى تقليص الدُراق المنسوب لهاشيموتو، خاصةً إذا كان هرمون TSH في الدم مرتفعاً.

مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي Autoimmune thyroid disease

تعد أمراض الغدة الدرقية من أكثر أمراض المناعة الذاتية انتشاراً والتي تتوسط فيها الأجسام المضادة وقد ترتبط بمناعة ذاتية أخرى خاصة بأعضاء معينة (الفصل 4). قد تسبب الأجسام المضادة الذاتية "التهاب وتدمير أنسجة الغدة الدرقية،

مما يؤدي إلى قصور الغدة الدرقية، أو الدُراق (في التهاب الغدة الدرقية المنسوب لهاشيموتو) أو حتى في بعض الأحيان الانسمام الدرقي العابر (Hashitoxicosis). أو قد تحفز مستقبلات TSH لتسبب الانسمام الدرقي (في داء غريفز). هناك تداخل بين هذه الحالات، لأن بعض المرضى لديهم العديد من الأجسام المضادة.

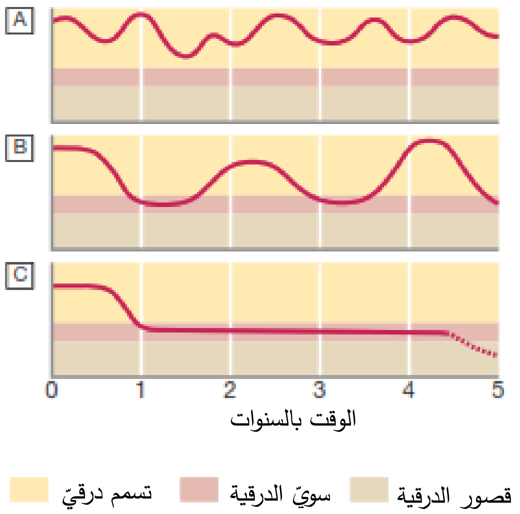
داء غريفز Graves’ disease

يمكن أن يحدث داء غريفز في أي عمر ولكنه غير شائع قبل البلوغ ويصيب بشكل شائع النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 30 و50 عامًا. المظهر الأكثر شيوعًا هو الانسمام الدرقي مع أو بدون الدُراق المنتشر. تم وصف المظاهر السريرية والتشخيص التفريقي في. يسبب داء غريفز أيضًا اعتلال العين، ونادرًا، الوذمة المخاطية أمام الظنبوب. عادةً ما تحدث هذه المظاهر خارج الغدة الدرقية في مرضى الانسمام الدرقي ولكن يمكن أن تنشأ في حالة عدم وجود اختلال وظيفي في الغدة الدرقية.

الانسمام الدرقي لغريفز *Graves’ thyrotoxicosis*

الفيزيولوجيا المرضية

ينتج التسمم الدرقي عن إنتاج الأجسام المضادة المناعية G (IgG) الموجهة ضد مستقبلات TSH على الخلية الجريبية للغدة الدرقية، والتي تحفز إنتاج هرمون الغدة الدرقية وتكاثر الخلايا الجريبية، مما يؤدي إلى الدُراق في غالبية المرضى. يُطلق على هذه الأجسام المضادة اسم الغلوبولين المناعي المحفز للغدة الدرقية أو الأجسام المضادة لمستقبلات TSH (TRAb) ويمكن اكتشافها في مصل 80–95٪ من مرضى داء غريفز. يُفترض أن تركيز TRAb في المصل يتأرجح لتفسير التاريخ الطبيعي للتسمم الدرقي لغريفز (الشكل 18.7). قد ينجم قصور الغدة الدرقية الذي يظهر في بعض المرضى عن وجود أجسام مضادة مانعة لمستقبل TSH، وعن تدمير الأنسجة بواسطة الأجسام المضادة السامة للخلايا والمناعة الخلوية.



الشكل 18.7 التاريخ الطبيعي للتسمم الدرقي لمرض غريفز. *A* و *B* غالبية المرضى (60 ٪) لديهم فترات طويلة من الانسمام الدرقي ذي شدة متقلبة، أو فترات من الانتكاس والهدأة بالتناوب. *C* إنها الأقلية التي تعاني من نوبة واحدة قصيرة الأجل يتبعها هدأة مطولة، وفي بعض الحالات، تكون هناك بداية نهائية لقصور الغدة الدرقية.

إن داء غريفز لديه مكوّن وراثي قوي، حيث هنالك فرصة بنسبة 50% لحدوث الانسمام الدرقي في التوائم أحادية الزيجوت و5% فقط بين التوائم ثنائية الزيجوت. وجدت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم تعدد الأشكال في مواقع MHC وCTLA4 وPTPN22 وTSHR1 وFCRL3 كمتغيرات جينية مهيئة. وقد تورطت العديد من هذه المواقع في التسبب بأمراض مناعية ذاتية أخرى.

قد يكون أحد العوامل المقترحة لتطور الانسمام الدرقي لدى الأفراد المعرضين وراثياً هو العدوى الفيروسية والبكتيرية. تمتلك سلالات معينة من الكائنات المعوية Escherichia coli وYersinia enterocolitica مستقبلات TSH في غشاء الخلية، وقد تم اقتراح أن أضداد هذه المستضدات الميكروبية تتفاعل مع مستقبلات TSH على الخلية الجريبية للغدة الدرقية المضيفة. في مناطق عوز اليود؛ يمكن لمكملات اليود أن تُعجّل من حدوث الانسمام الدرقي، ولكن ذلك يحدث فقط عند المصابين بداء غريفز تحت السريري الموجود مسبقاً. يترافق التدخين بشكل ضئيل بحدوث الانسمام الدرقي لغريفز ، ولكنه يرتبط ارتباطاً وثيقاً بتطور اعتلال العين.

التدبير

تستجيب أعراض الانسمام الدرقي لحاصرات بيتا ولكن العلاج النهائي يتطلب التحكم في إفراز هرمون الغدة الدرقية، وتمت مقارنة الخيارات المختلفة في **الإطار 18.14**. يتبنى بعض الأطباء نهجاً تجريبياً لوصف مسار العلاج بالعقاقير المضادة للدرق ثم التوصية باليود^{131} أو الجراحة في حال النكس. ومع ذلك يتم استخدام اليود^{131} في العديد من المراكز على نطاق واسع كخط علاجي أول، نظراً لارتفاع مخاطر النكس بعد دور علاجي بالأدوية المضادة للدرق. ربطت العديد من الدراسات القائمة على الملاحظة علاقة العلاج باليود^{131} بزيادة حدوث بعض الخباثات، خاصةً في الغدة الدرقية والسبيل الهضمي، لكن النتائج كانت غير متسقة، وقد تكون مترافقة بداء غريفز أكثر من ترافقها مع العلاجات، ويكون حجم التأثير صغيراً إن وُجِد. تشير التجربة من كارثة معامل تشيرنوبل للطاقة النووية عام 1986 إلى أن الشباب أكثر حساسية لسرطان الدرق الناجم عن الإشعاع.

18.14 مقارنة بين علاجات الانسمام الدرقي لداء غريفز

التدبير	دواعي الاستعمال الشائعة	موانع الاستعمال	المساوئ/ المضاعفات
الأدوية المضادة للدرق (كاربيمازول وبروبيل ثيوراسيل)	النوبة الأولى لدى مرضى <40	الإرضاع (البروبيل ثيوراسيل مناسب)	شرى فرط التحسس 2% نقص المحببات 0.2% تسمم كبد (بروبيل ثيوراسيل) –نادر جداً لكنه قد يكون مميتاً معدل حدوث النكس >50% عادةً في غضون عامين من إيقاف الدواء
استئصال الدرق غير التام[1]	دُراق ضخم قلة الالتزام بالأدوية، خاصةً لدى المرضى الصغار تكرر الانسمام الدرقي بعد تناول الأدوية المضادة للدرق في المرضى الصغار	جراحة سابقة على الدرق الاعتماد على الصوت مثال؛ مغني أوبرا، مُحاضِر[2]	قصور درق (~25%) نقص كلس دم عابر (10%) قصور جارات درق دائم (1%) شلل العصب الحنجري المتكرر[2] (1%)
اليود المشع	المرضى >40[3] النكس بعد الجراحة بغض النظر عن العمر أمراض أخرى مرافقة خطيرة	الحمل أو التخطيط للحمل خلال 6 أشهر من المعالجة وجود اعتلال عيني في سياق غريفز[4]	قصور درق: ~40% في السنة الأولى، 80% في السنوات 15 التالية من المرجح أن يؤدي العلاج لتفاقم اعتلال العين

يُعتبر استئصال الدرق شبه التام العملية المفضلة الآن لتدبير الانسمام الدرقي لغريفز في العديد من المؤسسات ويترافق بزيادة مخاطر حدوث بعض المضاعفات، بما فيها قصور الدرق (بنسبة 100% تقريباً)، إلا أنه يؤدي لخفض خطر الانسمام الدرقي المستمر أو المتكرر. [2]ليس فقط شلل الأحبال الصوتية بسبب تلف العصب الحنجري المتكرر الذي يغير الصوت بعد الجراحة على الدرق، حيث يتم قطع الأعصاب الحنجرية العلوية بشكل متكرر وهو ما يؤدي لتغيرات طفيفة في جودة الصوت. [3]يتم استخدام اليود ^{131} في العديد من المؤسسات بشكلٍ واسعٍ ويتم وصفه للمرضى الأصغر سناً. [4]إن المدى الذي يؤدي به اليود المشع لتفاقم اعتلال العين مثير للجدل، وتختلف لذلك الممارسة السريرية، حيث يستخدم البعض البريدنيزولون لتقليل الخطر.

الأدوية المضادة للدرق الأشيع استخداماً هي كاربيمازول ومستقلبه النشط وميثيمازول (غير متوافر في المملكة المتحدة)، ويمتلك بروبيل ثيوراسيل Propylthiouracil نفس القدر من الفعالية. إذ تقلل هذه الأدوية من تخليق هرمونات درقية جديدة عن طريق تثبيط إضافة اليود إلى التيروزين (انظر **الشكل 18.3**). كما يحتوي كاربيمازول على تأثير مثبط للمناعة مما يؤدي لانخفاض تراكيز TRAb في الدم، ولكن

هذا لا يكفي للتأثير على المسار الطبيعي للانسمام الدرقي بشكل كبير.

يجب أن يتم إدخال الأدوية المضادة للدرق بجرعات عالية (كاربيمازول 40–60 ملغ يومياً أو بروبيل ثيوراسيل 400–600 ملغ يومياً). عادةً ما يؤدي ذلك إلى تحسن شخصي في غضون 10–14 يوماً ويؤدي إلى عودة الوظيفة الدرقية لحالتها السليمة سريرياً وكيميائياً حيوياً خلال 6–8 أسابيع. يمكن في هذه المرحلة تقليل الجرعة ومعايرتها للحفاظ على T4 وTSH ضمن النطاق المرجعي. يستمر معظم المرضى بتناول الكاربيمازول بجرعة 5–20 ملغ يومياً لمدة 12–18 شهر على أمل حدوث الشفاء. ينتكس 50–70% من مرضى داء غريفز في غضون عامين من إيقاف العلاج عادةً. وتشمل عوامل خطر حدوث النكس كل من سن الشباب والذكورة ووجود دُراق وارتفاع TRAb عند التشخيص ووقف العلاج بمضادات الدرق. نادراً ما تتذبذب مستويات T4 وTSH بين مستويات الانسمام الدرقي والقصور في مواعيد المراجعة المتتالية، وذلك على الرغم من الامتثال الجيد بالأدوية ويُفترض أن ذلك يرجع للتغيرات السريعة في تراكيز TRAb. يمكن تحقيق التدبير المقبول لدى هؤلاء المرضى من خلال منع اصطناع لهرمون الدرقي بإعطاء الكاربيمازول 30–40 ملغ يومياً وإضافة الليفوتيروكسين 100–150 ميكروغرام يومياً كعلاج بديل (نظام "منع واستبدال"). يمكن أن يكون للأدوية المضادة للدرق آثار ضارة، وأكثرها شيوعاً هو الطفح الجلدي، وتُعد ندرة المحببات من المضاعفات النادرة ولكنها خطيرة؛ إذ لا يمكن التنبؤ بها من خلال القياس الروتيني لتعداد خلايا خلايا الدم البيضاء ولكن يمكن عكسها بإيقاف العلاج. وفي حالة حدوث التهاب شديد في الحلق أو ارتفاع درجة الحرارة أثناء العلاج، يجب حينئذٍ تنبيه المرضى بضرورة إيقاف الدواء وطلب المشورة الطبية على الفور. يترافق دواء بروبيل ثيوراسيل بخطر ضئيل ولكنه مؤكد لحدوث التسمم الكبدي، والذي يؤدي في بعض الحالات إلى فشل الكبد الذي يتطلب زراعة كبد، وقد يؤدي للموت. لذلك يجب اعتباره كخط علاجي ثانٍ بعد الكاربيمازول، ولا يُستخدم إلا أثناء الحمل أو الإرضاع أو إذا حدث رد فعل سلبي تجاه الكاربيمازول.

جراحة الدرق يجب تأمين سلامة وظيفة الغدة الدرقية للمرضى وإعطاؤهم الأدوية المضادة للدرق قبل إجراء العملية. ويُعطى يوديد البوتاسيوم فموياً 60 ملغ ثلاث مرات يومياً لمدة 10 أيام قبل الجراحة غالباً، وذلك لتثبيط إفراز الهرمون الدرقي وتقليل حجم الأوعية الدموية في الغدة؛ وهو ما يجعل إجراء العمل الجراحي أسهل من الناحية العملية. تقليدياً؛ يتم إجراء استئصال الغدة الدرقية "تحت التام"، حيث يُترك جزء من أحد فصوص الغدة في مكانه، وذلك بهدف جعل المريض سويّ الوظيفة الدرقية. كما أن مضاعفات الجراحة نادرة ويصبح 80% من المرضى أسوياء الوظيفة الدرقية، ويصبح لدى 15% منهم قصور درق دائم و5% يظلون يُعانون من الانسمام الدرقي. لذا يُفضل جراحو الغدد الصم الآن إجراء استئصال غير تام للدرق، حيث يتركون فقط جزءاً صغيراً من الغدة مجاوراً للأعصاب الحنجرية الراجعة. تؤدي هذه الطريقة إلى قصور درق دائم وربما تترافق بزيادة خطر الإصابة بقصور الدريقات، ولكنها ترفع من احتمالية علاج الانسمام الدرقي.

اليود المشع يُعطى اليود^{131} فموياً كجرعة وحيدة ويتم احتجازه وتنظيمه في الغدة الدرقية (انظر **الشكل 18.3**). يُصدر اليود^{131} إشعاع بيتا وغاما، وعلى الرغم من أنه يتحلل في غضون أسابيع قليلة إلا أن له تأثيرات مثبطة طويلة الأمد على بقاء الخلايا الجريبية وتناسخها. يعني امتصاص اليود المشع والحساسية الشعاعية للغدة أن اختيار الجرعة تجريبي؛ حيث يتم إعطاء ما يُقارب 400–600 MBq (10–15 mCi تقريباً) في معظم المراكز. يُعد هذا النظام فعالاً في 75% من المرضى خلال 4–12 أسبوع. يمكن السيطرة على الأعراض خلال طور التلكؤ بإعطاء حاصرات بيتا، أو الكاربيمازول في الحالات الأكثر شدة. ويقلل الكاربيمازول من فعالية العلاج باليود^{131}، إذ أنه يمنع تكوين اليود^{131} في الغدة وبالتالي يجب تجنبه حتى 48 ساعة بعد تناول اليود المشع. يمكن إعطاء جرعة يود^{131} إضافية إذا استمر الانسمام الدرقي أكثر من 6 أشهر. من مساوئ العلاج باليود^{131} هو أن غالبية المرضى يُصابون بقصور الدرق في نهاية المطاف. عادةً ما يتم تجنب اليود^{131} عند المرضى الذي يُعانون من اعتلال عيني في سياق

غريفز وعند وجود دليل على التهاب حجاج نشط ومهم. ولكن يمكن إعطاؤه بحذر للمصابين بأمراض العين الخفيفة أو "burnt-out" عندما يكون من المعتاد التغطية بدور علاجي من 6 أسابيع من البريدنيزولون الفموي. ويجب استبعاد وجود حمل عند النساء في سن الإنجاب وتجنب الحمل بعد أخذه بـ 6 أشهر، كما يُنصح الرجال أيضاً بعدم الإنجاب لمدة 6 أشهر بعد تلقي اليود^{131}.

الانسمام الدرقي في الحمل

قد يترافق الانسمام الدرقي أثناء الحمل مع زيادة مراضة الأم والجنين. والتدبير متخصص للغاية (انظر **الإطار 18.18**).

الانسمام الدرقي في المراهقة

يمكن أن يحدث الانسمام الدرقي أحياناً في مرحلة المراهقة، إذ يكون مترافقاً مع داء غريفز دائماً. وقد يكون ظهوره لانموذجياً ويشكل تحدياً في التدبير؛ كما تم تلخيصه في **الإطار 18.15**.

اعتلال العين في سياق غريفز

تحدث هذه الحالة بتواسط مناعي، ولكن لم يتم تحديد المستضد الذاتي. حيث يحدث في الحجاج (والأدمة) تكاثر خلوي متواسط بالسيتوكينات للأرومة الليفية المفرزة للغلوكوز أمينو غليكان. وتؤدي الزيادة الناتجة في محتوى السائل الخلالي بالإضافة إلى الارتشاح المزمن للخلايا الالتهابية، إلى تورم ملحوظ وتليف العضلات خارج العين في النهاية (**الشكل 18.8**) وارتفاع الضغط خلف العين، فتنزاح العين للأمام (جحوظ proptosis, exophthalmos) وينضغط العصب البصري في الحالات الشديدة.

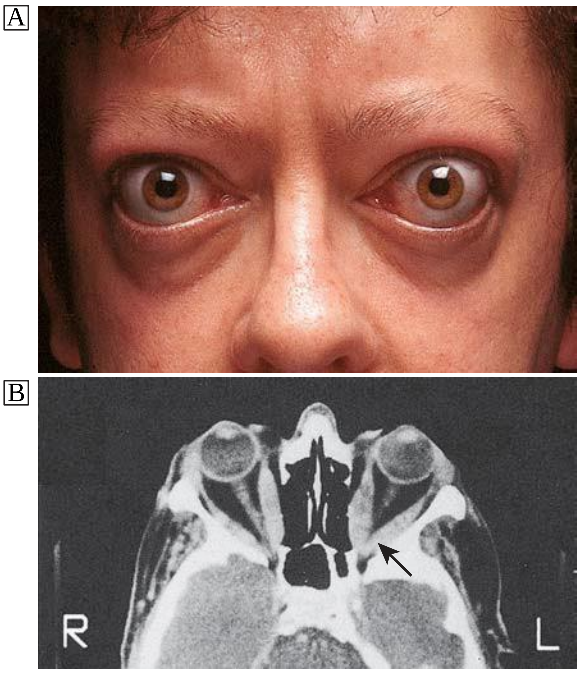
18.15 الانسمام الدرقي في المراهقة

المظاهر: قد يظهر بتراجع في الأداء المدرسي أو أعراض توحي باضطراب نقص الانتباه وفرط النشاط.

المعالجة بالأدوية المضادة للدرق: قد تكون هناك حاجة لدورات علاجية مطولة لأن معدلات الهدأة بعد دور علاجي لمدة 18 شهر أقل بكثير من البالغين.

الالتزام: غالباً ما يكون الالتزام بالأدوية المضادة للدرق دون المستوى الأمثل، مما يؤدي لضعف السيطرة على المرض الذي قد يؤثر سلباً على الأداء في المدرسة.

المعالجة باليود المشع: عادةً ما يتم تجنبها عند المراهقين بسبب مخاوف من خطر الإصابة بأورام خبيثة في المستقبل.



الشكل 18.8 داء غريفز. *A* اعتلال عين ثنائي الجانب لدى رجل يبلغ من العمر 42 عاماً. تضمنت الأعراض الرئيسية الشفع في جميع اتجاهات الرؤية، وانخفاض حدة البصر في العين اليسرى. يحدث التورم حول الحجاج بسبب تدلي دهون خلف العين إلى الجفن، وزيادة السائل الخلالي نتيجةً لارتفاع الضغط داخل الحجاج. *B* يظهر تصوير *CT* المستعرض للحجاجين تضخم العضلات خلف العين، وهو أكثر وضوحاً في قمة الحجاج الأيسر (السهم) حيث تسبب انضغاط العصب البصري بانخفاض حدة البصر.

عادةً ما يتبع اعتلال العين كالانسمام الدرقي (انظر **الشكل 18.7**) مساراً عَرَضياً ومن المفيد التمييز بين المرضى الذين يُعانون من التهابٍ نشط (وذمة حول الحجاج والتهاب الملتحمة وتغير العلامات الحجاجية) عن أولئك الذين لديهم ‘burnt out. يمكن اكتشاف اعتلال العين فيما يصل إلى 50% من مرضى الانسمام الدرقي، ولكن قد يحدث التهاب العين قبل أو بعد نوبات الانسمام الدرقي (جحوظ داء غريفز). وهو أكثر شيوعاً عند مدخني السجائر ويتفاقم بسبب ضعف التحكم في الوظيفة الدرقية، وخاصةً في قصور الدرق. تترافق الأعراض الأكثر شيوعاً بزيادة تعرّض القرنية الناتج عن الجحوظ وانكماش الجفن. قد يكون هنالك إدماع مفرط يزداد سوءاً بسبب

الرياح والضوء الساطع، وإحساس "رملي" في العين وألم بسبب التهاب الملتحمة أو تقرّح القرنية. قد يحدث إضافةً لذلك؛ انخفاض في حدة البصر و/أو المجالات البصرية بسبب وذمة القرنية وانضغاط العصب البصري. كما تشمل العلامات الأخرى لانضغاط العصب البصري انخفاض في الرؤية اللونية ووجود عيب حدقي وارد نسبياً. ويحدث الشفع نتيجةً لتأثر عضلات العين وفقدان عملها بانسجام.

غالبية المرضى لا يحتجون علاجاً سوى الطمأنينة، كما يجب تشجيع الإقلاع عن التدخين بشكلٍ فعّال. تعمل قطرات وجِل الميتيل سيللوز Methylcellulose العينية على مقاومة الانزعاج الرملي لجفاف العين، وكذلك تعمل النظارات الملونة أو الواقيات الجانبية المرفقة بإطارات النظارات على تخفيف الإدماع المفرط الناتج عن الشمس أو الرياح. في المرضى الذين يُعانون من اعتلال العين الخفيف لغريفز يحسن السيلينيوم selenium (100 ميكروغرام مرتين يومياً لمدة 6 أشهر) من نوعية الحياة ويحد من إصابة العين ويبطئ تفاقم المرض، آلية العمل غير معروفة ولكنها قد تتعلق بتأثير مضاد للأكسدة. ويتم علاج نوبات الالتهاب الأكثر شدة باستخدام القشرانيات السكرية (مثل ميتيل بريدنيزولون methylprednisolone الوريدي النبضي) وأحياناً العلاج الشعاعي للحجاج. وهنالك أيضاً ميل متزايد لاستخدام العلاجات البديلة المثبطة للمناعة مثل الريتوكسيماب rituximab وسيكلوسبورين ciclosporin. ويُعد فقدان حدة البصر مؤشراً على ضرورة إجراء تخفيف ضغط الحجاج الجراحي بشكلٍ عاجل. في حالة المرض "المتلاشي" قد تؤدي جراحة عضلات العين ثم الجفون لاحقاً إلى تحسين كل من الشفع وتعرّض الملتحمة والمظهر التجميلي.

الوذمة المخاطية أمام الظنبوب

يحدث هذا الاعتلال الجلدي الارتشاحي في أقل من 5% من المرضى المصابين بداء غريفز، وله سمات مرضية مماثلة لتلك المشاهدة في الحجاج. حيث يأخذ شكل لويحات زهرية أو أرجوانية مرتفعة على الجانب الأمامي للساق وتمتد حتى ظهر القدم. قد تكون الآفات حاكّة ويكون للجلد مظهر "قشر البرتقال" مع نمو شعر خشن بشكلٍ أقل شيوعاً، ويتأثر بها كل من الوجه والذراعين. نادراً ما يكون العلاج مطلوباً ولكن في الحالات الشديدة قد تكون القشرانيات السكرية الموضعية مفيدة.

التهاب الدرق لهاشيموتو Hashimoto’s thyroiditis

يتميز التهاب الدرق لهاشيموتو بالارتشاح اللمفاوي المدمر للغدة الدرقية، ويؤدي في النهاية إلى درجة متفاوتة من التليف وتضخم الغدة الدرقية. وهنالك خطر متزايد للإصابة باللمفوما الدرقية رغم أنه نادر للغاية. إن تسميات قصور الدرق المناعي الذاتي محيّرة؛ إذ تحتفظ بعض المؤسسات بمصطلح "التهاب الدرق لهاشيموتو" لحالة المرضى الذين لديهم أضداد ذاتية إيجابية للبيروكسيداز الدرقي، ويُعانون من تضخم درقي قد يكون أو لا يكون مترافقاً بقصور الدرق، ويُستخدم مصطلح "قصور الدرق الضموري التلقائي" في حالة مرضى قصور الدرق والذين ليس لديهم تضخم درقي وقد تكون لديهم أضداد مستقبلات TSH الحاصرة أكثر أهمية من أضداد البيروكسيداز الدرقي. ومع ذلك يمكن اعتبار كل من هذه المتلازمات كمتغيرات لنفس المرض الأساسي.

يزداد التهاب الدرق لهاشيموتو مع تقدم العمر ويُصيب حوالي 3.5 لكل 1000 امرأة و0.8 لكل 1000 رجل كل عام. إذ يُعاني الكثير من دُراق منتشر صغير أو متوسط الحجم، ويتميز بكونه ثابتاً أو مطاطياً باتساق. وحوالي 25% من المرضى يُعانون من قصور درق. أما لدى الباقي، فيكون T4 وTSH المصل طبيعي أو مرتفع، لكن هؤلاء المرضى معرضون لخطر الإصابة بقصور درق صريح في السنوات المقبلة. وتوجد أضداد البيروكسيداز الدرقي في مصل 90% من مرضى التهاب الدرق لهاشيموتو. وبالنسبة لأولئك الذي تقل أعمارهم عن 20 عاماً، قد يكون العامل المضاد للنواة (ANF) إيجابياً أيضاً.

يُشار إلى الليفوتيروكسين كعلاج للقصور الدرقي وكذلك لتقليص الدُّراق المرافق. وفي هذا السياق؛ يجب أن تكون جرعة الليفوتيروكسين كافية لكبح هرمون TSH في الدم إلى مستويات منخفضة ولكنها قابلة للكشف.

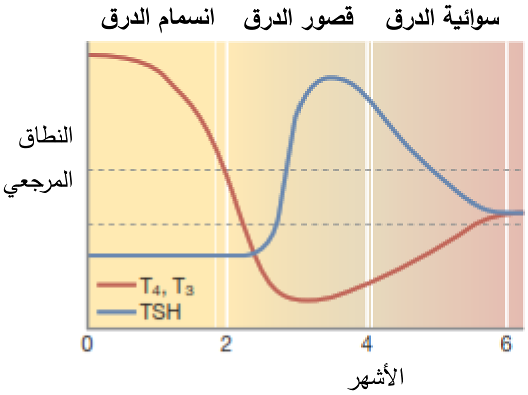
التهاب الدرق العابر Transient thyroiditis

التهاب الدرق تحت الحاد (دي كيرفيان) Subacute (de Quervain’s) thyroiditis

التهاب الدرق تحت الحاد هو التهاب عابر في الغدة الدرقية يحدث بشكله التقليدي المؤلم بعد الإصابة بكوكساكي أو النكاف أو الفيروسات الغدية. حيث يوجد ألم في منطقة الغدة الدرقية قد يمتد إلى زاوية الفك والأذنين ويزداد سوءاً أثناء البلع والسُّعال وحركة الرقبة. ويحدث عادةً تضخم درق مجسوس ومؤلم، ويُعد الاضطراب الجهازي شائعاً. عادةً ما يكون المرضى إناث تتراوح أعمارهن بين 20 و40 سنة. كما يمكن أن يحدث التهاب الدرق العابر غير المؤلم بعد عدوى فيروسية وفي المرضى الذين يُعانون من أمراض المناعة الذاتية الكامنة. يمكن أيضاً تعجيل الحالة بالأدوية، بما في ذلك انترفيرون α والليثيوم.

بصرف النظر عن التظاهر السريري يحدث التهاب الدرق ويترافق بإفراز الهرمونات الدرقية والغروانية المخزنة، كما يترافق مع تلف الخلايا الجريبية وضعف تخليق الهرمونات الدرقية الجديدة. ونتيجةً لذلك ترتفع مستويات T3 وT4 لمدة 4–6 أسابيع حتى يتم استنفاد الغروانية المشكلة مسبقاً. بعد ذلك، عادةً ما تكون هناك فترة قصور درقي متفاوتة الخطورة قبل أن تتعافى الخلايا الجريبية وتستعيد وظيفة الغدة الدرقية الطبيعية في غضون 4–6 أشهر (الشكل 18.9). في مرحلة الانسمام الدرقي يكون قبط اليود منخفضاً لأن الخلايا الجريبية التالفة غير قادرة على حبس اليود ولأن إفراز هرمون TSH مُثبَّط. وتظهر أضداد الدرق ذات العيار المنخفض بشكلٍ عابر في المصل، وعادةً ما يرتفع معدل ترسيب كريات الدم الحمراء (ESR). أما الأضداد الذاتية ذات العيار المرتفع فتشير إلى أمراض المناعة الذاتية الكامنة ومخاطر أكبر للتكرار والتفاقم النهائي لقصور الدرق.

عادةً ما يستجيب الألم والاضطراب الجهازي لإجراءات بسيطة كمضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSIADs)، وقد يكون من الضروري أحياناً وصف بريدنيزولون 40 ملغ يومياً لمدة 3–4 أسابيع. يكون الانسمام الدرقي خفيفاً وعادةً ما يتم العلاج باستخدام حاصرات بيتا مناسباً. ولا يوجد فائدة من استخدام الأدوية المضادة للدرق، لأن تخليق الهرمون الدرقي ضعيف أكثر من كونه معززاً. تُطلب مراقبة دقيقة لوظيفة الغدة الدرقية وأعراضها حتى يمكن وصف الليفوتيروكسين مؤقتاً في مرحلة قصور الدرق. ويجب توخي الحذر لتحديد المرضى الذي يُعانون من قصور الدرق والذين هم في مرحلة متأخرة من التهاب الدرق العابر، حيث من غير المحتمل أن يحتاجوا إلى المعالجة بالليفوتيروكسين مدى الحياة (انظر الشكل 18.6).



الشكل 18.9. اختبارات الوظيفة الدرقية أثناء نوبة التهاب درق عابر. يمكن ملاحظة هذا النمط في التهاب الدرق التقليدي تحت الحاد *(de Quervain’s)* أو التهاب الدرق غير المؤلم أو التهاب الدرق ما بعد الولادة. تختلف مدة كل مرحلة بين المرضى.

التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة Post-partum thyroiditis

يتم تحسين الاستجابة المناعية للأم، والتي يتم تعديلها أثناء الحمل للسماح للجنين بالبقاء على قيد الحياة وبعد الولادة، وقد يتم الكشف عن مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي تحت السريري الذي لم يتم التعرف عليه سابقًا. أظهرت الدراسات الاستقصائية أن الاضطرابات الكيميائية الحيوية العابرة لوظيفة الغدة الدرقية تحدث في 5–10٪ من النساء خلال 6 أشهر من الولادة (انظر الإطار 18.18). من المرجح أن يكون لدى المصابين أضداد بيروكسيداز مضادة للغدة الدرقية في مصل الدم في بداية الحمل. أعراض الخلل الوظيفي للغدة الدرقية نادرة ولا يوجد ارتباط بين اكتئاب ما بعد الولادة واختبارات وظائف الغدة الدرقية غير الطبيعية. ومع ذلك، فإن التسمم

الدرقي العرضي الذي يظهر للمرة الأولى في غضون 12 شهرًا من الولادة من المحتمل أن يكون بسبب التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة ويتم تأكيد التشخيص من خلال القبط الضئيل للنظائر المشعة. تشبه الدورة السريرية والعلاجية تلك الخاصة بالتهاب الدرق تحت الحاد غير المؤلم (انظر أعلاه). يميل التهاب الدرق بعد الولادة إلى التكرار بعد حالات الحمل اللاحقة، وفي النهاية يتطور المرض على مدى سنوات إلى قصور دائم في الغدة الدرقية.

مرض الغدة الدرقية المرتبط باليود Iodine-associated thyroid disease

نقص اليود Iodine deficiency

يعتبر اليود من المغذيات الدقيقة الأساسية وهو مكون رئيسي في T4 وT3. توصي منظمة الصحة العالمية (WHO) بتناول 150 ميكروغرام يوميًا من اليود للرجال والنساء البالغين؛ ينصح النساء الحوامل بتناول مستويات أعلى من اليود. تشمل المصادر الغذائية لليود المأكولات البحرية ومنتجات الألبان والبيض والحبوب. نقص اليود الغذائي هو مشكلة صحية عامة عالمية رئيسية، حيث يعيش ما يقدر بثلث سكان العالم في مناطق نقص اليود. ينتشر نقص اليود بشكل خاص في وسط أفريقيا وجنوب شرق آسيا وغرب المحيط الهادئ. يترافق مع الإصابة بالعُقيدات الدرقية والدُراق (الدُراق المتوطن)؛ تزيد الركيزة المخفضة المتوفرة لإنتاج هرمون الغدة الدرقية من نشاط الغدة الدرقية لزيادة قبط اليود وإعادة تدويره، وهذا يعمل كمحفز قوي لتضخم الغدة الدرقية وتكوين العُقيدات. معظم المرضى المصابين هم من أسوياء الغدة الدرقية مع مستويات TSH طبيعية أو مرتفعة، على الرغم من أن قصور الدرق يمكن أن يحدث مع نقص حاد في اليود. يمكن تقييم نقص اليود المشتبه به عن طريق قياس اليود في البول (إما جمع 24 ساعة أو عينة موضعية).

يمكن علاج الدُراق المتوطن عن طريق مكملات اليود، ويمكن ملاحظة انخفاض حجم العقيدات والدُراق، خاصةً إذا بدأ في مرحلة الطفولة. لا يرتبط نقص اليود بزيادة خطر الإصابة بداء غريفز أو سرطان الغدة الدرقية، ولكن الانتشار الكبير لاستقلالية العُقيدات يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالتسمم الدرقي وقد يزداد هذا الخطر بشكل أكبر عن طريق مكملات اليود. على العكس من ذلك، قد تؤدي مكملات اليود أيضًا إلى زيادة انتشار قصور الدرق تحت السريري وقصور الدرق المناعي الذاتي. تتم مناقشة هذه التأثيرات المعقدة لمكملات اليود بمزيد من التفصيل أدناه. في فترة الحمل، يترافق نقص اليود بخلل في نمو الدماغ، ويمكن أن يتسبب النقص الشديد في القَدامَة. في جميع أنحاء العالم، يعد نقص اليود السبب الأكثر شيوعًا لضعف النمو المعرفي الذي يمكن الوقاية منه عند الأطفال. جعلت منظمة الصحة العالمية وغيرها من المنظمات الدولية مجابهة نقص اليود أولوية وساعدت في تنظيم البرامج التكميلية الوطنية. وقد اشتملت بشكل أساسي على إضافة اليود إلى ملح الطعام، ولكنها تضمنت أيضًا مخططاً لإعطاء الزيت المعالج باليود عن طريق الفم أو داخل العضل إلى السكان المعرضين للخطر وإضافة اليود إلى الآبار التي تزود المجتمعات المحلية بالمياه. كانت هذه المخططات فعالة للغاية في الحد من انتشار نقص اليود، ولكن انخفاض استهلاك ملح الطعام أدى في الواقع إلى زيادة نقص اليود في بعض البلدان المتقدمة مثل أستراليا ونيوزيلندا.

ضعف الغدة الدرقية الناجم عن اليود Iodine-induced thyroid dysfunction

لليود تأثيرات معقدة على وظيفة الغدة الدرقية. إنَّ التركيزات العالية جدًا من اليود تثبط تخليق وإفراز الهرمون الدرقيّ (المعروف باسم تأثير وولف–تشيكوف Wolff–Chaikoff effect) وهذا يشكل الأساس المنطقي لعلاج اليود في النوبة الدرقية وقبل الجراحة على الغدة الدرقية في حالات الانسمام الدرقي.

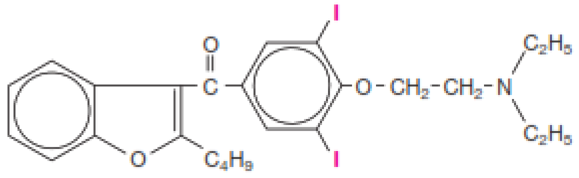
هذه استجابة ذاتية التنظيم لحماية الجسم من الإطلاق المفاجئ لكميات كبيرة من الهرمون الدرقيّ استجابةً لابتلاع كمية كبيرة من اليود. يستمر هذا التأثير لمدة 10 أيام فقط، وبعد ذلك تتبعه "ظاهرة الإفلات "escape phenomenon": وبشكل أساسي، هي العودة إلى التنظيم الطبيعي لعمل اليود وبيروكسيداز الغدة الدرقية (انظر الشكل 18.3). لذلك، إذا تم

إعطاء اليود لتحضير الشخص المصاب بداء غريفز لعملية جراحية، فيجب أن تتم العملية في غضون 10–14 يومًا؛ خلاف ذلك، يمكن أن يحدث انتكاس كبير في الانسمام الدرقي. يمكن لنقص اليود ومرض الدرق المستبطن أن يخفف من تأثيرات اليود على وظيفة الدرق. في الأجزاء التي تحتوي على اليود من العالم، قد يتم تعجيل الانسمام الدرقي العابر عن طريق البرامج الوقائية للمعالجة باليود. في المناطق التي تحتوي على اليود، يمكن أن يحدث الانسمام الدرقي عن طريق وسيط التباين الشعاعي المحتوي على اليود أو الطارد للبلغم لدى الأفراد الذين يعانون من أمراض الغدة الدرقية المستبطنة والمؤهبة للانسمام الدرقي، مثل الدُراق عديد العُقيدات أو هدأة داء غريفز. يسمى الانسمام الدرقي المحرض باليود بتأثير جود–باسدو Jod–Basedow effect. يمكن أن يؤدي تناول اليود الزائد المزمن أيضاً إلى قصور الدرق؛ هذا في الواقع، فشل في الهروب من تأثير وولف–تشيكوف على الغدة الدرقية Wolff–Chaikoff effect وعادةً ما يحدث في سياق أذية سابقة للغدة الدرقية، على سبيل المثال، أمراض المناعة الذاتية، والتهاب الغدة الدرقية، والليثيوم، والأدوية المضادة للغدة الدرقية أو الجراحة.

الأميودارون Amiodarone

للعامل المضاد لاضطراب النظم الأميودارون بنية مضاهئة لتلك الموجودة في T4 (الشكل 18.10) ويحتوي على كميات ضخمة من اليود؛ جرعة 200 مجم تحتوي على 75 مجم من اليود. للأميودارون أيضًا تأثير سام للخلايا فهو يؤثر على الخلايا الحويصلية للغدة الدرقية ويثبط تحويل T4 إلى T3 (زيادة نسبة T4: T3). معظم المرضى الذين يتلقون الأميودارون لديهم وظائف الغدة الدرقية طبيعية ولكن ما يصل إلى 20 ٪ يصابون بقصور الغدة الدرقية أو التسمم الدرقي، لذلك يجب مراقبة وظيفة الغدة الدرقية بانتظام. يوفر TSH أفضل مؤشر لوظيفة الغدة الدرقية. يمكن تصنيف التسمم الدرقي على النحو التالي:

- النوع الأول: فرط تخليق هرمون الغدة الدرقية الناتج عن اليود في المرضى الذين يعانون من اضطراب الغدة الدرقية، مثل الدُراق العُقيدي أو داء غريفز الكامن (مثال على تأثير Jod – Basedow).



الشكل 18.10 **بنية الأميودارون.** لاحظ أوجه التشابه مع *T4* (انظر الشكل 18.3).

- النوع الثاني: التهاب الدرقيّة بسبب التأثير السمّي المُباشر لإعطاء الأميودارون.

هذه الأنماط يُمكن أن تتداخَل وقد يكون من الصعب تمييزها سريريًّا، حيث أنّ قبط اليود مُنخفض في كليهما. لا توجد خوارزميّة تدبير مقبولة على نطاقٍ واسع، على الرّغم من أنّ فائض اليود يجعل الغدة مُقاومة لليود^{131} ، قد تكون الأدوية المُضادة للدرق فعّالة لدى المرضى الذين يُعانون من النوع الأول ولكنّها غير فعّالة في التسمّم الدرقي من النوع الثاني . البريدنيزولون مُفيد في النوع الثاني. النَّهج الواقعي هو بدء العلاج المركّب مع عقار مضاد للدرق والغلوكوكورتيكويد في المرضى الذين يُعانون من التسمم الدرقي الملحوظ. الاستجابة السريعة (في غضون أسبوع إلى أسبوعين) تشير عادةً إلى صورة النوع الثاني وتسمح بسحب العلاج المضاد للدرق؛ وتشير الاستجابة الأبطأ إلى صورة النوع الأول، وفي هذه الحالة قد يستمر إعطاء الأدوية المضادة للدرق ويُسحَب البريدنيزولون.

يُمكن أيضًا استخدام فوق كلورات البوتاسيوم لتثبيط حبس اليود في الغدة الدرقية. إذا سمحت الحالة القلبية، يجب إيقاف الأميودارون، ولكن لهُ عمر نصفي طويل (50 – 60 يوم) وبالتالي فإنّ تأثيره طويل الأمد. لتقليل مخاطر التسمم الدرقي من النوع الأول، يجب قياس وظيفة الغدة الدرقية لدى جميع المرضى قبل بدء العلاج بالأميودارون، ويجب تجنّب الأميودارون إذا تمّ كبح هرمون الـ TSH.

يجب علاج قصور الدرق باستخدام الليفوتيروكسين والذي يُمكن إعطاؤه مع الاستمرار بالأميودارون.

تضخّم الغدة الدرقية البسيط ومتعدّد العقيدات Simple and multinodular goiter

تصِف هذه المُصطلحات الضخامة المُنتشرة أو متعددة العقيدات في الغدة الدرقية والتي تحدث بشكلٍ فرادي والمسببات المرضية غير معروفة.

تضخّم الغدة الدرقية المُنتشر البسيط Simple diffuse goitre

يظهر هذا النوع من الدّراق بين سن 15 و25 عامًا عادةً وأثناء الحمل غالبًا ويميل إلى أن يُلاحظ من قِبَل الأصدقاء والأقارب بدلًا من المريض. من حينٍ لآخر، هُناك إحساس بالضيق في الرقبة خاصّةً عند البلع. يكون تضخم الغدة الدرقية طريًّا ومتناظرًا وتتضخّم الغدة الدرقية إلى مرتين أو ثلاث مرات عن المستوى الطبيعي. لا يوجد إيلام (مضض) أو تضخّم عقد لمفية أو لغط فوقها. تركيزات T4 وT3 وTSH طبيعية ولا يتم اكتشاف أيّ أجسام مضادة للغدة الدرقية في المصل. لا يوجد ضرورة للعلاج ويتراجع الدراق عادةً. ومع ذلك، يستمر التحفيز غير المعروف لتضخّم الغدة الدرقية في بعض الحالات، ونتيجةً للنوبات المتكررة من فرط التنسّج والأَوب خلال السنوات العشر إلى العشرين التالية، تُصبح الغدة متعددة العقيدات مع مناطق ذات وظيفة مستقلة.

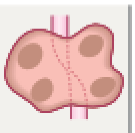
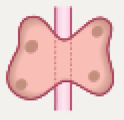
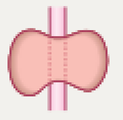
الدُّراق متعدّد العقيدات Multinodular goiter

يظهر المسار الطبيعي في **الشكل 18,11**. المرضى الذين يُعانون من تضخّم الدُّراق في حالة غياب الاختلال الوظيفي في الغدة الدرقية أو الأجسام المضادة الإيجابية (أيّ مع تضخّم الغدة الدرقية البسيط؛ انظر أعلاه) حيث قد يترقّى الشبّان ليطوّروا العقيدات. تنمو هذه العقيدات بمعدلات متفاوتة وتفرز هرمون الدرق ' بشكل مستقل ' وبالتالي كبح النمو المُعتمد على هرمون TSH ووظيفته في بقيّة الغدة. وفي النهاية، يحدث الكبح التامّ لـ TSH في حوالي 25% من الحالات، مع مستويات T3 وT4 ضمن النطاق المرجعي غالباً (الانسمام الدرقي تحت السريري)، ولكنها ترتفع أحيانًا (الدُّراق السمّي متعدد العقيدات؛ انظر **الشكل 18.5**).

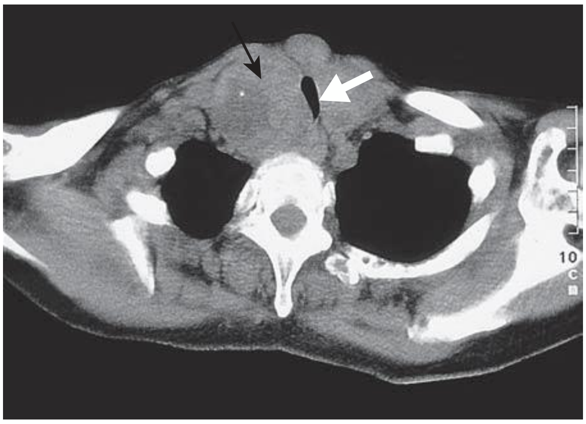
المظاهر السريرية والاستقصاءات

يتمّ تشخيص الدُّراق متعدد العقيدات عادةً في المرضى الذين يُعانون من الانسمام الدرقي وتضخم الغدة الدرقية الكبير مع أو بدون ضغط الرغامى أو تورّم مؤلم مُفاجئ ناتج عن نزيف في عقيدة أو كيس. يكون الدُّراق عقدياً أو مفصّصاً عند الجس وقد يمتد إلى الخلف؛ ومع ذلك، ليس كُلّ دُراق متعدد العقيدات ويسبّب التسمّم الدرقي يُمكن ملاحظته بسهولة. يُمكن أن يتسبّب تضخّم الغدة الدرقية الكبير جداً في ضغط المنصّف مع الصرير (**الشكل 18.12**) وعسرة البلع وانضغاط الوريد الأجوف العلوي. يُمكن أن تحدث بحّة بسبب شلل العصب الحنجري الراجع ولكنّها توحي أكثر بكثير بسرطان الغدة الدرقية. يُمكن تأكيد التشخيص عن طريق الموجات فوق الصوتية و/أو التصوير الومضاني للغدة الدرقية (انظر **الشكل 18.5**).

في المرضى الذين يُعانون من الدُّراق الكبير، فإنّ قياس الحجم والتدفّق هو تقصّي جيّد لضغط الرغامى الملحوظ (انظر **الشكل 17.7**). إذا تمّ التفكير بالتدخّل، يجب إجراء CT أو MRIللمدخل الصدري لتحديد درجة إزاحة أو ضغط الرغامى ومدى الامتداد خلف القص. يجب تقييم العُقيدات لاحتمالية الإصابة بورم الدرق.

			
العمر (بالسنوات)	55 <	55 – 26	25 – 15
الدُّراق	عُقدي	عُقدي	منتشر
ضغط/انحراف الرغامى	يوجد	الحد الأدنى (أصغري)	لا يوجد
T4, T3	مرتفع	طبيعي	طبيعي
TSH	غير مُكتشَف	طبيعي أو غير مُكتشَف	طبيعي

الشكل 18.11 **التاريخ الطبيعي لتضخم الغدة الدرقية البسيط**



الشكل 18.12 **التصوير المقطعي المحوسب يُظهر تضخم الغدة الدرقية متعدد العقيدات خلف القص (السهم الأسود).** هذا يُسبب ضيق شديد في التنفس وصرير بسبب ضغط الرغامى (السهم الأبيض).

التدبير

إذا كان تضخم الغدة الدرقية صغيراً، فلا داعٍ للعلاج ولكن يجب إجراء اختبار وظائف الغدة الدرقية سنوياً، حيث أنّ المسار الطبيعي هو الترقّي إلى الدُّراق السمّي متعدد العقيدات. يُشار إلى جراحة الدرق في حالة الدُّراق الكبير الذي يُسبّب انضغاط المنصّف أو المُنفِّر من الناحية التجميلية. العلاج باليود^{131} يمكن أن يؤدي إلى انخفاض كبير في حجم الغدة الدرقية وقد يكون ذا قيمة في المرضى المسنين. لا يفيد علاج الليفوثيروكسين في تقليص الدُراق متعدد العقيدات في البلدان التي تحتوي على اليود وقد يؤدي استخدامه ببساطة إلى تفاقم أي تسمم درقي مرتبط بالدُراق. في حالة الإصابة بالدُراق متعدد العقيدات السام، يكون العلاج عادةً باستخدام اليود^{131}. يكون امتصاص اليود أقل مما هو عليه في مرض غريفز، لذلك يمكن إعطاء جرعة أعلى (تصل إلى 800 Mbq (حوالي 20 mCi)) ويكون قصور الغدة الدرقية أقل شيوعاً. في المرضى الذين يعانون من تسمم الغدة الدرقية مع دُراق كبير، يُستطَب اللجوء إلى جراحة الغدة الدرقية.

لا يتم عادةً استخدام العلاج طويل الأمد بأدوية مضادة للدرق، لأن النكس ثابت بعد سحب الدواء؛ عادةً ما يقتصر العلاج الدوائي على المرضى الأكبر سناً الضعفاء الذين لا تُعد لديهم الجراحة أو اليود^{131} خياراً مناسباً. يتم علاج المرضى الذين لا يعانون من أعراض التسمم الدرقي تحت السريري بشكل متزايد باليود^{131} على أساس أن TSH المكبوت هو عامل خطر للرجفان الأذيني، وخاصة عند النساء بعد انقطاع الطمث، ولهشاشة العظام.

تنشؤات الغدة الدرقية Thyroid neoplasia

عادةً ما يتظاهر المرضى المصابون بأورام الغدة الدرقية بعقدة منفردة.

معظمها حميدة والقليل منها تسمى "غدومات سامة" تفرز زيادةً من هرمونات الغدة الدرقية. خباثات الغدة الدرقية البدئية نادرة الحدوث، حيث تمثل أقل من 1٪ من جميع السرطانات، وتحدث 25 حالة لكل مليون سنوياً. كما هو موضح في **الإطار 18.16**، يمكن تصنيفها وفقاً لنوع الخلية الأصلية. باستثناء السرطان اللبي، ويكون سرطان الغدة الدرقية أكثر شيوعاً عند الإناث.

الغدوم السام Toxic adenoma

العقدة المفردة السامة هي سبب أقل من 5٪ من جميع حالات التسمم الدرقي. العقدة هي ورم غدي جرابي، يفرز بشكل مستقل هرمونات الغدة الدرقية الزائدة ويثبط إفراز TSH داخلي المنشأ، مع ضمور لاحق لبقية الغدة الدرقية. عادة ما يكون قطر الورم الحميد أكبر من 3 سم. معظم المرضى هم من الإناث وتزيد أعمارهم عن 40 عاماً. على الرغم من أن العديد من العقيدات محسوسة، إلا أنه لا يمكن وضع التشخيص المؤكد إلا عن طريق التصوير الومضاني للغدة الدرقية (انظر **الشكل 18.5**). عادةً ما يكون التسمم الدرقي خفيفاً وفي ما يقارب 50 ٪ من المرضى يرتفع مستوى T3 في البلازما لوحده (التسمم الدرقي T3). I^{131} (400– 800 MBq (10– 20 mCi)) فعال للغاية وهو علاج مثالي لأن الخلايا الضامرة المحيطة بالعقدة لا تمتص اليود وبالتالي تتلقى القليل من الإشعاع أو لا تتلقى أي إشعاع على الإطلاق. لهذا السبب

يعتبر قصور الغدة الدرقية الدائم أمرًا غير معتاداً. استئصال الدرقية الجزئي هو خيار تدبير بديل.

18.16 أورام الغدة الدرقية الخبيثة

نوع الورم	التكرار (%)	العمر عند التظاهر (سنوات)	البقيا لعشر سنوات (%)
الخلايا الجريبية			
السرطانات المتمايزة:			
الحليمي	85−75	40−20	98
الجريبي	20−10	60−40	94
الكشمي	5>	60<	9
الخلايا C المجاورة للجريب			
السرطان اللبي	8−5	40<*	78
اللمفاويات			
اللمفوما	5>	60<	45

*قد يتواجد المرضى المصابون بالسرطان اللبي كجزء من الأورام الصماء المتعددة (MEN) من النوع 2 و 3 في مرحلة الطفولة.

سرطانات متمايزة Differentiated carcinoma

السرطان الحليمي *Papillary carcinoma*

من أكثر أورام الغدة الدرقية الخبيثة شيوعاً ويمثل 90٪ من سرطان الغدة الدرقية الناجم عن الإشعاع. قد يكون متعدد البؤر وينتشر في البداية إلى الغدد الليمفاوية الناحية. يتظاهر بعض المرضى بضخامة العقد اللمفية العنقية ولا يوجد ضخامة واضحة في الغدة الدرقية. في مثل هذه الحالات، قد يكون قطر الآفة البدئية أقل من 10 مم.

السرطان الجريبي *Follicular carcinoma*

عادةً ما تكون هذه الآفة منفردة وممحفظة. من النادر الانتشار إلى العقد اللمفاوية العنقية. تنتقل النقائل عن طريق الدم وغالباً ما توجد في العظام والرئتين والدماغ.

التدبير

يجب أن يكون تدبير سرطانات الغدة الدرقية ذا طابع فردي ومخطط له في اجتماعات الفريق متعدد التخصصات التي تشمل جميع المتخصصين المشاركين في الخدمة؛ يجب أن يشمل ذلك جراحي الغدة الدرقية وأخصائيي الغدد الصماء وأخصائيي الأورام وأخصائيي الأمراض وأخصائيي الأشعة والممرضات المتخصصات. عادةً ما تتم تدبير الأورام الكبيرة ذات السمات النسيجية الضائرة و / أو الأورام المتظاهرة مع نقائل، عن طريق استئصال الغدة الدرقية الكامل متبوعاً بجرعة كبيرة من I^{131}(1100 أو 3700 MBq (حوالي 30 أو 100 mCi)) لاستئصال أي بقايا طبيعية أو خبيثة من أنسجة الغدة الدرقية. بعد ذلك يتم إعطاء علاج طويل الأمد باستخدام ليفوثيروكسين بجرعة كافية لتثبيط ال TSH (عادة 150−200 ميكروغرام يومياً)، حيث يوجد دليل على أن نمو سرطانات الغدة الدرقية المتمايزة يعتمد على الـ TSH. قد تتطلب الأورام الصغيرة التي لا تحتوي على سمات نسيجية ضائرة فقط استئصال فصي من الغدة الدرقية. تتضمن المتابعة قياس ثيروغلوبولين المصل والذي يجب أن يكون غير قابل للكشف في المرضى الذين تم استئصال الغدة الدرقية لديهم بشكل طبيعي والذين يتناولون جرعة مثبطة من الليفوثيروكسين. قد تتداخل الأجسام المضادة للثيروغلوبولين مع مستويات مقايسة الثيروغلوبين، واعتماداً على الطريقة المستخدمة قد تؤدي إلى نتيجة منخفضة أو عالية كاذبة. الثيروغلوبولين المُكتَشف يوحي بتكرار بنكسة الورم أو النقائل، وذلك بغياب التداخل على المقايسة، خاصة إذا كان عيار الثيروغلوبولين يرتفع عبر القياسات المتتابعة. قد يتم تحديد النكس الموضعي أو المرض النقيلي عن طريق الموجات فوق الصوتية و / أو التصوير المقطعي المحوسب و / أو التصوير بالرنين المغناطيسي و / أو مسح الجسم بالكامل باستخدام I^{131}، ويمكن علاجه بإجراء المزيد من الجراحة و / أو العلاج بI^{131}. يتطلب العلاج باليود^{131} في سرطان الغدة الدرقية ومسح النظائر رفع تراكيز TSH في الدم (< 20 وحدة دولية/ لتر). يمكن تحقيق ذلك عن طريق إيقاف الليفوثيروكسين لمدة 4−6 أسابيع، أو إحداث قصور الغدة الدرقية العرضي، أو عن طريق إعطاء الحقن العضلي من هرمون TSH البشري المأشوب. عادةً ما يجد المرضى الطريقة الأخيرة هي الأفضل ولكنها الأكثر تكلفة.

يمكن اعتبار المصابين بسرطان حليمي وجريبي متقدم موضعياً أو منتشراً والتي تُكسَر ب I^{131} تكون قابلة للعلاج باستخدام سورافينيب sorafenib أو لينفاتينيب lenvatinib. هذه الأدوية هي مثبطات التيروزين كيناز متعددة الأهداف وقد ثبت في التجارب أنها تطيل البقاء على قيد الحياة بدون تقدم ما بين 5 و14 شهراً. ومع ذلك فإن لها العديد من التأثيرات السمية بما في ذلك ضعف الشهية وفقدان الوزن والتعب والإسهال والتهاب الغشاء المخاطي والطفح الجلدي وارتفاع ضغط الدم واعتلال دموي.

لذلك يجب إيجاد التوازن بين الفوائد المرجوّة من العلاج والآثار الجانبية التي يمكن أن تسبب تدنِّي نوعية الحياة بشكل كبير.

الإنذار

سيشفى معظمُ مرضى سرطان الغدة الدرقية الحليمي والجريبي عبر العلاج المناسب. تشمل عوامل الإنذار السلبية التقدم في السن عند الكشف ووجود النقائل البعيدة والجنس الذكري وأنواع فرعية نسيجية معينة. ومع ذلك يمكن أن يكون العلاج بنظير اليود I^{131} فعالاً في علاج أولئك الذين يعانون من نقائل بعيدة وخاصةً التي تكون صغيرة الحجم في الرئتين وبالتالي فإن زيادةَ البقيا لفترات طويلة شائعةٌ جداً.

سرطان الغدة الدرقية الكشمي (اللامصنع) واللمفوما Anaplastic carcinoma and lymphoma

يصعب التمييز بين هاتين الحالتين سريرياً لكن يمكن تمييزهما من الناحية الخلوية والنسيجية. عادة ما يكون عمر المرضى أكثر من 60 عاماً ويعانون من تضخم سريع في الغدة الدرقية على مدى شهرين إلى ثلاثة أشهر. تكون السلعة الدرقية قاسية وقد يكون هناك صرير بسبب انضغاط الرغامى وبحة في الصوت بسبب شلل العصب الحنجري الراجع. لا يوجد علاج فعال للسرطان الكشمي على الرغم من أنه يمكن أخذ الجراحة والعلاج الشعاعي بالاعتبار في بعض الحالات. يكون متوسط البقيا 7 أشهر فقط عند المرضى الأكبر سناً. إن إنذار اللمفوما الذي قد ينشأ من التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو الموجود مسبقاً أفضل، بمتوسط بقيا يبلغ 9 سنوات. حوالي 98٪ من الأورام هي ليمفوما لاهودجكين وعادةً ما تكون من نوع الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة Diffuse large B cell lymphoma. تُعالج بمشاركة العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي الخارجي.

السرطان اللبي Medullary carcinoma

ينشأ هذا الورم من الخلايا C المجاورة للغدة الدرقية. بالإضافة إلى الكالسيتونين قد يفرز الورم 5-هيدروكسي تريبتامين 5-hydroxytryptamine (5−HT أو سيروتونين) وببتيدات مختلفة من عائلة تاكيكينين وهرمون قشر الكظر (ACTH) والبروستاغلاندينات. نتيجة لذلك قد تحدث المتلازمة السرطاوية ومتلازمة كوشينغ.

يكون المرضى عادة بأعمار متوسطة ولديهم كتلة درقية قاسية. تشيع إصابة العقدة اللمفاوية العنقية ولكن الانتشارات البعيدة نادرة في البداية. ترتفع مستويات الكالسيتونين في الدم وهي مفيدة لمراقبة الاستجابة للعلاج. إن نقص الكالسيوم في الدم نادرٌ للغاية على الرغم من وجود مستويات عالية جداً من الكالسيتونين في بعض المرضى. ومع ذلك يمكن أن يترافق فرط كالسيتونين الدم مع الإسهال المائي الحاد.

يتم العلاج عن طريق الاستئصال الكامل للغدة الدرقية مع إزالة العقد اللمفاوية الرقبية. نظراً لأن الخلايا C لا تركز اليود ولا تستجيب لـ TSH فلا يوجد دور لـI^{131} أو تثبيط TSH باستخدام الليفوثيروكسين. يمكن أخذ العلاج الشعاعي الخارجي بالاعتبار عند بعض المرضى المعرضين لخطر النكس الموضعي. الفانديتانيب Vandetanib والكابوزانتينيب cabozantinib هما من مثبطات التيروزين كيناز المُرخَّصة للمرضى المصابين بالسرطان اللبي المتقدم. إنذاره أسوأ من السرطان الحليمي والجريبي ولكن يمكن للأفراد أن يعيشوا لعقود عديدة مع المرض المستمر الذي يسير ببطء.

يحدث سرطان الغدة الدرقية اللبي بشكل فُرادي في 70−90٪ من الحالات. هناك استعداد وراثي بصفة وراثية سائدة في 10−30 ٪ من الحالات ويرجع ذلك إلى طفرة نشطة في جين RET. عادةً ما يشكل هذا الميل الوراثي جزءاً من إحدى متلازمات MEN (MEN 2 (المعروفة أيضاً باسم MEN 2a) أو MEN 3 (المعروفة أيضاً باسم MEN 2b)) ولكن في بعض الأحيان تكون القابلية للإصابة بالسرطان اللبي هي السمة الوحيدة الموروثة (سرطان الغدة الدرقية اللبي العائلي).

التهاب الغدة الدرقية لريدل Riedel's thyroiditis

هو ليس شكلاً من أشكال سرطان الغدة الدرقية ولكن له مظهر سريري مشابه ويمكن عادة التمييز عن طريق خزعة الغدة الدرقية فقط. وهي حالةٌ نادرةٌ بشكل استثنائي غير معروفة السبب حيث يوجد ارتشاح واسع النطاق للغدة الدرقية والبنى المحيطة بالأنسجة الليفية. قد يكون هناك تليف مرافق في المنصف وخلف البريتوان. يتظاهر بسلعة درقية بطيئة النمو وغير منتظمة الشكل وقاسية بشدة (مثل الصخرة). عادةً ما يكون هناك ضغط على الرغامى والمريء مما يستلزم استئصال الغدة الدرقية الجزئي. تشمل المضاعفات الأخرى المُحدَّدة شلل العصب الحنجري الراجع وقصور جارات الدرق وقصور الغدة الدرقية في نهاية المطاف.

اضطراب الغدة الدرقية الخلقي

يعد العلاج المبكر باستخدام ليفوثيروكسين ضرورياً لمنع الأذية الدماغية غير العكوسة عند الأطفال (القماءة) المصابين بقصور الغدة الدرقية الخلقي. تم الفحص الروتيني لمستويات TSH في عينات دم وخز الكعب التي تم الحصول عليها بعد 5–7 أيام من الولادة (كجزء من اختبار غوثري Guthrie) وكشف عن حدوث ما يقرب من 1 من 3000 ناتج عن عدم تصنع الغدة الدرقية أو الغدد المنتبذة أو ناقصة التنسج أو عدم التخلق. وبالتالي فإن قصور الغدة الدرقية الخلقي أشيع بست مرات من بيلة الفينيل كيتون. من الممكن الآن بدء العلاج ببدائل الليفوثيروكسين في غضون أسبوعين من الولادة. أظهر التقييم التطوري للرضع المعالجين في هذه المرحلة المبكرة عدم وجود فروق بين الحالات والشواهد في معظم الأطفال.

18.17 الغدة الدرقية في الأعمار المتقدمة

الانسمام الدرقي *Thyrotoxicosis*

- **الأسباب:** عادة بسبب تضخم الغدة الدرقية العقيدي.
- **المظاهر السريرية السائدة:** قلة الاهتمام وفقدان الشهية والاعتلال العضلي القريب والرجفان الأذيني والفشل القلبي.
- **مرض خارج الغدة الدرقية:** يتم إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية بشكل متكرر عند كبار السن ولكن قد يتغير التفسير بسبب المرض الجهازي المرافق.

قصور الدرق *Hypothyroidism*

- **المظاهر السريرية:** غالباً ما تُعزى المظاهر غير المحددة مثل التباطؤ البدني والعقلي إلى تقدم العمر وتأخر التشخيص.
- **غيبوبة الوذمة المخاطية:** يزداد احتمالها عند كبار السن.
- **جرعة ليفوثيروكسين:** لتجنب تفاقم أمراض القلب الكامنة أو المشخَّصة يجب أن تكون جرعة البدء 25 ميكروغرام في اليوم. تنخفض متطلبات ليفوثيروكسين مع تقدم العمر ويحتاج عدد قليل من المرضى إلى أكثر من 100 ميكروغرام في اليوم.
- **أدوية أخرى** (انظر الإطار 18.12): هناك أدوية قد تتداخل مع امتصاص أو استقلاب الليفوثيروكسين مما قد يستلزم زيادة الجرعة.

خلل تكون هرمونات الدرقية Dyshormonogenesis

تم وصف العديد من العيوب الوراثية بصفةٍ جسديةٍ متنحيةٍ في تخليق هرمون الغدة الدرقية. ومن أشيع النتائج نقص إنزيم بيروكسيداز الدرقي. حيث الأفراد متماثلو اللواقح يصابون بقصور الغدة الدرقية الخلقي بينما يعاني الأفراد متخالفو اللواقح من السلعة الدرقية مع مستويات طبيعية لهرمون الغدة الدرقية وارتفاع TSH في العقدين الأولين من الحياة. يُسمَّى ترافق السلعة الدرقية الناتجة عن خلل تكون هرمونات الدرق مع الصمم العصبي بمتلازمة بندريد Pendred's syndrome ويرجع ذلك إلى طفراتٍ في البندرين pendrin وهو البروتين الذي ينقل اليود إلى السطح المواجه للمعة في الخلية الجرابية (انظر الشكل 18.3).

مقاومة هرمون الغدة الدرقية Thyroid hormone resistance

هو اضطراب نادر تقاوم فيه الغدة النخامية والوطاء كبت التلقيم الراجع لـ TSH بواسطة T3, وأحياناً بسبب طفرات في

مستقبلات هرمون الغدة الدرقية بيتا أو بسبب عيوب في نشاط أحادي الديوديناز monodeiodinase. وينتج عنه مستويات عالية من TSH وT4وT3, ومع دُراق معتدل وقد لا يلاحظ حتى مرحلة البلوغ. إنّ إشارات هرمون الغدة الرقية معقدة للغاية وتتضمن إيزوزيمات isozymes مختلفة لكل من أحادي اليوديناز ومستقبلات هرمون الغدة الدرقية في الأنسجة المختلفة. ولهذا السبب قد تشترك أو لا تشترك الأنسجة الأخرى في مقاومة هرمون الغدة الدرقية وقد يكون هناك ملامح التسمم الدرقي (مثل تسرع القلب). وقد يكون من الصعب التمييز هذه الحالة عن ورم الغدة النخامية المنتج ل TSH النادر (TSHoma, انظر **الإطار 18.5**)، يؤدي إعطاء TRH إلى ارتفاع TSH في مقاومة هرمون الغدة الدرقية وليس في TSHoma, ولكن قد يكون من الضروري إجراء MRI للغدة النخامية لاستبعاد الورم الغدي الكبير.

الجِهازُ التَّناسُليّ (التّوالُدي)

الممارسة السريريّة في الطب التَناسُليّ تكون مشتركة بين تَخصُّصاتٍ عديدةٍ، من ضِمنها طِبُّ النِّساء وطِبُّ الجهازِ البَولِيّ وطِبُّ الأطفال والطِّبُّ النَّفسِيّ وطِبُّ الغُدد الصُمّ. في القِسم التّالي سيتمُّ التّركيز على الاضطِرابات التي يتم مُعالَجتُها من قبل اختِصاصِيُّ الغُدَدِ الصُمّ.

18.18 أمراض الدرق خلال الحمل

الحمل الطبيعي

- **القيم المرجعية الخاصة بكل ثلث:** يجب استخدامها لتفسير نتائج اختبار وظائف الغدة الدرقية أثناء الحمل.

نقص اليود

- **متطلبات اليود:** تزيد في الحمل. حيث توصي منظمة الصحة العالمية بتناول *250* ميكروغرام/يوم كحد أدنى.
- **نقص اليود:** هو السبب الرئيسي لضعف النمو المعرفي والذي يمكن الوقاية منه في جميع أنحاء العالم.

قصور الدرق *Hypothyroidism*

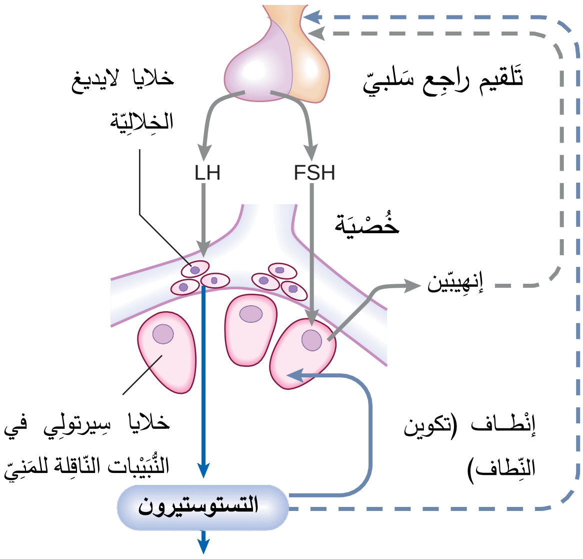
- **ضعف النمو المعرفي في النسل:** قد يترافق مع قصور الدرق غير المعالج بشكل كاف.
- **متطلبات جرعة العلاج ببدائل الليفوثيروكسين:** زيادة بنسبة *30-50%* في بداية الحمل. يوصى بالمراقبة للحفاظ على نتائج *TSH* ضمن النطاق المرجعي الخاص بالثلث في الحمل المبكر ومرة واحدة على الأقل في كل ثلاث أشهر.

التسمم الدرقي *Thyrotoxicosis*

- **التسمم الدرقي الحملي:** يترافق مع الحمل المتعدد والقيء الحملي المفرط. وهو عابرة عادةً ولا يتطلب العلاج بالأدوية المضادة للدرق.
- **داء غريفز:** السبب الأكثر شيوعاً للتسمم الدرقي المستمر أثناء الحمل.
- **الأدوية المضادة للدرق:** يجب استخدام بروبيل ثيوراسيل في الثلث الأول، مع استبداله بالكاربيمازول في الثلث الثاني والثالث.

التهاب الدرق بعد الولادة *Post-partum thyroiditis*

- **المسح:** لا ينصح بكل لكل امرأة, ولكن يجب تقصي وظيفة الغدة الدرقية بعد *4-6* أسابيع من الولادة في المرضى الذين لديهم قصة سابقة لأمراض الدرق أو الدُراق *goitre* أو غيره من الأمراض المناعية الذاتية بما في ذلك داء السكري من النمط *1*, في أولئك المعروفين بأن لديهم أضداد إيجابية البيروكسيداز المضادة للدرق, أو عندما يكون هناك اشتباه سريري بخلل في الغدة الدرقية.



- نموّ شعرِ الجِسم والإبْط والوَجْه
- صَلَع فَروَةِ الرَّأس
- إنتاج الزُّهْمِ الجِلديّ
- نموّ وتطوّر الصَّفَن والقَضيب
- نموّ وتطوّر البروستات وعملها
- ضَخامَة الحَنْجَرة
- القوّة العضَليَّة
- تعَظُّم المُشاش/اسْتِقْلاب العَظْم
- الشَّهْوَة الجِنسيَّة
- العُدْوانيّة

الشّكل 18.13 فيزيُولُوجيا التّناسُل الذّكري. (*FSH* = الهُرمون المُنَبِّه للجُرَيب، *LH* = الهُرمون المُلوَتِن)

التَّشريحُ الوَظيفِيّ والفيزيُولُوجيا والاستِقصَاءات Functional anatomy, physiology and investigations

فيزيُولُوجيا الوظيفة التَّناسُليّة الذَّكريّة والأُنثَويَّة موَضّحة **بالأشكال 18.13** و **18.14** على الترتيب. سُبُل اصطناع الستيرويدات الجِنسيّة عُرِضَت في **الشّكل 18.19**.

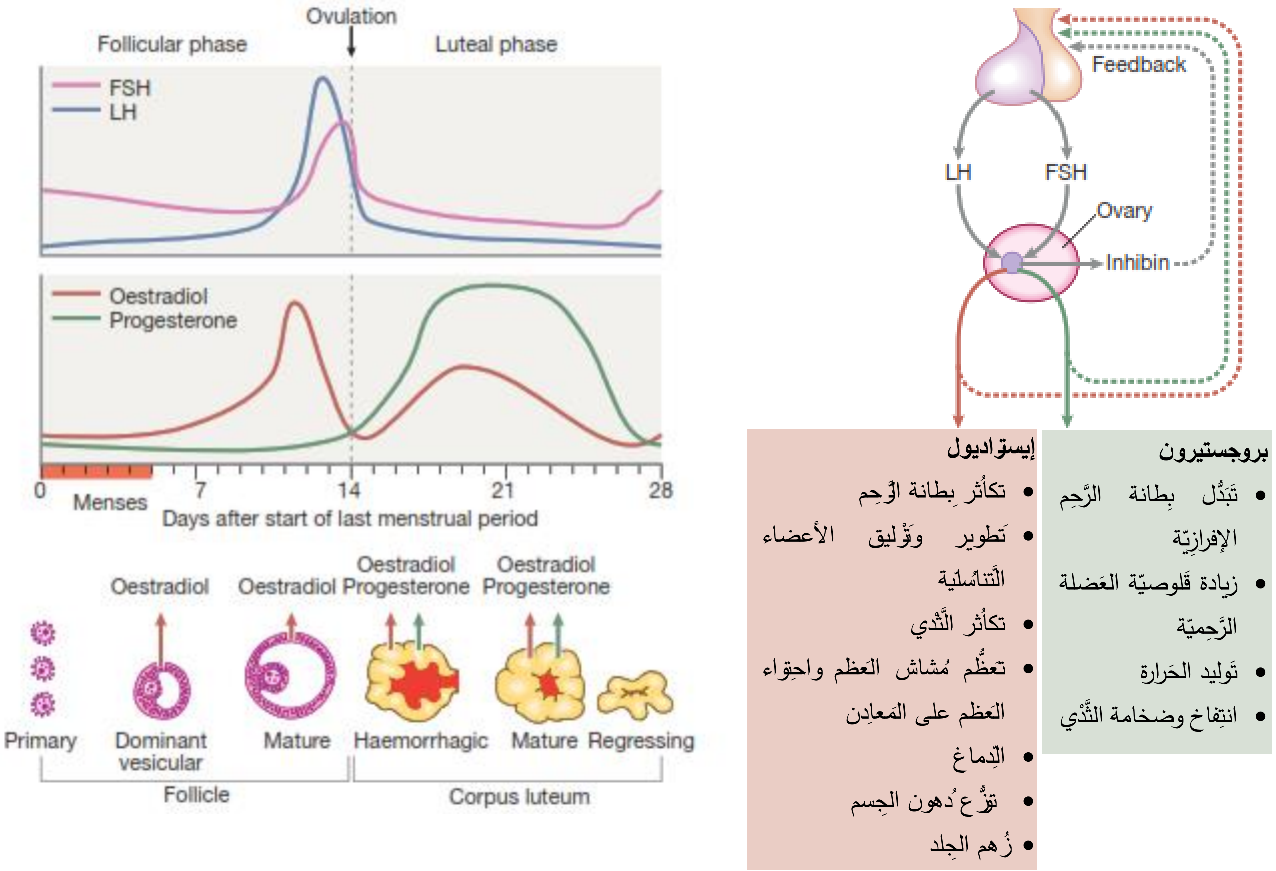
الذَّكر (*The male*)

تُؤدّي الخُصية وظيفتين رئيسيَّتين عند الذَّكر: اصطناع التستوستيرون من قِبَل خلايا لايديغ (Leydig) الخِلاليّة تحت تنظيم الهُرمون المُلَوتِن (luteinising hormone)، وتكوين النِّطاف بواسطة خلايا سيرتولي (Sertoli) تحت تنظيم الهُرمون المُنَبِّه للجُرَيب (follicle-stimulation hormone) (لكنّها أيضاً تتطلّب تستوستيرون بكميّةٍ كافية). تثبيط إفراز (LH) بالتَّلقيم الراجِع السَّلبيّ يتوسَّطه التستوستيرون بشكلٍ خاص، بينما يتثبَّط إفراز (FSH) عندما يتم إفراز هُرمون آخر من الخُصية أو الإنهيبِّين. يُمكِن تقييم المِحْوَر (the axis) بسهولةٍ عن طريقِ أخذ عَيِّنَة دمٍ عَشوائيَّة ومُعايَرَة التستوستيرون و LH و FSH. تكون مُستويات التستوستيرون أكثرُ ارتفاعاً في الصَّباح وبناءً على ذلك إن كان مُستوى التستوستيرون مُنخَفِض قليلاً فيجب أن يعادَ أخذ العَيِّنَة بعد صومِ المريض ٩ ساعات. القِسم الأعظم من التستوستيرون في البِلازما يرتبط مع الغلُوبولين الرَّابط للهُرمونات الجِنسية الذي يمكن قياسه أيضاً من أجل حساب مَنْسَب الأنْدرُوجين الحُرّ (free androgen index) أو التَّوافُر الحَيَويّ (Bioavailable) للتستوستيرون. يُمكِن اختبار وظيفة الخُصيتين من خلال تَحليل المَنيّ أيضاً.

لا يوجَد شيءٌ عند الرجال يعادل سِنَّ اليَأْسِ (the menopause) عند النِّساء، علماً أنَّ تراكيزَ التستوستيرون تَهبِط بِبُطءٍ اعتباراً من العقد الرابع من العُمُر فما بعد.

الأُنْثَى (*The female*)

تختلفُ الفيزيولوجيّة خلال الدّورة الحَيضيَّة (الطّمثيّة) الطّبيعيّة عند الأُنثى. يُحفِّز FSH نموَّ وتطوّر الجُريبات المَبيضِيَّة خلال الأيّام الأربعةَ عشرةَ الأولى بعد الحَيض (الطَّمث)، هذا يؤدّي إلى زيادة تدريجيّة في إنتاج الإيستراديول مِن قِبل خلايا الطَّبقة المُحَبَّبة (لقشر الكظر)، الذي بدوره يُثبِّط إفراز FSH (تَلقيم راجِع سَلبيّ) في البِداية، لكن بعد ذلك وفوق مُستوًى معيَّن يُحرِّض زيادة في كلٍّ مِن تَواتُر وسِعَة النَّبَضات الإفرازيّة للهُرمون المُطلِق لِمُوَجّهِة الغُدد التَّناسُلية (GnRH)، ممّا يُسبّب زيادَة مَلحوظة في إفراز LH (تَلقيم راجِع إيجابيّ). إنَّ تَدفُّق (surge) LH في منتصف الدورة يُحدِث الإباضَة. بعد تحرُّرِ البويضة يَتمايَز الجُريب إلى الجِسم الأصفَر (Corpus Luteum) الذي يُفرِز البروجستيرون وفي حال لَم يَحدُث حَمْل خلال الدَّورة يَضمُر الجِسم الأصفَر وتَنخفِض مستويات البروجستيرون مما يؤدّي لِحُدوث نزفٍ طَمثِيّ نتيجةً لذلك.


Follicular phase
Ovulation
Luteal phase
FSH
LH
Oestradiol
Progesterone
0
7
14
21
28
Menses
Days after start of last menstrual period
Oestradiol
Oestradiol
Oestradiol Progesterone
Oestradiol Progesterone
Primary
Dominant vesicular
Mature
Haemorrhagic
Mature
Regressing
Follicle
Corpus luteum
Feedback
LH
FSH
Ovary
Inhibin

بروجستيرون

- تَبَدُّل بِطانة الرَّحِم الإفرازيّة
- زيادة قلوصيّة العَضلة الرَّحِميّة
- تَوليد الحَرارة
- انتِفاخ وضخامة الثَّدْي

إيستراديول

- تكاثُر بِطانة الرَّحِم
- تطوير وَتَوْليق الأعضاء التّناسُليّة
- تكاثُر الثَّدي
- تعظُّم مُشاش العظم واحتِواء العَظم على المَعادِن
- الدِماغ
- توَزُّع دُهون الجِسم
- زُهم الجِلد

الشّكل 18.14 فيزيُولُوجيا التّناسُل الأُنثويّ والدّورة الحَيضيّة الطّبيعيّة. (*FSH* = الهُرْمون المُنبِّه للجُرَيب، *LH* = الهُرْمون المُلَوتِن)

إنَّ مُستويات الإستروجين والبروجستيرون الجائِلة في الدَّوران عِند اِمرأة بعمرٍ سابقٍ للإياس (pre-menopausal) تكون مُعتمِدة بشكلٍ حاسمٍ على وقتِ الدَّورة. الاختبار الأكثر فائدة لتقييم وَظيفَة المَبيض هو التّاريخ الطَّمثيّ الدّقيق، ففي حال كان الحَيضُ مُنتَظِماً فلَيس مِن الضَّروريّ قياسُ مُستَويات مُوَجِّهَة الغُدد التَّناسُليّة والإستروجين. بالإضافَةِ إلى أنَّهُ يُمكِنُنا تأكيدُ حُدُوث الإباضَة مِن خَلال قياس مُستَويات البروجستيرون في البلازما أثناء الطَّور الأُصفَريّ (يوم ٢١ بروجسترون).

يَحدُث انقطاع الحَيْض المُطلَق (سِنُّ اليَأس) في مُنتَصَفِ العُمُر على وجه التَّقريب 50 سنة في الدّول المتطوّرة. يوجد زيادة تدريجيّة في عدد الدَّورات اللاإباضيّة (anovulatory cycles) في الأعوام الخمسة السّابقة للإياس وهذا ما يُشارُ إليه بالإياسِيّ (the climacteric). إنَّ تدنّي إفراز الإنهيبّين والإستروجين والتَّلقيم الرّاجِع السَّلبيّ يؤدّي إلى زيادة في إفراز LH و FSH مِن الغدة النُّخاميّة (كِلاهُما لِمُستَويات فوق 30 IU/L (3.3 μg/L) في مُعظَمِ الحالات).

لُخِّصَت الفيزيُولُوجيا المَرضيَّة لِخَلَلِ الوظيفَة التَّناسُليّة الذَّكريّة والأُنثويّة في الإطار 18.19.

الشِّكايات المُستَغْلِنة (المُحضِرة للمَريض) في الأَمراض التَّناسُليّة Presenting problems in reproductive disease

البُلوغ المتأخِّر (Delayed puberty)

التّطوّر البُلوغيّ الطّبيعيّ تمّت مُناقشَته في الفصل 31. يُعتَبر البُلوغ مُتَأخِّراً إذا كانت بداية ظهور المَلامِح الجسديّة للنُضوج الجِنسيّ لم تَحدُث ضِمن العُمر الزَّمني وهو سِنُّ البُلوغ الوسطيّ وطنيّاً مع ٢.٥ انحِراف مِعياريّ (SD) فوقه. سِنُّ البُلوغ الوسطيّ في المملكة المُتّحدة (UK) هو ١٤ عاماً عند الفِتيان و١٣ عاماً عند الفَتيات. للعوامِل الوِراثيّة تأثير كبير على تحديد وقت بدء البُلوغ، ومثل ذلك عمر بَدْء الإحاضَة (menarche) (بداية الطّمث) غالباً ما يكون مُتماثِلاً ضِمن الأشِقّاء وبينَ الأُمّ وابنَتَها وضِمن المَجموعات العِرقية. ولأن

هنالك أيضاً عتبة لوزن الجِسم والتي تعمل كمُحفِّز للبُلوغ الطّبيعيّ، فإنّ بداية البُلوغ يُمكِن أن تتأثَّر بعوامِل أُخرى مِن ضِمنِها الحالة التَّغذَويّة والأمراض المُزمِنة.

التَّقييم السَّريريّ (*Clinical assessment*)

التّشخيص التَّفريقيّ مَعروض في **الإطار 18.20**. المُشكِلة الرَّئيسيّة (The key issue) هي تحديد فيما إذا كان سبب التَّأخُّر في البُلوغ هو ببساطة لأن السّاعة تسير ببطء (تأخُّر البُلوغ البِنيَويّ) أم بسبب وجود مَرَضِيَّات في الوِطاء والنُّخامى (قُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص موجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة) أو في الغُدَد التَّناسُليّة (قُصور الغُدَد التَّناسُليّة مع فرط موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة). يَنبَغي إجراء الفَحص الجِسميّ وأخذ قِصّة سريريّة شامِلة خصوصاً فيما يتعلق بالاضطِرابات الطبيّة الحاليّة والسّابقة والظُّروف الاجتماعيّة والتّاريخ العائليّ. يجب أن يوَثَّق تَناسُب الجِسم وحاسّة الشَّم ومرحَلة البُلوغ بِدِقة بالإضافة لتَسجيل وجود أو غياب الخُصيتَين داخِل الصَّفَن عِند الفِتيان. يُمكِن رَسم الوَزن والطّول الحاليّ على مُخَطَّط النُّمو المِئَويّ (centile charts) جنباً إلى جنب مع أطوال الوالِدَين. إنّ قياسات النُّموّ السّابِقة خِلال الطُّفولة مُفيدة جِداً ويُمكِن أن تُستَمَدّ مِن السِّجِلّات الصِّحّيّة والنُّموّ الصِّحّي عادةً ما يتبع النِسبة المِئَويّة (centile). غالباً ما يكون الأطفال المُصابون بِتأخُّرٍ بِنيَويّ صَغيري البُنية ولكِنَّهُم عادةً يُحافِظون على سُرعة نُمو طَبيعيّة وهذا مُلائِم لِلعُمُر العَظميّ (bone age) لديهِم. ومِن الأكثَر اِحتِمالاً أن يكون ضِعف النُّموّ الخَطّيّ (poor linear growth) مع تَجاوُز الحُدود المِئَويّة (crossing of the centiles) مُرتَبِطاً بِمَرَضٍ مُكتَسَب. المَشاكِل الّتي مِن الشّائع مُصادَفَتُها في تَدبير عِلاجِ اليافِعين المُصابين بالبُلوغ المُتأخِّر لُخِّصَت في **الإطار 18.21**.

تأخُّر البُلوغ البِنيَويّ (*Constitutional delay of puberty*)

هو السَّبَب الأكثَر شيوعاً لِلبُلوغ المُتأخِّر، ولكِن يُستَخدَم كَتَفسيرٍ لِقِلَّة التَّطَوُّر البُلوغيّ عِند الفِتيان بِصورة أكثَر تِكراراً مِن الفَتيات.

18.19 تَصنيفُ أمراضِ الجِهاز التَّناسُليّ

	أوَّلي	**ثانَوي**
فَرْطُ الهُرمون	مُتَلازِمة المَبِيض مُتَعَدِّد الكيسات وَرمُ الخلايا المُحَبَّبة ورم خليَّة لايديغ وَرم مَسْخِيّ (عجائِبي)	وَرم الغُدد التَّناسُليّة النُّخامي
عَوَزُ الهُرمون	سِنُّ اليَأْس قُصور الغُدد التَّناسُليّة (انظر **الإطار 18.20**) مُتَلازِمة تِيرْنَر (*Turner's syndrome*) مُتَلازِمة كلاينفيلتر (*Klinefelter's syndrome*)	قُصور النُّخاميّة مُتَلازِمة كالمان (*Kallmann's syndrome*) (عوز GnRH لوحده) مرض جِهازيّ شديد مُتضمِّن القَهَمُ العُصابِيّ (*anorexia nervosa*)
فَرْطُ التَّحَسُّس للهُرمون	الشعرانية مجهولة السَّبب	
مُقاوَمَة الهُرمون	مُتَلازِمات مُقاوَمَة الأندروجين (*Androgen resistance syndromes*) كامِلة (الاستِئْنَاثُ الخصْيَويّ (*testicular feminisation*)) جِزئيّة (مُتَلازِمة راينفنستاين (*Reifenstein's syndrome*)) عَوَز النّمط الثّاني من الإنزيم المُختَزِل 5–ألفا	
أورام غير وظيفيّة	كيسات مَبِيضيّة سرطان وَرم مَسْخيّ (عجائِبي) وَرم مَنَويّ	

(الهُرمون المُطلِق لِمُوَجِّهة الغُدد التَّناسُلية = *gonadotrophin-releasing hormone (GnRH)*)

الأطفال المُصابون عادةً في تَمام الصِّحَّة، ولدَيهِم عادةً أكثر من انحرافين معياريين تحت الطُّول المتوسط لعُمرهم، طَوال فَترة طُفولَتِهم. وغالباً يوجَد قِصّة عائليّة لِبُلوغ مُتأخِّر عِند الأشِقّاء أو الوالِدَين. بما أنَّ الستيرويدات الجِنسيّة عُنصُر أساسيّ لِتَعَظُّم مُشاشات العَظم فإنّ العُمُر العَظميّ في التّأخُّر البِنيويّ سَيَكون أقَلّ مِن العُمُر الزَّمَنيّ (chronological age)، حَيثُ أنَّ العُمُر العَظميّ يُمكِن تَقديرُه مِن خِلال صورة أشِعّةٍ سينيّةٍ لِمُشاشات العَظم المأخوذة عادةً لِلرُسُغ واليَد. يَجِبُ إعتِبار تأخُّر البُلوغ البِنيَويّ تَفاوت (variant) طَبيعيّ لِأنَّ البُلوغ سَيَبدأ بِطَريقة عَفَويّة، ولكِن يُمكِن أن يُعاني الأطفالُ المُصابون مِن ضيق نَفسيّ بَليغ (significant psychological distress) بِسَبَب نقص تَطَوّرِهِم الجِسمي، وخاصّةً عِند مُقارَنَتِهِم مَع أقرانِهِم.

قُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص مَوَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة (*Hypogonadotrophic hypogonadism*)

قَد يَكون هذا بِسبَب اضْطِرابات بِنيَويّة أو التِهابيّة أو ارتِشاحيّة (infiltrative) في الوِطاء (المِهاد) مع أو بدون النُّخاميّة (انظُر **الإطار 18.54**). في مِثل هذه الحالات قد تنقص الهُرمونات النُّخاميّة الأُخرى أيضاً كهُرمون النُّمو.

يَحدُث عَوَز مَوَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة الوَظيفيّ (fuctional) بِسبَب عَوامِل مُتنوّعة مِن ضِمنِها وَزن الجِسم المُنخَفِض وأمراض جِهازيّة مُزمِنة (كنَتيجة لِلمَرَض نَفسه أو بسبب سوء التَّغذية الثّانَويّ) واضْطِرابات صَمّاويّة وضُغوط نَفسية اجتِماعيّة عَميقة (profound).

ينجمُ عَوَزُ موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة المُنعَزِل (isolated) عن شُذوذٍ (abnormality) وراثيّ عادةً يُؤثِّر على اصطِناع إمّا GnRH أو موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة. الصّيغة الأكثَر شيوعاً هي مُتَلازِمة كالمان، التي يحدُث فيها عَوَز GnRH أوّليّ بالإضافة لعَدَم تَخَلُّق (agenesis) أو نقص تَنَسُّج (hypoplasia) البَصَلات الشَمّيّة عِند الأفراد الأكثَر تأثُّراً، مِمّا يُؤدّي إلى فَقدُ الشَّمّ (خُشام) (anosmia) أو نَقصُ الشَّمّ (hyposmia) لَدَيهِم. إذا تُرِك عَوَز موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة المُنعَزِل بدون مُعالَجة ستَفشَل المُشاشات في الاندِماج (fuse)، يَنتُج عَن ذلك طولٌ في القامة مع شَكل غير متناسق، حيث تكون الأذرُع والأرجُل طَويلة بالنّسبة إلى طول الجِذع (خِلْقَة شَبيهة بالمَخْصِيّ (eunuchoid habitus)). يُلاحَظ اختِفاء الخُصية (cryptorchidism) (الخُصَى غير نازِلة) والتَّثَدّي الذَّكريّ (gynaecomastia) بشكل شائِع في كُلّ أشكال قُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة.

18.20 أسباب البُلوغ المُتأخِّر وقُصور الغُدَد التَّناسُليّة

التأخُّر البِنيَويّ

قُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة

- الدّاء الوِطائيّ–النُّخاميّ البِنيَويّ (انظر **الإطار 18.54**)
- عَوَز موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة الوَظيفيّ:
  - مرض جِهازيّ مُزمِن (مثل الرَّبو وسوء الامتِصاص والدّاء الزُّلاقيّ والتَّلَيُّف الكيسيّ والفَشَل الكُلويّ)
  - الإجهاد النَّفسيّ
  - القَهَم العُصابيّ
  - التَّمرين البَدَنيّ المُفرِط
  - ارتِفاع برولاكتين الدّم
  - مرض صَمّاويّ آخر (مثل مُتَلازِمة كوشِنغ (*Cushing's syndrome*)، قُصور الدَّرَقيّة الأوّليّ)
- عَوَز موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة المُنعَزِل (مُتَلازِمة كالمان)

قُصور الغُدَد التَّناسُليّة مُفرط موَجِّهة الغُدَد التَّناسُليّة

- ضَرَر الغُدّة التَّناسُليّة المُكتَسَب:
  - مُعالَجة كيميائيّة أو مُعالَجة إشعاعيّة لِلغُدَد التناسُليّة
  - رَضّ أو جِراحة على الغُدَد التناسُليّة
  - قُصور الغُدَد التناسُليّة المَناعيّ الذّاتيّ
  - التِهاب الخُصية النُّكافيّ
  - مرض السُّلّ (التَدَرُّن)
  - داء تَرسُّب الأصبِغة الدّمويّة (فَرط حمل الحَديد)
- اضْطِرابات الغُدّة التناسُليّة النَّمائيّة أو الخِلقيّة:
  - عيوب في التَّخليق البَيولوجيّ للستيرويد
  - انعِدام الخُصية (*anorchidism*) أو اختِفاء الخُصية عِند الذُكور
  - مُتَلازِمة كلاينفيلتر (*47XXY*، النَّمَط الظّاهِريّ ذَكَر)
  - مُتَلازِمة تيرنَر (*45X0*، النَّمَط الظّاهِريّ أُنثى)

قُصور الغُدَد التَّناسُليّة مُفرط موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة *Hypergonadotrophic hypogonadism*

يحدثُ قُصور الغُدَد التَّناسُليّة مُفرط موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة المُتَزامِن مع البُلوغ المُتأخِّر عادةً بسبب مُتَلازِمة كلاينفيلتر عند الفِتيان ومُتَلازِمة تيرْنَر عِند الفَتيات. الأسبابُ الأُخرى لفَشَل الغُدد التّناسُليّة الأوّليّ عُرِضَتْ في **الإطار 18.20**.

18.21 البُلوغ المُتأخِّر

- **عِلم أسباب المَرَض:** السَّبب الأكثَر شيوعاً عِند الفِتيان هو التأخُّر البِنيَويّ، بينما عِند الفَتيات فحتماً يوجَد شذوذ وِطائيّ–نُخاميّ بِنيَويّ أو يوجَد عامِل يُؤثِّر على عَملِهم.
- **التّأثيرات النَّفسيّة:** البُلوغ المُتأخِّر يكون غالباً مُتَزامِن مع ضائقة نَفسيّة مهمّة (*substantial*)، أيّاً كان السَّبب الدَّفين.
- **الاستِقصاءات:** يَنبَغي اجراء فَحص النَّمَط النَّوَويّ عند كُلّ اليافِعين المُصابين بقُصور الغُدَد التَّناسُليّة مع فرط موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة لاستبعاد (*exclude*) مُتَلازِمة تيرْنَر وكلاينفيلتر، ما لَم يوجَد سَبَب مُؤَهِّب (*precipitating cause*) واضِح.
- **تَحريض البُلوغ الطِبيّ:** إذا كان التَّحريض مأخوذاً بِعَين الاعتِبار، فنَحن بِحاجة لأن يتِمّ اجراءه بِدقّة وأن يُنَفَّذ بطَريقةٍ يمكن التَّحكم بها، وذلك لِتجَنُّب حُدوث اندِماج مُشاش سابِق لأوانِه.

الاستِقصاءات *Investigations*

القِياسات الرَّئيسيّة هي LH وFSH والتستوستيرون (عند الفِتيان) والإيستراديول (عند الفَتيات). إذا ارتَفعَت تَراكيز موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة يَجِب أن يُجرى تَحليل الصِّبغيّ. إذا كانَت تَراكيز موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة مُنخَفِضة فالتَّشخيص التَّفريقيّ يكون إمّا التّأخُّر البِنيَويّ أو قُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة. يُمكِن مُقارَنة فِلم أشِعّة سينيّة بَسيط للرُّسُغ واليَد مع مَجموعة أفلام مِعياريّة من أجل التَّحقُّق من العُمُر العظميّ. يَجِب قياس تِعداد الدَّم الشَّامِل ووَظيفة الكُلية ووَظيفة الكَبِد والوَظيفة الدَّرَقيّة والأجسام المُضادّة الذّاتيّة (autoantibodies) التي تَتواجَد في الدّاء الزُّلاقيّ، ولكِن في حال كانَت اختِبارات الدَّم طَبيعيّة والطِّفل لَديه كُلّ المَلامِح السَّريريّة (clinical features) للتّأخُّر البِنيَويّ فالاختِبارات الإضافيّة (further tests) قد تكون غير ضَروريّة. إذا اشتُبِه بقُصور الغُدَد التَّناسُليّة التالي لنقص موَجّهة الغُدَد التَّناسُليّة فيُطلَب تَصوير عَصَبيّ (neuroimaging) والمَزيد من الاستِقصاءات.

التَّدبير العِلاجيّ *Management*

يُمكِن تَحريض البُلوغ باستِخدام جُرعات مُنخَفِضة من الإستروجين الفَمَويّ عند الفَتيات (على سبيل المِثال إيثينيل إيستراديول (ethinylestradiol) بجُرعة 2 µg يوميّاً) أو التستوستيرون عند الفِتيان (هُلام التستوستيرون (testosterone gel) أو إستِرات التستوستيرون المَدْخَريّة (depot testosterone esters)). تَحمِل الجُرعات الأعلى خَطَر اندِماج المُشاش المُبكِر. هذه المُداواة (therapy) ينبَغي أن تُعطى ضِمن عيّادة مُتَخَصِّصة حَيث يُمكِن مُراقَبة تَقدُّم البُلوغ والنُّمو بِعِناية. العِلاج التَّمهيديّ (priming therapy) هذا، يُمكِن ألّا تَتِم مُتابَعَتُه عند الأطفال المُصابين بتأخُّر بِنيَويّ عندما يَتَوطَّد (established) البُلوغ داخِليّ المَنشأ (endogenous puberty) لَدَيهم في أقلّ من سَنة عادةً. يَنبَغي مُعالجة السَّبَبُ الدَّفين (underlying cause) عند الأطفال المُصابين بِقُصور الغُدَد التَّناسُليّة ومُعاكَسَتُه إن أمكَن ذلك. إذا كان قُصور الغُدَد التَّناسُليّة دائِم فتُزاد جُرعات الهُرمونات الجِنسيّة تَدريجيّاً خِلال سِنّ البُلوغ والبُلوغ التَّامّ (full adult)، وعِند اكتِمال التَّطوّر والنَّماء تُعطى جُرعات الإعاضة (replacement doses).

البلوغ المبكر Precocious puberty

البلوغ المبكر (PP) هو التطور المبكر لأي مظهر من المظاهر الجنسية الثانوية قبل سن 9 سنوات عند الذكور و6–8 سنوات عند الإناث. يعود السبب المركزي للنضج الباكر إلى النضج المبكر للمحور الوطائي– النخامي– التناسلي وبالتالي يعتمد على موجهات الأقناد. وهذه الحالة أكثر شيوعاً بين الفتيات منها بين الفتيان وغالباً ما لا يتم تحديد سبب بنيوي، أي "الساعة الفيزيولوجية تعمل بسرعة". توجد الأسباب البنيوية بشكل أكثر شيوعاً عند الأطفال الأصغر سناً خاصةً الذكور حيث تشمل:

- أورام الجهاز العصبي المركزي (CNS) مثل الأورام النجمية وأورام الخلايا المنتشة التي تفرز هرمون موجهات الأقناد المشيمية البشرية (hCG) والورم العابي الوطائي harmartomas hypothalamic

- إصابة الجهاز العصبي المركزي الناتجة عن العدوى أو الالتهاب أو الصدمة/الجراحة
- التشوهات البنيوية الخلقية في الجهاز العصبي المركزي.

يُعد البلوغ المبكر الكاذب Pseudo PP (أو المحيطي) أقل شيوعاً، ويرجع ذلك إلى زيادة الستيرويدات الجنسية مع غياب موجهات الأقناد النخامية، وتتضمن أسباب هذا البلوغ كلاً من فرط تصنع الغدة الكظرية الخلقي ومتلازمة ماكيون–أولبرايت McCune-Albright.

الاستقصاءات *Investigations*

يسمح قياس مستويات موجهات الأقناد القاعدية والمحرّضَة بـ GnRH GnRH–stimulated gonadotrophin بتصنيف البلوغ المبكر إلى مركزي أو محيطي، حيث ترتفع مستويات موجهات الأقناد في حالات البلوغ المبكر المركزية. يُعد تصوير الجهاز العصبي المركزي مطلوباً في حالات البلوغ المبكر المركزية، بينما يُستطب تصوير الغدة الكظرية والمبيض في حالات البلوغ المبكر المحيطي.

التدبير *Management*

قد يترافق ظهور البلوغ المبكر مع صعوبات اجتماعية ونفسية ويمكن أن يؤدي الإغلاق المبكر للمشاش إلى انخفاض الطول النهائي. في حالة البلوغ المبكر المركزي، يمكن إيقاف التطور عن طريق استخدام مضاهئات GnRH طويلة الأمد. في كل من البلوغ المبكر المركزي والمحيطي، يُستطب علاج أي سبب كامن يقف وراء حدوثهما.

انقطاع الطمث Amenorrhoea

يمكن تشخيص انقطاع الطمث الأولي عند الأنثى التي لم يأتها الطمث من قبل؛ حيث يحدث هذا عادةً كمظهر من مظاهر البلوغ المتأخر ولكنه قد يحدث أيضاً كنتيجة لعيوب تشريحية في الجهاز التناسلي الأنثوي، مثل نقص تنسج بطانة الرحم أو عدم تكون المهبل. يصف انقطاع الطمث الثانوي الحدثية التي يتوقف معها الحيض عند الأنثى التي كان لديها طمث من قبل. وترد أسباب هذا التظاهر الشائع في الإطار 18.22. في النساء غير الحوامل، تكون معظم حالات انقطاع الطمث الثانوي ناتجةً على نحو دائم عن خلل وظيفي في المبيض أو بالمحور الوطائي/ النخامي. يُعرَّف قصور المبايض المبكر (انقطاع الطمث المبكر)، بأنه القصور الذي يحدث بدون سبب قبل سن الأربعين. وبحالات نادرة تتشكل التصاقات ببطانة الرحم (متلازمة أشرمان) بشكل تالٍ لتجريف الرحم أو الجراحة أو الإصابة بالسل أو داء البلهارسيات، مما يمنع تكاثر بطانة الرحم وتساقطها.

التقييم السريري *Clinical assessment*

غالباً ما يتم التوجه نحو السبب الكامن من خلال التظاهرات السريرية المرافقة وعمر المريض. تؤدي إصابة المحور الوطائي/ النخامي وقصور المبايض المبكر إلى نقص هرمون الاستروجين، مما يسبب مجموعة متنوعة من الأعراض المرتبطة عادةً بانقطاع الطمث (الإطار 18.23). يجب البحث عن قصة ثر حليب galactorrhoea. يمكن أن يؤدي فقدان الوزن بشكل كبير لأي سبب كان إلى انقطاع الطمث عن طريق تثبيط الغدد التناسلية. قد تشير زيادة الوزن إلى الإصابة بقصور الغدة الدرقية أو متلازمة كوشينغ أو في حالات نادرة جداً الإصابة بآفة وطائية. تشير الشعرانية Hirsutism، والبدانة، وعدم انتظام الدورة الشهرية إلى متلازمة تكيس المبايض (متلازمة تكيس المبايض). يزيد وجود أمراض المناعة الذاتية الأخرى من احتمال الإصابة بقصور المبيض المبكر المناعي الذاتي autoimmune premature ovarian failure.

الاستقصاءات *Investigations*

يجب استبعاد الحمل عند النساء في سن الإنجاب عن طريق قياس موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية hCG في البول أو المصل. يجب قياس مستويات الاستراديول و FSH و LH والبرولاكتين والتستوستيرون و T4 و TSH في المصل، وفي حالة عدم وجود دورة شهرية، يمكن إجراؤها في أي وقت. تشير التركيزات العالية من LH و FSH مع انخفاض أو حدّ أدنى للطبيعي من مستوى الإستراديول إلى قصور مبيضيّ

18.22 أسباب انقطاع الطمث الثانوي

فيزيولوجية

- الحمل
- سن اليأس

قصور الغدد التناسلية ناقص الموجهات (انظر **الإطار 18.20**)

اضطراب وظيفي بالمبيض

- قصور الغدد التناسلية مع فرط موجهات الأقناد (انظر **الإطار 18.20**)
- متلازمة المبيض متعدد الكيسات
- أورام مفرزة للأندروجين

اضطراب وظيفي بالرحم

- متلازمة أشرمان *Ashermans syndrome*

أولي. قد تكون الأجسام المضادة الذاتية في المبيض إيجابية عندما يكون هناك مسببات مناعية ذاتية مستبطنة، ويجب إجراء النمط النووي عند النساء الأصغر سناً لاستبعاد متلازمة تيرنر الفسيفسائية mosaic Turner's syndrome. تعد مستويات LH المرتفعة والبرولاكتين والتستوستيرون مع الاستراديول الطبيعي شائعة في متلازمة المبيض متعدد الكيسات PCOS. تشير المستويات المنخفضة من LH و FSH والاستراديول إلى وجود مرض وطائي أو نخامي ويُستَطب في هذه الحالة تصوير الغدة النخامية بالرنين المغناطيسي MRI. هناك بعض التداخل في تراكيز موجهة الغدد التناسلية والإستروجين بين النساء المصابات بقصور الغدد التناسلية الناقص موجهة الغدد التناسلية والمبيض متعدد الكيسات PCOS. إذا كان هناك شك في السبب الكامن وراء انقطاع الطمث الثانوي، فيمكن عندئذ تقييم الاستجابة لمدة خمسة أيام من العلاج بالبروجستيرون عن طريق الفم (على سبيل المثال ميدروكسي بروجستيرون أسيتات 10 ملغ مرتين يوميًا). في النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، يتسبب البروجستيرون في نضج بطانة الرحم وسيحدث الحيض بعد أيام قليلة من إيقاف البروجستيرون. لا يحدث الحيض بعد سحب البروجستيرون في النساء المصابات بقصور الغدد التناسلية ناقص موجهة الغدد التناسلية لأن بطانة الرحم تكون ضامرة نتيجة نقص هرمون الاستروجين. إذا استمر الشك في التمييز بين نقص هرمون الاستروجين والتشوهات الرحمية، يمكن إجراء اختبار القدرة على الحيض خلال شهر واحد من العلاج باستخدام الاستروجين والبروجستيرون الدوري (عادةً ما يتم تناوله كحبوب منع الحمل المركبة عن طريق الفم). قد يكون تقييم كثافة المعادن في العظام عن طريق قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج (DXA) مناسبًا للمرضى الذين يعانون من انخفاض مستويات الأندروجين والأستروجين.

18.23 أعراض نقص هرمون الاستروجين

تأثيرات حركية وعائية

- الهبات الساخنة
- التعرق

أعراض نفسية

- قلق
- التهيج
- التقلقل الانفعالي

أعراض بولية تناسلية

- عسرة الجماع
- الإلحاح البولي المتكرر
- أخماج مهبلية

التدبير *Management*

يجب معالجة السبب المستبطن حيثما أمكن. فعلى سبيل المثال، يجب تشجيع النساء المصابات بانقطاع الطمث الوظيفي بسبب الإفراط في ممارسة الرياضة وانخفاض الوزن على تقليل التمارين واستعادة بعض الوزن. في النساء المصابات بنقص في هرمون الاستروجين، قد يكون العلاج البديل ضروريًا لعلاج الأعراض و / أو للوقاية من هشاشة العظام. يمكن معالجة النساء اللواتي خضعن لعملية استئصال الرحم بالإستروجين وحده، لكن يجب معالجة النساء اللواتي لديهن رحم بعلاج مشترك بالإستروجين / البروجستيرون، لأن الإستروجين غير المعزول يزيد من خطر الإصابة بسرطان بطانة الرحم. عادةً ما تتضمن أنظمة العلاج الدوري بالهرمونات البديلة (HRT) إعطاء الإستروجين في الأيام 1-21 والبروجستيرون في الأيام 14-21 من الدورة، ويمكن تناول هذا بشكل ملائم كحبوب منع الحمل عن طريق الفم. إذا كانت الآثار الجانبية للاستروجين (احتباس السوائل وزيادة الوزن وارتفاع ضغط الدم والخُثار) مصدر قلق، فقد تكون الجرعة المنخفضة من العلاج التعويضي بالهرمونات HRT عن طريق الفم أو الأدمة أكثر ملاءمة. لا يزال توقيت وقف العلاج ببدائل الإستروجين محل نقاش. في النساء بعد انقطاع

يستمر العلاج التعويضي بالهرمونات حتى سن حوالي 50 عامًا، ولكن يستمر بعد هذا العمر فقط إذا استمرت أعراض نقص هرمون الاستروجين عند التوقف.

قصور الغدد التناسلية الذكرية Male hypogonadism

تشمل المظاهر السريرية لكل من قصوري الغدد التناسلية ناقص ومفرط موجهة القند فقدانَ الرغبةِ الجنسيةِ، والخمول مع ضعف العضلات، وانخفاض وتيرة الحلاقة. قد يصاب المرضى أيضًا بالتثدي والعقم وتأخر البلوغ وهشاشة العظام أو فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة. تم سرد أسباب قصور الغدد التناسلية في **الإطار 18.20**. قد يحدث قصور الغدد التناسلية الخفيف أيضًا عند الرجال الأكبر سنًا، خاصةً في سياق البدانة المركزية والمتلازمة الاستقلابية.

الآليات المفترضة معقدة وتشمل تقليل الغلوبيولين المرتبط بالهرمونات الجنسية عن طريق مقاومة الأنسولين وتقليل إفراز موجهة الغدد التناسلية عن طريق السيتوكينات GnRH أو الإستروجين التي تفرزه الأنسجة الدهنية. تنخفض أيضًا مستويات هرمون التستوستيرون تدريجيًا مع تقدم العمر عند الرجال (انظر **الإطار 18.30**) وهذا مرتبط بمستويات موجهة الغدد التناسلية المنخفضة أو غير الملائمة ضمن النطاق "الطبيعي". هناك اتجاه متزايد لقياس هرمون التستوستيرون لدى كبار السن من الرجال، عادةً كجزء من تقييم ضعف الانتصاب ونقص الرغبة الجنسية.

الاستقصاءات *Investigations*

يتم تأكيد قصور الغدد التناسلية الذكرية من خلال إظهار انخفاض مستوى هرمون التستوستيرون الصيامي عند الساعة 09:00. يتم التمييز بين قصور الغدد التناسلية ناقص ومفرط موجهة القند عن طريق قياس LH و FSH العشوائيين. يجب فحص المرضى الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية الناقص موجهة الغدد التناسلية. يجب فحص الخصيتين في المرضى الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية المفرط موجهة الغدد التناسلية للكشف عن اختفاء الخصيتين أو الضمور، ويجب إجراء النمط النووي (لتحديد متلازمة كلاينفيلتر Klinefelter’s syndrome).

التدبير *Management*

يُستطب تعويض التستوستيرون عند الرجال الأصغر سنًا الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية للوقاية من هشاشة العظام واستعادة قوة العضلات والرغبة الجنسية. يوجد نقاش حول ما إذا كان العلاج البديل مفيدًا في قصور الغدد التناسلية الخفيف المرتبط بالشيخوخة والبدانة المركزية، خاصةً في غياب الأمراض الغدة الوطائية / النخامية البنيوية أو نقص هرمون الغدة النخامية. في مثل هذه الحالات، يمكن التفكير في إجراء تجربة علاجية للمعالجة بالتستوستيرون في حالة وجود أعراض (مثل انخفاض الرغبة الجنسية وضعف الانتصاب)، ولكن يجب موازنة فوائد العلاج بعناية مقابل احتمالية حدوث ضرر. يتم عرض طرق تطبيق التستوستيرون في **الإطار 18.24**. إن عملية الاستقلاب الكبدي للمرحلة الأولى للتستوستيرون فعالة للغاية، لذا فإن التوافر البيولوجي للمستحضرات المبتلعة ضعيف. يمكن معايرة جرعات التستوستيرون الجهازي مقابل الأعراض؛ قد توفر مستويات التستوستيرون الجائل دليلاً تقريبيًا للجرعة لأنها قد تكون متغيرة على نحو مبالغ فيه (**الإطار 18.24**). يمكن أن يؤدي العلاج بالتستوستيرون إلى تفاقم سرطان البروستات؛ يجب قياس المستضد البروستاتي النوعي (PSA) قبل بدء المعالجة بالتستوستيرون لدى الرجال الأكبر من 50 عامًا ومراقبته سنوياً بعد ذلك. يجب أيضًا مراقبة تركيز الهيموغلوبين عند الرجال الأكبر سنًا، حيث يمكن أن يتسبب تعويض الأندروجين في حدوث احمرار الدم. تُثبط المعالجة التعويضية بالتستوستيرون تكوينَ الحيوانات المنوية وتمَّ وصف علاج الخصوبة أدناه.

18.24 خيارات العلاج البديل بالأندروجين

طريقة الإعطاء	المُحضّر	الجرعة	التكرار	التعليق
في العضل	*Testosterone enantate*	50–250 ملغ	كل 3–4 أسابيع	ينجم عنه حدوث ذُرى وانخفاضات خارج المجال الفيزيولوجي في مستويات التستوستيرون، وقد تكون عَرَضية
	Testosterone undecanoate	1000 ملغ	كل 3 أشهر	وهو أكثر سلاسة من *Testosterone enantate* بحقن أقل تواتراً.
تحت الجلد	حُبيبات التستوستيرون *pellets*	600–800 ملغ	كل 4–6 أشهر	أكثر سلاسةً من *Testosterone enantate*. ولكن طريقة الحقن تسبب تندباً وإنتاناً.
في الأدمة	لُصاقات التستوستيرون	5–10 ملغ	يومياً	مستويات تستوستيرون مستقرة، لكن مع خطر حدوث فرط تحسس جلدي.
	جِل تستوستيرون	50–100 ملغ	يومياً	مستويات تستوستيرون مستقرة، ولكن يمكن حدوث انتقال للجِل عند التلامس الجلدي مع شخص آخر.
فموياً	*Testosterone undecanoate*	40–120 ملغ	مرتان يومياً	مستويات مختلفة من التستوستيرون؛ خطر الانسمام الكبدي.

العقم Infertility

يصيب العقم حوالي 1 من كل 7 أزواج في سن الإنجاب، وغالباً ما يسبب ضغطاً نفسياً. وذُكرت الأسباب الرئيسية في **الإطار 18.25**. ففي النساء؛ قد يحدث بسبب غياب الإباضة anovulation أو تشوهات الجهاز التناسلي التي تمنع الإخصاب أو الانغراس، وغالباً بسبب تلف قناتي فالوب إثر خمجٍ سابقٍ. أما عند الرجال، قد ينتج العقم عن ضعف جودة النطاف (كضعف الحركة) أو انخفاض عددها. عادةً ما يكون فقد النطاف Azoospermia أو قلة عدد النطاف oligospermia مجهول السبب، ولكنه قد يكون نتيجةً لقصور الغدد التناسلية (انظر **الإطار 18.20**). يتم ملاحظة الحذف الصغير على الصبغي Y بشكلٍ متزايدٍ كسبب للتكون غير الطبيعي للنطاف. العديدُ من الأزواج لديه أكثر من عامل واحد متّهم في ضعف الخصوبة، ولكن لا يمكن تحديد السبب في نسبة كبيرة منهم.

التقييم السريري

إنَّ وجود قصة حمول سابقة والأخماج ذات الصلة والجراحة أمرٌ مهمٌّ لدى كل من الرجال والنساء.

18.25 أسباب العقم Causes of infertility

العامل الأنثوي (35-40%)

- اضطراب الإباضة:
    - متلازمة المبيض متعدد الكيسات
    - قصور الغدد التناسلية بسبب نقص الموجهة القندية (انظر **الإطار 18.20**)
    - قصور الغدد التناسلية مع فرط الموجهة القندية (انظر **الإطار 18.20**)
- اضطراب أنبوبي:
    - الداء الحوضي الالتهابي (الكلاميديا، المكورات البنية)
    - بطانة الرحم الهاجرة
    - تعقيم سابق
    - جراحة سابقة على الحوض أو البطن
- اضطراب عنق الرحم و/أو الرحم:
    - تشوهات خلقية
    - ورم ليفي
    - معالجة سرطان عنق الرحم
    - متلازمة أشرمان

العامل الذكري (30-40%)

- نقص في جودة وإنتاج النطاف:
    - حذف في الصبغي *Y*
    - دوالي الخصية
    - قصور الغدد التناسلية مع فرط الموجهة القندية (انظر **الإطار 18.20**)
    - قصور الغدد التناسلية بسبب نقص الموجهة القندية (انظر **الإطار 18.20**)
- اضطراب أنبوبي:
    - دوالي الخصية
    - تشوه خلقي في الأسهر/ البربخ
    - خمج سابق منتقل بالجنس (الكلاميديا، المكورات البنية)
    - قطع أسهر سابق

عوامل غير مفسرة أو مختلطة (20-35%)

كما يجب الكشف عن القصة الجنسية بحساسية؛ حيث أن بعض الأزواج يمارسون الجنس بشكل غير متكرر أو فقط عندما يعتبرون أن المرأة في مرحلة الإباضة، وتعد الصعوبات النفسية الجنسية شائعة. تعدّ فترات الحيض غير المنتظمة و/أو غير المتكررة مؤشراً لحدوث دورات لا إباضية عند المرأة، وفي هذه الحالة يجب مراعاة الأسباب مثل متلازمة المبيض متعدد الكيسات. وعند الرجال؛ يجب فحص الخصيتين للتأكد من وجودهما في كيس الصفن وللتعرف على أي خلل بنيوي كصغر الحجم أو غياب الأسهر أو وجود دوالي الخصية.

الاستقصاءات

يجب إجراء الفحوصات بشكل عام بعد فشل حدوث الحمل على الرغم من الجماع غير المحمي لمدة 12 شهر، مالم يكن هنالك خلل واضح كانقطاع الطمث amenorrhoea. حيث يجب فحص كلا الشريكين. يحتاج الرجل لإجراء تحليل السائل المنوي وذلك لتقييم تعداد وجودة النطاف. ولا يُوصى بإجراء الاختبار المنزلي للإباضة (عن طريق أدوات قياس البول التجارية أو قياس درجة الحرارة أو تقييم مخاطية عنق الرحم) لأن المعلومات غالباً ما تتسبب في زيادة القلق إذا كان التفسير غير حاسم. يمكن تأكيد حدوث الإباضة عند النساء اللواتي لديهن دورات منتظمة عن طريق ارتفاع تركيز هرمون البروجسترون في المصل في اليوم 21 من الدورة الشهرية. كما يمكن استخدام التصوير بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل لتقييم تشريح الرحم والمبيض. ويمكن فحص سالكية البوق من خلال تنظير البطن أو تصوير الرحم والبوقين (HSG؛ يتم حقن مادة ظليلة للأشعة في الرحم ويجب أن تُحدد قناتي فالوب في الحالة الطبيعية). يمكن إجراء تقييمات في المخبر لبقاء النطاف في مخاطية عنق الرحم في حالات العقم غير المبرر، ولكنها نادراً ما تكون مفيدة.

التدبير

يجب نصح الأزواج بممارسة الجنس بانتظام ويُفضل أن يتم كل يومين إلى ثلاثة أيام طوال الدورة الشهرية. ومن الشائع حدوث حالات حمل "عفوي" لدى الأزواج الذين يخضعون لفحوصات العقم أو لأسباب محددة لضعف الخصوبة عند الذكور أو الإناث.

لدى النساء اللواتي يعانين من دورات لا إباضية ثانوية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات، فإن دواء كلوميفين الذي له تأثير جزئي مضاد للإستروجين؛ يمنع حدوث تلقيم راجع سلبي للإستروجين على الوطاء/ النخامى، مما يؤدي لإفراز الموجهة القندية وبالتالي حدوث الإباضة. أما في النساء المصابات

بعوز الموجهة القندية أو اللواتي لم ينجح لديهن العلاج المضاد للإستروجين فيمكن إحداث التبويض من خلال التحفيز المباشر للمبيض عن طريق الحقن اليومي لـ FSH وحقن الـ hCG لتحفيز التمزق الجريبي في الوقت المناسب. وفي حال كان السبب من منشأ وطائي فيمكن استخدام العلاج بالـ GnRH النبضي بمضخة تسريب محمولة لتحفيز إفراز الغدة النخامية لموجهة الغدة التناسلية (لوحظ أن إعطاء GnRH غير النبضي أو نظائره يمنع بشكل متناقض إفراز LH و FSH). مهما كانت طريقة تحريض الإباضة المستخدمة، فإن مراقبة الاستجابة أمر ضروري لتجنب التبويض المتعدد. بالنسبة للكلوميفين يوصى بالمراقبة بالموجات فوق الصوتية للدورة الأولى على الأقل. أثناء العلاج بموجهات الغدد التناسلية من الضروري إجراء مراقبة عن كثب لنمو الجريبات عن طريق التصوير بالموجات فوق الصوتية عبر المهبل ومستويات الاستراديول في الدم. تتميز "متلازمة فرط تنبيه المبيض" بتضخم المبايض بشكل كبير وتوسع الشعيرات الدموية مع صدمة دورانية وانصباب الجنب والحبن. قد ترغب النساء اللاتي يفشلن في الاستجابة لتحريض الإباضة أو المصابات بفشل المبايض الأولي في التفكير في استخدام البويضات أو الأجنة المتبرع بها، واستئجار الأرحام والتبني. يمكن أن تكون الجراحة لاستعادة سالكية قناة فالوب فعالة ولكن يوصى عادةً بالإخصاب في المختبر (IVF). يستخدم الإخصاب في المختبر على نطاق واسع للعديد من أسباب العقم وفي حالات العقم غير المبررة (لأكثر من ثلاث سنوات). يعتمد نجاح الـIVF على العمر، مع معدلات نجاح منخفضة لدى النساء فوق 40 عاماً. الرجال الذين يعانون من قصور الغدد التناسلية ويرغبون في الحصول على الخصوبة عادةً ما يتم إعطاؤهم حقن hCG (موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية) عدة مرات في الأسبوع (قد يكون هرمون FSH المأشوب مطلوباً أيضاً عند الرجال المصابين بقصور الغدد التناسلية من منشأ قبل البلوغ)؛ قد يستغرق الأمر ما يصل إلى عامين للوصول إلى عدد مُرضٍ من الحيوانات المنوية. نادراً ما تكون الجراحة خياراً في أمراض الخصية الأولية المسببة للعقم، لكن إزالة دوالي الخصية يمكن أن يحسن جودة السائل المنوي. يتم استخدام استخراج الحيوانات المنوية من البربخ من أجل الـIVF وحقن الحيوانات المنوية داخل الهيولى ICSI (عندما يتم حقن حيوان منوي وحيد في كل بويضة) بشكل متزايد في الذين يعانون من قلة النطاف أو ضعف جودة الحيوانات المنوية المصابين بمرض الخصية الأولي. قد يختار الرجال الذين يعانون من فقد النطاف استخدام الحيوانات المنوية المتبرع بها ولكن اللجوء لهذا الخيار قليلٌ.

التثدي Gynaecomastia

التثدي هو عبارة عن وجود أنسجة غدية في الثدي عند الذكور. يعتمد نمو الثدي الطبيعي عند النساء على هرمون الاستروجين، بينما تعارض الأندروجينات هذا التأثير. ينتج التثدي عن اختلال التوازن بين نشاط الأندروجين والأستروجين، والذي قد يعكس نقص الأندروجين أو زيادة هرمون الاستروجين. تم ذكر الأسباب في **الإطار 18.26**. الأكثر شيوعاً هي الفيزيولوجية: على سبيل المثال عند الأطفال حديثي الولادة (بسبب الاستروجين الأمومي والمشيمي)، وفي الأولاد البالغين (الذين تصل تركيزات الاستراديول لديهم إلى مستويات الكبار قبل التستوستيرون) وفي الرجال المسنين (بسبب انخفاض تراكيز التستوستيرون). البرولاكتين الزائد وحده لا يسبب تثدي عند الرجال.

التقييم السريري *Clinical assessment*

القصة الدوائية مهمة. غالباً ما يكون التثدي لا متناظر وقد يسمح الجس بتمييز أنسجة الثدي عن الأنسجة الدهنية البارزة (الشحوم) حول الحلمة والتي غالباً ما تتم ملاحظتها في السمنة. يجب البحث عن سمات قصور الغدد التناسلية (انظر أعلاه) وفحص الخصيتين بحثاً عن أدلة على اختفاء الخصيتين أو الضمور أو الورم.

الإستقصاءات *Investigations*

إذا تعذر التمييز السريري بين التثدي والأنسجة الدهنية، فإن التصوير بالموجات فوق الصوتية أو تصوير الثدي الشعاعي مطلوب. يجب أخذ عينة دم عشوائية لفحص هرمون التستوستيرون وLH وFSH والأوستراديول والبرولاكتين و hCG. تم العثور على تراكيز عالية من هرمون الاستروجين في أورام الخصية والأورام المنتجة لـ hCG.

التدبير *Management*

يمكن أن تتم طمأنة المراهق المصاب بالتثدي الذي يتقدم بشكل طبيعي نحو سن البلوغ إلى أن تثدي الرجل عادة ما يتم حله بمجرد اكتمال النمو. إذا لم يتقدم البلوغ بشكل طبيعي فقد يكون هناك شذوذ مُستَبطن يتطلب الاستقصاء. قد يسبب التثدي ضائقة نفسية كبيرة خاصة عند الأولاد المراهقين، وقد يكون الاستئصال الجراحي مبرراً لأسباب تجميلية. عادةً ما يؤدي إعاضة الأندروجين إلى تحسين التثدي عند الذكور المصابين بقصور الغدد التناسلية ويجب معالجة أي سبب مُستَبطن آخر يمكن تحديده إن أمكن. قد يكون عقار التاموكسيفين المضاد للإستروجين فعالاً أيضاً في تقليل حجم أنسجة الثدي.

الشعرانية Hirsutism

تشير كثرة الشعر إلى النمو المفرط للشعر النهائي (الشعر السميك المصطبغ الذي يرتبط عادةً بصدر الذكر البالغ) في توزيع يعتمد على الأندروجين لدى النساء (الشفة العليا والذقن والصدر والظهر وأسفل البطن والفخذ والساعد) وهو أحد أكثر التظاهرات شيوعاً لمرض الغدد الصماء. يجب تمييزه عن فرط الأشعار وهو عبارة عن نمو مفرط معمم للشعر الزغبي (الشعر الرقيق غير المصطبغ الذي يوجد عادة في جميع أنحاء الجسم منذ الطفولة فصاعداً). يوضح **الإطار 18.27** سببيات زيادة الأندروجين.

التقييم السريري *Clinical assessment*

شدة الشعرانية أمر شخصي. تعاني بعض النساء من إحراج عميق من درجة نمو الشعر التي لا يعتبرها البعض أمراً مُلفتاً. الملاحظات المهمة هي القصة الدوائية والطمثية وحساب منسب كتلة الجسم وقياس ضغط الدم وفحص التذكير (ضخامة البظر والصوت الخشن والصلع الذكوري وضمور الثدي) والميزات المرتبطة بها، بما في ذلك العد الشائع أو متلازمة كوشينغ. تقترح الشعرانية ذات البدء الحديث المرتبطة مع التذكير إلى وجود ورم مُفرز للأندروجين ولكن هذا نادر الحدوث.

الاستقصاءات *Investigations*

يجب أخذ عينة دم عشوائية لفحص هرمون التستوستيرون والبرولاكتين و LH و FSH. إذا كانت هناك سمات سريرية لمتلازمة كوشينغ، فيجب إجراء مزيد من الاستقصاءات. إذا كانت مستويات هرمون التستوستيرون أكثر من ضعف الحد الأعلى الطبيعي للإناث، فإن الشعرانية مجهولة السبب ومتلازمة تكيس المبايض تكون مستبعدة وأقل احتمالاً، خاصة إذا كانت مستويات LH و FSH منخفضة. وتحت هذه الظروف يتم تشخيص فرط التنسج الكظري الخلقي Congenital adrenal hyperplasia الناتج عن عوز إنزيم 21 هيدروكسيلاز عن طريق اختبار تحريض ACTH قصير مع قياس مركب 17 هيدروكسي بروجسترون. في المرضى الذين يعانون من أورام مفرزة للأندروجين، لا يُثَبَّطْ هرمون التستوستيرون في الدم بعد اختبار التثبيط بالديكساميثازون بجرعة منخفضة لمدة 48 ساعة. يجب بعد ذلك البحث عن الورم عن طريق التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي للغدة الكظرية والمبيضين.

18.26 أسباب التثدي

مجهولة

فيزيولوجية

مُستَحدَثة بالأدوية

- السيميتيدين
- الديجوكسين
- مضادات الأندروجين (سيبروتيرون أسيتات ، سبيرونولاكتون)
- بعض الستيرويدات الابتنائية الخارجية (دي أتيل ستيلبيسترول)
- القنب

قصور الغدد التناسلية (انظر الإطار 18.20)

متلازمات مقاومة الأندروجين

زيادة الإستروجين

- فشل الكبد (اختلال استقلاب الستيروئيد)
- ورم مفرز لهرمون الاستروجين (مثل أورام الخصية)
- ورم مُفرز لموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية(مثل أورام الخصية أو الرئة)

18.27 أسباب الشعرانية causes of hirutism

المسبب	التظاهرات السريرية	نتائج الاستقصاءات	العلاج
مجهول السبب	غالبا ما يكون عائلياً مع وجود أصول من البحر الأبيض المتوسط أو خلفية أسيوية	طبيعي	تدابير تجميلية مضادات الأندروجين
متلازمة المبيض متعدد الكيسات ***Polycystic ovarian Syndrome***	بدانة قلة طمث انقطاع طمث ثانوي عقم	النسبة *LH:FSH* أكبر من 2,5:1 ارتفاع طفيف في الأندروجين* فرط برولاكتين الدم الخفيف	خفض الوزن تدابير تجميلية مضادات الأندروجين (الميتفورمين *Metformin*، والجليتازونات *glitazones* قد تكون مفيدة)
فرط التنسج الكظري الخلقي ***Congenital adrenal hyperplasia*** (في 95٪ من الحالات يكون المسبب هو نقص إنزيم 21 هيدروكسيلاز)	تصبغ قصة ضياع ملحي في الطفولة قصة أعضاء تناسلية مبهمة قصة حدوث نوبة كظرية عند الشدة الأصول اليهودية	ارتفاع الأندروجينات* الذي يتثبط بالديكساميثازون ارتفاع غير طبيعي في 17- هيدروكسي بروجسترون مع *ACTH*	الإعاضة بالقشرانيات السكرية بإيقاع عكسي لتثبيط الهرمون المنبه لقشر الكظر الصباحي الباكر *ACTH*
إعطاء الأندروجينات خارجية المنشأ	داء الرياضيين *Athletes* الاسترجال	انخفاض عيار *LH* و *FSH* قد يكشف تحليل الأندروجينات البولية تعاطي المخدرات	إيقاف تعاطي الستيروئيدات
أورام قشر الكظر أو المبيض المفرزة للأندروجين	البدء السريع تظاهرات الاسترجال: ضخامة البظر، الصوت الخشن، الصلع، ضمور الثدي	ارتفاع الأندروجينات* الذي لا يثبط بالديكساميثازون انخفاض عيار *LH* و *FSH* عادةً ما يُظهِر التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي وجود ورم	التداخل الجراحي
متلازمة كوشينغ	التظاهرات السريرية لمتلازمة كوشينغ	الارتفاع الطبيعي أو الخفيف للأندروجينات الكظرية*	معالجة السبب

* على سبيل المثال، مستويات هرمون التستوستيرون في الدم عند النساء: <2 نانومول / لتر (<58 نانوغرام / دل) تعد طبيعية؛ 2-5 نانومول / لتر (58-144 نانوغرام / دل) تعد مرتفعة بشكل طفيف؛ > 5 نانومول / لتر (> 144 نانوغرام / دل) تعد مرتفعة وتتطلب المزيد من الاستقصاءات.
(*ACTH* = الهرمون المنبه لقشر الكظر؛ *CT* = التصوير المقطعي المحوسب؛ *FH* = الهرمون المنبه للجريب؛ *LH* = الهرمون الملوتن؛ *MRI* = التصوير بالرنين المغناطيسي)

التدبير

يعتمد على السبب (الإطار 18.27). خيارات علاج متلازمة المبيض متعدد الكيسات والشعرانية مجهولة السبب متشابهة وموصوفة أدناه.

متلازمة المبيض متعدد الكيسات Polycystic ovarian syndrome

تصيب متلازمة المبيض متعدد الكيسات (PCOS) ما يصل إلى 10٪ من النساء في سن الإنجاب. وهي اضطراب غير متجانس (الإطار 18.28)، وغالباً ما يرتبط بالبدانة، ولا يزال السبب الرئيسي له غير مؤكد. من المحتمل أن تلعب العوامل الوراثية دوراً، لأن متلازمة المبيض متعدد الكيسات غالباً ما تؤثر على العديد من أفراد العائلة. تختلف شدة وخصائص متلازمة المبيض متعدد الكيسات بشكل ملحوظ بين مريض وأخر ولكن التشخيص يتم عادة أثناء استقصاء الشعرانية أو انقطاع الطمث / قلة الطمث. قد يكون العقم موجوداً أيضاً. لا يوجد تعريف مقبول عالمياً ولكن يوصى بأن تشخيص المبيض متعدد الكيسات يتطلب وجود اثنتين من السمات الثلاث التالية:

- عدم انتظام الدورة الشهرية
- زيادة الأندروجين السريرية أو المخبرية
- وجود أكياس متعددة على المبايض (يتم الكشف عنها بسهولة بواسطة التصوير بالإيكو عبر المهبل، الشكل 18.15).

تتعرض النساء المصابات بمتلازمة المبيض متعدد الكيسات لخطر متزايد للإصابة بعدم تحمل الأنسولين وتوصي بعض السلطات بفحص الداء السكري من النوع 2 وعوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى المرتبطة بالمتلازمة الاستقلابية metabolic syndrome.

التدبير

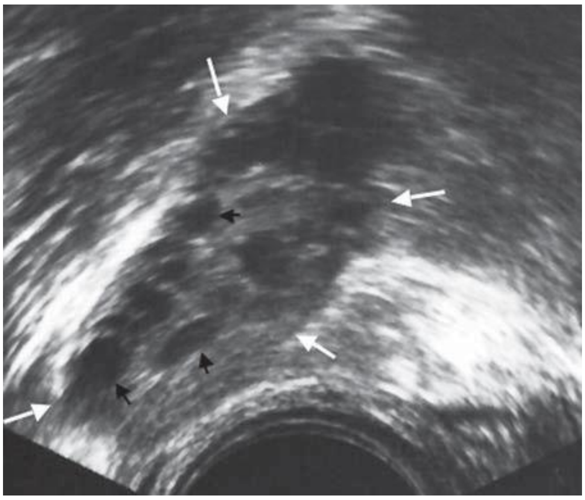
يتعلق التدبير بالشكاية الظاهرة ولكن يجب تشجيع جميع مرضى متلازمة المبيض متعدد الكيسات الذين يعانون من زيادة الوزن على خفض الوزن، حيث يمكن أن يؤدي ذلك إلى تحسين العديد من الأعراض، بما في ذلك عدم انتظام الدورة الشهرية، ويقلل من خطر الإصابة بداء السكري من النوع 2.

18.28 التظاهرات السريرية لمتلازمة المبيض متعدد الكيسات

الآليات*	التظاهرات
اضطراب نخامي	ارتفاع LH الدم ارتفاع مستوى البرولاكتين في الدم
دورات لا إباضية	قلة الطمث انقطاع طمث ثانوي كيسات مبيضية عقم
فرط الأندروجين	الشعرانية حب الشباب
البدانة	ارتفاع سكر الدم ارتفاع الاستروجينات
مقاومة الأنسولين	اضطراب شحوم الدم ارتفاع ضغط الدم

* هذه الآليات مترابطة؛ ومن غير المعروف أي آلية هي الأساسية، في حال وجدت. ربما تمثل متلازمة المبيض متعدد الكييسات نقطة النهاية المشتركة للعديد من الأمراض المختلفة.

(LH = الهرمون الملوتن)



الشكل 18,15 المبيض متعدد الكيسات. يُظهر الفحص بالأمواج فوق الصوتية عبر المهبل كيسات عديدة (يُشار إلى بعضها بأسهم صغيرة) في المبيض (محدّد بأسهم أكبر) لامرأة تُعاني من متلازمة المبيض متعدد الكيسات (تكيّس المبايض).

18.29 المُعالجة بمُضادات الأندروجين

آلية العمل	الدواء	الجرعة	المخاطر
مُناهضة مستقبلات الأندروجين	سيبروتيرون أسيتات *Cyproterone acetat*	2,50 أو 100 ملغ في الأيام 1–11 من دورة الـ28 يوم مع ايتينيل استراديول *ethinylestradiol* 30 ميكروغرام في الأيام 1–21	خلل وظيفي كبدي تأنيث الجنين الذكر ناهض مستقبلات البروجسترون
	سبيرونولاكتون	100–200 ملغ يوميًا	النزف الرحمي غير الوظيفي (الشاذ) اضطراب الشوارد
	فلوتاميد *Flutamide*	لا يوصى به	خلل وظيفي كبدي
تثبيط 5 ألفا ريدوكتاز (منع تحويل التستوستيرون إلى الشكل الفعال من الديهيدروتستوستيرون)	فيناستريد *Finasteride*	5 ملغ يوميًّا	تجربة محدودة سريريًّا؛ ربما تكون أقل فعالية من العلاجات الأخرى
كبح إنتاج الستيروئيد المبيضي وارتفاع الغلوبولين المرتبط بالهرمونات الجنسية	الإستروجين	انظر في مشاركته مع السبيروتيرون المذكور أعلاه أو استخدام موانع الحمل التقليدية الحاوية على الإستروجين	الانصمام الخثاري الوريدي ارتفاع التوتر الشرياني اكتساب الوزن اضطراب شحميات الدم زيادة معدل حدوث سرطانات الثدي وبطانة الرحم

عدم انتظام الدورة الشهرية والعقم *Menstrual irregularity and infertility*

مُعظم النساء المُصابات بـ PCOS (المبيض متعدّد الكيسات) يُعانين من ندرة الطموث مع فترات حيض غزيرة غير منتظمة. قد لا يتطلّب هذا العلاج ما لم تكن الخصوبة مرغوبة. الميتفورمين، عن طريق الحد من مقاومة الأنسولين، قد يُعيد دورات الإباضة المنتظمة لدى السيدات ذوات الوزن الزائد, على الرغم من أنّه أقل فعالية من الكلوميفين في استعادة الخصوبة كما تم قياسه بالحمل الناجح. كما ويُعزّز الـ Thiazolidinediones من حساسية الأنسولين ويُعيد انتظام الدورة الشهرية في PCOS ولكن يُمنع استخدامه لدى النساء اللواتي يُخططن للحمل.

في النساء اللواتي يُعانين من دورات شهرية قليلة جدًّا كل سنة أو من الضهي فإنّ التراكيز المرتفعة من هرمون الأسترووجين بالترافُق مع PCOS يُمكن أن تُسبّب فرط تصنّع في بطانة الرحم. يُمكن إعطاء المركبات بروجسترونية المفعول على أساس دوري للحثّ على الطرح المنتظم لبطانة الرحم وحدوث نزف الانسحاب أو يُمكن تركيب لولب داخل الرحم مُشبَع بالبروجسترون.

الشّعرانية *Hirsutism*

بالنسبة للشعرانية، فإنّ مُعظم المرضى يستخدمون وسائل تجميلية، مثل الحلاقة والتبييض وإزالة الشعر بالشمع, قبل استشارة الطبيب. يعتبر التحليل الكهربي والعلاج بالليزر خياران فعّالان للمناطق الصغيرة مثل الشفة العُليا وشعر الصدر ولكنهما مكلفان. يُثبّط كريم Eflornithine إنزيم أورنيثين ديكاربوكسيلاز (نازعة الكاربوكسيل) في بُصيلات الشعر وقد يُقلل من نمو الأشعار عند تطبيقه يوميًّا على المناطق المُصابة من الوجه. إذا لم تنجح الإجراءات المُحافظة، يتم إعطاء العلاج بمضادات الأندروجين (الإطار 18.29). إنّ دورة حياة جُريبات الشعر هي 3 أشهر على

الأقل وليس من المُحتمل حدوث تحسّن قبل مضي هذا الوقت، عندما تُسقِط الجريبات أشعارها ويتوقّف نمو الأشعار البديلة. الميتفورمين والـ Thiazolidinediones هُما أقل فعالية في علاج الشعرانية مقارنةً باستعادة الدورات المنتظمة. ما لم يتم فقدان الوزن فإنّ الشعرانية ستعود إذا انقطعت المعالجة. يجب أن تعلم المريضة أنّ التعرّض المطوّل لبعض العوامل قد لا يكون مرغوبًا ويجب إيقافها قبل الحمل.

متلازمة ترنر *Turner's Syndrome*

تُصيب هذه المتلازمة حوالي 1 من كل 2500 أُنثى. ترتبط بشكلٍ تقليدي بالنمط النووي 45XO ولكن قد يكون هناك تشوّهات صبغية أخرى مسؤولة، بما في ذلك أشكال التزيّق (على سبيل المثال 45XO/46XX أو 45XO/46XY) والحذف الجزئي من الصبغي X.

التظاهرات السريريّة

موضَّحة في **الشكل 18,16**.

يُعاني الأفراد المصابون بمتلازمة ترنر من قصر القائمة بشكلٍ ثابت منذ سن مبكرة ويكون هذا هو العَرَض الأولي غالبًا. من المُحتمَل أن يكون ذلك بسبب عدم كفاية الفرد من جين SHOX, حيث توجد نسخة واحدة منه في كلّ من الصبغيات X و Y, والتي تُشفّر البروتين الموجود في الأرومات الليفية العظمية على الأغلب.

يُعتبر الجهاز التناسلي والأعضاء التناسلية الخارجية في متلازمة ترنر ذات طابع انثوي، لأنَّ هذه هي النتيجة التطوّرية المفترضة في حال غياب الخصيتين. تتطوّر أنسجة المبيض بشكلٍ طبيعي حتى الشهر الثالث من الحمل، ولكن بعد ذلك يحدث خلل في تكوّن الغدد التناسلية مع التنكّس المعجّل في البويضات وزيادة التليّف السدوي المبيضي, مما يؤدي إلى "المبايض المتلّمة Streak ovaries". تؤدّي عدم قدرة أنسجة المبيض على إنتاج الأستروجين إلى فقدان التلقيم الراجع السلبي وارتفاع تركيزات FSH و LH.

هناك تباين واسع في طيف التشوّهات الجسدية المُصاحبة. ترتبط شدة النمط الظاهري جزئيًّا بالخلل الوراثي الخلوي المُستبطَن.

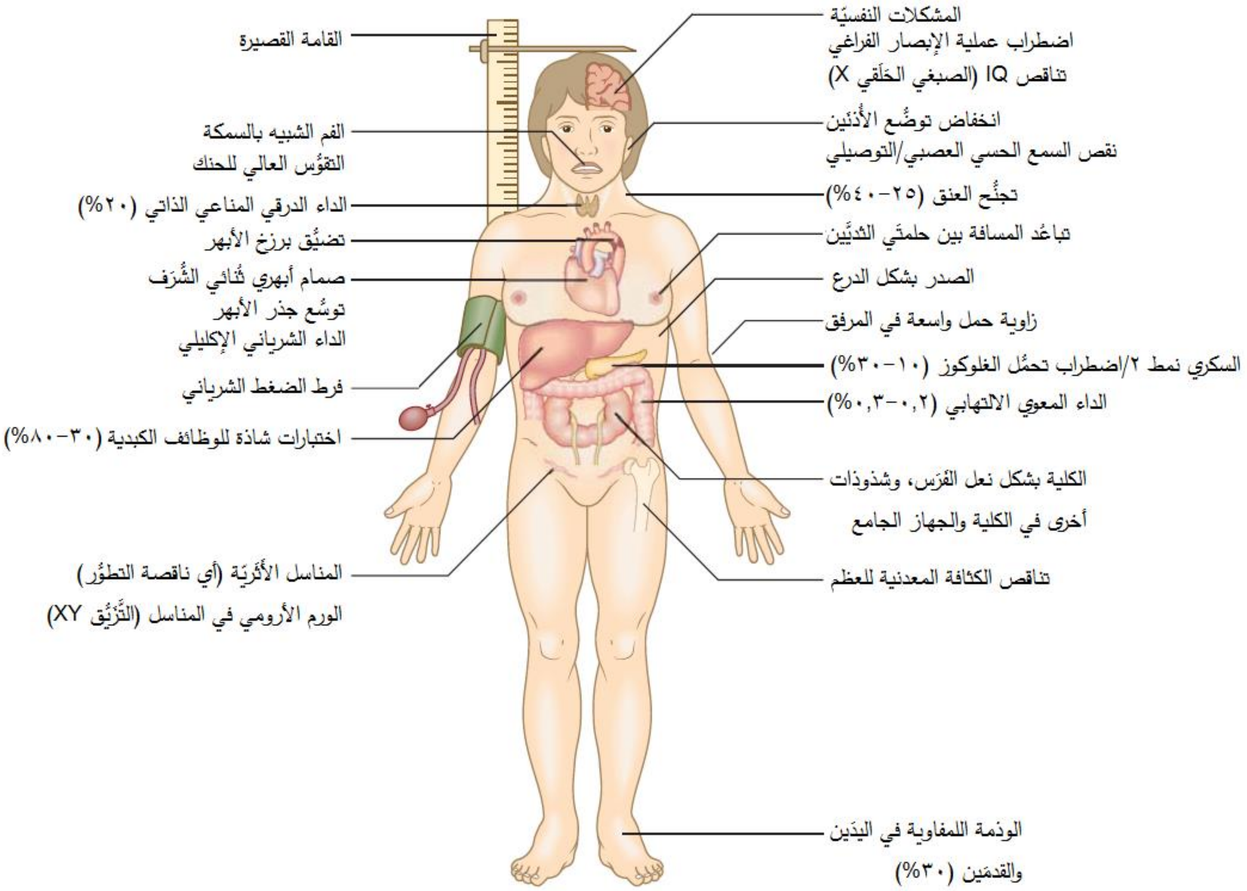
يوجد تفاوت واسع في طيف الشذوذات الجسدية المرتبطة بالمتلازمة. تتعلق شدة النمط الظاهري بصورة جزئية بالشذوذ الصبغي المستبطن. ربما يكون لدى الأفراد المُصابين بالتَّزَيُّق مجردُ قِصر قامة خفيف وربما يدخلون مرحلة البلوغ عفوياً قبل أن يتطور عندهم قصور المناسل.

التشخيص والتدبير

يمكن إثبات تشخيص متلازمة تورنر عبر تحليل النمط النووي. يستجيب قِصر القامة للجرعات العالية من هرمون النمو، رغم أنه ليس بسبب عوز هرمون النمو بصورة مباشرة. يُوصى بالاستئصال الوقائي للمناسل للأفراد ذوي التَّزَيُّق 45XO/46XY بسبب الخطر المتزايد للأورام الأرومية في المناسل. يمكن أن يتم تحريض تطوُّر البلوغ عبر العلاج بالإستروجين لكنه يسبب التحام المشاشات وتوقف النمو. ولذلك يحتاج توقيتُ تحريض البلوغ للتخطيط بعناية. تتطلب البالغات المُصابات بمتلازمة تورنر العلاج المُعيض طويل الأمد للإستروجين وتنبغي مراقبتهنَّ دورياً بحثاً عن تطوّر توسّع جذر الأبهر ونقص السمع والاختلاطات الجسدية الأخرى.

متلازمة كلاينفيلتر Klinefelters syndrome

تصيب متلازمة كلاينفيلتر حوالي 1 من كل 1000 ذكر وترتبط عادةً مع النمط النووي 47XXY. ومع ذلك، ربما تكون المُتغايرات الصبغية الأخرى مسؤولةً عنها، خاصةً التَّزَيُّق 46XY/47XXY. يتمثل الشذوذ المرضي الرئيسي بخلل تكوُّن النُّبيبات الناقلة للمني. يتجلى ذلك منذ الطفولة (ويُحتمل خلال الحياة الرحمية) ويترقى مع العُمر. بحلول فترة المراهقة، يحدث التنكُّس الزجاجي والتليُّف ضمن النُّبيبات الناقلة للمني وتضطرب وظيفة خلايا لايدغ، مما يؤدي إلى قصور المناسل.


المشكلات النفسيّة
اضطراب عملية الإبصار الفراغي
تناقص IQ (الصبغي الخَلَقي X)
انخفاض توضُّع الأُذُنين
نقص السمع الحسي العصبي/التوصيلي
تجنُّح العنق (٢٥-٤٠%)
تباعُد المسافة بين حلمتَي الثديَّين
الصدر بشكل الدرع
زاوية حمل واسعة في المرفق
السكري نمط ٢/اضطراب تحمُّل الغلوكوز (١٠-٣٠%)
الداء المعوي الالتهابي (٠,٢-٠,٣%)
الكلية بشكل نعل الفرَس، وشذوذات
أخرى في الكلية والجهاز الجامع
تناقص الكثافة المعدنية للعظم
الوذمة اللمفاوية في اليدَين
والقدمَين (٣٠%)
القامة القصيرة
الفم الشبيه بالسمكة
التقوُّس العالي للحنك
الداء الدرقي المناعي الذاتي (٢٠%)
تضيُّق برزخ الأبهر
صمام أبهري ثُنائي الشُّرَف
توسُّع جذر الأبهر
الداء الشرياني الإكليلي
فرط الضغط الشرياني
اختبارات شاذة للوظائف الكبدية (٣٠-٨٠%)
المناسل الأثَريّة (أي ناقصة التطوُّر)
الورم الأرومي في المناسل (التَّزَيُّق XY)

الشكل 18.16. **المظاهر السريرية لمتلازمة تورنر** *(45XO)*.

18.30 الوظيفة المنسليّة في الأعمار المتقدمة

- **هشاشة العظام ما بعد الإياس:** إنها قضية كبرى للصحة العامة بسبب الحدوث العالي لكسور الهشاشة المرتبطة بها، خاصةً في الورك.
- **العلاج المُعيض للهرمون:** ينبغي وصفه فقط فوق عُمر 50 من أجل الإراحة قصيرة الأمد لأعراض عوز الإستروجين.
- **النشاط الجنسي:** يبقى العديد من المسنين نشيطين جنسياً.
- **'الإياس الذكري':** لا يحدث، رغم أن تراكيز التيستوستيرون تهبط مع العُمر. ربما يكون العلاجُ بالتيستوستيرون عند الرجال المصابين بقصور خفيف للمناسل ذا فائدة لبنية الجسم والعضلات والعظام. التجارب المعشّاة الكبيرة مطلوبةٌ لتحديد فيما إذا الفوائد تفوق التأثيرات الضارة المحتملة على البروستات والجهاز القلبي الوعائي.
- **الأندروجينات عند النساء المسنات:** تحدث الشعرانية والصَلَع. عند تلك المريضات النادرات ذوات المستويات المرتفعة من الأندروجينات، ربما يكون ذلك مَرَضياً مثل بسبب ورم مبيضي.

المظاهر السريرية

يتم وضع التشخيص نموذجياً عند المراهقين الذين يتظاهرون بالتثدي والفشل في التقدّم الطبيعي خلال مرحلة البلوغ. الأفراد المصابون لديهم عادةً خِصى صلدة صغيرة. القامة الطويلة بارزةٌ منذ الطفولة الباكرة، وتعكس طول الساقَين المرتبط بـ 47XXY بصورة مميَّزة، وربما تتفاقم بعوز الأندروجينات مع نقص الانغلاق المشاشي في البلوغ. ربما تتضمن المظاهرُ السريريةُ الأخرى صعوباتِ التعلُّم والاضطرابات السلوكية، بالإضافة إلى تزايد خطر سرطان الثدي والسكري نمط 2 في المراحل اللاحقة من الحياة. إن طيفَ المظاهر السريرية واسعٌ، وربما يمر بعض الأفراد خاصةً أولئك ذوي التَّزَيُّق (الفسيفسائية) 46XY/47XXY بفترة البلوغ بصورة طبيعية وتُعرَف الحالة لديهم فقط خلال استقصاء العقم.

التشخيص والتدبير

يتم اقتراح تشخيص متلازمة كلاينفلتر من خلال النمط الظاهري النموذجي عند المرضى المصابين بقصور الغدد التناسلية مع فرط موجهة الغدد التناسلية، ويمكن إثباته من خلال تحليل النمط النووي. يحتاج الأفراد الذين يبدون دليل سريري وكيميائي حيوي لعوز الأندروجين إلى إعاضة الأندروجين (انظر **الإطار 18.24**). هناك تقارير عن حدوث الحمل الناجح التالي للعلاج بال ICSI حيث يتم استرداد الخلايا المنوية من أقناد الرجال المصابين بمتلازمة كلاينفلتر.

الغدد جارات الدرق

يلعب الهرمون الدريقي PTH الدور الأساسي في تنظيم استتباب الكالسيوم والفوسفات واستقلاب فيتامين د، كما عُرِض في **الشكل24.61**. تمت تغطية عواقب تغيير الوظيفة لهذا المحور في المرض المعوي والكلوي في **الفصول 21 و18** على التوالي. تمّ البحث في أمراض العظم الاستقلابية الأخرى في **الفصل 24**. تمّ هنا مناقشة استقصاء فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم الدم والاضطرابات في الغدد جارات الدرق.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا والاستقصاءات

تقع الغدد جارات الدرق الأربع خلف فصوص الغدة الدرقية وتزن بين 25 و40 ملغ. تستجيب خلايا جارات الدرق الأساسية بشكلٍ مباشر للتغيرات في تراكيز الكالسيوم عن طريق مستقبل السطح الخلوي المقترن بالبروتين G (المستقبل الحسّاس للكالسيوم) الذي يقع على سطح الخلية (انظر **الشكل 25.55**). يرتفع إفراز ال PTH عندما تنخفض مستويات شوارد الكالسيوم المصلية. يتكون ال PTH من سلسلة واحدة من عديدات الببتيد مؤلفة من 84 حمض أميني. يعمل هذا الهرمون على النبيبات الكلوية لتعزيز عود امتصاص الكالسيوم وتقليل عود امتصاص الفوسفات، كما يعمل على الهيكل العظمي لزيادة ارتشاف العظم من قِبل ناقضات العظم وتشكيل العظم. يعزز ال PTH أيضاً تحويل ال 25– هيدروكسي فيتامين د إلى مستقلبه الفعّال وهو 1,25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د والذي يعزز بدوره عود امتصاص الكالسيوم من الأمعاء.

يتواجد أكثر من 99% من كالسيوم الجسم الكلي في العظام. يترافق تعرُّض العظام المديد للمستويات العالية من ال PTH مع فعالية ناقضة للعظم مرتفعة وتشكُّل عظم جديد، لكن يسبب التأثير الصافي خسارة العظم مع تحرُّك الكالسيوم إلى السائل خارج الخلوي. في المقابل، يسبب الإطلاق النبضي للـ PTH زيادة العظم الصافي وهو تأثير يتم استخدامه علاجياً في علاج هشاشة العظام. يتطلب وضع التشاخيص التفريقية لاضطرابات استقلاب الكالسيوم قياس فوسفات الكالسيوم والفوسفاتاز القلوية والوظيفة الكلوية وال PTH و25– هيدروكسي فيتامين د. على الرغم من أنّ الغدد جارات الدرق تكتشف وتستجيب لمستويات الكالسيوم المُشرَّدة إلّا أنّ معظم المختبرات السريرية تقيس مستويات الكالسيوم المصلي الكلي فقط. حوالي 50% من الكالسيوم الكلي مرتبط إلى الشوارد العضوية مثل السيترات أو الفوسفات وإلى البروتينات خاصة الألبومين. وفقاً لذلك، إذا انخفض مستوى الألبومين المصلي، يجب 'تصحيح' تراكيز الكالسيوم الكلية من خلال ضبط قيمة الكالسيوم صعوداً بمقدار 0.02 ممول/ل (0.08 ملغ/دل) لكل انخفاض 1 غ/ل في الألبومين تحت ال 40 غ/ل. إذا كانت تراكيز الألبومين منخفضة بشكلٍ واضح كما في المرض الشديد الحاد والأمراض المزمنة الأخرى مثل تشمُّع الكبد، عندئذٍ يكون هذا التصحيح أقل دقة وتبرز الحاجة لقياس الكالسيوم المُشرَّد. يُفرَز الكالسيتونين من الخلايا المجاورة للجريبات C للغدة الدرقية. على الرغم من كونه واسم ورمي مفيد في الكارسينوما اللبية للدرق ويمكن إعطاؤه علاجياً في داء باجيت في العظم، فإنّ إطلاقه من الغدة الدرقية ليس له علاقة سريرية باستتباب الكالسيوم عند البشر. لُخّصَت اضطرابات الغدد جارات الدرق في **الإطار 18.31**.

18.31 تصنيف أمراض الغدد جارات الدرق

	الأولي	الثانوي
الفرط الهرموني	فرط نشاط جارات الدرق الأولي الورم الغدي لجارات الدرق كارسينوما جارات الدرق[1] فرط تنسج جارات الدرق[2] فرط نشاط جارات الدرق الثالثي التالي لفرط نشاط جارات الدرق الثانوي المديد	فرط نشاط جارات الدرق الثانوي الداء الكلوي المزمن سوء الامتصاص عوز فيتامين د
العوز الهرموني	قصور جارات الدرق التالي للجراحة المناعي الذاتي الموروث	
فرط الحساسية الهرمونية	نقص كالسيوم الدم مفرط كالسيوم البول الجسدي السائد (طفرة مفعلة لـ *CASR*)	
المقاومة الهرمونية	قصور جارات الدرق الكاذب فرط كالسيوم الدم ناقص كالسيوم البول العائلي	
الأورام غير الوظيفية	سرطان الغدد جارات الدرق[1]	

[1] يمكن لسرطانات الغدد جارات الدرق أن تنتج أو لا تنتج الهرمون الدريقي. [2] في متلازمات التنشؤ الصماوي المتعدد (*MEN*) (المستقبل الحساس للكالسيوم= *CASR*)

المشكلات المُحضِرة في أمراض الغدد جارات الدرق

فرط كالسيوم الدم

يُعدّ فرط كالسيوم الدم واحد من أكثر الشذوذات الكيمائية الحيوية شيوعاً، ويُكتشَف غالباً أثناء تحليل كيمائي حيوي روتيني عند مرضى لاعرضيين. على أي حال، يمكن أن يتظاهر بأعراض مزمنة، كما وُصفَت أدناه، وأحياناً كحالة طارئة حادة مع فرط كالسيوم دم شديد وتجفاف.

يُعدّ فرط كلس الدّم أحد أكثر الشذوذات الكيميائية الحيوية شيوعاً وغالباً ما يتمّ اكتشافه عند الأشخاص غير العرضيين عند إجراء التحاليل الكيميائية الحيوية الروتينية. ومع ذلك ، يمكن أن تتظاهر بأعراض مزمنة ، كما هو موضح أدناه ، وأحيانًا تأتي كحالة طارئة حادة مترافقة بفرط كلس الدم الشديد والتجفاف. تم تبيان أسباب فرط كلس الدم في (الإطار 18.32). من بين هذه الأسباب ، فرط جارات الدرق الأولي وفرط كلس الدم الخبيث ،إذ يعدّا الأكثر شيوعًا إلى حد بعيد. بينما يكون فرط كلس الدم العائلي (FHH) سبباً نادراً ولكن من المهم التمييز بينه وبين فرط جارات الدرق الأولي (HPT). قد يتسبب الليثيوم في حدوث فرط نشاط جارات الدرق وذلك عن طريق تقليل حساسية مستقبلات استشعار الكالسيوم.

التقييم السّريري

تشمل أعراض وعلامات فرط كلس الدم البوال والعطاش والمغص الكلوي والنوام وفقدان الشهية والغثيان وعسر الهضم والتقرح الهضمي والإمساك والاكتئاب والنعاس وضعف الإدراك. إنّ المرضى الذين يعانون من فرط كلس الدم الخبيث يمكن أن تظهر عليهم الأعراض بسرعة وقد يكون لديهم تظاهرات سريرية تساعد في تحديد مكان الورم.

يتم وصف الأعراض الكلاسيكية لفرط نشاط جارات الدرق الأولي من خلال القول المأثور "العظام والحصيات وآفات البطن" bones-stones and abdominal groans، ولكن في وقتنا الحاضر فإنّ قلةً من المرضى يتظاهرون بهذه الطريقة وغالبًا ما يتم التعرف على هذا الاضطراب باعتباره نتيجة عرضية في الاختبارات الكيميائية الحيوية. حوالي 50 ٪ من المرضى الذين يعانون من فرط نشاط جارات الدرق الأولي غير عرضيين بينما يعاني البعض الآخر من أعراض غير نوعية مثل التعب والاكتئاب والأوجاع والآلام العامة.

يعاني البعض من الحصيات الكلوية وقد قُدّر أنّ 5٪ من المرضى الذين يعانون من تشكل الحصيات الأولية و 15٪ ممن يعاني من تشكل الحصيات المتكررة يملكون فرط نشاط جارات الدرق الأولي. يعدّ ارتفاع ضغط الدم تظاهراً شائعاً

لفرط نشاط جارات الدرق. تكاد تكون أورام الغدد جارات الدرقية غير مجسوسة على الإطلاق. إن وجود تاريخ عائلي للإصابة بفرط كلس الدم يزيد من احتمالية الإصابة بفرط كلس الدم العائلي (FHH) أو متلازمة الأورام الغديّة المتعددة MEN.

الاستقصاءات

تُعدّ معايرة هرمون جارات الدرق PTH في الدم الاستقصاء الأكثر تميّزاً للتشخيص . إذا كانت مستويات الهرمون قابلة للكشف أو مرتفعة وذلك بالترافق مع فرط كلس الدم ، فإن التشخيص الأكثر ترجيحاً هو فرط جارات الدرق الأولي. يشير ارتفاع فوسفات البلازما والفوسفاتاز القلوية المترافق مع تدهور الوظيفة الكلوية إلى فرط نشاط جارات الدرق الثالثي. إنّ فرط كالسيوم الدم قد يسبب كلاساً كلوياً واختلالاً أنبوبياً كلوياً ، مما يؤدي إلى فرط حمض البول في الدم وفرط كلور الدم.

يمكن للمرضى الذين يعانون من FHH أن يتظاهروا بتحاليل كيميائية حيوية مماثلة لفرط نشاط جارات الدرق الأولي ولكن عادةً ما يعانون من انخفاض في إفراغ الكالسيوم في البول (نسبة تصفية الكالسيوم في البول إلى تصفية الكرياتينين أقل من 0.01). يمكن تأكيد تشخيص فرط الكالسيوم في الدم عن طريق فحص أفراد الأسرة للكشف عن فرط كالسيوم الدم و/أو تحديد وجود طفرة مُعطّلة في الجين المُشفّر لمستقبلات استشعار الكالسيوم. إذا كانت قيم الهرمون منخفضة ولم يكن هناك سبب آخر واضح ، فمن المحتمل أن يكون السبب وجود ورم خبيث مع أو بدون نقائل عظمية. لا يتم الكشف عن الببتيد المرتبط بـ PTH ، والذي غالباً ما يكون مسؤولاً عن فرط كالسيوم الدم المرتبط بالورم الخبيث ، بواسطة مقايسات PTH ، ولكن يمكن قياسه بمقايسة نوعية (على الرغم من أن هذا ليس ضرورياً في العادة). ما لم يكن مصدر فرط كلس الدم واضحاً ، يجب فحص المريض بحثاً عن وجود ورم خبيث بإجراء صورة بسيطة للصدر وتحري وجود ورم نقوي والتصوير المقطعي المحوسب حسب الحاجة.

التدبير العلاجي

تم وصف علاج فرط كلس الدم الشديد في **الفصل 33** وفرط جارات الدرق الأولي أدناه. لا يَتطلب FHH أي مداخلة نوعية.

نقص كالسيوم الدّم Hypocalcaemia

السببيّات

يعتبر نقص كالسيوم الدم أقل شيوعًا من فرط كالسيوم الدم. تمّ إظهار التشخيص التفريقي في (**الإطار 18.33**). إنَّ السبب الأشيع لنقص كالسيوم الدم هو انخفاض ألبومين المصل مع تركيز الكالسيوم المؤين الطبيعي .على العكس من ذلك، قد يكون الكالسيوم المتأين منخفضًا بالمقابلة بإجمالي الكالسيوم الطبيعي في المصل في مرضى القلاء: على سبيل المثال ، نتيجة فرط التنفس. قد يتطور نقص كالسيوم الدم أيضًا نتيجة لاستنفاد المغنيزيوم ويجب أخذه في الاعتبار عند المرضى الذين يعانون من سوء الامتصاص، والذين يخضعون لمدرات البول أو العلاج بمثبطات مضخة البروتون ، و / أو أولئك الذين لديهم تاريخ من الإفراط في الكحول .يسبب نقص المغنيزيوم نقص كلس الدم عن طريق إضعاف قدرة الغدد جارات الدرقية على إفراز هرمون جارات الدرق) مما يؤدي إلى تركيزات منخفضة أو غير مناسبة في المجال المرجعي (وقد يضعف أيضًا تأثير هرمون جارات الدرق على العظام والكلى.

التقييم السريري

غالبًا ما يكون نقص كالسيوم الدم المعتدل بدون أعراض، ولكن مع انخفاضات أكثر عمقًا في كالسيوم الدم ، يمكن أن يحدث تكزز. يتميز بتشنجات عضلية بسبب زيادة استثارة الأعصاب الطرفية .الأطفال أكثر عرضة للإصابة بالتكزز من البالغين ويتظاهرون بثالوث مميز من تشنج في رسغ القدم وصرير واختلاجات على الرغم من أنه يمكن العثور عليه في واحد أو أكثر بشكل مستقل عن الآخرين .في التشنج الرسغي القدمي،

18.32 أسباب فرط كالسيوم الدم

مع المستويات الطبيعية أو المرتفعة من هرمون الغدة الجار درقية (*PTH*)

- فرط جارات الدرق الأولي أو الثالثي
- فرط نشاط جارات الدرق الناجم عن الليثيوم
- فرط كالسيوم الدم العائلي

مع مستويات منخفضة من *PTH*

- الورم الخبيث (الرئة والثدي والورم النخاعي والكلى والورم اللمفاوي والغدة الدرقية)
- ارتفاع 1،25–ثنائي هيدروكسي فيتامين د (التسمم بفيتامين د، الساركويد، فيروس عوز المناعة البشرية، أمراض الورم الحبيبي الأخرى)
- التسمم الدرقي
- مرض باجيت مع تقييد الحركة
- متلازمة الحليب القلوي
- مدرات البول الثيازيدية
- نقص القشرانيات السكرية

تأخذ الأيدي موضعًا مميزًا مع عطف للمفاصل السنعية السلامية وتقريب الإبهام (المولد الرئيسي). يمكن أن يحدث تشنج بشكل الدواسة أيضًا ولكنه أقل تواترًا. يحدث الصرير بسبب تشنج المزمار. يمكن للبالغين أيضًا تطوير تشنج رسغي قدمي مترابط مع الوخز في اليدين والقدمين وحول الفم، ولكن الصرير والنوبات نادرة الحدوث.

يمكن الكشف عن التكزز الكامن عن طريق تنبيه محدّث لعلامة تروسو :عند استخدام كفة مقياس ضغط الدم في أعلى الذراع إلى أكثر من ضغط الدم الانقباضي، يتبعه تشنج الرسغ في غضون 3دقائق .الأقل تحديدًا هي علامة شفوستيك ، حيث يؤدي النقر فوق فروع العصب الوجهي عند خروجها من الغدة النكفية إلى حدوث ارتعاش في عضلات الوجه. يمكن أن يسبب نقص كالسيوم الدم الوذمة الحليمية وإطالة فترة QT لتخطيط القلب ، مما قد يؤهب لاضطراب النظم البطيني. قد يتسبب نقص كالسيوم الدم المطول وفرط فوسفات الدم) كما في قصور جارات الدرق (في تكلس العقد القاعدية والصرع الكبير والذهان وإعتام عدسة العين. يسبب نقص كالسيوم الدم المرتبط بنقص فوسفات الدم ، كما هو الحال في نقص فيتامين د ، كساح الأطفال وتلين العظام عند البالغين

التدبير

يردُ التدبيرُ العلاجي لحالات نقص كالسيوم الدم الإسعافية المترافقة مع التكزز في **الإطار 18.34.** تم وصف علاج نقص كالسيوم الدم المزمن في **الفصل 24**.

فـرط جــارات الــدرقــيــة الأولـــي Primary hyperparathyroidism

يحدث فرط نشاط جارات الدرقية الأولي بسبب الإفراز الذاتي لهرمون PTH ، وعادة ما يكون عن طريق ورم غدي وحيد في جارات الدرق ، والذي يمكن أن يختلف في القطر من بضعة مليمترات إلى عدة سنتيمترات. يجب تمييزه عن فرط نشاط جارات الدرق الثانوي ، حيث توجد زيادة فيزيولوجية في إفراز هرمون جارات الدرق للتعويض عن نقص كالسيوم الدم لفترات طويلة (كما هو الحال في نقص فيتامين د)، وفرط جارات الدرقية الثالثي ، حيث يتم تحفيز جارات الدرقية بشكل مستمر على مدى فترة زمنية طويلة.

تؤدي فترة طويلة من الزمن إلى تكوين ورم غدي وإفراز مستقل للهرمون PTH (**الإطار 18.35**). هذا الأكثر شيوعًا في الأفراد المصابين بمرض كلوي مزمن متقدم. يبلغ معدل انتشار فرط نشاط جارات الدرقية الأولي حوالي 1 من كل 800 وهو أكثر شيوعًا بين النساء بمقدار 2–3 مرات مقارنة بالرجال ؛ 90٪ من المرضى تزيد أعمارهم عن 50 عامًا.

18.33 التشخيص التفريقي لنقص الكالسيوم في الدم

	كالسيوم المصل الكلي	كالسيوم المصل المؤين	فوسفات المصل	PTHالمصل	التعليق
فرط ألبومين الدم	↓	↔	↔	↔	ارفع الكالسيوم بمقدار ٠.٠٢ممول/ل (٠.١مغ/دل) لكل انخفاض ١غ/ل بالألبومين عن القيمة ٤٠غ/ل
القلاء	↔	↓	↔	↑/↔	**فصل 14**
نقص فيتامين د	↓	↓	↓	↑	**فصل 24**
قصور كلوي مزمن	↓	↓	↑	↑	بسبب ضعف إضافة الهيدروكسيل لفيتامين د كرياتين المصل ↑
قصور جارات الدرق	↓	↓	↑	↓	انظر للفقرة الخاصة بها.
قصور جارات الدرق الكاذب	↓	↓	↑	↑	النمط الظاهري المميز (انظر للنص)
التهاب بنكرياس حاد	↓	↓	↓/↔	↑	عادة ما يكون أميلاز المصل واضحًا سريريًا ↑
نقص مغنيزيوم الدم	↓	↓	متنوع	↓/↔	علاج نقص مغنيزيوم الدم قد يصحح نقص كالسيوم الدم

↔: مستويات طبيعية ↑:مستويات عالية ↓:مستويات منخفضة

18.34 تدبير حالات نقص كالسيوم الدم الوخيم

تدبير فوري

- 10–20 مل 10٪ غلوكونات كالسيوم عن طريق الوريد لمدة 10–20 دقيقة
- قد تكون هناك حاجة إلى التسريب الوريدي المستمر لعدة ساعات (ما يعادل 10 مل 10٪ غلوكونات الكالسيوم / ساعة)
- يوصى بمراقبة القلب

إذا ترافق بنقص مغنزيوم الدم

- 50 ملي مول (1.23 جم) كلوريد المغنيزيوم *IV* على مدار 24 ساعة
- يُفرز معظم المغنيزيوم المحقون في البول ، لذلك قد تكون هناك حاجة لجرعات إضافية لتجديد مخازن الجسم

يحدث أيضًا في متلازمات MEN العائلية، وفي هذه الحالة يكون فرط التنسج أو الأورام الغدية المتعددة لجميع الغدد الجارات الدرقية الأربعة أكثر احتمالاً من الورم الحميد الانفرادي.

المظاهر السريرية والإشعاعية

العرض السريري لفرط نشاط جارات الدرقية الأولي سيتم وصفه لاحقاً. أصبح المرض العظمي لجارات الدرق الآن نادرًا بسبب التشخيص والعلاج المبكر. ينتج التهاب العظم الليفي عن زيادة ارتشاف العظم بواسطة ناقضات العظم مع استبدال ليفي في الثغرات. قد يظهر في شكل آلام العظام والمضض والكسر والتشوه. يمكن أن يحدث التكلس الغضروفي بسبب ترسب بلورات بيروفوسفات الكالسيوم داخل الغضروف المفصلي. عادة ما يؤثر على الغضروف المفصلي في الركبتين ويمكن أن يؤدي إلى التهاب المفاصل التنكسي الثانوي أو يؤهب لهجمات النقرس الكاذب الحاد. عادة ما تكون الأشعة السينية للهيكل العظمي طبيعية في حالة فرط نشاط جارات الدرقية الأولي الخفيف ، ولكن لوحظ تغيرات مميزة في المرضى الذين يعانون من المرض المتقدم. في المراحل المبكرة هناك نزع للمعادن ، مع تآكل تحت السمحاق وارتشاف نهائي في السلاميات. يمكن رؤية مظهر "وعاء الفلفل" على الأشعة السينية الجانبية للجمجمة. يعد انخفاض كثافة المعادن في العظام ، مما يؤدي إما إلى قلة العظام أو تخلخل العظام ، أكثر مظاهر الهيكل العظمي شيوعًا لفرط نشاط جارات الدرق. هذا عادة لا يتضح بالأشعة ويتطلب التقييم عبر DXA. في الكلاس الكلوي ، قد تظهر عتامات مبعثرة داخل الحدود الكلوية. قد يكون هناك تكلس في الأنسجة الرخوة في جدران الشرايين واليدين وفي القرنية.

الاستقصاءات

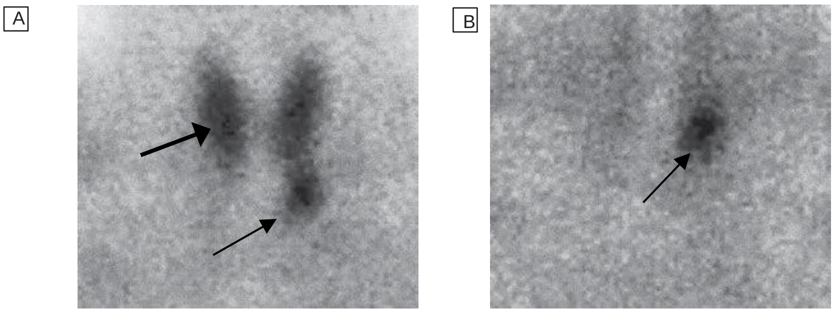
يمكن تأكيد التشخيص عن طريق إيجاد مستوى مرتفع من هرمون جارات الدرق عند وجود فرط كالسيوم الدم ، بشرط استبعاد فرط الكالسيوم الدم مع نقص كلس البول العائلي FHH. يمكن أن يُجرى مسح الغدد جارات الدرقية بواسطة التصوير الومضاني 99mTc-sestamibi (MIPI, **الشكل18.17**) والفحص بالأمواج فوق الصوتية قبل اجراء الجراحة كمحاولة لتحديد مكان الورم الغدي الحميد. يسمحُ كلٌ من الاكتشاف الموائم للأنسجة المتوافقة مع الغدة جارة الدرقية والقبط في فحص MIPI, بإجراء الاستئصال المطلوب. ومع ذلك فإن سلبية التصوير لا تنفي التشخيص وقد تكون هناك حاجة لاستقصاء الأربع غدد.

18.35 فرط نشاط جارات الدرق

النوع	كالسيوم المصل	*PTH*
أساسي ورم غدي واحد (90٪) الأورام المتعددة (4٪). تضخم عقدي (5٪) سرطان (1٪)	مرتفع	غير مثبط
ثانوي الفشل الكلوي المزمن سوء الامتصاص لين العظام والكساح	منخفض	مرتفع
ثالثي	مرتفع	غير مثبط

التدبير

تُعتبر الجراحة العلاج المفضل لفرط نشاط جارات الدرق الأولي, مع استئصال الورم الغدي الحميد المفرد أو الغدد مفرطة التنسج. سيحدد الجراحون ذوو الخبرة الأورام المفردة في أكثر من 90% من الحالات. المصابون بأمراض العظام المرافقة لآفات الغدد جارات الدرقية معرضون لخطر كبير للإصابة بنقص كلس الدم بعد الجراحة ولكن يمكن تقليل خطر ذلك عن طريق تصحيح نقص فيتامين د قبل الجراحة.



الشكل 18.17 فحص 99mTc-sestamibi لمريض يُعاني من فرط الدريقات الأولي الثانوي لورم غدي في الدريقات. :A بعد ساعة, هناك امتصاص في الغدة الدرقية(سهم ثخين) وتضخم الغدة جارة الدرقية السفلية اليسرى (سهم رفيع). B بعد ثلاث ساعات, يكون الامتصاص واضحاً فقط في الغدة جارة الدرقية (السهم الرفيع)

عادةً ما تُستطب الجراحة لدى الأفراد الذين تقل أعمارهم عن 50 عاماً مع أعراض واضحة أو مضاعفات مؤكدة (مثل حصوات الكلى أو القصور الكلوي أو هشاشة العظام) و (في المرضى الذين لا تظهر عليهم أعراض) فرط كالسيوم الدم الشديد (الكالسيوم المصحح في الدم >2.85mmol/L (>11.4mg/dl)). يجب على المرضى الذين يعالجون بشكل مُحافظ دون جراحة فحص القيم الكيميائية الحيوية للكالسيوم ووظائف الكلى سنوياً ومراقبة كثافة العظام بشكل دوري. يجب حثّهم على المحافظة على تناول كمية كبيرة من السوائل الفموية لتجنب تشكل الحصيات الكلوية. في بعض الأحيان, يتظاهر فرط نشاط جارات الدرق الأولي مع فرط كالسيوم الدم الشديد والذي يكون مهدد للحياة. غالباً ما يكون سبب ذلك هو الجفاف ويجب تدبيره طبياً بالسوائل الوريدية والبايفوسفونيت. في حال عدم فعالية ذلك فيجب النظر في استئصال الغدة الدرقية العاجل. Cinacalcet هو مقلّد كلسي يعزز حساسية مستقبلات استشعار الكالسيوم وبالتالي يُقلل من مستويات PTH, ويُستخدم لفرط نشاط جارات الدرق العالي وكعلاج للمرضى الذين يعانون من فرط نشاط جارات الدرق الأولي الذين لا يرغبون بإجراء عملية جراحية أو حالتهم غير مناسبة من الناحية الطبية.

فرط كالسيوم الدم العائلي مع نقص كلس البول Familial hypocalciuric hypercalcaemia

يحدث هذا الاضطراب الصبغي الجسدي السائد بسبب طفرة معطّلة في أحد أليلات جين مستقبلات استشعار الكالسيوم، مما يقلل من قدرة الغدة جارة الدرقية على استشعار تراكيز الكالسيوم المتأينة. نتيجة ذلك، هناك حاجة الى مستويات أعلى من الكالسيوم الطبيعي لتثبيط افراز PTH. يترافق العرض النموذجي مع فرط كالسيوم الدم المعتدل مع تراكيز PTH والتي تكون و"بشكل غير مناسب" في الحد الأعلى من المجال المرجعي أو مرتفعة قليلاً. تتأثر أيضاً مستقبلات استشعار الكالسيوم بالأنابيب الكلوية وهذا يؤدي الى زيادة في إعادة الامتصاص الانبوبي الكلوي للكالسيوم ونقصه في البول (كما تم قياسه في الفرد ذو المستويات السوية من فيتامين د عن طريق الافراز الجزئي للكالسيوم أو افرازه على مدار 24 ساعة). فرط كالسيوم الدم FHH غير عرضي دوماً ولا تحدث مضاعفات. يتمثل الخطر الرئيسي للإصابة بفرط نشاط جارات الدرق في تعرض المريض لاستئصالها غير الضروري (وغير الفعّال) اذا تم تشخيصه عن طريق الخطأ على أنه يُعاني من فرط نشاط جارات الدرق الأولي. الاختبار العائلي لفرط كالسيوم الدم مفيد في تأكيد التشخيص ومن الممكن أيضاً اجراء الاختبارات الجينية. كما لا يُعدّ العلاج ضرورياً.

قصور جارات الدرق Hypoparathyroidism

في هذا الاضطراب بشكل خاص، يكون قصور الغدة وظيفي, ولكن بدلاً من نقص PTH هناك مقاومة نسيجية لتأثيراته, بحيث تكون تراكيزه مرتفعة بشكل ملحوظ. مستقبل PTH بحد ذاته طبيعي لكن الخلل يكمن في سبل استقبال الاشارة بسبب الطفرات التي تؤثر على GNAS1, الذي يُشفر بروتين Gsα, وهو جزيء يُشارك في نقل الاشارة في اتجاه مجرى مُستقبلات PTH ومُستقبلات البروتين G الأخرى. هناك العديد من الأنواع الفرعية ولكن يتميز النوع الأكثر شيوعاً (قصور جارات الدرق نمط 1a) بنقص كالسيوم الدم وفرط الفوسفات، بالإضافة الى قصر القامة وقصر السلامية والسنع الرابع وكذلك الوجه

المدوّر والسمنة والتكلس تحت الجلد. يُشار الى هذه الأعراض مجتمعة باسم حثل العظم الوراثي لألبرايت (AHO) Albright’s hereditary osteodystrophy. يحدث النمط 1a من قصور جارات الدرق الكاذب فقط عندما يتم توريث طفرة GNAS1 على صبغي الأم (بصمة الأم). يُستخدم مصطلح قصور جارات الدرق الكاذب الكاذب لوصف المرضى الذين لديهم أعراض سريرية ل AHO مع تراكيز طبيعية لكالسيوم الدم و PTH .

يحدث عندما يتم توريث طفرة GNAS1 على صبغي الأب. وراثة هذه الاضطرابات هي مثال على البصمة الجينية . يحدث الاختلاف بالأعراض السريرية نتيجة لكون الخلايا الكلوية تعبّر حصراً عن أليل GNAS1 الأمومي, في حين يتم التعبير عن كل من أليلات الأم والأب في أنواع الخلايا الأخرى. وهذا يُفسر سبب ارتباط وراثة الأم بنقص كلس الدم ومقاومة PTH (الذي يُنظّم مستويات الكالسيوم والفوسفات في الدم إلى حد كبير عن طريق التأثير على النبيب الكلوي), ولماذا ترتبط وراثة الأب بالهيكل العظمي والتشوهات الأخرى في غياب نقص كالسيوم الدم وارتفاع قيم PTH.

تدبير قصور الدُّريقات *Management of hypoparathyroidism*

إنّ علاج قصور الدريقات الدائم وقصور الدريقات الكاذب يتم بإعطاء أملاح الكالسيوم الفموية ومضاهئات فيتامين D، بالإضافة إلى 1 -αهدروكسي كولي كالسيفرول (ألفا كالسيدول alfacalcidol) أو 1،25 ثنائي هيدروكسي كولي كالسيفرول (كالسيتريول calcitriol). تحتاج هذه المعالجة إلى مراقبةٍ دقيقةٍ بسبب خطر تطور فرط كالسيوم الدم علاجيّ المنشأ وفرط كالسيوم البول والكلاس الكلويّ. إنَّ هرمون الباراثورمون PTH المأشوب متوافر كدواء مُعَدّ للحقن تحت الجلد لمعالجة لهشاشة العظام وعلى الرغم من أنَّه غير مرخَّص حالياً، فقد تم استخدامه في علاج قصور الدريقات (ولكن ليس في علاج قصور الدريقات الكاذب). حيث أنَّ ثمنه أغلى بكثير من العلاج بالكالسيوم ومضاهئات فيتامين D ولكنه يتميز بأنَّه أقل احتماليةً لإحداث فرط كالسيوم البول. لا يوجد علاجٌ محدَّد لـ AHO إلاّ محاولة الحفاظ على مستويات الكالسيوم ضمن المجال المرجعيّ وذلك باستخدام مستقلبات فيتامين D النشطة.

18.36 الغُدد جارات الدَّرقيَّة لدى المُتقدِّمين في العمر.

- **هشاشة العظام *Osteoporosis***: استبعد دائماً تليُّن العظام وفرط نشاط جارات الدرق وذلك بمعايرة تركيز فيتامين *D* والكالسيوم.
- **فرط نشاط جارات الدرق البدئيّ *Primary hyperparathyroidism***: أكثر شيوعاً مع التَّقدُّم في العمر. غالباً يمكن متابعة كبار السن دون أي تَدَخُّل جراحي.
- **فرط كالسيوم الدم *Hypercalcaemia***: قد يسبب الهذيان.
- **نقص فيتامين *D***: شائع الحدوث وذلك بسبب التعرض المحدود للشمس وانخفاض قدرة الجلد لدى كبار السن على تصنيع الكولي كالسيفيرول *cholecalciferol*.

الغُدَّتان الكظريَّتان

يتكون الكظر من مجموعةٍ من الغدد الصمَّاء المنفصلة عن بعضها والموجودة ضمن بنية تشريحيَّة واحدة. يُعدّ لُبّ الكظر فرع للجملة العصبيَّة الوديَّة والذي يفرز الكاتيكولامينات في الشعيرات الدموية بدلاً من المشابك. يتكون معظم قشر الكظر من الخلايا تفرز الكورتيزول والأندروجينات الكظرية، وتشكل جزءاً من المحور الوطائيّ النخاميّ الكظريّ (HPA ,hypothalamic–pituitary–adrenal). تفرز المنطقة الكبيبة الخارجية الصغيرة للقشر الألدوستيرون وذلك تحت سيطرة جملة الرينين أنجيوتنسين. تُعدّ هذه الوظائف مهمةً للسيطرة المتكاملة على الاستجابات القلبيّة الوعائيّة والاستقلابيَّة والمناعيَّة للشدة.

يوجد أدلة متزايدة على أن التغيرات الطفيفة في الوظيفة الكظريّة تساهم في إمراضية أمراض شائعة مثل ارتفاع التّوتر الشريانيّ والبدانة والدَّاء السكريّ من النمط 2. ومن ناحيةٍ أُخرى فإنَّ المتلازمات الكلاسيكيَّة لعوز الهرمون الكظري وفرطه تُعدّ نادرةً نسبياً.

علم التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا (علم وظائف الأعضاء)

يُظهر **الشكل 18.18** تشريح الغدة الكظرية ووظيفتها. نسيجيّاً، يُقسم القشر إلى ثلاث مناطق، إلا أنها تعمل كوَحدتين (المنطقة الكبيبيّة والمناطق الحزميّة/الشبكيّة) التي تنتج الستيروئيدات القشرية استجابةً للمنبهات الخلطيّة. يُظهر **الشكل 18.19** مسارات التصنيع الحيوي للستيروئيدات القشرية. يتم وصف استقصاءات وظيفة الغدة الكظرية في سياق أمراض محددة أدناه. الأنماط المختلفة من أمراض الغدة الكظرية مُوضّحة في **الإطار 18.37**.

القشرانيات السكرية

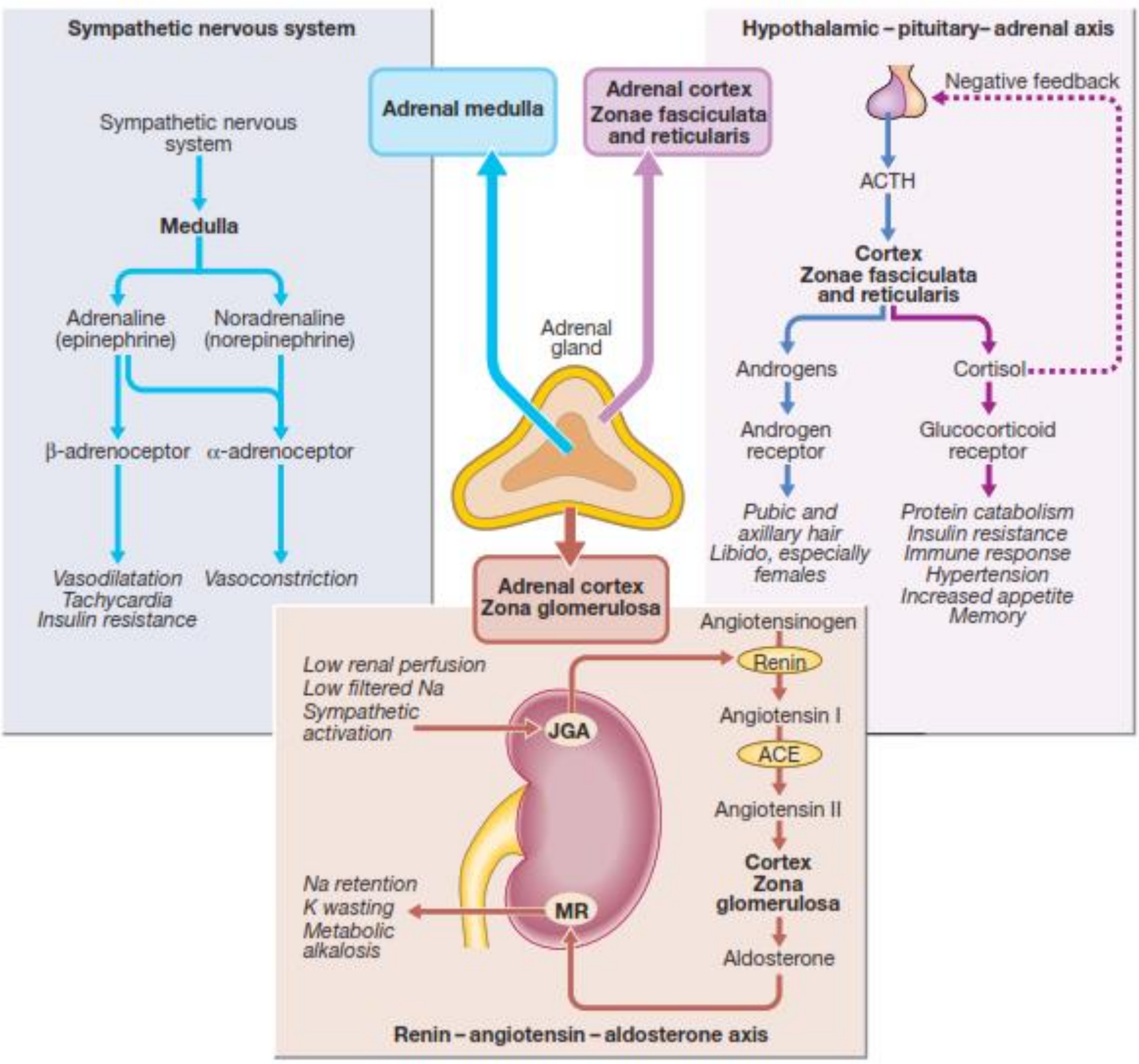
الكورتيزول هو القشراني السكري الرئيسي لدى الإنسان. تكون المستويات بأوجها في الصباح عند الاستيقاظ وبأدنى مستوياتها في منتصف الليل. يرتفع الكورتيزول بشكل هائل أثناء الشدة، بما في ذلك أي مرض. يحمي هذا الارتفاع الوظائف الاستقلابيّة الرئيسيّة (كالحفاظ على إمداد الدماغ بالغلوكوز أثناء المخمصة) ويمنع الاستجابات الالتهابية التي من المحتمل أن تُسيء للعدوى والإصابة. لذلك، فإن الأهميّة السريريّة لعوز الكورتيزول تكون أكثر وضوحاً في أوقات الشدّة.

يرتبط أكثر من 95% من الكورتيزول الجائل بالبروتين، وخاصة الغلوبيولين الرابط للكورتيزول، الذي يزداد بواسطة الإستروجينات. يمثّل الجزء الحر من الكورتيزول الشكل الفعّال بيولوجياً. ينظّم الكورتيزول وظيفة الخلية عن طريق الارتباط بمستقبلات القشرانيات السكريّة التي بدورها تنظّم نسخ العديد من الجينات. يمكن للكورتيزول أيضاً تنشيط مستقبلات القشرانيات المعدنية، لكنّه لا يقوم بذلك عادةً لأن معظم الخلايا التي تعبّر عن مستقبلات القشرانيات المعدنية تعبّر أيضاً عن إنزيم يسمى 11_بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهدروجيناز النمط 2 (β-HSD211)، الذي يُبطل فعاليّة الكورتيزول عن طريق تحويله إلى الكورتيزون. مثبطات β-HSD211 (مثل عرق السوس) أو الطفرات في الجين الذي يشفر β-HSD211 تجعل الكورتيزول يعمل بمثابة قشراني معدني، مما يؤدي إلى احتباس الصوديوم وارتفاع ضغط الدم (انظر **الإطار 18.46**).

18.37 تصنيف أمراض الكظر

	بدئي	ثانوي
زيادة الهرمونات	متلازمة كوشينغ غير المعتمدة على الهرمون الموجه لقشر الكظر *ACTH* فرط الألدوستيرونية البدئي ورم القواتم	متلازمة كوشينغ معتمدة على *ACTH* فرط الألدوستيرونية الثانوية
عوز الهرمونات	داء أديسون فرط تنسج قشر الكظر الخلقي	قصور الغدة النخامية
فرط الحساسية للهرمون	عوز الأنزيم 11_بيتا هيدروكسي ستيروئيد ديهدروجيناز النمط 2 متلازمة ليدل	
مقاومة الهرمونات	نَقْصُ الأَلْدُوستِيرُونيَّةِ الكاذِب متلازمة مقاومة القشرانيات السكرية الكاذبة	
الأورام غير الوظيفيّة	أدينوما (ورم غدي حميد) كارسينوما (عادة ما يكون فعّال) الأورام النقيلية (النقائل)	

(*ACTH* = الهرمون الموجه لقشر الكظر)


Sympathetic nervous system
Sympathetic nervous system
Medulla
Adrenaline (epinephrine)
Noradrenaline (norepinephrine)
β-adrenoceptor
α-adrenoceptor
Vasodilatation
Tachycardia
Insulin resistance
Vasoconstriction
Adrenal medulla
Adrenal cortex Zonae fasciculata and reticularis
Adrenal gland
Adrenal cortex Zona glomerulosa
Hypothalamic–pituitary–adrenal axis
Negative feedback
ACTH
Cortex Zonae fasciculata and reticularis
Androgens
Cortisol
Androgen receptor
Glucocorticoid receptor
Pubic and axillary hair
Libido, especially females
Protein catabolism
Insulin resistance
Immune response
Hypertension
Increased appetite
Memory
Low renal perfusion
Low filtered Na
Sympathetic activation
JGA
Angiotensinogen
Renin
Angiotensin I
ACE
Angiotensin II
Cortex Zona glomerulosa
Aldosterone
Na retention
K wasting
Metabolic alkalosis
MR
Renin–angiotensin–aldosterone axis

الشكل 18.18 **بُنية ووظيفة الغدد الكظرية.** (*ACE* = الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ؛ *ACTH* = الهرمون الموجّه لِقشر الكظر ؛ *JGA* = الجهاز المجاور للكبيبات ؛ *MR* = مستقبل القشرانيات المعدنية)

القشرانيات المعدنية *Mineralocorticoids*

الألدوستيرون هو أهم القشرانيات المعدنية. يرتبط بمستقبلات القشرانيات المعدنية في الكلى ويسبب احتباس الصوديوم وزيادة إفراز البوتاسيوم والبروتونات. المحفز الرئيسي لإفراز الألدوستيرون هو أنجيوتنسين 2 ، وهو ببتيد ينتج عن تنشيط نظام الرينين والأنجيوتنسين (انظر الشكل 18.18). يتم تحفيز نشاط الرينين في الجهاز المجاور للكبيبات في الكلى عن طريق ضغط التروية المنخفض في الشُرين الوارد ، أو ترشيح الصوديوم المنخفض مما يؤدي إلى انخفاض تركيزات الصوديوم في البقعة الكثيفة ، أو زيادة نشاط العصب الودي. نتيجة لذلك ، يزداد نشاط الرينين في حالة نقص حجم الدم وتضيق الشريان الكلوي ، ويتضاعف تقريبًا عند الوقوف من وضعية الاستلقاء.

الكاتيكولامينات *Catecholamines*

في البشر ، هناك نسبة صغيرة فقط من النورأدرينالين الدوراني (النوربينفرين) مشتق من لب الغدة الكظرية. يتم إطلاق الكثير منه من النهايات العصبية الودية. يتم تحفيز تحويل النورأدرينالين إلى الأدرينالين (الإبينفرين) بواسطة الكاتيكول O-methyltransferase (COMT) ، والمُحرّض بالقشرانيات السكرية. يعتبر تدفق الدم في الغدة الكظرية أمراً جاذباً، بحيث يتم غمر اللب الكظري بتركيزات عالية من الكورتيزول وهو المصدر الرئيسي لتدفق الأدرينالين. ومع ذلك ، بعد

الاستئصال الجراحي للب الغدة الكظرية ، يبدو أنه لا توجد عواقب سريرية تُعزى إلى نقص الكاتيكولامينات الجائلة.

الأندروجينات الكظرية *Adrenal androgens*

يتم إفراز الأندروجين الكظري استجابةً لـ ACTH وهي الستيروئيدات الأكثر وفرة في مجرى الدم. ربما تكون مهمة في بدء البلوغ (البلوغ الكظري). تعد الغدة الكظرية أيضًا المصدر الرئيسي للأندروجين عند الإناث البالغات وقد تكون مهمة في الرغبة الجنسية لدى الإناث.

تقديم مشاكل في أمراض الغدة الكظرية

متلازمة كوشينغ Cushing’s syndrome

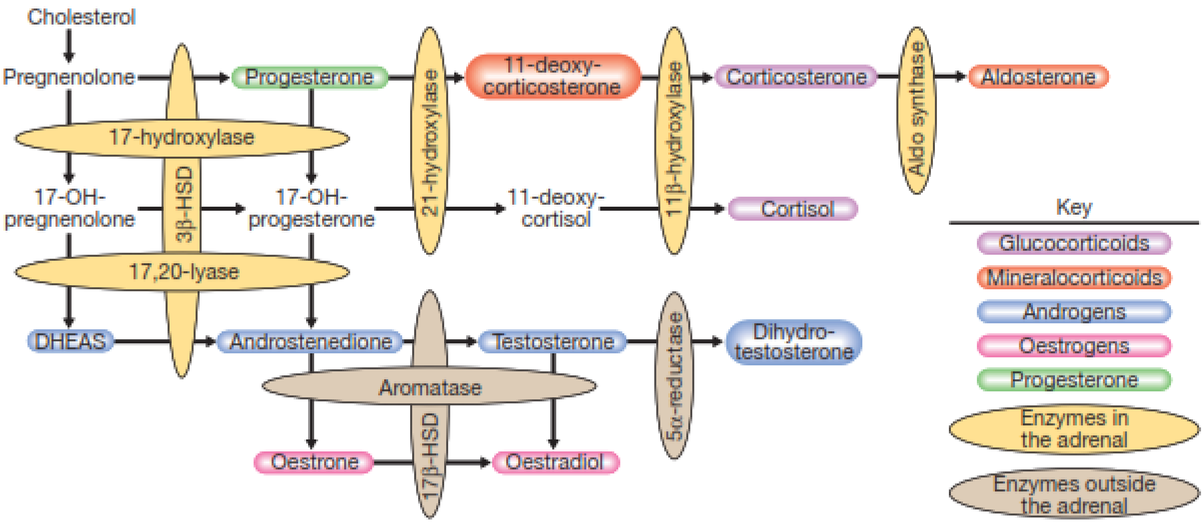
تحدث متلازمة كوشينغ بسبب التنشيط المفرط لمستقبلات القشرانيات السكرية. وأشيع ما تكون لأسباب علاجية، بسبب الإعطاء المطول للقشرانيات السكرية الاصطناعية مثل البريدنيزولون. إنَّ متلازمة كوشينغ داخلية المنشأ غير شائعة ولكنها ناتجة عن الإفراط المزمن في إنتاج الكورتيزول من الغدد الكظرية، إما نتيجةً لورم غدي كظري أو بسبب الإنتاج المفرط لـ ACTH بواسطة ورم في الغدة النخامية أو إنتاج مُنتبَذ لـ ACTH بواسطة أورام أخرى.

المسببات المرضية *Aetiology*

تمَّ عرض الأسباب في **الإطار 18.38**. من بين الأسباب داخلية المنشأ، يُمثّل فرط الكورتيزول المعتمد على الغدة النخامية (حسب العرف، يسمى داء كوشينغ) حوالي 80 ٪ من الحالات. يعد كل من داء كوشينغ وأورام الغدة الكظرية المُفرِزة للكورتيزول أكثر شيوعاً عند النساء بأربع مرات مقارنةً بالرجال. وفي المقابل، تشيع متلازمة ACTH المُنتبَذ (الهاجر) (غالباً ناجمة عن سرطان صغير الخلايا في القصبات) أكثر عند الرجال.

التقييم السريري *Clinical assessment*

تمَّ عرض التَّظاهرات المُتنوعة لفرط القشرانيات السكرية في **الشكل 18.20**. يكون العديد من هذه الأعراض غير نوعي لمتلازمة كوشينغ، ونظراً لأنَّ متلازمة كوشينغ العفوية نادرة، فإن القيمة التنبؤية الإيجابية لأي تظاهر سريري مفرد لوحده تكون منخفضة. علاوة على ذلك، فإنَّ بعض الاضطرابات الشائعة يمكن أن تختلط مع متلازمة كوشينغ لأنها تترافق مع التغيُّرات في إفراز الكورتيزول، على سبيل المثال السّمنة والاكتئاب (**الإطار 18.38**). إنَّ التَّظاهرات التي توافق متلازمة كوشينغ في مريض السمنة هي الكدمات والاعتلال العضلي والجلد الرقيق. من الأفضل حلّ أي اشتباه سريري في فرط الكورتيزول عن طريق إجراء المزيد من الاستقصاءات. ومن الضروري استبعاد الأسباب علاجية المنشأ في جميع المرضى الذين يعانون من متلازمة كوشينغ،


Cholesterol
Pregnenolone
Progesterone
11-deoxy-corticosterone
Corticosterone
Aldosterone
17-hydroxylase
3β-HSD
21-hydroxylase
11β-hydroxylase
Aldo synthase
17-OH-pregnenolone
17-OH-progesterone
11-deoxy-cortisol
Cortisol
17,20-lyase
DHEAS
Androstenedione
Testosterone
5α-reductase
Dihydro-testosterone
Aromatase
Oestrone
17β-HSD
Oestradiol
Key
Glucocorticoids
Mineralocorticoids
Androgens
Oestrogens
Progesterone
Enzymes in the adrenal
Enzymes outside the adrenal

الشكل 18.19 المسارات الرئيسية لتصنيع الهرمونات الستيروئيدية. (*DHEAS* = ديهيدرو إيبي أندروستيرون سلفات؛ *HSD* = هيدروكسي ستيروئيد ديهيدروجيناز).

حيث يمكن للقشرانيات السكرية الإنشاقية أو الموضعية أيضاً أن تُحفّز حدوث المتلازمة في الأفراد المُعرَّضين للإصابة. لذلك يجب أخذ قصة دوائية دقيقة قبل الشروع في إجراء استقصاءات مُعقَّدة. إن كورتيزول مصل الساعة 08:00 – 09:00 يكون أقلّ من 100 نانومول / لتر (3.6 ميكروغرام / ديسيلتر) في مريض بنمط نوم واستيقاظ طبيعي ومظهر كوشينغ يتوافق مع استخدام القشرانيات السكرية الصُنعيّة خارجية المنشأ (شائعة) أو الإفراز الدوري للكورتيزول من كوشينغ داخلي المنشأ (غير شائع).

تكون بعض التَّظاهرات السريرية أكثر شيوعاً في متلازمة ACTH المُنتبَذ (الهاجر). تحتفظ أورام الغدة النخامية المُفرزة ل ACTH ببعض حساسية التلقيم الراجع السلبي تجاه الكورتيزول، إلّا أنَّ هذا يكون غائباً في الأورام التي تنتج ACTH مُنتبَذ ممَّا يؤدي عادةً إلى إنتاج مستويات أعلى من كل من ACTH والكورتيزول مقارنةً بما لُوحِظ في المرض المعتمد على الغدة النخامية. تترافق مستويات ACTH المرتفعة مع تَصبُّغات ملحوظة بسبب الارتباط بمستقبلات الميلانوكورتين1 الموجودة على الخلايا الصباغية في الجلد. تتغلب مستويات الكورتيزول المرتفعة أيضاً على قدرة إنزيم 11β-HSD2 على تعطيل فعالية الكورتيزول في الكِلَى، مما يُسبّب حدوث قلاء ناقص البوتاسيوم hypokalaemic (alkalosis) الذي يؤدي إلى تفاقم الاعتلال العضلي وفرط سكر الدم (عن طريق تثبيط إفراز الأنسولين).

عندما يكون الورم الذي يفرز ACTH خبيثاً، فعادةً ما تكون البداية سريعة وقد تكون مرتبطة بالدَّنف (cachexia). لهذه الأسباب، تكون التَّظاهرات الكلاسيكية لمتلازمة كوشينغ أقل شيوعاً في متلازمة ACTH المُنتبَذ (الهاجر)؛ وفي حال وجودها، فإنها تقترح أن ورم أقلّ عدوانية مثل الكارسينوئيد القصبي (bronchial carcinoid) قد يكون مسؤولاً عن ذلك.

في داء كوشينغ، يكون ورم الغدة النخامية عادةً عبارة عن ورم غدي صغير (قطره أقل من 10 ملم)؛ ومن ثم فإن التَّظاهرات الأخرى للورم الغدي النخامي الكبير (قصور الغدة النخامية، قصور بصري أو فرط برولاكتين الدم المعزول) تكون نادرة.

18.38 تصنيف متلازمة كوشينغ داخلية المنشأ

المعتمدة على *ACTH* – 80٪

- ورم غدي نخامي مُفرز ل *ACTH* (داء كوشينغ) – 70٪
- متلازمة *ACTH* المُنتبَذ (الهاجر) (كارسينوئيد قصبي، وسرطان الرئة صغير الخلايا، والأورام الصماوية العصبية الأخرى) – 10٪

غير المعتمدة على *ACTH* – 20٪

- ورم غدي كظري – 15٪
- سرطان الكظر – 5٪
- فرط تصنع عقيدي كبير غير معتمد على *ACTH*؛ داء كظري عقيدي أوَّلي مُصطبغ؛ متلازمة ماكون ألبرايت (معاً > 1٪)

فرط الكورتيزول النَّاتج عن أسباب أخرى (يشار إليه أيضاً باسم متلازمة كوشينغ الكاذبة)

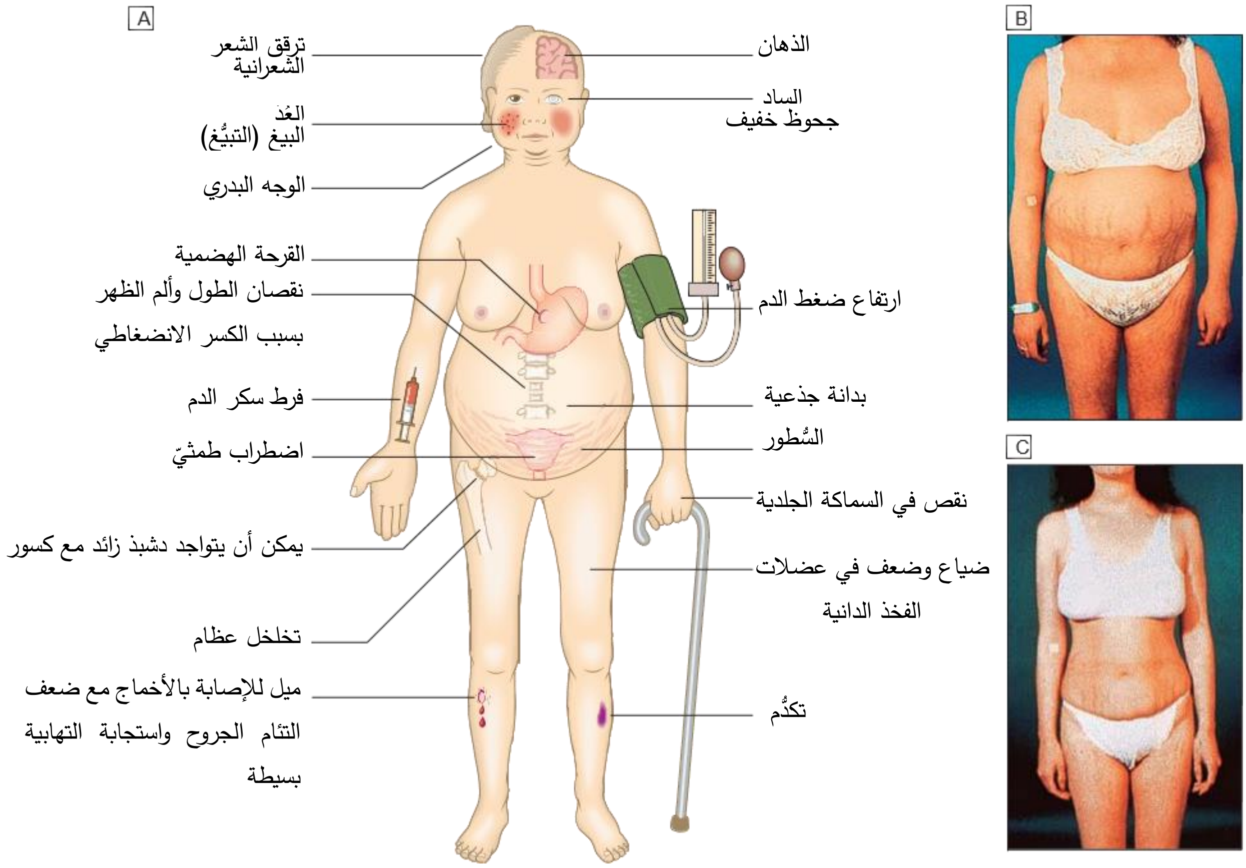
- فرط تناول الكحول (تظاهرات كيمائية حيوية وسريرية)
- مرض اكتئابي شديد (تظاهرات كيميائية حيوية فقط، بعض التَّداخلات السريرية)
- السمنة الأوَّلية (تظاهرات كيميائية حيوية خفيفة، بعض التَّداخلات السريرية)

ACTH = الهرمون الموجّه لقشر الكظر *adrenocorticotrophic (hormone)*

الاستقصاءات *Investigations*

يعكس العدد الكبير من الاختبارات المتاحة لمتلازمة كوشينغ حقيقة أن كل اختبار له حساسية ونوعية محدودة عند إجرائه بشكل معزول، وبناءً عليه يتم عادةً دمج العديد من الاختبارات لتأكيد التشخيص. يجب تجنب إجراء اختبارات لمتلازمة كوشينغ في ظروف الإجهاد مثل الأمراض الحادة، لأن ذلك ينشط المحور الوطائي النخامي HPA axis مما يؤدي إلى احتمالية وجود نتائج زائفة، يتكون تشخيص متلازمة كوشينغ من مرحلتين:

1. تحديد ما إذا كان المريض يعاني من متلازمة كوشينغ (راجع **الشكل 18.21**).
2. تحديد سببها (راجع **الشكل 18.22**).


A
ترقق الشعر
الشعرانية
العُد
البيغ (التبيُّغ)
الوجه البدري
القرحة الهضمية
نقصان الطول وألم الظهر بسبب الكسر الانضغاطي
فرط سكر الدم
اضطراب طمثيّ
يمكن أن يتواجد دشبذ زائد مع كسور
تخلخل عظام
ميل للإصابة بالأخماج مع ضعف التئام الجروح واستجابة التهابية بسيطة
الذهان
الساد
جحوظ خفيف
ارتفاع ضغط الدم
بدانة جذعية
السُّطور
نقص في السماكة الجلدية
ضياع وضعف في عضلات الفخذ الدانية
تكدُّم
B
C

الشكل 18.20 **متلازمة كوشينغ.** *A* الملامح السريرية الشائعة في كل الأسباب. *B* مريض مصاب بداء كوشينغ قبل العلاج. *C* نفس المريض بعد سنة من الاستئصال الناجح للورم الغدي النخامي الصغير المفرز لهرمون *ACTH* عن طريق الجراحة عبر الوتدي.

تعتبر بعض الاختبارات الإضافية مفيدة في جميع حالات متلازمة كوشينغ، بما في ذلك الشوارد البلازمية والغلوكوز والخضاب الغلوكوزي وقياس كثافة المعدن العظمي.

تأكيد وجود متلازمة كوشينغ

يتم تأكيد وجود متلازمة كوشينغ في المرضى الذين لديهم اشتباه سريري مناسب باستخدام اثنين من ثلاثة اختبارات رئيسية:

1. عدم القدرة على كبح الكورتيزول في المصل بجرعات منخفضة من الديكساميثازون الفموي.
2. فقدان الإيقاع الدوري الطبيعي للكورتيزول حيث يحدث ارتفاع غير ملائم في مستوى الكورتيزول في المصل أو اللعاب في وقت متأخر من الليل.
3. زيادة الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة (انظر **الشكل 18.21**).

يستخدم الديكساميثازون للاختبارات التثبيطية لأنه لا يتداخل مع المقايسات المناعية للكورتيزول، يتضمن اختبار التثبيط بالديكساميثازون الليلي overnight dexamethasone suppression test (ODST) إعطاء 1 ملغ من الديكساميثازون في الساعة 23:00 وقياس مستوى الكورتيزول في المصل في الساعة 09:00 من اليوم التالي، في اختبار التثبيط بالديكساميثازون بالجرعة المنخفضة low-dose dexamethasone suppression test (LDDST) يتم قياس مستوى الكورتيزول في المصل بعد إعطاء 0.5 ملغ من الديكساميثازون 4 مرات يومياً لمدة 48 ساعة، في أي من الاختبارين الاستجابة الطبيعية هي مستوى الكورتيزول في المصل أقل من 50 نانومول/لتر (1.8 ميكروغرام/ديسيلتر). من المهم أن يتم إيقاف جميع الإستروجينات لمدة 6 أسابيع قبل الفحص للسماح لمستويات الغلوبيولين الرابط للقشرانيات السكرية corticosteroid-binding globulin (CBG) بالعودة إلى الوضع الطبيعي وتجنب النتائج الإيجابية الزائفة لأن معظم المقايسات تقيس إجمالي الكورتيزول بما في ذلك المرتبط بـ CBG. تعتبر الدورية في إفراز الكورتيزول سمة

لجميع أنواع متلازمة كوشـــينغ وإذا كانت متغيرة جداً فقد تشوش التشخيص. يمكن أن يكون استخدام العينات المتعددة من اللعاب على مدى أسابيع أو أشهر مفيدًا في التشخيص ولكن يجب عدم اعتبار ارتفاع مستوى الكورتيزول في اللعاب وحده دليلاً على التشـــخيص. في متلازمة كوشـــينغ علاجيّة المنشـــأ تكون مســـتويات الكورتيزول منخفضـــة ما لم يتناول المريض أحد القشرانيات السكرية (مثل البيريدنيزولون) الذي يتداخل مع المقايسات المناعية للكورتيزول.

تحديد السبب المستبطِن

حالما يتم تأكيد وجود متلازمة كوشينغ فإن قياس مستويات هرمون ACTH في البلازما هو المفتاح لتحديد التشخيص التفريقي؛ ويفضل قياسه في الصباح حوالي الساعة 09:00 صباحًا، في حالة وجود إفراز زائد للكورتيزول يشير مستوى ACTH غير القابل للكشف (<1.1 بيكومول/لتر (5 نانوغرام/لتر)) إلى السبب الكظري، بينما تشير مستويات ACTH الأعلى من 3.3 بيكومول/لتر (15 نانوغرام/لتر) إلى وجود سبب نخامي أو إفراز منتبذ لـ ACTH، تمثل مستويات ACTH بين هذه القيم منطقة "رمادية" وتتطلب التقييم الإضافي من قبل أخصائي. تعتمد الاختبارات للتمييز بين مصادر ACTH النخامية والمنتبذة على حقيقة أن الأورام النخامية، ولكن ليس الأورام المنتبذة تحتفظ ببعض سمات التنظيم الطبيعي لإفراز ACTH وبالتالي في داء كوشينغ النخامي يتم كبح إفراز هرمون ACTH بواسطة الديكساميثازون بجرعة عالية ويتم تحفيز ACTH بواسطة الهرمون المُطلِق للموجهات القشرية (CRH). في اختبار التثبيط بالديكساميثازون بجرعة عالية high-dose dexamethasone suppression test (HDDST) يتم قياس مستوى الكورتيزول في المصل قبل وبعد إعطاء 2 ملغ من الديكساميثازون 4 مرات يوميًا لمدة 48 ساعة.

تم إدراج تقنيات تحديد موقع الأورام التي تفرز ACTH أو الكورتيزول في **الشكل 18.22**. يكتشف التصوير بالرنين المغناطيسي حوالي 60% من الأورام الغدية النخامية الصغيرة التي تفرز ACTH، إن أخذ الاعتيان ثنائي الجانب من الجيب الصخري السفلي bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) عند توافره مع قياس ACTH هو أفضل وسيلة لتأكيد مرض كوشينغ ما لم يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي وجود ورم أكبر من 6 ملم وعندها قد لا يكون إجراء (BIPSS) ضرورياً. يكتشف التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي معظم الأورام الكظرية؛ وتكون سرطانات الكظر كبيرة عادة (> 5 سم) وتحتوي على سمات أخرى للخباثة.

التدبير

يؤدي عدم علاج متلازمة كوشينغ الشديدة إلى وفاة 50% من المرضى خلال خمس سنوات، حيث يُعالج معظم المرضى جراحيّاً ولكن يمكن إعطاء العلاج الدوائي في الحالات الشديدة لبضعة أسابيع قبل العملية لتحسين الحالة السريرية، وهناك العديد من الأدوية المتاحة التي تثبط تخليق القشرانيات السكّرية كالميتيرابون metyrapone والكيتوكونازول ketoconazole، ويجب ضبط جرعة هذه العوامل بناءً على مستويات الكورتيزول في المصل أو مستويات الكورتيزول الحر في البول خلال 24 ساعة.

داء كوشينغ *Cushing's disease*

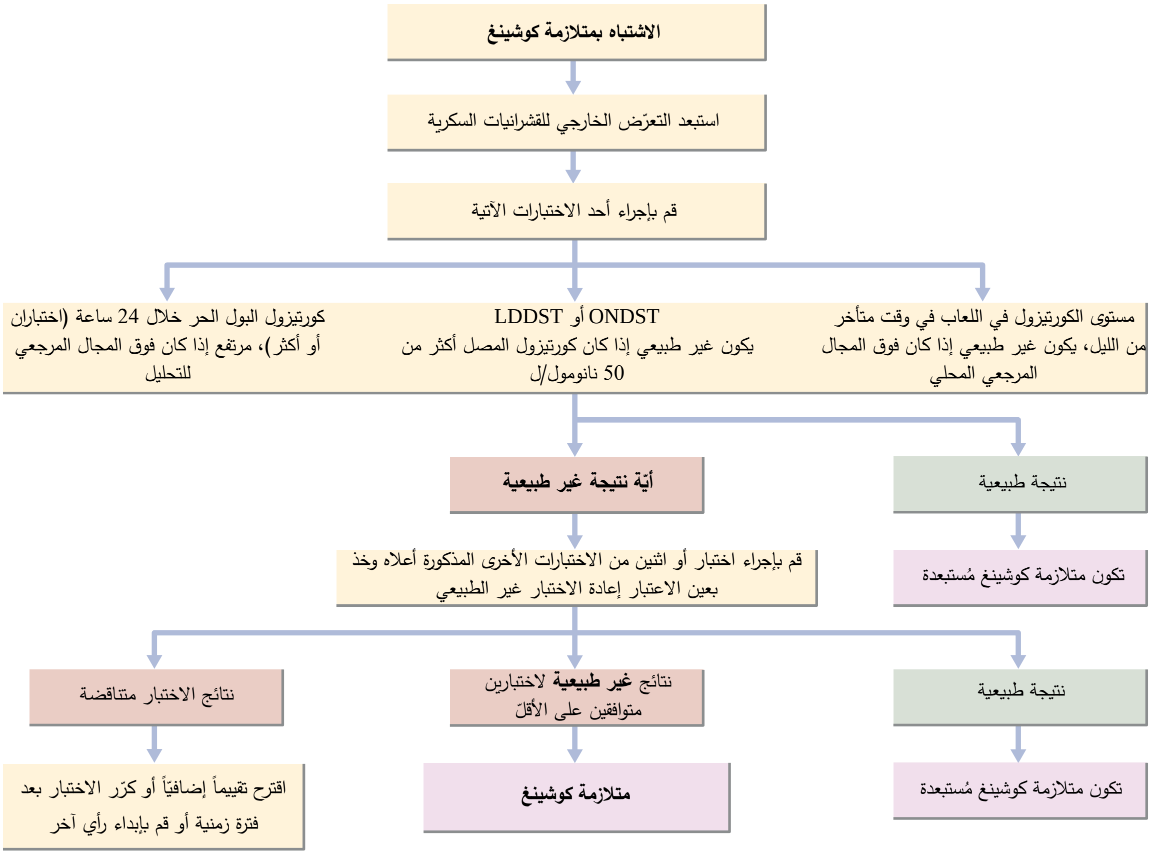
إنّ المُعالجة المُختارة والتي تؤدي إلى الشفاء الفوري لحوالي 70% من المرضى هي الجراحة بطريق الوتدي Trans-sphenoidal surgery التي يقوم بها جراح خبير باستئصال انتقائي للغُدّوم adenoma، يعاني حوالي 20% من المرضى من النكس في وقت لاحق ممّا يؤكد على ضرورة المراقبة مدى الحياة. يؤدي استئصال الكظر ثنائي الجانب بالتنظير الذي يقوم به جراح خبير إلى شفاء فعّال لمتلازمة كوشينغ المعتمدة على هرمون ACTH، ولكن في حالة متلازمة كوشينغ المعتمدة على الغدة النخامية يمكن أن يؤدي ذلك إلى متلازمة نيلسون Nelson's syndrome، ويؤدي فقد التلقيم الراجع السلبي للكورتيزول الداخلي المنشأ في متلازمة نيلسون إلى نمو الورم النخامي مما يقود لنشوء ورم نخامي كبير غازٍ invasive pituitary macroadenoma (يسبّب تأثيرات كتلية موضعية) ومستويات عالية جداً من هرمون ACTH (التي تسبب التصبغ pigmentation) في كثير من الأحيان، يتمّ

تقليل خطر متلازمة نيلسون عن طريق تشعيع الغدة النخامية في بعض الحالات وليس جميعها.

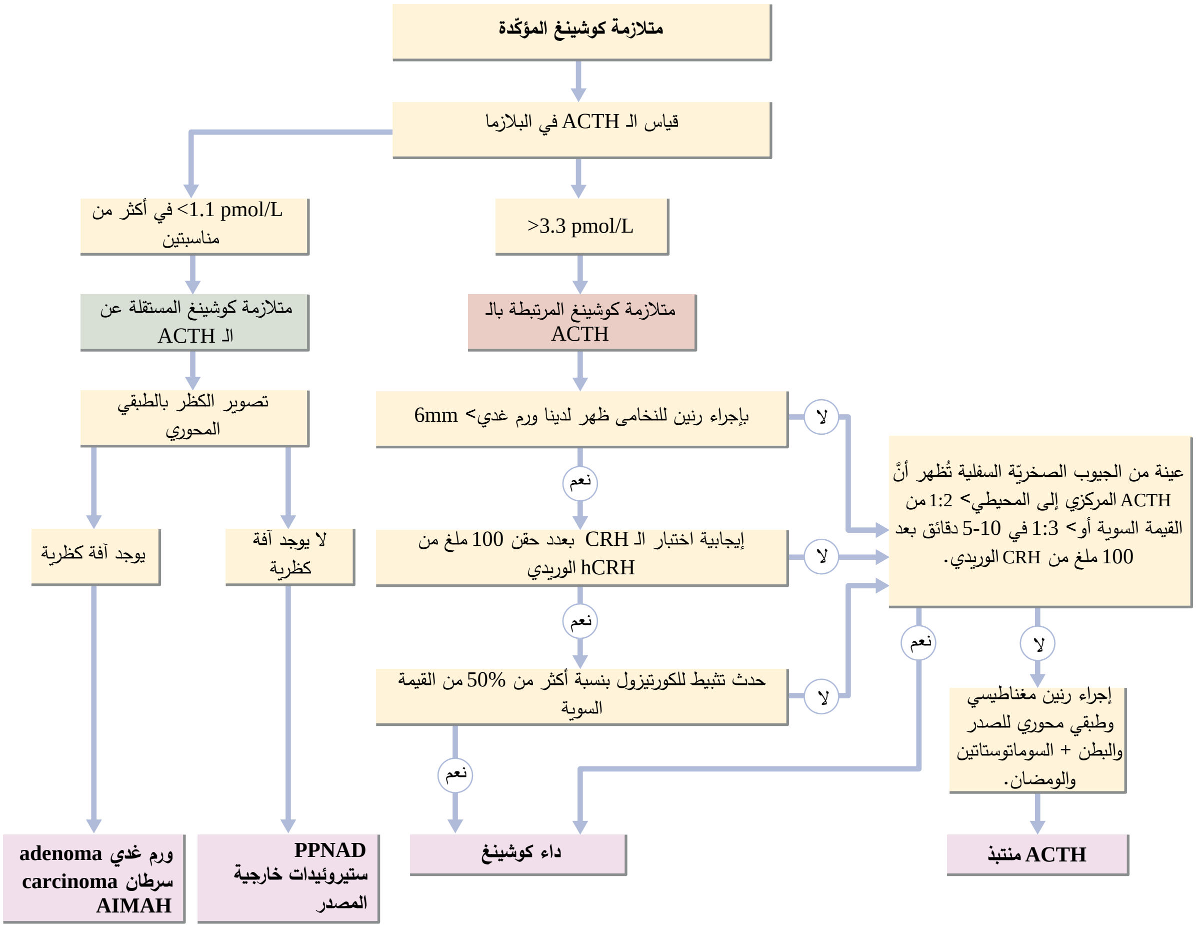
إنّ مُضاهئ السوماتوستاتين باسيريوتيد pasireotide مُرخّص أيضاً لعلاج داء كوشينغ ويعمل على تثبيط إفراز هرمون ACTH من الورم، وقد يسبّب صغر حجم الورم ولكن من المرجح أن تعود مستويات الكورتيزول إلى مستويات ما قبل العلاج بعد التوقف عن العلاج، ويجب إعطاء باسيريوتيد مرتين يومياً عن طريق الحقن تحت الجلد وهو مكلف نسبياً، وهو بديل للأدوية التي تثبط تخليق القشرانيات السكرية لدى المرضى الذين لا يناسبهم العلاج الجراحي.

أورام الكظر *Adrenal tumours*

إنّ جراحة الكظر بالتنظير هي العلاج المُختار لغدوم الكظر، وتوفر الجراحة الفرصة الوحيدة للشفاء من سرطانة قشر الكظر adrenocortical carcinomas ولكن بشكلٍ عام يكون الإنذار سيّئ مع معدلات عالية من النكس حتى لدى المرضى الذين يعانون من تظاهرات موضعية للمرض، يقلّل العلاج الشعاعي للورم من خطر النكس الموضعي، ويتضمّن العلاج الجهازي الدواء المُحصِر للكظر الميتوتان mitotane والعلاج الكيميائي ولكن الاستجابات ضعيفة غالباً.


الاشتباه بمتلازمة كوشينغ
استبعد التعرّض الخارجي للقشرانيات السكرية
قم بإجراء أحد الاختبارات الآتية
مستوى الكورتيزول في اللعاب في وقت متأخر من الليل، يكون غير طبيعي إذا كان فوق المجال المرجعي المحلي
ONDST أو LDDST يكون غير طبيعي إذا كان كورتيزول المصل أكثر من 50 نانومول/ل
كورتيزول البول الحر خلال 24 ساعة (اختباران أو أكثر)، مرتفع إذا كان فوق المجال المرجعي للتحليل
نتيجة طبيعية
أيّة نتيجة غير طبيعية
تكون متلازمة كوشينغ مُستبعدة
قم بإجراء اختبار أو اثنين من الاختبارات الأخرى المذكورة أعلاه وخذ بعين الاعتبار إعادة الاختبار غير الطبيعي
نتيجة طبيعية
نتائج غير طبيعية لاختبارين متوافقين على الأقلّ
نتائج الاختبار متناقضة
تكون متلازمة كوشينغ مُستبعدة
متلازمة كوشينغ
اقترح تقييماً إضافياً أو كرّر الاختبار بعد فترة زمنية أو قم بإبداء رأي آخر

الشكل 18.21 تسلسل الاستقصاءات عند الاشتباه بمتلازمة كوشينغ العفوية. إنّ كورتيزول المصل 50 نانومول/ل يكافئ 1.8 ميكروغرام/ دل، (*LDDST* = اختبار التثبيط بالديكساميثازون بجرعة منخفضة *low-dose dexamethasone suppression test*؛ *ONDST* = اختبار التثبيط بالديكساميثازون ليلاً *overnight dexamethasone suppression test*؛ *UFC* = كورتيزول البول الحر *urinary free cortisol*).


متلازمة كوشينغ المؤكّدة
قياس الـ ACTH في البلازما
<1.1 pmol/L في أكثر من مناسبتين
>3.3 pmol/L
متلازمة كوشينغ المستقلة عن الـ ACTH
متلازمة كوشينغ المرتبطة بالـ ACTH
تصوير الكظر بالطبقي المحوري
بإجراء رنين للنخامى ظهر لدينا ورم غدي >6mm
لا
نعم
عينة من الجيوب الصخريّة السفلية تُظهر أنّ ACTH المركزي إلى المحيطي> 1:2 من القيمة السوية أو> 1:3 في 5-10 دقائق بعد 100 ملغ من CRH الوريدي.
يوجد آفة كظرية
لا يوجد آفة كظرية
إيجابية اختبار الـ CRH بعد حقن 100 ملغ من hCRH الوريدي
لا
نعم
نعم
لا
حدث تثبيط للكورتيزول بنسبة أكثر من 50% من القيمة السوية
لا
إجراء رنين مغناطيسي وطبقي محوري للصدر والبطن + السوماتوستاتين والومضان.
نعم
ورم غدي adenoma
سرطان carcinoma
AIMAH
PPNAD
ستيروئيدات خارجية المصدر
داء كوشينغ
ACTH منتبذ

الشكل 18.22 تحديد سبب متلازمة كوشينغ المؤكد. للتحويل من *pmol/L* إلى *ng/L* اضرب بـ *4.541*. ACTH= الهرمون المنبه لقشر الكظر، AIMAH= تضخم الغدة الكظرية المستقل عن الهرمون المنبه لقشر الكظر (مستقل عن ACTH)، BIPSS= أخذ عينات من الجيوب الصخرية السفلية الثنائية، hCRH= هرمون إفراز قشر الكظر البشري، HDDST= جرعة عالية من اختبار التثبيط بالديكساميازون الأولي، PPNAD= الداء الكظري العُقيدي البدئي.

متلازمة إفراز الـ ACTH المُنتبذ *Ectopic ACTH syndrome*

يجب علاج الأورام الموضعية والقصبية السرطاوية عبر استئصالها جراحياً، أما مرضى الأورام غير القابلة للشفاء فإنه يجب التقليل من شدة متلازمة كوشينغ باستخدام علاجات طبية دوائية (انظر أعلاه) أو عبر استئصال الغدة الكظرية ثنائي الجانب في حال أمكن ذلك.

العلاج بالستيروئيدات القشرية Therapeutic use of glucocorticoids

أدت الخصائص المضادة للالتهاب التي تقوم بها الستيروئيدات إلى استخدامها على نطاق واسع ومجموعات مختلفة من الحالات السريرية بغض النظر عن مخاطرها الكبيرة. تمّ إدراج الجرعات العلاجية شائعة الاستخدام من الستيروئيدات السكرية في **الإطار 18.39**. يمكن أن تُمتص المركبات الموضعية منها (عبر الجلد أو المستقيم أو بالشكل الإنشاقي) وتنتقل إلى الدم والدوران الجهازي "بالرغم من ندرة هذا الأمر" إلا أنه كافٍ ليحدث مظاهر سريرية خاصة بمتلازمة كوشينغ، ويمكن أن يؤدي هذا إلى تثبيط كبير لـ ACTH الداخلي وإفراز الكورتيزول. يمكن أن تحدث متلازمة كوشينغ الشديدة في حال كان المريض يتناول أدوية أخرى مع الستيروئيدات الإنشاقية ومثبطات الإنزيم الكبدي CYP450

3A4 القوية مثل دواء الريتونافير ritonavir المضاد للفيروسات القهقرية.

18.39 الجرعات التقريبية المتكافئة من الستيروئيدات السكرية

- هيدروكورتيزون 20 ملغ.
- أسيتات الكورتيزون 25 ملغ
- بريدنيزلون 5 ملغ.
- ديكساميتازون 0.5 ملغ.

التأثيرات الضارة (غير المرغوبة) للستيروئيدات السكرية *Adverse effects of glucocorticoids*

تم توضيح السمات السريرية للجرعات الزائدة من الستيروئيدات في الشكل 18.20. ترتبط التأثيرات الضارة التي قد تحصل بالجرعة ومدة العلاج والأمراض الموجودة مُسبقاً مثل السكري وهشاشة العظام. تعد هشاشة العظام مشكلة هامّة جداً وبشكلٍ خاص وذلك لأن خطر حدوث الكسر سيكون أكبر عند المرضى المعالجين بالستيروئيدات مقارنةً بهشاشة العظام الحاصلة بعد انقطاع الطمث (سن الضهي) بسبب اختلاف كثافة بعض المعادن في العظم. لذلك في حال وصف الستيروئيدات الجهازية لمدة أكثر من ثلاثة أشهر فإنها يجب أن تُرفق بعلاج مُعيض ووقائي للعظام. ويمكن أن تؤدي التغيرات السريعة في مستويات الستيروئيدات أيضاً إلى تقلبات واضطرابات مزاجية ملحوظة بما في ذلك الاكتئاب والهوس والأرق.

يزيد استخدام الستيروئيدات من تعداد الكريات البيضاء في الدم (غالباً زيادة على حساب العدلات) والتي يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار عند تقييم المرضى الذين يعانون من خمج أو إنتان مُحتمل. قد تقنع التأثيرات المضادة للالتهاب للقشرانيات السكرية علامات المرض، على سبيل المثال، قد تقنع انثقاب الأمعاء، وقد يبدي المرضى استجابة حموية للالتهاب، وثمّة جدلٌ حول كونِ القشرانيات السكرية تزيد خطر القرحة الهضمية عند استخدامها لوحدها، وهي تعمل بشكل تآزري مع مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومن ضمنها الأسبرين، التي تزيد التأثيرات الهضمية الشديدة الخطيرة، وقد يعاد تفعيل مرض السل الكامن وعندها يكون المرضى الذين يتناولون القشرانيات السكرية اكثر خطورة للإصابة بعدوى فيروس الحماق الـ VZV لذا يجب تجنب الاحتكاك مع المصابين بجدري الدجاج او الحماق النطاقي ان لم يكونوا ممنعين.

تدبير سحب الستيروئيدات القشرية

في جميع المعالجات بالستيروئيدات القشرية، قد يحدث تثبيط للمحور الوطائي النخامي الكظري (HPA) حتى لو تم استنشاقها أو تطبيقها موضعياً. عملياً ومن الممكن أن تحدث لدينا نوبة قصور في الغدة الكظرية عند سحب العلاج، في حال تم تناول الستيروئيدات القشرية فموياً أو جهازياً لأكثر من ثلاثة أسابيع، أو تم وصفها بشكل متكرر خلال العام السابق، وكانت الجرعة المعطاة أكثر من 7.5ملغ بريدنيزولون يومياً. في هذه الحالات يجب أن يتم سحبها ببطء بمعدل تمليه مدة العلاج، عند عدم الحاجة لاستخدام الدواء كعلاج للحالة المستبطنة.

قد يستغرق شفاء المحور الوطائي النخامي الكظري(HPA)عدة أشهر إذا طالت فترة العلاج بالستيروئيدات القشرية، ويجب نصح جميع المرضى بتجنب السحب المفاجيء للدواء، حيث ينبغي أن تُعطى لهم بطاقة تخص تناولهم للستيروئيدات أو أن يرتدوا سواراً يذكر بالأمر الإطار 18.40.

تجب مساعدة المحورالوطائي النخامي الكظري (HPA)في التعافي في حال عدم وجود ستيروئيدات قشرية خارجية المنشأ أثناء الدفقة الليلية لإفراز ال ACTH وذلك عبر إعطاء الستيروئيد القشري صباحاً، أما إعطاء ACTH فهو بلا نفع، لأن النخامة تبقى بحالة تثبيط. بالنسبة للمرضى الذين تلقوا العلاج لفترة أكثر من أسابيع وخاصة ان كانت الفترة تتراوح من أشهر إلى سنوات، عندها يكون من المستحسن التأكد من سلامة المحور الوطائي النخامي الكظري أثناء سحب القشرانيات السكرية، كما يجب أن يكون السحب بطيئاً جداً، وعادة ما يتم ذلك عن طريق خفض الجرعة لبريدنيزيلون 1ملغ شهرياً أو أبطأ، ويتم تقليله إلى جرعة واحدة من الستيروئيدات القشرية، (على سبيل المثال 0.5 ملغ ديكساميتازون أو 5 ملغ بريدنيزولون).

عندها يمكن قياس هرمون الكورتيوزون قبل الجرعة التالية في الساعة 9 صباحا. إذا كان > 100 نانومول / لتر(3.6 ميكروغرام/ دل) يجب أن يستمر التخفيض بجرعة 3 ملغ

يومياً مع تكرار معايرة كورتيزول المصل الساعة 9. عندما يبلغ كورتيزول المصل عند الساعة التاسعة صباحاً قيمة تزيد عن 100 نانومول /ل، ينبغي عندئذ إجراء اختبار تحريض الACTH (انظر **الإطار 18.43**) من أجل التحري عن إمكانية السحب الكامل للقشرانيات السكرية . حتى عندما يتم سحب الستيروئيدات بنجاح، فإنه يُنصح بالمعالجة قصيرة الأمد أثناء المرض المتقطع المُعتبر الذي يحصل في الأشهر التالية، لان المحور الوطائي النخامي الكظري قد لا يستجيب كلياً للشدّات الكبيرة.

قصور الغدة الكظرية

ينتج قصور الغدة الكظرية عن عدم كفاية إفراز الكورتيزول و/أو الألدوستيرون. ومن المحتمل أن يَكون قاتلاً ومتغيراً بشكل ملحوظ في تظاهره. لذلك يلزم وجود مؤشر اشتباه مرتفع في المرضى الذين يعانون من التعب غير المبرر أو نقص صوديوم الدم أو انخفاض ضغط الدم.

يتم عرض الأسباب في **الإطار 18.41**. إن السبب الأكثر شيوعاً هو نقص إفراز الهرمون الموجه للكظر (قصور قشر كظر الثانوي)، وعادة قد يكون بسبب الانسحاب غير المناسب للعلاج بالستيروئيدات القشرية المزمن أو ورم الغدة النخامية. ويُعدّ فرط تصنع الغدة الكظرية الخلقي ومرض أديسون (قصور قشر الكظر الأولي) من الأسباب النادرة.

التقييم السريري:

لقد تم عرض المظاهر السريرية لقصور الكظر في **الإطار 18.42**. إن داء أديسون يمكن أن يتظاهر أولاً بنقص بالقشرانيات السكرية أو القشرانيات المعدنية، ولكن مؤخراً قد يفشل المرضى في إنتاج هذين الصنفين من القشرانيات الستيروئيدية.

قد يتظاهر المرضى بمظاهر مزمنة و / أو بصدمة دورانية حادة على أرضية مزمنة. وإن الأعراض الأولية غالباً ما تشخص خطأً كمتلازمة تعب حادة أو اكتئاب. في قصور الكظر البدئي ،يعد فقدان الوزن تظاهراً موحداً، كما يجب أن يوخذ قصور قشر الكظر بعين الاعتبار عند المرضى المصابين بنقص الصوديوم. حتى في غياب المتلازمة.

تتضمن مظاهر قصور الكظر الحاد صدمة دورانية وانخفاض ضغط دم شديد ونقص صوديوم وارتفاع بوتاسيوم وفي بعض الحالات نقص سكر وارتفاع بالكالسيوم وتشنجات عضلية وغثيان وإقياء وإسهال وحمى مجهولة السبب. وغالباً ما تكون النوبة ناتجة عن مرض أو جراحة أو إنتان. يحدث البهاق Vitiligo في 10–20٪ من المرضى المصابين بداء أديسون المناعيّ الذاتي autoimmune Addison's disease Addison's disease.

18.40 نصيحة للمرضى الذين يتناولون ستيروئيدات قشرية نظرية الاستبدال

الإجهاد المتداخل

- الحمى: جرعة مضاعفة من الهيدروكورتيزون

الجراحة

- عملية بسيطة : هيدروكورتيزون 100 ماغ بالعضل مع الأدوية السابقة
- عملية كبرى: هيدروكورتيزون 100 ملغ 4 مرات يومياً لمدة 24 ساعة، ثم 50 ملغ بالعضل 4 مرات باليوم حتى يُصبح المريض جاهزاً لتناول الاقراص

الإقياء

- يجب أن يحصل المرضى على هيدروكورتيزون حقناً إذا لم يتمكنوا من تناوله فموياً

بطاقة الستيروئيدات

- يجب على المريض حملها في جميع الأوقات ويجب أن تعطي معلومات حول التشخيص والجرعة والستيروئيد

بطاقة الستيروئيد

- يجب على المريض حملها في جميع الأوقات. يجب أن تعطي معلومات فيما يتعلق بالتشخيص والستيرويد والجرعة والطبيب

سوار وحزمة الطوارئ

- يجب تشجيع المرضى على شراء سوار منقوش عليه التشخيص والعلاج الحالي ورقم مرجعي لقاعدة البيانات المركزية
- يجب إعطاء المرضى علبة هيدروكورتيزون للطوارئ و تدريبهم على الأخذ الذاتي للهيدروكورتيزون 100 مجم في العضل، ويجب نصحهم بأخذ العبوة في أيام العطلات / الرحلات إلى الخارج

18.41 أسباب القصور القشري الكظري

(ACTH ↓) الثانوية

سحب التأثير التثبيطي للستيروئيدات القشرية

مرض تحت المهاد أو الغدة النخامية

(ACTH ↑) البدئي

داء أديسون

أسباب شائعة	أسباب نادرة
• المناعة الذاتية: فرادي متعدد الغدد المتلازمات	• لمفوما
• التدرن	• نزيف داخل الغدة الكظرية
• فيروس نقص المناعة البشرية / الإيدز	• (*Waterhouse – Friderichsen* وهي متلازمة تتلو إنتان الدم بالمكورات السحائية)
• السرطان الانتقالي	• الداء النشواني
• استئصال الغدة الكظرية ثنائي الجانب	• داء الأصبغة الدموية *Haemochromatosis*

عيوب إنزيم التخليق الحيوي للكورتيكوستيرويد

- تضخم الغدة الكظرية الخلقي
- الأدوية: ميتيرابون ، كيتوكونازول ، إيتوميديت

ACTH = الهرمون المنبه للقشر الكظري.

الاستقصاءات *Investigations*

لا ينبغي تأخير العلاج لانتظار النتائج في المرضى المعرَّضين لحدوث النوبة الكظريّة الحادّة acute adrenal crisis. هنا، يجب تخزين عينة دمٍ عشوائيّة للقياس اللاحق لهرمون الكورتيزول الدّمويّ، وإذا أمكن، ACTH المصليّ؛ إذا سمحت الحالة السَّريريّة للمريض، فقد يكون من المناسب قضاء 30 دقيقة في إجراء اختبار تحفيزٍ قصيرٍ لـ ACTH (الإطار 18.43) قبل إعطاء الهيدروكورتيزون hydrocortisone، ولكن يجب تجنُّب التّأخير إذا كان هناك خطر دورانيّ. يجب إجراء الاستقصاءات قبل إعطاء العلاج للمرضى الذين تظهر عليهم سماتٌ توحي بقصور الغدة الكظريّة المزمن chronic adrenal insufficiency.

18.43 كيف ومتى يتم إجراء اختبار تحفيز ACTH

الاستخدام

- تشخيص قصور الغدة الكظريّة الأوليّ أو الثانويّ
- تقييم محور *HPA* في المرضى الذين يتناولون العلاج الكابت بالقِشرانيّات السُّكريّة
- يتعلق بضمور الغدة الكظريّة المعتمد على *ACTH* في قصور الغدة الكظريّة الثانويّ، لذلك قد لا يكتشف نقص *ACTH* الحاد (على سبيل المثال في سكتة الغدة النخامية)

الجرعة

- 250 ميكروغرام من *ACTH1-24 (Synacthen)* عن طريق الحقن العضلي في أي وقت من اليوم

عينات الدم

- 0 و 30 دقيقة للكورتيزول المصليّ
- 0 دقيقة أيضًا لـ *ACTH* (على الجليد) إذا كان داء أديسون *Addison's disease* موضع الشك (مريض غير معروف بإصابته بمرض الغدة النخامية أو أنَّه يتناول قشرانيات سكريّة خارجيّة)

النتائج

- الحالات العادية: كورتيزول المَصل > 500 نانومول / لتر (حوالي 18 ميكروغرام / دل)* إما عند خط الأساس أو عند الدقيقة 30
- إنَّ التغير التدريجي في الكورتيزول ليس معيارًا

* يعتمد تركيز الكورتيزول الدقيق على اختبار الكورتيزول المستخدم.

(*ACTH* = الهرمون الموجِّه لقشر الكظر ؛ *HPA* = الوطاء – الغدة النخامية – الغدة الكظريّة)

تقييم القِشرانيّات السُّكريّة *Assessment of glucocorticoids*

عادة ما يكون الكورتيزول المَصليّ العشوائيّ Random plasma cortisol منخفضًا في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظريّة adrenal insufficiency ، ولكنَّه قد يكون ضمن النطاق المرجعيّ، إلا أنَّه منخفض بشكل غير مناسب، في المرضى المصابين بأمراض خطيرة. لذلك لا يمكن استخدام القياس العشوائي للمستويات الطبيعيّة من الكورتيزول المَصليّ plasma cortisol لتأكيد التَّشخيص أو دَحضهِ، إلّا إذا كانت القيمة أعلى من 500 نانومول / لتر (> 18 ميكروغرام / ديسلتر) ، مما يستبعد بشكل فعَّال قصور الغدة الكظريّة adrenal insufficiency.

18.42 السمات السَّريريّة والكيميائية الحيوية لقصور الغدة الكظريّة

	قصور قشرانيات سكريّة	قصور القِشرانيّات المَعدَنيّة	ACTH الزائد	قصور الاندروجين الكظريّ
سحب القِشرانيّات السُّكريّة الخارجي	+	−	−	+
قصور الغدة النخامية	+	−	−	+
داء أديسون	+	+	+	+
فرط تصنُّع الغدة الكظريّة الخلقي (عوز 21 هيدروكسيلاز)	+	+	+	−
السمات السَّريريّة	فقدان الوزن، فقدان الشهية، الضيق، الضعف، الغثيان، الإقياء، الإسهال أو الإمساك، هبوط الضغط الانتصابيّ، صدمة نقص السكر الدمويّ، نقص صوديوم الدم (تخفيفيّ) فرط كالسيوم الدم	انخفاض ضغط الدم ، صدمة، نقص صوديوم الدم (استنفادي)، فرط بوتاسيوم الدم	تصبغ: المناطق المعرضة للشمس مناطق الضغط (مثل المرفقين والركبتين) التجاعيد الراحيّة والمفاصل الأغشية المخاطية الملتحمة الندوب الحديثة	قلة شعر الجسم وفقدان الرغبة الجنسيّة ، خاصة عند الإناث

(ACTH = adrenocorticotrophic hormone)

الأكثر فائدة هو اختبار تحفيز ACTH القصير (ويسمى أيضًا tetracosactrin أو اختبار Synacthen القصير) الموصوف في **الإطار 18.43**. تفشل مستويات الكورتيزول في الزيادة استجابةً لـ ACTH الخارجي في المرضى الذين يعانون من قصور الغدة الكظريّة الأوليّ أو الثانويّ. يمكن تمييزها عن طريق قياس ACTH (منخفض في عوز ACTH ومرتفع في داء أديسون Addison’s disease).

تقييم القِشرانيّات المعدَنيّة *Assessment of mineralocorticoids*

لا يمكن تقييم إفراز القِشرانيّات المَعدَنيّة في المرضى المشتبه في إصابتهم بداء أديسون Addison’s disease بشكل كافٍ عن طريق قياسات الكهارل حيث يحدث نقص صوديوم الدمhyponatraemia في كل من نقص الألدوستيرون aldosterone والكورتيزول cortisol (انظر **الإطار 18.42**).

يعتبر فرط بوتاسيوم الدم Hyperkalaemia شائعاً، ولكنَّ هذا ليس قاعدةً، في عوز الألدوستيرون aldosterone deficiency. يجب قياس الرينين renin والألدوستيرونaldosterone المّصليّ في وضعية الاستلقاء. في عوز القِشرانيّات المَعدَنيّة، يكون نشاط الرينين المّصليّ مرتفعًا، حيث يكون الألدوستيرون المّصليّ إما منخفضًا أو في الجزء السفلي من النطاق المرجعيّ.

تقييم الاندروجين الكظريّ *Assessment of adrenal androgens*

ليسِ ضروريًا عند الرِّجال لأنَّ هرمون التستوستيرون testosterone المُفرز من الخصيتين هو الأندروجين الرئيسيّ. في النساء، يمكن قياس كبريتات ديهيدرو إيبي أندروستيرون dehydroepiandrosterone sulphate (DHEAS) والأندروستينيون androstenedione في عينة دمٍ عشوائيّة، على الرَّغمِ أنَّ المستويات تكون أعلى في الصباح.

اختبارات أخرى لتحديد السبب *Other tests to establish the cause*

يجب فحص المرضى الذين يعانون من قصور قشر الكظر الثانويّ غير المفسّر unexplained secondary adrenocortical insufficiency. في المرضى الذين يعانون من ارتفاع ACTH ، يلزم إجراء مزيد من الاختبارات لتحديد سبب داء أديسون Addison’s disease. غالبًا ما تكون الأضداد الذاتيّة الكظريّة إيجابيّة في قصور الغدة الكظريّة المناعيّ الذاتيّ. إذا كانت اختبارات الأضداد سلبيّة، يُستطبُّ تصوير الغدد الكظريّة باستخدام التصوير المقطعيّ المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسيّ. يتسبب السِّل في تكلُّس الغدة الكظريّة، والذي يظهر في الأشعة السِّينية العادية أو الفحص بالموجات فوق الصوتيّة. يجب إجراء اختبار فيروس نقص المناعة البشرية (HIV) في حالة وجود عوامل خطر للعدوى. إنَّ النقائل الكظريّة سببٌ نادر لقصور الغدة الكظريّة. يجب فحص المرضى الذين لديهم دليلٌ على قُصور الغدة الكظريّة المناعيّ الذاتيّ autoimmune adrenal failure. بحثًا عن أمراض المناعة الذاتيّة الأخرى الخاصة بالأعضاء organ-specific autoimmune diseases ، مثل اعتلال الغدة الدَّرقيّة thyroid disease وفقر الدم الخبيث pernicious anaemia والدّاء السُّكريّ diabetes من النَّمط الأول.

التدبير *Management*

إنَّ المرضى الذين يعانون من قصور قشر الكظر يحتاجون دائمًا إلى علاج تعويضي بالقِشرَانيّات السُّكريّة بشكل اعتياديّ، ولكن ليس دائمًا، للعلاج بالقِشرَانيّات المَعدَنيّة mineralocorticoid therapy. هناك بعض الأدلّة على أنَّ استبدال الاندروجين قد يكون مفيدًا أيضًا عند النساء. تعتمد العلاجات الأخرى على السَّبب الأساسيّ. تمَّ وصف التدبير الاسعافيّ لنوبة الغدة الكظريّة في **الإطار 18.44**.

عويض القِشرَانيّات السُكريّة *Glucocorticoid replacement*:

يتكون العلاج بمعيضات الغدة الكظريّة من هيدروكورتيزون hydrocortisone فمويّ (الكورتيزول) 15–20 ملغ يومياً بجرعات مقسَّمة، عادة 10 ملغ عند الاستيقاظ و 5 ملغ في حوالي الساعة 15:00. هذه جرعات التعويض الفيزيولوجيّة التي لا ينبغي أن تسبب آثارًا جانبية كـ كوشينغ. قد يلزم تعديل الجرعة للمريض بشكلٍ فرديّ ولكنَّ هذا أمر شخصيّ. عادة ما تشير الزيادة الكبيرة في الوزن إلى التعويض المفرط، في حين أنَّ الخمول المستمر أو فرط التصبّغ قد يكون بسبب جرعة غير كافية أو نقصٍ في الامتصاص. عادة لا يكون قياس مستويات الكورتيزول الدمويّ مفيدًا. يتم تقديم المشورة للمرضى الذين يعتمدون على معيضات القِشرَانيّات السُّكريّة في **الإطار 18.40**.

18.44 التدبير العلاجي لأزمة الغدة الكظرية

تصحيح النضوب الحجمي

- محلول ملحي حسب الحاجة لإعادة ضغط الدم والنبض لقيمها الطبيعية.
- في حالات نقص صوديوم الدم الحاد (أقل من 125 ملي مول / لتر) تجنب الزيادات التعويضية في صوديوم البلازما التي تكون > 10 ملي مول/ لتر/ يوم لمنع إزالة الميالين الجسريّ (الصفحة 358)
- لا يلزم تناول فلودروكورتيزون خلال المرحلة الحادة من العلاج.

تعويض القشرانيات السكرية

- هيدروكورتيزون سوكسينات 100 ملغ مباشرة متبوعة بـ 100 ملغ 4 مرات يومياً لأول 12–24 ساعة.
- الاستمرار في استخدام الهيدروكورتيزون بالحقن (50–100 ملغ في العضل 4 مرات يوميًا) حتى يصبح المريض جيداً بما يمكّنه من تناول العلاج فموياً.

تصحيح الاضطرابات الاستقلابيّةِ الأخرى

- نقص سكر الدم الحاد : *10 IV* ٪ غلوكوز
- فرط بوتاسيوم الدم: يجب أن يستجيب لتعويض الحجم ولكنَّه يتطلب أحياناً علاجاً نوعياً (انظر **الإطار 18.17**)

تحديد السبب الكامن ومعالجته

- ضع في اعتبارك المؤهبات الحادة، مثل العدوى
- النظر في أمراض الغدة الكظرية أو النخامية (انظر **الإطار 18.41**)

تعويض القِشرَانيّات المَعدَنيّة *Mineralocorticoid replacement*

يُعطى فلودروكورتيزون Fludrocortisone (9-α فلورو– هيدروكورتيزون hydrocortisone) بالجرعة المعتادة من 0.05–0.15 ملغ يوميًا، ويمكن تقييم مدى كفاية التعويض عن طريق قياس ضغط الدم وكَهارِل المَصل والرينين المَصليّ. يُستَطبُّ تقريبًا لكل مريضٍ يعاني من قصور أوليّ في الغدة الكظريّة ولكنَّه غير ضروري في حالة قصور الغدة الكظريّة الثانويّ secondary adrenal insufficiency .

18.45 القِشرَانيّات السُّكريّة في الشيخوخة

- **قصور قشر الكظر:** غالبًا ما يكون خبيثًا وقد يصاحبه التعب والنعاس والهذيان والسقوط وعدم الحركة وانخفاض ضغط الدم الانتصابي.
- **علاج القِشرَانيّات السُّكريّة:** خطير بشكل خاص عند كبار السن، الذين يعانون بالفعل من نقص المناعة نسبيًا والمعرضين لهشاشة العظام والسُّكري وارتفاع ضغط الدم ومضاعفات أخرى.
- **العلاج "الفيزيولوجيّ" بمعيضات القِشرَانيّات السُّكريّة:** زيادة خطر الإصابة بنوبة الغدة الكظريّة لأنَّ الالتزام قد يكون ضعيفًا وهناك معدَّل أكبر للإصابة بأمراض متداخلة. يُعدُّ تثقيف المريض ومقدمي الرِّعاية، مع التعزيز المنتظم للمبادئ الموضحة في الجدول 18.40 ، أمرًا بالغ الأهميّة.

تعويض الاندروجين *Androgen replacement*

بتعويض الأندروجين بـ DHEAS (50 ملغ / يوم) يُعطى أحيانًا للنساء المصابات بقصور الغدة الكظريّة الأوليّ اللائي لديهن أعراض انخفاض الرغبة الجنسيّة والتعب، ولكنَّ الأدلّة الدّاعمة لذلك ليست قوية وقد يترافق العلاج بآثار جانبيّة مثل مثل العُدّ acne والشَّعرانيّة hirsutism.

الكتلة الكظريّة العرضية Incidental adrenal mass

ليس من غير المألوف أن يتمَّ التعرُّف على كتلة في الغدة الكظريّة في التصوير المقطعيّ المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي للبطن الذي تمَّ إجراؤه لاستطباب آخر. تُعرف هذه الآفات باسم "الكتل العرضية" الكظريّة adrenal "incidentalomas". يزداد انتشارها مع تقدّم العمر وهي موجودة في ما يصل إلى 10٪ من البالغين الذين تبلغ أعمارهم 70 عامًا فما فوق. خمسة وثمانون في المائة من الكتل العرَضيّة الكظريّة هي أورام غديّة كظريّة غير وظيفيّة nonfunctioning adrenal adenomas. يشمل الباقي أورامًا وظيفيّة في قشر الكظر (مفرزة للكورتيزول أو الألدوستيرون أو الاندروجينات)، وورم القواتم phaeochromocytomas، والسرطانات الأوليّة والثانويّة primary and secondary Carcinomas ، والورم العابيّ hamartomas والاضطرابات النادرة الأخرى، بما في ذلك الارتشاحات الحبيبومية granulomatous infiltrations..

التقييم السَّريري والاستقصاءات *Clinical assessment and investigations*

هناك سؤالان أساسيّان يجب الإجابة عليهما: هل الآفة تفرز هرمونات، وهل هي حميدة أم خبيثة؟ عادة ما يكون المرضى الذين يعانون من الكتل الكظريّة العرَضيّة adrenal incidentaloma لاعرضيين. ومع ذلك، تؤخذ العلامات والأعراض السَّريريّة للقِشرَانيّات السُّكريّة الزائدة، والقِشرَانيّات المَعدَنيّة (انظر أدناه)، والكاتيكولامينات، والأندروجينات عند النساء بعين الاعتبار. يجب أن تشمل الاستقصاءات اختبار تثبيط الديكساميتازون ، الميتانفرين البوليّ أو الدَّمويّ، وقياس التستوستيرون الدمويّ، و DHEAS و الاندروستينون في النساء ذوات الاصابات الفيروسيّة. يجب فحص المرضى الذين يعانون من ارتفاع ضغط الدّم لمعرفة زيادة القشرانيات المعدنيّة، كما هو موضَّح أدناه، في الكتل الثنائية المتولفقة مع آفات قشر الكظر، يحب أيضاً قياس 17–OH progesterone ، إنَّ التصوير المقطعيّ المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسيّ لهما نفس القدر من الفعالية لتقييم خباثة كتلة كظرية، نستخدم المعلمات التالية:

- الحجم: كلما كبرت الآفة، زادت احتمالية الخباثة. حوالي 9% من سرطانات قشر الكظر يزيد قطرها عن 4 سم، لكنَّ النوعية ضعيفة لأنَّ مايقرب من 25% فقط من هذه الآفات تكون خبيثة.
- التجانس: من المرجَّح أن تكون الآفات المتجانسة الملساء حميدة. يزيد وجود النقائل في أماكن أخرى من خطر الاصابة بالأورام الخبيثة، ولكن مايصل إلى ثلثيّ الكتل العرَضيّة الكظرية في مرضى الأورام تكون حميدة.

- وجود الشحوم : عادةً ما تكون الأورام الغديّة غنية بالشحوم ، ينتج عن التقاط أقل من 10 وحدات هاونسفيلد (HU) بالتصوير المقطعي المحوسب بدون حقن، وفي تسرُب الإشارة على التصوير بالرنين المغناطيسي بالطور الكيميائي.
- التعزيز: تَظهر الآفات الحميدة تلاشيًا سريعًا للتباين، في حين تميل الآفات الخبيثة إلى الاحتفاظ بالتباين.

نادرًا ما تُستطب الدراسة النسيجية في عينة تمَّ الحصول عليها عن طريق الخزعة الموجهة بالتصوير المقطعي المحوسب، ولا تفيد في التمييز بين الورم الحميد الكظري وسرطان قشر الكظر. تكون الخزعة مفيدة أحيانًا في تأكيد نقائل الغدة الكظريّة من سرطانات أخرى، ولكن يجب تَجنُّبها في حالة الاشتباه في وجود ورم القواتم أو سرطان الغدة الكظريّة الأوليّ لتَجنُّب حدوث نوبة ارتفاع ضغط دمويّ أو انزراعات الخلايا الورميّة، على التوالي.

التدبير *Management*

في المرضى الذين يعانون من آفات حميدة شعاعيًا غير وظيفيّة بقطر أقلَّ من 4 سم، تكون الجراحة مطلوبة فقط إذا كان التصوير المتسلسل يشير إلى نمو الورم. يجب مراعاة الآفات الوظيفيّة والأورام التي يزيد قطرها عن 4 سم للجراحة، على الرَّغمِ أنَّ العديد من المراكز لن تعمل على أورام أكبر من 4 سم إذا كانت جميع الخصائص الأخرى تشير إلى آفة حميدة. لا يزال يتعين تحديد التدبير الأمثل للمرضى الذين يعانون من إفراز الكورتيزول منخفض الدرجة، كما يتضح من اختبار تثبيط الديكساميثازون dexamethasone suppression test.

فرط الألدوستيرونية الأوليّة Primary hyperaldosteronism

تختلف تقديرات انتشار فرط الألدوستيرونية الأوليّ وفقًا لاختبارات الفحص المستخدمة، ولكنَّها قد تحدث في ما يصل إلى 10٪ من الأشخاص المصابين بارتفاع ضغط الدَّم. إنَّ استِطبَابات اختبار القِشرَانيّات المَعدَنيّة الزائدة في مرضى ارتفاع ضغط الدَّم تشمل نقص بوتاسيوم الدم hypokalaemia (بما في ذلك نقص بوتاسيوم الدم الناجم عن مدرِّات البول الثيازيديّة)، وضعف التحكم في ضغط الدم بالعلاج التقليدي، والسوابق العائليّة لارتفاع ضغط الدم الباكر early-onset hypertension ، أو التظاهر في سنٍّ مبكرة. تظهر أسباب التنشيط المفرط لمستقبلات القِشرَانيّات المَعدَنيّة في الإطار 18.46. من المهم التفريق بين فرط الألدوستيرونيّة الأوليّة، الناجم عن اضطراب مستبطنٍ في الغدد الكظريّة يؤدي إلى زيادة الألدوستيرون، عن فرط الألدوستيرون الثانويّ، والذي عادة ما يكون نتيجة لزيادة نشاط الرِّينين استجابة لنقص التروية الكلويّة وانخفاض ضغط الدم hypotension. يعاني معظم الأفراد المصابين بفرط الألدوستيرونية الأوليّة من فرط تصنُّع الغدة الكظريّة ثنائي الجانب bilateral adrenal hyperplasia (فرط الألدوستيرونية مجهول السبب)، بينما يعاني أقليّة فقط من الورم الحميد المنتج للألدوستيرون (APA؛ متلازمة كون). فرط الألدوستيرونية القابل للتثبيط بالقشرانيّات السكَّريّة هو حالة سائدة جسمية نادرة حيث يُفرز الألدوستيرون "المنتبذ" من المنطقة الحزمية / الشبكيّة للغدة الكظريّة استجابةً لـ ACTH. نادرًا ما يتم تنشيط سبيل مستقبلات القِشرَانيّات المَعدَنيّة في النيفرون البعيد distal nephron، على الرَّغمِ من انخفاض تراكيز الألدوستيرون.

المظاهر السَّريريّة *Clinical features*

عادة ما يكون الأفراد المصابون بفرط الألدوستيرونية الأوليّ بدون أعراض ولكن قد يحدث لديهم مظاهر احتباس الصوديوم أو فقدان البوتاسيوم. قد يتسبَّب احتباس الصوديوم في حدوث الوذمة oedema ، بينما قد يتسبب نقص بوتاسيوم الدَّم في ضعف العضلات (أو حتى الشلل، خاصة في سكان جنوب شرق آسيا) ، والبوال polyuria (ثانوي للتلف الأنبوبي الكلوي، الذي ينتج عنه مرض السُّكريّ الكاذب الكلوي nephrogenic diabetes insipidus) وأحيانًا تكزُّز tetany (بسبب القلاء الاستقلابيّ المرافق وانخفاض الكالسيوم المتأين). يرتفع ضغط الدم ولكن من النادر حدوث ارتفاع ضغط الدَّم في المرحلة المتسارعة.

18.46 أسباب ارتفاع القشرانيات المعدنيّة

مع ارتفاع الرينين والألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الثانويّ):

- عدم كفاية التروية الكلوية (العلاج المدر للبول ، قصور القلب ، قصور الكبد، المتلازمة الكلوية ، تضيق الشريان الكلوي)
- ورم كلوي مفرز للرينين (نادر جدًا)

مع انخفاض الرينين وارتفاع الألدوستيرون (فرط الألدوستيرونية الأولي):

- الورم الحميد الكظري المفرز للألدوستيرون (متلازمة كون)
- فرط تصنُّع الغدة الكظرية ثنائي الجانب مجهول السبب
- فرط الألدوستيرونية القابل للتثبيط بالقشرانيات السكرية (نادر)

مع انخفاض الرينين وانخفاض الألدوستيرون (تنشيط غير معتمد على الألدوستيرون لمسار القشرانيات المعدنية)

- متلازمة *ACTH* المنتبذ
- إساءة استخدام العرقسوس (تثبيط 11 β-HSD2)
- متلازمة ليدل
- ورم كظريّ مفرز لـ*11* ديوكسي كورتيكوستيرون
- أشكال نادرة من فرط تصنُّع الغدة الكظريّة الخلقي ونقص β-11 *HSD2*

الاستقصاءات *Investigations*

الاستقصاءات الكيميائية الحيويّة *Biochemical*

قد تظهر اختبارات الدَّم الروتينيّة الكيميائية الحيويّة قلاء نقص بوتاسيوم الدم. عادة ما يكون الصوديوم في الطرف العلويّ من النطاق المرجعيّ في فرط الألدوستيرونيّة الأوليّ، ولكنَّه منخفض بشكل مميز في فرط الألدوستيرونيّة الثانويّة (لأنَّ حجم المَصل المنخفض يحفز إفراز الفازوبريسين vasopressin (الهرمون المضاد لإدرار البول ADH) ومستويات الأنجيوتنسين 2 المرتفعة تحفز العطش). القياسات الرئيسة هي الرينين والألدوستيرون المّصليّ (الإطار **18.46**)، وفي العديد من المراكز، يتم استخدام نسبة الألدوستيرون: الرينين (ARR) كاختبار فحص لفرط الألدوستيرونيّة الأوليّ في مرضى ارتفاع ضغط الدم. تتداخل جميع الأدوية الخافضة للضغط تقريبًا مع هذه النسبة (تثبط حاصرات بيتا بينما تحفز مدرات البول إفراز الرينين). وبالتالي، فإنَّ الأفراد الذين يعانون من ارتفاع ARR يحتاجون إلى مزيد من الاختبارات بعد إيقاف الأدوية الخافضة للضغط لمدة 4 أسابيع على الأقل. إذا لزم الأمر ، يمكن تعويض العوامل الخافضة للضغط التي لها تأثيرات قليلة على نظام الرينين – الأنجيوتنسين، مثل مضادات الكالسيوم وحاصرات ألفا. قد تكون هناك حاجة أيضًا إلى مكملات البوتاسيوم الفمويّة، لأنَّ نقص بوتاسيوم الدم نفسه يثبط نشاط الرينين. إذا كان الرينين المّصليّ منخفضًا عند إجراء الاختبار المتكرر وكانت تراكيز الألدوستيرون مرتفعة، فقد نحتاج إلى المزيد من الفحص تحت إشراف متخصّص مثل اختبارات تثبيط (تحميل الصوديوم) و / أو اختبارات تحفيز (إعطاء كابتوبريل أو فوروسيميد) للتمييز بين إفراز الألدوستيرون المعتمد على الأنجيوتنسين II في فرط التصنُّع مجهول السبب وبين إفراز الألدوستيرون المستقل النموذجي من APA.

التصوير والتوضُّع *Imaging and localisation*

إنَّ التصوير باستخدام التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي سيحدد معظم APAs (الشكل **18.23**) ولكن من المهم التَّعرف على مخاطر الإيجابيات الكاذبة (أورام الغدة الكظريّة غير الوظيفيّة شائعة) والسلبيات الكاذبة (قد لا يكون للتصوير دقة كافية لتحديد الأورام الغدية بقطرٍ أقلَّ من 0.5 سم). إذا كان التصوير غير حاسم وهناك نية للمضي قدمًا في الجراحة على أساس دليل كيميائي حيويّ قوي على APA ، عندها يلزم إجراء قثطرة في الوريد الكظري مع قياس الألدوستيرون (والكورتيزول لتأكيد موضع القثطرة). في بعض المراكز ، يتم إجراء ذلك حتى في حالة وجود "ورم غدي" أحادي الجانب، لتَجنُّب الاستئصال غير المقصود للورم الحميد العرضي غير الفعال مقابل سبب غير واضح شعاعياً لفرط الألدوستيرون.

التدبير *Management*

التدبير العلاجي للورم هو مضادات مستقبلات القِشرَانيّات المَعدَنيّة (سبيرونولاكتون وإبليرينون) وهي ذات قيمة في علاج كل من نقص بوتاسيوم الدم وارتفاع ضغط الدم في جميع أشكال القِشرَانيّات المَعدَنيّة الزائدة. يصاب ما يصل إلى 20٪ من الذكور بالتثدي عند تناول السبيرونولاكتون. أميلوريد (10–40 ملغ / يوم) ، الذي يحجب قناة الصوديوم الظهارية التي ينظمها الألدوستيرون هو البديل. في المرضى الذين يعانون

من APA ، عادة ما يتم إعطاء العلاج الطبي لبضعة أسابيع لاستعادة التوازن الطبيعي للكهارل في الجسم بالكامل قبل استئصال الغدة الكظريّة أحادي الجانب. تعالج الجراحة التنظيريّة الشذوذ الكيميائي الحيويّ، ولكن، اعتمادًا على مدة ما قبل الجراحة، يستمر ارتفاع ضغط الدم في ما يصل إلى 70٪ من الحالات، ربما بسبب الأضرار غير العكوسة في دوران الأوعية الدقيقة الجهازية.

ورم القواتم وورم المستقتمات
Phaeochromocytoma and paraganglioma

هي أورام الغدد الصماء العصبية النادرة التي قد تفرز الكاتيكولامينات (الأدرينالين / الإبينفرين ، النورادرينالين / النوربينفرين). ما يقرب من 80 ٪ من هذه الأورام تحدث في اللب الكظري (ورم القواتم)، بينما تنشأ 20 ٪ في أماكن أخرى من الجسم في العقد الودية (ورم المستقتمات). معظمها حميدة ولكن ما يقرب من 15٪ تُظهرُ سماتٍ خبيثة. حوالي 40٪ منها يرتبط بالاضطرابات الموروثة ، بما في ذلك الورم العصبي الليفي، ومتلازمة فون هيبل لينداو، وMEN 2 و MEN 3. ترتبط أورام المستقتمات بشكل خاص بالطفرات في مورثات نازع هيدروجين السوكسينات B وC وD والأسباب الموروثة الأخرى تشمل طفرات SDHAF2 و SDHA وMAX وTMEN127.

المظاهر السَّريريّة *Clinical features*:

تعتمد هذه على نمط إفراز الكاتيكولامين وهي مدرجة في الإطار 18.47. يعاني بعض المرضى من ارتفاع ضغط الدم، على الرَّغمِ أنَّ التقديرات تشير إلى أنَّ ورم القواتم يمثل أقل من 0.1٪ من حالات ارتفاع ضغط الدَّم. قد يكون التظاهر مصحوبًا بمضاعفات ارتفاع ضغط الدم، مثل السكتة الدماغية واحتشاء القلب وقُصور البطين الأيسر واعتلال الشبكية الناتج عن ارتفاع ضغط الدم أو ارتفاع ضغط الدم ذي الطور المتسارع. يُفسَّر التناقض الظاهري لانخفاض ضغط الدم الانتصابيّ بين النوبات من خلال "الضغط الداخلي" أثناء نوبات ارتفاع ضغط الدم بحيث يقلّ الحجم داخل الأوعية الدمويَّة. قد تكون هناك أيضًا سمات المتلازمات العائلية المرتبطة بورم القواتم. غالبًا ما تكون أورام المستقتمات غير وظيفيّة.

18.47 المظاهر السريرية لورم القواتم

- ارتفاع ضغط الدم (عادةً انتيابي، ويترافق غالباً مع انخفاض ضغط دم انتصابيّ)
- نوبات:
  شحوب (احمرار في بعض الأحيان)
  خفقان وتعرق
  صداع
  قلق (رهاب الموت)
- آلام في البطن واقياء
- إمساك
- فقدان الوزن
- الحساسية المفرطة تجاه الغلوكوز

الاستقصاءات *Investigations*

يمكن تأكيد الإفراط في إفراز الكاتيكولامينات عن طريق قياس المستقلبات المّصليّ و / أو البوليّ (ميتانيفرين ونورمتانيفرين). هناك معدل "إيجابية كاذبة" مرتفع، حيث يمكن ملاحظة تراكيز الميتانيفرين المضللة في المرضى الذين يعانون من الإجهاد (أثناء المرض الحاد، بعد ممارسة التمارين الرياضية الشديدة أو الألم الشديد) وبعد تناول بعض الأدوية مثل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. لهذا السَّبب، يجب عادةً طلب عينة متكررة إذا تمَّ العثور على مستويات مرتفعة، على الرَّغمِ من أنَّه، كقاعدة عامة ، كلما زاد تركيز الميتانيفرينات، زاد احتمال تشخيص ورم القواتم / ورم المستقتمات. غالبًا ما يكون كروموجرانين المصل A مرتفعًا وقد يكون علامة مفيدة للورم في المرضى الذين يعانون من أورام غير إفرازية و / أو مرض نقيلي. يجب أخذ الاختبارات الجينية في الاعتبار عند الأفراد الذين يعانون من سمات أخرى لمتلازمة وراثية ، وأولئك الذين لديهم سوابق عائلية من ورم القواتم / ورم المستقتمات ، وفي الأشخاص الذين تقلّ أعمارهم عن 50 عامًا.

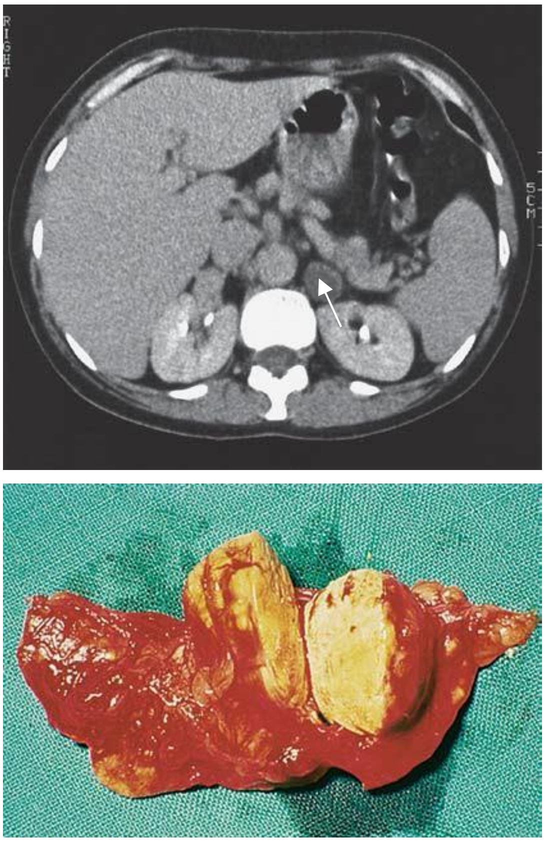
التَّوضُّع *Localisation*

عادة ما يتم تحديد توضُّع ورم القواتم عن طريق التصوير المقطعي المحوسب في البطن أو التصوير بالرنين المغناطيسي (الشكل 18.24). قد يكون توضُّع ورم المستقتمات أكثر صعوبة. يمكن أن يكون التصوير الومضاني

باستخدام meta-iodobenzyl guanidine (MIBG) مفيدًا ، خاصة إذا تمَّ دمجه مع التصوير المقطعي المحوسب، لورم القواتم الكظريّ ولكنَّه غالبًا ما يكون سلبياً في ورم المستقتمات. يعتبر 18F-deoxyglucose PET مفيدًا بشكل خاص للكشف عن الأمراض الخبيثة وللتأكيد على وجود خلل في التصوير مثل ورم المستقتمات لدى الفرد الذي يعاني من مخاطر كامنة بسبب طفرة جينية. وهناك تقنية لا تتوافر على نطاق واسع وهي التصوير المقطعي المحوسب (PET / CT) معَ الغاليوم 68 والتي تمتلكُ حساسيةً عالية لورم المستقتمات.

التدبير *Management*

في حالة الأورام الوظيفيّة، يلزم العلاج الطبي لإعداد المريض للجراحة، ويفضّل أن يكون ذلك لمدة لا تقل عن 6 أسابيع، للسماح باستعادة حجم المَصل الطبيعي. إنَّ الدواء الأكثر فائدة في مواجهة الكاتيكولامينات عالية الجريان هو الفينوكسي بنزين حاصر ألفا (10–20 ملغ عن طريق الفم 3–4 مرات يوميًا) لأنّه مضاد غير تنافسي، على عكس برازوسين أو دوكسازوسين. وإذا تسبب حاصر ألفا في تسرُّع القلب بشكل ملحوظ، فيمكن إضافة حاصر بيتا مثل البروبرانولول. ولا ينبغي بأي حال من الأحوال إعطاء حاصرات بيتا قبل حاصرات ألفا ، لأنَّ هذا قد يتسبب في ارتفاع متناقض في ضغط الدم بسبب تضيق الأوعية بوساطة ألفا. أثناء الجراحة، يكون نتروبروسيد الصوديوم والفينتولامين المضاد قصير المفعول α مفيدًا في التحكم في نوبات ارتفاع ضغط الدم ، والتي قد تنتج عن مباشرة التخدير أو تحريك الورم. قد يحدث انخفاض ضغط الدم بعد الجراحة ويتطلب زيادة الحجم، وفي بعض الأحيان ، تسريب النورأدرينالين (النوربينفرين) ، ولكنَّه غير شائع إذا تم تحضير المريض باستخدام الفينوكسي بنزامين. قد تتصرف الأورام النقيلية بطريقة عدوانية أو بطيئة للغاية. تشمل خيارات التدبير جراحة انقاص الحجم، والعلاج بالنويدات المشعة باستخدام 131I-MIBG ، والعلاج الكيميائي ، والإصمام (الكيميائي) للنقائل الكبدية ؛ قد يستجيب البعض لمثبطات التيروزين كيناز ومثبطات تشكل الأوعية.



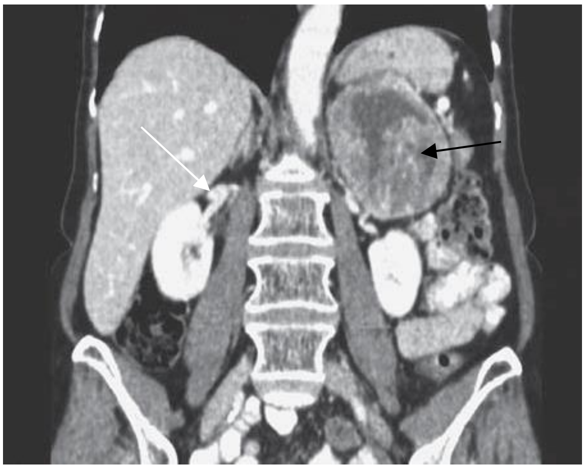
الشكل 18.23 **الغدّوم المنتج للألدوستيرون الذي يسبب متلازمة كون.** **A** الفحص بالتصوير المقطعي المحوسب لورم الغدة الكظريّة الأيسر (السهم). **B** "المتلون بالأصفر" بسبب تراكم الدهون داخل الخلايا.

فرط تصنُّع الكظر الخلقي Congenital adrenal hyperplasia

الفيزيولوجيا المرضيّة والسمات السَّريريّة *Pathophysiology and clinical features*

تؤدي العيوب الموروثة في إنزيمات سبيل التخليق الحيوي للكورتيزول (انظر الشكل 18.19) إلى عدم كفاية الهرمونات تحت مستوى الإعاقة، مع ضعف التغذية الراجعة السلبية وزيادة إفراز ACTH. ثم يحفز ACTH إنتاج الستيروئيدات فوق مستوى الإعاقة. ينتج عن هذا فرط تصنُّع الغدة الكظريّة ومجموعة من السمات السَّريريّة التي تعتمد على شدة وموقع الخلل في التخليق الحيوي. كل هذه الإنزيمات الشاذة موروثة كصفات وراثية متنحية. عيب الإنزيم الأكثر شيوعًا هو نقص 21 هيدروكسيلاز. ينتج عن هذا خلل في تخليق الكورتيزول والألدوستيرون ، وتراكم 17-OH-progesterone ، والذي يتم تحويله بعد ذلك لتكوين أندروجينات الغدة الكظريّة. في حوالي

ثلث الحالات ، يكون هذا العيب شديدًا ويظهر في مرحلة الطفولة مع مظاهر نقص الجلوكورتيكويد والقِشرَانيّات المَعدَنيّة (انظر الإطار 18.42) وزيادة الأندروجين ، مثل الأعضاء التناسلية المبهمة عند الفتيات. في الثلثين الأَخَرين ، يكون إفراز القِشرَانيّات المَعدَنيّة كافياً ولكن قد تكون هناك سمات قصور الكورتيزول و / أو ACTH وزيادة الأندروجين ، بما في ذلك البلوغ الكاذب المبكر ، والذي يتميز عن البلوغ المبكر "الحقيقي" عن طريق انخفاض مستوى موجهات الأقناد. في بعض الأحيان، لا تتظاهر عيوب الإنزيم الحفيفة حتى سن البلوغ ، عندها تصاب الإناث بانقطاع الطمث و / أو الشعرانية. وهذا يسمى فرط تصنُّع الغدة الكظريّة الخلقي "غير الكلاسيكي" أو "متأخر الظهور". من النادر حدوث عيوب في جميع الإنزيمات الأخرى في الشكل 18.19. قد يؤدي كل من نقص 17−هيدروكسيلاز و 11− هيدروكسيلاز إلى ارتفاع ضغط الدم بسبب زيادة إنتاج 11− ديوكسيكورتيكوستيرون ، الذي له نشاط قشراني معدني.



الشكل 18.24 مسح مقطعي للبطن يظهر ورم قواتم كظري أيسر كبير غير متجانس (السهم الأسود) خِلافاً للغدة الكظرية اليمنى الطبيعية (السهم الأبيض).

الاستقصاءات *Investigations*

تدور حول مستويات 17−OH-progesterone التي ترتفع في عوز 21−hydroxylase ولكن يمكن إثبات ذلك فقط بعد إعطاء ACTH في الحالات المتأخرة الظهور. لتَجنُّب نوبات فقد الملح في الطفولة ، يمكن قياس 17−OH-progesterone بشكل روتيني في عينات الدم الوخزية المأخوذة من جميع الأطفال في الأسبوع الأول من العمر. في أشقاء الأطفال المصابين ، يمكن إجراء التَّشخيص الجيني قبل الولادة عن طريق بزل السائل الأمنيوسي أو أخذ عينة من الزُغابات المشيمية. هذا يسمح بحماية الأجنّة المؤنثة من إظهار علامات الذكورة عبر إعطاء ديكساميثازون للأم لتثبيط مستويات ACTH.

التدبير *Management*

الهدف هو استبدال الكورتيكوستيرويدات الناقصة وتثبيط إنتاج الأندروجين الكظري الناتج عن ACTH. مطلوب توازن دقيق بين تثبيط كافٍ لفرط الأندروجين الكظري والتعويض المفرط للقشرانيّات سكَّريّة الذي يؤدي إلى ظهور سمات متلازمة كوشينغ. عند الأطفال ، تعد سرعة النمو مقياساً مهماً، لأن التعويض الناقص أو المفرط للقشرانيّات سكَّريّة يثبط النمو. في البالغين لا يوجد نظام بديل موحد متفق عليه بتعويض عمل الغدة الكظريّة، وتشكِّل السمات السَّريريّة (الدورة الشهرية، والشعرانية، وزيادة الوزن، وضغط الدم) والملامح الكيميائيّة الحيويّة (الرينين المصلي، و 17−هيدروكسي− بروجسترون ومستويات مالتستوستيرون) مرشداً في هذا الصدد. قد لا تحتاج النساء المصابات بنقص 21 هيدروكسيلاز المتأخر الظهور إلى تعويض الستيروئيدات القشريّة. إذا كانت الشعرانيّة هي المشكلة الرئيسيّة، فقد يكون العلاج المضاد للأندروجين بنفس الفعالية.

الغدد الصــمــاء في البنكريـاس والجهـاز الهضمي

تفرز سلسلة من الهرمونات من الخلايا الموزعة في جميع أنحاء الجهاز الهضمي والبنكرياس.

تم سرد الأمراض المرتبطة بالتشوهات في هذه الهرمونات في **الإطار 18.48**. معظمها نادر ، باستثناء الداء السُّكريّ (**الفصل 20**).

عِرض المشاكل في مرض البنكرياس الصماوي
Presenting problems in endocrine pancreas disease

نقص سكر الدم العفويّ *Spontaneous hypoglycaemia*

يحدث نقص السكر الدمويّ بشكل شائع كتأثير جانبيّ للعلاج بالأنسولين أو أدوية السلفونيل يوريا لدى الأشخاص المصابين بالسُّكري. في الأفراد غير المصابين بالسُّكريّ ، يكون نقص السكر الدمويّ المصحوب بأعراض نادرًا، ولكن ليس من غير المألوف اكتشاف تراكيز الجلوكوز الدمويّ الوريدي أقل من 3.0 ملي مول / لتر (54 ملغ / ديسلتر) في المرضى الذين لا يعانون من أعراض. لهذا السبب ، ولأنَّ أعراض نقص السكر الدمويّ غير محددة، يجب تشخيص اضطراب نقص سكر الدم فقط إذا تم استيفاء جميع الشروط الثلاثة لثالوث ويبل (**الشكل 18.25**). لا يوجد تركيز محدد للغلوكوز الدمويّ يجزم بحدوث نقص سكر الدم العفوي، على الرَّغمِ من أنّ كل انخفاض أكثر في قيمة سكر الدم يزيد الأهمية المرضية له. من غير المحتمل أن تكون هناك حاجة إلى الاستقصاءات ما لم يتم ملاحظة تراكيز الجلوكوز أقل من 3.0 ملي مول / لتر ، والعديد من المرضى الذين يعانون من نقص سكر الدم الحقيقي يظهرون مستويات الجلوكوز أقل من 2.2 ملي مول / لتر (40 ملغ / ديسلتر).

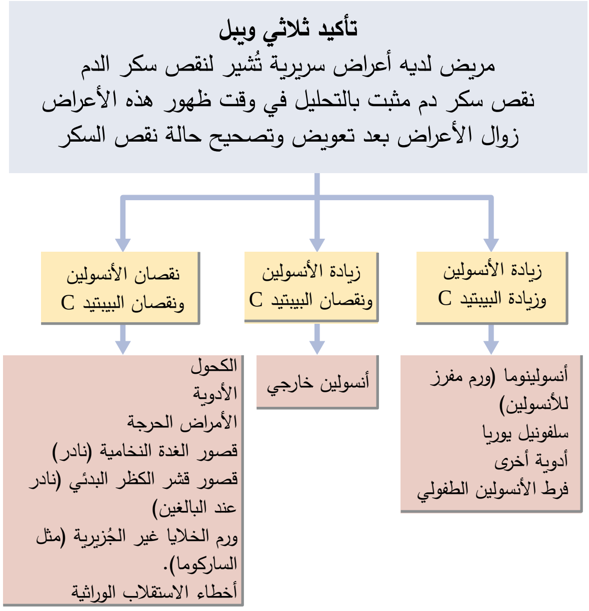
التقييم السَّريريّ *Clinical assessment*

تمَّ وصف السمات السَّريريّةِ لنقص سكر الدم في القسم الخاص بنقص سكر الدم الناجم عن الأنسولين في **الفصل 20**.

i 18.48 تصنيف أمراض الغدد الصماء في البنكرياس والجهاز الهضمي

	أولي	ثانوي
زيادة الهرمونات	الورم المفرز للأنسولين. ورم غاستريني (متلازمة زولينجر إليسون). المتلازمة السرطاويّة (إفراز *5-HT*). ورم غلوكاغوني. الورم المفرز لـ *VIP*. الورم السوماتوستاتينيّ	فرط غاسترين الدم المرافق لانعدام حمض المعدة. فرط أنسولين الدم بعد جراحة السمنة.
نقص الهرمونات	السكري	
مقاومة الهرمونات	متلازمات مقاومة الأنسولين (مثل داء السكري من النمط 2 ، الحثل الشحمي ، متلازمة دونوهيو *Donohues* (*syndrome*	
الأورام غير العاملة	سرطان البنكرياس أورام الغدد الصماء البنكرياسية	

الأفراد الذين يعانون من نقص سكر الدم العفويّ المزمن غالبًا ما يكون لديهم استجابات ذاتية ضعيفة و "عدم وعي بنقص سكر الدم" ، وقد يتظاهر مع مجموعة متنوعة من مظاهر نقص سكر الدّم العصبية، بما في ذلك السلوك الغريب والتشنجات. عادة ما تكون الأعراض عرضية وتُخفَّف عن طريق استهلاك الكربوهيدرات. الأعراض التي تحدث أثناء الصيام (مثل قبل الإفطار) أو بعد التمرين من المرجح أن تكون ممثلة لنقص سكر الدم المرضي أكثر من تلك التي تظهر بعد الطعام (أعراض ما بعد الأكل أو أعراض "رد الفعل"). يجب أن يؤخذ نقص السكر الدمويّ في الاعتبار عند جميع مرضى الغيبوبة، حتى لو كان هناك سبب واضح على ما يبدو، مثل السكتة الدماغية أو التسمّم بالكحول.


تأكيد ثلاثي ويبل
مريض لديه أعراض سريرية تُشير لنقص سكر الدم
نقص سكر دم مثبت بالتحليل في وقت ظهور هذه الأعراض
زوال الأعراض بعد تعويض وتصحيح حالة نقص السكر
زيادة الأنسولين وزيادة الببيبتيد C
زيادة الأنسولين ونقصان الببيبتيد C
نقصان الأنسولين ونقصان الببيبتيد C
أنسولينوما (ورم مفرز للأنسولين)
سلفونيل يوريا
أدوية أخرى
فرط الأنسولين الطفولي
أنسولين خارجي
الكحول
الأدوية
الأمراض الحرجة
قصور الغدة النخامية (نادر)
قصور قشر الكظر البدئي (نادر عند البالغين)
ورم الخلايا غير الجُزيرية (مثل الساركوما).
أخطاء الاستقلاب الوراثية

الشكل 18.25: التشاخيص التفريقية لنقص سكر الدم العفوي، ويعد قياس تراكيز الأنسولين والببيبتيد *C* معاً أثناء النوبة مفيداً جداً لتحديد السبب الأساسي للنقص.

الاستقصاءات *Investigations*

هل يعاني المريض من اضطراب سكر الدم؟ المرضى الذين يعانون بشكل حاد من الهذيان أو الغيبوبة أو التشنجات يجب أن يخضعوا لفحص نقص السكر الدمويّ بجانب السرير بواسطة عينة دم من الشعيرات الدموية وجهاز قياس آلي. في حين أنَّ هذا كافٍ لاستبعاد نقص السكر الدمويّ، إلاّ أنَّ أجهزة قياس السكر الدمويّ غير دقيقة نسبيًا في نطاق نقص السكر الدمويّ وينبغي تأكيد التَّشخيص دائمًا من خلال قياس السكر في المختبر. في الوقت نفسه، يجب أخذ عينة أخرى لقياس مستويات الكحول والأنسولين والببتيد C والكورتيزول والسلفونيل يوريا، إذا تم تأكيد نقص السكر الدمويّ. يؤدي أخذ هذه العينات أثناء العرض الحاد إلى منع الاختبارات الديناميكية غير الضرورية اللاحقة وهي ذات أهمية طبية وقانونية في الحالات التي يشتبه فيها بالتسمم. يمثل المرضى الذين يحضرون إلى العيادة الخارجية ولديهم أعراض عرضية توحي بنقص سكر الدم مشكلة أكثر صعوبة. الاختبار التَّشخيصي الرئيسي هو الصوم المطول (72 ساعة). إذا ظهرت أعراض نقص السكر الدمويّ أثناء الصيام ، فيجب أخذ عينات الدم لتأكيد حدوث نقص السكر الدمويّ ولقياس الأنسولين والببتيد C لاحقًا. يتم بعد ذلك تصحيح نقص السكر الدمويّ باستخدام الجلوكوز الفموي أو الوريدي وإكمال ثالوث ويبل من خلال تأكيد علاج الأعراض. إنَّ عدم وجود دليل سريريّ وكيميائي حيوي على نقص سكر الدم خلال فترة الصوم الطويلة يستبعد بشكل فعال تشخيص اضطراب سكر الدم.

ما هو سبب نقص سكر الدم؟

في الحالة الحادة، غالبًا ما يكون التَّشخيص الأساسي واضحًا. بالنسبة للأفراد غير المصابين بالسُّكريّ ، فإن الإفراط في تناول الكحول هو السبب الأكثر شيوعًا لنقص سكر الدم في المملكة المتحدة ، ولكن هناك أدوية أخرى – على سبيل المثال. الساليسيلات والكينين والبنتاميدين – قد تكون متهمة أيضاً. نقص السكر الدمويّ هو واحد من العديد من الاضطرابات الاستقلابيّة التي تحدث في المرضى الذين يعانون من القُصور الكبدي والقُصور الكلوي وقصور الغدة الكظريّة والإنتان أو الملاريا. يشير نقص السكر الدمويّ في غياب الأنسولين أو أي عامل شبيه بالأنسولين الدمويّ إلى ضعف تكوين السكر و / أو توافر الجلوكوز من الجليكوجين في الكبد. إن نقص السكر الدمويّ المرتبط بارتفاع الأنسولين وتراكيز منخفضة من الببتيد C يدل على إعطاء الأنسولين الخارجي ، إما بشكل مقصود أو جنائي. من المرجح أن يصاب البالغون الذين لديهم تراكيز عالية من الأنسولين والببتيد C أثناء نوبة نقص السكر الدمويّ بورم الأنسولين ولكن يجب أيضًا مراعاة تناول السلفونيل يوريا (خاصة عند الأفراد الذين لديهم إمكانية الوصول إلى مثل هذه الأدوية ، مثل أخصائيي الرعاية الصحية أو أفراد عائلة شخص مصاب بداء السُّكريّ من النَّمط 2). تساعد مضادات بيتا هيدروكسي بوتيرات المصليّة على تأكيد إفراز الأنسولين غير المناسب أثناء الصيام. عادةً تكون أورام الأنسولين في البنكرياس صغيرة (قطرها أقل من 5 مم) ولكن يمكن كشفها بواسطة التصوير المقطعي المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي أو الموجات فوق الصوتية (بالمنظار الداخلي أو بتنظير البطن). يجب أن يشمل التصوير الكبد لأن حوالي 10٪ من أورام الأنسولين خبيثة وقد تنتقل إلى الكبد. نادراً ما تتسبب الأورام الكبيرة غير البنكرياسية، مثل الأغران، في حدوث نقص سكر

الدم المتكرر بسبب قدرتها على إنتاج فائض من عامل النمو الشبيه بالأنسولين 2 (pro–IGF–2) ، والذي له تماثل بنيوي كبير مع الأنسولين.

18.49 نقص سكر الدم العفوي في الشيخوخة

- **التظاهر:** قد يتظاهر بشذوذ عصبي بؤري. يجب فحص مستوى الجلوكوز في الدم لدى جميع المرضى الذين يعانون من أعراض وعلامات عصبية حادة ، وخاصة السكتة الدماغية ، حيث تنعكس هذه الأعراض مع العلاج المبكر لنقص السكر في الدم.

التدبير

يجب الشروع في علاج نقص سكر الدم الحاد بمجرد أخذ عينات الدم المخبرية ، ويجب عدم تأجيله حتى الحصول على موافقة مخبرية رسمية. يعدّ إعطاء الدكستروز داخل الوريد (5٪ أو 10٪) فعالاً على المدى القصير في حالة المريض المغمى عليه، ويجب أن يتبعه إعطاء الكربوهيدرات الفموية غير المعالجة (النشاء) بعد استعادة الوعي. قد يكون التسريب المستمر للدكستروز ضرورياً، خاصة في حالات التسمم بسلفونيل يوريا. يحفز الغلوكاغون العضلي (1 ملغ) إطلاق الغلوكوز في الكبد ولكنه غير فعال في المرضى الذين يعانون من نفاد مخازن الغليكوجين، مثل الإفراط في الكحول أو أمراض الكبد. يمكن علاج نقص سكر الدم المتكرر المزمن في أورام إفراز الأنسولين عن طريق الاستهلاك المنتظم للكربوهيدرات عن طريق الفم مع العوامل التي تمنع إفراز الأنسولين (نظائر الديازوكسيد أو السوماتوستاتين). يتم استئصال أورام الأنسولين عندما تكون حميدة، بشرط أن يكون الفرد مناسباً بشكلٍ كافٍ للخضوع لعملية جراحية. قد تكون أورام الأنسولين الخبيثة المنتشرة غير قابلة للشفاء ويتم تدبيرها على غرار أورام الغدد الصماء العصبية النقيلية الأخرى (انظر أدناه).

أورام الغدد الصماء المعدية المعوية والبنكرياسية Gastroenteropancreatic neuro-endocrine tumours

مجموعة غير متجانسة مشتقة من خلايا الغدد الصماء العصبية في العديد من الأعضاء ، بما في ذلك الجهاز الهضمي والرئة والغدة الكظرية (ورم القواتم) والغدة الدرقية (السرطان اللبّي). تحدث معظم الأورام الصماوية العصبية بشكل فرداوي ولكن ترتبط نسبة منها بمتلازمات السرطان الموروثة، مثل MEN 1 و 2 و 3 والورم الليفي العصبي من النوع 1. قد تفرز هذه الأورام الهرمونات في الدورة الدموية. تنشأ الأورام الصماوية العصبية للجهاز الهضمي والبنكرياس في الأعضاء المشتقة جنينيًا من الجهاز الهضمي. والأكثر شيوعاً أن تحدث في الأمعاء الدقيقة ولكنها قد تظهر أيضًا في أماكن أخرى في الأمعاء والبنكرياس والغدة الصعترية والشعب الهوائية. غالبًا ما يستخدم مصطلح "الكارسينوئيد" عند الإشارة إلى الأورام الصماوية العصبية المعدية المعوية البنكرياسية، عند وصفها في البداية، كان يُعتقد أنها تسلك سلوكاً مختاتلاً مقارنةً بالسرطانات التقليدية. من المعترف به الآن أن هناك طيفاً واسعاً من الاحتمالية الخبيثة لجميع هذه الأورام فبعضها حميدٌ (معظم الأنسولينومات والأورام السرطانية في الزائدة الدودية)، في حين أن البعض الآخر لديه مسار سريري غازٍ مع نقائل منتشرة (سرطان الخلايا الصغيرة في الرئة). تسلكُ غالبية أورام الجهاز الهضمي والبنكرياس سلوكاً وسطياً مع نمو بطيء نسبيًا ولكن تميل إلى غزو الأعضاء البعيدة والانتشار إليها ، وخاصة الكبد.

المظاهر السريرية

غالبًا ما يُعاني مرضى الأورام الصماوية العصبية في الجهاز الهضمي والبنكرياس من آلام البطن على مدى سنوات عديدة قبل التشخيص وعادة ما يتظاهرون بتأثير الضغط الكتلي الموضّع مثل انسداد الأمعاء الدقيقة والتهاب الزائدة الدودية وآلام النقائل الكبدية. تتظاهر سرطانات الغدة الصعترية والقصبية أحياناً بأعراض الإفراز المنتبذ لـ ACTH.

18.50 أورام البنكرياس الصماوية العصبية

التأثيرات	الهرمون	الورم
القرحة الهضمية والإسهال الدهني (متلازمة زولينجر إليسون)	الغاسترين	ورم غاستريني
نقص سكر الدم المتكرر (انظر أعلاه)	الإنسولين	ورم جزر الأنسولين
الإسهال المائي ونقص بوتاسيوم الدم	الببتيد المعوي الفعال في الأوعية	الورم المفرز لعديدات الببتيد المعوية الفعالة وعائياً
داء السكري ، حمامي نخرية مهاجرة	غلوكاغون	ورم غلوكاغوني
داء السكري والإسهال الدهني	سوماتوستاتين	ورم سوماتوستاتيني

18.51 السمات السريرية للمتلازمة السرطاوية

- احمرار متقطع وأزيز وإسهال
- توسع الشعيرات في الوجه
- إصابة قلبية (قلس ثلاثي الشرف، تضيق رئوي، لويحات شغاف البطين الأيمن) قد تؤدي إلى فشل القلب

يمكن أن تتسبب أورام البنكرياس أيضاً في فرط الهرمونات (**الإطار 18.50**) ولكن معظمها غير وظيفي.

تحدث "المتلازمة السرطاوية" التقليدية (**الإطار 18.51**) عندما تصل الهرمونات النشطة في الأوعية إلى الدورة الدموية الجهازية.

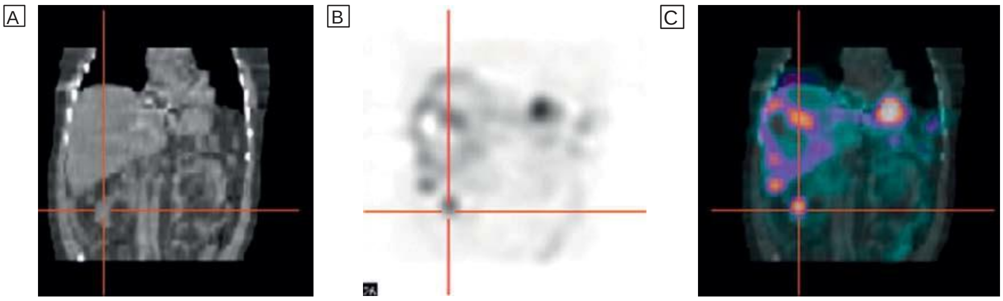
إنّ حالة تظاهر الكارسينوئيد المعدي المعوي تعني دائماً أن الورم قد انتشر إلى الكبد أو أن هناك توضعات صفاقية تسمح للهرمونات المفرزة بالوصول إلى الدورة الدموية الجهازية؛ يتم استقلاب وتعطيل الهرمونات التي يفرزها الورم الرئيسي إلى الوريد البابي وتعطيلها في الكبد. تم وصف ملامح متلازمة زولينجر إليسون في **الفصل 21**.

الإستقصاءات

يساهم التصوير بالموجات فوق الصوتية مقروناً بالتصوير المقطعي المحوسب، والتصوير بالرنين المغناطيسي و / أو نظير السوماتوستاتين الموسوم شعاعياً (**الشكل 18.26**) في تحديد موقع الورم الأساسي ويسمح بالتصنيف المرحلي، وهو أمر حاسم لتحديد الإنذار. يلزم أخذ خزعة من الورم الأساسي أو كتل النقائل لتحديد النوع النسيجي. تُظهر NETs تلويناً كيميائياً مناعياً للبروتينات chromogranin A و synaptophysin ، وتوفر الدرجة النسيجية معلومات تنبؤية مهمة: كلما ارتفع مؤشر انتشار Ki67 ، كان الإنذار أسوأ. يتم تأكيد متلازمة الكارسينويد عن طريق قياس التركيزات المرتفعة لحمض 5-هيدروكسي إندول أستيك أسيد (5-HIAA) ، وهو مستقلب من السيروتونين في عينة جمع بول 24 ساعة. يمكن أن تحدث إيجابيات كاذبة ، خاصة إذا كان الفرد يتناول أطعمة معينة ، مثل الأفوكادو والأناناس. يمكن قياس كروموجرانين أ المصلي في عينة دم صيامية جنباً إلى جنب مع الهرمونات المدرجة في **الإطار 18.50**. كل هذا يمكن أن يكون مفيداً كواسمات للورم.

التدبير

يتم علاج الأورام الفردية عن طريق الاستئصال الجراحي. وفي حال وجود مرض أولي نقيلي أو متعدد البؤر فلا يُستطب التداخل الجراحي ما لم يكن هناك مضاعفات مثل انسداد الجهاز الهضمي. يمكن أن يقلل الديازوكسيد من إفراز الأنسولين في أورام الأنسولين ، كما أن الجرعات العالية من مثبطات مضخة البروتون تثبط إنتاج الحمض في الأورام الجاسترينية. نظائر السوماتوستاتين فعالة في الحد من أعراض المتلازمة السرطاوية وزيادة الجلوكاجون وإنتاج الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP). تعني الطبيعة البطيئة النمو لـ NETs أن علاجات السرطان التقليدية ، مثل العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي ، لها فعالية محدودة ، لكن استخدام نظائر السوماتوستاتين يرتبط بتحسين البقاء على قيد الحياة بدون تقدم المرض. قد يكون للعلاجات الأخرى ، مثل الإنترفيرون ، والعلاج بالنويدات المشعة المستهدفة باستخدام 131I-MIBG ونظائر السوماتوستاتين الموسومة إشعاعياً (والتي يتم التقاطها بواسطة النقائل NET) ، والاستئصال



الشكل 18.26 التصوير الومضاني بالأوكتريوتيد في ورم الغدد الصماء العصبية النقيلي. *A* فحص بالأشعة المقطعية تاجي المستوى يظهر تضخم الكبد وكتلة تحت الكبد (عند تقاطع الخطوط الحمراء الأفقية والعمودية). *B* أوكتريوتيد الومضاني يظهر بقع من زيادة الامتصاص في الجزء العلوي من البطن. C عندما يتم دمج الأشعة المقطعية مع الأوكتريوتيد ، فإنها تظهر مناطق الامتصاص المتزايدة في النقائل الكبدية وفي نسيج الكتلة والتي قد تكون عقد لمفاوية أو ورماً أساسياً.

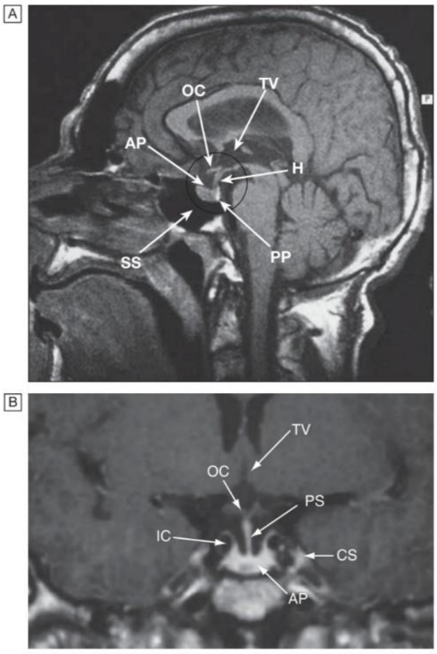
الإصمامي للنقائل الكبدية، دور في تخفيف الأعراض لكن النقاش قائم حول ما إذا كان هذا يطيل الحياة. أظهر مثبط التيروزين كيناز سونيتينيب والنظير البشري لمثبط الراباميسين (mTOR) إيفيروليموس تحسناً ملحوظاً في البقاء على قيد الحياة بدون تقدم في المرضى الذين يعانون من أورام صماوية عصبية مترقية في البنكرياس والرئة والتي لم تُصنّف كسيئة التمايز بعد، ويجب اعتبارها جزءاً من العلاج القياسي .

الوطاء والغدة النخامية

يبلغ معدل الحدوث السنوي لأمراض ما تحت المهاد والغدة النخامية حوالي 3: 100000 والانتشار 30–70 لكل 100000. تلعب الغدة النخامية دورًا مركزيًا في العديد من محاور الغدد الصماء الرئيسية ، بحيث أنّ استقصاءها وعلاجها يشمل دائماً العديد من الغدد الصماء الأخرى.

التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء والاستقصاءات

تظهر العلاقات التشريحية للغدة النخامية في الشكل 18.27 وتظهر وظائفها العديدة في الشكل 18.2. تُحاط الغدة النخامية بالسرج التركي ويتم إحاطتها بواسطة ثنية من الأم الجافية تسمى الحجاب الحاجز السرجي، يحدّها الجيوب الهوائية الوتدية أسفلها والتصالب البصري أعلاها. الجيوب الكهفية هي جانبي الحفرة النخامية وتحتوي على الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس والشرايين السباتية الداخلية. تتكون الغدة من فصين ، أمامي وخلفي ، وهي متصلة بالوطاء بواسطة السويقة القمعية ، والتي تحتوي على أوعية بابية تحمل الدم من البروز الناصف لمنطقة الوطاء إلى الفص الأمامي وتحتوي على ألياف عصبية توصلها إلى الفص الخلفي. تصنَّف أمراض الوِطاء hypothalamus والغدَّة النَّخامِيّة في الإطار 18.52. ويعدُّ الورم الحميد في النخامة الأمامية الاضطراب الأكثر شيوعاً إلى حدٍّ بعيد.



الشكل 18.27 العلاقات التشريحية للغدة النخامية الطبيعية وما تحت المهاد. انظر أيضًا الشكل 18.2. *A* تصوير بالرنين المغناطيسي بالمستوى السهمي. B التصوير بالرنين المغناطيسي بالمقطع الاكليلي. (AP = الغدة النخامية الأمامية ؛ CS = الجيب الكهفي ؛ H = الوطاء ؛ IC = الشريان السباتي الداخلي ؛ OC = التصالب البصري ؛ PP = الغدة النخامية الخلفية ؛ PS = ساق الغدة النخامية ؛ SS = الجيب الوتدي ؛ *TV* = البطين الثالث)

18.52 تصنيف أمراض الغدة النخامية والوطاء

	أوليّة	ثانويّة
الأورام غير الوظيفيّة	ورم الغدة النخامية ورم قحفي بلعومي الأورام النقيليّة	
زيادة الهرمونات		
النخامة الأمامية	ورم برولاكتيني ضخامة نهايات داء كوشينغ	فرط برولاكتين افتراقي
الوطاء والنخامة الخلفية	الأورام الغديّة النادرة المفرزة لـ *TSH*– و *LH*– و *FSH* متلازمة الإفراز غير الملائم للهرمون المضاد للإبالة	
نقص الهرمونات		
النخامة الأمامية	قصور الغدة النخاميّة	نقص *GnRH* (متلازمة كالمان)
الوطاء والنخامة الخلفية	مرض السّكري القحفي الكاذب	
مقاومة الهرمونات	مقاومة هرمون النمو (قزامة لارون) داء السكري الكاذب كلوي المنشأ	

FSH الهرمون المنبّه للجريبات، *GnRH* الهرمون المطلق لموجهة للغدد التناسلية.
LH الهرمون الملوتن، *TSH* الهرمون المنبه للغدة الدرقية.

استقصاء المرضى المصابين بمرض الغدَّة النَّخامِيّة

Investigation of patients with pituitary disease

على الرغْم أنَّ مرض الغدَّة النَّخامِيّة يتظاهر بمظاهر سريريّة متنوعة (انظر أدناه)، فإنَّ نهج الاستقصاء متشابه في جميع الحالات (**الإطار 18.53**). تمَّ توضيح نهج اختبار نقص الهرمون في **الإطار 18.53**. ترد التفاصيل في الأقسام الخاصة بالغدد الفردية في مكان آخر من هذا الفصل.

تختلف اختبارات زيادة الهرمون باختلاف الهرمون المعنيّ. على سبيل المثال، لا يُفرز البرولاكتين بطريقة نوبيّة، على الرَّغم أنَّه يرتفع جرّاء الضغوط النفسيّة الكبيرة.

بافتراض أنَّ المريض لم يكن يعاني من شدّة جرّاء بزل الوريد، فإنّ القياس العشوائي لبرولاكتين المصل يكفي لتشخيص فرط برولاكتين الدم. بالمقابل، يتم إفراز هرمون النمو بطريقة نَوبيّة. المستوى العشوائي العالي لا يؤكد ضخامة النهايات؛ يتم تأكيد التشخيص فقط من خلال عوز هرمون النمو الذي يجب إثباته أثناء اختبار تحمل الجلوكوز الفمويّ، وعبر ارتفاع عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 في الدم (IGF-1) أيضاً. وبالمثل، في داء كوشينغ المعتمد على ACTH، فإنَّ القياس العشوائي للكورتيزول المَصلِيّ غير موثوق به ويتم التشخيص عادةً عن طريق اختبار تثبيط الديكساميتازون. المضاعفات المَوضعيّة الأكثر شيوعًا لورم الغدَّة النَّخامِيّة الكبير هي ضغط السبيل البصري. يمكن توثيق اضطراب المجال البصريّ الناتج باستخدام مخطط الساحة البصرية لجولدمان. يكشف التصوير بالرنين المغناطيسي عن "شذوذات" في الغدَّة النَّخامِيّة لدى ما يصل إلى 10٪ من الأشخاص "الأصحاء" في منتصف العمر. لذلك يجب إجراؤُهُ فقط في حالة وجود اضطراب كيميائي حيوي واضح أو إذا ظهر لدى المريض مظاهر سريريّة لورم الغدَّة النَّخامِيّة (انظر أدناه). يمكن تصنيف ورم الغدَّة النَّخامِيّة إمَّا على أنَّه ورم غديّ كبير (قطره> 10 مم) أو ورم غدي صغير (قطره أقل من 10 مم). عادة ما يتم إجراء الخزعة الجراحيّة فقط كجزء من العملية العلاجيّة. يحدد علم الأنسجة التقليديّ الأورام على أنها كارهة للون (عادة غير وظيفيّة) ، أو محبة للحمض (عادة ما تُفرز البرولاكتين أو هرمون النمو) أو محبِّة للأسس (عادة ما تفرز ACTH) ؛ قد تؤكد الكيمياء النسيجيّة المناعيّة قدرتها على الإفراز ولكنَّها تتبأ بشكل ضعيف لإمكانية نمو الورم.

18.53 كيفية الاستقصِاء عن وجود اضطراب أو داء نخامي وطائي

الاستقصاء عن نقص الهرمونات النخامية

***ACTH* عوز**

- اختبار تحفيز الـ *ACTH* قصير المدة (انظر الإطار 18.43).
- اختبار تحمّل الأنسولين (انظر الإطار 18.56)، وهو يُجرى فقط في حال عدم وجود نتائج تُفسّر اختبار التحفيز قصير المدة بالـ *ACTH* (مثل الأعراض الحادة).

***LH/FSH* عوز**

- عند الذكور يجب قياس توستوستيرون الدم العشوائي و *FSH* و *LH*.
- عند الإناث في فترة النشاط التناسلي يجب أن نعرف إذا كانت الدورة الطمثية منتظمة أو لا.
- عند الإناث بعد الضهي يجب قياس *FSH* و *LH* العشوائي في المصل (حيث يكون الـ *FSH* الطبيعي أكثر من 30 وحدة دولية/ليتر، والـ *LH* أكثر من 20 وحدة دولية/ليتر).

عوز الـ *TSH*

- عبر القياس العشوائي لـ *T4* في المصل.
- لاحظ أن الـ *TSH* قابلٌ للقياس في قصور الغدة الدرقية الثانوي.

عوز هرمون النمو *GH*

- يجب الاستقصاء عنه فقط في حال التفكير بالعلاج ببدائل هرمون النمو.
- يجب قياسه مباشرةً بعد إجراء التمارين.
- يجب إعادة النظر في الاختبارات التحفيزية الأخرى (انظر الإطار 18.55).

الداء السكري القحفي الكاذب

- يجب الاستقصاء عنه فقط في حال كان يشكو المريض من بوال أو عُطاش والذي قد سكون مُقنّعاً بنقص *ACTH* أو *TSH*.
- يجب استبعاد الأسباب الأخرى للبوال عبر قياس سكر الدم والكالسيوم والبوتاسيوم.
- اختبار الحرمان من الماء (انظر الإطار 18.61) أو اختبار تسريب المحلول الملحي (*saline 5%*).

الاستقصاء عن زيادة الإفراز الهرموني

- قياس برولاكتين الدم العشوائي.
- التأكد من ضخامة النهايات (عبر إجراء اختبار تحمل الغلوكوز) أو متلازمة كوشينغ في حال وجود علامات سريرية تُشير لذلك.

تثبّت من الموجودات التشريحية والتشخيص النهائي

- عبر اختبار الساحة البصرية.
- تصوير النخامة والوطاء بواسطة الرنين المغناطيسي *MRI* أو الطبقي المحوري *CT*.

ACTH = الهرمون الموجّه لقشر الكظر.
FSH = الهرمون المنشّط للجريبات.
LH = الهرمون الملوتن.
TSH = الهرمون المنبّه للغدة الدرقية.

تظاهر الاضطرابات في اعتلالات الوطاء والغدّة النَّخامِيّة Presenting problems in hypothalamic and pituitary disease

تظهر المظاهر السَّريريّة لاعتلال الغدَّة النَّخامِيّة في الشكل 18.28. تتظاهر النساء الأصغر سنًا المصابات باعتلال الغدَّة النَّخامِيّة بانقطاع الطمث الثَّانويّ أو ثرُّ الحليب (في فرط برولاكتين الدم). تقلُّ احتمالية الإبلاغ عن أعراض قصور الغدد التناسلية عند النساء والرجال بعد انقطاع الطمث، وبالتالي من المرجح أن تتظاهر في وقت متأخِّر مع أورام أكبر تسبِّب عيوبًا في المجال البصري. في الوقت الحاضر، يظهر العديد من المرضى مع اكتشافِ عَرَضيٍّ لورم في الغدَّة النَّخامِيّة على الأشعة المقطعيّة أو التصوير بالرنين المغناطيسيّ.

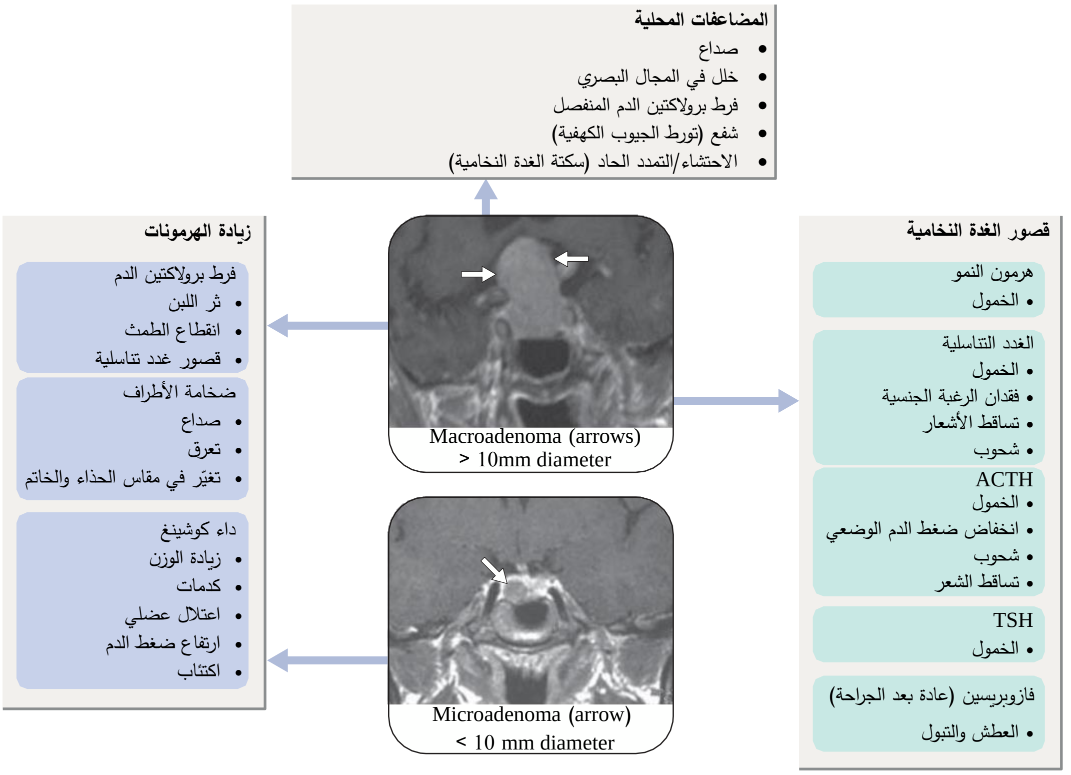
قصور الغدَّة النَّخامِيّة Hypopituitarism

يصف قصور الغدَّة النَّخامِيّة النقص المشترك لأيٍّ من هرمونات الغدَّة النَّخامِيّة الأماميّة. إنَّ العرَض السَّريريّ متغيّر ويعتمد على الآفة الكامنة ونمط نقص الهرمون الناتج. إنَّ السَّبب الأكثر شيوعًا هو ورمٌ غديٌّ كبير في الغدَّة النَّخامِيّة ولكنَّ الأسباب الأخرى مذكورة في الإطار 18.54.

التقييم السَّريريّ *Clinical assessment*

إنَّ الأعراض متغيرة بدرجة كبيرة. على سبيل المثال، فبعد العلاج الشُّعاعي لمنطقة الغدَّة النَّخامِيّة على سبيل المثال هناك تسلسل مميز لفقدان إفراز هرمون الغدَّة النَّخامِيّة. غالبًا ما يكون إفراز هرمون النمو هو أول ما يُفقد. عند البالغين، ينتج عن هذا الخمول وضعف العضلات وزيادة كتلة الدهون ولكنَّ هذه الميزات ليست واضحة بمعزل عن غيرها.

بعد ذلك، يصبح إفراز هرمونات الغدد التناسلية (FSH و LH) ضعيفًا مع فقدان الرَّغبة الجنسيّة لدى الذكور ونُدرة الطموث أو انقطاع الطمث عند الأنثى. في وقت لاحقٍ، قد يكون هناك تثدي عند الذكور وانخفاض وتيرة الحلاقة. في كلا الجنسين، يصبح شعر الإبط والعانة في النهاية متناثراً أو حتى غائباً ويصبح الجلد أكثر نعومةً وتجاعيدًا بشكل مميز. قد يحدث فقر الدَّم المزمن أيضًا.


المضاعفات المحلية
صداع
خلل في المجال البصري
فرط برولاكتين الدم المنفصل
شفع (تورط الجيوب الكهفية)
الاحتشاء/التمدد الحاد (سكتة الغدة النخامية)
قصور الغدة النخامية
هرمون النمو
الخمول
الغدد التناسلية
الخمول
فقدان الرغبة الجنسية
تساقط الأشعار
شحوب
ACTH
الخمول
انخفاض ضغط الدم الوضعي
شحوب
تساقط الشعر
TSH
الخمول
فازوبريسين (عادة بعد الجراحة)
العطش والتبول
زيادة الهرمونات
فرط برولاكتين الدم
ثر اللبن
انقطاع الطمث
قصور غدد تناسلية
ضخامة الأطراف
صداع
تعرق
تغيّر في مقاس الحذاء والخاتم
داء كوشينغ
زيادة الوزن
كدمات
اعتلال عضلي
ارتفاع ضغط الدم
اكتئاب
Macroadenoma (arrows)
> 10mm diameter
Microadenoma (arrow)
< 10 mm diameter

الشكل 18.28 الأعراض والعلامات الشائعة التي يجب مراعاتها عند المريض المصاب بمرض الغدة النخامية المشتبه به (*ACTH* الهرمون الموجه لقشر الكظر، *TSH* الهرمون المنبّه للغدة الدرقية)

عادةً ما يكون الهرمون التالي الذي يتم فقده هو ACTH ، مما يؤدي إلى ظهور أعراض عوز الكورتيزول (بما في ذلك انخفاض ضغط الدَّم الانتصابيّ ونقص صوديوم الدّم). على عكس قصور الغدَّة الكظرية الأوليّ، لا تضيع وظيفة المنطقة الكبيبية المعتمدة على الأنجيوتنسين 2 وبالتالي يحافظ إفراز الألدوستيرون على البوتاسيوم المَصلِيّ الطبيعي. على النقيض من تصبُّغ داء أديسون بسبب المستويات العالية من الهرمون الموجه لقشر الكظر المنتشر الذي يعمل على الخلايا الصباغيّة للجلد، عادة ما توجد درجة عالية من الشحوب. أخيرًا، يُفقد إفراز هرمون TSH مع ما يترتب على ذلك من قصور الغدَّة الدرقية الثَّانويّ. هذا يساهم بشكل أكبر في اللامبالاة وعدم تحمّل البرد. على عكس قصور الغدَّة الدرقية الأوليّ، فإنَّ الوذمة المخاطيّة الصّريحة نادرة، ربما لأنَّ الغدَّة الدَّرقية تحتفظ ببعض الوظائف المستقلّة. من المعروف أنّ ظهور جميع الأعراض المذكورة أعلاه يكون مخاتلاً. ومع ذلك ، فإنَّ المرضى يعانون في بعض الأحيان بشكل حاد من نقص الستيروئيدات السُّكريّة. قد يحدث هذا بسبب انتان أو إصابة خفيفة، أو قد يحدث ثانويًا لسكتة الغدَّة النَّخامِيّة. قد توجد سمات أخرى لاعتلال الغدَّة النَّخامِيّة (الشكل 18.28).

الاستقصاءات *Investigations*

تمَّ وصف استراتيجية الاستقصاءات في اعتلال الغدَّة النَّخامِيّة في الإطار 18.53. في المرضى المصابين بأمراض حادة، تكون الأولويّة لتشخيص وعلاج نقص الكورتيزول. يمكن إجراء اختبارات أخرى في وقت لاحق. تمَّ وصف الاختبارات الفعّالة المحددة لتشخيص نقص الهرمون في الإطارين 18.43 و 18.55. نادرًا ما تكون هناك حاجة لمزيد من الاختبارات الكيميائية الحيوية المتخصِّصة، مثل اختبارات تحمل الأنسولين (الإطار 18.56) ، واختبارات GnRH و TRH. يجب أن يخضع جميع المرضى الذين لديهم دليل كيميائي حيويٌّ على نقص هرمون الغدَّة النَّخامِيّة إلى التصوير بالرنين المغناطيسي أو الأشعة المقطعية لتحديد أورام الغدَّة النَّخامِيّة أو الوطاء. إذا لم يتم التعرُّف على الورم، فيجب إجراء مزيد من الاستقصاءات لاستبعاد الأسباب الانتانيّة أو الارتشاحيّة.

التدبير *Management*

إنَّ علاج المرضى المصابين بأمراض حادة يشبه العلاج الموصوف لقصور قشر الكظر، باستثناء أنَّ فقدان الصوديوم ليس مكونًا مهمًا لتصحيحه.

يتم وصف علاجات التعويض الهرمونيّ المزمن أدناه. بمجرد تحديد سبب قصور الغدَّة النَّخامِيّة، قد تكون هناك حاجة إلى علاج محدَّد – لورم غديّ كبير في الغدَّة النَّخامِيّة، على سبيل المثال (انظر أدناه).

18.54 أسباب نقص هرمونات الغدة النخامية الأمامية

بنيوية

- ورم الغدة النخامية الأولي
- الورم الغدي*
- سرطان (نادر بشكل استثنائي)
- ورم ثانوي (بما في ذلك اللوكيميا وسرطان الغدد الليمفاوية)
- الورم الحبلي
- الورم الصنوبري
- كيسة عنكبوتية
- كيس راتكيه المشقوق
- نزيف (سكتة دماغية)
- ورم قحفي بلعومي*
- الورم السحائي*

التهابية

- الساركوئيد
- العدوى ، على سبيل المثال خراج الغدة النخامية والسل ،الزهري والتهاب الدماغ
- التهاب الخلايا النخامية اللمفاوي
- داء ترسب الأصبغة الدموية
- كثرة المنسجات لخلايا لانغرهانس

العيوب الخلقية

- (*GnRH*متلازمة كالمان*)
- *GHRH**
- *TRH*
- *CRH*

وظيفي*

- مرض جهازي مزمن
- القهم العصبي
- الإفراط في ممارسة الرياضة

أسباب أخرى

- إصابة بالرأس*
- جراحة جانب السرج
- العلاج الشعاعي جانب السرج*
- نخر ما بعد الولادة (متلازمة شيهان)
- المسكنات الأفيونية

*أكثر أسباب نقص هرمون الغدة النخامية شيوعًا.

(*CRH* = الهرمون المطلق للكورتيكوتروفين ؛ *GHRH* = الهرمون المطلق لهرمون النمو؛ *GnRH* = الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية ؛ *TRH* = الهرمون المطلق للهرمون الموجّه للدرق).

18.55 اختبارات إفراز هرمون النمو

عادةً ما تكون مستويات هرمون النمو غير قابلة للاكتشاف ، لذا يلزم الاختيار من بين مجموعة اختبارات "التحفيز":

- نقص سكر الدم الناجم عن الأنسولين
- أرجينين (يمكن دمجه مع *GHRH*)
- الغلوكاغون
- كلونيدين (عند الأطفال)

(*GH* = هرمون النمو ؛ *GHRH* = الهرمون المطلق لهرمون النمو)

تعويض الكورتيزول *Cortisol replacement*

يجب إعطاء هيدروكورتيزون بديل الكورتيزول إذا كان هناك نقص في ACTH. الجرعات المناسبة موصوفة في القسم الخاص بأمراض الغدَّة الكظرية. لا يلزم تعويض القشرانيّات المعدنيّة.

تعويض الهرمون الدرقيّ *Thyroid hormone replacement*

يجب إعطاء Levothyroxine 50-150 ميكروغرام مرة واحدة يوميًا. على عكس قصور الغدَّة الدرقية الأوليّ ، إنَّ قياس TSH ليس مفيدًا في تعديل جرعة التعويض لأنَّ المرضى الذين يعانون من قصور الغدَّة النَّخاميّة غالبًا ما يفرزون البروتينات السُّكرية التي يتم قياسها في مقايسات TSH ولكنَّها ليست نشطة بيولوجيًا. الهدف هو الحفاظ على T_4 المصليّ في الحدِ الأعلى من النِّطاق المرجعيّ. من الخطير إعطاء معيضات للغدة الدَّرقيّة في حالة قصور الغدَّة الكظرية دون إعطاء علاج قشرانيّ سُكَّريّ أولاً ، لأنَّ هذا قد يؤدّي إلى حدوث نوبة كظريّة.

تعويض الهرمونات الجنسيّة *Sex hormone replacement*

يُستطب هذا في حالة وجود عوز بموجهات الغدد التناسليّة عند النساء دون سن الخمسين ولدى الرجال لاستعادة الوظيفة الجنسيّة الطبيعيّة والوقاية من هشاشة العظام.

18.56 كيف ومتى يتم إجراء اختبار تحمل الأنسولين

الاستخدام

- تقييم محور *HPA*
- تقييم نقص هرمون النمو
- يشار إليه عندما يكون هناك شك بعد الاختبارات الأخرى في الإطار 18.53
- يتم إجراؤه عادة في مراكز متخصصة وخاصة عند الأطفال
- يجب توفير الجلوكوز والهيدروكورتيزون الوريدي للإنعاش

موانع الاستعمال (مضادات الستطباب)

- أمراض القلب الإقفارية
- الصرع
- قصور الغدة النخامية الشديد (الكورتيزول البلازمي عند الساعة 08:00 أقل من 180 نانومول / لتر (6.6 ميكروغرام / ديسيلتر))

الجرعة

- 0.15 وحدة / كغ من وزن الجسم أنسولين قابل للذوبان *IV*

الهدف

- لإنتاج نقص سكر الدم كافٍ (عدم انتظام دقات القلب والتعرق مع غلوكوز الدم <2.2 ملي مول / لتر (40 ملغ / ديسيلتر))

عينات من الدم

- بعد الدقائق (0 ، 30 ، 45 ، 60 ، 90 ، 120) لتحري غلوكوز الدم وكورتيزول المصل وهرمون النمو

النتائج

- الأفراد الأصحّاء *GH> 6.7* :ميكروغرام / لتر (20 ميكرومتر / لتر)
- الأفراد الأصحّاء الكورتيزول> 550 نانومول / لتر (حوالي 20.2 ميكروغرام / ديسيلتر) *

* يعتمد رقم القطع الدقيق للاستجابة المرضية للكورتيزول و *GH* على المقايسة المستخدمة وبالتالي يختلف بين المراكز. (*GH* = هرمون النمو ؛ *HPA* = الوطاء – الغدة النخامية – الكظرية)

تعويض هرمون النمو *Growth hormone replacement*

يُعطى هرمون النمو (GH) عن طريق الحقن الذاتيّ اليوميّ تحت الجلد للأطفال والمراهقين الذين يعانون من نقص هرمون النمو، وحتى وقت قريبٍ، يتمّ إيقافه بمجرد تعظّم المشاش. وعلى الرَّغم من أنَّ البالغين الذين يعانون من قصور الغدَّة النَّخامِيّة الذين يتلقون التعويض "الكامل" بالهيدروكورتيزون والليفوثيروكسين والمنشطات الجنسيّة عادة ما يتحسنون كثيرًا عن طريق هذه العلاجات، إلّا أنَّ بعض الأفراد يظلون في حالة خمول واعتلال مقارنةً بالناس الأصحاء. يشعر بعض هؤلاء المرضى بتحسُّن، ولديهم تحسينات موضوعية في الدهون: نسبة كتلة العضلات ومعايير التمثيل الغذائي الأخرى، إذا تمَّ إعطاؤهم معيضات هرمون النمو أيضاً. قد يساعد العلاج بهرمون النمو أيضًا الشباب على تحقيق ذروة كثافة المعادن في العظام. التأثير الجانبي الرئيسيّ هو احتباس الصوديوم ، والذي يظهر على شكل وذمة محيطيّة أو متلازمة النفق الرسغي إذا تمَّ تناوله بكميات زائدة. لهذا السبب، يجب أن يبدأ تعويض هرمون النمو بجرعة منخفضة، مع مراقبة الاستجابة عن طريق قياس IGF-1 المَصليّ.

ورم الغدَّة النَّخامِيّة Pituitary tumour

تنتج أورام الغدَّة النَّخامِيّة مجموعة متنوعة من التأثيرات الجماعيّة، اعتمادًا على حجمها وموقعها، ولكنَّها تظهر أيضًا كنتائج عرضيّة على التصوير المقطعيّ المحوسب أو التصوير بالرنين المغناطيسي، أو مع قصور الغدَّة النَّخامِيّة، كما هو موضّح أعلاه. يمكن أن تظهر مجموعة متنوعة من الاضطرابات في شكل آفات جماعية في الغدَّة النَّخامِيّة أو حولها (انظر **الإطار 18.54**). معظم الأورام داخل السَّرج هي أورام غدية كبيرة في الغدَّة النَّخامِيّة (والأكثر شيوعًا أورام غدية غير وظيفيّة ؛ انظر **الشكل 18.28**) ، في حين أنّ الكتل فوق السَّرج قد تكون أورامًا قحفية بلعومية (انظر **الشكل 18.31**). السبب الأكثر شيوعًا لكتلة جانب السَّرج هو الورم السّحائيّ.

التقييم السَّريريّ *Clinical assessment*

تظهر السمات السَّريريّة في **الشكل 18.28**. هناك عرض شائع ولكن غير محدد هو الصداع، والذي قد يكون نتيجة لتمدد الحجاب السَّرجيّ. على الرَّغم أنَّ الشذوذات الكلاسيكية المرتبطة بانضغاط التصالب البصري هي عمى نصفيّ صدغيّ (انظر **الشكل 18.29**) أو رباعي علويّ، يمكن أن ينتج أي نوع من عيوب المجال البصري عن الامتداد فوق السّرج للورم لأنّه قد يضغط على العصب البصري (فقدان حدة من جانب واحد أو عتمات) أو السبيل البصري (عمى نصفي متماثل). قد يظهر ضمور العصب البصري في تنظير العين.

الإطار 18.57 الطرائق العلاجية لأورام الغدة النخامية الوظيفية وغير الوظيفية

	الجراحة	العلاج الشعاعي	دوائيّ	التعليق
ورم غدي كبير في الغدة النخامية غير وظيفي	الخط الأول	الخط الثاني		
ورم برولاكتيني	الخط الثاني	الخط الثاني	الخط الأول: منبهات الدوبامين	عادة ما تسبب ناهضات الدوبامين تقلص الأورام الغدية الكبيرة
ضخامة النهايات	الخط الأول	الخط الثاني	الخط الثاني مضاهئات السوماتوستاتين ناهضات الدوبامين مضادات مستقبلات هرمون النمو	لا يتسبب العلاج الدوائي في تقلص الأورام الغدية الكبيرة بشكل موثوق ، حيث يتم استخدام العلاج الشعاعي والعلاج الدوائي معًا للأورام غير الصالحة للجراحة
داء كوشينغ	الخط الأول	الخط الثاني	الخط الثاني مثبطات تكوين الستيرويد باسيروتيد	قد يستغرق العلاج الشعاعي سنوات عديدة لتقليل فائض *ACTH* ويمكن استخدام العلاجات الطبية كجسر. يمكن أيضًا النظر في استئصال الغدة الكظرية الثنائي إذا كان ورم الغدة النخامية غير قابل للاستئصال تمامًا
ورم قحفي بلعومي	الخط الأول	الخط الثاني		

(*ACTH* = الهرمون الموجه للكظر ؛ *GH* = هرمون النمو)

قد يؤدي الامتداد الجانبيّ للكتلة السّرجيّة إلى الجيب الكهفي مع الانضغاط اللاحق للعصب القحفي الثالث أو الرابع أو السّادس إلى الشَّفَع والحول، ولكنه عرض غير مألوف في أورام الغدَّة النَّخامِيّة الأماميّة. من حين لآخر، يحدث احتشاء أورام الغدَّة النَّخامِيّة أو يكون هناك نزيف في الآفات الكيسيّة. وهذا ما يسمى "السكتة النَّخامِيّة" وقد يؤدي إلى توسّع مفاجئ مع أعراض الانضغاط الموضعيّ وقصور الغدَّة النَّخامِيّة الحاد. يمكن أن يحدث احتشاء غير نزفيّ أيضًا في الغدَّة النَّخامِيّة الطبيعية؛ تشمل العوامل المؤهبة نزيف الولادة الشديد (متلازمة شيهان) والداء السكري وارتفاع الضغط داخل القحف.

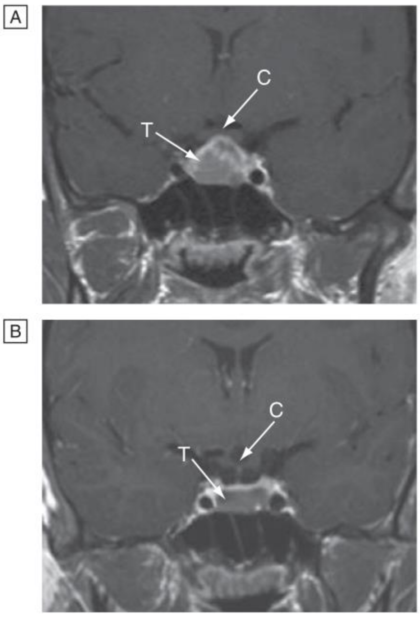
الاستقصاءات *Investigations*

يجب أن يخضع المرضى المشتبه في إصابتهم بورم في الغدَّة النَّخامِيّة للتصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب. في حين أنّ بعض الآفات لها سمات شعاعيّة عصبية مميّزة ، فإنّ التشخيص النهائي يتم نسيجيّاً بعد الجراحة. يجب أن يخضع جميع المرضى الذين يعانون من آفات (جانب) الحيز السَّرجيّ لتقييم وظيفة الغدَّة النَّخامِيّة على النحو الموصوف في **الإطار 18.53**.

التدبير *Management*

إنَّ طرق علاج أورام الغدَّة النَّخامِيّة وأورام الوطاء الشَّائعة موضَّحة في **الإطار 18.57**. يجب علاج قصور الغدَّة النَّخامِيّة المصاحب كما هو موضّح أعلاه. مطلوب علاج عاجل إذا كان هناك دليل على وجود ضغط على السبيل البصريّ. تتناسب فرص الشفاء من اضطراب المجال البصري مع مدة الأعراض ومن غير المحتمل الشّفاء التام إذا كان الاضطراب موجوداً لمدة تزيد عن 4 أشهر. في حالة وجود آفات متعددة في السَّرج، من الضّروري قياس برولاكتين المصل قبل إجراء الجراحة الطارئة. إذا كان البرولاكتين يزيد عن 5000 ميكرولتر / لتر (236 نانوغرام / مل) ، فمن المحتمل أن تكون الآفة ورمًا كبيراً مفرزاً للبرولاكتين ويجب أن تستجيب لمنبهات الدوبامين مع انكماش الآفة، مما يجعل

الجراحة غير ضرورية (انظر **الشكل 18.29**). يتم إجراء معظم العمليات على الغدَّة النَّخامِيّة باستخدام المدخل عبر الوتدي عبر فتحتي الأنف، في حين أنَّ الجراحة عبر الجبهي عن طريق حج القحف مخصَّصة للأورام فوق السرج التركي وهي أقلّ شيوعاً. من غير المألوف أن تكون قادرًا على قطع الامتدادات الجانبية في الجيوب الكهفيّة، على الرّغم أنّ هذا يكون أكثر جدوى باستخدام تقنيات التنظير الداخليّ الحديثة. تنطوي جميع العمليات التي تُجرى على الغدَّة النَّخامِيّة على خطر الإضرار بوظيفة الغدد الصماء الطبيعية؛ يزداد هذا الخطر مع حجم الآفة الأوليّة. يجب إعادة اختبار وظيفة الغدَّة النَّخامِيّة (انظر **الإطار 18.53**) بعد 4 إلى 6 أسابيع من الجراحة، وذلك في المقام الأول للكشف عن تطور أي عجز هرمونيّ جديد. في حالات نادرة، يمكن أن يؤدي العلاج الجراحيّ لآفة سرجيّة إلى استعادة إفراز الهرمون الذي كان ناقصاً قبل الجراحة. يجب تكرار التصوير بعد الجراحة بـ 3–6 أشهر عادةً، فإذا كانت هناك كتلة متبقية كبيرة وتؤكّد الدراسة النسيجية وجود ورم في الغدَّة النَّخامِيّة الأمامية، يمكن إعطاء العلاج الشعاعي الخارجي لتقليل خطر النكس ولكنَّ المخاطر ونسبة الفائدة تحتاج إلى مناقشة فردية دقيقة. إنَّ العلاج الشعاعي غير مفيد للمرضى الذين يحتاجون إلى علاج عاجل لأنّه يستغرق عدة أشهر أو سنوات ليكون فعالًا وهناك خطر حدوث تورُّم حاد في الكتلة. يحمل العلاج الشعاعي المجزأ خطر الإصابة بقصور الغدَّة النَّخامِيّة مدى الحياة (50–70٪ في السنوات العشر الأولى) واختبارات وظائف الغدَّة النَّخامِيّة السنوية إلزاميّة. هناك أيضًا قلق من أنَّ العلاج الشعاعي قد يضعف الوظيفة الإدراكيّة، ويسبب تغيّرات في الأوعية الدموية، بل ويؤدي إلى أورام الدماغ الأوليّة، ولكن لم يتم تحديد هذه الآثار الجانبيّة بشكل موثوق ومن المحتمل أن تكون نادرة. تتيح الجراحة الشّعاعية التجسيميّة استهدافًا محددًا للاعتلالات المتبقية بطريقة أكثر تركيزًا. يجب متابعة الأورام غير الوظيفيّة عن طريق التصوير المتكرر على فترات تعتمد على حجم الآفة وعلى ما إذا كان قد تمّ إجراء العلاج الشّعاعي أم لا. بالنسبة للآفات الأصغر التي لا تسبب تأثيرات جهازية، قد لا تُستطب الجراحة العلاجيّة ويمكن ببساطة مراقبة الآفة عن طريق التصوير العصبي التسلسلي دون تحديد تشخيص واضح.



الشكل 18.29 انكماش ورم كبير بعد العلاج بمنبهات الدوبامين. يُظهر التصوير بالرنين المغناطيسي وجود ورم غدي كبير في الغدة النخامية (*T*) يضغط على التصالب البصري (*C*). التصوير بالرنين المغناطيسي *B* لنفس الورم بعد العلاج بمنشطات الدوبامين. انخفض حجم الورم الغدي الكبير ، وهو ورم برولاكتيني ، بشكل كبير ولم يعد يضغط على التصالب البصري.

فرط برولاكتين الدم / ثر الحليب
Hyperprolactinaemia/galactorrhoea

إنَّ فرط برولاكتين الدم هو شذوذ شائع يتظاهر عادةً بقصور الغدد التناسلية و / أو ثر الحليب (الرضاعة في غياب الرضاعة الطبيعية). نظرًا لأنّ البرولاكتين يحفز إفراز الحليب ولكن ليس نمو الثدي، نادرًا ما يحدث ثر الحليب عند الرجال ولا يحدث ذلك إلا إذا كان التثدي ناتجًا عن قصور الغدد التناسلية. يظهر التّشخيص التفريقي لفرط برولاكتين الدم في **الإطار 18.58**. العديد من الأدوية، وخاصة مضادات الدوبامين، ترفع تركيز البرولاكتين. يمكن أن تسبب أورام الغدَّة النَّخامِيّة فرط برولاكتين الدم عن طريق إفراز البرولاكتين مباشرة (أورام البرولاكتين ، انظر أدناه) ، أو عن طريق ضغط

السويقة القمعيّة وبالتالي مقاطعة التأثير المثبط لمنبهات الدوبامين الوطائي على إفراز البرولاكتين (فرط برولاكتين الدم بقطع الاتصال). ينتشر البرولاكتين عادة كهرمون حر (أحادي) في المَصل، ولكن في بعض الأفراد، يرتبط البرولاكتين بجسم مضاد IgG. يُعرف هذا المركب باسم macroprolactin ومثل هؤلاء المرضى يعانون من macroprolactinaemia (لا ينبغي الخلط بينه وبين الورم macroprolactinoma ، وهو ورم نخامي يفرز البرولاكتين يبلغ قطره أكثر من 1 سم). بما أنّ macroprolactin لا يمكنه عبور جدران الأوعية الدموية للوصول إلى مستقبلات البرولاكتين في الأنسجة المستهدفة، فليس لهُ أهمية مرضيّة. بعض استقصاءات البرولاكتين التجاريّة لا تميز البرولاكتين عن macroprolactin وبالتالي فإنّ macroprolactinaemia هو سبب لفرط برولاكتين الدم الكاذب. يتطلب تحديد macroprolactin تقنيات استشراب بالترشيح الهلامي أو تقنيات ترسيب البولي إيثيلين جليكول، ويجب إجراء أحد هذه الاختبارات في جميع المرضى الذين يعانون من فرط برولاكتين الدّم إذا كان من المعروف أنّ اختبار البرولاكتين يتفاعل بشكل مُتَصالب.

التقييم السَّريريّ *Clinical assessment*

في النساء ، بالإضافة إلى ثرِّ الحليب، يسبب قصور الغدد التناسليّة المرتبط بفرط برولاكتين الدم انقطاع الطمث الثَّانويّ وانقطاع الإباضة مع العقم. تشمل النقاط المهمة في السوابق استخدام الأدوية والحمل الحديث وقصة الدورة الشهريّة. كمية الحليب المنتجة متغيّرة ويمكن ملاحظتها فقط بالتعبير العاديّ. عند الرجال هناك انخفاض في الرغبة الجنسيّة، وانخفاض وتيرة الحلاقة والخمول. قد يتم الخلط بين ثرّ الحليب من جانب واحد وإفرازات الحلمة، ومن المهم فحص الثدي لاستبعاد الأورام الخبيثة أو مرض الكيسات الليفيّة. يجب أن يتناول التقييم الإضافي السمات الموجودة في **الشكل 18.28**.

18.58 أسباب فرط برولاكتين الدم

فيزيولوجي

- الإجهاد (بعد الاختلاج مثلاً)
- الحمل
- الإرضاع
- تحفيز الحلمة
- النوم
- الجماع
- التمرين
- بكاء الطفل

الأدوية التي تسببها

مضادات الدوبامين

- مضادات الذهان (الفينوثيازين والبوتيروفينون)
- مضادات الاكتئاب
- مضادات الاقياء (مثل ميتوكلوبراميد ودومبيريدون)

الأدوية المستنفدة للدوبامين

- ريزيربين
- ميثيل دوبا

أوستروجين

- حبوب منع الحمل الفموية

مرضي

شائع

- فصل تأثير السويقة
- فرط برولاكتين الدم (مثل الغدة النخامية غير الوظيفية
- ورم غدي كبير (ورم برولاكتيني (ورم غدي دقيق عادة)
- قصور الغدة الدرقية الأساسي
    - ○ متلازمة الكيسات المبيضية
- ارتفاع برولاكتين الدم

غير شائع

- ورم الغدة النخامية يفرز هرمون البرولاكتين وهرمون النمو
- مرض تحت المهاد
- الفشل الكلوي

نادر

- منعكس جدار الصدر (على سبيل المثال ، بعد الهربس النطاقي)

الاستقصاءات *Investigations*

يجب أولاً استبعاد الحمل قبل إجراء مزيد من الاستقصاءات في النساء في سن الإنجاب. الحد الأعلى الطبيعي للعديد من استقصاءات برولاكتين المصل هو حوالي 500 ميكرومتر /

لتر (24 نانوغرام / مل). في المرضى غير الحوامل وغير المرضعات، من المحتمل أن تكون تراكيز البرولاكتين الأحاديّة من 500−1000 ميكرولتر / لتر (24−47 نانوغرام / مل) ناتجة عن الإجهاد أو الأدوية، ويُستطبُ هنا تكرار القياس. من المحتمل أن تكون المستويات بين 1000 و 5000 ميكرولتر / لتر (47−236 نانوغرام / مل) ناتجة عن أيّ من الأدوية أو ورم برولاكتيني صغير أو فرط برولاكتين الدم "الافتراقي". المستويات التي تزيد عن 5000 ميكرولتر / لتر (236 نانوغرام / مل) توحي بشدة بوجود ورم برولاكتينيّ كبير. المرضى الذين يعانون من زيادة البرولاكتين يجب أن يخضعوا لاختبارات وظيفة الغدد التناسلية، وينبغي قياس T_4 و TSH لاستبعاد قصور الغدَّة الدرقيّة الأوليّ الذي يسبب فرط البرولاكتين الناجم عن TRH. ما لم ينخفض البرولاكتين بعد سحب العلاج الدوائي ذي الصلة، فإنَّ برولاكتين المصل المستمر فوق النطاق المرجعي هو استطباب للتصوير بالرنين المغناطيسيّ أو التصوير المقطعي المحوسب للوطاء والغدَّة النَّخامِيّة. يحتاج المرضى المصابون بورم غديّ كبير أيضًا إلى اختبارات لقصور الغدَّة النَّخامِيّة (انظر **الإطار 18.53**).

التدبير *Management*

إن أمكن، يجب تصحيح السّبب الأساسي (مثل وقف الأدوية المتّهمة وإعطاء تعويض بالليفوثيروكسين في قصور الغدَّة الدرقيّة الأوليّ). إذا كانت مضادات الدوبامين هي السبب، فإنّ العلاج بمنشطات الدوبامين مضاد استطباب إذا كان الاضطراب الوظيفي في الغدد التناسلية هو الشاغل الرئيسيّ ، فيمكن الإشارة إلى العلاج بمعيضات الستيروئيدات الجنسيّة. يمكن أيضًا علاج ثر الحليب الفيزيولوجيّ المزعج باستخدام ناهضات الدوبامين (انظر **الإطار 18.59**). يتم وصف تدبير الأورام البرولاكتينية أدناه.

الورم البرولاكتينيّ Prolactinoma

معظم أورام البرولاكتين في النساء قبل انقطاع الطمث هي أورام غدية دقيقة لأنّ أعراض زيادة البرولاكتين عادة ما تؤدي إلى تظاهر مبكر. تشترك خلايا إفراز البرولاكتين في الغدَّة النَّخامِيّة الأمامية في سلالة مشتركة مع الخلايا التي تفرز هرمون النمو، لذلك في بعض الأحيان يمكن أن تفرز الأورام البرولاكتينية هرمون النمو الزائد وتسبب ضخامة النهايات. في أورام البرولاكتين، هناك علاقة بين تركيز البرولاكتين وحجم الورم: كلما ارتفع المستوى ، زاد حجم الورم. يمكن لبعض الأورام الكبيرة أن ترفع تراكيز البرولاكتين فوق 100000 ميكرولتر / لتر (4700 نانوغرام / مل). الاستقصاءات في الأورام البرولاكتينية هي نفسها بالنسبة لأورام الغدَّة النَّخامِيّة الأخرى (انظر أعلاه).

التدبير *Management*

كما هو موضّح في **الإطار 18.57** ، يمكن استخدام العديد من الأساليب العلاجية في تدبير الأورام البرولاكتينية.

دوائيّاً *Management*

تُعدُّ أدوية ناهضات الدوبامين الطبيّة خط العلاج الأول لغالبية المرضى (الإطار 18.59). عادة ما تقلِّل من تراكيز البرولاكتين في الدَّم وتسبّب انكماشًا ملحوظًا للورم بعد عدة أشهر من العلاج (الشكل 18.29) ، لكنّ اضطرابات المجال البصري، إن وجدت، قد تتحسن في غضون أيام من الإعطاء الأول. من الممكن سحب العلاج بمنبهات الدوبامين دون نكس فرط برولاكتين الدم بعد بضع سنوات من العلاج في بعض المرضى الذين يعانون من ورم غديّ دقيق. أيضاً، بعد انقطاع الطمث، يكون كبت البرولاكتين مطلوباً في الأورام الغديّة الدقيقة فقط إذا كان ثر الحليب مزعجاً، نظراً لأنَّ قصور الغدد التناسلية يكون فيزيولوجياً وبالتالي من غير المحتمل نمو الورم في المرضى الذين يعانون من ورم غديّ كبير، لا يمكن سحب الأدوية إلّا بعد الجراحة العلاجيّة أو العلاج الشعاعي وتحت إشراف دقيق.

18.59 العلاج بناهضات الدوبامين: الأدوية المستخدمة لعلاج أورام البرولاكتين

العقار	الجرعة الفموية	الايجابيات	السلبيات
بروموكريبتين	2.5 - 15ملغ / يوم 2–3 مرات يوميا	متاح للاستخدام بالحقن نصف عمر قصير مفيد في علاج العقم فعالية مثبتة على المدى الطويل	الآثار الجانبية التي تشبه الإرغوتامين (الغثيان والصداع وانخفاض ضغط الدم الانتصابيّ والإمساك). الجرعات متكررة لذا يكون الالتزام ضعيفاً. تقارير نادرة عن تفاعلات تليفية في الأنسجة المختلفة.
كابيرجولين	250-1000ميكروجرام / أسبوع جرعتان / أسبوع	المفعول طويل الأمد ، لذا فإن الجرعات الضائعة أقل أهمية تم الإبلاغ عن أن لها آثار جانبية أقل شبيهة بالإرغوتامين	بيانات محدودة عن السلامة أثناء الحمل يرتبط بالتليف الصمامي القلبي في مرض باركنسون
كيناجوليد	50 - 150ميكروجرام / يوم مرة واحدة يوميا	غير إرغوتي مع آثار جانبية قليلة في المرضى الذين لا يتحملون ما سبق	بيانات محدودة عن السلامة أثناء الحمل

* يتطور التحمل مع الآثار الجانبية. يجب إدخال كل هذه العوامل ، وخاصة البروموكريبتين، بجرعات منخفضة وزيادة ببطء. في حالة فقدان عدة جرعات من البروموكريبتين يجب أن تبدأ العملية مرة أخرى.

يمكن أن ترتبط ناهضات الدوبامين المشتقة من الإرغوت (بروموكريبتين وكابيرجولين) بمستقبلات 5-HT2B في القلب وفي أي مكان آخر، وقد ارتبطت بتفاعلات تليفيّة، خاصة قلس الصمام ثلاثي الشرف، عند استخدامها بجرعات عالية في مرضى باركنسون. في الجرعات المنخفضة نسبياً والمستخدمة في الأورام البرولاكتينية، تشير معظم البيانات إلى أنّ الفحص المنهجي للتليف القلبي غير ضروري، ولكن إذا كان العلاج بمنبهات الدوبامين مطولًا ، فقد يستطبّ الفحص الدوري عن طريق فحص صدى القلب أو استخدام عوامل غير إرغوتية الاشتقاق مثل (كيناجوليد).

الجراحة والعلاج الشّعاعيّ *Surgery and radiotherapy*

عادةً ما يكون تخفيف الضغط الجراحي ضروريًا فقط عندما يفشل الورم الضّخم في الانكماش بشكل كافٍ باستخدام العلاج بمنبهات الدوبامين، وقد يكون هذا بسبب أنّ الورم يحتوي على مكون كيسيّ مهم. يمكن أيضًا إجراء الجراحة في المرضى الذين لا يتحملون ناهضات الدوبامين. يمكن إزالة الأورام الغدية الدقيقة بشكل انتقائي عن طريق الجراحة عبر الوتدي بمعدل شفاء يبلغ حوالي 80٪ ولكن النكس وارد؛ إنَّ معدل الشفاء من الجراحة في الأورام الغدية الكبيرة أقلّ بكثير. قد يكون التشعيع الخارجي مطلوبًا لبعض الأورام الغديّة الكبيرة لمنع عودة النمو إذا تم إيقاف ناهضات الدوبامين.

الحمل *Pregnancy*

غالبًا ما يترافق فرط برولاكتين الدم مع العقم، لذلك قد يحصل الحمل بعد العلاج بمنبهات الدوبامين الحمل. يجب نصح المرضى الذين يعانون من الأورام الغدية الدقيقة بالتوقف عن العلاج بمضادات الدوبامين بمجرد تأكيد الحمل. على النقيض من ذلك، قد تتضخم الأورام الكبيرة بسرعة في ظل تحفيز هرمون الاستروجين ويجب أن يواصل هؤلاء المرضى العلاج بشادّات الدوبامين ويحتاجون إلى قياس مستويات البرولاكتين والمجال البصري أثناء الحمل. يجب نصح جميع المرضى بالإبلاغ عن الصداع أو اضطراب الرؤية على الفور.

ضخامة النهايات Acromegaly

تَحدثُ ضخامة النهايات بسبب إفراز هرمون النمو (GH) من ورم في الغدَّة النَّخامِيّة، وعادة ما يكون ورم غدي كبير ، ويحمل زيادة تقريبية مضاعفة للوفاة عند عدم العلاج.

المظاهر السّريريّة *Clinical features*

إذا حدث فرط إفراز هرمون النمو قبل البلوغ، فإنَّ العرض السريريّ يكون العملقة. بشكل أكثر شيوعًا، يحدث زيادة هرمون النمو في حياة البالغين ويتظاهر بضخامة النهايات. إذا بدأ الإفراز المفرط في مرحلة المراهقة واستمر حتى مرحلة البلوغ ، فيمكن عندئذٍ الجمع بين الحالتين. تظهر السمات السريرية في **الشكل 18.30**. الشكوى الأكثر شيوعًا هي الصداع والتعرّق. تشمل السمات الإضافية تلك الخاصة بأيّ ورم في الغدَّة النَّخامِيّة (**انظر الشكل 18.28**).

الاستقصاءات *Investigations*

يجب تأكيد التشخيص السّريريّ عن طريق قياس مستويات هرمون النمو خلال اختبار تحمل الجلوكوز الفمويّ وقياس IGF-1 في الدم. في الحالات العادية، يكبت المَصل GH إلى أقل من 0.5 ميكروغرام/لتر (حوالي 2 ميكروغرام/لتر). في ضخامة النهايات، لا يتثبط هرمون النمو وفي حوالي 30 ٪ من المرضى هناك ارتفاع متناقض ؛ كما أنّ الـ IGF-1 مرتفعاً أيضاً. يجب فحص بقية وظائف الغدَّة النَّخامِيّة كما هو موضح في **الإطار 18.53**. ترتفع تراكيز البرولاكتين في حوالي 30٪ من المرضى بسبب الإفراز المشترك للبرولاكتين من الورم. قد تشمل الاختبارات الإضافية في ضخامة النهايات فحص أورام القولون باستخدام تنظير القولون.

التدبير *Management*

الأهداف الرئيسية هي تحسين الأعراض وإعادة GH و IGF-1 لِقيمهِ الطبيعية في المصل لتقليل المراضة والوفيات. تم تلخيص العلاج في **الإطار 18.57**.

التدبير الجراحيّ *Surgical*

عادة ما تكون الجراحة عبر الوتدي هي الخط الأول للعلاج وقد تؤدي إلى علاج فرط هرمون النمو ، خاصة في المرضى الذين يعانون من الأورام الغدية الدقيقة. في كثير من الأحيان، تعمل الجراحة على التخلص من حجم الورم وهناك حاجة إلى مزيد من علاج الخط الثاني ، وفقًا لنتائج اختبار التصوير بعد الجراحة وتحمل الجلوكوز .

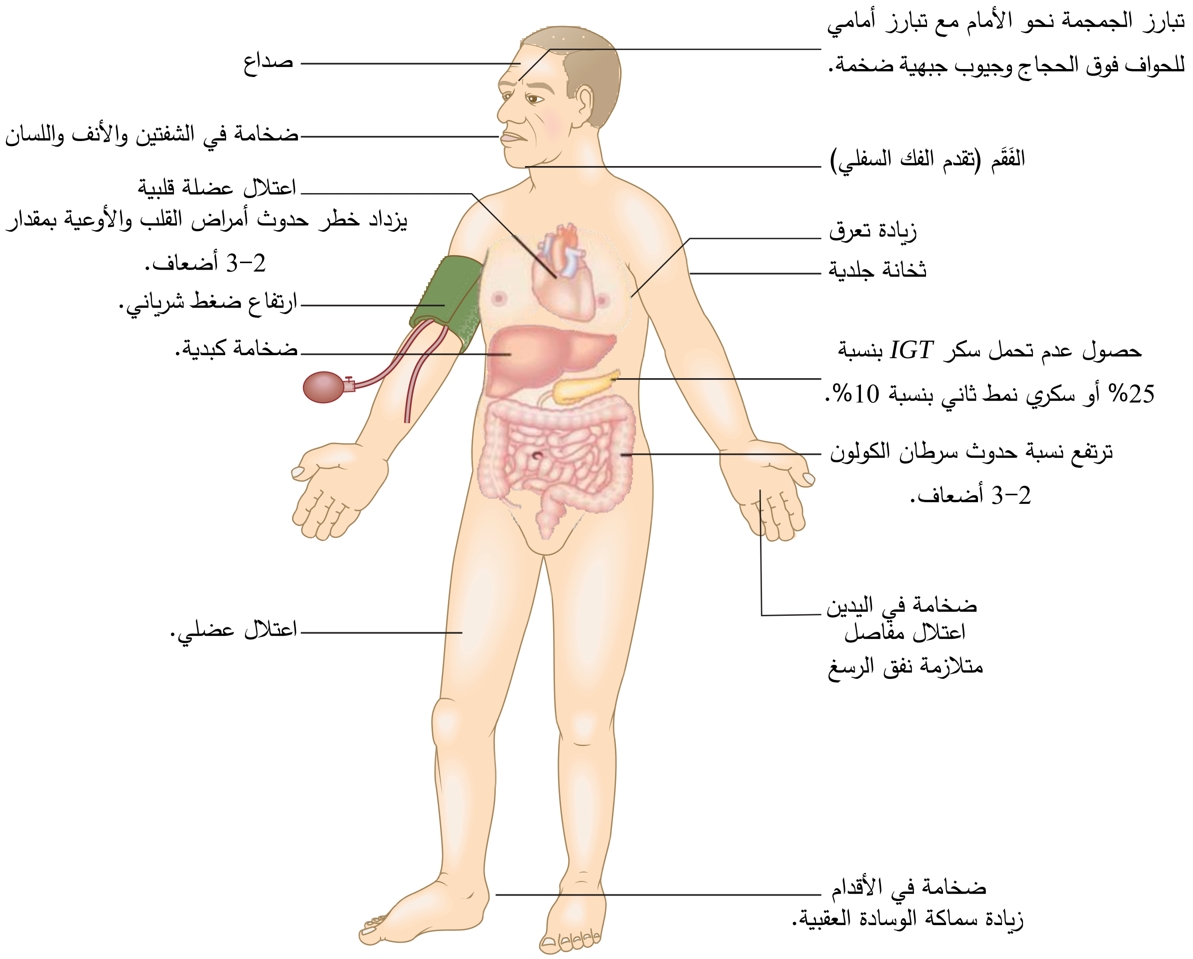
العلاج الشعاعي *Radiotherapy*

عادةً ما يستخدم العلاج الشعاعي الخارجي كعلاج من الخط الثاني إذا استمرت ضخامة النهايات بعد الجراحة، لإيقاف نمو الورم وخفض مستويات هرمون النمو. ومع ذلك ، تنخفض مستويات هرمون النمو ببطء (على مدى سنوات عديدة) وهناك خطر الإصابة بقصور الغدَّة النَّخامِيّة.

دوائياً *Medical*

إذا استمرت ضخامة النهايات بعد الجراحة، فعادة ما يتم استخدام العلاج الدوائيّ لخفض مستويات هرمون النمو إلى أقل من 1.0 ميكروغرام / لتر (حوالي 3 ميكروغرام / لتر) لاستعادة تراكيز IGF-1 نحو الطبيعي. قد يتوقف العلاج

الطبي بعد عدة سنوات في المرضى الذين تلقوا العلاج الشعاعي. يمكن إعطاء نظائر السوماتوستاتين (مثل أوكتريوتيد أو لانريوتيد أو باسيريوتيد) كحقن بطيئة الإطلاق كل بضعة أسابيع. يمكن أيضًا استخدام نظائر السوماتوستاتين كعلاج أولي لضخامة النهايات إما كبديل أو قبل الجراحة، بالنظر إلى أنّها يمكن أن تحفز انكماش الورم المتواضع لدى بعض المرضى. ناهضات الدوبامين أقل فعالية في خفض هرمون النمو ولكنها قد تكون مفيدة في بعض الأحيان، خاصةً مع زيادة البرولاكتين المرتبطة بها.



تبارز الجمجمة نحو الأمام مع تبارز أمامي للحواف فوق الحجاج وجيوب جبهية ضخمة.
صداع
ضخامة في الشفتين والأنف واللسان
الفَقَم (تقدم الفك السفلي)
اعتلال عضلة قلبية
يزداد خطر حدوث أمراض القلب والأوعية بمقدار 3–2 أضعاف.
زيادة تعرق
ثخانة جلدية
ارتفاع ضغط شرياني.
ضخامة كبدية.
حصول عدم تحمل سكر IGT بنسبة 25% أو سكري نمط ثاني بنسبة 10%.
ترتفع نسبة حدوث سرطان الكولون 3–2 أضعاف.
ضخامة في اليدين
اعتلال مفاصل
متلازمة نفق الرسغ
اعتلال عضلي.
ضخامة في الأقدام
زيادة سماكة الوسادة العقبية.

الشكل 18.30 **التظاهرات السريرية لضخامة النهايات. (*IGT* تعني عدم تحمّل الغلوكوز).**

بيجفيسومانت هو أحد مضادات مستقبلات هرمون النمو الببتيدية التي يتم إعطاؤها عن طريق الحقن الذاتي اليومي ويمكن وصفه لبعض المرضى الذين تفشل في تثبيط تركيزات GH وIGF-1 لديهم بعد العلاج بمضاهئات السوماتوستاتين.

الورم القحفي البلعومي Craniopharyngioma

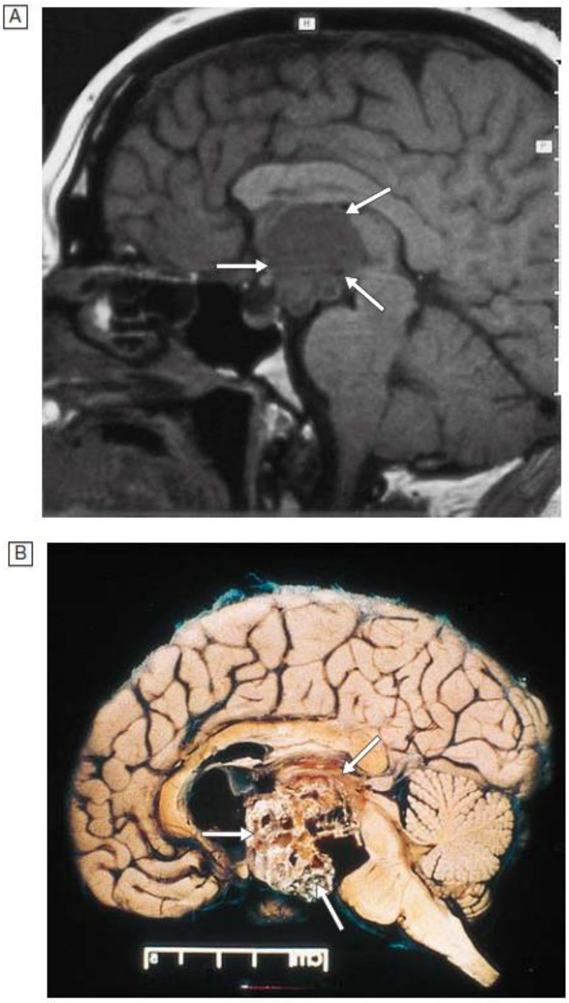
الأورام القحفية البلعومية هي أورام حميدة تتطور في مسائد الخلايا في جيب راتيكة. ويمكن أن تكون موجودة في السرج التركي، أو بشكل شائع في الحيز فوق السرج التركي. غالباً ما تكون كيسية، مع مكون صلب قد يتكلس أو لا يتكلس (الشكل 18.31). هذه الأورام يتم تشخيصها بشكل أكثر شيوعاً من أورام الغدة النخامية عند الشباب. قد تتظاهر نتيجة تأثيرات الضغط على التراكيب المجاورة بقصور الغدة النخامية و / أو مرض السكري الكاذب القحفي. قد تحدث أيضاً مظاهر سريرية أخرى مرتبطة مباشرة بأذية الوطاء. وتشمل الإفراط في الأكل والسمنة، وفقدان الإحساس بالعطش واضطراب تنظيم درجة الحرارة، ويمكن أن يشكل تدبير هذه التظاهرات تحدياً سريرياً كبيراً. الأورام القحفية البلعومية يمكن علاجها بالطريق عبر الوتدي trans-sphenoida route ، ولكن الجراحة قد تشمل أيضاً حج القحفcraniotomy ، مع ارتفاع نسبي لخطر حدوث تلف في الوطاء ومضاعفات أخرى. في حال احتواء الورم على مكون كيسي كبير، قد يكون من الأكثر أماناً وضع مِنزَح ضمن تجويف الكيس متصل بجهاز تحت الجلد، بدلاً من محاولة الاستئصال. مهما كان الشكل الذي يتخذه، فمن غير المرجح أن تكون الجراحة شافية وقد يُعطى العلاج الإشعاعي في كثير من الأحيان لتقليل خطر النكس. لسوء الحظ غالباً ما ينكس الورم القحفي البلعومي، مما يتطلب جراحة متكررة. وغالباً ما يسبب مراضة كبيرة كالسِمنَة وِطائِيَّة المَنشَأ ومشاكل توازن الماء و / أو الفشل البصري.

مرض السكري الكاذب Diabetes insipidus

يتميز هذا الاضطراب غير المألوف بالإطراح المستمر لكميات زائدة من البول المخفف والعطش، ويصنف إلى نوعين:

- السكري الكاذب القحفي، حيث يوجد نقص في إنتاج الفازوبريسين عن طريق منطقة ما تحت المهاد
- السكري الكاذب الكلوي، حيث لا تستجيب الأنابيب الكلوية للفازوبريسين.

تم سرد الأسباب المستبطنة في (الإطار 18.60).



الشكل 18.31 **الورم القحفي البلعومي.** ***A*** يُظهر هذا الورم المترقي بشكل مميز في المرضى صغيري السن، وغالباً مايكون كيسياً ومتكلساً كما هو موضح في صورة الرنين المغناطيسي. ***B*** نموذج تشريحي.

المظاهر السريرية *Clinical features*

الأعراض الأكثر وضوحا هي كثرة التبول والعُطاش، وقد يطرح المريض من 5 إلى 20 لتراً أو أكثر من البول في غضون 24 ساعة، ويكون البول ناقص الكثافة النوعية والأسمولية. إذا كان المريض لديه آلية عطش سليمة، وكان واعياً ولديه إمكانية الوصول إلى السوائل الفموية، فيمكنه أو يمكنها الحفاظ على ما يكفي من السوائل. ومع ذلك إن كان المريض فاقداً للوعي أو مريض مصاب بضرر في مركز العطش الوطائي فمن المحتمل أن يكون مرض السكري الكاذب مميتاً لديه. وإذا كان هناك نقص مرافق بالكورتيزول، فقد لا يظهر مرض السكري الكاذب حتى يتم إعطاء العلاج ببدائل القشرانيات

السكرية. التشخيص التفريقي الأكثر شيوعاً هو العطاش الأولي، الناتج عن شرب كميات مفرطة من السوائل في حالة عدم وجود خلل في الفازوبريسين أو السيطرة على العطش.

18.60 أسباب مرض السكري الكاذب

قحفيّ

آفة بنيوية في الوطاء أو أعلى السويقة

- انظر الإطار 18.54

مجهول السبب

خلل جيني

- السائدة (الطفرة الجينية AVP)
- المتنحية (متلازمة DIDMOAD – ترافق مرض السكري الكاذب مع الداء السكري وضمور العصب البصري والصمم)

كلوي

خلل جيني

- طفرة مستقبلات V2
- طفرة Aquaporin-2
- الدَّاء السِّيسْتينيُّ

شذوذات استقلابية

- نقص بوتاسيوم الدم
- فرط كالسيوم الدم

علاج بالعقاقير

- الليثيوم
- ديميكلوسيكلين

تسمم

- معادن ثقيلة

فشل كلوي مزمن

- مرض تكيس الكلى
- فقر الدم المنجلي
- مرض ارتشاحي

الاستقصاءات *Investigation*

يمكن تأكيد مرض السكري الكاذب إذا كان فازوبريسين المصل غير قابل للكشف (على الرغم من أن هذا الاختبار غير مُتاح على نطاق واسع) أو أن البول غير مركّز إلى أقصى حد (أي > 600 مل مول / كغ) في وجود زيادة في أسمولية البلازما (أي < 300 مل أسمول / كغ). في بعض الأحيان يمكن تأكيد التشخيص أو دحضه عن طريق عينات عشوائية متزامنة من الدم والبول، ولكن في كثير من الأحيان يتطلب الأمر اختباراً ديناميكياً. يستخدم اختبار الحرمان من الماء الموصوف في **الإطار 18.61** على نطاق واسع ولكن البديل هو تسريب محلول سالين مفرط التوتر (5٪) وقياس إفراز الفازوبريسين

18.61 كيف ومتى يتم إجراء اختبار الحرمان من الماء

الاستخدام

- لتشخيص مرض السكري الكاذب والتمييز بين الأسباب القحفية والكلوية.

الآلية

- امتنع عن تناول القهوة أو الشاي أو التدخين في يوم الاختبار
- شرب سوائل بشكل حر حتى الساعة 7:30 صباح يوم الاختبار، ولكن لا يُشجع المرضى على "تخزين" السوائل الزائدة تحسباً للحرمان من السوائل
- عدم شرب سوائل اعتباراً من الساعة 7:30
- احضر الساعة 8:30 لقياس وزن الجسم وأسمولية البول والبلازما.
- سجل وزن الجسم وحجم البول وأسمولية البول والبلازما ومقدار العطش على مقياس تناظري بصري كل ساعتين لمدة تصل إلى 8 ساعات
- أوقف الاختبار إذا فقد المريض 3٪ من وزنه
- إذا وصلت الأسمولية في البلازما إلى> 300 مل أسمول/ كغ وأسمولية البول أقل من 600 مل أسمول / كغ، فقم بإعطاء DDAVP (انظر النص) بجرعة 2 ميكروغرام في العضل

التفسير

- يتم تأكيد مرض السكري الكاذب عن طريق أسمولية البلازما > 300 مل أسمول/كغ مع أسمولية البول > 600 مل أسمول/كغ
- يتم تأكيد الإصابة بمرض السكري الكاذب القحفي إذا ارتفعت الأسمولية في البول بنسبة 50٪ على الأقل بعد DDAVP
- يتم تأكيد مرض السكري الكلوي إذا لم يتمكن DDAVP من زيادة تركيز البول
- العطاش الأولي يُشخّص عن طريق أسمولية البلازما المنخفضة في بداية الاختبار

استجابة لزيادة الأسمولية في البلازما. يمكن أيضاً تقييم العطش خلال هذه الاختبارات على مقياس تناظري بصري. يجب تقييم وظيفة الغدة النخامية الأمامية وتشريح فوق السويقة في المرضى الذين يعانون من مرض السكري القحفي (انظر الإطار 18.53). في العطاش الأولي primary polydipsia قد يكون البول مخففاً بشكل مفرط بسبب إدرار البول المزمن، الذي يخفف مدروج الذوائب عبر عروة هانلة، لكن الأسمولية البلازمية تبقى منخفضة وليست مرتفعة. لا ينبغي إعطاء DDAVP (انظر أدناه) للمرضى الذين يعانون من عطاش أولي، لأنه سيمنع إفراز الماء وهناك خطر تسمم شديد بالماء إذا استمر المريض في شرب السوائل بكثرة. في مرض السكري الكاذب كلوي المنشأ، قد تشمل الاختبارات الإضافية المناسبة كهارل البلازما والكالسيوم والموجات فوق الصوتية للكلى وتحليل البول.

التدبير العلاجي *Management*

يتم علاج داء السكري الكاذب القحفي باستخدام ديس-أمينو-دي-أسبارتات أرجينين فازوبريسين (ديسموبريسين، DDAVP)، وهو مضاهئ للفازوبريسين له عمر نصف أطول. بالنسبة للعلاج البديل المزمن، يمكن إعطاء DDAVP عن طريق الأنف والفم، على الرغم من أن التركيبة الأخيرة لها توافر بيولوجي متغير. في المرضى الذين يصابون بالغثيان، يجب إعطاء DDAVP عن طريق الحقن العضلي. يجب تعديل جرعة DDAVP على أساس تراكيز الصوديوم في الدم و / أو الأسمولية.

الخطر الرئيسي هو العلاج المفرط، مما يؤدي إلى التسمم بالمياه ونقص صوديوم الدم. على العكس من ذلك يؤدي العلاج غير الكافي إلى العطش والتبول. تمنع الجرعة المثالية التبول الليلي ولكنها تسمح بدرجة من التبول من وقت لآخر قبل الجرعة التالية (على سبيل المثال، جرعة DAVP للأنف ٥ ميكروغرام في الصباح و10 ميكروغرام في الليل). يتم تحسين التبول في مرض السكري الكاذب كلوي المنشأ عن طريق مدرات البول الثيازيدية (مثل بندروفلوميثيازيد bendroflumethiazide 5–10 مغ / يوم)، أميلوريد amiloride (5–10 مغ/ يوم) ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (مثل إندوميثاسين indometacin 15 مغ 3 مرات يومياً)، على الرغم من أن الأخير يحمل خطر تقليل معدل الترشيح الكبيبي.

18.62 الغدة النخامية والوطء في الشيخوخة

- **الاكتشاف المتأخر:** غالباً مع أورام كبيرة تسبب اضطراباً بصرياً، لأن الأعراض المبكرة مثل انقطاع الطمث والضعف الجنسي لا تحدث أو لا يتم التعرف عليها.
- **اكتشاف أورام الغدة النخامية بالصدفة:** قد لا تتطلب التدخل الجراحي إذا لم يكن الجهاز البصري مصاباً، بسبب النمو البطيء.
- **فرط برولاكتين الدم:** له تأثير أقل في النساء بعد انقطاع الطمث اللائي يعانين بالفعل من قصور الغدد التناسلية فيزيولوجياً. ومع ذلك، تتطلب الأورام الكبيرة الحجم العلاج بسبب قدرتها على إحداث تأثيرات جسيمة.

الاضطرابات التي تصيب الغدد الصماء المتعددة

أورام الغدد الصماء المتعددة Multiple endocrine neoplasia

أورام الغدد الصماء المتعددة (MEN) هي متلازمات جسدية سائدة نادرة التي تتميز بفرط التنسج hyperplasia وتشكيل أورام غدية أو أورام خبيثة في غدد متعددة. تُصنَّف هذه الأورام في أربع مجموعات، كما هو موضح في الاطار18.63. بعض الأمراض الوراثية الأخرى لديها أيضاً مخاطر متزايدة للإصابة بأورام الغدد الصماء، على سبيل المثال، يرتبط ورم القواتم بمتلازمة فون هيبل لينداو von Hippel–Lindau والورام الليفي العصبي من النوع1. يجب أن تُؤخذ متلازمات MEN بعين الاعتبار في جميع المرضى الذين يعانون من ورمين أو أكثر من أورام الغدد الصماء وفي المرضى الذين يعانون من أورام فردية ويبلغون عن أورام الغدد الصماء الأخرى في عائلاتهم.

الطفرات المثبطة في MEN 1 (MENIN)، وهو جين مثبط للورم على الكروموسوم 11يسبب MEN 1، في حين أن MEN 2 و3 MEN (المعروفين أيضاً باسم MEN 2a وMEN 2b على التوالي) ناتجة عن طفرات اكتساب الوظيفة في RET proto-oncogene على الصبغي 10. تسبب هذه التنشيط البنيوي للتيروزين كيناز RET المرتبط بالغشاء، التي تتحكم في تطور الخلايا التي تهاجر من العرف العصبي. في المقابل تسبب طفرات فقدان الوظيفة في كيناز RET مرض هيرشبرينغ. MEN4 نادر للغاية ويرتبط بطفرات فقدان الوظيفة في جين CDNK1B على الصبغي 12؛ هذا الجين يرمز للبروتين p27، الذي من المُفترض له نشاط كابت للورم. يمكن إجراء الاختبارات الجينية التنبؤية على أقارب الأفراد المصابين بمتلازمات MEN، بعد الاستشارة المناسبة. يجب إدخال الأفراد الذين يعانون من الطفرات المرتبطة بالورم الصماوي المتعدد في برنامج للمراقبة. في MEN 1، يتضمن هذا عادةً التاريخ السنوي والفحص وقياسات الكالسيوم والبرولاكتين في المصل، والتصوير بالرنين المغناطيسي للغدة النخامية والبنكرياس كل عامين؛ تقوم بعض المراكز أيضاً بإجراء فحوصات الأشعة المقطعة أو التصوير بالرنين المغناطيسي للصدر . في الأفراد الذين يعانون من MEN 2 و3، يجب إجراء استجواب وقصة سنوياً مع فحص وقياس كالسيوم المصل والكالسيتونين ومستقلبات الكاتيكولامين في البول أو البلازما. نظراً لأن تغلغل سرطان الغدة الدرقية النخاعي يقترب من 100 ٪ في الأفراد الذين يعانون من طفرة RET، يجب إجراء استئصال الغدة الدرقية الوقائي في مرحلة الطفولة المبكرة في معظم المرضى. يجب اختيار التوقيت الدقيق للجراحة في الطفولة بالطفرة المحددة في جين RET.

متلازمات تعدد الغدد الصم الذاتية Autoimmune polyendocrine syndromes

تُعرف متلازمتان متميزتان من متلازمات تعدد الغدد الصماء المناعية الذاتية: أنواع APS$_1$ وAPS$_2$ والأكثر شيوعاً هو APS من النوع 2 (متلازمة شميدت Schmidt's syndrome)، والذي يظهر عادةً في النساء اللاتي تتراوح أعمارهن بين 20 و 60 عاماً

يتم تعريفه عادةً على أنه حدوث في نفس الفرد لاثنين أو أكثر من اضطرابات الغدد الصماء المناعية الذاتية، بعضها مدرج في (الإطار 18.64). نمط الوراثة هو سائد وراثياً مع نفوذ غير كامل وهناك ارتباط قوي مع HLA-DR3 و CTLA-. أقل شيوعاً هو نوع APS$_1$، والذي يُطلق عليه أيضاً اسم داء المبيضات المناعي الذاتي وضمور الأديم الظاهر

18.63 متلازمات الأورام الصــماء المتعددة (MEN)

MEN 1 (متلازمة ويرمر Wermer's syndrome)

- فرط نشاط جارات الدرق الأولي
- أورام الغدة النخامية
- أورام الغدد الصماء العصبية البنكرياسية (مثل الأورام غير الفعالة والأنسولينوما والغاسترينوما)
- الكارسينوئيد التوتي والقصبي
- أورام الغدة الكظرية
- الآفات الجلدية (مثل الأورام الشحمية والأورام الكولاجينية والأورام الليفية الوعائية)

MEN 2 (المعروف أيضاً باسم MEN 2a أو متلازمة سيبل Sipple's syndrome)

- فرط نشاط جارات الدرق الأولي
- سرطان الغدة الدرقية النخاعي
- ورم القواتم

MEN 3 (المعروف أيضاً باسم MEN 2b)

- كما في MEN 2 أعلاه (على الرغم من حدوث سرطان الغدة الدرقية النخاعي في وقت مبكر، حتى خلال السنة الأولى من العمر)
- خِلقَة مارفانية
- تشوهات الهيكل العظمي (مثل تعظم الدروز الباكر)
- ميناء الأسنان الشاذة
- الأورام العصبية المخاطية المتعددة

MEN 4

- فرط نشاط جارات الدرق الأولي
- أورام الغدة النخامية
- أورام محتملة في الغدد الكظرية والأعضاء التناسلية والكلى
- أورام محتملة من الغدد الصماء العصبية البنكرياسية والمعدية والعضدية والعنقية

(APECED). والذي يتم توريثه بطريقة وراثية متنحية وينتج عن طفرات فقدان الوظيفة في جين منظم المناعة الذاتية AIRE، وهو المسؤول عن تقديم المستضدات الذاتية إلى الخلايا التوتية في الرحم. هذا ضروري لحذف نسائل الخلايا التوتية التي تتفاعل ضد المستضدات الذاتية وبالتالي تطوير التحمل المناعي. تم وصف المظاهر السريرية الأكثر شيوعاً في **الإطار 18.64**، على الرغم من أن نمط الأعراض متغيرة وغالباً ما يتم ملاحظة اضطرابات مناعية ذاتية أخرى.

18.64 متلازمات تعدد الغدد الصم المناعية*

النوع 1 (APECED)

- مرض اديسون
- قصور الدريقات
- السكري النمط 1
- قصور الغدة الدرقية الأساسي
- داء المبيضات المخاطي الجلدي المزمن
- حثل الأظافر
- نقص تسجع ميناء الأسنان

النوع 2 (متلازمة شميدت Schmidt’s syndrome)

- مرض اديسون
- قصور الغدة الدرقية الأساسي
- فقر الدم الخبيث
- قصور الغدد التناسلية الأساسي
- السكري النمط1
- البهاق
- الداء الزلاقي
- الوهن العضلي الوبيل
- مرض غريف

* في كلا النوعين من APS، يختلف النمط الدقيق للمرض بين الأفراد المصابين.

APECED = (autoimmune poly–endocrinopathy–candidiasis–ectodermal dystrophy)

الآثار المتأخرة لعلاج سرطان الأطفال Late effects of childhood cancer therapy

قد تتسبب العلاجات المستخدمة في علاج السرطانات لدى الأطفال والمراهقين، بما في ذلك العلاج الإشعاعي والعلاج الكيميائي، في حدوث خلل وظيفي في الغدد الصماء على المدى الطويل.

لمزيد من المعلومات

المواقع

british-thyroid-association.org British Thyroid Association: provider of guidelines, e.g. treatment of hypothyroidism and the investigation and management of thyroid cancer.

btf-thyroid.org British Thyroid Foundation: a resource for patient leaflets and support for patients with thyroid disorders.

endocrinology.org British Society for Endocrinology: useful online education resources and links to patient support group.

endo-society.org American Endocrine Society: provider of clinical practice guidelines.

pituitary.org.uk Pituitary Foundation: a resource for patient and general practitioner leaflets and further information.

thyroid.org American Thyroid Association: provider of clinical practice guidelines.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

AG Shand
JPH Wilding

19

العوامل الغذائية في الأمراض

الفحص السريري في الاضطرابات التغذوية 1146
التقييم السريري والاستقصاءات في الحالة التغذوية 1147
العوامل التغذوية والمرض 1147
فيزيولوجيا التغذية 1148
اضطرابات توازن الطاقة المتغيرة 1154
السِمنة 1154
نقص التغذية 1164
المغذيات الزهيدة المقدار والمعادن وأمراضها 1177
الفيتامينات 1177
المغذيات الدقيقة غير العضوية 1185
لمزيد من المعلومات 1188

الفحص السريري في الاضطرابات التغذوية

④ العيون

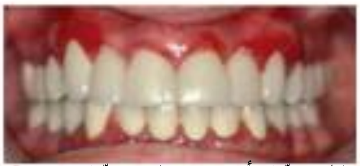
العيون الغائرة، شحوب، اليرقان، بقع بيتو Bitot spots (في عوز فيتامين A ،انظر **الشكل ١٩.١٢**)

⑤ التأثيرات

تعب، كآبة، خرف

⑥ الفم

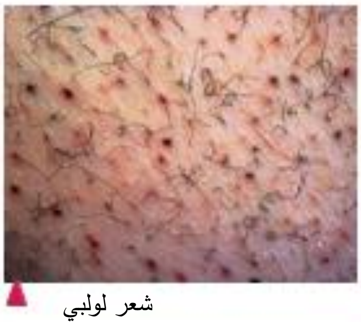
شحوب
التهاب الفم الزاوي (↓ B12 ، حمض الفوليك ، الحديد)
التهاب اللسان (↓ B12 ، حمض الفوليك ، الحديد)
التهاب اللثة ونزيف اللثة (↓ فيتامين c ؛انظر **الشكل ١٩.١٤**)



بدائل سنّية أو تعويضات سنية غير ملائمة

⑦ الجلد

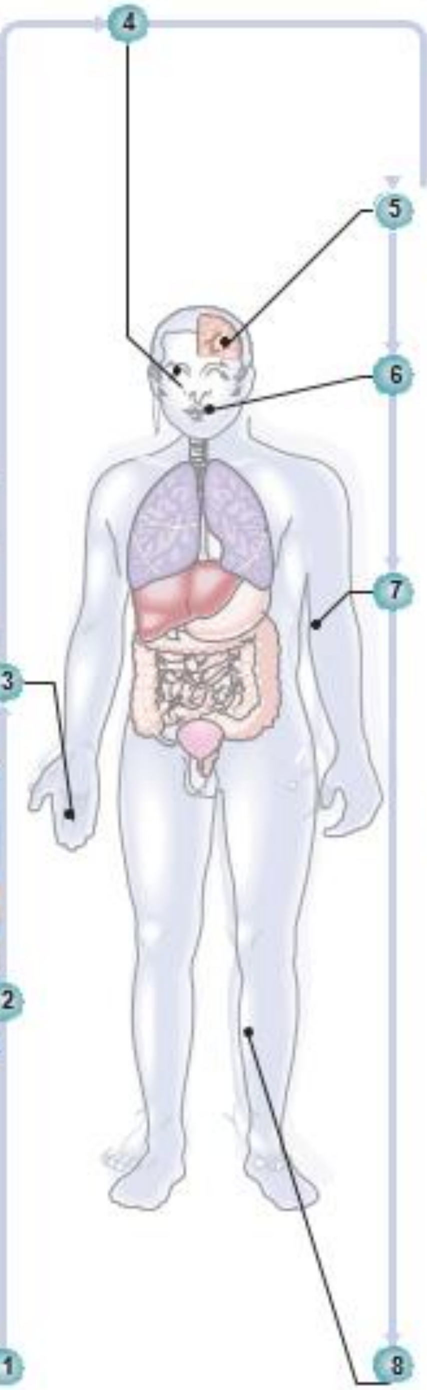
الجلد الجاف المتقشر أو التهاب الجلد (انظر **الشكل ١٩.١٣**)، تساقط الشعر
تشوهات معينة:
حبرات، شعر لولبي (↓ فيتامين C)
التهاب الجلد في البلاغرا (↓ النياسين).



شعر لولبي

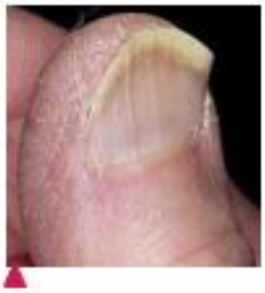
⑧ الأرجل

وذمة انطباعية، قرحات



③ الأيدي

هزال العضلات (العضلة بين العظمين الظهرية، الرانفة)، تبقرط الأصابع، وبش الأظافر (انخفاض الألبومين)، تقعر الأظافر (نقص الحديد)

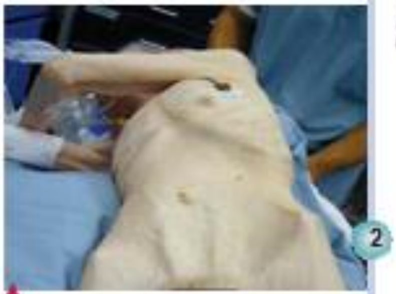


② القياسات البشرية البسيطة(انظر على اليمين)

مؤشر كتلة الجسم، سمك جلد العضلة ثلاثية الرؤوس، محيط الخصر

① التأمّل

علامات فقدان الوزن: أضلاع بارزة ،هزال العضلات، ↓إكتناز الجلد↓Skin turgor



البطن الزورقي Scaphoid abdomen

الآثار السريرية لمتلازمة الأمعاء القصيرة بعد الاستئصال المتعدد في مرض كرون

Insets (Scaphoid abdomen) From Chandra A, Quinones-Baldrich WJ. Chronic mesenteric ischemia: How to select patients for invasive treatment. Sem Vasc

Surg 2010; 23:21–28; (Koilonychia) Habif TP. Clinical Dermatology, 6th edn. Philadelphia: Saunders, Elsevier Inc.; 2016; (Gingivitis) Newman MG, Takei H,

التقييم السريري والاستقصاءات في الحالة التغذوية

يمكن أن يمر نقص التغذية دون أن يلاحظه أحد في المرضى الذين يعانون من أمراض مترافقة متعددة. من الضروري أن تكون على دراية بنقص التغذية كسبب محتمل لأي عرض طبي حاد أو كمعدل له. يعد التقييم الغذائي المبكر أمراً بالغ الأهمية ويوفر السجل الغذائي معلومات مفيدة (خاصة عندما يأخذها اختصاصي تغذية).

عناصر مهمة في سجل النظام الغذائي

أسأل عن الوزن

- الوزن الحالي
- الوزن قبل أسبوعين وشهر و6 أشهر
- تقييم درجة التغيير

أسأل عن المدخول الغذائي الحالي

- كمية المواد الغذائية و اذا تغيرت
- جودة الطعام المتناول
- ما إذا كان يتم تناول الطعام الطبيعي
- تجنب أنواع معينة من الطعام (على سبيل المثال المواد الصلبة)
- أي مكملات غذائية
- الاعتماد على المكملات الغذائية / التغذية بالأنبوب
- أي تغير في الشهية أو الاهتمام بالطعام
- أي اضطراب في الذوق

أسأل عن الأعراض التي تتداخل مع الأكل

- تقرحات بالفم أو ألم بالفم
- صعوبة البلع
- الغثيان / القيء
- الشبع المبكر
- التبدل في عادة الأمعاء
- ألم في البطن (أو غيره)

أسأل عن مستويات النشاط / حالة الأداء

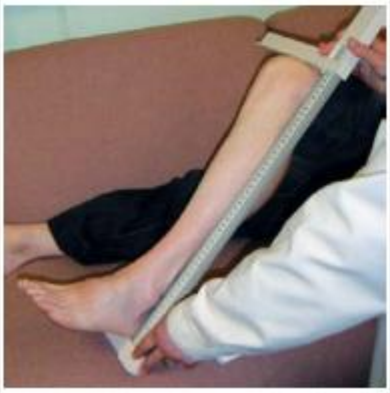
- نشاط عادي
- انخفاض طفيف في النشاط
- غير نشط <50٪ من الوقت
- غير نشط معظم الوقت

تشمل النقاط التي يجب ملاحظتها التاريخ الطبي والجراحي السابق (مثل جراحة البطن أو الأمعاء) والقصة الدوائية والنظام الغذائي المتبّع. يجب البحث عن أدلة على فقدان الوزن مؤخراً وهزال العضلات. تتوفر أدوات بسيطة تم التحقق من صحتها لفحص المرضى بحثاً عن مشاكل التغذية. يعكس تكوين الجسم توازن الطاقة ويتم تقييمه من خلال القياسات المجسمة السريرية. يمكن استخدام تقنيات أكثر تعقيداً لتقييم تكوين الجسم أو القدرة الوظيفية إذا لزم الأمر.

منسَب كتلة الجسم (BMI)

مثال: شخص بالغ يبلغ وزنه 70 كغ ويبلغ طوله 1.75 متراً مؤشر كتلة الجسم الخاصة به 70 / 1.752 = 22.9 كغ / م^2

- مؤشر كتلة الجسم هو وسيلة مفيدة لتحديد نقص أو فرط التغذية ولكن لا يستطيع التمييز بين الجسم النحيل أو كتلة العضلات وكتلة الدهون
- تخضع كتلة الدهون أيضاً للاختلاف العرقي. بالنسبة لنفس الBMI، يميل الآسيويون إلى الحصول على دهون في الجسم أكثر من الأوروبيين
- إذا تعذر تحديد الارتفاع (على سبيل المثال عند كبار السن أو غير القادرين على الوقوف)، فإن قياس طول الفخذ أو "طول الركبة" يعد بديلاً جيداً.



قياس طول الركبة

مقاييس تركيب الجسم والحالة التغذوية

تركيب الجسم

- القياسات البشرية (انظر أدناه)
- المعاوقة الكهربائية البيولوجية
- قياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج (DXA)

وظيفة العضلات والحالة التغذوية العالمية

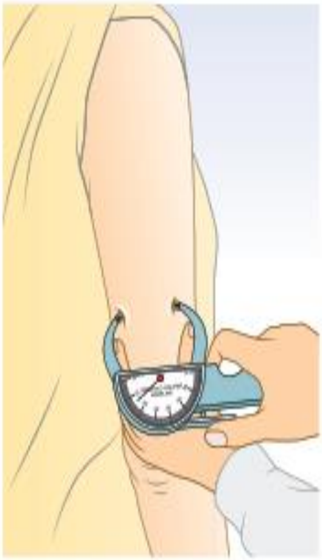
- قوة قبضة اليد (اختبار مقياس القوة) – قبضة ضعيفة مرتبطة بزيادة معدل الوفيات

السمنة وتوزيع الدهون (android vs gynoid)

- نسبة الخصر إلى الورك (تقاس المحيطات في منتصف المسافة بين العرف الحرقفي العلوي والحافة السفلية للقفص الصدري، وفي منطقة المدور الأكبر على التوالي).

محتوى الدهون في الجسم وكتلة العضلات

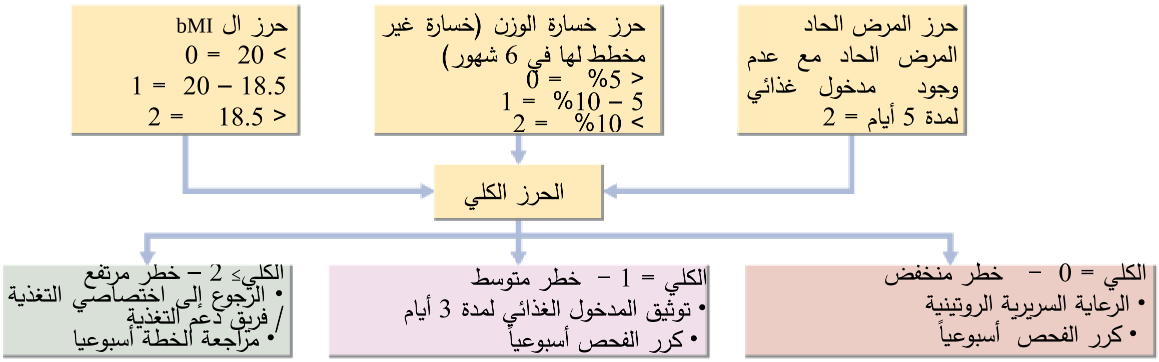
- سمك جلد العضلة ثلاثية الرؤوس (عندما يؤخذ بالترافق مع محيط منتصف / أعلى الذراع فإنه يفيد في تقدير كتلة العضلات)



المرضى الهزيلين6–12 مم؛ مرضى السمنة 40–50 مم.

العوامل التغذوية والمرض

يعد الحصول على تغذية كافية مطلباً أساسياً لبقاء كل فرد وكل نوع، وسياسات توفير الغذاء للبشر معقدة وتشكل عاملاً بارزاً في الحروب والكوارث الطبيعية والاقتصاد العالمي. في العقود الأخيرة، وفّر النجاح الاقتصادي تغذية


حرز ال bMI
0 = 20 <
1 = 20 – 18.5
2 = 18.5 >
حرز خسارة الوزن (خسارة غير مخطط لها في 6 شهور)
0 = %5 >
1 = %10 – 5
2 = %10 <
حرز المرض الحاد
المرض الحاد مع عدم وجود مدخول غذائي لمدة 5 أيام = 2
الحرز الكلي
الكلي = 0 – خطر منخفض
• الرعاية السريرية الروتينية
• كرر الفحص أسبوعياً
الكلي = 1 – خطر متوسط
• توثيق المدخول الغذائي لمدة 3 أيام
• كرر الفحص أسبوعياً
الكلي≤ 2 – خطر مرتفع
• الرجوع إلى اختصاصي التغذية / فريق دعم التغذية
• مراجعة الخطة أسبوعيا

تحري المرضى في المستشفى لخطر الإصابة بسوء التغذية. تشمل الأمراض الحادة مرض الكبد اللامعاوض أو دنف السرطان أو "لا شيء عن طريق الفم". مقتبس من الرابطة البريطانية لأداة الفحص العالمية لسوء التغذية الوريدية والتغذية المعوية (*www.bapen.org.uk*).

وفيرة لم تكن معروفة للأجيال السابقة، مما أدى إلى انتشار جائحة السمنة وعواقبها على الصحة، ولكن في أجزاء كثيرة من العالم، لا تزال المجاعة ونقص التغذية يمثلان عبئاً كبيرًا. تؤثر جودة وكمية الطعام على الصحة، وهنا تحثُّ النصائح الحكومية والنظم الغذائية الصحية على زيادة تناول الفاكهة والخضروات (الشكل ١٩.١). وقد تم ربط الأنظمة الغذائية غير الملائمة بأمراض مثل أمراض القلب التاجية والسرطان. يؤدي نقص الفيتامينات أو المعادن إلى حالات يمكن تجنبها، مثل فقر الدم بسبب نقص الحديد أو العمى بسبب نقص فيتامين A الحاد. لذلك فإن الفهم الصحيح للتغذية ضروري للتعامل مع احتياجات المرضى الأفراد وفي توجيه تخطيط السياسة العامة.

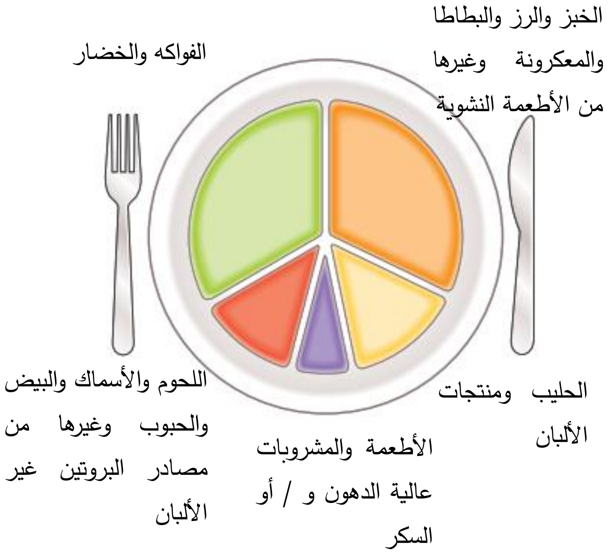
فيزيولوجيا التغذية Physiology of nutrition

يمكن تصنيف المغذيات في النظام الغذائي إلى "مغذيات كبيرة المقدار"، والتي يتم تناولها بكميات كبيرة نسبياً لتوفير الوقود من أجل لطاقة، و "المغذيات الدقيقة" (مثل الفيتامينات والمعادن)، والتي لا تساهم في توازن الطاقة ولكنها مطلوبة بكميات صغيرة لأنه لا يتم تصنيعها في الجسم.

توازن الطاقة Energy balance

تنص قوانين الديناميكا الحرارية على أن توازن الطاقة يتحقق عندما يكون استهلاك الطاقة = إنفاق الطاقة (الشكل ١٩.٢). إن إنفاق الطاقة له عدة مكونات. يصف معدل الأيض الأساسي (BMR) إنفاق الطاقة الإجباري المطلوب للحفاظ على الوظائف الاستقلابية في الأنسجة وبالتالي الحفاظ على الحياة. يتم توقعه عن كثب من خلال الكتلة الخالية من الدهون (أي كتلة الجسم الكلية مطروحاً منها كتلة الدهون)، والتي تكون أقل عند الإناث وكبار السن (الشكل B19.2). يتم استهلاك الطاقة الأيضية الزائدة أثناء النمو والحمل والرضاعة وعند الحمى. الطاقة الأيضية مطلوبة أيضاً للتنظيم الحراري، ومصروف الطاقة أعلى في البيئات الباردة أو الساخنة. تمثل الطاقة المطلوبة لهضم الطعام (التوليد الحراري الناتج عن النظام الغذائي، الشكل D١٩.٢) ما يقارب10٪ من إجمالي مصاريف الطاقة، حيث يتطلب البروتين طاقة أكثر من المغذيات الكبيرة الأخرى. عنصر آخر من إنفاق الطاقة محكوم بمستوى النشاط العضلي والذي يمكن أن يختلف اختلافاً كبيراً مع المهنة ونمط الحياة (الشكل ١٩.٢ c). تُعرَّف مستويات النشاط البدني عادةً بأنها مضاعفات معدل الأيض الأساسي. يتم تحديد مدخول الطاقة من خلال محتوى "المغذيات الكبيرة" في الطعام. توفر الكربوهيدرات والدهون والبروتينات والكحول وقودًا للأكسدة في الميتوكوندريا لتوليد الطاقة (مثل الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP)). تختلف الطاقة التي يوفرها كل عنصر من هذه العناصر:

- الكربوهيدرات (16 كيلو جول / غرام)
- الدهون (37 كيلوجول / غرام)
- بروتين (17 كيلو جول / غرام)
- الكحول (29 كيلوجول / غرام)


الخبز والرز والبطاطا والمعكرونة وغيرها من الأطعمة النشوية
الفواكه والخضار
الحليب ومنتجات الألبان
الأطعمة والمشروبات عالية الدهون و / أو السكر
اللحوم والأسماك والبيض والحبوب وغيرها من مصادر البروتين غير الألبان

الشكل19.1 نسبة المجموعات الغذائية الرئيسية الموصى بها لنظام غذائي صحي ومتوازن.

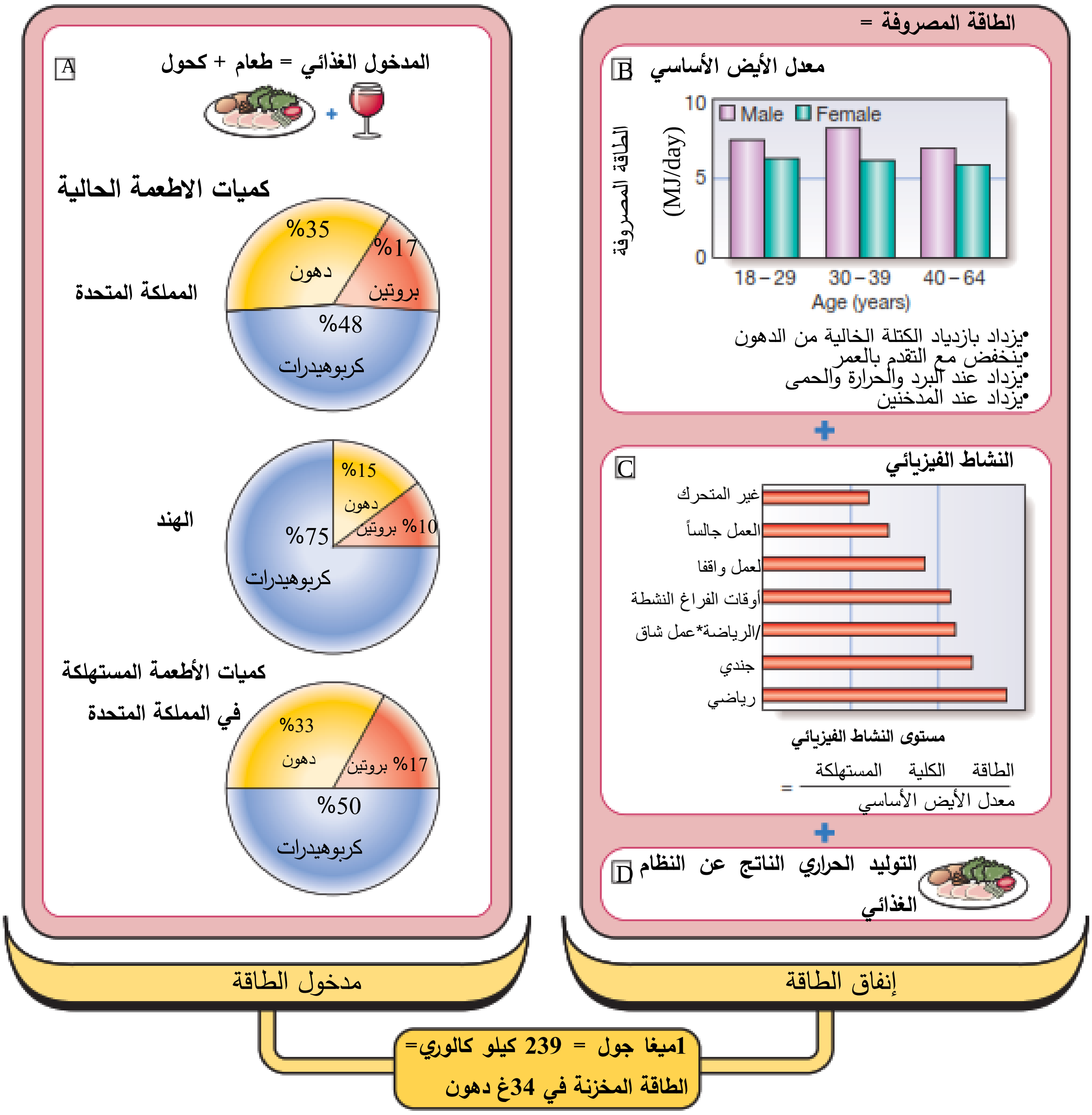
Crown copyright. Department of Health in association with the Welsh Government, the Scottish Government and the Food Standards Agency in Northern Ireland

تنظيم توازن الطاقة

يتم تنظيم استهلاك الطاقة وإنفاقها بكفاءة عالية (الشكل 19.3). يضمن الارتباط بوظيفة الإنجاب احتمال حدوث الحمل في أوقات الوفرة الغذائية، وعندها يكون لدى كل من الأم والطفل فرصة أفضل للبقاء على قيد الحياة. يُعتقد أن تحسُّن التغذية هو السبب في ظهور البلوغ المبكر بشكل متزايد في العديد من المجتمعات، وعلى الجانب الآخر يمكن أن يؤدي فقدان الشهية العصبي والإفراط في ممارسة الرياضة إلى انقطاع الطمث. يتم تنسيق تنظيم توازن الطاقة في منطقة الوطاء، والتي تتلقى إشارات واردة تشير إلى الحالة التغذوية على المدى القصير (مثل هرمون الغريلين في المعدة، والذي ينخفض فور تناول الطعام ثم يرتفع تدريجياً بعد ذلك لتثبيط الشبع والإشارة إلى أن الوقت قد حان للوجبة التالية) وعلى المدى الطويل (على سبيل المثال هرمون اللبتين الدهني، الذي يزداد مع زيادة كتلة الدهون وقد يربط أيضاً كتلة الدهون بوظيفة الإنجاب). يستجيب الوطاء إلى التغيرات في العديد من النواقل العصبية المحلية التي تغير النشاط في عدد من المسارات التي تؤثر على توازن الطاقة (الشكل 19.3)، بما في ذلك الهرمونات التي تعمل على الغدة النخامية (انظر الشكل 18.2)، ودائرة التحكم العصبي التي تتصل مع القشرة الدماغية والجهاز العصبي اللاإرادي.

ردود الفعل على نقص التغذية والإفراط في التغذية

تسمح هذه المسارات التنظيمية المعقدة بالتكيف مع التغيرات في التغذية. استجابةً للمجاعة يتم قمع وظيفة الإنجاب، وتقليل معدل الأيض الأساسي وتحصل آثار نفسية عميقة، بما في ذلك الحفاظ على الطاقة من خلال الخمول. يمكن لهذه التكيفات "الدفاع" عن وزن الجسم ضمن حدود معينة. ومع ذلك في حالة المِخمَصة منخفضة الأنسولين (انظر الشكل ٢٠.٥ الفصل 20)، يتم تحرير الوقود من المخازن في البداية من الجليكوجين (في الكبد والعضلات)، ثم من الدهون الثلاثية (تحلل الدهون في الأنسجة الدهنية مع إمداد الكبد بالحمض الدهني الحر الزائد مما يؤدي إلى فرط كيتون الجسم) وأخيراً من البروتين (تحلل البروتين في العضلات). بالنسبة لأولئك الذين لديهم متطلبات عالية من الغلوكوز، مثل الولدان والنساء الحوامل أو المرضعات، يمكن أن تؤدي المِخمَصة إلى الحماض الكيتوني المرتبط بسكر الدم الطبيعي أو المنخفض (الفصل 14). استجابةً للإفراط في التغذية يتم زيادة معدل الأيض الأساسي، ويتم استهلاك طاقة إضافية في العمل على زيادة مخازن الدهون، بحيث يتم "الدفاع" مرة أخرى عن وزن الجسم ضمن حدود معينة. في حالة الأنسولين المرتفع مع الإفراط في التغذية، يتم استثمار الطاقة الزائدة في الأحماض الدهنية وتخزينها على شكل دهون ثلاثية؛ تترسب هذه بشكل أساسي في الأنسجة الدهنية ولكنها قد تتراكم أيضًا في الكبد (مرض الكبد الدهني غير الكحولي الفصل 22) والعضلات الهيكلية. إذا كانت الوظيفة الوطائية غير طبيعية (على سبيل المثال في المصابين بالورم القحفي البلعومي، انظر الشكل ١٨.٣١ الفصل 18) أو في ندرةٍ من المرضى الذين لديهم طفرات في الجينات ذات الصلة (على سبيل المثال في مستقبلات اللبتين أو الميلانوكورتين 4)، وحالات فقدان الاستجابة لإشارات الشبع جنباً إلى جنب مع فقدان التغيرات التكيفية في إنفاق الطاقة، فإن ماسبق يؤدي إلى زيادة الوزن بلا هوادة.


الطاقة المصروفة =
B معدل الأيض الأساسي
الطاقة المصروفة (MJ/day)
10
5
0
Male
Female
18–29
30–39
40–64
Age (years)
•يزداد بازدياد الكتلة الخالية من الدهون
•ينخفض مع التقدم بالعمر
•يزداد عند البرد والحرارة والحمى
•يزداد عند المدخنين
+
C النشاط الفيزيائي
غير المتحرك
العمل جالساً
العمل واقفاً
أوقات الفراغ النشطة
الرياضة*/عمل شاق
جندي
رياضي
مستوى النشاط الفيزيائي
الطاقة الكلية المستهلكة
=
معدل الأيض الأساسي
+
D التوليد الحراري الناتج عن النظام الغذائي
A المدخول الغذائي = طعام + كحول
كميات الاطعمة الحالية
المملكة المتحدة
%35 دهون
%17 بروتين
%48 كربوهيدرات
الهند
%15 دهون
%10 بروتين
%75 كربوهيدرات
كميات الأطعمة المستهلكة في المملكة المتحدة
%33 دهون
%17 بروتين
%50 كربوهيدرات
مدخول الطاقة
إنفاق الطاقة
1ميغا جول = 239 كيلو كالوري=
الطاقة المخزنة في 34غ دهون

شكل 19.2 محددات توازن الطاقة. *A* يتم عرض مدخول الطاقة كمعدلات وطنية، مما يسلط الضوء على الاختلافات في مصادر الطاقة في مختلف البلدان (ولكن يحجب الاختلافات الإقليمية الكبيرة). الأهداف هي التوصيات كنسبة مئوية من الطاقة الغذائية فقط (المصدر: قسم الصحة 1991). لأهداف منظمة الصحة العالمية، انظر **الإطار 19.4**. في المملكة المتحدة يُفترض أن 5٪ من مدخول الطاقة يأتي من الكحول. *B* تم الحصول على بيانات معدل الأيض الأساسي الطبيعي (*BMR*) من الرجال والنساء الأصحاء في مختلف البلدان. ينخفض معدّل الأيض الأساسي بدءاً من منتصف العمر ويكون أقل عند النساء، حتى بعد ملائمة حجم الجسم بسبب الاختلافات في الكتلة الخالية من الدهون. *C* الطاقة مطلوبة للحركة والنشاط. مستوى النشاط البدني (*PAL*) هو مضاعف معدل الأيض الأساسي الذي يتم من خلاله زيادة إجمالي إنفاق الطاقة حسب النشاط. *D* يتم استهلاك الطاقة من أجل هضم الطعام. * يزيد النشاط الترفيهي أو الرياضي الـ *PAL* بمقدار 0.3 ~ لكل 30–60 دقيقة من التمارين المعتدلة التي يتم إجراؤها من 4 إلى 5 مرات في الأسبوع. متوسط عدد السكان في المملكة المتحدة لـ *PAL* هو 1.6 مع تقديرات بـ 1.5 لـ "الأقل نشاطاً" و 1.8 لـ "الأكثر نشاطاً".

المغذيات الكبيرة المقدار (المغذيات المُنتِجة للطاقة)

الكربوهيدرات

تم إدراج أنواع الكربوهيدرات ومصادرها الغذائية في **الإطار 19.1**. يتم تقسيم الكربوهيدرات "المتاحة" (النشويات والسكريات) إلى السكريات الأحادية قبل امتصاصها من القناة الهضمية، وتوفر أكثر من نصف الطاقة في النظام الغذائي العادي المتوازن (انظر **الشكل 19.2 أ**).

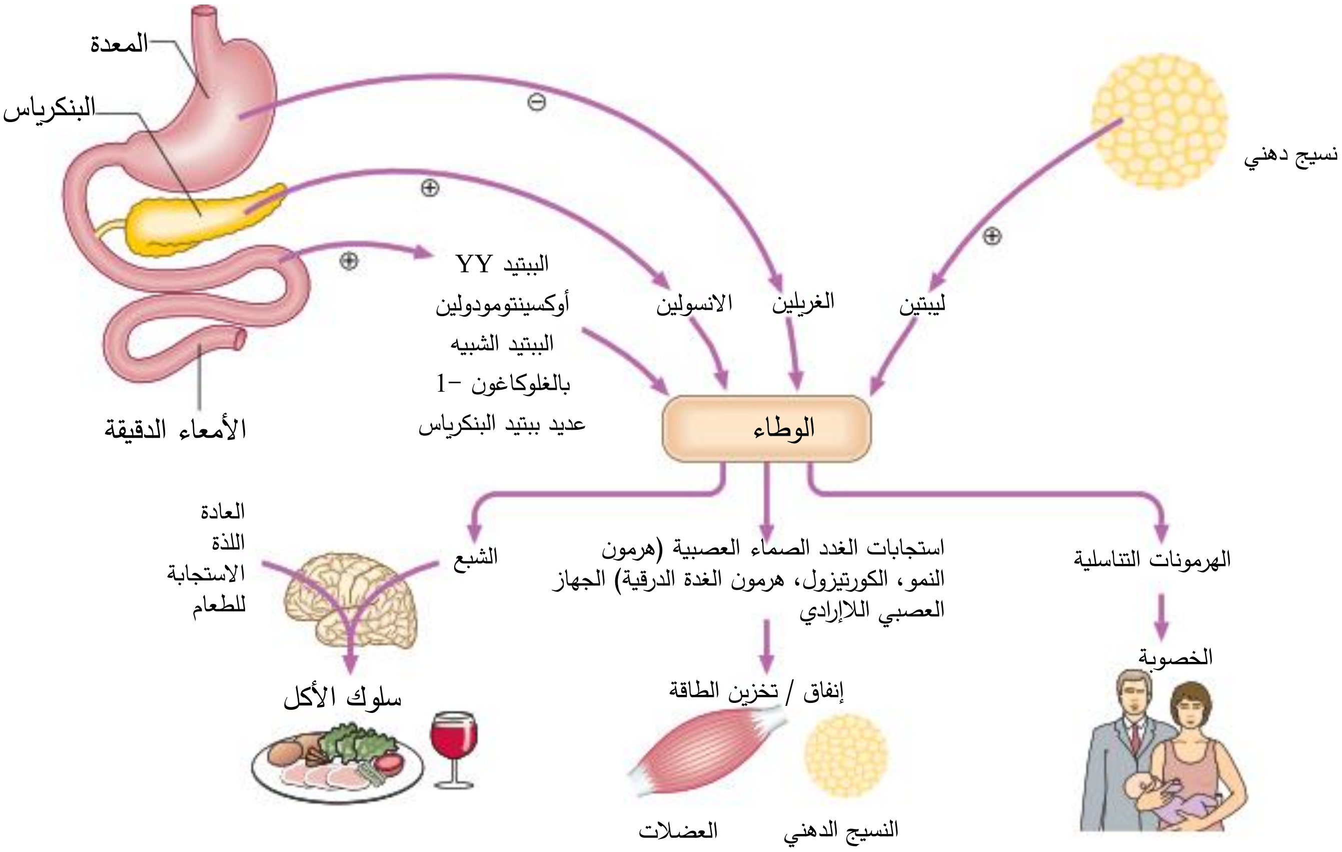
لا تعتبر الكربوهيدرات الفردية من العناصر الغذائية الأساسية، حيث يمكن تصنيع الكربوهيدرات من الغلسرين أو البروتين. ولكن إذا كانت كمية الكربوهيدرات المتاحة أقل من 100 غرام في اليوم، فإن زيادة تحلل الدهون يؤدي إلى فرط كيتون الجسم (انظر **الشكل 20.7**). لا تقيد الإرشادات الغذائية تناول السكريات الجوهرية في الفاكهة والخضروات أو السكريات الموجودة في الحليب. ومع ذلك، يجب الحد من تناول السكريات الخارجية غير الحليب (السكروز والمالتوز والفركتوز)، التي تزيد من خطر تسوس الأسنان وداء السكري. يُنصح الأفراد الذين لا ينتجون اللاكتاز ("عدم تحمل اللاكتوز") بتجنب أو الحد من منتجات الألبان والأطعمة التي تحتوي على اللاكتوز المضاف. توفر النشويات في أطعمة الحبوب والأطعمة الجذرية والبقوليات أكبر نسبة من الطاقة في معظم الأنظمة الغذائية حول العالم. جميع النشويات عبارة عن بوليمرات من الغلوكوز مرتبطة بنفس الروابط الغليكوزيدية 1−4. يتم هضم بعض النشويات على الفور عن طريق اللعاب ومن ثم الأميلاز البنكرياسي، مما ينتج عنه توصيل سريع للجلوكوز إلى الدم. يتم هضم النشويات الأخرى بشكل أبطأ، إما لأنها محمية في هيكل الطعام، أو بسبب تركيبها البلوري، أو لأن الجزيء غير متفرّع (أميلوز). هذه الاختلافات هي أساس مؤشر سكر الدم للأطعمة. هذه هي المنطقة الواقعة أسفل منحنى ارتفاع تركيز الغلوكوز في الدم في الساعتين التاليتين لتناول 50 غراماً من الكربوهيدرات، مُعبراً عنها كنسبة مئوية من الاستجابة لـ 50 غراماً من الغلوكوز اللامائي، هناك دليل يربط بين الأطعمة ذات المؤشر الغلايسيمي المرتفع، وخاصة الأطعمة التي تحتوي على كميات كبيرة من السكريات مثل الغلوكوز أو السكروز أو الفركتوز (على سبيل المثال في المشروبات الغازية) مع السمنة ومرض السكري من النوع 2. الكحوليات السكرية (مثل السوربيتول) التي لا يتم امتصاصها من القناة الهضمية وتستخدم كمحليات بديلة يمكن أن تسبب الإسهال إذا تم تناولها بكميات كبيرة.

الألياف الغذائية *Dietary fibre*

الألياف الغذائية هي غذاء نباتي لا تهضمه الإنزيمات البشرية في الجهاز الهضمي، وتُعرف معظم الألياف الغذائية باسم "السكريات غير النشوية" (NSPs) (انظر **الإطار 19.1**). قد تمر أيضاً نسبة صغيرة من النشاء الغذائي "المقاوم" دون تغيير إلى الأمعاء الغليظة. يمكن تكسير الألياف الغذائية بواسطة البكتيريا المقيمة في القولون لإنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة. وهذا يُعتبَر وقود أساسي للخلايا المعوية ويساهم في صحة الأمعاء. يعتمد حجم الأرياح المتكونة على مصدر الغذاء. بعض أنواع NSP، ولا سيما هيميسيليلوز القمح، تزيد من قدرة محتويات الكولون والكتلة البرازية على حفظ الماء. إنها تخفف الإمساك البسيط، ويبدو أنها تمنع داء الرتوج وقد تقلل من خطر الإصابة بسرطان القولون. السكريات الأخرى اللزجة وغير القابلة للهضم مثل البكتين وصمغ الغوار مهمة في الجهاز الهضمي العلوي، حيث تبطئ إفراغ المعدة، وتساهم في الشبع وتقلل من امتصاص الملح الصفراوي وبالتالي تركيز الكوليسترول في البلازما.

الدهون *Fats*

تحتوي الدهون على أعلى كثافة طاقة من المغذيات الكبيرة (37 كيلو جول / غ) وقد يكون الاستهلاك المفرط سبباً مختالاً للسمنة (انظر **الشكل A19.2**). يتم امتصاص الأحماض الدهنية الحرة في الكيلومكرونات (**الفصل 14** ؛ انظر **الشكل 21.5** ، **الفصل 21**)، مما يسمح بوصول الجزيئات المعقدة إلى الدورة الدموية. يوضح **الشكل 19.4** تركيب الأحماض الدهنية


المعدة
البنكرياس
الأمعاء الدقيقة
نسيج دهني
⊖
⊕
⊕
⊕
البيتيد YY
أوكسينتومودولين
البيتيد الشبيه
بالغلوكاغون -1
عديد ببتيد البنكرياس
الانسولين
الغريلين
ليبتين
الوطاء
العادة
اللذة
الاستجابة
للطعام
الشبع
سلوك الأكل
استجابات الغدد الصماء العصبية (هرمون النمو، الكورتيزول، هرمون الغدة الدرقية) الجهاز العصبي اللاإرادي
إنفاق / تخزين الطاقة
العضلات
النسيج الدهني
الهرمونات التناسلية
الخصوبة

شكل 19.3: **تنظيم توازن الطاقة وصلته بالتكاثر.** +يشير إلى العوامل التي يتم تحفيزها عن طريق الأكل وتحثُّ على الشبع. – يشير إلى العوامل التي يتم قمعها عن طريق الأكل وتمنع الشبع.

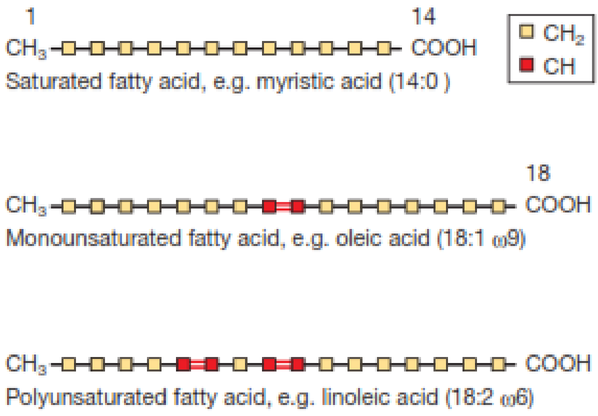
19.1 الكربوهيدرات الغذائية

الصنف	المكونات	أمثلة	المصدر
السكريات الحرة	السكريات الأحادية السكريات الثنائية	الغلوكوز والفركتوز السكروز واللاكتوز والمالتوز	داخلي المنشأ: الفواكه والحليب والخضروات خارجي المنشأ (مستخرج، مكرر): الشمندر أو قصب السكر، شراب الذرة عالي الفركتوز.
الكربوهيدرات قصير السلسلة	قَليل السَّكاريد	ديكسترين مالتوزي، فركتوز قليل السكاريد	
النشاء عديد السكاريد	سريع الهضم بطيئ الهضم مقاوم		الحبوب (القمح والأرز) والخضروات الجذرية(البطاطس)، البقوليات (العدس والفول والبازلاء).
السكريات غير النشوية (NSPs; dietary fibre)	ليفي لزج	سيليلو, هيميسيلولوز بكتين, صمغ	النباتات
الكحول السكري		زايليتول، سوربيتول	السوربيتول: فواكه ذات نواة (التفاح والخوخ والدراق) زايليتول: ثمار الذرة والتوت كلاهما يستخدم كبدائل سكر منخفضة السعرات الحرارية.

الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة الرئيسية (PUFA) في زيوت البذور النباتية هي حمض اللينوليك (18 : 2 ω6). والأخير مع حمض a – لينوليك (18 : 3 ω3) هما الأحماض الدهنية "الأساسية" والتي لا يستطيع البشر تصنيعها من جديد. وبدورها تخضع لمزيد من إزالة الإشباع والاستطالة لإنتاج حمض ¥ لينولينيك (18 : 3 ω6) وحمض الاراكيدونيك (20 : 4 ω6). والتي تشكل طلائع البروستاغلاندين و الإيكوزونايد و تشكل جزءاً من بنية الأغشية الدهنية في جميع الخلايا. زيوت السمك غنية بـ ω3 PUFA على سبيل المثال

(eicosapentaenoic (20 : 5 ω3) and (22 : 6 ω3). docosahexaenoic التي تعزز الشلال المضاد للالتهابات لإنتاج البروستاغلاندين وتحدث في دهون الدماغ البشري وشبكية العين. إنها تمنع تجلط الدم عن طريق تضاد تنافسي لتكوين الثرومبوكسان A2.

يمكن أن يؤدي استبدال الدهون المشبعة (أي من مصادر حيوانية: الزبدة أو السمن أو شحم الخنزير) بـ PUFA في النظام الغذائي إلى خفض تركيز كوليسترول البروتين الدهني منخفض الكثافة (LDL) وقد يساعد في الوقاية من أمراض القلب التاجية. يتجلى تناول كميات كبيرة من الأحماض الدهنية غير المشبعة (TFAs: مصاوغات للأحماض الدهنية المشبعة الطبيعية) عبر استخدام الزيوت المهدرجة جزئياً في صناعة الأغذية. يوصى بأن تقتصر TFAs على أقل من 2٪ من تناول الدهون الغذائية، لأنها مرتبطة بأمراض القلب والأوعية الدموية. أدت التغييرات في الممارسات الصناعية في المملكة المتحدة والولايات المتحدة إلى أن تناول TFA أصبح الآن أقل من 1 ٪، مع الكميات المتبقية القادمة من الحليب نتيجة هضم المجترات. يُمتص الكوليسترول أيضاً مباشرة من الطعام في الكيلومكرونات وهو ركيزة مهمة لتخليق الستيرويد والستيرول، ولكنه ليس مصدراً مهماً للطاقة.


1
14
CH3 COOH
Saturated fatty acid, e.g. myristic acid (14:0)
CH2
CH
18
CH3 COOH
Monounsaturated fatty acid, e.g. oleic acid (18:1 ω9)
CH3 COOH
Polyunsaturated fatty acid, e.g. linoleic acid (18:2 ω6)

شكل 19.4 تمثيل تخطيطي للأحماض الدهنية. تحدد التسمية القياسية عدد ذرات الكربون وتشير إلى عدد وموضع الرابطة (s) المزدوجة بالنسبة إلى نهاية الميثيل ($\omega-CH3$)، للجزيء بعد النقطتين

البروتينات *Proteins*

تتكون البروتينات من حوالي 20 نوعاً من الأحماض الأمينية المختلفة، منها تسعة "أساسية" (الإطار 19.2)، أي لا يمكن تصنيعها في البشر ولكنها مطلوبة لتخليق البروتينات المهمة. مجموعة أخرى من خمسة أحماض أمينية تسمى " أساسية مشروطة "، مما يعني أنه يمكن تصنيعها من الأحماض الأمينية الأخرى، بشرط وجود إمدادات غذائية كافية. يمكن تصنيع الأحماض الأمينية المتبقية في الجسم عن طريق نقل الأمين، بشرط وجود إمدادات كافية من المجموعات الأمينية. تعتمد القيمة الغذائية أو "البيولوجية" للبروتينات المختلفة على النسب المتفاوتة للأحماض الأمينية الأساسية التي تحتوي عليها. تعتبر البروتينات من أصل حيواني، وخاصة من البيض والحليب واللحوم، ذات قيمة بيولوجية أعلى بشكل عام من البروتينات ذات الأصل النباتي والتي تكون قليلة في واحد أو أكثر من الأحماض الأمينية الأساسية. عندما يتم تناول بروتينين نباتيين مختلفين معاً (مثل الحبوب والبقوليات) فإن

محتوياتها من الأحماض الأمينية مكملة وتنتج مزيجاً مناسباً، وهو مبدأ مهم في الأنظمة الغذائية النباتية.

التوصيات الغذائية للمغذيات الكبيرة

تم حساب التوصيات الخاصة باستهلاك الطاقة (الإطار **19.3**) ونسب المغذيات الكبيرة (**الإطار 19.4**) لتوفير توازن بين العناصر الغذائية الأساسية وتقليل مخاطر السكر المكرر المفرط (تسوس الأسنان، ارتفاع مؤشر نسبة السكر في الدم / داء السكري)، الدهون المشبعة أو غير المشبعة (السمنة، أمراض القلب التاجية). إن أساس التوصية باستخدام الالياف الغذائية هو تجنب مخاطر الإصابة بأمراض القولون. كمية البروتين المعتادة الموصى بها لرجل سليم يقوم بعمل خفيف هي 65–100 غ / يوم. الحد الأدنى المطلوب هو حوالي 40 غراماً من البروتين مع نسبة عالية من الأحماض الأمينية الأساسية أو قيمة بيولوجية عالية.

19.3 متطلبات الطاقة اليومية للبالغين في مجال الصحة

الحالات	المتطلبات اليومية*	
	الإناث	الذكور
في حالة الراحة (معدل الأيض الأساسي)	5.4 MJ (1300 kcal)	6.7 MJ (1600 kcal)
اقل نشاطاً	8.0 MJ (1900 kcal)	9.9 MJ (2400 kcal)
متوسط السكان	8.8 MJ (2100 kcal)	10.8 MJ (2600 kcal)
أكثر نشاطاً	9.6 MJ (2300 kcal)	11.8 MJ (2800 kcal)

* وتستند هذه على منسب كتلة الجسم المستهدف الصحي (BMI) وهو 22.5 كغ / م 2. بالنسبة للإناث يبلغ الطول 162 سم والوزن 59.0 كغ بالنسبة للذكور يبلغ الطول 175 سم والوزن 68.8 كجم. وينبغي الاستمرار في استخدام التوصيات السابقة البالغة 8.1 MJ (1950 سعرة حرارية، وعادة ما تصل إلى 2000 سعرة حرارية) للإناث و10.7 MJ (2500 سعرة حرارية) للذكور، لأنها تقع ضمن الخطأ التجريبي.

19.4 أوصت منظمة الصحة العالمية بالأهداف الواجب تحقيقها بالنسبة لاستخدام المغذيات الكبيرة عند السكان

المغذيات (النسبة المئوية من إجمالي الطاقة ما لم يذكر)	الحدود المستهدفة لمتوسط مدخول السكان	
	الأدنى	الأعلى
إجمالي الدهون	15	30
أحماض دهنية مشبعة	0	10
الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة	6	10
الأحماض الدهنية المفروقة	0	2
الكوليسترول الغذائي (مغ / يوم)	0	300
إجمالي الكربوهيدرات	55	75
السكريات الحرة	0	10
الكربوهيدرات المعقدة	50	70
الألياف الغذائية (غ / يوم):		
كمادة عديد السكاريد غير النشوية	16	24
إجمالي الألياف الغذائية	27	40
البروتين	10	15

19.2 الأحماض الأمينية

الأحماض الأمينية الأساسية

- التريبتوفان • الهيستيدين• الميثونين • ثريونين
- أيزولوسين • فالين • فينيل ألانين • ليزين
- لوسين

الأحماض الأمينية الأساسية المشروطة وطلائعها

- السيستين: ميثيونين، سيرين
- التيروزين: فينيل ألانين
- أرجينين: جلوتامين / جلوتامات، أسبارتات
- البرولين: الغلوتامات • الجلايسين: سيرين، كولين

اضطرابات توازن الطاقة المتغيرة

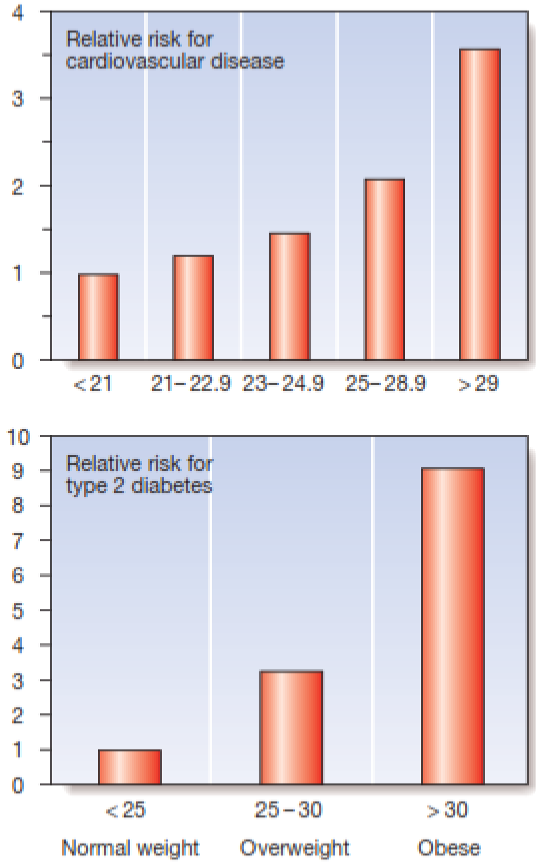
السِمنةObesity

تعتبر السمنة وباءً له عواقب كارثية على صحة الإنسان. كان أكثر من 25٪ من البالغين في المملكة المتحدة يعانون من السمنة المفرطة (مَنسَب كتلة الجسم ≥ 30 كغ / م 2) في عام 2015، مقارنة بـ 7٪ في عام 1980 و16٪ في عام 1995.

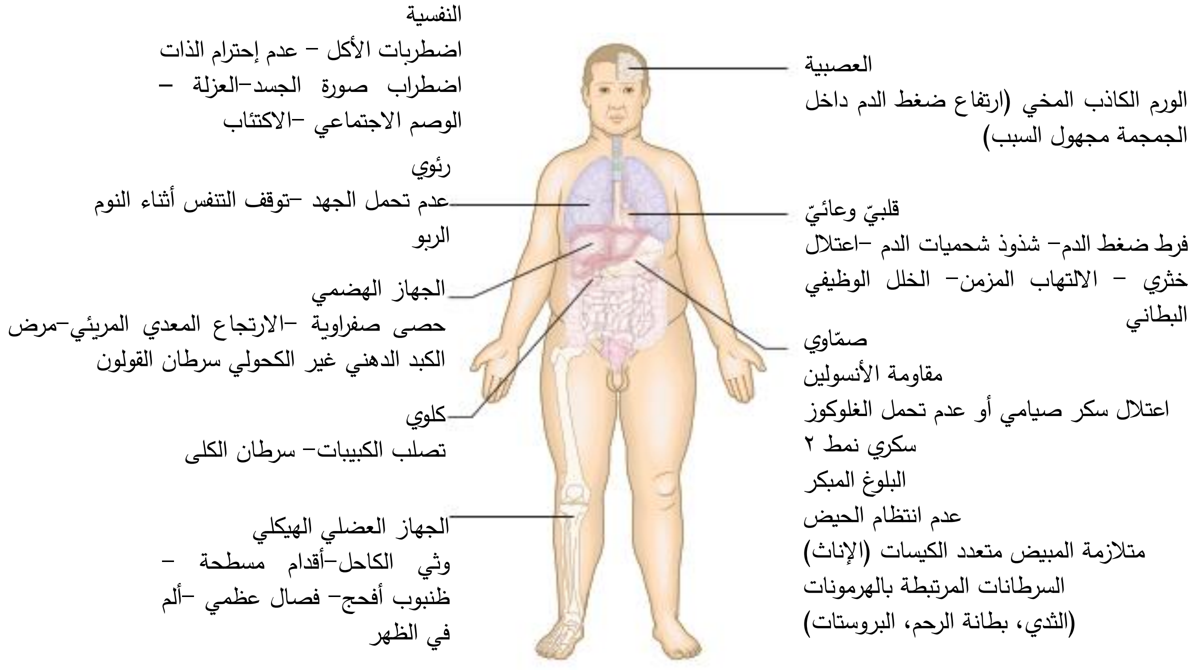
علاوة على ذلك، يعاني ما يقرب من 66٪ من السكان البالغين في المملكة المتحدة من زيادة الوزن (مَنسَب كتلة الجسم ≤ 25 كغ / م 2)، على الرغم من وجود تباين كبير في الفئات العمرية والمناطقية. في البلدان النامية، يعد متوسط المعدلات الوطنية للسمنة منخفضاً، لكن هذه الأرقام قد تخفي معدلات عالية من السمنة في المجتمعات الحضرية؛ على سبيل المثال ما يقرب من 25 ٪ من النساء في المناطق الحضرية في الهند يعانون من زيادة الوزن. هناك وعي عام متزايد بالعواقب الصحية للسمنة. حيث يطلب الكثيرون المساعدة الطبية لخفض بدانتهم، ويُصاب آخرون بمضاعفات السمنة، ويجري تحديد أعداد متزايدة أثناء فحوصات التحري الصحية.

المضاعفات

للسمنة آثار ضائرة على كل من الوفيات والمراضة (الشكل 19.5). من الصعب تحليل التغيرات في معدل الوفيات بسبب الآثار المربكة لانخفاض وزن الجسم لدى مدخني السجائر وأولئك الذين يعانون من أمراض أخرى (مثل السرطان). ومع ذلك من الواضح أن أقل معدلات الوفيات تظهر عند الأوروبيين في نطاق مَنسَب كتلة جسم بين 18.5–24 كغ / م 2 (وعند منَسب كتلة جسم أقل من ذلك في الآسيويين). يُقترح أن السمنة في سن 40 عاماً يمكن أن تقلل من مأمول الحياة بنسبة تصل إلى 7 سنوات لغير المدخنين وبنسبة 13 عاماً للمدخنين. مرض القلب التاجي (الشكل 19.6) هو السبب الرئيسي للوفاة ولكن معدلات الإصابة بالسرطان تزداد أيضاً في فرط الوزن، ومرض القلب التاجي (الشكل 19.6) هو السبب الرئيسي للوفاة ولكن معدلات الإصابة بالسرطان تزداد أيضاً بزيادة الوزن وخاصة سرطان القولون والمستقيم عند الذكور وسرطان المرارة والقنوات الصفراوية والثدي وبطانة الرحم وعنق الرحم عند الإناث. السمنة لها تأثير ضئيل على مأمول الحياة فوق 70 سنة من العمر، لكن البدناء يقضون نسبة أكبر من حياتهم النشطة معاقين. وقد ترافق ارتفاع السمنة مع انتشار وباء السكري من النمط 2 (الفصل 20) وفصال عظمي خاصة في الركبة. على الرغم من أن زيادة حجم الجسم تؤدي إلى زيادة كثافة العظام من خلال زيادة الإجهاد الميكانيكي، إلا أنه ليس مؤكداً فيما إذا كان هذا يترجم إلى انخفاض معدل حدوث كسور تخلخل العظام (الفصل 24). قد يكون للسمنة عواقب نفسية عميقة، تتفاقم بسبب وصم البدناء في العديد من المجتمعات.



الشكل 19.6 مخاطر مرض السكري وأمراض القلب والأوعية الدموية لدى النساء ذوات الوزن الزائد والسمنة المفرطة. البيانات مأخوذة من دراسة صحة الممرضات في الولايات المتحدة، وتتعلق في الغالب بالنساء القوقازيات. في بعض المجموعات العرقية (مثل سكان جنوب آسيا والأمريكيين الأصليين) وفي الأشخاص ذوي محيط الخصر العالي، تكون المضاعفات الاستقلابية أكثر حدة عند مستوى معين من مَنسَب كتلة الجسم.


النفسية
اضطربات الأكل – عدم إحترام الذات
اضطراب صورة الجسد–العزلة – الوصم الاجتماعي –الاكتئاب
رئوي
عدم تحمل الجهد –توقف التنفس أثناء النوم
الربو
الجهاز الهضمي
حصى صفراوية –الارتجاع المعدي المريئي–مرض الكبد الدهني غير الكحولي سرطان القولون
كلوي
تصلب الكبيبات– سرطان الكلى
الجهاز العضلي الهيكلي
وثي الكاحل–أقدام مسطحة – ظنبوب أفحج– فصال عظمي –ألم في الظهر
العصبية
الورم الكاذب المخي (ارتفاع ضغط الدم داخل الجمجمة مجهول السبب)
قلبيّ وعائيّ
فرط ضغط الدم– شذوذ شحميات الدم –اعتلال خثري – الالتهاب المزمن– الخلل الوظيفي البطاني
صمّاوي
مقاومة الأنسولين
اعتلال سكر صيامي أو عدم تحمل الغلوكوز
سكري نمط ٢
البلوغ المبكر
عدم انتظام الحيض
متلازمة المبيض متعدد الكيسات (الإناث)
السرطانات المرتبطة بالهرمونات (الثدي، بطانة الرحم، البروستات)

الشكل 19.5 اختلاطات البدانة

توزيع دهون الجسم

بالنسبة لبعض مضاعفات السمنة، يبدو أن التوزيع بدلاً من الكمية المطلقة للأنسجة الدهنية الزائدة مهم. تؤدي زيادة الدهون داخل البطن إلى سمنة "مركزية" ("بطنية" أو "حشوية" أو "ذكري" أو "على شكل تفاحة")، والتي تتناقض مع تراكم الدهون تحت الجلد مما يؤدي إلى سمنة "معممة" ("أنثوية" أو "إجاصية الشكل")؛ يعتبر النوع الأول أكثر شيوعًا عند الرجال ويرتبط ارتباطًا وثيقًا بمرض السكري من النوع 2 والمتلازمة الاستقلابية وأمراض القلب والأوعية الدموية (انظر **الشكل 19.5**).

قد يكمن الاختلاف الرئيسي بين مستودعات الدهون هذه في تشريح الأوعية الدموية، حيث يتم تصريف الدهون داخل البطن إلى الوريد البابي ومن ثم إلى الكبد مباشرةً. وبالتالي فإن العديد من العوامل التي يتم إطلاقها من الأنسجة الدهنية (بما في ذلك الأحماض الدهنية الحرة؛ «أديبوكينات»، مثل عامل نخر الورم ألفا وأديبونكتين وريسيستين) قد تكون بتركيز أعلى في الكبد والعضلات، وبالتالي تحفز مقاومة الأنسولين وتعزز مرض السكري من النوع 2. أبرزت الأبحاث الحديثة أيضاً أهمية ترسب الدهون داخل أعضاء معينة وخاصة الكبد، كمحدد مهم للمخاطر الاستقلابية في البدناء.

19.5 بعض الأسباب لزيادة انتشار السمنة – البيئة "المسببة للسمنة"

زيادة استهلاك الطاقة

- ↑ أحجام الوجبات • ↑ الغذاء الكثيف الطاقة (الدهون والسكريات)
- ↑ الوجبات الخفيفة وفقدان وجبات الطعام العادية • ↑ الثراء

انخفاض صرف الطاقة

- ↑ ملكية السيارة • ↓ الرياضة في المدارس
- ↓ المشي إلى المدرسة / العمل • ↑ الوقت المستغرق في ألعاب الكمبيوتر ومشاهدة التلفزيون
- ↑ التشغيل الألي،↓ العمل اليدوي• ↑ تدفئة مركزية

السّببيّات *Aetiology*

ينتج تراكم الدهون عن التناقض بين استهلاك الطاقة وصرفها بحيث يكون التناقض كبيراً جداً ولا يمكن إصلاحه من خلال التنظيم الوطائي للاستقلاب (BMR). إن توازن طاقة إيجابي صغير مستمر يومياً يتراوح بين 0.2 و 0.8 ميغا جول (50–

200 كيلو كالوري، <10٪ من المدخول) سيؤدي إلى زيادة الوزن بمقدار 2–20 كغ خلال فترة 4–10 سنوات. بالنظر إلى الآثار التراكمية لفرط الطاقة غير الملحوظ يُبدي محتوى الدهون في الجسم "تتبعًا" مع تقدم العمر، بحيث يصبح الأطفال البدينون عادةً بالغين يعانون من السمنة المفرطة. يميل الوزن إلى الزيادة طوال حياة البالغين، حيث ينخفض معدل الأيض الأساسي والنشاط البدني (انظر **الشكل 19.2**). تعكس جائحة السمنة التغيرات في كل من مدخول الطاقة وإنفاقها (**الإطار 19.5**)، على الرغم من صعوبة قياس كليهما بشكل موثوق. ارتفع متوسط الإمدادات اليومية العالمية المقدرة من الطاقة الغذائية للفرد من حوالي 9.8 ميغا جول(2350 كيلو كالوري) إلى حوالي 11.7 ميغا جول (2800 كيلو كالوري) في التسعينيات، ولكن تأمينها غير متكافئ. على سبيل المثال في الهند يقدر أن 5٪ من السكان يتلقون 40٪ من الطاقة الغذائية المتاحة، مما يؤدي إلى السمنة في سكان الحضر بالتوازي مع نقص التغذية في بعض المجتمعات الريفية. في المجتمعات الغنية، يتم التخلص من نسبة كبيرة من هذه الإمدادات الغذائية. في الولايات المتحدة الأمريكية ارتفع متوسط استهلاك الطاقة اليومي للرجال ارتفع من 10.2 ميغا جول (2450 كيلو كالوري) في عام 1971 إلى 11.0 ميغا جول (2618 كيلو كالوري) في عام 2000. زادت أحجام الحصص خاصةً الأطعمة كثيفة الطاقة مثل المشروبات التي تحتوي على نسبة عالية من السكر المكرر والوجبات الخفيفة المالحة. ومع ذلك، تشير بيانات المملكة المتحدة إلى أن مدخول الطاقة قد انخفض (والذي قد يكون جزئياً بسبب التقييد المتعمد أو "اتباع نظام غذائي")، ولكن هذا على ما يبدو غير كافٍ للتعويض عن الانخفاض في النشاط البدني في السنوات الأخيرة. ترتبط السمنة ارتباطاً إيجابياً بعدد الساعات التي تقضيها في مشاهدة التلفزيون، وعكساً مع مستويات النشاط البدني (مثل صعود الدرج). يُقترح أن الأنشطة الصغيرة مثل التململ، والذي يُطلق عليه أيضاً التوليد الحراري للنشاط غير التدريبي (NEAT)، قد يساهم في إنفاق الطاقة والحماية من السمنة.

الاستعداد للسمنة *Susceptibility to obesity*

لا شك أن القابلية للإصابة بالسمنة وعواقبها الضائرة تختلف بين الأفراد. ليس صحيحاً أن الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة لديهم "عملية أيض بطيئة"، نظراً لأن معدل الأيض الأساسي لديهم أعلى من الأشخاص الهزيلين. تؤكد دراسات التوائم والتبني وجود تأثير وراثي على السمنة. يشير نمط الوراثة إلى اضطراب متعدد الجينات، مع مساهمات صغيرة من عدد من الجينات المختلفة، تمثل معاً 25–70 ٪ من الاختلاف في الوزن. حددت النتائج الأخيرة من دراسات الارتباط "على مستوى الجينوم" لتعدد الأشكال في أعداد كبيرة من الناس عددًا قليلاً من الجينات التي تؤثر على السمنة، وبعضها يشفر البروتينات المعروفة بتورطها في التحكم في الشهية أو الاستقلاب.

مع ذلك، فإن هذه الجينات مسؤولة عن أقل من 5٪ من الاختلاف في وزن الجسم. تؤثر الجينات أيضاً على توزيع الدهون وبالتالي مخاطر العواقب الأيضية للسمنة، مثل مرض السكري من النوع 2 ومرض الكبد الدهني. تم التعرف على عدد قليل من الاضطرابات النادرة أحادية الجين التي تؤدي إلى السمنة الشديدة في مرحلة الطفولة. وتشمل هذه الطفرات في مستقبلات الميلانوكورتين 4 (MC4R)، والتي تمثل حوالي 5٪ من البدانة الشديدة المبكرة؛ وعيوب في الإنزيمات التي تعالج بروبيوميلانوكورتين (POMC طليعة هرمون قشر الكظر (ACTH)) في منطقة ما تحت المهاد؛ والطفرات في جين اللبتين (انظر **الشكل 19.3**). يمكن علاج هذا الأخير عن طريق حقن اللبتين. تشمل الحالات الوراثية الإضافية التي تكون فيها السمنة سمة من السمات: برادر ويلي Prader–Willi

(انظر الإطار 3.8) ومتلازمات لورانس–مون–بيدل Lawrence–Moon–Biedl.

أسباب السمنة وزيادة الوزن القابلة للعكس *Reversible causes of obesity and weight gain*

في أقلية صغيرة من المرضى الذين يعانون من السمنة، يمكن تحديد عوامل سببية محددة ومعالجتها (الإطار 19.6)، ويتم تمييز هؤلاء المرضى عن أولئك الذين يعانون من السمنة مجهولة السبب من خلال قصتهم المرضية القصيرة، مع حدوث تغيير ملحوظ مؤخراً في مسار زيادة الوزن عند البالغين.

19.6 الأسباب المحتملة لزيادة الوزن القابلة للعكس

عوامل صماوية

- قصور الغدة الدرقية • متلازمة كوشينغ • أنسولينوما • أورام أو إصابة تحت المهاد

العلاجات الدوائية

- مضادات الذهان غير النمطية (مثل أولانزابين) • السلفونيل يوريا، ثيازوليديديونس، الأنسولين • بيزوتيفن
- القشرانيات السكرية • فالبروات الصوديوم • حاصرات β

المظاهر السريرية والاستقصاءات *Clinical features and investigations*

في تقييم الفرد المصاب بالسمنة، تتمثل الغايات في:

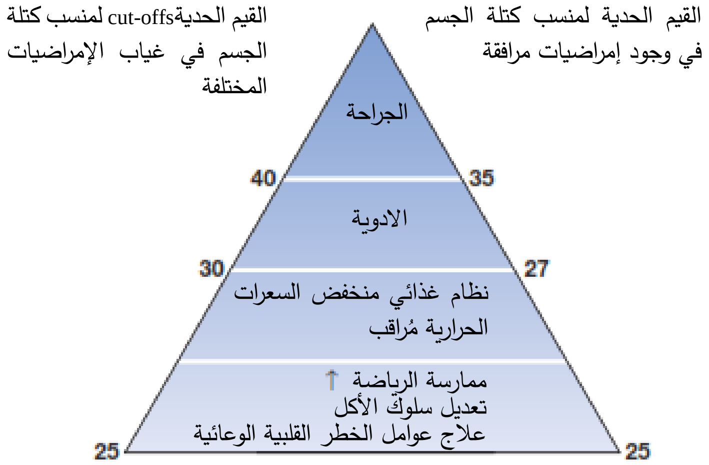
- تحديد المشكلة
- استبعاد السبب المستبطن
- تحديد المضاعفات
- الوصول إلى خطة التدبير.

يمكن قياس شدة السمنة باستخدام مَنسب كتلة الجسم ومحيط الخصر. يكون خطر الإصابة بالمضاعفات الاستقلابية والقلب والأوعية الدموية والمرتبطة بالبدانة أعلى لدى أولئك الذين لديهم محيط الخصر مرتفع؛ وتشير المستويات المنخفضة لمؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر إلى مخاطر أعلى في السكان الآسيويين (الإطار 19.7). قد يكون السجل الغذائي مفيداً في توجيه النصائح الغذائية ولكن من المعروف أنه يتأثر بالإبلاغ الناقص عن استهلاك الغذاء. من المهم النظر في سلوك الأكل " المرضي" (مثل الشراهة عند الأكل والأكل الليلي أو النُهام ، الفصل 28)، والذي قد يكون أهم قضية يجب معالجتها لدى بعض المرضى. يعتبر الكحول مصدراً مهماً لاستهلاك الطاقة ويجب مراعاته بالتفصيل. قد يساعد سجل زيادة الوزن في تشخيص الأسباب المُستبطنة. المريض الذي اكتسب وزناً كبيراً مؤخراً أو اكتسب وزناً بمعدل أسرع من السابق، ولا يتناول الأدوية ذات الصلة (انظر الإطار 19.6)، يكون أكثر عرضة للإصابة باضطراب مُستبطن مثل قصور الغدة الدرقية (الفصل 18) أو متلازمة كوشينغ (الفصل 18). يجب على جميع مرضى السمنة إجراء اختبارات وظائف الغدة الدرقية ولو لمرة واحدة، واختبار كبت الديكساميثازون طوال الليل أو الكورتيزول الحر في بول 24 ساعة إذا اشتبه في متلازمة كوشينغ. عادة ما تكون أسباب السمنة أحادية الجين و "المتلازمية" ذات صلة فقط بالأطفال الذين يعانون من السمنة المفرطة. يتطلب تقييم المضاعفات المتنوعة للسمنة (انظر الشكل 19.5) قصة مرضية شاملة وفحوص استقصائية. يعتبر تأثير السمنة على حياة المريض وعمله أحد الاعتبارات الرئيسية. تقييم عوامل الخطر القلبية الوعائية الأخرى أمر مهم. يجب قياس ضغط الدم بكفة كبيرة إذا لزم الأمر. يتم الكشف عن السكري نمط ٢ المُصاحب وشذوذ الدهون في الدم عن طريق قياس نسبة الغلوكوز في الدم أو HbA1c وبروفيل الدهون المصلية بشكل مثالي في عينة دم صباحية. يحدث ارتفاع ناقلة أمين في المصل لدى المرضى الذين يعانون من مرض الكبد الدهني غير الكحولي (الفصل 22).

التدبير *Management*

يمكن عكس المخاطر الصحية للسمنة إلى حد كبير إذا تم

تحديدها وعلاجها مبكراً. أثبتت التدخلات أنها تقلل الوزن لدى المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة، كما أنها تحسن عوامل الخطر القلبية الوعائية. نصائح نمط الحياة التي تقلل من وزن الجسم وتزيد من التمارين البدنية تقلل من الإصابة بالسكري نمط ٢. نظراً لارتفاع معدل انتشار السمنة والحجم الكبير لمخاطرها، تحتل الاستراتيجيات السكانية للوقاية من السمنة وعكس مسارها مكانة عالية في قائمة أولويات الصحة العامة للعديد من البلدان. تشمل المبادرات تشجيع الأكل الصحي في المدارس، وتعزيز خيارات المشي وركوب الدراجات للركاب، والتنسيق مع الصناعات الغذائية لتقليل محتوى الطاقة والسكر والدهون وتوسيع الأطعمة بشكل مناسب؛ كما تم فرض ضرائب على المشروبات التي تحتوي على نسبة عالية من السكر في بعض البلدان. لسوء الحظ غالباً ما تظل الأطعمة " قليلة الدسم" كثيفةً بالطاقة، تتطلب أنماط الحياة الحالية مع الأجهزة الموفرة للعمالة والعمل المستقر والأنشطة الترفيهية السلبية متطلبات طاقة أقل بكثير من العمل اليدوي والواجبات المنزلية للأجيال السابقة. معظم المرضى الذين يسعون للحصول على مساعدة في علاج السمنة لديهم الدافع لفقدان الوزن ولكنهم حاولوا القيام بذلك في السابق دون نجاح طويل المدى. غالباً ما يتأرجح الوزن بين فترات من فقدان الوزن بنجاح ثم استعادة الوزن مرة أخرى. قد يكون لدى هؤلاء المرضى مفاهيم خاطئة بأن لديهم مرضاً مُستبطناً، وتصورات غير دقيقة عن استهلاكهم للطاقة وصرفها ونظرة غير واقعية للوزن المستهدف الذي قد يعتبرونه "نجاحاً". من المهم تقديم تفسير تعاطفي مع المريض بخصوص توازن الطاقة، والذي يعترف بأن بعض الأفراد أكثر عرضة للسمنة من غيرهم وقد يجدون صعوبة في إنقاص وزن الجسم والحفاظ على هذا الخسارة. يُعد استبعاد "الاختلال الهرموني" المُستبطن من خلال اختبارات بسيطة أمراً مطمئناً ويحول التركيز إلى مراعاة توازن الطاقة. يجب الاتفاق على الأهداف المناسبة لفقدان الوزن، مع الاعتراف بأن منحدر العلاقة بين السمنة والعديد من مضاعفاتها يصبح أكثر حدة مع زيادة مَنسَب كتلة الجسم، بحيث يحقق مقدار معين من فقدان الوزن انخفاضاً أكبر في المخاطر عند مستويات أعلى من مَنسَب كتلة الجسم. الهدف المعقول لمعظم المرضى هو خسارة 5–10٪ من وزن الجسم. ستختلف خطة التدبير وفقاً لشدة السمنة (انظر **الإطار 19.7**) وعوامل الخطر والمضاعفات المرتبطة بها. كما سيتأثر بتوافر الموارد؛ حرص مقدمو الرعاية الصحية والمنظمون بشكل عام على عدم التوصية بتدخلات باهظة الثمن (خاصة العلاج الدوائي طويل الأمد والجراحة) لكل من يعاني من زيادة الوزن. بدلاً من ذلك معظم الدلائل الإرشادية تركز الموارد على التدخلات قصيرة المدى في أولئك الذين لديهم مخاطر صحية عالية وأمراض مصاحبة مرتبطة ببدانتهم، والذين أظهروا قدرتهم على تغيير نمط حياتهم لتحقيق فقدان الوزن (**الشكل 19.7**).


القيم الحدية لمنسب كتلة الجسم في وجود إمراضيات مرافقة
القيم الحديةcut-offs لمنسب كتلة الجسم في غياب الإمراضيات المختلفة
الجراحة
40
35
الادوية
30
27
نظام غذائي منخفض السعرات الحرارية مُراقب
↑ ممارسة الرياضة
تعديل سلوك الأكل
علاج عوامل الخطر القلبية الوعائية
25
25

شكل 19.7 الخيارات العلاجية للسمنة. تشمل الأمراض المصاحبة ذات الصلة السكري نمط 2 ، وفرط ضغط الدم ، والأمراض القلبية الوعائية ، وتوقف التنفس أثناء النوم ، ومحيط الخصر > 102 سم عند الرجال أو 88 سم عند النساء. هذا إجماع تقريبي للدلائل الإرشادية الوطنية العديدة ، والتي تختلف قليلاً في توصياتها ويتم مراجعتها كل بضع سنوات.

19.7 قياس السمنة مع مؤشر كتلة الجسم ومحيط الخصر بمشعرات خطر للإصابة بمرض السكري من النوع 2 وأمراض القلب والأوعية الدموية

BMI (الوزن بالكيلوغرام/الطول ب م^2)	التصنيف[1]	محيط الخصر[2]		
		الرجال < 94 سم النساء < 80 سم	الرجال 94–102 سم النساء 80–88 سم	الرجال > 102 سم النساء > 88 سم
18.5–24.9	المجال المرجعي	ضئيل	زيادة طفيفة	معتدل
25.0–29.9	زيادة وزن	ضئيل	معتدل	شديد
> 30.0	بدين			
30.0–34.9	الصنف 1	متوسط	شديد	شديد جداً
35.0–39.9	الصنف 2	–	شديد جداً	شديد جداً
> 40.0	الصنف 3	–	شديد جداً	شديد جداً

[1] تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) وفرقة العمل الدولية المعنية بالسمنة. وتوصيات مكتب منظمة الصحة العالمية في إقليم غرب المحيط الهادئ. إنّ مؤشر كتلة الجسم > 23.0 يشير إلى زيادة الوزن والمؤشر > 25.0 يشير إلى السمنة. كما تم اقتراح تخفيضات أقل لمحيط الخصر للآسيويين ولكن لم يتم التحقق من صحتها. [2] عندما يكون مؤشر كتلة الجسم > 35 كغ / م^2، فإن محيط الخصر لا يُضاف كزيادة في الخطر.

19.8 العلاج الغذائي منخفض السعرات الحرارية للسمنة

النظام الغذائي	السكريات%	الدهون	البروتينات%	تعليقات
عادي (بلد متقدم نموذجي)	50	30	15	
معتدل الدهون(مثل مراقبي الوزن)	60	25	15	يحافظ على التوازن في المغذيات الكبيرة والمغذيات الدقيقة مع تقليل الدهون كثيفة الطاقة
منخفض الكربوهيدرات (مثل أتكينز)	10	60	30	تحريض فرط كيتون الدم قد يكبت الجوع
نسبة عالية من البروتين (مثل زون)	43	30	27	البروتين له تأثير شبع أكبر من المغذيات الكبيرة الأخرى
قليل الدسم (مثل أورنيش)	70	13	17	

نصائح حول نمط الحياة *Lifestyle advice*

يعد التعديل السلوكي لتجنب بعض تأثيرات البيئة "المسببة للسمنة" (انظر **الإطار 19.5**) حجر الزاوية للتحكم طويل المدى في الوزن. يُنصح باعتماد أنماط الأكل المنتظمة وزيادة النشاط البدني، مع الإشارة إلى مقدار النشاط الإضافي الوسطي المطلوب لزيادة مستوى النشاط البدني (PAL)(انظر **الشكل 19.2**). حيثما أمكن، يجب دمج C ذلك في الروتين اليومي (مثل المشي بدلاً من القيادة إلى العمل)، كون ذلك من المرجح أن يستمر. يمكن التفكير في ممارسة التمارين البديلة (مثل السباحة) إذا كانت المضاعفات العضلية الهيكلية تمنع المشي. يجب مناقشة التغييرات في سلوك الأكل(بما في ذلك اختيار الطعام

والتحكم في حجم الحصة وتجنب الوجبات الخفيفة والوجبات المنتظمة لتشجيع الشبع، واستبدال السكر بالمُحليات الاصطناعية). قد يكون الدعم المنتظم من اختصاصي التغذية أو الحضور في مجموعة إنقاص الوزن مفيداً.

الأنظمة الغذائية لفقدان الوزن *Weight loss diets*

في الأشخاص البدناء قد يؤدي الالتزام بنصائح نمط الحياة المذكورة أعلاه إلى فقدان الوزن تدريجياً. في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة، عادة ما يكون هناك حاجة إلى تدخل أكثر نشاطاً لفقدان الوزن قبل التحول إلى نصيحة "الحفاظ على الوزن" المذكورة أعلاه. تطورت صناعة التسويق الإعلامي لأنظمة فقدان الوزن بشكل ملحوظ. وهذه تختلف اختلافاً كبيراً في رصيدها من المغذيات الكبيرة (**الإطار 19.8**) ولكن هناك القليل من الأدلة على أنها تختلف في فعاليتها على المدى المتوسط (سنة واحدة). يتضمن معظمها التوصية بتخفيض إجمالي استهلاك الطاقة اليومي بمقدار -2.5 ميجا جول (600 كيلو كالوري) من الاستهلاك الطبيعي للمريض. تشير بيانات النمذجة التي تأخذ في الاعتبار انخفاض إنفاق الطاقة مع فقدان الوزن إلى أن تقليل استهلاك الطاقة بمقدار 100 كيلوجول في اليوم سيؤدي في نهاية المطاف إلى تغيير وزن الجسم بحوالي 1 كغ، مع تحقيق نصف هذا التغيرَ الوزن في غضون 1 عام و95٪ من التغير في الوزن في غضون 3 سنوات. إن فقدان الوزن متغير بدرجة كبيرة والتزام المريض هو المحدد الرئيسي للنجاح. هناك بعض الأدلة على أن الحميات الغذائية لفقدان الوزن تكون أكثر فاعلية في الأسابيع الأولى لها وأن الالتزام بها يتحسن من خلال تحديث النظام الغذائي؛ يوفر هذا بعض المبررات للتحول إلى نظام غذائي مختلف عندما يتباطأ فقدان الوزن في النظام الغذائي الأول. من الحكمة إضافة المكملات الفيتامينية إلى الأنظمة الغذائية التي يتم فيها اضطراب توازن المغذيات الكبيرة بشكل ملحوظ. وفي بعض المرضى، يلزم فقدان الوزن بشكل أسرع على سبيل المثال الاستعداد للجراحة. لا يوجد دور لأنظمة الجوع، التي تخاطر بفقدان عميق لكتلة العضلات وتطور عدم انتظام ضربات القلب (وحتى الموت المفاجئ) نتيجة لارتفاع الأحماض الدهنية الحرة وفرط كيتون الدم، والشوارد المختلة. يمكن اعتماد الأنظمة الغذائية منخفضة السعرات الحرارية (VLCDs) لفقدان الوزن السريع على المدى القصير، مما يؤدي إلى خسائر تتراوح من 1.5 إلى 2.5 كغ / أسبوع، مقارنة بـ 0.5 كغ / أسبوع في الأنظمة التقليدية، ولكنها تتطلب إشراف طبيب خبير وخبير تغذية. يجب أن تضمن تركيبة النظام الغذائي ما لا يقل عن 50 غراماً من البروتين يومياً للرجال و40 غراماً للنساء لتقليل تدهور العضلات. يجب أن يكون محتوى الطاقة بحد أدنى 1.65 ميغا جول (400 كيلو كالوري) للنساء بطول أقل من 1.73 متر و2.1 ميغا جول (500 كيلو كالوري) لجميع الرجال والنساء الأطول من 1.73 متراً. تعتبر الآثار الجانبية مشكلة في المراحل المبكرة وتشمل انخفاض ضغط الدم الانتصابي والصداع والإسهال والغثيان.

الأدوية *Drugs*

قامت شركات الأدوية باستثمارات ضخمة لإيجاد أدوية للسمنة. حدت الآثار الجانبية من استخدام العديد من العوامل مع سحب ملحوظ لبعض الأدوية من الاستخدام السريري مثل السيبوترامين sibutramine(زيادة الأحداث القلبية الوعائية) وريمونابانت rimonabant(الآثار الجانبية النفسية) في السنوات الأخيرة. كان الأورليستات متاحاً منذ سنوات عديدة، وتمت الموافقة مؤخراً على أربعة عقاقير أو تركيبات دوائية في الولايات المتحدة واثنان منها في أوروبا. لا يوجد دور لمدرات البول أو العلاج بهرمون الغدة الدرقية بدون دليل كيميائي حيوي على قصور الغدة الدرقية. يجب دائماً استخدام العلاج الدوائي كمساعد لنصائح تعديل نمط الحياة ودعمه والتي يجب أن تستمر طوال فترة العلاج. يثبط الأورليستات ليباز البنكرياس والمعدة وبالتالي يقلل من التحلل المائي للدهون

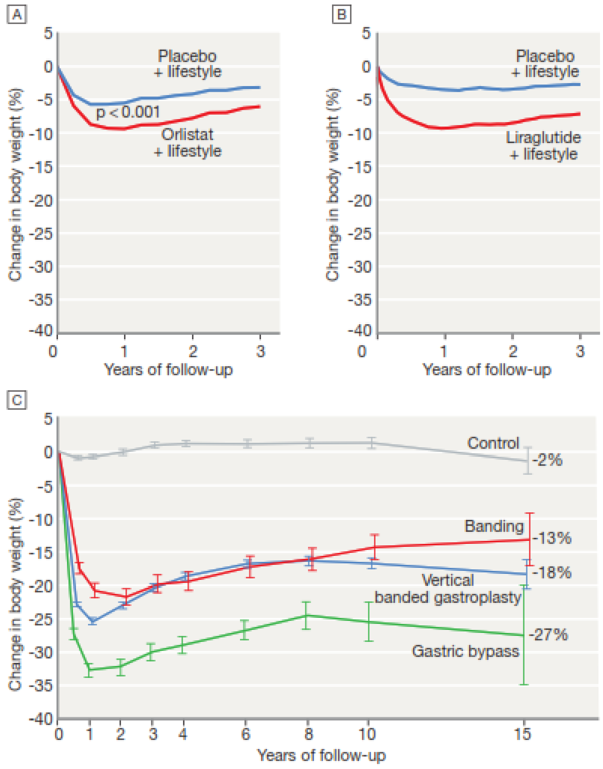
الثلاثية المبتلعة، مما يقلل من امتصاص الدهون الغذائية بحوالي 30٪. لا يتم امتصاص الدواء وتتعلق الآثار الجانبية الضائرة بتأثير سوء امتصاص الدهون الناتج على الأمعاء: مثل البراز الرخو والبقع الزيتية وإلحاح البراز والأرياح واحتمال سوء امتصاص الفيتامينات التي تذوب في الدهون. يؤخذ الأورليستات بجرعة قياسية 120 مغ مع كل من الوجبات الرئيسية الثلاث في اليوم؛ تتوفر جرعة أقل (60 مغ) بدون وصفة طبية في بعض البلدان. فعاليته موضحة في **الشكل 19.8**؛ يمكن تفسير هذه التأثيرات لأن المرضى الذين يتناولون أورليستات يلتزمون بشكل أفضل بالوجبات الغذائية قليلة الدسم من أجل تجنب الآثار الجانبية المعدية المعوية غير السارة. تمت الموافقة على المشاركة بين الجرعة المنخفضة من الفينترمينphentermine و التوبيرامات topiramate ذات التحرر المديد في الولايات المتحدة الأمريكية؛ يؤدي هذا إلى فقدان الوزن بنسبة 6٪ تقريباً أكبر من العلاج الوهمي ويفيد في ضبط تركيز الدهون والغلوكوز. أدت المخاوف المسخية للتوبيرامات والتأثيرات القلبية الوعائية للفينترمين إلى تأخير الموافقة عليها في أوروبا. تمت الموافقة على مثبط $5-HT_{2c}$ لوركاسيرين أيضاً في الولايات المتحدة الأمريكية وهو فعال بشكل متوسط وذو معدل تأثيرات جانبية منخفضة نسبياً. كما أن المشاركة بين النالتريكسون المضاد للمواد الأفيونية والنورأدرينالين (النورإبينفرين)/البوبروبيون المثبط لإعادة امتصاص الدوبامين فعال أيضاً. الآثار الضائرة الرئيسية هي جفاف الفم والإمساك. أخيراً تمت الموافقة أيضاً على استخدام جرعة أعلى من ناهض مستقبلات الببتيد – 1 (GLP-1) الشبيه بالغلوكاغون وهو الليراغلوتيد liraglutide (3 مغ) وقد ثبت أنه يقلل من خطر الإصابة بمرض السكري لدى مرضى ماقبل السكري.

عادة ما يقتصر العلاج الدوائي على المرضى الذين يعانون من مخاطر عالية من مضاعفات السمنة (انظر **الشكل 19.7**)، وتوقيت ومدة العلاج الأمثل مثيران للجدل. هناك دليل على أن هؤلاء المرضى الذين أظهروا فقدان مبكر للوزن (يُعرف عادةً بـ 5٪ بعد 12 أسبوع من الجرعة المثلى) يحققون المزيد من فقدان الوزن على المدى الطويل، وينعكس هذا في معظم الدلائل الإرشادية لاستخدام أدوية السمنة. يمكن إيقاف العلاج عند غير المستجيبين في هذه المرحلة والنظر في علاج بديل. على الرغم من الدعوة إلى العلاج مدى الحياة بالأدوية التي تقلل من المخاطر على أساس التجارب البحثية قصيرة المدى نسبياً (مثل أدوية فرط ضغط الدم وتخلخل العظام)، فإن بعض المرضى الذين يستمرون في تناول الأدوية المضادة للسمنة يميلون إلى استعادة الوزن مع مرور الوقت؛ قد يعكس هذا جزئياً زيادة الوزن المرتبطة بالعمر، ولكن زيادة الوزن الكبيرة يجب أن تؤدي إلى تعزيز نصائح نمط الحياة، وإذا لم ينجح ذلك فيجب إيقاف العلاج الدوائي (انظر **الشكل 19.8**).

الجراحة *Surgery*

تعد جراحة السمنة هي العلاج طويل الأمد الأكثر فاعلية للسمنة (انظر **الشكل 19.8 والإطار 19.9**) وهي التدخل الوحيد لمكافحة السمنة الذي ارتبط بانخفاض معدل الوفيات. يجب التفكير في جراحة علاج البدانة في المرضى المتحمسين الذين لديهم مخاطر عالية جداً من مضاعفات السمنة (انظر **الشكل 19.7**) ، وعندما يكون العلاج الغذائي والعقاقير المكثف غير فعال بشكل كافٍ. عادة ما يكون مخصصاً لمن يعانون من السمنة الشديدة (مَنسب كتلة الجسم> 40 كغ / م^2)، أو أولئك الذين لديهم مَنسب كتلة جسم أكبر من 35 كغ / م^2 ومضاعفات كبيرة مثل داء السكري من النوع 2 أو انقطاع النفس الانسدادي النومي، على الرغم من أن بعض الدلائل الإرشادية المُسندة بالدليل تقترح الآن أنه يمكن اعتماد الجراحة بوزن أقل لدى الأشخاص الذين يعانون من مرض السكري حديث الظهور ومَنسب كتلة الجسم> 30 كغ / م^2. يجب على الجراحين المتخصصين ذوي الخبرة فقط القيام بهذه

الإجراءات، بالتعاون مع فريق متعدد التخصصات. يتم استخدام عدة طرق (الشكل 19.9) ويمكن إجراؤها كلها بالمنظار.



شكل 19.8 آثار أورليستات (أ) ليراجلوتايد (ب) وجراحة السمنة (ج) على إنقاص الوزن. بالنسبة لبيانات جراحة السمنة، تمت مطابقة كل شخص يعاني من السمنة المفرطة يخضع لعملية جراحية مع شخص خاضع للرقابة تُدار سمنته وفقا لمعيار الرعاية للتدخلات غير الجراحية. لاحظ أن الحد الأقصى لفقدان الوزن الذي تم تحقيقه باستخدام أورليستات وليراجلوتيد كان حوالي 10 كغ، وأن فترة المتابعة قصيرة نسبياً؛ تحقق الجراحة خسارة وزن أكبر بكثير وطويلة الأمد. البيانات مأخوذة من *Torgerson JS Hauptman J, Boldrin MS, et al.* دراسة عشوائية لأورليستات كعامل مساعد لتغييرات نمط الحياة للوقاية من مرض السكري من النوع 2 لدى مرضى السمنة. *Diabetes Care 2004; 27:155–161. B, Data from le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, et al* 3 سنوات من الليراجلوتيد مقابل الدواء الوهمي لتقليل مخاطر الإصابة بالسكري من النوع 2 وتدبير الوزن لدى الأفراد المصابين بمقدمات السكري: تجربة عشوائية مزدوجة التعمية. *Lancet; published online 22 Feb 2017. C, Data from Sjöström L, Narbro K, Sjöström D, et al.* آثار جراحة السمنة على الوفيات في الأشخاص الذين يعانون من السمنة المفرطة في السويد. *N Engl J Med 2007; 357:741–752.*

قد لا تتعلق آلية فقدان الوزن بالحد من قدرة المعدة على الامتصاص فحسب، بل تتعلق بتعطيل إطلاق هرمون الغريلين من المعدة أو تعزيز إطلاق الببتيدات الأخرى من الأمعاء الدقيقة، وبالتالي تعزيز إشارات الشبع في منطقة الوطاء. قد يتحسن مرض السكري بسرعة بعد الجراحة خاصة بعد المجازة المعدية، وعلى الرغم من أن هذا قد يُعزى إلى تقييد الطاقة الشديد في الفترة المحيطة بالجراحة، فمن الممكن أن تساهم زيادة إفراز هرمونات الإنكريتين مثل GLP-1 في تحسين التحكم في الغلوكوز. تعتمد المضاعفات على أسلوب الجراحة. معدل الوفيات منخفض في المراكز ذات الخبرة ولكن قد تحدث مشاكل في الجهاز التنفسي بعد العملية الجراحية، وعدوى وتقزر الجروح وتسربات دبابيس وتضيقات تفاغرية وقرحة هامشية وخثار وريدي. قد تظهر مشاكل إضافية في مرحلة لاحقة، مثل توسع الجيب والمريء البعيد والتقيؤ المستمر و "الإغراق" (الفصل 21) ونقص السكر في الدم ونقص المغذيات الدقيقة وخاصة حمض الفوليك وفيتامين B12 والحديد والتي تثير قلقاً خاصةً لدى النساء اللاتي يفكرن في الحمل فينبغي تأخير ذلك لمدة 2 سنوات على الأقل بعد الجراحة. يمكن النظر في العمليات الجراحية التجميلية في المرضى الذين يعانون من السمنة المفرطة بعد فقدان الوزن الناجح. عادة يهدف استئصال المئزر Apronectomy لإزالة الجزء الزائد من جلد البطن خاصةً إذا كان مصاباً أو متقرحاً. هذه العملية لا قيمة لها لإنقاص الوزن على المدى الطويل إذا ظل تناول الطعام غير مقيد.

معالجة عوامل الخطر الإضافية

يجب عدم معالجة السمنة بمعزل عن غيرها ويجب معالجة عوامل الخطر الأخرى، بما في ذلك التدخين والإفراط في استهلاك الكحول والداء السكري وفرط شحميات الدم وفرط ضغط الدم وانقطاع النفس الانسدادي النومي. تمت مناقشة معالجة هذه الأمور في الفصول ذات الصلة.

19.9 الفعالية والآثار الضائرة لإجراءات جراحة السمنة بالمنظار

الإجراء	خسارة الوزن المتوقعة (الوزن الزائد ٪)	الآثار الضائرة
ربط المعدة	%60−50	انزلاق الشريط وتآكل وتضييق عدوى في موقع النفوذ معدل الوفيات <0.2٪ في المراكز ذات الخبرة
تكميم المعدة	%60−50	عوز الحديد عوز فيتامين b12 معدل الوفيات <0.2٪ في المراكز ذات الخبرة
المجازة المعدية (تفاغر معوي بشكلy)	%80−70	فتق داخلي قرحة الفغرة متلازمة الإغراق نقص سكر الدم عوز الحديد عوز فيتامين b12 عوز فيتامين D معدل الوفيات 0.5٪
تحويلة الاثني عشر	ترتفع إلى %100	إسهال دهني سوء التغذية بالبروتينات والسعرات الحرارية عوز الحديد عوز فيتامينb12 عوز الكالسيوم والزنك والنحاس معدل الوفيات 1٪

نقص التغذية Under-nutrition

المَخمصة والمجاعة Starvation and famine

لا تزال مناطق في العالم تعاني من تأثير النمو بسبب سوء التغذية، ولا سيما المناطق الريفية في أفريقيا، حيث يتوطن نقص التغذية بسبب المجاعة وانتشار مَنسَب كتلة الجسم الذي يقل عن 18.5 كغ / م^2 (**الإطار 19.10**) عند البالغين يصل إلى 20٪، والذي يؤثر على 50٪ من الأطفال. أفادت منظمة الصحة العالمية (WHO) أن نقص التغذية المزمن مسؤول عن أكثر من نصف مجمل وفيات الأطفال في جميع أنحاء العالم. تتجلى المخمصة على شكل سَغل marasmus (سوء التغذية مع هزال ملحوظ في العضلات) أو عند ظهور مضاعفات مضافة مثل الإجهاد التأكسدي، يمكن للأطفال المصابين بسوء التغذية تطوير كواشيوركور kwashiorkor (سوء التغذية مع الوذمة). يرجع نقص النمو إلى عوز العناصر الغذائية الرئيسية (البروتين والزنك والبوتاسيوم والفوسفات والكبريت). لم يتم مناقشة علاج حالات الطفولة هذه في هذا المرجع الطبي للبالغين. عند البالغين تحدث المخمصة نتيجة لتوازن الطاقة السلبية (السعرات الحرارية) المزمن. تم عرض الأسباب في **الإطار 19.11**. تم النظر في أسباب فقدان الوزن بتفاصيل أكثر في **الفصل 21**.

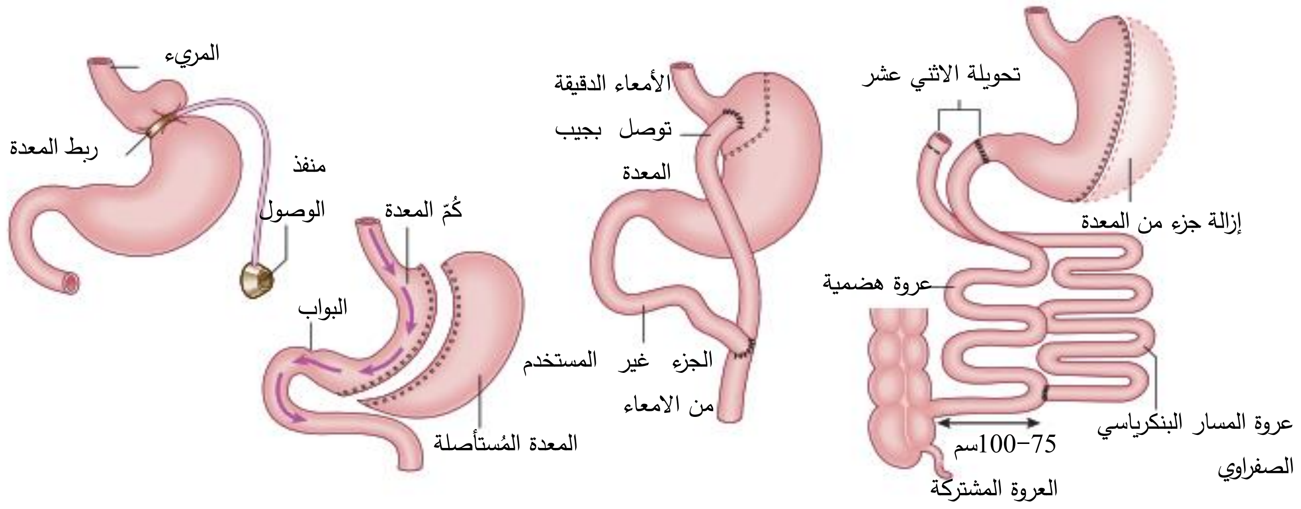
19.10 تصنيف نقص التغذية لدى البالغين حسب مَنسب كتلة الجسم (الوزن/الطول^2)

التصنيف	BMI(كغ/م^2)
التغذية الكافية	**20<**
هامشي	**20−18.5**
نقص التغذية	**18.5>**
متوسط	**18.4−17**
المعتدل	**17−16**
شديد	**16>**

المظاهر السريرية *Clinical feature*

في المخمصة يمكن تقييم شدة سوء التغذية بقياسات الأنثروبومترية مثل مَنسَب كتلة الجسم (انظر **الإطار 19.10**). تُعدّ قياسات طول الذراع ومحيط منتصف الذراع مفيدة للغاية في مراقبة التقدم أثناء العلاج. تم سرد المظاهر السريرية لنقص التغذية الحاد عند البالغين **في الإطار 19.12**. غالباً ما يؤدي نقص التغذية إلى نقص الفيتامينات، خاصةً الثيامين والفولات وفيتامين c (انظر أدناه). يمكن أن يؤدي الإسهال إلى استنفاذ الصوديوم والبوتاسيوم والمغنيزيوم. غالباً ما يكون معدل الوفيات المرتفع في حالات المجاعة ناتجاً عن تفشي العدوى مثل التيفوس أو الكوليرا، ولكن قد لا تظهر العلامات المعتادة

للعدوى. في حالة المخمصة المتقدمة، يصبح المرضى غير نشيطين تماماً وقد يتخذون وضعاً جنينياً مرناً. في المرحلة الأخيرة من الجوع، يأتي الموت بهدوء وغالباً فجأة. كبار السن هم الأكثر عرضة للخطر. تصاب جميع الأعضاء بالضمور عند فتح الجثة، باستثناء الدماغ الذي يميل إلى الحفاظ على وزنه.


تحويلة الاثني عشر
إزالة جزء من المعدة
عروة هضمية
عروة المسار البنكرياسي الصفراوي
75−100سم
العروة المشتركة
الأمعاء الدقيقة
توصل بجيب المعدة
الجزء غير المستخدم من الامعاء
كُمّ المعدة
البواب
المعدة المُستأصلة
المريء
ربط المعدة
منفذ الوصول

الشكل19.9 **الإجراءات الجراحية في طب السّمنة.** A الربط بالتنظير مع خيار ربط المستودع وإيصاله تحت الجلد لتقييد المعدة أكثر بعد حدوث التوسيع التعويضي. B تكميم المعدة. C المجازة المعدية (تفاغر معوي بشكلy). D تحويل المسار البنكرياسي الصفراوي مع تحويلة الاثني عشر.

الاستقصاءات*Investigations*

في المجاعة قد تكون الاستقصاءات المخبرية غير عملية ولكنها ستظهر زيادة الأحماض الدهنية الحرة في البلازما وأن هناك فرط كيتون الدم وحماض استقلابي خفيف. مستوى الغلوكوز في البلازما منخفض ولكن غالباً ما يتم الحفاظ على تركيز الألبومين لأن وظيفة الكبد لا تزال طبيعية. يتضاءل إفراز الأنسولين ويميل الغلوكاغون والكورتيزول إلى الزيادة، وعلى العكس يحل T3 محل ثلاثي يودوثيرونين العادي. ينخفض معدل الأيض أثناء الراحة ويرجع ذلك جزئياً إلى انخفاض كتلة الجسم الهزيل وجزئياً بسبب تعويض الوطاء (انظر الشكل 19.2). للبول ثقل نوعي ثابت ويصبح إفراز الكرياتينين منخفضاً. قد يكون هناك فقر دم خفيف وقلة الكريات البيض ونقص الصفيحات. معدل ترسيب كريات الدم الحمراء طبيعي ما لم يكن هناك عدوى. اختبارات حساسية الجلد المتأخرة مثل التيوبركولين سلبية كاذبة. يُظهر مخطط كهربية القلب بطء القلب الجيبي والجهد المنخفض.

19.11 أسباب نقص التغذية وفقدان الوزن عند البالغين

انخفاض مدخول الطاقة

المجاعة • القلس أو القيء المستمر
- فقدان الشهية، بما في ذلك الاكتئاب والقهم العصابي
- سوء الامتصاص (مثل مرض الأمعاء الدقيقة)
- سوء الهضم (مثل قصور إفراز البنكرياس)

زيادة صرف الطاقة

- زيادة معدل الأيض الأساسي (التسمم الدرقي، الصدمات، الحمى، السرطان، الدنف)
- النشاط البدني المفرط (مثل عدائي الماراثون)
- فقدان الطاقة (مثل بيلة سكرية في مرض السكري)
- ضعف تخزين الطاقة (مثل مرض أديسون وورم القواتم)

19.12 المظاهر السريرية لنقص التغذية الحاد عند البالغين

- فقدان الوزن
- العطش والشوق للطعام والضعف والشعور بالبرودة
- البوال الليلي والضهي أو العنانة
- الجلد الجاف المتهدل والشاحب مع فقدان الاكتناز وأحياناً اللطخات المصطبغة
- الأطراف الباردة والزراقيّة وقرحات الضغط
- ترقق الشعر أو تساقطه (باستثناء المراهقين)
- هزال العضلات ويتجلى ذلك بشكل أفضل في فقدان العضلة الصدغية والعضلة المحيطة بالكتف وانخفاض محيط منتصف الذراع
- فقدان الدهون تحت الجلد والذي ينعكس في انخفاض سماكة الطية الجلدية ومحيط منتصف الذراع
- انخفاض حرارة الجسم وبطء القلب وهبوط ضغط الدم وصغر القلب
- الوذمة التي قد تكون موجودة دون نقص ألبومين الدم ("وذمة المجاعة") ('famine oedema')
- انتفاخ البطن مع الإسهال
- تناقص نفضات الأوتار (المنعكسات الوترية)
- اللامبالاة وفقدان المبادرة والاكتئاب والانطوائية والعدوانية إذا كان الطعام قريباً
- القابلية للإصابة بالعدوى (الإطار 19.13)

19.13 العدوى المرتبطة بالمخمصة

- التهاب المعدة والأمعاء والإنتانات سلبية الغرام
- عداوى الجهاز التنفسي وخاصة الالتهاب الرئويّ القصبيّ
- بعض الأمراض الفيروسية وخاصة الحصبة والهربس البسيط
- السل
- الالتهابات الجلدية بالمكورات العقدية والمكورات العنقودية
- الإصابة بالديدان الطفيلية

التدبير

سواء في المجاعة أو الهزال الثانوي للمرض يتم تصنيف شدة نقص التغذية وفقاً لمَنسب كتلة الجسم (انظر الإطار 19.10). الأشخاص الذين يعانون من مخمصة خفيفة ليسوا في خطر وأولئك الذين يعانون من مخمصة معتدلة يحتاجون تغذية إضافية، أما أولئك الذين يعانون من نقص وزن شديد يحتاجون إلى رعاية في المستشفى. في المخمصة الشديدة هناك ضمور في ظهارة الأمعاء والبنكرياس خارجي الإفراز وتقل كثافة الصفراء. من المهم في بعض المرضى أن يتم تدبير الحالة بواسطة خبراء. عندما يُصبح الطعام مُتاحاً يجب إعطاؤه عن طريق الفم بكميات صغيرة ومتكررة في البداية، باستخدام تركيبة محضرة مناسبة (الإطار 19.14). يمكن أن تختلف متطلبات الطاقة الفردية بنسبة 30٪. أثناء إعادة التأهيل يمكن إعطاء تركيبة أكثر تركيزاً مع طعام إضافي سائغ ومماثل للوجبة الأساسية المعتادة. يجب الحد من تناول الملح وقد تكون مكملات المغذيات الدقيقة (مثل البوتاسيوم والمغنيزيوم والزنك والفيتامينات المتعددة) ضرورية. ما بين 6.3 و8.4 ميغا جول / يوم (1500–2000 كيلو كالوري / يوم) سيوقف سوء التغذية التدريجي ولكن قد تكون هناك حاجة إلى طاقة إضافية لاستعادة الوزن. تشير زيادة الوزن بنسبة 5٪ من وزن الجسم شهرياً إلى حدوث تقدمٍ مُرضٍ أثناء إعادة التغذية. الرعاية الأخرى الداعمة تشمل الاهتمام بالجلد والترطيب الكافي وعلاج الالتهابات والمراقبة الدقيقة لدرجة حرارة الجسم حيث قد يضعف التنظيم الحراري. تختلف الظروف والموارد في كل مجاعة ولكن العديد من المشاكل غير طبية وتتعلق بالتنظيم والبنية التحتية والاتصال والسياسة والمشتريات والأمن وضمان توزيع الغذاء على أساس الحاجة. أخيراً يجب وضع خطط للمستقبل للوقاية و / أو التدخل المبكر إذا سادت ظروف مماثلة.

نقص التغذية في المستشفى

ومن المفارقات أنه على الرغم من المستويات القياسية للوصول إلى الغذاء في الاقتصادات المتقدمة النمو في العالم، لا يزال نقص التغذية يمثل مشكلة خطيرة في العديد من قطاعات المجتمع، ولا سيما كبار السن والأقل استقلالية. في حين أن حجم المشكلة لا يتطابق مع نظيره في العالم النامي حيث أن القضايا المتعلقة بالصحة السيئة أو المُعتلة متشابهة. في عموم سكان المملكة المتحدة يُظهر 30٪ ممن يحتاجون إلى دخول

حاد إلى المستشفى دليلاً على نقص تغذية خطير و65٪ من الذين يدخلون المستشفى سيفقدون في المتوسط 5 ٪ من إجمالي وزن أجسامهم عند دخولهم المشفى. لدى كبار السن تتوازى مستويات نقص التغذية وعوز الفيتامينات مع مستويات العيش المستقل. في اسكتلندا يعاني 33٪ من الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً والذين يعيشون في منازلهم من عوز في حمض الفوليك و10٪ يعانون من عوز فيتامينC. يزداد انتشار عوز الفيتامينات في المجموعات الأقل استقلالية في دور رعاية المسنين. سوء التغذية معروف بشكل غير كاف في المستشفيات وله عواقب خطيرة. تشمل الآثار الجسدية ضعف المناعة وضعف العضلات مما يؤثر بدوره على وظائف القلب والجهاز التنفسي وتأخير التئام الجروح بعد الجراحة مع زيادة مخاطر العدوى بعد الجراحة. المريض الذي يعاني من سوء التغذية غالباً ينطوي على نفسه وقد يتم اعتباره بشكل خاطئ مرض اكتئابي بالتالي يمكن أن يؤثر ذلك سلباً في التعامل مع العلاج وإعادة التأهيل. يمكن تجنب ذلك من خلال زيادة الوعي بانتشار نقص التغذية والتقييم الغذائي الفوري والمراقبة مع التدخل المناسب. تعمل أنظمة التسجيل مثل أداة MUST على زيادة الوعي عبر فرق متعددة التخصصات وتشجع الموظفين على تقييم ومراقبة تناول الطعام ووزن المرضى بانتظام. تكون الأسباب غالباً معقدة (انظر الإطار 19.11). تؤثر القضايا الاجتماعية على الخيارات الغذائية وقد تسبب المرض أو تؤدي إلى تفاقمه. قد تؤدي العزلة الاجتماعية وانخفاض مستويات الدخل المتاح ونقص المعرفة أو الاهتمام بالأكل الصحي إلى زيادة الاعتماد على الأطعمة الغنية بالسعرات الحرارية ذات النوعية التغذوية الرديئة. في المقابل قد تؤثر التأثيرات غير النوعية للالتهاب المزمن والعدوى أو الخباثات وكذلك اضطرابات الجهاز الهضمي المحددة سلباً على الشهية مما يقلل من تناول الطعام. قد يبلغ المرضى عن تجنب بعض الأطعمة التي تؤدي إلى تفاقم أعراضهم(غالباً ما تكون غنية بالألياف وغيرها من الأطعمة الصحية). لا يقتصر فقدان الشهية على أمراض الجهاز الهضمي وقد يُنظر إليه على أنه استجابة غير محددة لعدد لا يحصى من الحالات الأخرى أو علاجاتها. الآثار

19.14 توصيات منظمة الصحة العالمية بالأنظمة الغذائية لإعادة التغذية

المغذيات (لكل 100 مل)	حمية [1]F-75	حمية F-100[2]
الطاقة	315 كيلوجول (75 كيلو كالوري)	420 كيلو جول (100 كيلوكالوري)
البروتين (غ)	0.9	2.9
اللاكتوز (غ)	1.3	4.2
البوتاسيوم (مل مول)	3.6	5.9
الصوديوم (مل مول)	0.9	1.9
المغنيسيوم (مل مول)	0.43	0.73
الزنك (مغ)	2.0	2.3
النحاس (مغ)	0.25	0.25
نسبة الطاقة من:		
البروتين	5	12
الدسم	32	53
الأسمولية (مل أسمول/كغ)	333	419
الجرعة	170كيلوجول\اكغ (40كيلو كالوري\اكغ)	920−630 كيلوجول\اكغ (150− 220 كيلوكالوري\اكغ)
معدل التغذية عن طريق الفم	2.2(ما\اكغ\اسا)	زيادة تدريجية في الحجم 6 مرات يومياً

[1] يتم تحضير F-75 من مسحوق الحليب (25 غ) والسكر (70 غ) ودقيق الحبوب (35 غ) والزيت النباتي (27 غ) ومكملات الفيتامينات والمعادن التي تصل إلى 1 لتر مع الماء.

[2] F-100(1 لتر) يحتوي على مسحوق الحليب (80 غ) والسكر (50 غ) والزيت النباتي (60 غ) ومكملات الفيتامينات والمعادن (بدون حبوب).

الجانبية الأكثر شيوعاً التي تم الإبلاغ عنها للعديد من الأدوية الموصوفة هي الغثيان واضطراب الجهاز الهضمي. يمكن أن يكون للاستئصال الجراحي للجهاز الهضمي عقابيل غذائية كبيرة في السنوات التالية بدءاً من عدم تحمل الكميات الطبيعية من الطعام إلى الفشل المعوي (حيث يوجد فشل جزئي أو كامل للأمعاء في أداء وظائفها الحيوية). قد لا تكون هناك مشكلة واحدة تؤثر على تناول التغذية الكافية ولكنها تساعد على التفكير بشكل منهجي في المكان الذي قد تكمن فيه المشكلة (الإطار19.15).

19.15 العوامل التي تؤثر على كفاية المدخول الغذائي للمرضى في المستشفى

العوامل التي تؤثر على الشهية
- الذوق المتبدل
- الغثيان و / أو القيء
- التأثيرات غير النوعية للمرض و / أو الأدوية

مسائل الكمية
- هل يوجد طعام كاف على الطبق؟
- قد تكون قضايا الصحة الاجتماعية والثقافية والمالية والعامة والعقلية جميعها ذات صلة منفردة أو مجتمعة

إحضار الطعام من الطبق إلى الفم
- ضعف عام في الحركة
- ضعف المهارة اليدوية
- فقدان وظائف الأطراف

صعوبات في مضغ الطعام
- سوء تركيب أطقم الأسنان
- ألم في تجويف الفم

مشاكل محددة في الجهاز الهضمي
- انسداد • نقص تروية • التهاب • سوء الامتصاص

القضايا الثقافية
- هل الطعام المُقدَّم مناسب لمعتقدات المريض؟

المزيد من الأدلة العامة على الإهمال الذاتي
- دليل على وجود مرض مزمن مُصاحِب
- دليل على مشاكل الصحة العقلية قد يكون تدني الحالة المزاجية سبباً أو ذو تأثير في نقص التغذية

مشاكل محددة تنشأ بعد جراحة الأمعاء *Specific issues arising after intestinal surgery*

استئصال المعدة أو استئصال المعدة الجزئي *Gastrectomy or partial gastrectomy*

قد يكون هناك فقدان في سعة المعدة مما يؤدي إلى عدم تحمل كميات كبيرة من الطعام والشبع المبكر أو القيء. قد يتسبب قطع المُبهم والمفاغرة المعدية المعوية في ظهور أعراض متلازمة الإغراق، والتي يمكن أن تؤدي إلى تجنب الطعام وفقدان الوزن. سيصاب العديد من المرضى الذين خضعوا لجراحة في المعدة بعوز الحديد (وعوز فيتامين D وفيتامين B12 بشكل أقل شيوعاً) ما لم يتم تناول مكملات كافية بعد الجراحة.

جراحة الأمعاء الدقيقة الدانية *Proximal small bowel surgery*

أولئك الذين خضعوا لإعادة تكوين مفاغرة معوية بشكل Roux-en-Y لديهم عُرى معوية مُغلقة النهاية أو مُستَبعدة من الأمعاء الدقيقة يكونون عرضة للإفراط في نمو البكتيريا المعوية الدقيقة. قد يضعف ذلك امتصاص الحديد وحمض الفوليك وفيتامين B12. في حالات نادرة جداً يمكن أن تُسبب فرط أمونيا الدم وغيبوبة استقلابية حيث يؤدي الاستقلاب البكتيري للأحماض الأمينية إلى نقص السترولين وضعف دورة اليوريا.

استئصال البنكرياس / عملية ويبل *Pancreatic resection/Whipple’s operation*

بدون مكملات كافية بعد الجراحة يمكن أن يكون لهذا الإجراء أذية خطيرة للغاية للجهاز الهضمي. حيث يكون هناك نقص في وظيفة الإفرازات الخارجية للبنكرياس (التي تسبب الإسهال الدهني وسوء امتصاص البروتينات والدُسم والفيتامينات الذوابة في الدُسم)، بالإضافة إلى احتمالية فرط نمو البكتيريا المعوية الدقيقة (سوء امتصاص الحديد وحمض الفوليك وفيتامينB12).

استئصال اللفائفي *Ileal resection*

قد يؤدي استئصال اللفائفي إلى عوز فيتامينB12 ونادراً ما يؤدي إلى الإسهال الدهني وسوء امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدسم.

الاستئصال الكُتَلي للأمعاء الدقيقة *Massive small bowel resection*

قد يتسبب هذا في متلازمة الأمعاء القصيرة وفشل معوي، مع ضعف القدرة على امتصاص السوائل والشوارد والمغذيات الكبيرة بشكل كافٍ دون دعم بالحقن.

أسلوب للتغذية المساعدة لمرضى المستشفى *An approach to assisted nutrition in hospital patients*

من المهم بمجرد التعرف على المشكلات التي تؤدي إلى نقص التغذية، وضع خطة فردية لمعالجة هذه المشكلات بالتحديد. يعني ذلك في معظم الحالات اتخاذ قرار بالتدخل لمعالجة وعكس الصعوبات الغذائية. ببساطة يتضمن ذلك التأكد من أن الإمدادات الكافية من الطعام يتم توصيلها وإعدادها بانتظام أو أن أطقم الأسنان مناسبة بشكل صحيح، ولكن قد يتطلب ذلك تقييماً لقدرة المريض على البلع أو قدرة الأمعاء على هضم الأطعمة. ويجب أن يشمل ذلك النظر في إمكانية تعطيل فيزيولوجيا الامتصاص الطبيعية والهضم في سياق السجل الطبي والجراحي للمريض. من الأفضل كلما كان ذلك ممكناً استخدام الوسائل الأكثر فيزيولوجية للتغذية، مع الاحتفاظ بالتدخلات الغازية أكثر عندما تكون الآليات الفيزيولوجية الطبيعية للبلع والهضم معطلة أو غائبة. يُفضل التغذية المعوية على التغذية الوريدية، بشرط أن تكون الأمعاء تعمل بشكل جيد ومن السهل وصول الطعام إليها.

متلازمة إعادة التغذية *Refeeding syndrome*

في الأشخاص الذين يعانون من سوء تغذية حاد، تؤدي محاولات التصحيح السريعة لسوء التغذية إلى تحويل الجسم من الاعتماد على الدسم إلى استقلاب الكربوهيدرات. يتم إطلاق الأنسولين مما يؤدي إلى دخول البوتاسيوم والفوسفات والمغنيزيوم إلى الخلايا (يتبعها الماء بالمدروج التناضحي) والتسبب في زيحان مميت محتمل للسوائل والإلكتروليتات من خارج الخلية إلى داخل الخلية. يؤدي الاستنفاد السريع للثيامين (المنخفض بالفعل) إلى تفاقم الحالة. المظاهر السريرية تشمل الغثيان والقيء وضعف العضلات والاختلاجات والخمود التنفسي والسكتة القلبية والموت المفاجئ. تكون مخاطر إعادة التغذية أكبر لدى أولئك الذين يعانون من سوء التغذية (خاصة مدمني الكحول المزمنين)، ولكن حتى أولئك الذين ظلوا بدون طعام لمدة 5 أيام يمكن أن يكونوا معرضين للخطر ويجب دائماً إعادة التغذية ببطء، مع المراقبة الدقيقة لبوتاسيوم المصل، الفوسفات والمغنيزيوم في أول 3–5 أيام.

المكملات الغذائية الفموية

ضعف الشهية وعدم القدرة على الحركة وسوء الأسنان وحتى عدم تناول الطعام عن طريق الفم لإجراءات المستشفى كلها تساهم في إنقاص الوزن. وكخطوة أولى يجب تشجيع المرضى ومساعدتهم على تناول كمية كافية من الطعام العادي. عندما تظل وظيفة البلع والأمعاء سليمة، فإن أبسط أشكال التغذية المساعدة هو استخدام المكملات الغذائية عن طريق الفم. معظم المنتجات ذات العلامات التجارية كاملة من الناحية التغذوية (مدعمة بالمتطلبات اليومية للفيتامينات والمعادن والعناصر الزهيدة المقدار) غالباً تأتي بشكل مشروبات سائلة ولكن توجد تركيبات وقوام مختلف، بما في ذلك "المخفوقات" و " الحلوى" ذات القوام الأكثر سمكاً. إنها فعالة من حيث التكلفة ومفيدة جداً للأشخاص الذين قد يحتاجون فقط إلى عدد قليل من السعرات الحرارية الإضافية كل يوم للحفاظ على الوزن أو زيادته على المدى القصير أو الطويل. ومع ذلك على الرغم من قيمتها الغذائية، وصغر حجمها ونكهاتها، يجدها كثير من الناس غير مستساغة أو صعب تحملها.

التغذية المعوية

عندما يكون البلع أو ابتلاع الطعام ضعيفاً ولكن ماتزال وظيفة الأمعاء سليمة، قد يكون من الضروري إجراء أشكال باضعة أكثر من التغذية المساعدة. يكون عادةً التدخل المفضل هو التغذية بالأنبوب المعوي. في التغذية المعوية يتم توصيل الأغذية إلى الأمعاء الوظيفية وامتصاصها. التوصيل يعني عادةً تجاوز الفم والمريء (أو أحياناً المعدة والأمعاء الدقيقة الدانية) عن طريق أنبوب تغذية (تغذية أنفية معوية أو فغر معدي أو فغر الصائم). هناك عدد من المزايا النظرية للتغذية المعوية على عكس التغذية اللامعوية والتي حققت تقريباً حالة إسطورية. وتشمل هذه:

- الحفاظ على بنية الغشاء المخاطي المعوي والأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالأمعاء والوظيفة المناعية الكبدية والرئوية
- انخفاض مستويات الالتهاب الجهازي وفرط سكر الدم
- التداخل مع إمراضية الكائنات الدقيقة المعوية.

ومع ذلك فإن المجالات التي تم إثبات الميزة فيها باستمرار هي:

- عدد أقل من نوبات العدوى • انخفاض التكلفة
- عودة مبكرة للوظائف المعوية • تقليل مدة الإقامة في المستشفى.

المضاعفات *Complications*

إن مخاطر التغذية المعوية هي تلك المتعلقة بإدخال الأنبوب (الإطار 19.16) والإسهال (الإطار 19.17).

19.16 مضاعفات التغذية بالأنبوب الأنفي المعدي

- وضع الأنبوب في غير موضعه على سبيل المثال وضعه في القصبة الهوائية أو الرغامى (نادراً وضعه داخل الجمجمة)
- ارتداد محتويات المعدة والرشف الرئوي
- انقطاع التغذية أو عدم كفاية أحجام التغذية
- متلازمة إعادة التغذية

19.17 الإسهال المرتبط بالتغذية المعوية

العوامل المساهمة في حدوث الإسهال

- التغذية الخالية من الألياف قد تقلل من إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة في القولون
- سوء امتصاص الدهون
- الحمل الأسموزي غير الملائم
- مشكلة الأمعاء الأولية الموجودة مسبقاً (مثل عدم تحمل اللاكتوز)
- العدوى

التدبير

- غالباً ما تحصل استجابة جيدة للأطعمة المحتوية على الألياف أو التحول إلى تغذية بديلة
- يمكن أن تكون العوامل البسيطة المضادة للإسهال (مثل لوبراميد) فعالة جداً.

طريق الوصول *Route of access*

التغذية بالأنبوب الأنفي المعدي بسيطة ومتاحة بسهولة ومنخفضة التكلفة نسبياً، وهي الأكثر ملاءمة للتغذية قصيرة المدى (حتى 4 أسابيع). يتطلب إدخال الأنبوب الأنفي المعدي عناية وتدريب (انظر الإطار 21.41)، حيث يمكن أن تحدث مضاعفات خطيرة محتملة (الإطار 19.16). يمكن للمرضى ذوي مستوى الوعي المنخفض انتزاع الأنابيب وإزاحتها. ويمكن التقليل من ذلك على المدى القصير عن طريق استخدام "اللجام" الأنفي الذي يثبت الأنبوب حول الحاجز الأنفي. على الرغم من أن هذه الأجهزة فعالة للغاية، إلا أن هناك خطر حدوث تلف في الحاجز الأنفي (خاصة النزيف) إذا استمر المريض في نزع الأنبوب بقوة.

التغذية بفغر المعدة *Gastrostomy feeding*

مبدأياً يعتبر فغر المعدة تقنية إدخال أكثر بضعاً وتكلفةً. ويكون أكثر ملاءمة عند الحاجة إلى إطعام طويل الأمد (أكثر من 4 أسابيع). إلا أن فغر المعدة أقل عرضة للإزاحة من الأنابيب الأنفية المعوية، كما أن وجود فغر المعدة في المعدة يسمح بتقليل انقطاعات التغذية، مما يعني أنه يمكن إعطاء المزيد من الأطعمة الموصوفة. الأنابيب كانت تُوضَع بالجراحة المفتوحة حتى ثمانينات القرن الماضي، عندما طُوِرَ التنظير الداخلي وهو تقنية قليلة البضع. وكما تم طرح مجموعة متنوعة من التقنيات للإدخال الإشعاعي لاحقاً. يتضمن كلاً من إدخال فغر المعدة بالمنظار والإشعاع انتفاخ المعدة وبالتالي تقاربها من جدار البطن الأمامي. يتم ثقب المعدة بعد ذلك عن طريق الجلد ووضع أنبوب مناسب (الشكل 19.10). تختلف الأنابيب في التصميم ولكن لكل منها جهاز تثبيت داخلي (مِصَدّ بلاستيكي أو بالون) يُثَبت بإحكام على الغشاء المخاطي في المعدة، ومثبت خارجي يحد من الحركة. تُحكِم هذه المثبتات جدار المعدة مقابل جدار البطن، مما يخلق بشكل فعال ناسور معدي جلدي مضبوط يتكون على مدى 2–4 أسابيع. يستخدم وضع فغر المعدة الإشعاعي أيضاً 'stay sutures' عن طريق الجلد. التي توفر المزيد من الإرساء المؤقت وتساعد في التثبيت. لا يوجد دليل للتوصية بأحد الأساليب على الأخرى، على الرغم من أن الطريقة الإشعاعية لها مزايا في المرضى الذين يعانون من سرطانات الرأس والرقبة الذين يخضعون للمعالجة الشافية المحتملة (فرصة أقل لبذر الورم) وفي أولئك الذين يعانون من ضعف احتياطي الجهاز التنفسي (مثل مرض الخلايا العصبية الحركية) حيث لا يوجد منظار داخلي لضغط الشعب الهوائية العلوية. النتائج المبلغ عنها متشابهة إلى حد كبير لكليهما ويجب أن يعتمد اختيار التقنية على دواعي وموانع الاستعمال وتجربة الجراحين والتسهيلات المتاحة. الأهم من ذلك هو التقييم الدقيق والاختيار للمريض قبل وضع فغر المعدة والذي يجب إجراؤه من قبل فريق دعم التغذية متعدد التخصصات،

وتجنبه عندما يكون الإجراء خطيراً للغاية أو تفوق مخاطره الفوائد (انظر الإطارات 19.18 والإطار 19.27 أدناه).

تغذية ما بعد البواب *Post-pyloric feeding*

في المرضى الذين يعانون من مخاطر عالية للرشف الرئوي أو خزل المعدة قد يكون من الأفضل التغذية في الصائم (عبر أنبوب أنفي صائمي أو فغر معدي مع تمديد صائم أو وضع مباشر في الصائم عن طريق الأشعة أو التنظير الداخلي أو التنظير البطني).

التغذية بالحقن *Parenteral nutrition*

هذه الطريقة عادةً مخصصة للحالات السريرية التي تكون فيها الوظيفة الامتصاصية للأمعاء ضعيفة بشدة. في التغذية بالحقن يتم توصيل التغذية مباشرة إلى وريد جهازي ذي قطر كبير، متجاوزاً تماماً الأمعاء والجهاز الوريدي البابي. بالإضافة إلى كونها أكثر بضعاً وتكلفةً وأقل فيزيولوجيةً من المسار المعوي وترتبط التغذية بالحقن بالعديد من المضاعفات (الإطار 19.19) خاصةً العدوى وخلل الاستقلاب (اضطرابات الكهارل وفرط سكر الدم). يعد الالتزام الصارم بممارسة التعقيم في التعامل مع القثاطر والمراقبة السريرية الدقيقة (النبض وضغط الدم ودرجة الحرارة) والكيمياء الحيوية (اختبارات اليوريا والكهارل والغلوكوز ووظائف الكبد) ضرورياً لتقليل المخاطر التي يتعرض لها المريض (الاطار 19.20). قد يتم اختيار الطريق بالحقن للمرضى الذين يعانون من سوء التغذية أو المعرضين لخطر الإصابة بسوء التغذية والذين لديهم مدخول غير كافي أو غير آمن عن طريق الفم ولديهم أمعاء ضعيفة الوظيفة أو غير وظيفية أو مثقوبة أو الأمعاء التي لا يمكن الوصول إليها عن طريق التغذية الأنبوبية. في الممارسة العملية غالباً ما تكون هذه الطريقة مطلوبة في المرضى المصابين بأمراض حادة مع فشل متعدد الأعضاء أو في المرضى الذين يعانون من سوء تغذية حاد وسيخضعون لعملية جراحية. قد تقدم فائدة على التغذية الفموية أو المعوية قبل الجراحة لأولئك الذين يعانون من سوء تغذية حاد عندما تكون طرق التغذية الأخرى غير كافية. يجب الاستمرار بالتغذية بالحقن بعد الجراحة عندما لا يتم تحمل التغذية المعوية أو عندما تكون المضاعفات (خاصة الإنتان) تضعف وظيفة الجهاز الهضمي، كما في حال عدم إمكانية التغذية عن طريق الفم أو الأمعاء لمدة 7 أيام على الأقل.

19.18 مضاعفات التغذية بأنبوب فغر المعدة

- ارتداد محتويات المعدة والرشف الرئوي (مثل الأنبوب الأنفي المعدي)
- مخاطر الإدخال (ألم وتلف البنى داخل البطن والانثقاب المعوي والرشف الرئوي والعدوى والموت)
- خطر "بذر" الورم إذا تم استخدام تقنية "السحب" بالمنظار في مرضى سرطان الرأس والرقبة أو سرطان المريء
- متلازمة إعادة التغذية

19.19 مضاعفات التغذية بالحقن

مضاعفات القثطار الوريدي

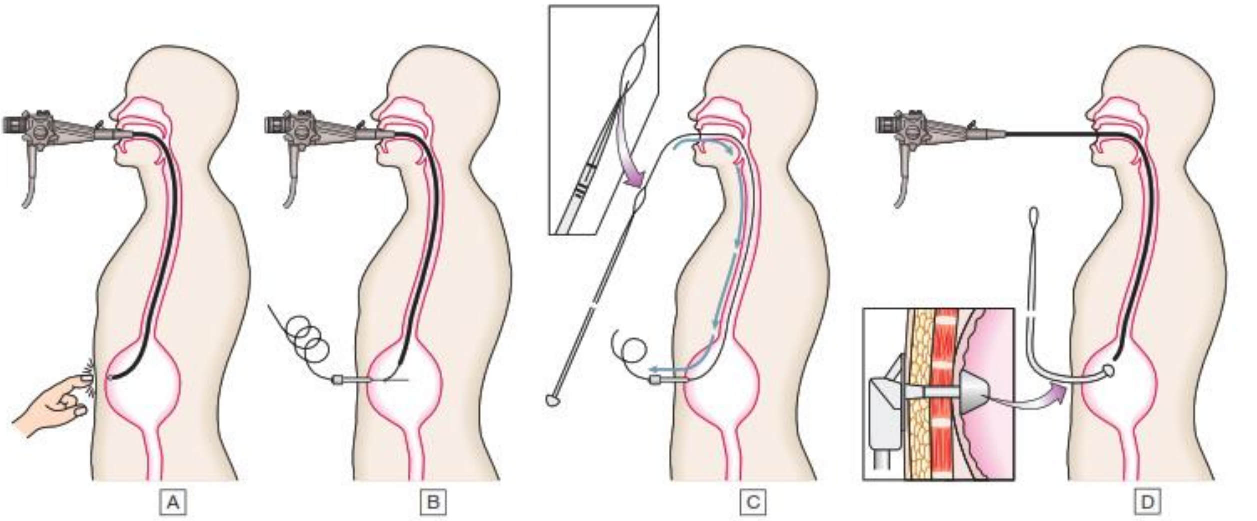
- الإدخال (استرواح الصدر وتدمي الصدر و وخز الشرايين)
- عدوى القثطار (الإنتان والتهاب القرص وخراج رئوي أو دماغي)
- الخثار الوريدي المركزي

المضاعفات الأيضية

- متلازمة إعادة التغذية
- مدى توازن الكهارل • فرط سكر الدم
- فرط التغذية • حمل مفرط للسوائل • التنكس الدهني الكبدي أو التليف أو التشمع

١٩.٢٠ مؤشرات لمراقبة التغذية حقناً في المشفى

المؤشر	متطلبات المراقبة
الكهارل (الصوديوم، البوتاسيوم، المغنيسيوم) **ملف العظام** (الكالسيوم، الفوسفات) **اختبارات وظائف الكبد** (البيليروبين، ألانين أمينوترانسفيراز، الفوسفاتاز القلوي، γ- الجلوتاميل ترانسفيراز) **علامات الالتهاب** (البروتين المُتَفاعل c، عدد كريات الدم البيضاء)	يومياً حتى الاستقرار ثم 2–3 مرات في الأسبوع
سكر الدم	مرتين على الأقل يومياً حتى الاستقرار ثم يومياً
الكولسترول وثلاثيات الغليسريد	أسبوعياً في البداية وينخفض إلى كل 3 أشهر عند الاستقرار



الشكل ١٩.١٠ **موضع فغر المعدة بالمنظار عبر الجلد.**

A يتم ملاحظة ضغط الإصبع على جدار البطن الأمامي بواسطة أخصائي التنظير. ***B*** بعد إدخال قنية عبر جدار البطن الأمامي إلى المعدة ، يتم تمرير سلك توجيه من خلال القنية ويتم الإمساك به بواسطة ملقط أو سِنَار المنظار . ***C*** يتم سحب المنظار الداخلي باستخدام السلك التوجيهي ثم يتم توصيل أنبوب فغر المعدة بالسلك التوجيهي. ***D*** يتم سحب السلك التوجيهي والأنبوب للخروج بعد إدخاله من جدار البطن الأمامي من خلال الفم والمريء والمعدة ويتم إعادة تمرير المنظار لتأكيد موقع وضع جهاز التثبيت. هذا الأخير يتاخم عن كثب الغشاء المخاطي المعدي. يتم الحفاظ على موضعه بواسطة جهاز تثبيت خارجي (انظر الشكل الداخلي). من الممكن أيضاً وضع أنابيب *PEG* باستخدام إرشادات التنظير الفلوري عندما يكون التنظير صعباً (فغر المعدة بالإشعاع).

الفشل المعوي ("متلازمة الأمعاء القصيرة")

يُعرَّف الفشل المعوي (IF) على أنه انخفاض في وظيفة الأمعاء دون الحد الأدنى الضروري لامتصاص المغذيات الكبيرة و / أو الماء والكهارل مما يجعل المكملات الوريدية مطلوبةً لدعم الصحة و / أو النمو. يمكن استخدام المصطلح فقط عندما يكون هناك كلا من: انخفاض كبير في القدرة الاستيعابية وحاجة مطلقة لدعم السوائل وريدياً. يمكن تصنيف IF بشكل أكبر وفقاً لبدايته وعواقبه الأيضية والنتيجة المتوقعة.

- النوع 1 IF: بداية حادة وعادةً ما يكون محدداً لذاته مع عقابيل قليلة على المدى البعيد. يُرى غالباً بعد جراحة البطن أو في سياق عِلة حرجة وقد تكون هناك حاجة للدعم وريدياً لبضعة أيام إلى أسابيع.

- النوع 2 IF: الأقل شيوعاً وعادةً تكون البداية حادة أيضاً بعد بعض الأحداث الكارثية داخل البطن (إقفار أو انفتال أو رَضح أو مضاعفات حول الجراحة). تظهر المشاكل الإنتانية والإستقلابية إلى جانب مشاكل التغذية المعقدة. يتطلب مداخلات متعددة التخصصات (التمريض والتغذية والطب والكيمياء الحيوية والجراحة والإشعاع والميكروبيولوجيا) وقد يكون الدعم ضرورياً لأسابيع إلى شهور.

- النوع 3 IF: حالة مزمنة يكون فيها المرضى مستقرين من الناحية الاستقلابية ولكن يلزم الحصول على دعم وريدي على مدى شهور إلى سنوات. قد يكون أو لا يكون قابلاً للعكس.

التدبير

الIF مشكلة سريرية معقدة لها آثار فيزيولوجية ونفسية عميقة وواسعة النطاق، يتم العناية بها بشكل أفضل من قبل فريق متخصص متعدد التخصصات. غالبية IF ناتجة عن متلازمة الأمعاء القصيرة (**الإطار 19.21**) مع سوء حركية معوي مزمن والانسداد المعوي الكاذب المزمن الذي يشكل معظم النسبة المتبقية. ترتبط شدة الاضطراب الفيزيولوجي ارتباطاً جيداً بكمية الأمعاء الوظيفية المتبقية (بدلاً من الكمية التي تمت إزالتها). يعد قياس الأمعاء الدقيقة المتبقية (من الثنية العفجية الصائمية) وقت الجراحة أمراً ضرورياً للتخطيط للعلاج المستقبلي (**الإطار 19.22**). الأهداف العلاجية هي:

- توفير التغذية والمياه والكهارل للحفاظ على الصحة مع وزن طبيعي للجسم (والسماح بالنمو الطبيعي للأطفال المصابين)
- استخدام الطرق المعوية أو الفموية قدر الإمكان • تقليل عبء مضاعفات المرض المُستَبطن بالإضافة إلى IF وعلاجها
- السماح بنوعية الحياة الجيدة.

إذا بقي الدقاق وخاصة الدقاق والقولون سليمين فيمكن عادةً تجنب الدعم الغذائي على المدى الطويل. على عكس الصائم حيث يمكن أن يتكيف اللفائفي لزيادة امتصاص الماء والكهارل بمرور الوقت. يحسن وجود القولون (جزئياً أو سليماً تماماً) من امتصاص السوائل ويمكن أن يولد الطاقة من خلال إنتاج الأحماض الدهنية قصيرة السلسلة. لذلك من المفيد تصنيف المرضى الذين يعانون من قصور في الأمعاء وفقاً لوجود قولون متبقي أم لا.

19.21 أسباب متلازمة الأمعاء القصيرة عند البالغين

- إقفار مساريقي
- مضاعفات ما بعد الجراحة
- مرض كرون
- الرَضح
- الأورام
- التهاب الأمعاء الإشعاعي

مرضى الصائم – القولون *Jejunum–colon patients*

قد يبدو الأشخاص ذوي المفاغرة بين الصائم والقولون المتبقي (مرضى الصائم – القولون) بحالة جيدة في الأيام أو الأسابيع الأولى التي تلي الأذية الحادة لكنهم يطورون سوء تغذية للبروتين والطاقة وفقدان كبير للوزن، ويصبحون يعانون من نقص التغذية بشكل خطير على مدى أسابيع إلى شهور. يتم تحديد حجم البراز عن طريق المدخول الفموي، حيث يتسبب تناول كميات أكبر من الطعام للمزيد من الإسهال واحتمال حدوث التجفاف واستنفاد الصوديوم والمغنيزيوم والفشل الكلوي الحاد. يؤدي غياب الدقاق إلى نقص فيتامين B 12 والفيتامينات الذوابة في الدُسم. يمكن تقليل امتصاص الأدوية المختلفة بما في ذلك هرمون الغدة الدرقية والديجوكسين والوارفارين. حوالي 45٪ من المرضى سيطورون حصيات صفراوية بسبب تعطل الدوران المعوي الكبدي للأحماض الصفراوية و25٪ قد يطورون حصيات اوكزالات الكالسيوم الكلوية بسبب زيادة امتصاص القولون للأوكزالات (انظر الشكل 21.43)

مرضى فغر الصائم *Jejunostomy patients*

يسلك المرضى ذوي الفغرة (عادةً فغرة الصائم) شكل مختلف تماماً على الرغم من أن حجم البراز يتم تحديده عن طريق المدخول الفموي. الصائم ذو نفاذية عالية بطبيعته، وفي غياب الدقاق ودوره الامتصاصي الصافي، فإن الخسائر العالية في السوائل والصوديوم والمغنيزيوم تهيمن على الصورة السريرية منذ البداية. والجفاف ونقص صوديوم الدم ونقص مغنيزيوم الدم والفشل الكلوي الحاد هي المشاكل الأكثر إلحاحاً، لكن سوء التغذية بالبروتين والطاقة سيتطور أيضاً. لا يمتلك الصائم إمكانية حقيقية للتكيف من حيث الامتصاص لذلك من الضروري التعرف إلى مشكلات التجفاف واضطراب الكهارل ومعالجتها مبكراً وألا نتوقع تحسن المشكلات بمرور الوقت (الإطار 19.23).

19.23 تدبير مرضى الأمعاء القصيرة (والفغرات "عالية الإنتاج")

تدبير دقيق لاستهلاك السوائل وفقدها

- حيوياً: يحدد تناول السوائل عن طريق الفم حجم البراز ويجب تقييده بدلاً من التشجيع عليه.

التجفاف ونقص صوديوم الدم

- يجب أولاً تصحيحه عن طريق الوريد لاستعادة حجم الدورة الدموية وتقليل العطش
- يجب تقليل حجم البراز وأيّ اختلال مستمر للسوائل بين المدخول الفموي وفقدان البراز يتم تعويضه عن طريق الوريد.

تدابير لتقليل الخسائر في حجم البراز

- تقييد تناول السوائل عن طريق الفم حتى 500 مل / 24 ساعة
- إعطاء 1000 مل إضافي من السوائل فموياً كمحلول معالجة التجفاف الفموي الذي يحتوي على 90–120 ملي مول Na / ل (St Mark’s solution or Glucodrate, Nestlé)
- المرور المعوي البطيء (لزيادة فرص الامتصاص): لوبيراميد ، فوسفات الكودبين
- تقليل حجم الإفرازات المعوية:

حمض المعدة: أوميبرازول 20 ملغ / يوم فموياً.

إفرازات أخرى: أوكتريوتيد 50–100 ميكروغرام 3 مرات يوميا عن طريق الحقن تحت الجلد.

تدابير لزيادة الامتصاص

- Teduglutide (الببتيد المأشوب الشبيه بالجلوكاجون 2) يقلل بشكل كبير من متطلبات السائل الوريدي والدعم الغذائي

19.22 المتطلبات المحتملة للدعم وفقاً لطول الأمعاء الدقيقة المتبقية السليمة

الطول المتبقي من الصائم (سم)	تقييد السوائل الفموية	محلول الغلوكوزالفموي/الكهارل	السوائل الوريدية	التغذية بالحقن
<200	نعم	نعم	يمكن تجنبها	يمكن تجنبها
<100	نعم	نعم	نعم	يمكن تجنبها
<75	نعم	نعم	نعم	نعم

زرع الأمعاء الدقيقة والأحشاء المتعددة

يظل الدعم التغذوي الوريدي طويل المدى هو الدعامة الأساسية لعلاج IF المزمن ولكن له مراضته ووفياته. تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 10 سنوات للمرضى ذوي التغذية المنزلية الوريدية على المدى الطويل حوالي 90٪. تعود غالبية الوفيات إلى تقدُّم المرض المُستَبطن ولكن 5–11٪ سيموتون من المضاعفات المباشرة للتغذية الوريدية نفسها (خاصة الإنتان المرتبط بالقثطار). قد يستفيد من زراعة الأمعاء الدقيقة أقلية من مرضى IF المزمن والذي أصبح من الصعب أو المستحيل بالنسبة لهم الإعطاء الآمن للتغذية الوريدية (**الإطار 19.24**). تم إجراء أول عملية ناجحة لزراعة الأمعاء الدقيقة في عام 1988. أتاح إدخال عقار تاكروليموس تحقيق توازن مرضٍ في كبت المناعة وتجنب الرفض مع تقليل الإنتان. منذ ذلك الحين تم إجراء أكثر من 2000 عملية زرع في جميع أنحاء العالم. تستمر معدلات البقاء على قيد الحياة في التحسن، لكل من زراعة الأمعاء الدقيقة المعزولة وزرع الأحشاء المتعددة (الأمعاء الدقيقة مع مزيج من الكبد و / أو الكلى و / أو البنكرياس) على الرغم من أن المضاعفات الرئيسية لا تزال متكررة الحدوث (**الإطار 19.25**). معدلات البقاء الحالية على قيد الحياة لمدة 5 سنوات هي 50–80٪، مع نتائج أفضل للمرضى الأصغر سناً وأولئك الذين يخضعون لإجراءات الأمعاء الدقيقة المعزولة.

تطورات أخرى في علاج الفشل المعوي

Teduglutide هو GLP-2 البشري المأشوب طويل المفعول. يعزز الامتصاص المعوي عن طريق:

- زيادة تدفق الدم المعوي إلى الأمعاء
- زيادة تدفق الدم البابي بعيداً عن الأمعاء
- إبطاء أوقات العبور المعوي
- تقليل إفراز حمض المعدة.

في المرضى المصابين بمتلازمة الأمعاء القصيرة وIF يمكن أن تؤدي زيادة وظيفة الامتصاص المعوية التي يسببها تيدوغلوتيد إلى تقليل أحجام السوائل المحقونة والتغذية المطلوبة بشكل كبير وقد يسمح لبعض المرضى باستعادة استقلالية الدعم بالحقن. تشمل الآثار الجانبية المعترف بها المعص البطني والانتفاخ (يُلاحظ في 50٪) والتورم المحيط بالمفاغرة والألم والغثيان والقيء وردود فعل موضعية في موقع الحقن. نظراً لأن تيدوغلوتيد يحفز تكاثر الظهارة المعوية يجب تجنبه في الأشخاص ذوي القصة المرضية المُتَضَمنة خباثات معدية معوية في السنوات الخمس الماضية أو خباثة حالية. في المرضى الذين يعانون من القولون يجب إجراء تنظير القولون قبل العلاج لاكتشاف وإزالة أيّ بوليبات. استخدام تيدوغلوتيد Teduglutide محدود حالياً بسبب تكلفته المرتفعة.

19.24 الاستطبابات المحتملة لزرع الأمعاء الدقيقة

مضاعفات القثاطر الوريدية المركزية

- الخثار الوريدي المركزي الذي يؤدي إلى فقدان نقطتي وصول أو أكثر عن طريق الوريد
- إنتان الخطوط الوريدية الشديد والمتكرر
- إصابة الكلى الحادة المتكررة المرتبطة بالتجفاف

المضاعفات الإستقلابية للتغذية بالحقن

- تليف الكبد المرتبط بالتغذية الحقنية والتشمع وفشل الكبد

19.25 مضاعفات زرع الأمعاء الدقيقة / أو عديد الأحشاء

- الإنتان: ا
لأنواع البكتيرية المعوية
المكورات العنقودية
الأنواع الفطرية
- عدوى الفيروس المضخم للخلايا
- مرض التكاثر اللمفاوي اللاحق الزرع (PTLD)
- داء الطعم حيال الثوي
- الرفض الحاد والمزمن • القصور الكلوي المزمن

التغذية الاصطناعية في نهاية العمر

بشكل نادر قد لا تؤدي المساعدة الغذائية إلى النتائج المتوقعة لعكس مسار فقدان الوزن أو تحسين نوعية الحياة ومدتها. ونادراً ما يتم عكس المشكلات الصحية المُستَبطنة الأخرى أيضاً، على الرغم من أنه يمكن استخدامه "كجسر" قصير المدى لمساعدة المريض خلال نوبة معينة. قد تظهر مثل هذه السيناريوهات عندما يقترب شخص ما من نهاية حياته أو في مواجهة فقدان الوزن بسبب قصور تنفسي أو قلبي متقدم أو خباثة أو خرف وفي حالات مُختارة قد يكون قرار عدم التدخل مناسباً. نادراً ما يكون التدخل الذي يطيل العمر فقط أمراً مبرراً دون الحفاظ أو الإضافة لنوعية الحياة، خاصة إذا كان التدخل لا يخلو من المخاطر بحد ذاته. لا يتم اتخاذ مثل هذه القرارات باستخفاف ومن الضروري التدقيق البالغ في كل حالة. يجب أن تكون هناك مناقشة مدروسة وحساسة تشرح ما يمكن للتغذية الاصطناعية تحقيقه وما لا يمكن أن تحققه بمشاركة الفريق متعدد التخصصات الذي يعتني بالمريض وكذلك أقرب الأقارب وفي بعض الحالات الممثلين القانونيين (**الإطار 19.27**).

التغذية والخرف

يُلاحظ فقدان الوزن بشكل شائع عند الأشخاص المصابين بالخرف، وتعتبر مشاكل التغذية والأكل مصدر قلق كبير لمن يعتنون بهم. من المناسب:

- تحري سوء التغذية (على سبيل المثال MUST، انظر أعلاه)

19.26 توازن الطاقة في الشيخوخة

- **تكوين الجسم:** تقل كتلة العضلات وتزيد نسبة الدهون في الجسم.
- **إنفاق الطاقة:** مع انخفاض كتلة الجسم النحيل، ينخفض معدل الاستقلاب الأساسي وتقل متطلبات الطاقة.
- **فقدان الوزن:** بعد زيادة الوزن طوال حياة البالغين، غالباً ما ينخفض الوزن بعد سن 80 عاماً. قد يعكس هذا انخفاض الشهية وفقدان حاسة الشم والتذوق وانخفاض الاهتمام بالموارد المالية اللازمة لإعداد الأغذية، لا سيما بعد فقدان شريك.
- **مَنسَب كتلة الجسم:** أقل موثوقية في الشيخوخة مع فقدان الطول (بسبب الحداب والكسور الهرسية المُخلخلة العظام وفقدان مساحات القرص بين الفقرات). تشمل القياسات البديلة نصف الذراع وارتفاع الركبة، والتي يمكن استقراؤها لتقدير الارتفاع.

19.27 الاعتبارات الأخلاقية والقانونية في تدبير الدعم الغذائي الاصطناعي

- تنطوي رعاية المرضى على واجب توفير السوائل والمغذيات الكافية
- لا ينبغي حجب الطعام والسوائل عن المريض الذي يعبر عن الرغبة في تناول الطعام والشراب، ما لم يكن هناك موانع طبية (مثل خطر الاستنشاق)
- يجب أن تتضمن خطة العلاج مراعاة القضايا التغذوية ويجب أن يوافق عليها جميع أعضاء فريق الرعاية الصحية
- في حالة الرعاية التلطيفية، يجب البدء في التغذية بالأنبوب فقط إذا كانت هناك حاجة إليها لتخفيف الأعراض.
- تعتبر التغذية بالأنبوب عادةً في القانون علاجاً طبياً. مثل العلاجات الأخرى يجب مراجعة الحاجة إلى هذا الدعم على أساس منتظم وإجراء التغييرات في ضوء الظروف السريرية
- يجب أن يعطي المريض البالغ الطبيب المختص الموافقة على أي إجراءات باضعة بما في ذلك مرور أنبوب أنفي معدي أو إدخال قنية وريدية مركزية
- إذا كان المريض غير قادر على إعطاء الموافقة، فيجب على فريق الرعاية الصحية التصرف بما يخدم مصلحة ذلك الشخص، مع مراعاة أيّ رغبات سبق أن أعرب عنها المريض وآراء الأسرة.
- في ظل ظروف محددة (مثل القهم العُصابي) من المناسب تقديم دعم غذائي صناعي للمريض غير الراغب.

مقتبس من الجمعية البريطانية للمبادئ التوجيهية للتغذية اللامعوية والمعوية (www.bapen.org.uk).

- تقييم صعوبات معينة في تناول الطعام (مثل تقييم إدنبرة للتغذية في استبيان الخرف)

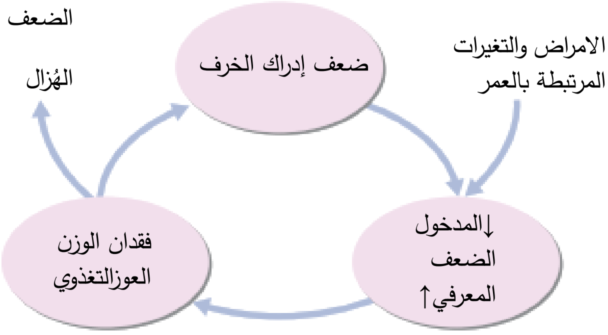
• مراقبة وتوثيق وزن الجسم • تشجيع تناول الطعام بشكل كافٍ • استخدام المكملات الغذائية عن طريق الفم.

ومع ذلك فإن الدليل ضعيف على أن الدعم الغذائي الاصطناعي بعد تناول المكملات الفموية يحسن الأداء العام أو يطيل العمر في الخرف. قد تكون هناك ظروف محددة يمكن فيها تبرير اللجوء إلى تجربة هذه التغذية (انظر الإطار **19.27**). تزداد احتمالية نجاح هذه التغذية لدى المصابين بالخرف الخفيف إلى المتوسط، عندما تتسبب بعض الأحداث الحادة في حدوث نوبة مؤقتة وقابلة للعكس. المهم هو تذكر وجود أدلة قوية لتجنب التغذية بالأنبوب لدى المصابين بالخرف المتقدم لأن هذا لا يحسن نوعية الحياة ولا مدتها (**الشكل 19.11**).

19.28 ملخص للفيتامينات الهامة سريرياً

الفيتامينات	المصادر*		مدخول المغذيات المرجعية (RNI)
	المصادر الغنية	المصادر المهمة	
الذوابة في الدسم			
A(ريتينول)	الكبد	الحليب ومنتجاته والبيض وزيوت السمك	700 ميكروغرام الرجال 600 ميكروغرام امرأة
D(كوليكالسيفيرول)	زيت السمك	التعرض للأشعة فوق البنفسجية للبشرة وصفار البيض والسمن النباتي والحبوب المدعمة	10 ميكروغرام إذا > 65 سنة أو في حال عدم التعرض لأشعة الشمس لا RNI. المدخول الآمن:
E (توكوفيرول)	زيت عباد الشمس	الخضروات والمكسرات وزيوت البذور	4 ملغ رجال 3 ملغ نساء
K(فيلوكينون، ميناكينون)	زيت الصويا، ميناكينونات تنتجها البكتيريا المعوية	الخضار الخضراء	لا RNI. المدخول الآمن: 1 ميكروغرام / كغ
الذوابة في الماء			
B1 الثيامين	لحم الخنزير	الحبوب والبرغل والفاصولياء	0.8 ملغ لكل 9.68 ميجا جول (2000 سعرة حرارية) استهلاك الطاقة
B2 الريبوفلافين	الحليب	الحليب ومنتجاته، الإفطار الحبوب والخبز	1.3 ملغ رجال 1.1 ملغ نساء
B3(النياسين، حمض النيكوتينيك ، نيكوتيناميد)	اللحوم والحبوب		17 ملغ رجال 13 ملغ نساء
B6 البيريدوكسين	اللحوم والأسماك والبطاطا والموز	الخضروات وتخليق البكتيريا المعوية	1.4 ملغ رجال 1.2 ملغ نساء
الفولات	الكبد	الخضار الورقية الخضراء والفطور المتكامل والحبوب	200 ميكروغرام
B 12(الكوبالامين)	المنتجات الحيوانية	الاستعمار البكتيري	1.5 ميكروغرام
البيوتين	صفار البيض	الفلورا المعوية	لا RNI. المدخول الآمن: 10- 200 ميكروغرام
C حمض الإسكوربيك	الحمضيات	فواكه طازجة وخضروات طازجة ومجمدة	40 ملغ

* تحتوي المصادر الغنية على المغذيات بتركيز عال ولكنها لا تؤكل عموما بكميات كبيرة؛ تحتوي المصادر المهمة على كمية أقل من الفيتامينات ولكنها تساهم أكثر في تزويدنا بالفيتامينات لأنها تؤكل بكميات أكبر.



الشكل 19.11 سوء التغذية في الخرف – حلقة مفرغة. من فولكيرت

D, Chourdakis M, Faxen-Irving G, et al. ESPEN المبادئ التوجيهية بشأن التغذية في الخرف. كلين نوتر 2015; 34:1052–1073.

المغذيات الزهيدة المقدار والمعادن وأمراضها

الفيتامينات

الفيتامينات هي مواد عضوية لها أدوار رئيسية في مسارات استقلابية معينة وتُصنَف إلى ذوابة في الدهون (فيتامينات A,E,K,D) وفيتامينات ذوابة في الماء (فيتامينات المجموعة B المركبة وفيتامين C). تختلف المدخولات اليومية الموصى بها من المغذيات الدقيقة (الإطار 19.28) بين البلدان ومن المحتمل أن التسمية قد أصبحت في موضع التباس. في المملكة المتحدة تم حساب " المدخول الغذائي المرجعي" (RNI) على أنه المتوسط بالإضافة لاثنين من الانحرافات المعيارية (SD) للاستهلاك اليومي للسكان بما يُمثل المدخول الطبيعي لـ 97.5٪ من السكان.

إن المدخول الغذائي المرجعي المنخفض lower reference nutrient intake (LRNI) هو المتوسط ناقص 2 SD والأدنى من ذلك يُعتَبر عوزاً في معظم السكان. حلت هذه القيم المرجعية الغذائية dietary reference values (DRV) محل المصطلحات RDI (المدخول اليومي الموصى به intake recommended daily) و RDA (الكمية اليومية الموصى بها recommended daily amount). تستخدم البلدان الأخرى مصطلحات مختلفة. قد تكون هناك حاجة إلى كميات إضافية من بعض المغذيات الدقيقة أثناء الحمل والرضاعة (الإطار 19.29). تُعتبَر أمراض عوز الفيتامينات أكثر انتشاراً في البلدان النامية ولكنها لا تزال تحدث في البلدان المتقدمة. كبار

19.29 التغذية أثناء الحمل والرضاعة

- متطلبات الطاقة: تزداد لدى كل من الأم والجنين ولكن يمكن تلبيتها من خلال خفض إنفاق الأم للطاقة.
- متطلبات المغذيات الدقيقة: تضمن الآليات التكيفية زيادة امتصاص المعادن أثناء الحمل، ولكن يلزم إدخال مقادير إضافية من هذه المغذيات أثناء الرضاعة (انظر الإطار 19.32).

فيتامين A : لنمو الجنين والحفاظ عليه ولتوفير احتياطي منه (مهم في بعض البلدان للوقاية من العمى المرتبط بعوز فيتامين A) ويُعبر ماسخ إذا تم تناوله بكميات زائدة.

فيتامين D : لضمان نمو العظام والأسنان عند الرضيع. لوحظ ارتفاع معدلات الإصابة بنقص الكالسيوم في الدم وقصور الدُّرَيْقات وخلل ميناء الأسنان عند الرضع من النساء اللائي لا يتناولن مكملات فيتامين (D) عند خط العرض> 50 درجة.

حمض الفوليك: يؤخذ قبل إدراك حصول الحمل وخلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، يقلل من حدوث عيوب الأنبوب العصبي بنسبة 70٪.

فيتامين B 12: في الرضاعة فقط.

الثيامين: لتلبية الطلب المتزايد للطاقة لدى الجنين. الريبوفلافين: لتلبية المتطلبات الإضافية.

النياسين: في الإرضاع فقط.

فيتامين C: في الثلث الأخير من الحمل للحفاظ على مخازن الأم مع زيادة متطلبات الجنين.

اليود: في البلدان التي تستهلك كميات كبيرة من الأطعمة الأساسية (مثل البراسيكا ، والذرة ، وبراعم الخيزران) التي تحتوي على مادة goitrogens (الثيوسيانات أو البركلورات) التي تتداخل مع امتصاص اليود، تمنع هذه المكملات ولادة أطفال مصابين بالفدامة.

19.30 عوز الفيتامينات في الشيخوخة

المتطلبات: على الرغم من أن متطلبات الطاقة تنخفض إلا أن متطلبات المغذيات الدقيقة لا تنخفض مع تقدم العمر. إذا انخفض المدخول الغذائي، فيجب اتباع نظام غذائي غني بالفيتامينات للتعويض.

فيتامين D: عادة ما تكون المستويات منخفضة بسبب انخفاض المدخول الغذائي وانخفاض التعرض لأشعة الشمس وقلة كفاءة الجلد في تحويل أشعة الشمس إلى فيتامين D. يجب إعطاء المكملات لأولئك المعرضين لخطر السقوط في الرعاية المؤسساتية – المجموعة الأكثر عرضة للخطر والأكثر احتمالاً للاستفادة.

- عوز فيتامين B 12: لم يتم التعرف على علاقة سببية بين نقصه والخرف، لكنها تؤدي إلى آثار عصبية نفسية ويجب فحصها لدى جميع الأشخاص الذين يعانون من تدهور الوظيفة الإدراكية.

السن (**الإطار 19.30**) ومدمنو الكحول معرضون لخطر أعواز فيتامينات B وفيتامين D وC. يمكن أن يؤثر عوز المغذيات أثناء الحمل على الأم أو على الجنين الآخذ بالنمو لذلك يوصى بكميات إضافية من الفيتامينات في المملكة المتحدة (انظر **الإطار 19.29**). الأفراد ذوي البشرة الداكنة الذين يعيشون عند خطوط عرض أعلى وأولئك الذين يتسترون أو لا يخرجون هم أكثر عرضة لخطر عوز فيتامين D بسبب التعرض غير الكافي لأشعة الشمس. يوصى باستخدام المكملات الغذائية لهذه الفئات " المعرضة للخطر". تحدث بعض حالات عوز المغذيات بسبب الأمراض أو الأدوية. لوحظ أعواز الفيتامينات الذوابة في الدهون في حالات سوء امتصاص الدهون (**الإطار 19.31**). لبعض الفيتامينات أيضاً تأثيرات دوائية عند إعطائها بجرعات فوق فزيولوجية مثل استخدام فيتامين A لعلاج حب الشباب. يُعتبر تناول مكملات الفيتامينات أمراً شائعاً في العديد من البلدان على الرغم من عدم وجود دليل على فائدتها. تكون التأثيرات السامة أكثر خطورة في الجرعات العالية من فيتامينات A وB6 و D. تتضمن الاستقصاءات في عوز الفيتامينات المتوقعة أو زيادتها تقييماً كيميائياً حيوياً لمخازن الجسم (**الإطار 19.32**). ومع ذلك يجب تفسير قياساتها في الدم بعناية بالتزامن مع العَرَض السريري.

19.31 اضطرابات الجهاز الهضمي التي قد تترافق مع سوء امتصاص الفيتامينات الذوابة في الدُسم.

- انسداد صفراويّ
- قصور بنكرياسيّ خارجي الإفراز
- مرض بطنيّ (الداء الزلاقي)
- التهاب أو استئصال اللفائفي

الفيتامينات الذوابة في الدُسم

فيتامين *A* ريتينول

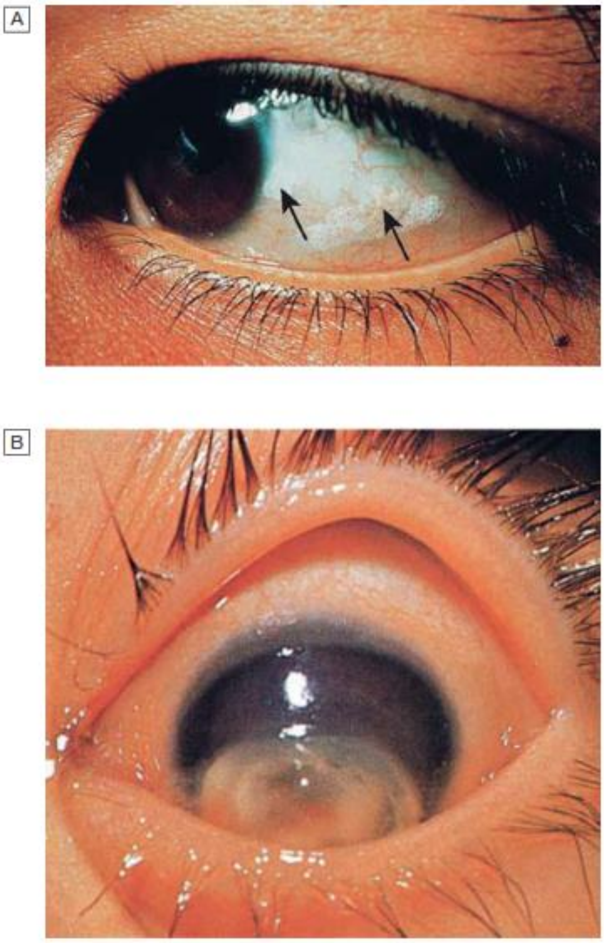
يتواجد الريتينول المسبق التَشكل في الأطعمة الحيوانية. يمكن أيضاً الحصول على فيتامينِ A من الكاروتينات الموجودة في الخضار الخضراء والملونة وبعض الفواكه. يوفر الكاروتين معظم فيتامين A الكلي في المملكة المتحدة ويشكل الإمداد الوحيد للنباتيين. يتحول الريتينول إلى عدة جزيئات مهمة أخرى:

19.32 التقييم الكيميائي الحيوي لحالة الفيتامينات

المادة المغذية	التقييمات الكيميائية الحيوية للعوز أو الزيادة
فيتامين A	قد يكون ريتينول المصل منخفضاً في العوز إسترات ريتينيل المصل: عند الاشتباه في التسمم بفيتامين A
فيتامين D	البلازما / المصل 25-هيدروكسي فيتامين د $(25(OH)D)$: يعكس مخزون الجسم (أنسجة الكبد والأنسجة الدهنية) البلازما / المصل $1,25(OH)_2D$: يصعب تفسيره.
فيتامين E	التوكوفيرول المصلي: نسبة الكوليسترول
فيتامينK	مقايسات التخثر (مثل زمن البروثرومبين) فيتامين K البلازما
فيتامين B1	نشاط ترانسكيتولاز خلايا الدم الحمراء أو فيتامينB1 في الدم الكامل
فيتامين B2	نشاط الغلوتاتيون ريدكتاز لخلايا الدم الحمراء أو فيتامين B2 في الدم الكامل
فيتامين B3	المستقلبات البولية: 1-ميثيل-2-بيريدون -5- كاربوكساميد، 1-ميثيل نيكوتيناميد
فيتامين B6	فوسفات بيريدوكسال البلازما أو مُعامِل تنشيط ترانس أميناز الكريات الحمراء
فيتامين B12	البلازما: يُعتبر مقياس ضعيف للحالة العامة لفيتامين B12 ولكنها ستكشف عن عوز حاد في البدائل (حمض الميثيل مالونيك وترانسكوبالامين الكلي) لا تستخدم بشكل روتيني
الفولات	حمض الفوليك في خلايا الدم الحمراء حمض الفوليك في البلازما: يعكس المدخول الأخير من الفولات ولكنه يكتشف أيضاً حمض الفوليك غير المستقلب من الأطعمة
فيتامين c	حمض أسكوربيك الكريات البيض: يقيم مخازن النسيج من فيتامينc . حمض الأسكوربيك في البلازما: يعكس المدخول الأخير منه (اليومي)

- 11−cis-retinaldehyde هو جزء من معقد مستقبلات الضوء في عصيات شبكية العين.
- يحفز حمض الريتينويك تمايز الخلايا الظهارية من خلال الارتباط بمستقبلات نووية معينة والتي تحفز الجينات المستجيبة. في عوز فيتامين A يتم استبدال الخلايا التي تفرز المخاط بخلايا منتجة للكيراتين.
- الرتينويدات ضرورية للنمو الطبيعي وتطور الجنين والخصوبة وتكوين الدم والوظيفة المناعية.

عالمياً إن أهم عواقب عوز فيتامين (A) هو العمى غير العكوس لدى صغار الأطفال. تتأثر آسيا بعوزه بشكل ملحوظ ويتم معالجة المشكلة من خلال برامج مكملات فيتامين A واسعة النطاق. البالغون عادةً غير معرضون للخطر لأن مخازن الكبد تتولى توفير فيتامين A عندما لا تتوفر الأطعمة الحاوية عليه. يسبب العوز المبكر ضعف التكيف مع الظلام (العمى الليلي night blindness). يؤدي تقرن القرنية (جفاف الملتحمةxerophthalmia) إلى ظهور بقع بيتوت Bitot's spots المميزة وتتطور إلى تلين القرنية مع تقرح القرنية وتندب وعمى غير عكوس (الشكل 19.12). في البلدان التي يستوطن فيها عوز فيتامين (A) ينبغي نصح النساء الحوامل بتناول الخضراوات ذات الأوراق الخضراء الداكنة والفواكه الصفراء (لبناء مخازن الريتينول في كبد الجنين)، ويجب إطعام الرضع بنفس الطريقة. تعطي منظمة الصحة العالمية أولوية عالية للوقاية من العوز في المجتمعات التي يحدث فيها جفاف الملتحمة وتعطي جرعة وقائية واحدة عن طريق الفم من 60 مغ من الريتينيل بالميتات (توفر 200000 وحدة ريتينول) للأطفال في سن ما قبل المدرسة. هذا يقلل أيضاً من الوفيات الناجمة عن التهاب المعدة والأمعاء وعداوى الجهاز التنفسي. الجرعات المعتدلة أو العالية المتكررة من الريتينول يمكن أن تسبب ضرر الكبد وفرط التعظم وتأثيرات ماسخة. لذلك يُنصح النساء في البلدان التي لا يستوطن فيها العوز بعدم تناول مكملات فيتامين A أثناء الحمل. يمكن أيضاً تقييد تناول الريتينول لدى الأشخاص المعرضين لخطر الإصابة بتخلخل العظام. تؤدي الجرعة الزائدة الحادة إلى الغثيان والصداع وزيادة الضغط داخل الجمجمة وتقشر الجلد. الإفراط في تناول الكاروتين يمكن أن يسبب تصبغ الجلد (فرط كاروتين). تتلاشى هذه التأثيرات تدريجياً عند تقليل تناوله.



الشكل 19.12 علامات عينية لعوز فيتامين *A*.

A بقع بيتوت في جفاف الملتحمة تظهر لويحات بيضاء مثلثة الشكل (أسهم). *B* تلين القرنية لدى طفل يبلغ من العمر 14 شهراً. هناك نخر مُمَيّع يؤثر على الجزء الأكبر من القرنية مع استبقاء نموذجي للجانب العلوي. *A* بإذن من معهد طب العيون، مستشفى مورفيلدز للعيون، لندن. *B* ، من منظمة الصحة العالمية. تقرير اجتماع مشترك بين منظمة الصحة العالمية والوكالة الأمريكية للتنمية الدولية حول نقص فيتامين *A* وجفاف الملتحمة (سلسلة التقارير الفنية لمنظمة الصحة العالمية رقم 5 *W*)؛ 1976.

فيتامين *D*

يتكون الشكل الطبيعي لفيتامينD (كولي كالسيفيرول أو فيتامين D3) في الجلد بفعل الأشعة فوق البنفسجية على 7− ديهيدروكوليسترول وهو مُستقلَب للكوليسترول. القليل من الأطعمة تحتوي على فيتامين D بشكل طبيعي وتعرض الجلد

لأشعة الشمس هو المصدر الرئيسي. عند الابتعاد عن خط الاستواء تقل شدة ضوء الأشعة فوق البنفسجية بحيث لا يتم تصنيع فيتامين D في الشتاء عند خط عرض أعلى من 50 درجة (بما في ذلك شمال أوروبا)، وحتى أعلى من 30 درجة هناك تباين موسمي في تصنيع فيتامين D. يتم استهلاك مخزون الجسم المتراكم خلال فصل الصيف من فيتامين D خلال فصل الشتاء. يتم تحويل فيتامين D في الكبد إلى 25 هيدروكسي فيتامين D ($25(OH)D$) والذي يتم هدركسلته في الكلى إلى 1،25 ثنائي هيدروكسي فيتامين D ($1,25(OH)_2D$) وهو الشكل النشط من الفيتامين (انظر الشكل 24.61، ص 1051). $1,25(OH)_2D$ ينشط مستقبلات معينة داخل الخلايا تؤثر على استقلاب الكالسيوم وتمعدن العظام وتمايز الأنسجة. يُعتَبر الشكل الاصطناعي الايرغوكالسيفرول أو فيتامين D2 أقل فاعلية من D3 الداخلي. يهدف المدخول الغذائي الموصى به إلى تحسين صحة العضلات الهيكلية، ومنع الرَخَد وتلين العظام وتعزيز قوة العضلات وتقليل مخاطر السقوط لدى كبار السن. قد تكون المستويات الكافية من فيتامين D مهمة أيضاً في الحالات غير العضلية الهيكلية وقد تحسن وظيفة المناعة. السمن النباتي مدعم بفيتامين D في المملكة المتحدة والحليب مدعم في بعض أجزاء من أوروبا وأمريكا الشمالية. ومع ذلك فإن الجمع بين انخفاض المدخول الغذائي ومحدودية التعرض لأشعة الشمس في المملكة المتحدة أدى إلى توصيات أن كل شخص فوق سن الخامسة يجب أن يتناول 10 ميكروغرام من فيتامين (D) يومياً. الأفراد الأكثر عرضة للإصابة بعوز فيتامين (D) هم أولئك الذين تعرضوا بشكل محدود لأشعة الشمس. يجب على الأشخاص الذين يحجزون أنفسهم في الداخل ويغطون جلدهم بشكل معتاد عندما يكونون في الهواء الطلق وأولئك الذين لديهم بشرة داكنة أن يأخذوا 10 ميكروغرام من فيتامين D يومياً على مدار السنة. قد تحتاج مجموعات أخرى إلى مثل هذه المكملات فقط في أشهر الشتاء من أكتوبر إلى مارس. وتم وصف آثار عوز فيتامين (D) في الفصل 24 (نقص الكالسيوم والرخد وتلين العظام). يستخدم نظير فيتامين D (كالسيبوتريول calcipotriol) لعلاج الأمراض الجلدية مثل الصدفية. الجرعات الزائدة من كولي كالسيفيرول و إرغوكالسيفيرول أو المستقلبات الهيدروكسيلية تسبب فرط كالسيوم الدم.

فيتامين *E*

هناك ثمانية مواد ذوابة في الدهون مرتبطة بنشاط فيتامين E. أهم شكل غذائي هو α-tocopherol.

لفيتامين E العديد من الأنشطة الإستقلابية المباشرة:

- يمنع أكسدة الأحماض الدهنية المتعددة غير المشبعة في أغشية الخلايا بواسطة الجذور الحرة.
- يساعد في الحفاظ على بنية غشاء الخلية.
- يؤثر في تخليق الحمض النووي وإشارات الخلية.
- له دور في الجهاز المناعي والمضاد للالتهاب.

العوز عند الإنسان نادر الحدوث وقد وُصِف فقط عند الخدج وفي سوء الامتصاص. يمكن أن يسبب عوز فيتامين E فقر دم انحلالي خفيف والرَنَح والعُتمة البصرية visual scotomas . يُعتبر تناول فيتامين E الذي يصل إلى 3200 مغ / يوم (1000 مرة أكثر من المدخول الموصى به) آمناً. يتم استهلاك الأنظمة الغذائية الغنية بفيتامين E في البلدان ذات المعدلات المنخفضة لأمراض القلب التاجية، على الرغم من أن التجارب المُعشاة المضبوطة لم تظهر آثاراً وقائية لفيتامين E على القلب أو مضادات الأكسدة الأخرى.

فيتامين *K*

يتوافر فيتامين K في النظام الغذائي بشكل رئيسي على هيئة فيتامين K1 (فيلوكينون) في المملكة المتحدة أو فيتامين K2 (ميناكينون) من المنتجات المُخمرة في أجزاء من آسيا. يتم تصنيع فيتامين K2 أيضاً بواسطة البكتيريا الموجودة في القولون. فيتامين K هو عامل مساعد لتفاعلات الكربوكسيل: على وجه الخصوص إنتاج γ-carboxyglutamate (gla). توجد بقايا Gla في أربعة من بروتينات عامل التخثر (II و VII و IX و X)، مما يمنحها قدرتها على الارتباط بأسطح الفسفوليبيد في وجود الكالسيوم. بروتينات (gla) الهامة الأخرى هي بروتين أوستيوكالسين وبروتين المطرس gla والتي تعتبر مهمة في تمعدن العظام. يؤدي عوز فيتامين K إلى تخثر مُتأخر والنزيف. في حالة اليرقان الانسدادي لا يتم امتصاص فيتامين

K الغذائي ومن الضروري إعطاء الفيتامين بشكل حقنة قبل الجراحة. يعمل الوارفارين ومضادات التخثر المرتبطة به بشكل مناهض لفيتامين K. يُعطى فيتامين k بشكل روتيني للأطفال حديثي الولادة للوقاية من النزيف. تم الإبلاغ عن أعراض فرط فيتامين K عند الرضع فقط مع وجود مستحضرات اصطناعية منه مرتبطة بانحلال الدم وتلف الكبد.

الفيتامينات الذوابة في الماء

الثيامين فيتامين *B1*

يتواجد الثيامين على نطاق واسع في الأطعمة من أصل نباتي وحيواني. بيروفوسفات الثيامين (TPP) هو عامل مساعد لتفاعلات الإنزيم المشاركة في استقلاب المغذيات الكبيرة (الكربوهيدرات والدهون والكحول) بما في ذلك:

- نزع الكربوكسيل من البيروفات لتتحول إلى إنزيم أسيتيل المشترك A (Acetyl coA) الذي يربط بين تحلل السكر وحمض ثلاثي الكربوكسيل (حلقة كريبس)
- نشاط ترانس كيتولاز في مسار تحويلة الهكسوز أحادي الفوسفات
- نزع الكربوكسيل من ألفا كيتو غلوتارات ليتحول إلى السوكسينات في دورة كريبس.

في عوز الثيامين لا تستطيع الخلايا استقلاب الغلوكوز هوائياً لتوليد الطاقة مثل ATP. الخلايا العصبية هي الأكثر عرضة للخطر لأنها تعتمد بشكل شبه حصري على الغلوكوز في متطلبات الطاقة. يؤدي اختلال أكسدة الغلوكوز أيضاً إلى تراكم أحماض البيروفيك واللاكتيك، مما يؤدي إلى توسع الأوعية وزيادة النتاج القلبي.

العوز بري بري *Deficiency – beri-beri*

في العالم المتقدم يصادف عوز الثيامين بشكل رئيسي في مدمني الكحول المزمنين. يساهم في العوز النظام الغذائي السيئ وضعف الامتصاص والتخزين وفسفرة الثيامين في الكبد وزيادة متطلبات الثيامين لاستقلاب الإيثانول. في العالم النامي ينشأ العوز عادة نتيجة لاتباع نظام غذائي يعتمد على الأرز الأبيض المصقول. يمتلك الجسم مخزوناً محدوداً جداً من الثيامين لذلك يظهر العوز بعد شهر واحد فقط من اتباع نظام غذائي خالٍ من الثيامين. هناك نوعان من المرض عند البالغين:

***بري بري الجاف أو العصبي**

يتجلى في اعتلال الأعصاب المحيطية المزمن مع تدلي الرسغ و / أو القدم وقد يتسبب في ذهان كورساكوف واعتلال دماغ لفيرنيكا.

***بري بري الرطب أو القلبي**

يسبب وذمة معممة بسبب قصور القلب ثنائي البطين مع احتقان رئوي.

في بري بري الجاف لا تكون الاستجابة لتدبير الثيامين جيدة بشكل دائم. يبدو أن العلاج بالفيتامينات المتعددة ينتج عنه بعض التحسن، مما يشير إلى احتمال وجود عوز آخر في الفيتامينات. يجب علاج اعتلال الدماغ لفيرنيكا وبري بري الرطب دون تأخير بمزيج فيتامين B وC عن طريق الوريد (بابرينكس Pabrinex). ذهان كورساكوف غير عكوس ولا يستجيب للعلاج بالثيامين.

الريبوفلافين فيتامين *B2*

يُطلب الريبوفلافين للعوامل المساعدة للفلافين المُشاركة في تفاعلات الأكسدة والارجاع. يتواجد على نطاق واسع في الأطعمة الحيوانية والنباتية. مستوياته منخفضة في الحبوب الأساسية ولكن الحبوب المنتشة يزداد محتواها من الريبوفلافين. يتم تخربه في الظروف القلوية بالحرارة والتعرض لأشعة الشمس. عوزه نادر في البلدان المتقدمة. يؤثر عوزه بشكل رئيسي على اللسان والشفتين ويتجلى بالتهاب اللسان والتهاب الفم الزاوي وتشقق الشفاه. قد تصاب الأعضاء التناسلية وكذلك مناطق الجلد الغنية بالغدد الدهنية، مما يسبب خَلَلُ التَّزَهُّم dyssebacea الوجهي أو الأنفي الشفوي. يتبع الشفاء السريع عادةً إعطاء ريبوفلافين 10 مغ يومياً عن طريق الفم.

النياسين فيتامين *B3*

يشمل النياسين حمض النيكوتينيك والنيكوتيناميد. النيكوتيناميد هو جزء أساسي من نيوكليوتيدات البيريدين والتي هي

نيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NAD) والنيكوتيناميد فوسفات الأدينين ثنائي النوكليوتيد (NADP)، والتي تلعب دوراً رئيسياً كمُتقبل ومُعطي للهيدروجين للعديد من الإنزيمات. يمكن تصنيع النياسين في الجسم بكميات محدودة من الحمض الأميني التربتوفان.

العوز – البلاغرا *Deficiency – pellagra*

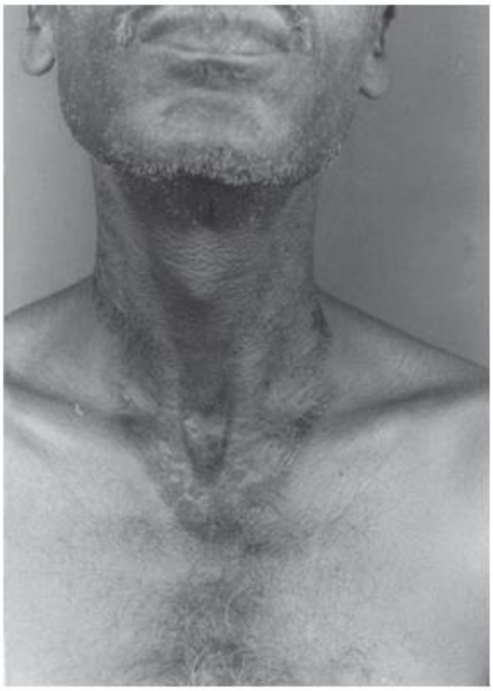
كان البلاغرا مستوطناً سابقاً بين الفقراء الذين كانوا يعتمدون بشكل أساسي على الذرة التي تحتوي على النياستين وهو شكل من أشكال النياسين الذي لا يستطيع الجسم الاستفادة منه. يمكن أن يتطور البلاغرا في غضون 8 أسابيع فقط لدى الأفراد الذين يتناولون وجبات غذائية تعاني من عوز شديد في النياسين والتربتوفان. لا تزال البلاغرا تمثل مشكلة في أجزاء من أفريقيا وتظهر في بعض الأحيان في مدمني الكحول والمرضى الذين يعانون أمراض الأمعاء الدقيقة المزمنة في البلدان المتقدمة. يمكن أن تحدث الإصابة بالبلاغرا في سياق مرض هارتنوب Hartnup's disease وهو اضطراب وراثي يتميز بضعف امتصاص العديد من الأحماض الأمينية، بما في ذلك التربتوفان. كما تظهر البلاغرا أحياناً في المتلازمة السرطاوية، عندما يتم استهلاك التربتوفان في الإنتاج المفرط لـ 5–هيدروكسي تريبتامين(5–HT ، السيروتونين). سمي البلاغرا بمرض الثلاثة Ds:

- التهاب الجلد Dermatitis: بشكل مميز هناك حمامى تشبه حروق الشمس الشديدة تظهر بشكل متناظر على أجزاء الجسم المعرضة لأشعة الشمس، خاصة الأطراف والرقبة دون الوجه (عقد كاسال الشكل 19.13). قد تتطور الآفات الجلدية إلى تحوصُل وانفلاع ونضح وعدوى ثانوية.
- الإسهال Diarrhoea: يرتبط غالباً بالقَهَم والغثيان والتهاب اللسان وعسر البلع يعكس ذلك وجود التهاب غير مُعدي يمتد في جميع أنحاء الجهاز الهضمي.
- الخَرَف Dementia: في العوز الحاد يحدث الهذيان بشكل حاد ويتطور الخرف في الحالات المزمنة.

يتم العلاج بالنيكوتيناميد بجرعة 100 مغ 3 مرات يومياً عن طريق الفم أو بالحقن. تكون الاستجابة عادةً سريعة. وفي غضون 24 ساعة تتلاشى الحمامى ويتوقف الإسهال ويحدث تحسن ملحوظ في الحالة العقلية للمريض.

السمِّيَّة *Toxicity*

قد يؤدي الإفراط في تناول النياسين إلى سمية كبدية عكوسة. حمض النيكوتينيك عامل خافض للدهون ولكن بجرعات تزيد عن 200 مغ في اليوم تؤدي زيادته إلى أعراض توسع الأوعية ("احمرار" و / أو انخفاض ضغط الدم).



الشكل 19.13 التهاب الجلد الناجم عن البلاغرا (عوز النياسين). تظهر الآفات على أجزاء الجسم المعرضة لأشعة الشمس. يمكن رؤية "عقد *Casal*" الكلاسيكية حول العنق وأعلى الصدر. من *Karthikeyan K*، *Thappa DM*. البلاغرا والجلد. *Int J Dermatol 2002* ؛ 41: 476–481.

البيريدوكسين فيتامين *B6*

البيريدوكسين والبيريدوكسال والبيريدوكسامين هي الأشكال المختلفة لفيتامين B6 التي تخضع لعملية الفسفرة لإنتاج بيريدوكسال 5–فوسفات (PLP). PLP عامل مساعد لعدد كبير من الإنزيمات المشاركة في عملية الاستقلاب للأحماض الأمينية. يتوفر فيتامين B6 في معظم الأطعمة. العوز نادر على الرغم من أن بعض الأدوية مثل الأيزونيازيد والبنسيلامين

تعمل كمضادات كيميائية للبيريدوكسين. يُعتَبر إعطاء البيريدوكسين فعال في الاعتلال العصبي المحيطي الناجم عن الأيزونيازيد وبعض حالات فقر الدم حديدي الأرومات. الجرعات الكبيرة من فيتامين B6 لها تأثير مضاد للقيء في الغثيان الناجم عن العلاج الإشعاعي. على الرغم من أن مكملات فيتامين B6 أصبحت شائعة في علاج الغثيان أثناء الحمل ومتلازمة النفق الرسغي ومتلازمة ما قبل الحيض إلا أنه لا يوجد دليل مقنع على فائدتها. الجرعات العالية جداً من فيتامين B6 التي يتم تناولها لعدة أشهر يمكن أن تسبب اعتلال أعصاب حسي.

البيوتين

البيوتين إنزيم مساعد في تخليق الأحماض الدهنية الأيزولوسين والفالين ويشارك أيضاً في استحداث السكر. ينتج العوز عن استهلاك كميات كبيرة جداً من بياض البيض النيء (> 30٪ من استهلاك الطاقة) لأن الأفيدين الذي يحويه بياض البيض يرتبط بالبيوتين ويثبط نشاطه في الأمعاء. يمكن أيضاً رؤية العوز بعد فترات طويلة من التغذية الوريدية الكاملة. تشمل المظاهر السريرية للعوز التهاب الجلد المتقشر scaly dermatitis والثعلبة alopecia والمذَل paraesthesia .

الفولات (حمض الفوليك)

تتواجد الفولات في عدة أشكال. الشكل الرئيسي المنتشر هو 5–ميثيل تتراهيدروفولات. الأشكال الطبيعية للفولات مُعرضة للأكسدة وحمض الفوليك هو الشكل الاصطناعي المستقر. يعمل حمض الفوليك كمُعطي للمثيلة الخلوية وتخليق البروتين. يشارك بشكل مباشر في تخليق DNA وRNA، وتزداد المتطلبات منه أثناء التطور الجنيني. قد يتسبب عوز حمض الفوليك في ثلاثة عيوب خلقية رئيسية (السَّنسنة المشقوقة وانعدام الدِّماغ والقيلة الدماغية) الناتجة عن الإغلاق غير الكامل للأنبوب العصبي، والذي يحدث بعد 3–4 أسابيع من الحمل. تنصح وزارة الصحة البريطانية بأن النساء اللائي سبق وتعرضن لحمل ذو عيب في الأنبوب العصبي يتوجب عليهن تناول 5 مغ من حمض الفوليك يومياً قبل الحمل وطوال الأشهر الثلاثة الأولى؛ هذا يقلل من حدوث هذه العيوب بنسبة 70٪. يُنصح جميع النساء اللواتي يخططن للحمل بأن يتضمن نظامهن الغذائي مصادر جيدة لحمض الفوليك، وتناول مكملات الفولات خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. يُعد الكبد أغنى مصدر لحمض الفوليك ولكن يُنصح باستخدام مصدر بديل (مثل الخضروات الورقية) في بداية الحمل بسبب احتواء الكبد على نسبة عالية من فيتامين A. يرتبط عوز حمض الفوليك أيضاً بأمراض القلب والخرف والسرطان. هناك إلزام في الولايات المتحدة لإغناء الدقيق بحمض الفوليك والإغناء الطوعي للعديد من الأطعمة بحمض الفوليك في جميع أنحاء أوروبا. هناك مخاوف الآن من أن هذا قد يساهم في زيادة الإصابة بسرطان القولون من خلال تعزيز نمو البوليبات.

هيدروكسي كوبالامين فيتامين *B12*

فيتامين B12 عامل مشارك في عودة دورة تميم إنزيم الفولات وتكوُّن ميالين الأعصاب. فيتامين B12 والفولات مهمان بشكل خاص في تخليق الحمض النووي في خلايا الدم الحمراء (الفصل 23). تمت مناقشة الاضطرابات الدموية (فقر الدم كبير الخلايا أو فقر الدم الضخم الأرومات) الناتجة عن عوزهم في الفصل 23. فيتامين B12 دون الفولات ضروري لسلامة الميالين، بحيث يرتبط عوز فيتامين B12 أيضاً بمرض عصبي (انظر الإطار 23.33).

العواقب العصبية لعوز فيتامين *B12*

ينشأ عوز فيتامين B12 عند كبار السن ومدمني الكحول المزمنين عن عدم كفاية المدخول و / أو سوء الامتصاص. العديد من الأدوية بما في ذلك نيومايسين، يمكن أن تجعل فيتامين B12 غير نشط. يُحافظ تناول كميات كافية من الفولات على تكون الكريات الحمر وهناك قلق من أن إغناء الأطعمة بالفولات قد يخفي عوز فيتامين B12 الأساسي. في حالة العوز الحاد، يحدث إزالة للميالين مخاتلة ومنتشرة وغير منتظمة. قد يتظاهر سريرياً على أنه اعتلال عصبي محيطي أو تنكس في النخاع الشوكي يؤثر على كل من العمودين الخلفي والوحشي ("التنكس المشترك تحت الحاد للحبل الشوكي" ، الفصل 25) أو قد يكون هناك تظاهرات دماغية

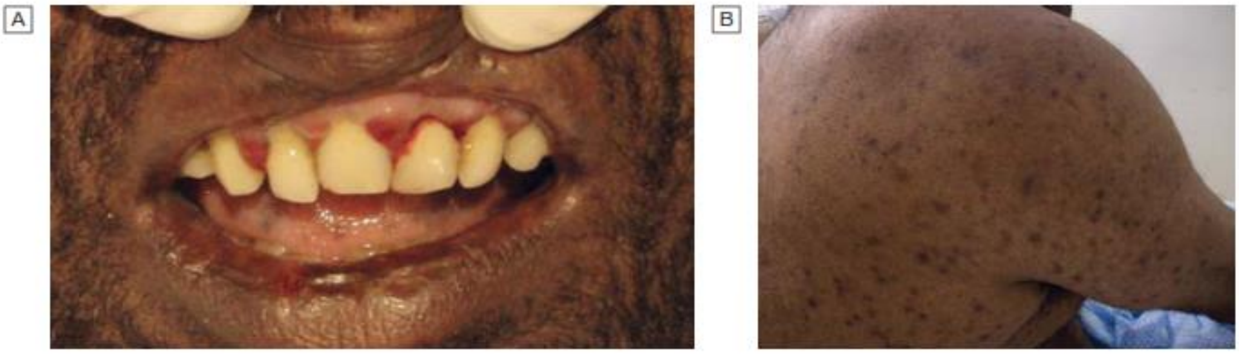
(تشبه الخرف) أو ضمور بصري. يحسن العلاج بفيتامين B12 الأعراض في معظم الحالات.

فيتامين *c* حمض الأسكوربيك

حمض الأسكوربيك هو أكثر عوامل الارجاع نشاطاً في الطور المائي للأنسجة الحية ويشارك في نقل الإلكترون داخل الخلايا وفي هدركسلة البرولين والليزين في البروتوكولاجين إلى هيدروكسي برولين وهيدروكسي ليزين في الكولاجين الناضج. يتم تخربه بسهولة عن طريق الحرارة وزيادة الـph والضوء، وهو قابل للذوبان في الماء؛ ومن ثم فإن العديد من طرق الطهي التقليدية تقلل فيتامين c أو تزيله. الادعاءات بأن الجرعات العالية من فيتامين c تحسن وظيفة المناعة (بما في ذلك مقاومة نزلات البرد) وتقلُّب الكوليسترول لا تزال غير مؤكدة.

العوز – الإسقربوط *Deficiency – scurvy*

يتسبب عوز فيتامين C في تكوين معيب للكولاجين مع ضعف في التئام الجروح ونزيف شعري وانخفاض التصاق الصفائح الدموية (الصفائح الدموية الطبيعية غنية بالأسكوربات) (الشكل 19.14). المُرَسِّبات والسمات السريرية للاسقربوط موضحة في الإطار 19.33. جرعة 250 مغ فيتامين C ٣ مرات يومياً عن طريق الفم يجب أن تُشبع الأنسجة بسرعة. يجب أيضاً تصحيح أوجه العوز في النظام الغذائي للمريض وإعطاء مكملات الفيتامينات الأخرى إذا لزم الأمر. تم الإبلاغ عن أن تناول جرعات يومية تزيد عن 1 غرام / يوم يسبب الإسهال وتكوين حصيات الأوكزالات الكلوية.



الشكل 19.14 الاسقربوط. A التورم اللثوي والنزيف. B فرط التقران حول الجريب.
A and B, From Ho V, Prinsloo P, Ombiga J. Persistent anaemiadue to scurvy. J New Zeal Med Assoc 2007; 120:62. Reproduced with permission

19.33 الاسقربوط – عوز فيتامين C

المؤهبات Precipitants

زيادة المتطلبات	**العوز القوتي**
• زيادة المتطلبات • الرضوح والجراحة والحروق والعداوى • التدخين • الأدوية (الغلوكوكورتيكويد والأسبرين والإندوميتاسين والتتراسيكلين)	• نقص الفاكهة والخضروات الغذائية لمدة تزيد عن شهرين • تغذية الرضع حصرياً بالحليب المغلي

السمات السريرية

- تورم اللثة الذي ينزف بسهولة
- نزيف حبري محيط بالجريبات
- كدمات • تدمي المفصل • نزيف الجهاز الهضمي • فقر الدم • ضعف التئام الجروح

مركبات عضوية غذائية أخرى

هناك عدد من المركبات العضوية غير الأساسية ذات فوائد صحية مزعومة، مثل تقليل مخاطر الإصابة بأمراض القلب أو السرطان. تُظهر مجموعات المركبات مثل مركبات الفلافونويد والإستروجين النباتي نشاطاً بيولوجياً من خلال أنشطتها المضادة للأكسدة والأستروجين أو تأثيراتها الاستروجينية. توجد مركبات الفلافونويد (التي يوجد منها عدد من الفئات المختلفة للمركب) في الفاكهة والخضروات والشاي والنبيذ؛ تم العثور على الاستروجين النباتي في منتجات الصويا (مع تناول كميات أكبر منها في أجزاء من آسيا مقارنة بأوروبا والولايات المتحدة الأمريكية) والبقول. يؤثر الكافيين الموجود

في الشاي والقهوة والمشروبات الغازية على الجهاز العصبي ويمكن أن يحسن الأداء العقلي على المدى القصير، مع ظهور آثار سلبية عند تناول كميات أكبر. تناول الأحماض العضوية غير الكربونية (التي لا تتحول إلى ثاني أكسيد الكربون)، على سبيل المثال الأوكزالات يمكن تقييدها في الأفراد المعرضين لحصى الكلى.

المغذيات الدقيقة غير العضوية

عدد من العناصر غير العضوية هي من المكونات الغذائية الأساسية للإنسان (الإطار 19.34). يظهر العوز عندما يكون هناك نقص في المدخول الغذائي للمعادن أو فقدانها بشكل مفرط من الجسم. كما لوحظت تأثيرات سامة من العلاج الذاتي واضطراب الامتصاص أو الإفراز. تشمل الأمثلة عن السمية السريرية زيادة الحديد (داء ترسب الأصبغة الدموية haemochromatosis أو داء الهيموسيدرينات haemosiderosis) و الفلورايد (التسمم بالفلور fluorosis) والنحاس (مرض ويلسون Wilson's disease) والسيلينيوم (السيلينوسيز selenosis، شوهد في أجزاء من الصين). بالنسبة لمعظم المعادن لا تعكس الواسمات البيوكيميائية المتوفرة بدقة المدخول الغذائي ويلزم التقييم الغذائي.

الكالسيوم والفوسفور

الكالسيوم هو أكثر الكاتيونات وفرة في الجسم وآليات الاستتباب القوية تتحكم في مستويات الكالسيوم المتأينة الجائلة (الفصل 18 و24). تختلف الدلائل الإرشادية الغذائية لمنظمة الصحة العالمية بين البلدان حول مستويات الكالسيوم، حيث يوصى عادةً بتناول كميات أكبر منه في الأماكن التي تنتشر فيها الكسور بشكل أكبر. يتم امتصاص ما بين 20٪ و30٪ من الكالسيوم في النظام الغذائي، اعتماداً على حالة فيتامين (D) ومصدر الغذاء. تعتمد متطلبات الكالسيوم على كميات الفسفور، مع نسبة مولارية مثلى 1 : 1 of (Ca:P). كميات الفوسفور الزائدة (على سبيل المثال 1–1.5 غ / يوم) مع Ca: P بنسبة 3: 1 ثبت أنها تسبب نقص كالسيوم الدم وفرط نشاط جارات درق ثانوي (الفصل 18). قد يتأثر امتصاص الكالسيوم في عوز فيتامين D (الفصل 18 و24) وفي سوء الامتصاص الثانوي لمرض الأمعاء الدقيقة. يتسبب عوز الكالسيوم في ضعف تمعدن العظام ويمكن أن يؤدي إلى تلين العظام عند البالغين. تمت مناقشة الفوائد المحتملة لتناول كميات كبيرة من الكالسيوم في حالة تخلخُل العظام في الفصل 24. يمكن أن يؤدي الكثير من الكالسيوم إلى الإمساك، وقد لوحظت السمية بالكالسيوم في "متلازمة الحليب القلوي" (الفصل 18). يعد عوز الفوسفور الغذائي نادراً (باستثناء كبار السن الذين يعانون من حمية غذائية محدودة) لأنه موجود في جميع الأطعمة تقريباً ويتم إضافة الفوسفات إلى عدد من الأطعمة المصنعة. يحدث عوز الفوسفات عند البالغين:

- في المرضى الذين يعانون من فقدان الفوسفات الأنبوبي الكلوي
- في المرضى الذين يتلقون جرعة عالية من هيدروكسيد الألمنيوم لفترات طويلة
- في مدمني الكحول أحياناً عندما يتغذون بالأطعمة عالية الكربوهيدرات
- في المرضى الذين يتلقون التغذية بالحقن في حالة عدم كفاية الفوسفات.

يتسبب العوز في نقص فوسفات الدم وضعف العضلات الناتج عن نقص ATP.

الحديد

يشارك الحديد في تخليق الهيموغلوبين وهو ضروري لنقل الإلكترونات داخل الخلايا ولعدد من تفاعلات الإنزيم. يتم امتصاص الحديد غير الهيمي من الحبوب والخضروات بشكل ضعيف ولكنه يساهم بشكل أكبر في المدخول الكلي للحديد، مقارنة بحديد الهيم الممتص جيداً من المنتجات الحيوانية. الفواكه والخضروات التي تحتوي على فيتامين c تعزز امتصاص الحديد، بينما يقلل العفص الموجود في الشاي امتصاص الحديد. يقلل الكالسيوم الغذائي من امتصاص الحديد من نفس الوجبة، مما قد يؤدي إلى عوز الحديد لدى أولئك الذين لديهم مخزون حديد محدود. لا توجد آلية فيزيولوجية لإفراز الحديد، لذا فإن الاستتباب يعتمد على تنظيم امتصاص الحديد (انظر الشكل 23.18). يتم تنظيم هذا

الاستتاب على مستوى الخلايا المعوية للاثنا عشريّ بواسطة الهيبسيدين (الببتيد الذي تفرزه الخلايا الكبدية في الاثني عشري). يتم تثبيط التعبير عن الهيبسيدين عندما يكون الحديد في الجسم منخفضاً، مما يؤدي إلى زيادة تدفق الحديد إلى الدورة الدموية. الفقد اليومي الطبيعي للحديد هو 1 مغ، وينشأ عن توسُف الخلايا السطحية وخسائر الأمعاء. يؤدي الفقد المنتظم لـ 2 مل من الدم يومياً إلى مضاعفة متطلبات الحديد. وسطياً يتم فقدان 20 مغ إضافية من الحديد أثناء الحيض، لذلك تحتاج النساء في فترة قبل سن الإياس إلى ضعف كمية الحديد التي يحتاجها الرجال (وأكثر إذا كان الفقدان الحيضي شديداً). النتيجة الرئيسية لعوز الحديد هي فقر الدم (الفصل 23). هذا هو أحد أهم الأسباب الغذائية لاعتلال الصحة في جميع أنحاء العالم. في المملكة المتحدة تشير التقديرات إلى أن 10٪ من النساء يعانين من عوز الحديد. يُلاحظ أحياناً وجود فائض من الحديد الغذائي وينتج عنه تراكم الحديد في الكبد، ونادراً ما يؤدي إلى تشمع الكبد. ينتج داء ترسب الأصبغة الدموية عن زيادة موروثة في امتصاص الحديد (الفصل 22).

اليود

يُطلب اليود لتخليق هرمونات الغدة الدرقية. يتواجد في أسماك البحر والأعشاب البحرية ومعظم الأطعمة النباتية التي تزرع بالقرب من البحر. تؤثر كمية اليود المتواجدة في التربة والمياه على محتوى اليود في معظم الأطعمة. ينقص اليود في أعلى المناطق الجبلية في العالم (مثل جبال الألب وجبال الهيمالايا) وفي تربة السهول التي تغمرها الفيضانات بشكل متكرر (مثل بنغلاديش) .

19.34 موجز المعادن الهامة سريرياً

المعدن	المصادر[1]		المدخول الغذائي المرجعي (RNI)
	المصادر الغنية	المصادر المهمة	
الكالسيوم	الحليب ومنتجات الحليب والتوفو	الحليب وعظام الأسماك والخضروات الخضراء والحبوب	700 مغ[2]
الفوسفور	معظم الأطعمة تحتوي على الفوسفور المارميت والفول السوداني المحمص الجاف	الجاف الحليب ومنتجات الحبوب والخبز واللحوم	550 مغ[2]
المغنزيوم	الحبوب الكاملة والمكسرات	أطعمة الحبوب الكاملة وغير المكررة	300 مغ رجال 270 مغ للنساء[2]
الحديد	الكبد واللحوم الحمراء (الحديد الهيمي)	الحديد غير الهيمي من الخضروات والخبز الكامل	8.7 مغ 14.8 مغ النساء < 50 سنة
الزنك	اللحم الأحمر والمأكولات البحرية	منتجات الألبان والخبز الكامل	9.5 مغ رجال 7 مغ نساء[2]
اليود	الأعشاب البحرية الصالحة للأكل	الحليب ومنتجات الألبان	140 ميكروغرام
سيلينيوم	الأسماك والقمح المزروع في التربة الغنية بالسيلينيوم	الأسماك	75 ميكروغرام رجال 60 ميكروغرام نساء[2]
النحاس	المحار والكبد	الخبز ومنتجات الحبوب والخضروات	1.2 مغ[2]
الفلورايد		مياه الشرب والشاي	لا يوجد RNI. المدخول الآمن: 0.5 مغ / كغ
البوتاسيوم	الفواكه المجففة والبطاطا والقهوة	الفواكه الطازجة والخضروات والحليب	3500 مغ
الصوديوم	ملح الطعام والبَلَمanchovies	الأطعمة المُكررة والخبز ولحم الخنزير المقدد	1600 مغ

1 تحتوي المصادر الغنية على المغذيات بتراكيز عالية ولكنها لا تؤكل بشكل عام بكميات كبيرة. تحتوي المصادر المهمة على تراكيز أقل ولكنها تساهم بتزويد الإنسان أكثر بسبب تناول كميات أكبر منها. 2 مطلوب زيادة الكميات في النساء أثناء الرضاعة.

يُقَدَر أنّ حوالي مليار شخص في العالم يعانون من عدم كفاية تناول اليود، وبالتالي فهم معرضون لخطر الإصابة باضطراب عوز اليود. يعَد الدُراق أكثر التظاهرات شيوعاً، حيث يؤثر على حوالي 200 مليون شخص. في تلك المناطق التي تعاني فيها معظم النساء من دُراق متوطن، يولد 1٪ أو أكثر من الأطفال مصابين بالفَدامة (التي تتميز بالتخلف العقلي والبدني). وهناك انتشار أعلى من المعتاد للصمم والمنعكسات البطيئة وضعف التعلم بين السكان المتبقين. أفضل طريقة للوقاية من الفدَامَة الوليدية هي ضمان مستويات كافية من اليود أثناء الحمل. يمكن تحقيق ذلك إما عن طريق الحقن العضلي لـ1–2 مل من زيت بذور الخشخاش المعالج باليود (475–950 مغ اليود) للنساء في سن الإنجاب كل 3–5 سنوات أو عن طريق إعطاء الزيت المعالج باليود فموياً على فترات 6 أشهر أو سنوية للبالغين والأطفال، أو عن طريق توفير الملح المعالج باليود للطبخ.

الزنك

يتواجد الزنك في معظم الأطعمة ذات الأصل النباتي والحيواني. وهو مكون أساسي للعديد من الإنزيمات، بما في ذلك الأنهيدراز الكربونية، ونازعة الهيدروجين الكحولية والفوسفاتاز القلوية. تم الإبلاغ عن عوز حاد في الزنك لدى المرضى الذين يتلقون التغذية الوريدية الخالية من الزنك لفترات طويلة ويسبب عوزه الإسهال والخمول العقلي والنَدِيّ a moist والتهاب الجلد الإكزيميّ خاصة حول الفم وفقدان الشعر. يحدث عوز الزنك المزمن في العوز الغذائي ومتلازمات سوء الامتصاص والكحولية والتشمع الكبدي المرتبط به. يتسبب عوزه في الملامح السريرية التي تظهر في الاضطراب الخلقي النادر جداً المعروف باسم التِهابُ جِلدِ الأَطرافِ النَّاجِم عَنْ اعْتِلال الأمعاء (تخلُّف النمو وفقدان الشعر والإسهال المزمن). يُعتقد أن عوز الزنك مسؤول عن عدم وصول ثلث سكان العالم إلى طولهم الأمثل. في الشرق الأوسط ارتبط العوز المزمن بالقزامة وقصور الغدد التّناسليّة. في المَخمصة عوز الزنك يسبب ضمور الغدة الصعترية; قد تسرع مكملات الزنك من التئام الآفات الجلدية وتعزز الرفاهية العامة وتحسن الشهية وتقلل من المراضة المرتبطة بحالة نقص التغذية وتقلل الوفيات المرتبطة بالإسهال والالتهاب الرئوي عند الأطفال.

السيلينيوم

تضم عائلة إنزيمات السيلينو إنزيم الغلوتاثيون بيروكسيداز التي تساعد على منع تلف الجذور الحرة للخلايا و MonoDeiDinase الذي يحول ثُلاثيُّ يودوثيرونين. تتمتع التربة في أمريكا الشمالية بمحتوى سيلينيوم أعلى من التربة الأوروبية والآسيوية، وأدى انخفاض اعتماد أوروبا على الأغذية الأمريكية المستوردة في العقود الأخيرة إلى انخفاض كمية السيلينيوم الغذائية. يمكن أن يسبب عوز السيلينيوم قصور الدَّرَقيَّة، اعتلال عضلة القلب في الأطفال (مرض كيشان Keshan’s disease)) واعتلال عضلي في البالغين. السيلينيوم الزائد يمكن أن يسبب أمراض قلبية.

الفلوريد

يساعد الفلوريد في منع تسوُّس الأسنان لأنه يزيد من مقاومة الميناء للهجمة الحمضية. وهو أحد مكونات معادن العظام وقد أظهرت بعض الدراسات بأن له آثاراً مضادة للكسر في جرعاته المنخفضة، لكن الإفراط في تناوله قد يضر ببنية العظام. إذا كانت إمدادات المياه المحلية تحتوي على أكثر من جزء في المليون (ppm) من الفلوريد، فإن معدل حدوث تسوس الأسنان يكون منخفض. لا تحتوي المياه العذبة عادةً على الفلوريد، بينما قد تحتوي المياه شديدة الملوحة على أكثر من 10 جزء في المليون. تكون فائدة الفلوريد أكبر عندما يتم تناوله قبل بزوغ الأسنان الدائمة، بينما يتم تَشكُّل مينائها. أصبحت إضافة آثار زهيدة من الفلوريد (1 جزء في المليون) إلى إمدادات المياه العامة ممارسة شائعة الآن. يُلاحظ أحياناً التسمم المزمن بالفلوريد حيث تحتوي إمدادات المياه على> 10 جزء في المليون من الفلوريد. يمكن أن يحدث التسمم أيضاً في العمال الذين يتعاملون مع الكريوليت (فلوريد الصوديوم والألمنيوم)، المُستَخدم في إذابة الألمنيوم. تم وصف التسمم بالفلوريد في الفصل 7. تَوَهُّد الأسنان ينتج عن زيادة الفلوريد في الطفولة.

الصوديوم والبوتاسيوم والمغنيزيوم

النظام الغذائي الغربي يحتوي على نسبة عالية من الصوديوم

بسبب كلوريد الصوديوم (الملح) الذي يُضَاف إلى الأطعمة المُصَنعة. في المملكة المتحدة يُقترح أن يتم الحفاظ على كميات ملح يومية أقل من 6 غ. تمت مناقشة أدوار الصوديوم والبوتاسيوم والمغنيزيوم، جنباً إلى جنب مع الحالات المرضية المرتبطة بالكميات غير الطبيعية أو الاستقلاب المضطرب، في الفصل 14.

العناصر الغذائية الأساسية الأخرى غير العضوية

وتشمل هذه الكلوريد (مضاد أيون للصوديوم والبوتاسيوم)، والكوبالت (مطلوب لفيتامين B12)، والكبريت (أحد مكونات الميثيونين والسيستين)، والمنغنيز (ضروري للعديد من الإنزيمات أو ينشطها) والكروم (ضروري لعمل الأنسولين). يظهر عوز الكروم في صورة فرط سكر الدم وقد تم الإبلاغ عن عوزه عند البالغين كمضاعفات نادرة للتغذية الوريدية لفترات طويلة. استقلاب النحاس غير طبيعي في مرض ويلسون. يحدث العوز في بعض الأحيان ولكن فقط عند الأطفال الصغار، مما يتسبب في فقر الدم صغير الخلايا ناقص الصباغ وقلة العدلات وتأخر النمو وتخلخل الهيكل العظمي والجُلاد dermatosis.

لمزيد من المعلومات

Websites

bapen.org.uk *British Society for Parenteral and Enteral Nutrition; includes the MUST tool.*

bsg.org.uk *British Society of Gastroenterology: guidelines on management of patients with a short bowel, enteral feeding for adult hospital patients and the provision of a percutaneously placed enteral tube feeding service.*

espen.org *European Society for Parenteral and Enteral Nutrition: guidelines for adult parenteral nutrition; perioperative care in elective colonic and rectal/pelvic surgery; nutrition in dementia; acute and chronic intestinal failure in adults; and nutrition in cancer patients.*

nice.org.uk *National Institute for Health and Care Excellence: guidance for nutritional support in adults*

20

ER Pearson
RJ McCrimmon

الدّاء السكري

الفحص السريري لمريض السكري 1190
علم التّشريح الوظيفيّ وعلم وظائف الأعضاء 1193
الاستقصاءات 1198
إثبات تشخيص مرض السكّري **1201**
سبَبيّات وإمراضيّة الداء السكّري 1202
تظاهرات داء السكري 1213
فرط سكّر الدم **1213**
التظاهر بمُضاعفات داء السكّري **1215**
حالات طوارئ داء السكري **1215**
تدبير داء السكّري 1224
تثقيف المريض، النظام الغذائي ونمط الحياة **1227**
أدوية لتقليل فرط سكّر الدم **1231**
المُعالجة بالأنسولين **1236**
الزَّرع **1242**
تدبير داء السكري في حالاتٍ خاصّة **1242**
مُضاعفات السكّري 1246
اعتلال الشبكية السكّري **1249**
اعتلال الكلية السكري **1250**
اعتلال الأعصاب السكّري **1252**
القدم السكرية **1256**
للمزيد من المعلومات 1258

الفحص السريري لمريض السكري

8 مواقع حقن الأنسولين

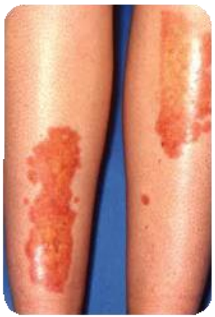
(انظر للموقع المقابل)

9 البطن

ضخامة الكبد (ارتشاح دهني في الكبد)

10 الساقان

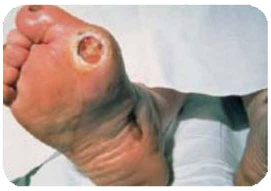
هزال العضلات، الشذوذ الحسي، تساقط الشعر، المُنعكسات الوترية



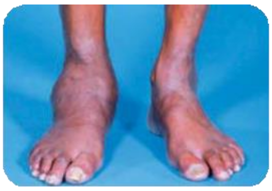
البِلَى الحيوي الشحمي ▲

11 القدمان (انظر للقدم المقابلة)

تَفَحّص، النبضات المحيطية، الحس



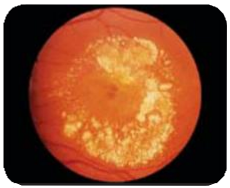
قرحة القدم العصبية ▲



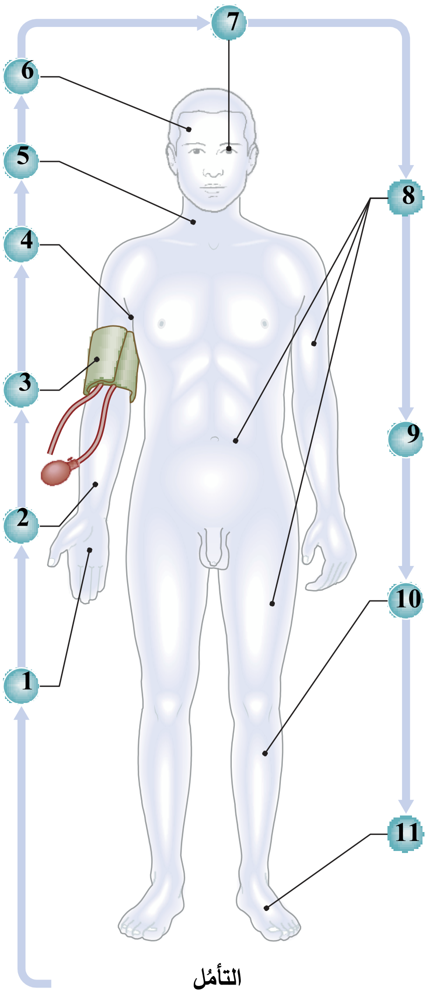
اعتلال مفصليّ عصبيّ لِشاركو ▲

7 العيون (انظر للعين المقابلة)

حدة البصر، الساد / عتامة العدسة، تنظير قاع العين



اعتلال البقعة النضحي ▲



التأمل

- فقدان الوزن في عوز الأنسولين
- السمنة في مرض السكري من النوع 2
- داء المبيضات المخاطي
- التجفاف – جفاف الفم، ↓ تورم الأنسجة
- عوز الهواء – تنفس كوسماول مع الحماض الكيتوني

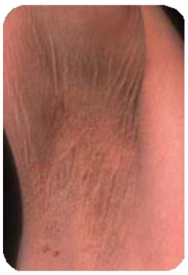
6 الرأس

لويحات صفراء Xanthelasma ، شلل العصب القحفي / حركات العين / تدلي الجفون

5 الرقبة

نبض الشريان السباتي، اللغط Bruits، ضخامة الغدة الدرقية

4 الإبط



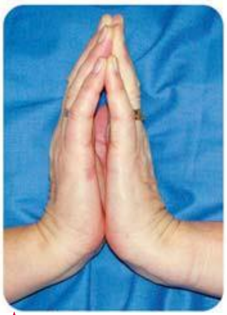
الشواك الأسود في مقاومة الأنسولين ▲

3 ضغط الدم

2 الجلد

فقاعات، تَصَبُّغ، الورم الحبيبيّ الحلقيّ، البُهاق

1 الأيدي (انظر لهم بشكل متقابل)



علامة الدعاء Prayer sign ▲

Insets (Acanthosis nigricans) From Lim E (ed.). Medicine and surgery: an integrated textbook. Edinburgh: Elsevier Ltd; 2007. (Exudative maculopathy) Courtesy of Dr A.W. Patrick and Dr I.W. Campbell.

يمكن أن يؤثر مرض السكري على كل أجهزة الجسم. في الممارسة السريرية الروتينية، يركز فحص المريض المصاب بداء السكري على اليدين وضغط الدم والإبطين والرقبة والعينين ومواقع حقن الأنسولين والقدمين.

7–فحص العينين

حدة البصر

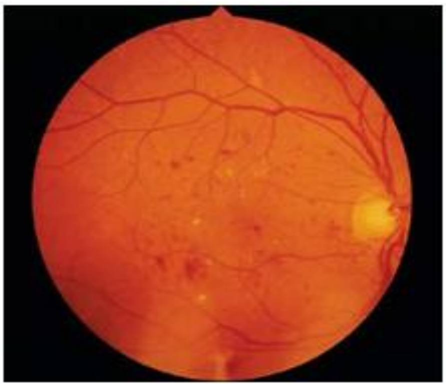
- تحقق من الرؤية عن بُعد باستخدام مخطط **Snellen** عند 6 أمتار
- تحقق من الرؤية القريبة باستخدام مخطط القراءة القياسي
- لاحظ أن حدة البصر يمكن أن تتغير بشكل عكسي مع ارتفاع السكر الحاد في الدم بسبب التغيرات التناضحية التي تؤثر على العدسة. معظم المرضى الذين يعانون من اعتلال الشبكية لا يعانون من تغير حدة البصر، إلا بعد نزيف الجسم الزجاجي أو في بعض حالات اعتلال البُقعَة

تعتيم العدسة

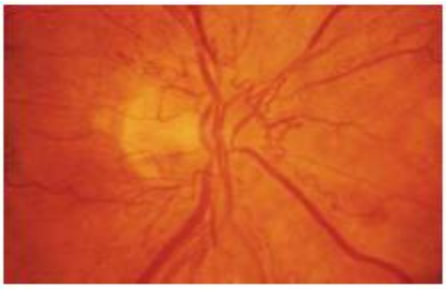
- ابحث عن المنعكس الأحمر باستخدام منظار العين الذي يوضع على بعد 30 سم من العين

فحص قاع العين

- إما باستخدام كاميرا شبكية ثلاثية الأبعاد أو توسيع الحدقة باستخدام مُوسّع للحدقة (مثل تروبيكاميد **tropicamide**) والفحص باستخدام منظار العين في غرفة مظلمة
- لاحظ ملامح اعتلال الشبكية السكري، بما في ذلك ندوب التخثير الضوئي من العلاج السابق بالليزر



اعتلال الشبكيَّة الخلفي



اعتلال الشبكيَّة التَّكاثريّ

1–فحص اليدين

العديد من التشوهات أكثر شيوعاً في مرض السكري:

- تسبب حركة المفاصل المحدودة ("اعتلال مفصل اليد cheiroarthropathy") تيبساً غير مؤلم. يمكن إثبات عدم القدرة على تمديد (إلى 180 درجة) المفاصل السنعية السلامية أو بين السلاميات لإصبع واحد على الأقل بشكل ثنائي في "علامة الدعاء prayer sign"
- يتسبب تقفع دوبويتران Dupuytren’s contracture في حدوث عقيدات أو سماكة في الجلد ووسائد بُرجُميّة knuckle pads
- تظهر متلازمة النفق الرسغي مع ألم في الرسغ يتشعب في اليد
- قد تتواجد الإصبع الزنادية (التهاب زليل وتر المُثنية)
- قد يكون الهزال العضلي / التغيرات الحسية موجودة في الاعتلال العصبي الحسي الحركي المحيطي، على الرغم من أنه يكون أكثر شيوعاً في الأطراف السفلية

8–مواقع حقن الأنسولين

المناطق الرئيسية المستخدمة

- جدار البطن الأمامي
- أعلى الفخذين / الأرداف
- أعلى ووحشي الذراعين

معاينة

- تكدم
- ترسب الدهون تحت الجلد (تضخم شحمي)
- فقدان الدهون تحت الجلد (ضمور شحمي؛ مرتبط بحقن غير منقى لأنسولين حيواني – نادر الآن)
- حمام، عدوى (نادرة)

11–فحص القدمين

التأمُل

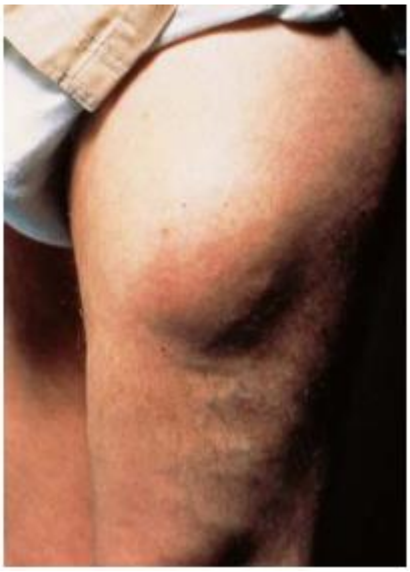
- ابحث عن دليل لتكون الثفن في المناطق الحاملة للوزن، خدش أصابع القدم (في الاعتلال العصبي)، فقدان القوس الأخمصيّة، تبدُّل لون الجلد (إقفار)، العدوى الموضعية والقرحات
- قد تتواجد التشوهات، خاصة الاعتلال المفصليّ العصبيّ لِشاركو
- قد تؤثر العدوى الفطرية على الجلد بين أصابع القدم والأظافر الدوران
- قد يكون النبض المحيطي ودرجة حرارة الجلد و عود الامتلاء الشعري غير طبيعية

الحسّ

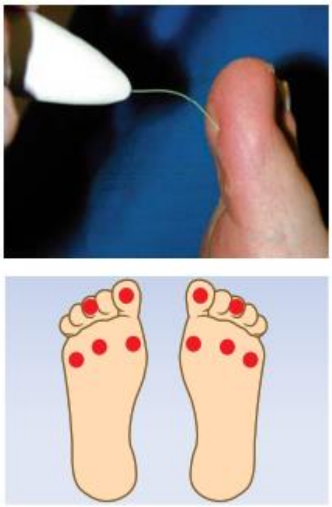
- يكون غير طبيعي جوربيّ التوزُّع في الاعتلال العصبيّ الحسيّ الحركيّ المحيطيّ النموذجيّ
- اختبار اللمس الخفيف بخيط أحادي الشعيرة كافٍ لتقييم المخاطر؛ اختبار طرق الإحساس الأخرى (الاهتزاز، الألم، الحس العميق) فقط عندما يتم تقييم الاعتلال العصبي

المنعكسات

- يتم فقد منعكسات الكاحل في الاعتلال العصبيّ الحسيّ الحركيّ النموذجيّ
- اختبار المنعكسات الأخمصية والكاحلية



تضخم شحمي أعلى الذراع

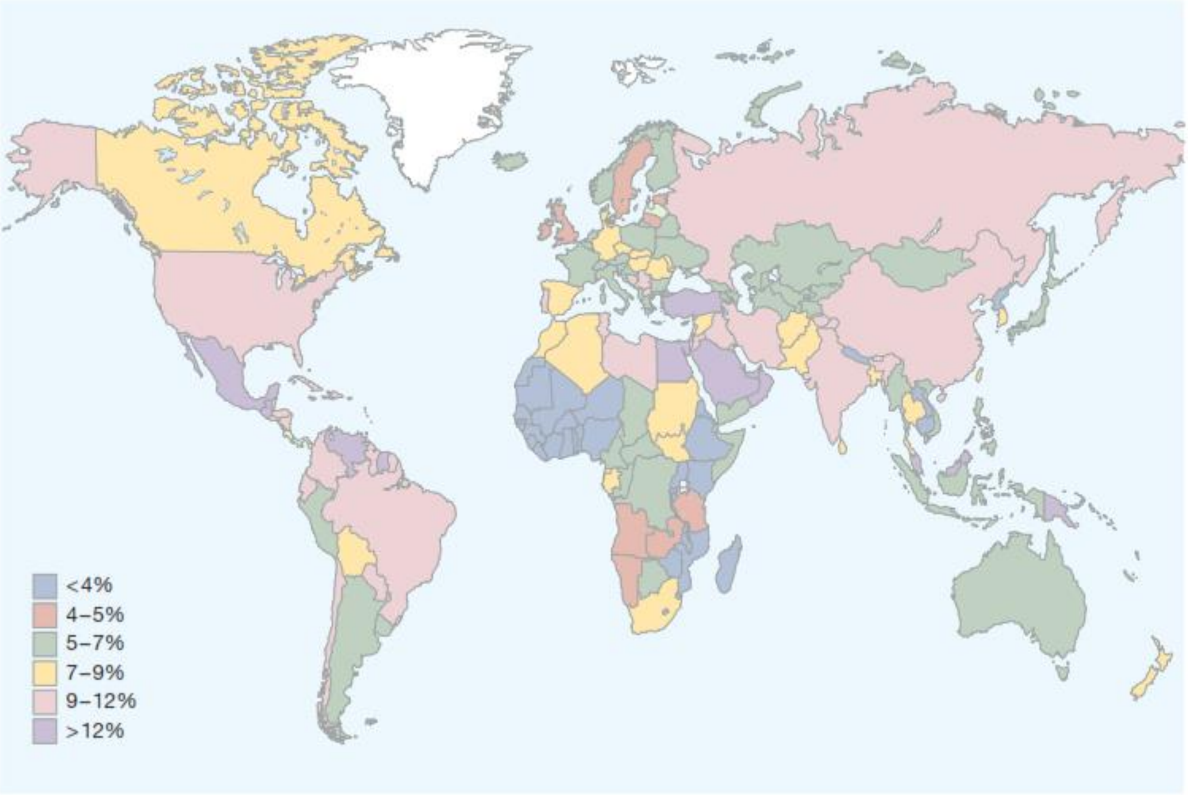


الخيط وحيد الشعرة. يتم تطبيقه بلطف حتى يتغيَّر شكله قليلاً في خمس نقاط لكل قدم. ويجب تجنب موضع الأثفان حيث تجعل الاحساس يقل. إذا شعر المريض بأقل من 8 من أصل 10 لمسات، يزداد خطر تقرح القدم من 5 إلى 10 أضعاف.

داء السكري هو متلازمة سريرية تتميز بارتفاع نسبة سكر بلازما الدم (فرط سكر الدم). له أسباب عديدة (انظر **الإطار 20.9**)، وأكثرها شيوعاً السكري نمط 1 أو النمط 2. عموماً يُعتبر مرض السكري من النمط الأول ناتجاً عن تدمير مناعي ذاتي للخلايا المنتجة للأنسولين (خلايا β) في البنكرياس، مما يؤدي إلى عوز ملحوظ في الأنسولين، بينما يتميز مرض السكري من النمط 2 بانخفاض الحساسية لعمل الأنسولين وعدم القدرة على إنتاج ما يكفي من الأنسولين للتغلب على "مقاومة الأنسولين". يسبب فرط سكر الدم مشاكل حادة وطويلة الأمد. يمكن أن يؤدي ارتفاع الغلوكوز ونقص الأنسولين بشكل حاد إلى ظهور أعراض ملحوظة، انهيار المعاوضة الاستقلابية والحاجة لدخول المستشفى. فرط سكر الدم المزمن مسؤول عن مضاعفات "الأوعية الدموية الدقيقة" الخاصة بمرض السكري والتي تؤثر على العينين (اعتلال الشبكيةretinopathy) والكلى (اعتلال الكليةnephropathy) والقدمين (الاعتلال العصبي neuropath). هناك توزيع مستمر لنسبة الغلوكوز في الدم بين السكان، مع عدم وجود تقسيم واضح بين الأشخاص ذوي القيم الطبيعية وأولئك الذين لديهم قيم غير طبيعية. والمعايير التشخيصية لمرض السكري (غلوكوز بلازما الصيام 7.0 ملي مول / لتر (126 مغ / ديسيلتر) أو الغلوكوز بعد ساعتين من اختبار الغلوكوز الفموي البالغ 11.1 ملي مول / لتر (200 مغ/ ديسيلتر)؛ تم اختيارها لتحديد درجة ارتفاع السكر في الدم التي إذا لم يتم علاجها، تنطوي على مخاطر كبيرة للإصابة بأمراض الأوعية الدموية الدقيقة، ولا سيما اعتلال الشبكية السكري. يسمى فرط سكر الدم الأقل حدة " نقص تحمل الغلوكوز". لا يرتبط هذا بخطر كبير للإصابة بأمراض الأوعية الدموية الدقيقة، ولكنه مرتبط بزيادة خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبيرة (مثل تصلب الشرايين الذي يؤدي إلى احتشاء عضلة القلب) وزيادة خطر الإصابة بمرض السكري في المستقبل. معدلات وقوع مرض السكري آخذ في الارتفاع. على الصعيد العالمي تشير التقديرات إلى أن 415 مليون شخص أصيبوا بمرض السكري في عام 2015 (10٪ من سكان العالم البالغين)، ومن المتوقع أن يصل هذا الرقم إلى 642 مليوناً بحلول عام 2040. يشمل هذا الوباء العالمي بشكل أساسي مرض السكري من النمط 2؛ يختلف معدل الانتشار اختلافاً كبيراً في جميع أنحاء العالم (**الشكل 20.1**)، حيث يرتبط بالاختلافات في العوامل الوراثية، بالإضافة للعوامل البيئية مثل العمر الطويل والسمنة والنظام الغذائي غير المرضي ونمط الحياة المستقرة وزيادة التحضر والتنمية الاقتصادية. يحدث ارتفاع واضح في انتشار مرض السكري من النمط 2 بين السكان المهاجرين إلى البلدان الصناعية، كما هو الحال في المهاجرين الآسيويين والأفرو–كاريبيين إلى المملكة المتحدة أو الولايات المتحدة الأمريكية.

يُلاحظ الآن مرض السكري من النمط 2 لدى الأطفال والمراهقين، لا سيما في بعض المجموعات العرقية مثل ذوي الأصول الأسبانية والسود غير اللاتينيين والهنود الآسيويين، يتزايد أيضاً معدل الإصابة بمرض السكري من النمط الأول: بين عامي 1960 و1996، تم تشخيص المزيد من الأطفال بنسبة 3٪ في جميع أنحاء العالم كل سنة. وهو أكثر شيوعاً بشكل عام في البلدان الأقرب إلى المناطق القطبية. فنلندا على سبيل المثال لديها أعلى معدل للتشخيص من النمط 1 سنوياً عند > 60 لكل 100000 من السكان، بينما في الصين والهند وفنزويلا، يبلغ معدل الإصابة 0.1 فقط لكل 100000. السكري من النمط 1 هو الأكثر شيوعاً في القوقازيين، ويتم تشخيص المزيد من الأشخاص في أشهر الشتاء.

يشكل مرض السكري عبئاً كبيراً على مرافق الرعاية الصحية في جميع البلدان. على الصعيد العالمي تسبب مرض السكري في عام 2015 في وفاة 5 ملايين شخص ممن تتراوح أعمارهم بين 20 و79 عاماً، وقدرت نفقات الرعاية الصحية المنسوبة إلى مرض السكري بما لا يقل عن 673 مليار دولار أمريكي، أو 12٪ من إجمالي نفقات الرعاية الصحية.



الشكل 20.1 **معدل انتشار مرض السكري** (٪) لمن تتراوح أعمارهم بين 20–79 سنة، 2015.

علم التّشريح الوظيفيّ وعلم وظائف الأعضاء

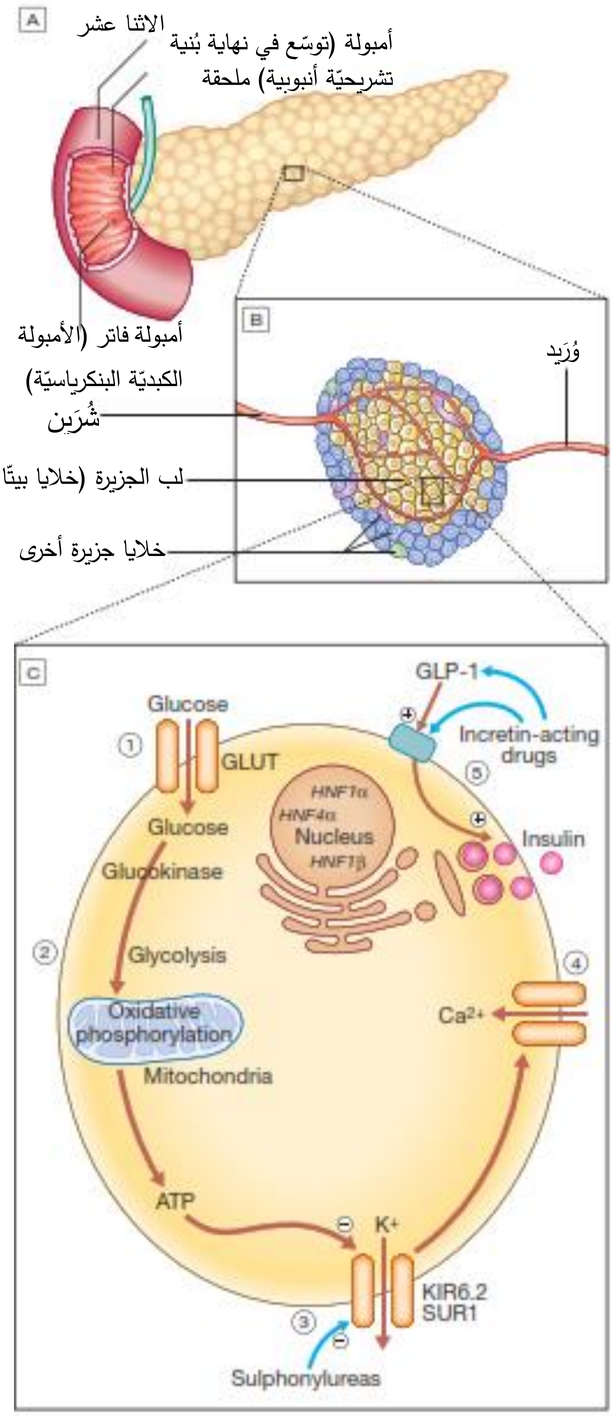
تنظيم إفراز الأنسولين Regulation of insulin secretion

الأنسولين هو المُنظّم الأساسي لعمليّة التمثيل الغذائيّ (metabolism) للغلوكوز وتخزينه (**الإطار 20، 1**)، ويتمّ إفرازه من خلايا بيتّا البنكرياسيّة في الدورة الدمويّة البابيّة (**الشكل 20، 2**). تمّ تصميم خليّة بيتا البنكرياسيّة لتنظّم تركيزات الغلوكوز في الدم بإحكام عن طريق ربط الغلوكوز ومُحفّزات المُغذيّات الأُخرى بإفراز الأنسولين (**الشكل 20، 2**). يتمّ دخول الغلوكوز في خليّة بيتا البنكرياسيّة عن طريق الانتشار الميسّر متبعًا تدرُّج تركيزهِ من خلال ناقلات الغلوكوز في غشاء الخلية (GLUTs). ثمّ يتمّ استقلاب الغلوكوز عن طريق تحلّل السكّر والفسفرة المؤكسدة. يتمّ تحفيز الخطوة الأولى من مسار

التحلُّل وهي تحويل الغلوكوز إلى غلوكوز–6 فوسفات بواسطة أنزيم الغلوكوكيناز (GK). الغلوكوكيناز يتمتّع بألفة مُنخفضة للغلوكوز وبالتالي فإنّ نشاطه في ظلّ الظروف الفيزيولوجية العاديّة يختلف بشكلٍ ملحوظ، وفقًا لتركيز الغلوكوز. مما يجعله مستشعرًا فعّالًا جدًّا للغلوكوز في خلايا بيتا. فيما يُعتبَر مسارًا كلاسيكيًّا مُباشرًا أو مُثيرًا، ينتج عن استقلاب الغلوكوز زيادة في ثُلاثي فوسفات الأدينوزين داخل الخلايا (ATP) ونقصان ثُنائي فوسفات الأدينوزين (ADP)، ممّا يؤدّي إلى إغلاق قناة البوتاسيوم الحسّاسة لـ ATP (K_{ATP}). ينتج عن إزالة الاستقطاب الغشائيّ للخلية بيتًا إفراز الأنسولين بسبب تحفيز إطلاق قنوات الكالسيوم عن طريق قنوات الكالسيوم الحسّاسة للفولطيّة. بالإضافة إلى هذا المسار، كميّة الأنسولين التي يتمّ إطلاقها يُمكن تضخيمها أو زيادتها من خلال غلوكوز الدم الأساسيّ والمغذيات والببتيدات الأخرى وعن طريق التحكّم العصبوني عبر الجهاز العصبي الودي ونظير الودّي. يُلاحَظ مثال جيّد على زيادة إفراز الأنسولين مع إفراز اثنين من الببتيدات المعويّة بعد تناول الطعام. يتمّ إطلاق الغلوكاغون الشبيه بالببتيد – 1 (GLP-1)

20، 1 الإجراءات الأيضيّة للأنسولين (Metabolic actions of insulin)

زيادة	نقصان
التمثيل الغذائيّ للكربوهيدرات	
نقل الغلوكوز (العضلات والأنسجة الشحميّة) فسفرة الغلوكوز اصطناع الغليكوجين تحلّل السكّر نشاط نازعة هيدروجين البيروفات تحويلة فوسفات البنتوز	استحداث السكّر تحلّل الغليكوجين
التمثيل الغذائيّ للشحم	
اصطناع الشحوم الثلاثيّة (Triglyceride) اصطناع الأحماض الدهنيّة (الكبد) نشاط ليباز البروتين الشحميّ (الأنسجة الشحميّة)	تحلّل الشحم (Lipolysis) ليباز البروتين الشحميّ (العضلات) تولّد الكيتونات (Ketogenesis) أكسدة الأحماض الدهنيّة (الكبد)
التمثيل الغذائيّ للبروتين	
نقل الأحماض الأمينيّة اصطناع البروتين	تدرّك البروتين (Protein degradation)

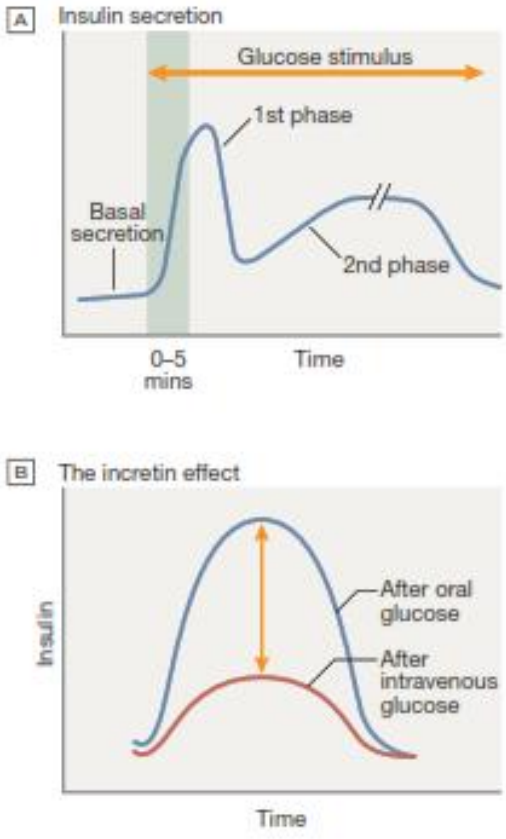

A
الاثنا عشر
أمبولة (توسّع في نهاية بُنية تشريحيّة أنبوبية) ملحقة
أمبولة فاتر (الأمبولة الكبديّة البنكرياسيّة)
B
وُرَيد
شُريَن
لب الجزيرة (خلايا بيتًا)
خلايا جزيرة أخرى
C
Glucose
GLUT
Glucose
Glucokinase
Glycolysis
Oxidative phosphorylation
Mitochondria
ATP
K+
KIR6.2
SUR1
Sulphonylureas
Ca2+
Insulin
HNF1α
HNF4α
Nucleus
HNF1β
GLP-1
Incretin-acting drugs
①
②
③
④
⑤

الشكل 20، 2 بنية البنكرياس ووظيفة الغدد الصمّاء. أ– يحتوي البنكرياس الناضج الطبيعي على ما يُقارب مليون جزيرة مُنتشرة في جميع أنحاء البرانشيم خارجيّ الإفراز. يظهر **الشكل 20، 6**البنية النسيجيّة للبنكرياس. ب– يتكوّن لُب كل جزيرة من خلايا بيتا التي تُنتج الأنسولين ويُحيط بها قشرة من خلايا الغدد الصمّاء التي تُنتج هرمونات أخرى بما في ذلك الغلوكاغون (*Glucagone*) (من خلايا ألفا) والسوماتوستاتين

(*Somayostatin*) (من خلايا دلتا) وعديد الببتيد البنكرياسي (*Pancreatic polypeptide*) (من خلايا *PP*). ت– تمثيل ترسيمي لخلية بيتا البنكرياسيّة. (1) يدخل الغلوكوز الخلية عبر ناقل الغلوكوز (*GLUT1* أو *GLUT2*). (2) يدخل الغلوكوز بعد ذلك في تحلّل السكّر وتؤدّي الفسفرة المؤكسدة اللاحقة في المُتقدّرات إلى ارتفاع في ثُلاثي فوسفات الأدينوزين داخل الخلايا (*ATP*). (3) يعمل هذا الـ *ATP* على إغلاق قناة الـ *KATP* (التي تتكوّن من أربع وحدات فرعيّة *KIR6.2* وأربع وحدات فرعيّة *SUR1*). هذا يؤدّي إلى إزالة استقطاب الغشاء. (4) يؤدي ارتفاع كمون الغشاء إلى تدفّق الكالسيوم بسبب فتح بوّابة قناة الكالسيوم. هذا الارتفاع في الكالسيوم داخل الخلايا يؤدّي إلى اندماج حويصلات إفراز الأنسولين مع غشاء الخلية، مما يؤدّي إلى إفراز الأنسولين. (5) المُنبّهات الأُخرى، مثل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون–1 (*GLP-1*) أو عديد الببتيد المُثبّط للمعدة (*GIP*)، تعمل على المُستقبلات المُقترنة بالبروتين *G* لزيادة فوسفات الأدينوزين الحلقيّ (*cAMP*) وتضخيم إفراز الأنسولين. تؤدّي العيوب الجينيّة في خليّة بيتا إلى الإصابة بمرض السكّري. الجينات الأوليّة هي الغلوكوكيناز (الخطوة الأوليّة في تحلّل السكّر) ألفا -*HNF1* وألفا–*HNF4* وَبيتا–*HNF1* (عوامل النسخ النووي). هُناك مجموعتان من الأدوية التي تعمل على خليّة بيتا لتُعزّز إفراز الأنسولين. يعمل السلفونيل يوريا (*Sulphonylureas*) على إغلاق قناة *KATP* مما يتسبّب في إزالة استقطاب الغشاء وتدفّق الكالسيوم وإفراز الأنسولين. الأدوية التي تعمل بالإنكريتين (*Incretin-acting*) تأثيرها يكون إمّا على زيادة تركيز *GLP-1* الداخليّ المنشأ و*GIP* (مثبطات ثُنائي ببتيديل ببتيداز–4 *dipeptidyl peptidase-4* أو *DPP-4*) أو تعمل بشكلٍ مُباشر على مُستقبل *GLP-1* (مُنبّهات مُستقبلات *GLP-1*). تعمل كِلتا هاتين المجموعتين الدوائيّتين على زيادة إفراز الأنسولين ولكن فقط بعد التحفيز الأوّلي لإفراز الأنسولين من خلال إغلاق قنوات *KATP* للخلايا بيتا بواسطة الغلوكوز (أو السلفونيل يوريا).

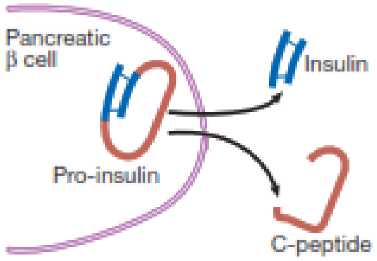
وعديد الببتيد المثبّط للمعدة (GIP) من الخلايا المعديّة المعويّة L وK على التوالي، بعد تناول الوجبة وتعمل عبر مُستقبلات على خلايا بيتّا البنكرياسيّة لزيادة إفراز الأنسولين. وهكذا، بالنسبة لمُحفّز غلوكوز مُعيّن لخليّة البيتّا يكون هُناك إفراز أكبر للأنسولين مع إعطاء الغلوكوز عن طريق الفم (حيث يتمّ إطلاق ببتيدات الأمعاء) مُقارنةً بإعطاء الغلوكوز وريديًّا (حيثُ لا يُحفّز إطلاق الببتيد المعوي). يُطلَق على إفراز الأنسولين المُعزّز بعد تناول الغلوكوز عن طريق الفم تأثير" الإنكريتين" (**الشكل 20، 3**)، ويُعرَف GLP-1 وGIP باسم هرمونات الإنكريتين.

يتمّ تصنيع الأنسولين كطليعة هرمون (pro-hormone) (طليعة أنسولين) حيث يتكوّن من سلسلة ألفا وبيتّا، والتي ترتبط بالببتيد C (**الشكل 20، 4**). يتمّ شطر الببتيد C بواسطة ببتيداز (Peptidases أنزيمات تحلّل الببتيدات) الخلية بيتّا لتكوين الأنسولين (الذي يتكوّن الآن من السلاسل ألف وبيتّا) والببتيد الحرّ C.



الشكل 20، 3 إفراز الأنسولين كاستجابة للغلوكوز الفمويّ أو الوريديّ. أ– تحدث المرحلة الأولى الحادّة من إفراز الأنسولين استجابةً لارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم، تليها المرحلة الثانية المُستمرّة. ب– يصِف تأثير الإنكريتين مُلاحظة أن إفراز الأنسولين يكون بمقدارٍ أكبر عند إعطاء الغلوكوز عن طريق الفم مُقارنة بإعطائه عن طريق الوريد لتحصيل نفس الارتفاع في تركيزات الغلوكوز في الدم. يتمّ التوسُّط في التحفيز الإضافي لإفراز الأنسولين عن طريق إطلاق الببتيدات من الأمعاء ويتمّ استغلال هذه الإجراءات في العلاجات القائمة على الإنكريتين.

إفراز الأنسولين استجابةً لمُنبّهات الغلوكوز يحدث تقليديًّا في مرحلتين (انظُر **الشكل 20، 3**). تُمثّل المرحلة الأولى السّريعة إفراز الأنسولين المُشكَّل مُسبقًا في الُحبيبات داخل الخلايا بيتّا، في حين أنّ المرحلة الثانية المُطوّلة هي نتيجةً للأنسولين المُصنَّع حديثًا.



الشكل 20، 4 مُعالجة طليعة الأنسولين إلى الأنسولين والببتيد C

يتمّ شطر طليعة الأنسولين في خلية بيتا البنكرياسيّة لإطلاق الأنسولين وكميّات مُتساوية من الببتيد C الغير فعّال (الخامِل) (الببتيد الموصل *connecting peptide*). يُمكن استخدام قياس الببتيد C لتقييم قدرة إفراز الأنسولين داخليّ المنشأ (الذاتي).

تنظيم إفراز الغلوكاغون

تحتوي جزُر البنكرياس أيضًا على خلايا الغدد الصمّاء الأُخرى مثل خلايا ألفا التي تُفرز هرمون الببتيد الغلوكاغون، وخلايا دلتا التي تُنتج السوماتوستاتين (انظر الشكل 20، 2ب). تُشكّل خلايا ألفا حوالي 20% من جمهرة الخلايا الجزيرية البشريّة. الغلوكاغون لهُ تأثيرات مُعاكسة للأنسولين ويعمل على الكبد (والكِلى) لتحفيز تحلّل الغليكوجين ممّا يؤدّي إلى زيادة إنتاج الغلوكوز الكبديّ. يُعدّ تنظيم إفراز الغلوكاغون مِن قِبَل خلايا ألفا أمرًا مُعقّدًا، ولكن يُعتقد أن لإفراز الأنسولين في خليّة بيتّا والزنك وحمض غاما أمينوبوتيريك (GABA) وكذلك السوماتوستاتين من خلايا دلتا دورًا تنظيميًّا رئيسيًّا. هذا يعني أنّ الأنسولين والغلوكاغون مُنظّمان بإحكام وبشكلٍ مُتبادل، بحيث تكون نسبة الأنسولين إلى الغلوكاغون في الوريد البابيّ مُحدّدًا رئيسيًّا لإنتاج الغلوكوز الكبديّ. الغلوكاغون مُهمّ أيضًا بشكلٍ حاسم لدفاع الجسم ضد نقص سكر الدم.

استتْباب غلوكوز الدّم

يتمّ تنظيم غلوكوز الدم بإحكام والحفاظ عليه ضمن نطاق ضيّق. هذا ضروري لضمان استمرار إمداد الجهاز العصبيّ المركزيّ بالغلوكوز. يمتلك الدماغ قدرة قليلة على تخزين الطاقة في شكل الغليكوجين أو الدهون الثُلاثيّة والحاجز الدمويّ الدماغيّ غير نفوذ إلى حدّ كبير للأحماض الدهنيّة لذلك يعتمد الدماغ على الكبد للحصول على إمدادات ثابتة من الغلوكوز للأكسدة وبالتالي توليد ATP. يتمّ تحقيق استتباب الغلوكوز من خلال إجراءات مُتناسِقة لأعضاء مُتعددّة، ولكنّه يعكس بشكلٍ أساسيّ توازنًا بين دخول الغلوكوز إلى الدورة الدمويّة من الكبد مدعومًا بامتصاص الأمعاء للغلوكوز بعد الوجبات وقَبْط الغلوكوز عن طريق الأنسجة المُحيطيّة وخاصّةً العضلات الهيكليّة والدماغ.

بعد تناول وجبة تحتوي على الكربوهيدرات، يتمّ الحفاظ على المستويات الطبيعيّة لغلوكوز الدم من خلال:

*تثبيط إنتاج الغلوكوز في الكبد
*تحفيز قَبْط الغلوكوز في الكبد
*تحفيز قَبْط الغلوكوز بواسطة الأنسجة المُحيطيّة (الشكل20، 5)

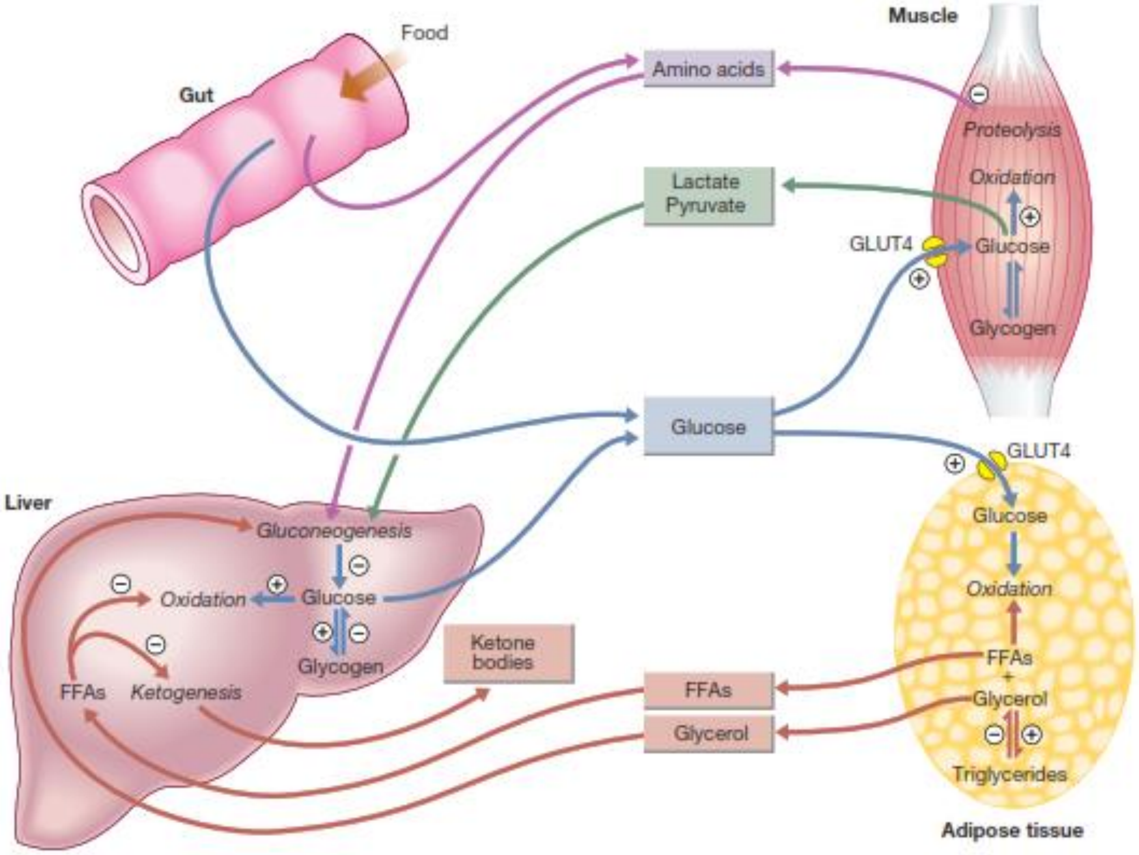
يؤدّي الارتفاع بعد تناول الطعام في الأنسولين والغلوكوز في الوريد البابيّ جنبًا إلى جنب مع انخفاض تركيزات الغلوكاغون في البوّابة إلى تثبيط إنتاج الغلوكوز الكبديّ ويؤدّي إلى قَبْط الغلوكوز الكبديّ الصافي. اعتمادًا على حجم كميّة الكربوهيدرات، يتمّ في الكبد امتصاص حوالي ربع إلى ثلث الغلوكوز المُبتَلَع. بالإضافة إلى ذلك، يُحفّز الأنسولين قبط الغلوكوز من قبل العضلات الهيكليّة والنسيج الدهني بوساطة ناقل الغلوكوز GLUT4.

عندما ينخفض امتصاص الغلوكوز المعويّ بين الوجبات، ينخفض الأنسولين في الوريد البابيّ وتركيزات الغلوكوز بينما ترتفع مستويات الغلوكاغون. هذا يؤدّي إلى زيادة إنتاج الغلوكوز الكبديّ عن طريق استحداث السكّر وتحطيم الغليكوجين. يستأنِف الكبد الآن إنتاج الغلوكوز الصافي ويتمّ الحفاظ على استِتْباب الغلوكوز. الرّكائز الرئيسيّة لاستحداث السكّر هي الغليسرول والأحماض الأمينيّة، كما هو مُوَضّح في الشكل 20، 5.

استقلاب الدّهون

تصنع الخلايا الشحميّة (Adipocytes) (والكبد) الدهون الثُلاثيّة من الأحماض الدهنيّة غير المؤسترة (الحرة) والغليسرول. الأنسولين هو المُنظّم الرئيسيّ ليس فقط لاستقلاب الغلوكوز ولكن أيضًا لاستقلاب الأحماض الدهنيّة. تُعزّز مستويات الأنسولين المُرتفعة بعد الوجبات تراكُم الدهون

الثُلاثيّة. في المُقابل، في حالة الصِيام تسمح مستويات الأنسولين المُنخفضة بتحلُّل الدهون وإطلاق FFAs (والغليسرول) في الدورة الدمويّة والذي يُمكن أن يتأكسد بواسطة العديد من الأنسجة. توفّر هذه الأكسدة الجزئيّة في الكبد الطاقة لتحفيز استحداث السكّر وتُنتج أيضًا أجسام كيتونيّة (أسيتوأسيتات acetoacetate والتي يُمكن تقليلها إلى 3-هيدروكسي بوتيرات 3-hydroxybutyrate أو نزع الكربوكسيل decarboxylated إلى أسيتون)، والتي يُمكن إنشاؤها في متقدرات الخلايا الكبديّة. أجسام الكيتون هي أحماض عضويّة، عندما تتشكّل بكميّات صغيرة تتأكسد وتُستخدَم كوقود استقلابيّ. على كُلّ حال، إنّ مُعدّل استخدام أجسام الكيتون بواسطة الأنسجة المُحيطيّة مَحدود وعندما يتجاوز مُعدّل إنتاج الكبد مُعدّل إزالتها ينتج فرط كيتون الدّم (hyperketonaemia). يحدث هذا من الناحية الفيزيولوجيّة أثناء المَخمصة عندما يؤدّي انخفاض مستويات الأنسولين وارتفاع مستويات الكاتيكولامين إلى زيادة تحلّل الدهون وتوصيل الـ FFAs إلى الكبد.


Food
Gut
Muscle
Amino acids
Proteolysis
Oxidation
Lactate
Pyruvate
GLUT4
Glucose
Glycogen
Glucose
GLUT4
Glucose
Oxidation
FFAs
Glycerol
Triglycerides
Adipose tissue
Liver
Gluconeogenesis
Oxidation
Glucose
Glycogen
FFAs
Ketogenesis
Ketone bodies
FFAs
Glycerol

الشّكل 20، 5 المسالِك الأيضيّة الرئيسيّة لاستقلاب الوقود (القيمة الحراريّة للطعام) وعمل الأنسولين.

+ يُشير إلى التحفيز و – يُشير إلى التثبيط مِن قِبَل الأنسولين. استجابةً لارتفاع الغلوكوز في الدم، على سبيل المثال بعد تناول الوجبة يتمّ إفراز الأنسولين ممّا يُثبّط استحداث السكّر ويُعزّز اصطناع وتخزين الغليكوجين. يُعزّز الأنسولين القَبْط المُحيطيّ للغلوكوز خاصّةً في العضلات الهيكليّة ويُشجّع التخزين (مثل الغليكوجين العضليّ). كما أنّهُ يُعزّز اصطناع البروتين وتكوُّن الدهون ويُثبّط تحلّل الدهون. يتحكّم الأنسولين في إطلاق المُستقلبات الوسيطة، بما في ذلك الأحماض الأمينيّة (*glutamine* الغلوتامين، *alanine* الألانين) و3- مُركّبات الكربون الوسيطة في الأكسدة (لاكتات، بيروفات) والأحماض الدهنيّة الحرّة (*FFAs*). في حال غياب الأنسولين، على سبيل المثال أثناء الصِيام، يتمّ عكس هذه العمليّات ويصبح المسار في صالح استحداث السكّر في الكبد من الغليكوجين والغليسرول والأحماض الأمينيّة وسلائِف 3- كربون الأُخرى.

الاستقصاءات

غلوكوز البول Urine glucose

يُعدّ اختبار البول بحثًا عن الغلوكوز باستخدام الغمائِس من إجراءات الفحص الشائعة للكشف عن مرض السكّري. يجب إجراء الاختبار على البول بعد مضي 1–2 ساعة من تناول الطعام إذا أمكن، لزيادة الحساسيّة للحد الأقصى. تتطلّب البيلة السُكريّة (Glucosuria) دائمًا مزيدًا من التقييم عن طريق اختبار الدم (انظُر أدناه). من أكبر المساوِئ في قياس نسبة الغلوكوز في البول هو الاختلاف الفرديّ في العتبة الكلويّة (renal threshold) للغلوكوز. السبب الأكثر شيوعًا للإصابة بالبيلة السُكريّة هو انخفاض العتبة الكلويّة وهو أمر شائع أثناء الحمل وعند الشباب؛ وتُعدّ "البيلة السُكريّة الكلويّة" هنا حالةً سليمةً لا علاقة لها بمرض السكّري. وهُناك عيب آخر وهو أن بعض الأدوية (مثل المُضادات الحيويّة بيتّا لاكتام β-lactam antibiotics وليفودوبا Levodopa والساليسيلات Salicylate) قد تتداخل مع اختبارات الغلوكوز في البول.

غلوكوز الدم

يعتمد اختبار الغلوكوز المخبري في الدم على التفاعُل الأنزيمي (غلوكوز أوكسيداز glucose oxidase) وهو رخيص الثّمن، وعادةً ما يكون آليًّا وموثوقًا للغاية. ومع ذلك، تعتمد مستويات الغلوكوز في الدم على ما إذا كان المريض قد تناول الطعام مؤخرًا لذلك من المُهمّ مُراعاة الظروف التي تمّ فيها أخذ عيّنة الدم. ويُمكن أيضًا قياس نسبة الغلوكوز في الدم باستخدام أعواد الاختبار التي تُقرَأ بمقياس إلكترونيّ مَحمول. تُستخدَم هذه في اختبار الشُعيرات الدمويّة (وخز الإصبع) لمُراقبة علاج مرض السكّري. هُناك بعض الجَدَل فيما إذا كانت المُراقبة الذاتيّة (self-monitoring) لدى الأشخاص المُصابين بداء السُكّري من النمط 2 تعمل على تحسين التحكُّم بنسبة السُكّر في الدم.

تُقدِّم الآن العديد من البلدان المُراقبة الذاتيّة فقط للأشخاص المُصابين بداء السُكّري نمط 2 الذين يتناولون علاج السلفونيل يوريا أو الأنسولين بسبب خطر الإصابة بنقص سكّر الدم (hypoglycaemia). لتشخيص مرض السكّري، يجب تقدير تركيز الغلوكوز في الدم باستخدام طريقة مخبريّة دقيقة بدلًا من التقنية المَحمولة. تكون تركيزات الغلوكوز أقلّ في الدم الوريدي منها في الدم الشريانيّ أو الشعريّ (وخز الإصبَع). تركيزات الغلوكوز في الدم الكامل أقلّ من تركيزات البلازما لأنّ خلايا الدم الحمراء تحتوي على نسبة قليلة نسبيًّا من الغلوكوز. تكون قِيَم البلازما الوريديّة عادةً هي الأكثر موثوقيّة لأغراض التشخيص (الإطاران 20، 2 و20، 3).

20، 2 تشخيص مرض السُكّري وما قبل السُكّري

يتمّ تأكيد مرض السكّري من خلال:

- إمّا غلوكوز البلازما في عيّنة عشوائيّة أو ساعتين بعد تحميل جرعة 75 غ من الغلوكوز ≤ 11، 1 مليمول/لتر (200ملغ/دل) أو
- غلوكوز البلازما الصياميّ ≤ 7مليمول/لتر (126مغ/دل) أو
- HbA_{1c} الخُضاب السُكّري ≤ 48 مليمول/مول

في المرضى الذين لا يُعانون من أعراض، يلزم إجراء اختبارين تشخيصيين لتأكيد مرض السكّري؛ يجب أن يكون الاختبار الثاني هو نفس الاختبار الأول لتجنّب الالتباس

" ما قبل السكّري" يُصنَّف على أنّهُ:

- اختلال الغلوكوز الصياميّ (impaired fasting glucose) = غلوكوز البلازما الصياميّ ≤ 6، 1 مليمول/لتر (110 ملغ/دل) و > 7 مليمول/لتر (126مغ/دل)
- ضعف تحمّل الغلوكوز (impaired glucose tolerance) = غلوكوز البلازما الصياميّ > 7 مليمول/لتر (126 ملغ/دل) وبعد ساعتين من تناول 75 غ من مشروب الغلوكوز الفمويّ 7، 8–11، 1 مليمول/لتر (140–200ملغ/دل)

معايير HbA_{1c} لـ ما قبل السكري مُتفاوتة. توصي إرشادات المعهد الوطنيّ للصحة وجودة الرعاية (NICE) (المملكة المُتحدة UK) بالنظر في نطاق HbA_{1c} من42–47مليمول/مول ليكون مؤشّرًا على ما قبل السكّري؛ تقترح إرشادات جمعيّة السكريّ الأمريكيّة (ADA) نطاقًا من 39–47 مليمول/مول. تقترح (ADA) أيضًا حدًّا أقلّ من غلوكوز البلازما الصياميّ يبلغ ≤ 5، 6 مليمول/لتر(100ملغ/دل) لاختلال الغلوكوز الصياميّ.

الغلوكوز الخلالي

نَهْج جديد نسبيًّا لقياس مستويات الغلوكوز في مرض السكّري من خلال استخدام مُراقبة الغلوكوز المُستمرّة الخلالية (CGM). أنظمة CGM تستخدم مُستشعرًا صغيرًا يتمّ إدخاله

تحت الجلد للتحقّق من مستويات الغلوكوز في السائل الخلالي. يُمكن أن يظلّ المُستشعِر في مكانه لمدّة تصل حتّى أسبوعين قبل استبداله ويُوفّر قياسات في الزمن الحقيقي لمستويات الغلوكوز كلّ دقيقة أو 5 دقائق (انظر **الشكل 20، 16**). هذه الأجهزة ليست دقيقة مثل اختبار غلوكوز الدم، لاسيما عندما تكون المستويات مُنخفضة أو تتغيّر بسرعة، لذلك لايزال يتعيَّن على المُستخدمين فحص نسبة غلوكوز الدم باستخدام مقياس الغلوكوز قبل القيادة أو تغيير العلاج. يُزوّد CGM بمعلومات مُفيدة عن سويات الغلوكوز اليوميّة وخاصّةً مستويات الغلوكوز في الليل، بالإضافة إلى ذلك، يُمكن تضمين أجهزة الإنذار في جهاز المُراقبة المُستمرة للسكري CGM لتحذير الأفراد من نقص سكّر الدم.

20، 3 كيفيّة إجراء اختبار تحمّل الغلوكوز الفمويّ (OGTT)

التحضير قبل الاختبار:

* نظام غذائيّ غير مُقيّد للكربوهيدرات لمدّة 3 أيّام
* صيام طوال الليل لمدّة 8 ساعات على الأقلّ
* راحة لمدّة 30 دقيقة
* ابقَ جالسًا طوال مدّة الاختبار وبدون تدخين

أخذ العيّنة Sampling:

قُم بقياس مستوى الغلوكوز في البلازما قبل وبعد ساعتين من تناول 75 غ من مشروب الغلوكوز الفمويّ

الكيتونات في البول والدم

يُمكن التعرّف على الأسيتوأسيتات في البول عن طريق تفاعُل النتروبروسيد، إمّا باستخدام أقراص أو غمائِس. يُمكن العثور على البيلة الكيتونيّة عند الأشخاص الطبيعيين الذين كانوا يصومون أو يُمارسون الرياضة بشكلٍ شاقّ لفترات طويلة أو يتقيّأون بشكلٍ مُتكرّر أو يتبعون نظامًا غذائيًّا غنيًّا بالدهون وقليل الكربوهيدرات. وبالتالي فإنّ بيلة الكيتون ليست واصِمة لمرض السكّري، ولكن إذا كانت مُرتبطة مع بيلة سكريّة فمن المُحتمل جدًّا تشخيص مرض السكّري. تُعتبَر قياسات الكيتون في البول نِصف كميّة وصعبة الأداء واستِعاديّة (أيّ تحتاج تراكُم البول على مدى عدّة ساعات). كما أنّها لا تقيس الكيتون الرئيسيّ الموجود في الدم أثناء الحماض الكيتونيّ السكّري (DKA) وبيتّا هيدروكسي بوتيرات (β−OHB).

Beta-OHB يُمكن قياسه في الدم في المُختبر وأيضًا في عيّنة وخز الإصبَع من الدم الشعريّ باستخدام أشرطة الاختبار وجهاز قياس إلكترونيّ. تُعدّ مُراقبة β−OHB في الدم الكامل مُفيدة في المُساعدة في مُلائمة الأنسولين أثناء المرض الداغِل أو فرط سكّر الدم المُستمرّ لمنع أو اكتشاف DKA. إنّ مُراقبة β−OHB الدم مُفيدة أيضًا في مُراقبة بُرْء DKA في المرضى المُقيمين في المشفى (**الإطار 20، 4**)

خُضاب الدم السكّريّ

يُوَفّر الخُضاب السكريّ مقياسًا دقيقًا وموضوعيًا للتحكُّم بنسبة السكّر في الدم على مدى أسابيع إلى شهور.

في مرض السكريّ، يُزيد الارتباط التساهُميّ البطيء الغير أنزيمي للغلوكوز بالهيموغلوبين (الغلكزة غير الأنزيميّة Glycation) من الكميّة في جُزء HbA_1 (HbA_{1c}) نسبةً إلى الهيموغلوبين البالغ الغير مُغلكَز (non-glycated) HbA_0. يُمكن فصل هذه الأجزاء بالاسْتِشراب (chromatography)؛

20، 4 تَفسير قياسات الكيتون في الدم الشّعريّ

القياس*	التفسير
<0، 6 مليمول/لتر	طبيعي؛ لا يلزم اتّخاذ أيّ إجراء
0، 6–1، 5 مليمول/لتر	يُشير إلى أنّ التحكُّم الاستقلابيّ قد يتدهور، يجب على المريض الاستمرار في المُراقبة وطلب المشورة الطبيّة في حال استمراره/تقدّمه
1، 5–3 مليمول/لتر	مع ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم (>10 مليمول/لتر)، هُناك خطر كبير للإصابة بالحمّاض الكيتوني السكّري؛ اطلب المشورة الطبيّة
> 3 مليمول/لتر	فَرط كيتون الجسم الشديد (severe ketosis)، في وجود نسبة عالية من الغلوكوز (> 10 مليمول/لتر) يُشير إلى وجود الحمّاض الكيتوني السكّري، اطلب المُساعدة الطبيّة العاجلة

* للتحويل إلى ملغ/دل، اضرب القيَم بـ 18.

20، 5 التحويل بين وحدات DCCT و IFCC لـ HbA_{1c}

وحدات DCCT (%)	وحدات IFCC (مليمول/لتر)
4	20
5	31
6	42
7	53
8	64
9	75
10	86

IFCC HbA_{1c}(مليمول/لتر) = [HbA_{1c} DCCT (%) − 2، 15] × 10، 929

(DCCT= Diabetes Control and Complications Trialتجربة السيطرة على مرض السكّري ومُضاعفاته؛ IFCC=International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicineالاتّحاد الدوليّ للكيمياء السريريّة والطب المختبريّ)

يُمكن للمُختبرات الإبلاغ عن الخُضاب السكّري على أنّه إجمالي الخُضاب السكّري (GHb)، HbA_1 أو HbA_{1c}.

في مُعظم البلدان يُعتبَر HbA_{1c} هو القياس المُفضّل. يتناسب مُعدّل تشكيل HbA_{1c} طرديًا مع تركيز الغلوكوز في الدم المُحيط؛ يتناسب ارتفاع 11 مليمول/لتر في HbA_{1c} مع مُتوسِّط زيادة تقريبيّة قدرها 2 مليمول/لتر (36 ملغ/دل) في غلوكوز الدم. على الرّغم من أنّ تركيز HbA_{1c} يعكس تحكّم مُتكامِل في نسبة غلوكوز الدم على مدى عُمر الكريّات الحمراء (120 يوم)، يُعتبَر HbA_{1c} أكثر حساسيّة للتغيّرات في التحكّم في نسبة السكّر في الدم التي تحدث في الشهر السابق للقياس.

تُستخدم طرُق المُقايسة المُختلفة لقياس HbA_{1c}، لكن مُعظم المُختبرات أبلغت عن قيم HbA_{1c} (كنسب مئويّة %) تتماشى مع النطاق المرجعيّ الذي تمّ استخدامهُ في تجربة التحكّم في مرض السكّري ومُضاعفاته (DCCT). للسماح بإجراء مُقارنات في جميع أنحاء العالم لقيَم HbA_{1c} طوَّر الاتّحاد الدوليّ للكيمياء السريريّة والطب المختبريّ (IFCC) طريقة معياريّة؛ IFCC تمَّ الإبلاغ عن قيم HbA_{1c} المعياريّة بوحدة مليمول/لتر في عام 2011، تبنَّت العديد من البلدان الطريقة المرجعيّة لـ IFCC (**الإطار 20، 5**) وهذا يُستخدَم من خلال هذا الكتاب المُقرَّر.

قد يتمّ تقليل تقديرات HbA_{1c} بشكلٍ خاطِئ في فقر الدم أو أثناء الحمل، وقد يكون من الصّعب تفسيرها ببعض طرق المُقايسة في المرضى الذين يُعانون من اليوريميا (Uraemia) أو اعتلال الخُضاب (Haemoglobinopathy).

ومن المُهمّ بشكلٍ خاصّ أن تكون على دِراية بهذا في بعض البلدان النامية حيث يكون نقص التغذية شائعًا، خاصّةً عند استخدام نقطة معياريّة مُطلقة، على سبيل المثال في تشخيص مرض السكّري.

الأجسام المُضادة الذاتيّة للجزيرة Islet autoantibobies

نظرًا لأنّ داء السكّري من النوع 1 يتميّز بتدمير المناعة الذاتيّة لخلايا بيتّا البنكرياسيّة، فقد يكون مُفيدًا في التشخيص التفريقيّ لمرض السكّري (انظُر أدناه) لإثبات وجود دليل على عمليّة المناعة الذاتيّة هذه. إذا كانت الأجسام المُضادة الذاتيّة للجزيرة موجودة بمستوى عالٍ فقد يكون ذلك داعمًا لتشخيص مرض السكّر من النوع 1.

الأجسام المُضادة التي يتمّ قياسها توجَّه ضد مكوّنات الجزيرة وتتكوّن من الأجسام المُضادة للأنسولين وحمض الغلوتاميك دي كاربوكسيلاز (GAD) وبروتين التيروزين فوسفاتيز المُرتبطة ببروتينات Protein tyrosine phosphatase (IA-2) وناقل الزنك ZnT8. يُمكن اكتشاف هذه الأجسام المُضادة في عموم السكّان؛ لا يختلف المستوى الذي يُطلقون عليه إيجابيًّا باختلاف المختبر، ولكنّه عادةً ما يكون بتركيزات أكبر من الشريحة المئويّة 95 أو 97، 5 من عامّة السكّان.

هذا يعني أنّ الأجسام المُضادة الذاتيّة البنكرياسيّة يُمكن أن تكون إيجابيّة بشكلٍ ضعيف في الأشخاص الذين لا يُعانون من مرض السكّري من النوع الأوّل. ومع ذلك إذا تمّ قياس anti-GADو anti-IA-2 معًا فستكون نتيجتهم " إيجابيّة " (مُنفردة أو مُجتمعة) فيما يُقارب 85% من مرض السكري من النوع الأوّل المُشخَّص حديثًا. تضمّ بعض المُختبرات الآن أجساما مُضادة لـ anti-ZnT8 لوحة الاختبارات الخاصّة بها، مما يُزيد من الحساسيّة لمرض السكّري من النوع الأوّل حتى 92%.

الببتيد سي (C-peptide)

هو الببتيد المُتّصِل الذي يتم شطره لإنتاج الأنسولين من طليعة الأنسولين (انظُر **الشكل 20، 4**).

يُمكن قياسه بسهولة في الدم والبول عن طريق المُقايسات المناعيّة الحسّاسة.

يدلُّ الببتيد C المصلي على إفراز الأنسولين داخليّ المنشأ (الأنسولين التَخليقيّ لا يحتوي على الببتيد سي) ويكون مُفيدًا على نحوٍ خاصّ إذا كان المريض يخضع للمُعالجة بالأنسولين الخارجيّ المنشأ (المحقون)، عندما تكشف مقايسة الأنسولين ببساطة الأنسولين المحقون. يُمكن للببتيد سي المصلي أن يُساعد في توضيح التشخيص التّفريقيّ لمرض السكّري، حيثُ يكون عادةً مُنخفضًا جدًّا في مرض السكّري من النوع الأوّل طويل الأمَد ومُرتفع جدًّا في مُقاومة الأنسولين الشّديدة. كما أنّه مفيد في تشخيص نقص سكّر الدم العَفَويّ.

بروتين البول (Urine protein)

يكشف اختبار غَميسة البول المعياريّ للألبومين عن الألبومين البوليّ بتركيزات أعلى من 300 ملغ/ل، ولكن لا يُمكن قياس الكميّات الأصغر (البيلة الألبومينيّة الزهيدة microalbuminuria؛ انظر **الإطار 15، 9**) إلا باستخدام غمائِس ألبومين نوعيّة أو الفحوصات المختبريّة الكيميائية الحيويّة الكميّة. البيلة الألبومينيّة الزّهيدة أو البيلة البروتينيّة في غياب خمج المسالك البوليّة هي مؤشّر مُهمّ لاعتلال الكلية السكّري و/أو زيادة خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدمويّة الكبيرة.

إثبات تشخيص مرض السكّري (Establishing the diagnosis of diabetes)

يُمكن تصنيف نسبة سكر الدم إلى ثلاث فئات: طبيعي، ضعيف التحمّل (مُقدّمات السكّري/ما قبل السكري) ومرض السكّري (انظر **الإطار 20، 2**).

الحدّ الفاصل لنسبة السكّر في الدم الذي يُحدّد مرض السكّري يعتمد على المستوى أعلاه حيث يوجد خطر كبير للإصابة بمُضاعفات الأوعية الدمويّة الدقيقة (اعتلال الشبكيّة retinopathy واعتلال الكلية nephropathy واعتلال الأعصاب neuropathy). الأشخاص المُصنّفون على أنّهم يُعانون من مُقدّمات السكّري لديهم مستويات غلوكوز في الدم تحمل خطر ضئيل لحدوث مُضاعفات الأوعية الدمويّة الدقيقة ولكنّهم في خطرٍ مُتزايد للإصابة بالسكّري. أيضًا، نظرًا لوجود خطر مُستمر للإصابة بأمراض الأوعية الدمويّة الكبيرة (تصلُّب الأوعية الدمويّة كبيرة اللمعة) مع زيادة نسبة السكّر في الدم لدى السكّان، فإنّ الأشخاص المُصابون بمُقدّمات السكّري لديهم خطر مُتزايد للإصابة بأمراض القلب والأوعية الدمويّة (احتشاء عضلة القلب myocardial infraction والسكتة الدماغيّة stroke وأمراض الأوعية الدموية الطرفيّة).

كانت الطريقة التقليديّة لتشخيص مرض السكّري أو مُقدّمات السكّري هي استخدام غلوكوز البلازما العشوائيّ أو الصياميّ و/أو اختبار تحمّل الغلوكوز الفمويّ (OGTT). وفي عام 2011، دعت مُنظّمة الصحّة العالميّة (WHO) إلى استخدام الهيموغلوبين السكّري (HbA_{1C}، انظر أعلاه) لتشخيص مرض السكّري، وقد تمّ اعتماد ذلك في بعض المناطق. عندما يكون لدى الشخص أعراض مرض السكّري يُمكن تأكيد التشخيص إمّا بغلوكوز صياميّ قدره ≥ 7 مليمول/لتر (126 ملغ/دل) أو غلوكوز عشوائيّ قدره ≥ 11، 1 مليمول/لتر (200 ملغ/دل) (انظر **الإطار 20، 2**).

يجب أن يخضع الأفراد الذين لا تظهر عليهم أعراض لاختبار تأكيدي ثانٍ. لا ينبغي تشخيص مرض السكّري على نتائج غلوكوز الدم الشعريّ. بدلًا من ذلك، فإنّ HbA_{1C} ≥ 48 مليمول/لتر هو أيضًا مُشخّص لمرض السكّري. نظرًا لأنّ HbA_{1C} يعكس الأشهر 2–3 الأخيرة من نسبة السكّر في الدم فلا ينبغي استخدامه لتشخيص مرض السكري حينَ تكون مدة ظهوره قصيرة، مثلًا في شخص مُشتَبه بإصابته بداء السكّري من النوع الأوّل أو ارتفاع السكّر في الدم المصحوب بأعراض شديدة. إذا كان هُناك اشتباه سريري كبير في الإصابة بمرض السكّري مع نسبة HbA_{1C} أقلّ من 48 مليمول/لتر، عندئذٍ يلزم قياس الغلوكوز الصياميّ لاستبعاد مرض السكّري. وتجدر الإشارة إلى أنّ السكّان الذين تمّ تشخيصهم باستخدام نسبة الغلوكوز في الدم واستخدام HbA_{1C} لن يكونا مُتطابقين، يتمّ تشخيص إصابة البعض بمرض السكّري باستخدام معيار واحد

دونَ الآخر. عندما يكون الشخص لا عَرَضيّ ويُطلب إعادة الاختبار، يجب استخدام نفس الطريقة للاختبار التوكيديّ لتجنّب الالتباس في التشخيص. يُمكن تصنيف مُقدّمات السكّري على أنها " اختلال الغلوكوز الصياميّ (IFG)"، بناءً على نتيجة غلوكوز البلازما الصياميّ أو "ضعف تحمّل الغلوكوز (IGT)"، بناءً على نتائج السكر الصيامي أو بعد ساعتين من اختبار OGTT (انظر **الإطار 20، 3**). يجب إخطار المرضى الذين يُعانون من مُقدّمات السكّري بخطر تقدّمهم إلى مرض السكّري وإعطاء نصائح حول تعديل نمط الحياة لتقليل هذا الخطر (كما هو الحال بالنسبة لمرض السكّري من النوع الثاني)، وأن يكون لديهم تدبير حازم لعوامل الخطر القلبية الوعائيّة مثل ارتفاع ضغط الدم (hypertension) واضطراب شحميّات الدم (dyslipidaemia). معايير HbA$_{1C}$ لمرحلة مُقدّمات السكّري أقلّ وضوحًا. تقترح إرشادات NICE (المملكة المُتحدة UK) مجالًا من 42–47 مليمول/لتر، في حين توصي إرشادات جمعيّة السكّري الأمريكيّة بمجال من 39–47 مليمول/لتر. في بعض الأشخاص (خاصّةً أولئك الذين لديهم مقاومة للأنسولين موجودة مُسبقًا أو انخفاض كتلة/وظيفة خلايا بيتًا)، يتمّ مُلاحظة نتيجة غير طبيعيّة للغلوكوز في الدم أثناء المرض الشديد الحادّ، مثل العدوى أو احتشاء عضلة القلب. "فرط سكّر الدم الناتج عن الإجهاد "stress hyperglycaemia وهذا نتيجة للهرمونات مثل الكورتيزول والكاتيكولامينات التي تُعاكس عمل الأنسولين وبالتالي تُزيد من مُقاومة الأنسولين. عادةً يزول بعد أن يبرأَ المرض الحادّ، لكن الأفراد المُصابين لديهم خطر مُتزايد بشكلٍ ملحوظ للإصابة بمرض السكّري من النوع الثاني في السنوات اللاحقة. هُناك آليّة مُماثلة تُفسّر حدوث مرض السكّري لدى بعض الأشخاص الذين عولجوا بالقشرانيّات السكّرية (السكّري المُسبَّب بالستيرويد).

معايير التّشخيص الموصى بها لمرض السكّري أثناء الحمل أكثر صرامة من تلك الخاصّة بالمرضى غير الحوامِل (انظر **الإطار 20، 31**). يجب إحالة النساء الحوامل اللواتي لديهنّ تحمّل السكّر غير طبيعي بسرعة إلى وحدة مُتخصّصة للتقييم الكامل. نظرًا لزيادة مُعدّل تعويض الكريات الحمراء أثناء الحمل، لا ينبغي استخدام اختبار HbA$_{1C}$ لتشخيص مرض السكّري أثناء الحمل. عندما يتمّ تأكيد تشخيص مرض السكّري، يجب أن تشمل الاستقصاءات الأُخرى قياس البولة في البلازما والكرياتينين والكهارل (الشوارد) والدهون واختبارات وظائف الكبد والغدّة الدرقيّة وكيتونات الدم أو البول وبروتين البول.

سَببيّات وإمراضيّة الداء السكّري

في كِلا النّوعين الشائعين من مرض السكّري، تتآثر العوامل البيئيّة مع القابليّة الوراثيّة لتحديد الأشخاص الذين يُصابون بالمُتلازمة السريريّة وتوقيت ظهورها. ومع ذلك، تختلف الجينات المستبطِنة والعوامل البيئيّة المُؤَرِّثة والفيزيولوجيا المرضيّة اختلافًا جوهريًّا بين مرض السكّري من النوع الأوّل والنوع الثاني. كان يُطلَق على مرض السكّري من النوع الأوّل سابقًا اسم "السكّري المُعتمِد على الأنسولين" (IDDM) ويرتبط دائمًا بعوز الأنسولين الذي يتطلّب مُعالجة بالاستِعاضة (Replacement therapy). وكان يُطلِق على مرض السكّري من النوع الثاني سابقًا اسم "السكّري غير المُعتمد على الأنسولين"(NIDDM) لأنّ المرضى يحتفظون بقدرتهم على إفراز الأنسولين، وغالبًا ما تكون مستويات الأنسولين المُقاسة أعلى من تلك التي تظهر لدى الأشخاص غير المُصابين بالسكّري. في داء السكّري من النوع الثاني، على الرغم من وجود حساسيّة ضعيفة للأنسولين (مقاومة الأنسولين)، وفي البداية يُمكن عادةً علاج الأشخاص المصابين دون الحاجة لإعاضة الأنسولين. ومع ذلك، فإنّ 20% أو أكثر من مرضى السكّري من النوع الثاني سيُصابون في النهاية بعوز الأنسولين الذي يتطلّب المُعالجة بالاستعاضة، لذلك كانَ IDDM وNIDDMتسمية خاطِئة.

داء السكّري النوع الأوّل Type 1 diabetes

الإمراضيّة *Pathology*

يُعَدّ الدّاء السكّري من النوع الأوّل بشكلٍ عامّ أحد أمراض المناعة الذاتيّة التي تتوسّطها الخلايا التائيّة التي تنطوي على

تدمير إفراز الأنسولين من الخلايا بيتّا في جزُر البنكرياس. يعتمد التاريخ الطبيعي لمرض السكّري من النوع الأوّل على النموذج الذي اقترحه أيزنبارث في عام 1986 والذي ينصّ على أنّ الأفراد المُستعدّين وراثيًّا ولديهم كتلة خلايا بيتّا وقد تعرّضوا لمُحفّز بيئي تتطوّر لديهم مناعة ذاتيّة للخلايا بيتّا تؤدّي إلى فقدان تدريجيّ لخلايا بيتّا.

شوهِدَ حدوث هذه العمليّة على مدى فترة طويلة (أشهر إلى سنوات). يحدث فرط سكّر الدم الملحوظ والمصحوب بالأعراض التقليديّة للسكّري فقط عند فقدان 80–90% من القدرة الوظيفيّة لخلايا بيتّا. أدّت البيانات الأحدث إلى إجراء تعديلات على هذا النموذج. على سبيل المثال، من المعروف الآن أنّ خلايا بيتا البنكرياسيّة يُمكن أن يستمرّ وجودها عند بعض الأفراد المُصابين بداء السكّري طويل الأمد وقد لا تصل أبدًا إلى الصفر. على العكس من ذلك، فإنّ بعض الأفراد يظهرون بمستويات أعلى بكثير من عَيوشيّة خلايا بيتّا (40–50%) وهذا قد يعكس مستويات أقلّ من النشاط البدنيّ أو زيادة كتلة الجسم. على الرغم من عدم التأكّد، فإنّ المسار الطبيعي للسكري من النوع الأوّل يشهد في البداية فقدان في الطور الأوّل من إفراز الأنسولين، تليها فترة من عدم تحمّل السكّر ومرض السكّري غير المشخّص سريريًّا.

تتميّز الإمراضيّة في البنكرياس ما قبل السكّري بآفة التهابيّة داخل الجزُر "التهاب الجزُر البنكرياسيّة insulitis " (الشكل 20، 6) مع ارتشاح إلى الجزر بواسطة خلايا وحيدة النواة تحتوي على البلاعِم المُنَشِّطة واللمفاويّات التائيّة المُساعدة (helper) والسامّة للخلايا (cytotoxic)والكابِتة (suppressor) والخلايا القاتلة الطبيعيّة والخلايا اللمفاويّة البائيّة.

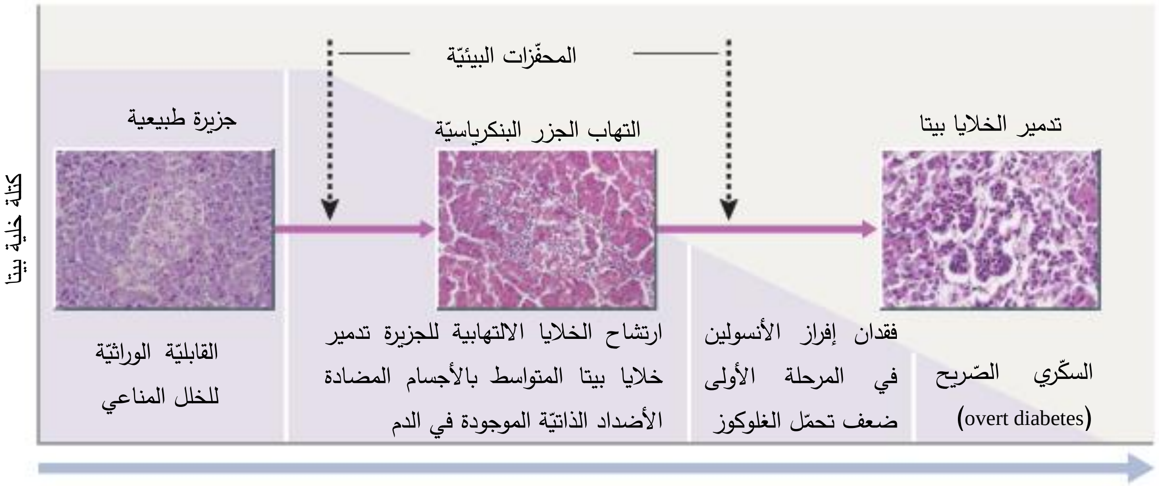
في البداية، تكون هذه الآفات لُطخيّة وحتّى مرحلة مُتأخّرة جدًّا، تُرى الفُصيصات التي تحتوي على جزُر مُرتشحة بشدّة بجوار الفُصيصات غير المُصابة. تكون العمليّة المُخرِّبة نوعيّة لخليّة بيتّا. من غير الواضح سبب بقاء الخلايا الأخرى المُفرزة للهرمونات في الجزُر مثل خلايا ألفا ودلتا. في حين تمّ اقتراح العديد من النظريّات مثل المُماثلة الجزيئيّة (molecular mimicry) والإجهاد التأكسديّ (oxidative stress) والالتهابات الفيروسيّة فإنّ الآليات النوعيّة لتحريض المناعة الذاتيّة في مرض السكّري من النوع الأوّل غير معروفة.

يتمّ التعرّف على المناعة الذاتيّة في مرض السكّري من النوع الأوّل من خلال وجود الأضداد الذاتيّة للجزيرة و/أو مُستضدّات الخلايا بيتّا. يُمكن أن توجد أضداد خلايا الجزيرة قبل وقتٍ طويل من التجلّي السريريّ لمرض السكّري من النوع الأوّل، ويُمكن أن يكون اكتشافها مُفيدًا في تأكيد تشخيص مرض السكّري من النوع الأوّل ولكنّها تُنبئ بشكلٍ سيء بتطوّر المرض وتختفي بمرور الوقت (الشكل 20، 6). توجد عادةً الأضداد الذاتيّة في 70–80% في مرض السكّري من النوع الأوّل المُشخَّص حديثًا، ولكن هذا مُمكن أن يختلف اعتمادًا على العمر والجنس والعرق وكذلك جودة الفحص المُستخدَم. يُمكن أيضًا استخدام الأضداد الذاتيّة للتنبؤ بالمرض مع خطر الإصابة بمرض السكّري من النوع الأوّل لمدّة 5 سنوات بحوالي 20–25% في الأشخاص الذين لديهم ضدّ ذاتيّ إيجابي واحد، و50–60% في أولئك الذين لديهم ضدّان ذاتيّان إيجابيان، و70% في أولئك الذين لديهم ثلاث أضداد ذاتيّة. يرتبط مرض السكّري من النوع الأوّل باضطرابات المناعة الذاتيّة الأخرى (الفصل 4)، بما في ذلك أمراض الغدّة الدرقيّة (الفصل 18) والداء البطني (الزُّلاقي) (الفصل 21) وداء أديسون (الفصل 18) وفقر الدم الخبيث (الفصل 23) والبهاق (الفصل 29).

العلاقة بين مرض السكّري من النوع الأوّل والداء الزلاقي قويّة بشكلٍ خاص؛ تُشير التقديرات إلى أنّ 1 من كُلّ 20 شخصًا مُصابًا بالداء السكّري من النوع الأوّل (خاصّة عند تشخيصهم بمرحلة الطفولة) سيحصلون على خزعة تثبت الداء الزلاقي وتدعو العديد من البلدان إلى الفحص الروتيني لهذه الحالة.

الاستعداد الوراثيّ *Genetic predisposition*

على الرّغم من عدم ظهور طِراز بسيط للوراثة، إلّا أنّ النمط الأوّل من السكري يتأثّر بشدّة بالعوامل الوراثيّة. العلاقة مُعقّدة ومُتعدّدة العوامل كما هو مُبيّن.


المحفّزات البيئيّة
جزيرة طبيعية
التهاب الجزر البنكرياسيّة
تدمير الخلايا بيتا
كتلة خلية بيتا
القابليّة الوراثيّة للخلل المناعي
ارتشاح الخلايا الالتهابية للجزيرة تدمير خلايا بيتا المتواسط بالأجسام المضادة الأضداد الذاتيّة الموجودة في الدم
فقدان إفراز الأنسولين في المرحلة الأولى ضعف تحمّل الغلوكوز
السكّري الصّريح (overt diabetes)

الشكل 20، 6: **إمراضيّة السكّري من النوع الأوّل.** التسلسل المُقترح للأحداث في تطوّر مرض السكّري من النوع الأوّل. يَرِد وصف المُحفّزات البيئيّة في النص.

20، 6 خطر الإصابة بالسكّري من النوع الأوّل بين أقارب الدرجة الأولى لمرضى السكّري من النوع الأوّل

قريب مع لمرض الداء السكّري من النوع الأول	الخطر الإجمالي %
توأم مُتماثل	30–50
توأم غير مُتماثل	6–10
شقيق مع HLA متماثل	16
شقيق بدون HLA متماثل	5
أب	10
أم	1–4
كِلا الوالدين	حتى 30

يبلغ مُعدّل توافق توأما الزيجوت الواحدة المرضيّ 30–50%، بينما تبلغ نسبة توافق توأما البَيضتين 6–10%. في الولايات المُتحدة، يبلغ خطر الإصابة بمرض السكّري من النوع الأوّل 1:20 بالنسبة لأولئك الذين لديهم قريب من الدرجة الأولى، مُقارنةً بنسبة خطر 1:300 بالنسبة لعموم السكّان. أطفال الأُمّهات المُصابات بالسكّري من النوع الأوّل مُعرّضون لخطر الإصابة به بنسبة 1–4%. ولكن أطفال الآباء المُصابين بداء السكّري من النوع الأوّل مُعرّضون لخطر الإصابة به بنسبة 10%. على الرّغم من هذا التأثير الجيني، فإنّ 80–85% من الحالات الجديدة تظهر لدى أفراد ليس لديهم تاريخ عائلي معروف للإصابة بالمرض. وراثة مرض السكّري من النوع الأوّل مُتعدّدة الجينات (**الإطار 20، 6**)، حيث يظهر ارتباط أكثر من 20 منطقة مُختلفة من الجينوم البشريّ بمخاطر الإصابة بالسكّري من النوع الأوّل. تركّز معظم الاهتمام على منطقة مُستضد كريات الدم البيضاء البشريّة (HLA) داخل مُعقّد التوافق النسيجي الرئيسيّ على الذراع القصير للصبغي 6. ترتبط الأنماط الفرديّة لـ HLA DR3 و/أو DR4 بزيادة الاستِعداد للإصابة بالسكّري من النوع الأوّل في القوقازيين وهي في "اختلال التوازُن الارتباطيّ linkage disequilibrium"، أيّ أنّها تميل إلى أن تنتقل معًا، مع الأليلات المُجاورة لجينات HLA-DQA1 وDQB1. قد يكون الأخير هو مَن يُمثّل المُحدّدات الرئيسيّة للحساسيّة الجينيّة، لأنّ جينات الفئة الثانية من HLA ترمز للبروتينات الموجودة على سطح الخلايا التي تُقدّم مُستضدّات غريبة وذاتيّة للخلايا اللمفاوية التائيّة. أشارت دراسات الترابط الجينومي الكامل والجين المرشح أيضًا إلى تورّط جينات أخرى في مرض السكّري من النوع الأوّل، على سبيل المثال CD25 وPTPN22 وSH2B3 وIL2RA وIL-10. ومن المُثير للاهتمام أنّ غالبيّة هذه المواضِع المُعرّضة لخطر المرض تُشارك في الاستجابة المناعيّة، مثل التعرّف على مُستضدات جزيرة البنكرياس وتطوّر الخلايا التائيّة وتنظيم المناعة. تتداخل الجينات المُرتبطة بمرض السكّري من النوع الأوّل مع تلك الخاصّة باضطرابات المناعة الذاتيّة الأُخرى،

مثل الداء الزلاقي وأمراض الغدة الدرقيّة بما يتوافق مع تجميع هذه الحالات في الأفراد أو العائلات.

الاستعداد البيئيّ *Environmental predisposition*

تُشير الاختلافات الجُغرافية والموسميّة الواسعة في وقوع المرض والاكتساب السريع لمُعدّلات الإصابة بالأمراض المحليّة لدى المُهاجرين من البلدان ذات مُعدّلات الإصابة المُنخفضة إلى مُعدّلات الإصابة المُرتفعة إلى أنّ العوامل البيئيّة لها دور مُهمّ إحداث المرض. على الرّغم من كثرة الفرضيّات، إلا أنّ طبيعة هذه العوامل البيئيّة غير معروفة. قد تُحفّز الداء السكّري من النوع الأوّل من خلال السميّة المُباشرة لخلايا بيتا أو عن طريق تحفيز تفاعل مناعي ذاتي موجّه ضد خلايا بيتا. ينقسم المرشحون المحتملون إلى ثلاث تصنيفات رئيسيّة: الفيروسات والعقاقير أو المواد الكيميائيّة النوعيّة والمكوّنات الغذائيّة. تتضمّن الفيروسات المتورّطة في المسبّبات المرضيّة لمرض السكّري من النوع الأوّل: النكاف mumps وفيروس كوكساكي B4 والفيروسات القهقريّة retroviruses والحصبة الألمانيّة rubella (في الرّحم) والفيروس المُضخّم للخلايا cytomegalovirus وفيروس إبشتاين بار Epstein-Barr. تمّ اقتراح العديد من أشكالِ النتروزامين الغذائي (الموجود في اللحوم المدخّنة والمُملّحة) والقهوة كسموم يُحتمَل أن تكون مُحدثة للسكّري. كما أن ألبومين المصل البقريّ (BSA)، أحد المكوّنات الرئيسيّة لحليب البقر، متورّط لأنّ الأطفال الذين يتناولون حليب البقر مُبكّرًا في سنّ الرّضاعة هم أكثر عرضة للإصابة بمرض السكّري من النوع الأوّل من أولئك الذين يرضعون رضاعة طبيعيّة.

BSA قد يعبر أمعاء الأطفال حديثيّ الولادة ويرفع الأضداد التي تكون مُتصالبة التفاعل مع بروتين الصدمة الحراريّة المعبّر عنه بواسطة خلايا بيتا. كما تمّ اقتراح أنّ تقليل التعرُّض للكائنات الدقيقة في مرحلة الطفولة المُبكّرة يحدّ من نضج الجهاز المناعيّ ويزيد من قابليّة التعرّض لأمراض المناعة الذاتيّة (فرضيّة النظافة "hygiene hypothesis") بالإضافة إلى ذلك، أدّت مُعدّلات الإصابة المُرتفعة في شمال أوروبا إلى اقتراح أنّ المستويات المُنخفضة من فيتامين (د) قد تكون مُهمّة، ولكن حتّى الآن لم يتمّ تحديد علاقة واضحة بين السبب والنتيجة.

الاضطرابات الاستقلابيّة في الداء السكّري من النوع الأوّل *Metabolic disturbances in type 1 diabetes*

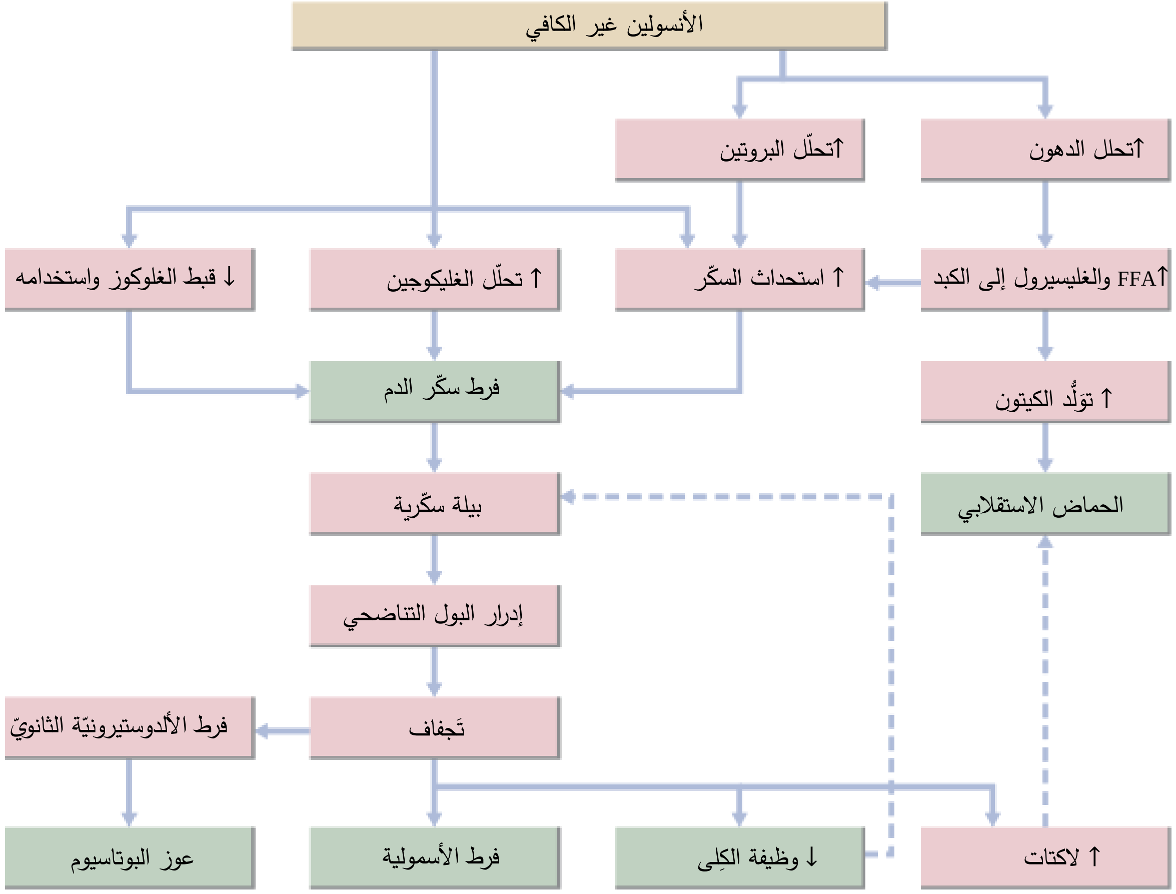
يتظاهر الداء عند مرضى السكّري من النوع الأوّل عندما يتجاوز التخريب التدريجي لخلايا بيتّا العتبة التي لا يُمكن عندها الحفاظ على إفراز الأنسولين الكافي ومستويات سكّر الدم الطبيعيّة. فوق مستوى مُعيّن، قد تكون مستويات الغلوكوز المُرتفعة سامّة لخلايا بيتّا المُتبقيّة، لذلك يحدث عوز شديد في الأنسولين بسرعة ممّا يتسبّب في عقابيل استقلابية موضّحة في الشكّل 20، 7. فرط سكّر الدم يؤدّي إلى بيلة سكّرية وتجفاف ممّا يُسبّب التعب وتعدّد البيلات (polyuria) وكثرة التبوّل أثناء الليل (nocturia) والعطش والسهاف وقابليّة الإصابة بالتهابات المسالك البوليّة والتناسليّة وبعد ذلك تسرّع القلب (tachycardia) وانخفاض ضغط الدم. يؤدّي تحلّل الدهون وتحلّل البروتين غير المُقيّد (مُفرَط) إلى فقدان الوزن.

يحدث الحماض الكيتوني عندما يتجاوز إنتاج الكيتونات القدرة على الاستقلاب. تدفعُ أيونات الهيدروجين H+ المرتفعة في الدم البوتاسيوم K+ للخروج من الحيّز داخل الخلويّ. بينما يُشجّع فرط الألدوستيرونيّة الثانويّ على فقد البوتاسيوم K+ في البول. ولِذا يتظاهر هؤلاء المرضى عادةً خلال فترة قصيرة (نموذجيًّا بضعة أسابيع) بأعراض ارتفاعِ السكّر في الدم (العطش وتعدّد البيلات وكثرة التبوّل أثناء الليل والتعب)، الالتهابات وفقدان الوزن وربّما يتطوّر لديهم حماض كيتوني.

داء السكّري من النوع الأوّل عند البالغين *Type 1 diabetes in adults*

بينما يُعتقَد تقليديًّا أنّ داء السكّري من النوع الأوّل يُصيب الأطفال والشباب (غالبًا يظهر بين 5–7 سنوات من العمر وعند البلوغ أو بالقُرب منه)، يُمكن أن يظهر في أيّ عمر مع ما يصل إلى نصف الحالات التي يُعتقد أنّها تتطوّر في البالغين. من المُمكن أيضًا للمرضى الذين يُعانون من بدء مُخاتل أكثر للداء السكّري أن يكون لديهم مُسبّبات تتعلّق بالمناعة الذاتيّة؛ يوصَف هؤلاء الأشخاص أحيانًا بأنّهم يُعانون

من الداء السكّري من النوع الأوّل البطيء أو داء السكّري المناعيّ الذاتيّ الكامِن في مرحلة البلوغ (LADA). يُعرَّف LADA على أنّه وجود الأجسام المُضادة الذاتيّة للجزيرة في عيارٍ عالٍ (عادةً الأجسام المُضادة لـ GAD)، دونَ ترقٍّ سريع يحتاج العلاج بالأنسولين (والذي يُشير عادةً إلى داء السكّري من النوع الأوّل). يُمكن للمرضى المُصابين بـ LADAأن يتظاهروا ويُدبّروا بشكلٍ مُشابه لمرضى السكّري من النوع الثاني، لكنّهم يترقّون بسرعة أكبر إلى طلب العلاج بالأنسولين لضبط الغلوكوز. مع ذلك لا تعترف جميع لِجان الخبرة بـ LADA كفئة تشخيصيّة، وتعتبر LADA مُجرّد مجموعة فرعيّة من مرض السكّري من النوع الأوّل المناعيّ الذاتيّ الذي يتطوّر في مرحلة البلوغ.


الأنسولين غير الكافي
↑تحلل الدهون
↑تحلّل البروتين
↑FFA والغليسيرول إلى الكبد
↑ استحداث السكّر
↑ تحلّل الغليكوجين
↓ قبط الغلوكوز واستخدامه
↑ تولُّد الكيتون
فرط سكّر الدم
الحماض الاستقلابي
بيلة سكّرية
إدرار البول التناضحي
تجفاف
فرط الألدوستيرونيّة الثانويّ
↑ لاكتات
↓ وظيفة الكِلى
فرط الأسمولية
عوز البوتاسيوم

الشكل 20، 7 **المُضاعفات الاستقلابيّة الحادّة لعوز الأنسولين** (*FFA=free fatty acid* حمض دسم حر)

داء السكّري من النوع الثاني Type 2 diabetes

الإمراضيّة *Pathology*

يُعدّ مرض السكّري من النوع الثاني تشخيصًا بالاستبعاد، أيّ يتمّ وضعه عند استبعاد مرض السكّري من النوع الأوّل والأنواع الأُخرى من السكّري (انظر **الإطار 20، 9**)؛ وهو مُتغاير للغاية. تمّ توضيح المسار الطبيعي لمرض السكّري من النوع الثاني في **الشكل 20، 8**. في البداية، تؤدّي مُقاومة الأنسولين إلى زيادة إفراز الأنسولين من اجل الحفاظ على مستويات السكّر الطبيعيّة في الدم. مع ذلك، في الأفراد المُعرّضين للإصابة لا تستطيع خلايا بيتا البنكرياسيّة الحفاظ على الطلب المُتزايد للأنسولين ويتطوّر عوز الأنسولين التدريجيّ ببطء. بعض المرضى يتطوّر لديهم السكّري في سنّ مُبكّرة، ويكون عادةً موجّهًا بمقاومة الأنسولين بسبب البدانة والعِرق؛ البعض الآخر وخاصّةً المرضى الأكبر سنًّا يتطوّر لديهم مرض السكّري على الرغم من كونهم غير بدينين وقد يكون لديهم فشل أكثر وضوحًا في خلايا بيتًا. السّمة الرئيسيّة هي عوز الأنسولين "النسبي" بحيث لا يوجد إنتاج كاف من الأنسولين

للتغلّب على مقاومة عمل الأنسولين. يتعاكس هذا مع مرض السكّري من النوع الأوّل، حيث يحدث فقد سريع في إنتاج الأنسولين مما يؤدّي إلى الحماض الكيتوني والوفاة إذا لم يتمّ إعاضة الأنسولين.

مُقاومة الأنسولين والمُتلازمة الاستقلابيّة

ينتمي مرض السكّري من النوع الثاني وسوابقه فيما قبل السكّري إلى مجموعة من الحالات التي يُعتقد أنّ سببها مُقاومة عمل الأنسولين. وبالتالي فالأشخاص المُصابون بداء السكّري من النوع الثاني غالبًا يعانون من الاضطرابات المُصاحبة، بما في ذلك ارتفاع ضغط الدم واضطراب شحميّات الدم (يتميّز بمستويات مُرتفعة من كولسترول البروتين الدّهني مُنخفض الكثافة (LDL) والشحوم الثلاثيّة، وانخفاض البروتين الدهني عالي الكثافة (HDL)) ومرض الكبد الدّهني غير الكحولي (الفصل 22) ومُتلازمة المبيض مُتعدّد الكيسات عند النساء. يُطلق على هذه المجموعة اسم "مُتلازمة مُقاومة الأنسولين" أو "المُتلازمة الاستقلابيّة" وهي أكثر شيوعًا عند الأشخاص الذين يُعانون من البدانة.

السّبب الرئيسيّ لمُقاومة الأنسولين لايزال غير واضح؛ من المُحتمل وجود عيوب مُتعدّدة في إشارات الأنسولين ممّا يؤثّر على العديد من الأنسجة. إحدى النظريّات تتمحوّر حول الخليّة الشحميّة؛ وهي مؤثّرة بشكلٍ خاص حيث أنّ البدانة سبب رئيسيّ لزيادة مُقاومة الأنسولين. الأنسجة الدّهنيّة داخل البطن "المركزيّة" نَشِطة أيضيًّا وتُطلق كميّات كبيرة من FFAS، والتي قد تُحفّز مُقاومة الأنسولين لأنّها تتنافس مع الغلوكوز كوقود للأكسدة في الأنسجة المحيطة مثل العضلات.

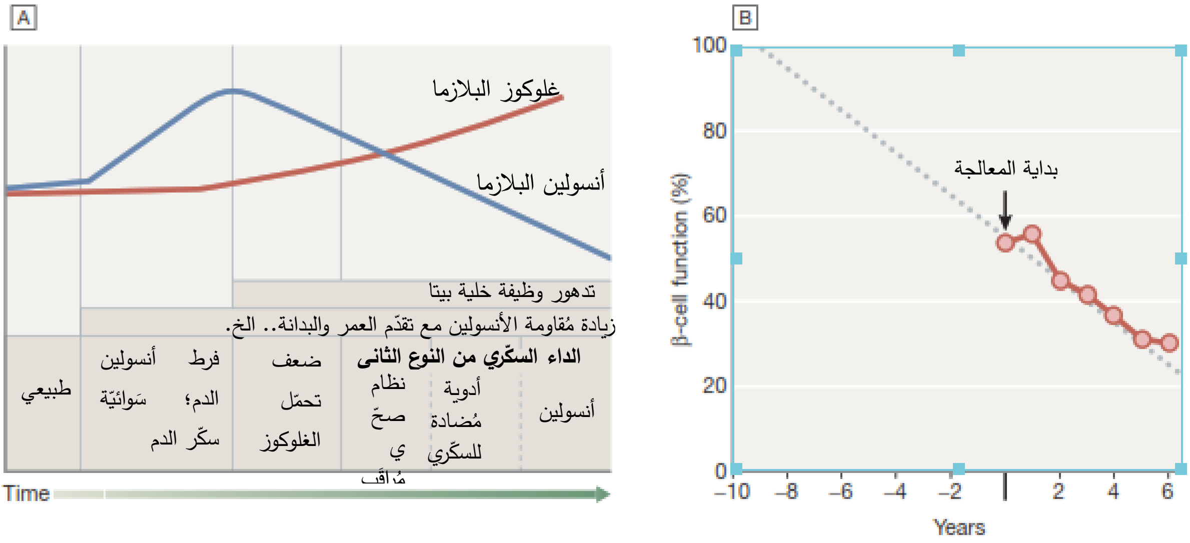
بالإضافة إلى ذلك، تُطلق الأنسجة الدهنيّة عددًا من الهرمونات (بما في ذلك مجموعة متنوعة من الببتيدات، تُسمّى "الأديبوكينات" لأنّها تُشبه هيكليًّا "السيتوكينات" المناعيّة) التي تعمل على مُستقبلات مُعيّنة للتأثير على حساسيّة الأنسولين في الأنسجة الأُخرى. نظرًا لأنّ التصريف الوريديّ للأنسجة الدهنيّة الحشويّة يقع في الوريد البابيّ، فقد يكون للبدانة المركزيّة تأثير قوي بشكلٍ خاصّ على حساسيّة الأنسولين في الكبد وبالتالي تؤثّر سلبًا على استحداث السكّر واستقلاب الدهون في الكبد. النشاط البدنيّ هو مُحدّد آخر مُهم لحساسيّة الأنسولين. يرتبط الخمول بالتنظيم المُنخفض للكينازات الحسّاسة للأنسولين وقد يُعزّز تراكم FFAS داخل العضلات الهيكليّة. لذلك فإنّ الأشخاص الذين لا يُمارسون الحركة (حياتهم خالية من النشاط Sedentary) يكونون أكثر مُقاومة للأنسولين من الأشخاص النشيطين الذين يُعانون من نفس الدرجة من البدانة. علاوةً على ذلك، يسمح النشاط البدني بقبط الغلوكوز غير المُعتمد على الأنسولين في العضلات مما يُقلّل "الطّلَب" على خلايا بيتّا البنكرياسيّة لإنتاج الأنسولين. ترسُّب الدهون في الكبد هو ترافق شائع مع البدانة المركزيّة ويتفاقم بسبب مُقاومة الأنسولين و/أو عوزه. العديد من مرضى السكّري من النوع الثاني لديهم دليل على وجود ارتشاح دهني للكبد (مرض الكبد الدّهني غير الكحولي NAFLD). هذه الحالة قد تتحسّن مع العلاج الفعّال لمرض السكّري ولكن على الرغم من ذلك، بعض المرضى يتطوّر لديهم التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (NASH، الفصل 22) والتليف الكبديّ (Cirrhosis).

20، 7 خطر تطوّر الإصابة لمرض السكّري من النوع الثاني لدى أشقّاء الأفراد المُصابين بالسكّري من النوع الثاني

العمر عند ظهور داء السكّري من النوع الثاني المريض المستَلِف (proband) (بالسنوات)	العمر المصحّح لخطر الإصابة بالسكّري من النوع الثاني لدى الأشقّاء (%)
44-25	53
54-45	37
64-55	38
80-65	31

فشل خلايا بيتا البنكرياسيّة

في المراحل المُبكّرة من مرض السكّري من النوع 2، يكون الانخفاض في الكتلة الكُليّة لأنسجة جزيرة البنكرياس بسيطًا. في وقت التشخيص، يكون قد تمّ فقدان 50% من وظيفة خلايا



الشكل 20، 8 المسار الطبيعي للداء السكّري من النوع الثاني

في المرحلة المُبكّرة من الاضطراب، تكون الاستجابة لمُقاومة الأنسولين المترقية هي زيادة في إفراز الأنسولين بواسطة خلايا بيتا البنكرياسية ممّا يُسبّب فرط الأنسولين في الدم. في النهاية، تُصبح خلايا بيتا غير قادرة على التعويض بشكلٍ كاف ويرتفع غلوكوز الدم ممّا يؤدّي إلى فرط السكّر في الدم. مع المزيد من فشل الخلايا بيتا تتدهور السيطرة على نسبة السكّر في الدم وتزداد مُتطلّبات العلاج.

الفشل المترقي لخلايا بيتا البنكرياسية في مرضى السكّري من النوع الثاني في دراسة إستباقيّة للداء السكّري في المملكة المتحدة (*UKPDS*). تمّ تقدير وظيفة خلايا بيتا باستخدام تقييم نموذج الاستتباب (*HOMA*) وكانت بالفعل أقلّ من50% وقت التشخيص. بعد ذلك، ترافقت الزيادات المتفاقمة طويلة الأمد في غلوكوز البلازما الصياميّ مع خلل وظيفيّ مترقٍ في خلايا بيتا. إذا تمّ استقراء مُنحدر هذا الترقيّ فيبدو أنّ الخلل الوظيفيّ في البنكرياس قد يكون تطوَّر لسنوات عديدة قبل تشخيص مرض السكّري.

B، Adapted from Holman RR. Diabetes Res Clin Pract 1998; 40 (Suppl.): S21–S25

بيتا وهذا الانخفاض يستمرّ تدريجيًّا (**الشكل 20، 8 ب**).

تُعَدّ بعض التغيرات المرضيّة نموذجيّة لمرض السكّري من النوع الثاني وأكثرها اتّساقًا هو ترسّب النشواني (Amyloid) في الجزر. بالإضافة إلى ذلك، يؤدّي ارتفاع غلوكوز البلازما والـ FFAsإلى تأثيرات سامّة على خلايا بيتا البنكرياسيّة تعيق إفراز الأنسولين. ومع ذلك، بينما تقلّ أعداد خلايا بيتا فإنّ كتلة خلايا بيتا لا تتغيّر ويزداد إفراز الغلوكاغون مما قد يُساهم في ارتفاع سكّر الدم.

الاستعداد الوراثي (الجيني)

تُعد العوامل الوراثيّة مُهمّة في النوع الثاني من السكّري، كما يتّضح من خلال الاختلافات الملحوظة في الاستعداد للإصابة في مجموعات عرقيّة مُختلفة ومن خلال الدراسات التي أُجريَت على التوائم أُحاديّة الزيجوت حيث تقترب مُعدّلات التوافق لمرض السكّري من النوع 2 من نسبة 100%. ومع ذلك، فإنّ العديد من الجينات متورّطة كما أنّ فرصة تطوّر الإصابة بمرض السكّري تتأثّر بشدّة بالعوامل البيئيّة (**الإطار 20، 7**).

حدّدت دراسات الترابط الجينومي الكامل أكثر من 70 جينًا أو موضعًا جينيًّا يرتبط بالإصابة بالداء السكّري من النوع 2، ولكلّ منها تأثير ضئيل.

مُعظم الجينات المعروفة بأنّها تُساهم في خطر الإصابة بداء السكّري من النوع 2 تشترك في وظيفة خليّة بيتا أو في تنظيم دورة الخلية وتعويضها، مما يُشير إلى أنّ التنظيم المُتغيّر لكتلة خلايا بيتا هو عامل رئيسيّ.

أكبر تأثير وراثي للسكّان موصوف حتى الآن، لوحِظَ مع اختلاف في TCF7L2؛ حيث يُعاني 10% من السكّان الذين لديهم نسختان من مُتغيّر الاختِطار (احتمال الخطَر) لهذا الجين من زيادة مُضاعفة تقريبًا في خطر الإصابة بمرض السكّري من النوع الثاني.

بشكلٍ عامّ، تُفسّر المُتغيّرات الأُخرى اختِطار أقلّ بكثير من ذلك، ويُفسّر العديد منها أقلّ من 10% زيادة في الاختِطار

فقط؛ نظرًا لأنّ حوالي 10% فقط من التباين الجيني في مرض السكّري من النوع 2 يتمّ تفسيره من خلال هذه المُتغيّرات الجينيّة الشائعة، فقد أدّى ذلك إلى تشكيك البعض في أهميّة العثور على جينات مرض السكّري.

ومع ذلك، تجدر الإشارة إلى أنّ توزُّع مُتغيّرات الاختطار داخل السكّان سيختلف، حيث ورث بعض المرضى عبئًا وراثيًا مُرتفعًا (على سبيل المثال، أكثر من 40 مُتغيّر اختِطار) والبعض الآخر ورث عدد قليل جدًّا. عند مُقارنة الدراسات الموجودة عند أولئك الأعلى من 20% في مجموعة الاختِطار مع الأقلّ من 20%، فإنّ الأعلى اختطِارًا هم عرضة للإصابة بمرض السكّري بنسبة أكثر من 2، 5 مرّة. وقد أبرزت الرؤى الحديثة حول الجينات الوراثيّة لمرض السكّري من النوع 2 كيف أنّ بعض المُتغيّرات الجينيّة قد تكون نادرة وبالتالي تؤثّر على نسبة قليلة فقط من السكّان، ولكن لها تأثيرات سريريّة كبيرة. على سبيل المثال، في سكّان جرينلاند يحمل 3% من الأشخاص مُتغيّرًا مُتماثل الألائل في جين إشارات الأنسولين، TBC1D4 ممّا يؤدّي إلى مُقاومة الأنسولين العضلي؛ هؤلاء الأفراد أكثر عرضة بنسبة 10 مرات للإصابة بمرض السكّري من النوع الثاني.

عوامل الخطر البيئيّة وغيرها *Environmental and other risk factors*

النظام الغذائي والسِّمنة *Diet and obesity*

تُظهر الدراسات الوبائيّة أنّ مرض السكّري من النوع 2 مصحوب بالإفراط في تناول الطعام، خاصّة عندما يقترن بالسِّمنة وقلّة النشاط. الأشخاص في مُنتصف العمر المُصابون بالسكّري يأكلون أكثر بشكلٍ ملحوظ ويكونون أكثر بدانة وأقلّ نشاطًا من إخوتهم غير المُصابين بالسّكّري. يزداد خطر الإصابة بمرض السكّري من النوع 2 بمقدار 10 أضعاف لدى الأشخاص الذين يزيد مؤشّر كتلة الجسم (BMI)عندهم عن 30 كغ/م^2. ومع ذلك، على الرغم من أنّ الغالبية العُظمى من الأفراد المُصابين بداء السكّري من النوع 2 يُعانون من السِّمنة المُفرطة، إلّا أنّ أقليّة فقط من الأفراد الذين يُعانون من السِّمنة المُفرطة يُصابون بالسكّري، حيث يستطيع مُعظم الأشخاص الذين يُعانون من السِّمنة زيادة إفراز الأنسولين للتعويض عن الطلب المُتزايد الناتج عن السِّمنة ومُقاومة الأنسولين. أولئك الذين يُصابون بالسكّري قد يكون لديهم خلل وراثي في وظيفة خلايا بيتا أو انخفاض كتلة خلايا بيتا أو قابليّة خلايا بيتا للتأثر بهجوم المواد السامّة مثل FFAs أو السيتوكينات الالتهابيّة.

العمر *Age*

يُعدّ الداء السكّري من النوع 2 أكثر شيوعًا بين الأفراد في مُنتصف العمر ولدى كبار السنّ (**الإطار 20، 8**). ففي المملكة المُتحدة، يؤثّر على 10% من السكّان فوق سنّ الـ 65 وأكثر من 70% من جميع الحالات تحدث بعد سن الـ 50.

20، 8 تشخيص مرض السكّري في الشيخوخة

- **مُعدّل الانتشار** Prevalence: يزداد مع تقدّم العمر ويؤثّر على ~10% من الأشخاص فوق سنّ الـ 65. نصف هؤلاء غير مُشخّصين. يُساهم كل من خلل وظيفة خلايا بيتا ومُقاومة الأنسولين المُبالغ بها مع التقدّم بالسنّ.
- **البيلة السكّرية** Glycosuria: ترتفع عتبة الغلوكوز الكلويّة مع التقدّم بالعمر لذلك قد لا تتطوّر البيلة السكّرية حتّى يرتفع تركيز الغلوكوز في الدم بشكلٍ ملحوظ.
- **سرطان البنكرياس**:Pancreatic carcinoma قد يظهر في الشيخوخة مع تطوّر مرض السكّري بالإضافة إلى فقدان الوزن وضعف الشهية.

العِرق *Ethnicity*

الأصل العرقيّ هو عامل خطر رئيسيّ لتطوّر مرض السكّري. على سبيل المثال، في الولايات المتحدة يكون مُعدّل انتشار السكّري في أدنى مستوياته بين سكّان ألاسكا الأصليين عند 5، 5% ومُعتدل بالنسبة للبيض غير اللاتينيين عند 7، 1% ومرتفع بالنسبة للسود غير اللاتينيين عند 13% وأعلى مُعدّل في الأمريكيين الأصليين عند 33%. يعكس هذا التباين المُعتبَر في مُعدّل الانتشار عددًا من العوامل المختلفة بما في ذلك ارتفاع BMI وتدني الطبقة الاجتماعية الاقتصادية في المجموعات المُعرّضة للخطر بشكل عالٍ في الولايات المتحدة

الأمريكيّة؛ الاختلافات في السلوك الصحّي، على سبيل المثال، انخفاض النشاط البدني وزيادة التدخين؛ والاختلافات في المخاطر الجينيّة. توضّح الدراسات التي أُجريت على المجموعات العرقية عالية الخطورة إلى حدّ كبير زيادة مُقاومة الأنسولين وزيادة السمنة المركزية/الحشوية مُقارنةً بالمجموعات الأقلّ خطرًا.

الاضطرابات الاستقلابيّة في داء السكّري من النوع 2
Metabolic disturbances in type 2 diabetes

مرضى السكّري من النوع 2 لديهم بدء بطيء في عوز الأنسولين "النسبي". يتطلّب كميّات صغيرة نسبيّاً من الأنسولين لكَبح تحلّل الشحوم ويتمّ الحفاظ على بعض قبط الغلوكوز في العضلات بحيث يكون تحلّل الشحوم وتحلّل البروتينات غير مُقيّد على عكس مرض السكّري من النوع 1 وكما أنّه قلّما يحدث فقدان الوزن والحماض الكيتوني. في مرض السكري من النوع 2 يميل فرط سكّر الدم إلى التطوّر ببطء على مدى شهور أو سنوات وبسبب هذا البدء المُخاتِل تمّ اكتشاف العديد من حالات مرض السكري من النوع 2 بالصدفة وعدد كبير منها لم يُكتشَف. عند التشخيص يكون المرضى بدون أعراض غالبًا أو لديهم قصّة مرضيّة طويلة (نموذجيًّا عدّة أشهر) من التعب ومع أو بدون الأعراض التناضحيّة (العطش والبوال). ومع ذلك، هُناك بعض الأشخاص المصابين بمرض السكّري من النوع 2 يتظاهر المرض عندهم بشكلٍ حاد مع أعراض تناضحيّة ملحوظة وفقدان وزن. قد يكون ظهور هذه الأعراض مُتأخّر بحيث يكون فشل الخلايا بيتا قد تطوّر بالفعل، ولكنَّ انهيار المُعاوضة هذا يعكس حلقة مُعيبة من التدهور غالبًا. مع تفاقم فرط سكّر الدم، فإنّ المرضى يشتهون غالبًا السكّر وسيستهلكون كميّات كبيرة من المشروبات السكّرية في محاولةٍ لإخماد العطش، كما يرتبط فرط السكّر الدم المتفاقم بزيادة تحلّل الشحوم، وكما أنّ ارتفاع الغلوكوز الجائل في الدم وFFAs سامّ للخلية بيتا مما يؤدي إلى "Glucolipotoxicity سمية سكرية شحمية" وانخفاض وظيفة الخلية بيتا. في هؤلاء المرضى يُمكن أن يحدث فرط كيتون الدم (Ketosis) وحتى الحماض الكيتوني السكّري (DKA) أيضًا؛ وهذا موصوف تقليديًّا في السكّان الأمريكيين من أصل إفريقي، بحيث أنّ ما يَصِل إلى نصف المرضى الذين يتظاهرون بـ DKA يُعانون من السكّري من النوع 2 وليس من النوع 1. يُشار إلى ظهور الحماض الكيتوني السكّري في النوع الثاني من مرض السكّري بـ "السكّري الميّال لتراكم الكيتون "Ketosis-prone" أو "متلازمة فلاتبوش Flatbush" التي سُميّت على اسم حي في نيويورك والذي كان به عدد كبير من سكّان منطقة البحر الكاريبي، حيث كان تظاهر المرض بالـ DKA شائعًا. الأهمّ من ذلك في هؤلاء المرضى، أنّ العلاج بالأنسولين مطلوب في البداية ولكن بحال ضبط الغلوكوز والدهون فإنّ خلايا بيتّا تتعافى ويمكنها نقل الأنسولين عادةً إلى العلاجات الفموية مثل الميتفورمين (Metformin) بعد 3 أشهر من العلاج بالأنسولين.

المرض الداخِل (intercurrent illness)، على سبيل المثال، في حالات الأخماج يزيد من إنتاج هرمونات الشدّة التي تُعاكس عمل الأنسولين، مثل الكورتيزول وهرمون النمو والكاتيكولامينات. يُمكن أن يؤهّب هذا إلى تفاقم حادّ لمقاومة الأنسولين وعوز الأنسولين ويؤدّي إلى ارتفاع أشدّ في فرط سكّر الدم وتجفاف.

أشكال أُخرى من مرض السكّري Other forms of diabetes

الأسباب الأخرى لمرض السكّري سيتمّ عرضها في **الإطار 20، 9**. يُمكن تقسيمها على نطاقٍ واسع إلى اضطرابات وراثيّة بما في ذلك مرض السكّري أحادي الجين (مرض السكّري بسبب طفرة في جين واحد أو حذفه) أو مرض السكّري كجزء من مُتلازمة وراثيّة؛ اضطرابات الغدد الصمّاء بسبب الزيادة في الهرمونات التي تُعاكس تأثيرات الأنسولين (الفصل 18)؛ والمزيد من أمراض البنكرياس المُعممّة.

التهاب البنكرياس

التهاب البنكرياس شائع نسبيًّا، لكنّه سبب غير معروف للداء السكّري غالبًا ويرتبط إلى حدٍّ كبير بالإفراط في تناول الكحول. يُمكن أن يُسبّب الإفراط في تناول الكحول هجمات مُتكرّرة من التهاب البنكرياس الحادّ مع التخريب المترقّي للبنكرياس ولاحقًا داء السكّري. ومع ذلك وبشكلٍ أكثر شيوعًا يُمكن ربط الإفراط المُزمن بتناول الكحول بالتهاب البنكرياس المُزمن والذي يُطلَق

عليه فيما بعد التهاب البنكرياس الكحولي المُزمن alcoholic (chronic) pancreatitis. على الرغم من أنّه يترافق مع ألم بطني مُتكرّر، إلّا أنّه لا عَرَضي في العديد من المرضى، مما يؤدّي إلى فشل في وظيفة الإفراز البنكرياسية بقسميها الداخلي والخارجي. في حين أنّ الداء السكري الناتج عن قصور البنكرياس الثانوي لفرط الكحول يُمكن تدبيره بواسطة العلاج الفمويّ، فإنّ عَوز الأنسولين يتطلّب العلاج بمُعيضات الأنسولين عادةً.

20,9 تصنيف مُسبّبات داء السكّري

داء السكري من النوع 1

*متواسط بالمناعة

*مجهول السبب

داء السكري من النوع 2

أنواع محددة أخرى

*العيوب الوراثية لوظيفة الخلية بيتا (انظر **الإطار 20,10**)

*العيوب الوراثية لعمل الأنسولين (مثل مرض الجن leprechaunism, الحثل الشحمي lipodystrophies)

* مرض البنكرياس (مثل التهاب البنكرياس pancreatitis واستئصال البنكرياس pancreatectomy والأمراض الورمية neoplastic والتليّف الكيسي cystic fibrosis وداء ترسّب الأصبغة الدمويّة haemochromatosis واعتلال البنكرياس الليفي الحصوي fibrocalculous pancreatopathy).

* زيادة الإنتاج الداخلي للمُضادات الهرمونية للأنسولين مثل:

هرمون النمو – ضخامة النهايات acromegaly

القشرانيّات السكّرية – متلازمة كوشينغ

الغلوكاغون – ورم غلوكاغوني glucagonoma

الكاتيكولامينات – ورم القواتم phaeochromocytoma

هرمون الغدة الدرقيّة – الانسمام الدرقي thyrotoxicosis

* المُحدث بالأدوية (مثل الغلوكوكورتيكويدات والمدرات الثيازيدية والفينوتين phenytoin)

* الأشكال غير الشائعة لداء السكّري المتواسط بالمناعة (مثل متلازمة IPEX)

* المرتبطة بالمتلازمات الوراثيّة (مثل متلازمة داون ومتلازمة كلاينفلتر ومتلازمة تورنر و didmoad (متلازمة ولفرام) وترنّح فريدريك والضمور العضلي)

السكّري الحملي Gestational diabetes

DIDMOAD=diabetes inspidus, diabetes mellutis, optic atrophy; ضمور القرص البصري، داء السكّري، داء السكّري الكاذب (البوالة التفهة) nerve deafness; IPEX= immunodysregulation polyendocrinopathy X) اعتلال الغدد الصمّ بخلل التنظيم المناعي المرتبط بالصبغي X, الصمم العصبي)

في بعض المناطق الجغرافية، يوجد شكل من أشكال التهاب البنكرياس الكِلسي المزمن الذي لا ينتج عن الإفراط في تناول الكحول ويُسبّب الداء السكري في مرحلة اليَفع أو بداية البلوغ؛ تسمّى هذه الحالة بداء السكري البنكرياسي الليفي

(FCPD). إنّه مرض يُصيب المناطق المداريّة بشكلٍ مُميّز مع انتشار مُتنوّع عبر هذه المناطق. المُسبّبات المرضية لـ FCPD غير مفهومة بشكلٍ جيّد. بينما يُعتَقَد أنّ هُناك استعدادًا وراثيًّا، مع وصف طفرات في SPINK1, فإنّه يُلاحظ في الأفراد الذين يُعانون من سوء التغذية عادةً ولكنّه ليسَ واضحًا فيما إذا كان هذا سببًا أم نتيجةً للمرض. يتظاهر FCPD بألم بطني حاد مُتكرّر في مرحلة الطفولة عادةً، ويتطوّر داء السكري بعد 10–20 سنة؛ هُناك خطر مُتزايد بمقدار 100 ضعف للإصابة بسرطان البنكرياس في وقتٍ لاحق من الحياة. العلاج بالأنسولين يكون عادةً مطلوبًا عند التشخيص أو بعده بفترة وجيزة.

20,10 داء السكري أُحادي الجين Monogenic diabetes mellitus: سكّري الشباب الناضجين maturity-onset diabetes of the young (MODY)

العيب الوظيفي	النوع الرئيسي*	تحوّر الجين*
استشعار الغلوكوز بخلايا بيتا	MODY2	GCK
يتمّ تغيير النقطة المُحدّدة لإطلاق الأنسولين الأساسي، مما يؤدي إلى ارتفاع مستوى الغلوكوز الصيامي، ولكن يتمّ إطلاق كمية كافية من الأنسولين بعد الوجبات. نتيجةً لذلك، HbA_1 يكون طبيعيًّا عادةً وتكون مُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة نادرة. نادرًا ما يكون العلاج مطلوبًا.		
تنظيم النسخ بخلايا بيتا	MODY3 MODY5 MODY1	HNF1α HNF1β HNF4α
يتطوّر داء السكري خلال فترة المراهقة/بداية البلوغ ويُمكن تدبيره من خلال الحمية والأقراص لسنوات عديدة، ولكن في النهاية، العلاج بالأنسولين مطلوب. يستجيب الشكلان HNF1α و4α بشكلٍ جيّد لعقاقير السلفونيل يوريا. تترافق جميع الأنواع بمُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة. طفرات HNF1β تُسبّب كيسات كلويّة أيضًا وفشل كلويّ.		

* تمّ العثور على طفرات جينية أخرى في حالات نادرة. لمزيد من المعلومات، راجع موقع diabetesgenes.org.

السكري أحادي الجين *Monogenic diabetes*

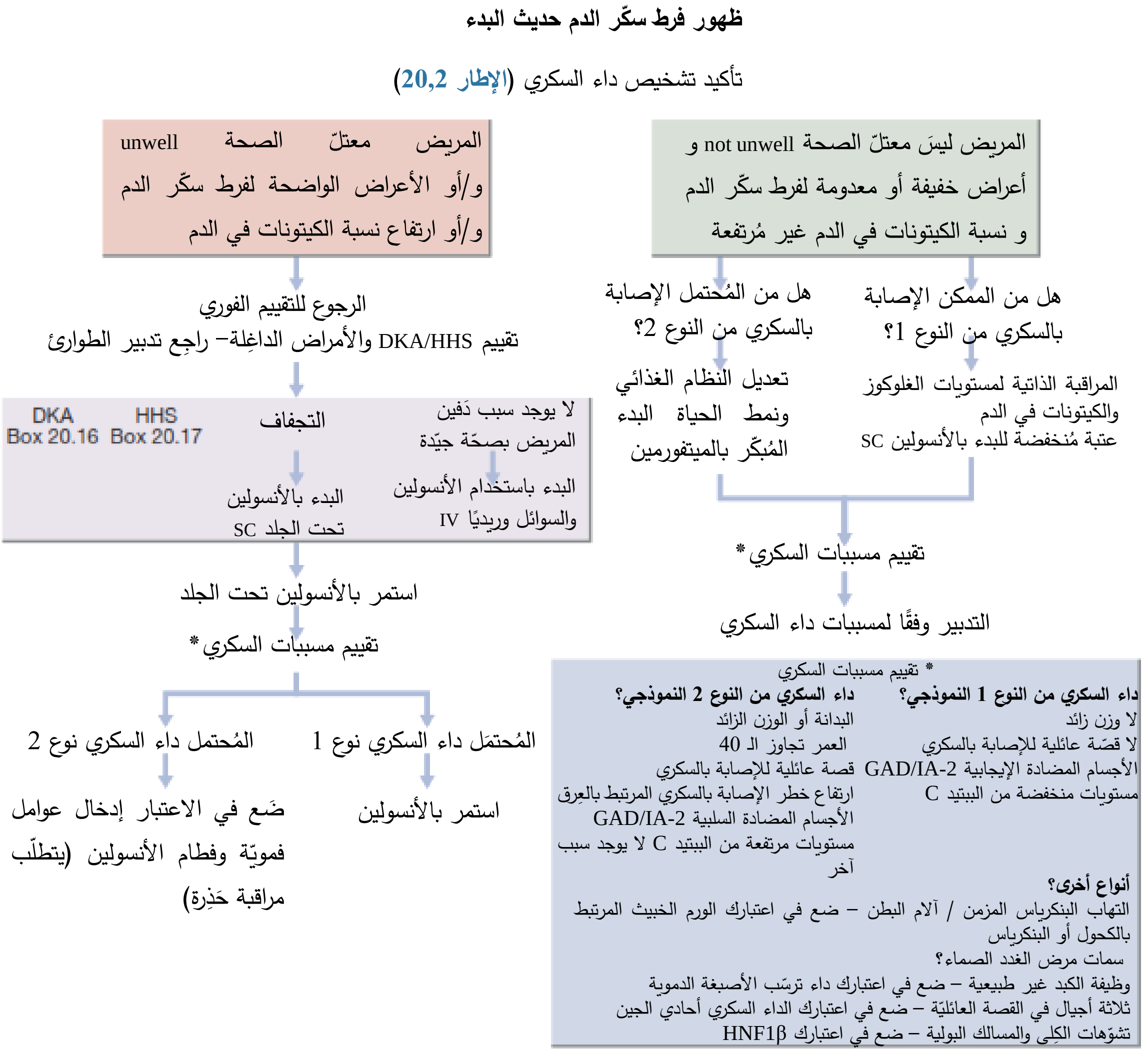
يُمثّل حوالي 4% من داء السكّري لدى أولئك الذين تمّ تشخيصهم تحت سنّ 30 في المملكة المتحدة. في حين أنّ هناك عددًا من الاضطرابات أحادية الجين لعمل الأنسولين، فأنّ أكثر أشكال السكري أحادية الجين شيوعًا تحدث بسبب عيوب في إفراز الأنسولين ويرجع ذلك جزئيًّا إلى أنّ مقاومة الأنسولين وحدها ليست كافية للتسبّب بداء السكري. تُسبّب الاضطرابات أحاديّة الجين للخلية بيتا نوعين فرعيين من داء السكري: سكري الشباب الناضجين (MODY؛ **الإطار 20,10**) وداء السكري الوليدي neonatal diabetes. الجينات الشائعة المشاركة في MODY وداء السكري الوليدي موضّحة في **الشكل 20,2 ت**.

يُعرَّف MODY على أنّه داء السكري غير المُتطلّب للأنسولين والذي يتطوّر تحت سن 25 عامًا في أحد أفراد الأسرة.

MODY وراثي سائد, مما يعني أن داء السكري ينتشر في العائلات, والعديد منها لديه تاريخ عائلي من داء السكري مسجّلًا ثلاثة أجيال أو أكثر. MODY نفسها هي حالة متغايرة المنشأ مع أنواع فرعية متعددة. شكل واحد ناتج عن طفرات في الغلوكوكيناز (انظر **الشكل 20,2ب**)؛ هذا هو مستشعر الغلوكوز في البنكرياس والمرضى الذين يُعانون من طفرات في الغلوكوكيناز لديهم نقطة ضبط متغيرة للغلوكوز. ينتج عن هذا ارتفاع مستوى الغلوكوز الصيامي (عادةً> 5,5 ملمول/ل (99 ملغ /دل)) ولكن الاستجابة طبيعية بعد تناول الطعام. نتيجةً لذلك، المرضى الذين يُعانون من الغلوكوكيناز MODY لديهم ارتفاع مستقر وخفيف في مستوى الغلوكوز مع ارتفاع طفيف في HbA_{1c}: لا يحتاجون إلى علاج ولا يطوّرون مُضاعفات داء السكري. لذلك من المهم تحديد هؤلاء المرضى لتجنّب العلاج غير الضروري لداء السكري ومراقبته. تحدث الأشكال الأخرى من MODY غالبًا بسبب عوامل النسخ المعيبة التي تلعب دورًا رئيسيًّا في تطوّر خلايا بيتا البنكرياسية ووظيفتها (العامل النووي للخلايا الكبدية (HNF) 1α و1β و4α). المرضى الذين يُعانون من عامل النسخ MODY يُصابون بالسكري في مرحلة المراهقة أو بداية البلوغ، ويتطوّر داء السكري بشكلٍ مُترقٍ ويتطلّب علاجًا لداء السكري عن طريق الفم قبل الحاجة إلى الأنسولين في نهاية المطاف. المرضى الذين يُعانون من HNF1α و4α MODY هُم حسّاسون للغاية للسلفونيل يوريا وهذا هو العلاج المُنتخب لهؤلاء الأفراد. HNF1β هو عامل نسخ حاسم ليس فقط في تطوّر البنكرياس ولكن أيضًا في تطوّر الكِلى والسبيل التناسلي في الرحم. المرضى المصابون بطفرات في HNF1β يعانون عادةً من أمراض كلوية غير طبيعية، بما في ذلك الداء الكيسي الكلوي وتشوّه السبيل التناسلي، مثل الرحم الغائب أو ثنائي القرن أو المَبال التحتاني hypospadias والعقم، حوالي 50% من الأفراد المصابين بالطفرة الجينيّة لديهم داء السكري في مرحلة الشباب.

يُعرّف السكري الوليدي على أنّه داء السكري الذي يظهر في فترة حديث الولادة، على الرغم من أنّ هذا يمتدّ عادةً إلى الأشهر الستة الأولى من الحياة. تجلّي المرض يكون بعوز الأنسولين الشديد عادةً مع فرط سكر الدم الملحوظ وDKA. حوالي نصف المرضى الذين يعانون من داء السكري الوليدي لديهم شكل عابر يهجع في عمر سنة تقريبًا، مع عودة الإصابة بداء السكري في مرحلة المراهقة أو بداية البلوغ؛ المرضى الباقون يُعانون من داء السكري الوليدي الدائم. في السنوات الأخيرة، تفكّكت الجينات الوراثية لداء السكري الوليدي مما كان له تأثير إيجابي كبير على الأشخاص الذين يُعانون من هذه الحالة. ما يقرب ثلثي مرضى السكري الوليدي الدائم لديهم طفرة نشطة في الجينات المشفرة للوحدات الفرعية KIR6.2 وSUR1 لقناة K_{ATP} (انظر **الشكل 20,2 ت**). تتسبّب هذه الطفرات في أن تصبح قناة K_{ATP} غير حسّاسة لارتفاع الغلوكوز المتواسط في ATP داخل الخلوي؛ نتيجةً لذلك لا تفرز خلايا بيتا البنكرياسية الأنسولين ويتطلّب المرضى علاجًا بالأنسولين بعد الولادة بفترة وجيزة. ومع ذلك، فقد ثبت أنّ هؤلاء الأفراد يستجيبون للسلفونيل يوريا؛ لقد غيّرت هذه النتيجة طريقة رعايتهم، حيث تمّ تدبير أكثر من 90% باستخدام السلفونيل يوريا الفموي.

تظاهرات داء السكري


ظهور فرط سكّر الدم حديث البدء
تأكيد تشخيص داء السكري (الإطار 20,2)
المريض ليسَ معتلّ الصحة not unwell و أعراض خفيفة أو معدومة لفرط سكّر الدم و نسبة الكيتونات في الدم غير مُرتفعة
المريض معتلّ الصحة unwell و/أو الأعراض الواضحة لفرط سكّر الدم و/أو ارتفاع نسبة الكيتونات في الدم
هل من الممكن الإصابة بالسكري من النوع 1؟
هل من المُحتمل الإصابة بالسكري من النوع 2؟
الرجوع للتقييم الفوري
تقييم DKA/HHS والأمراض الداخِلة– راجِع تدبير الطوارئ
المراقبة الذاتية لمستويات الغلوكوز والكيتونات في الدم
عتبة مُنخفضة للبدء بالأنسولين SC
تعديل النظام الغذائي ونمط الحياة البدء المُبكّر بالميتفورمين
لا يوجد سبب دَفين المريض بصحّة جيّدة
التجفاف
DKA Box 20.16
HHS Box 20.17
البدء باستخدام الأنسولين والسوائل وريديًا IV
البدء بالأنسولين تحت الجلد SC
تقييم مسببات السكري *
التدبير وفقًا لمسببات داء السكري
استمر بالأنسولين تحت الجلد
تقييم مسببات السكري *
المُحتمَل داء السكري نوع 1
المُحتمَل داء السكري نوع 2
استمر بالأنسولين
ضَع في الاعتبار إدخال عوامل فمويّة وفطام الأنسولين (يتطلّب مراقبة حَذِرة)

* تقييم مسببات السكري

داء السكري من النوع 1 النموذجي؟	**داء السكري من النوع 2 النموذجي؟**
لا وزن زائد	البدانة أو الوزن الزائد
لا قصّة عائلية للإصابة بالسكري	العمر تجاوز الـ 40
الأجسام المضادة الإيجابية GAD/IA-2	قصة عائلية للإصابة بالسكري
مستويات منخفضة من الببتيد C	ارتفاع خطر الإصابة بالسكري المرتبط بالعِرق
	الأجسام المضادة السلبية GAD/IA-2
	مستويات مرتفعة من الببتيد C لا يوجد سبب آخر

أنواع أخرى؟

التهاب البنكرياس المزمن / آلام البطن – ضع في اعتبارك الورم الخبيث المرتبط بالكحول أو البنكرياس

سمات مرض الغدد الصماء؟

وظيفة الكبد غير طبيعية – ضع في اعتبارك داء ترسّب الأصبغة الدموية

ثلاثة أجيال في القصة العائليّة – ضع في اعتبارك الداء السكري أحادي الجين

تشوّهات الكِلى والمسالك البولية – ضع في اعتبارك HNF1β

الشكل 20,9 ظهور فرط سكر الدم حديث البدء. (*DKA=diabetic ketoacidosis=* الحماض الكيتوني السكري؛ *GAD = glutamic acid decarboxylasre* نازع كربوكسيل حمض الغلوتاميك؛ *HHS=hyperosmotic hyperglycaemic state* حالة فرط الأسمولية بفرط سكّر الدم؛ *IA-2= Islet antigen2* مستضد الجزيرة 2؛ *IV=intravenous* في الوريد؛ *SC=subcutaneous* تحت الجلد)

فرط سكّر الدم Hyperglycaemia

تشخيص داء السكري بسيط: فهو يعتمد على تأكيد فرط سكر الدم باستخدام اختبار الغلوكوز الصيامي أو العشوائي، أو OGTT أو HbA_{1c} . ومع ذلك، ينتج داء السكري عن مجموعة متنوّعة من العمليات المرضيّة، مما يعني أنّه ضمن هذه الفئة الواسعة يوجد العديد من الأنواع الفرعية المسببة للأمراض. بعد تحديد ارتفاع سكر الدم والتشخيص اللاحق لداء السكري، تتضمّن التدابير الأولية تقييمًا سريريًّا دقيقًا للمريض لاتخاذ قرار فيما إذا كان العلاج الفوري مطلوبًا، مع إجراء استقصاءات مناسبة لتحديد مسببات داء السكري، حيث سيُحدّد ذلك العلاج اللاحق لداء السكري (الشكل 20,9). التشخيص التفريقي الرئيسي الذي يجب أخذه بعين الاعتبار هو داء السكري من النوع 1 أو النوع 2؛ من المهم إجراء تشخيص لداء السكري من النوع 1, حيث يُمكن أن يؤدي الفشل في بدء العلاج بالأنسولين إلى تطوّر الإصابة بـ DKA والموت. إذا كان تشخيص المسببات المرضية في موضع شك، فمن المهم عدم تأخير العلاج بالأنسولين، والذي يُمكن سحبه لاحقًا إذا

لزم الأمر وكان غير ضروريًا. يُسبّب فرط سكر الدم مجموعة متنوّعة من الأعراض (**الإطار 20,11**). تمّت مُقارنة السمات السريرية الكلاسيكيّة لداء السكري من النوع 1 والنوع 2 في **الإطار 20,12**. تظهر أعراض العُطاش وتعّدد البيلات والتبوّل الليلي وفقدان الوزن السريع في داء السكري من النوع 1 ولكنّها تكون غائبة غالبًا في داء السكري من النوع 2, والعديد منهم لا يعانون من أعراض أو لديهم شكاوى غير نوعيّة مثل التعب والتوعُّك. يرتبط داء السكري غير المضبوط بزيادة قابلية التعرّض للأخماج وقد يُصابون المرضى بإنتانات الجلد (الدمامل boils) أو داء المبيضات التناسلي، ويشكون من حكّة فرجيّة أو التهاب الحشفة.

في حين أنّ التمييز بين داء السكري من النوع 1 والنوع2 يكون واضحًا عادةً، إلّا أنّ التداخل يحدث، وخاصّةً في العمر عند بدء ظهور الداء ومدّة الأعراض والقصّة العائليّة. هُناك العديد من المرضى الذين لا يظهر عليهم نوع داء السكري على الفور. على سبيل المثال، قد يُعاني مرضى السكري من النوع 2 من فقدان الوزن بشكلٍ سريع وملحوظ وحتى DKA (10–15% من كل حالات DKA)، ويتمّ تشخيص داء السكري من النوع 2 بشكلٍ مُتزايد عند الأطفال والشباب. يُمكن أن يحدث داء السكري من النوع 2 في أيّ عمر، وليس فقط عند الشباب، وقد يتطوّر بشكلٍ مُخاتلٍ أكثر؛ يؤكّد وجود الأجسام المضادة الذاتية للبنكرياس تشخيص داء السكري من النوع 1 بطيء البدء أو LADA.

يُمكن اكتشاف الأجسام المضادة الذاتية للجزيرة بمعيارٍ عالٍ في العديد من مرضى السكري من النوع 1, لذلك يجب أن تحثّ النتيجة السلبية على النظر في مسببات مرضية أخرى. يجب عدم نسيان الأسباب الأخرى لداء السكري (انظر **الإطار 20,9**)، مثل MODY, خاصّةً في مرحلة الطفولة أو سن الشباب. وجود تاريخ مرضي من الإصابة بالتهاب البنكرياس، خاصّةً في المرضى لذين لديهم تاريخ من الإفراط في تناول الكحول، يجعل عوز الأنسولين أكثر احتمالًا.

في بعض الأحيان لا يتمّ وضع التصنيف النهائي لداء السكري إلا في وقتٍ لاحق، بمُجرّد أن يتضحّ التاريخ المرضي الطبيعي أو الاستجابة للعلاجات المختلفة.

تعتمد العلامات الجسدية لدى مرضى السكري من النوع 2 عند التشخيص على طَرْز تجلّي المرض. في الغرب، أكثر من 80% يُعانون من زيادة الوزن والسمنة غالبًا ما تكون مركزية (جذعية أو بطنية). البدانة أقلّ وضوحًا لدى الآسيوين. ارتفاع ضغط الدم يوجد لدى 50% على الأقلّ من مرضى السكري من النوع 2. على الرغم من أنّ اضطراب شحميّات الدم شائع أيضًا، إلّا أنّ الآفات الجلدية مثل اللويحة الصفراء xanthelasma والورم الأصفر الطَّفحي eruptive xanthomas نادر.

20,11 أعراض فرط السكر في الدم

*العطش، جفاف الفم
*تعدد البيلات
*التبوّل الليلي
*التعب Tiredness,الإرهاق fatigue, النوام lethargy
* تغير في الوزن (فقدان الوزن عادةً)
* عدم وضوح الرؤية
*حكّة فرجيّة، التهاب الحشفة (داء المبيضات التناسلي)
* الغثيان Nausea
* صداع
* فرط الأكل hyperphagia؛ ميل للأطعمة الحلوة
* تقلبات المزاج، هيوجية، صعوبة في التركيز، لامبالاة

20,12 السمات التقليدية لداء السكري من النوع 1 والنوع 2

	النوع 1	**النوع 2**
العمر النموذجي للبدء	<40 سنة	>50 سنة
مدّة الأعراض	أسابيع	أشهر إلى سنوات
وزن الجسم	طبيعي أو ناقص	بدين
البيلة الكيتونية	موجودة	غائبة
الموت السريع بدون العلاج بالأنسولين	موجود	غائب
الأجسام المضادة الذاتية	إيجابية في 80–90%	سلبية
مضاعفات داء السكري عند التشخيص	لا يوجد	25%
قصة عائلية للإصابة بداء السكري	غير شائعة	شائعة
أمراض المناعة الذاتية الأخرى	شائعة	غير شائعة

التظاهر بمُضاعفات داء السكّري

المرضى الذين يُعانون من داء السكري طويل الأمد مُعرّضون لخطر الإصابة بمجموعة متنوّعة من المضاعفات (انظر الإطار 20,35) وما يصل إلى 25% من مرضى السكري من النوع 2 لديهم بيّنة على مضاعفات داء السكري في وقت التشخيص. وبالتالي، قد يتمّ الاشتباه بداء السكري لأول مرة عندما يزور المريض مُصحّح البصر (اختصاصي البصريات) أو اختصاصي الأقدام، أو عندما يكون مُصابًا بارتفاع ضغط الدم أو حدث وعائي مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد أو السكتة الدماغية. لذلك يجب فحص نسبة الغلوكوز في الدم لدى جميع المرضى الذين يُعانون من مثل هذه الأمراض. تمّ وصف الاستقصاء التفصيلي وتدبير مضاعفات داء السكري لاحقاً في هذا الفصل.

حالات طوارئ داء السكري Diabetes emergencies

الحماض الكيتوني السكري

يُعدّ الحماض الكيتوني السكري DKA حالة طبيّة طارئة ويظلّ سببًا خطيرًا للمراضة، خاصّةً لدى مرضى السكري من النوع 1.

مُعدّل الوفيات مُنخفض في المملكة المتحدة (تقريبًا 2%) ولكنّه لايزال مرتفعًا في البلدان النامية وبين المرضى الذين لا يخضعون للعلاج في المستشفى. تحدث الوفيات بسبب DKA بشكلٍ أكثر شيوعًا عند الأطفال والمراهقين بسبب الوذمة الدماغية وفي البالغين بسبب نقص بوتاسيوم الدم ومتلازمة الضائقة التنفسيّة الحادة والحالات المرضية المُصاحبة مثل احتشاء العضلة القلبية الحاد، الانتان أو الالتهاب الرئوي.

يُعتبر DKA من السمات المميزة لداء السكري من النوع 1 (انظر الإطار 20,12) وغالبًا ما يكون هو المشكلة الحالية في المرضى الذين تمّ تشخيصهم حديثًا. ومع ذلك فإنّ عددًا مُتزايدًا من المرضى الذين يُعانون من DKA لديهم داء السكري من النوع 2 دَفين. يبدو أنّ هذا سائِد بشكلٍ خاص بين السكان السود وغير المنحدرين من أصلٍ إسباني. في داء السكري من النوع 2 المؤكّد، قد يتأهّب حدوث DKA بسبب مرض داخِل بسبب الفشل في زيادة جرعة الأنسولين بشكلٍ مناسب للتعويض عن الاستجابة للشدّة. في بعض الأحيان، لا يوجد دليل على حدوث عدوى مهيّئة للمرض ويتطوّر DKA بسبب أخطاء في التدبير الذاتي. في المرضى الصغار الذين يُعانون من نوبات مُتكرّرة من DKA, ما يصل إلى 20% قد يعانون من مشاكل نفسية مُعقّدة بسبب اضطرابات الأكل

الإمراضية

يُعتبر الفهم الواضح للأساس الكيميائي الحيويّ والفيزيولوجيا المرضية لـ DKA ضروريًّا لعلاجه الفعّال (انظر الشكل 20,7). السمات الكيميائية الحيوية الأساسية هي:

* فرط كيتون الدم (≤3 ملمول/ل) أو بيلة كيتونية (أكثر من +2 على شريط اختبار البول المعياريّ)
* فرط سكر الدم (غلوكوز الدم ≤ 11 ملمول/ل (حوالي 200 ملغ / دل))
* الحماض الاستقلابي (بيكربونات الوريدي > 15 ملمول/ل و/أو PH الوريدي<7,3 (H^+ < 50 نانومول/ل))

يُسبّب فرط سكر الدم إدرارًا بوليًّا تناضحيًّا عميقًا مؤديًا إلى تجفاف وفقدانًا للكهارل، خاصّةً الصوديوم والبوتاسيوم.

يتفاقم فقدان البوتاسيوم بسبب فرط الألدوستيرونية الثانوية نتيجةً لانخفاض التروية الكلوية. فرط كيتون الجسم ketosis

ينجم عن عوز الأنسولين، الذي يتفاقم بسبب ارتفاع الكاتيوكولامينات وهرمونات الشدة، مما يؤدي إلى تحلّل الدهون غير المقيّد والتزويد بـ FFAs لتوليد الكيتون الكبدي. عندما يتجاوز هذا القدرة على استقلاب الكيتونات الحمضية، فإنّها تتراكم في الدم. الحماض الاستقلابي الناتج يدفع أيونات الهيدروجين إلى داخل الخلايا، مما يؤدي إلى إزاحة أيونات البوتاسيوم. متوسّط فقد السوائل والشوارد في الحماض الكيتوني السكري متوسط الشدة لدى البالغين موضَّح في الإطار 20,13. حوالي نصف النقص في إجمالي مياه الجسم يكون على حساب الحيّز داخل الخلوي ويحدث مبكرًا نسبيًّا في تطوّر الحماض مع عدد قليل نسبيًّا من السمات السريرية؛ يُمثّل الباقي فقدان السائل خارج الخلوي الذي يَحدُث إلى حدٍّ كبير في المراحل المتأخّرة، عندما يحدث تقلّص ملحوظ في حجم

السائل خارج الخلوي، مع تركُّز الدم وانخفاض حجم الدم وأخيرًا انخفاض في ضغط الدم مع نقص تروية الكِلى وشحّ البول.

كلّ مريض من مرضى DKA لديه نضوب بالبوتاسيوم لكن تركيز البوتاسيوم في البلازما يُعطي دلالة قليلة جدًّا لعجز الجسم الكلّي. قد يرتفع بوتاسيوم الدم مبدئيًّا بسبب الفقد غير المتناسب للماء، وتقويض البروتين والغليكوجين وإزاحة البوتاسيوم من الحيّز داخل الخلويّ بواسطة أيونات H^+. ومع ذلك، بعد فترة وجيزة من بدء العلاج، من المُحتمَل أن يكون هناك انخفاض حادّ في بوتاسيوم البلازما بسبب تخفيف البوتاسيوم خارج الخلية عن طريق إعطاء السوائل الوريديّة، وحركة البوتاسيوم داخل الخلايا التي يُسبّبها الأنسولين والفقدان المستمرّ للبوتاسيوم من الكلِى.

لا يرتبط مِقدار ارتفاع السكر في الدم مع شدّة الحماض الاستقلابي؛ قد يترافق الارتفاع المُعتدل في نسبة الغلوكوز في الدم مع الحماض الكيتوني المُهدّد للحياة. داء السكري من النوع 1 أثناء الحمل هو أحد الحالات التي يُمكن أن يحدث فيها DKA مع مستويات من غلوكوز الدم غير مرتفعة بشكلٍ خاص. على العكس من ذلك، في حالاتٍ أُخرى، يسود ارتفاع السكر في الدم ويكون الحماض ضئيلًا، مع تظاهر المرضى بحالة فرط الأسمولية.

التقييم السريري *Clinical assessment*

تمّ سرد السمات السريريّة للحماض الكيتوني في الإطار **20,14**. في الحالة الخاطِفة، فإنّ السمات اللافتة للنظر هي استنفاد الملح والماء، مع فقدان تورّم الجلد ولسانٌ مُفَرّى وتشقّق الشفاه وعدم انتظام دقّات القلب وانخفاض ضغط الدم وانخفاض ضغط المقلة. التنفس قد يكون عميقًا وتنهديًّا (علامة كوسماول)، ويكون التنفس نتِنًا عادةً، وقد تكون الرائحة الحلوة للأسيتون واضحة. قد يظهر الخمول العقليّ (التبلّد) أو الهذيان أو انخفاض مستوى الوعي، على الرغم من أنّ الغيبوبة غير شائعة. وفعليًا فإن المريض المُصاب بالحماض الكيتوني الخطير المتطلّب علاج عاجل قد يحتاج لأن يدخل إلى غرفة الاستشارة. لهذا السبب، يُفضّل مصطلح ' الحماض الكيتوني السكري' على مصطلح ' غيبوبة السكري', مما يعني أنّه لا توجد ضرورة مُلحّة حتى يحدث فقدان الوعي. في الواقع، من المُحتمّ أن يبدأ العلاج الطاقيّ في أقرب مرحلة مُمكنة. ألم البطن يكون سِمة من سمات DKA أحيانًا، خاصّةً عند الأطفال والقيء شائع. قد يرتفع مستوى الأميلاز في المصل ولكن نادرًا ما يُشير إلى وجود التهاب البنكرياس. في المرضى المُصابين، قد لا تظهر الحُمّى في البداية بسبب توسّع الأوعية الثانوي للحماض.

20,13 متوسّط فقد السوائل والشوارد في الحماض الكيتوني السكري معتدل الشدة عند البالغين

* ماء: 6 لتر	3 لتر خارج الخلايا
* الصوديوم: 500 مليمول	– استبدال بمحلول ملحي
* الكلوريد: 400 مليمول	3 لتر داخل الخلايا
* البوتاسيوم: 350 مليمول	– استبدال بالديكستروز

20,14 المظاهر السريرية للحماض الكيتوني السكري

الأعراض	
* تعدّد بيلات، عطش	* تشنّجات الساق
* فقدان وزن	* رؤية مشوّشة
* الضعف	* ألم بطني
* غثيان، تقيّؤ	
العلامات	
* تجفاف	*تعطُّش للهواء (تنفس كوسماول)
* انخفاض ضغط الدم (الوضعي أو عند الاستلقاء)	* رائحة الأسيتون
* الأطراف الباردة / الزرقة المحيطية	* انخفاض حرارة الجسم
* عدم انتظام دقات القلب	* هذيان، النعاس، غيبوبة (10 %)

الاستقصاءات

الاستقصاءات التالية مُهمّة ولكن لا ينبغي أن تؤخّر المُباشرة بالسوائل الوريدية وإعاضة الأنسولين:

* الدم الوريدي: للبولة والكهارل والغلوكوز والبيكربونات وحالة التوازن الحمضي القاعدي (يُمكن استخدام الدم الوريدي في أجهزة تحليل غازات الدم المحمولة والثابتة، والاختلافات بين PH الوريدي والشرياني والبيكربونات طفيفة).
* تحليل البول أو الدم للكشف عن الكيتونات.
* مخطط كهربية القلب ECG.

* فحص الأخماج: تعداد الدم الكامل، زرع الدم والبول، بروتين سي الارتكاسي، تصوير الصدر بالأشعة السينية.

على الرغم من أنّ كثرة الكريات البيضاء تحدث دائمًا في DKA, إلّا أنّ هذا يُمثّل استجابة للشدة ولا يُشير بالضرورة إلى الإصابة.

تقييم الشدّة *Assessment of severity*

يدلّ وجود واحد أو أكثر من المظاهر المُدرجة في **الإطار 20,15** على DKA شديد.

التدبير

DKA هي حالة طبّيّة طارئة يجب مُعالجتها في المشفى, ويُفضّل أن يكون ذلك في وحدة الاعتماد العالية. إذا كان ذلك مُتاحًا، فيجب أن يشمل فريق اختصاصي بداء السكري. تعتبر المراجعة السريرية والكيميائية الحيوية المنتظمة ضروريّة، خاصّةً خلال الـ 24 ساعة الأولى من العلاج. تمّ سرد الإرشادات العامّة لتدبير DKA في **الإطار 20,16**.

يوصى بالمشاركة الأخصائيّة المُبكّرة للمجموعات عالية الخطورة مثل كبار السن والشباب (18–25 سنة) والنساء الحوامل وأولئك الذين يُعانون من قصور القلب أو الفشل الكلوي أو غيرها من الأمراض الخطيرة المُصاحبة.

20,15 مؤشرات الحماض الكيتوني السكري الشديد

كيتونات الدم > 6 مليمول/لتر
البيكربونات > 5 مليمول/لتر
PH درجة الحموضة الوريدية/الشريانية > 7 (H^+ > 100 نانومول/لتر)
نقص بوتاسيوم الدم عند القبول (> 3,5 مليمول/لتر)
درجة مقياس غلاسكو للغيبوبة > 12 (ص 194) أو درجة مقياس APVU غير طبيعية (ص 188)
إشباع الأكسجين > 92 % في الهواء
ضغط الدم الانقباضي > 90 مليمتر زئبقي
معدّل ضربات القلب > 100 أو > 60 ضربة بالدقيقة
فجوة الأنيون > 16 مليمول/لتر

الأنسولين *Insulin*

يوصى بحقن الأنسولين الوريدي بمُعدّل ثابت 0,1 وحدة/كغ من وزن الجسم /ساعة (**الإطار 20,16**). وبحالات استثنائيّة، إذا كان الإعطاء في الوريد غير مُمكن، يُمكن إعطاء الأنسولين القابل للذوبان عن طريق الحقن العضلي (جرعة تحميل من 10–20 وحدة، تليها 5 وحدات في الساعة)، أو يُمكن إعطاء مُضاهئ الأنسولين سريع التأثير كل ساعة عن طريق الحقن تحت الجلد (في البدء 0,3 وحدة/كغ من وزن الجسم، ثمّ 0,1 وحدة/كغ بالساعة). يجب أن ينخفض تركيز الغلوكوز في الدم بمقدار 3–6 مليمول/ل (حوالي 55–110 ملغ/دل) في الساعة أو تنخفض مستويات الكيتون في الدم بمقدار 0,5 مليمول/ل/ساعة على الأقلّ. يجب تجنّب الانخفاض السريع في نسبة الغلوكوز في الدم، لأنّ هذا قد يؤهّب لحدوث نقص سكّر الدم والمضاعفات الخطيرة للوذمة الدماغية، خاصّةً عند الأطفال. فشل انخفاض مستوى الغلوكوز في الدم في غضون ساعة واحدة من بدء تسريب الأنسولين يجب أن يقود إلى إعادة تقييم جرعة الأنسولين. تتضافر الكيتوزية والتجفاف واحمضاض الدم والأخماج والشدة لتُنتج مقاومة شديدة للأنسولين في بعض الحالات، ولكن مُعظمها سيستجيب لتدبير الأنسولين بجرعات مُنخفضة. عندما ينخفض مستوى الغلوكوز في الدم، يتمّ إدخال 10% من الدكستروز بالتسريب ويستمرّ ضخ الأنسولين لتشجيع قبط الغلوكوز داخل الخلايا واستعادة التمثيل الغذائي الطبيعي. في السنوات الأخيرة، أصبح من الشائع بشكلٍ متزايد الاستمرار في استخدام مضاهئات الأنسولين مديد التأثير التي يتمّ أخذها تحت الجلد أثناء التدبير الأوّلي لـ DKA؛ ويوفّر هذا الأنسولين في خلفية التوقّف عن أخذ الأنسولين الوريدي، لتقليل خطر DKAفي المشفى. لا ينبغي أن تؤسَّس استعادة نظام تدبير الأنسولين المُعتاد، عن طريق الحقن تحت الجلد، حتى يُصبح المريض مُستقرًّا كيميائيًّا وحيويًّا وقادرًا على تناول الطعام والشراب بشكلٍ طبيعي.

إعاضة السوائل *Fluid replacement*

عند البالغين، يوصى عادةً بإعاضة السوائل السريع في الساعات القليلة الأولى (**الإطار 20,16**).

يُنصَح بالحذر عند الأطفال والشباب بسبب خطر الإصابة بالوذمة الدماغيّة. تُفضّل مُعظم الإرشادات تصحيح نقص السوائل خارج الخلوي بمحلول ملحي متساوي التوتر (0,9 % كلوريد الصوديوم). إذا كان صوديوم البلازما أكبر من

20,16 التدبير الإسعافي للحماض الكيتوني السكري

الوقت: 0–60 دقيقة

* فتح طريق وريدي IV, تقييم المريض وإجراء الاستقصاءات الأوليّة

* البدء بـ 0,9 % من كلوريد الصوديوم:

إذا كان الضغط الانقباضي BP > 90 ملمز، أعطِ 1 ل على مدى 60 دقيقة

إذا كان الضغط الانقباضي < 90 ملمز، أعطِ 500 مل على مدى 10–15 دقيقة، ثم أعِد التقييم؛ إذا بقيَ الضغط < 90 ملمز، كرّر واطلب مراجعات أوّلية

* بدء العلاج بالأنسولين:

50 وحدة من الأنسولين البشري القابل للذوبان في 50 مل 0,9 % من كلوريد الصوديوم يتمّ تسريبه عن طريق الوريد بمعدل 0,1 وحدة/كغ من وزن الجسم/الساعة

تابع معَ مُضاهئ الأنسولين الأساسي SC إذا كان من المُعتاد أخذه من قِبَل المريض

* إجراء مزيد من الاستقصاءات: انظر النص

* ضَع جدول مُراقبة:

فحص الغلوكوز والكيتون في الدم الشعري كل ساعة

البيكربونات الوريدية والبوتاسيوم بعد ساعة وساعتين، ثمّ كل ساعتين لأوّل 6 ساعات

شوارد البلازما كل 4 ساعات

مُراقبة سريريّة لإشباع الأوكسجين، النبض، ضغط الدم، معدّل سرعة التنفس، نِتاج البول كل ساعة

* عالِج أيّ سبب مؤهِّب

الوقت: 60 دقيقة إلى 6 ساعات

* التسريب الوريدي لـ 0,9 % من كلوريد الصوديوم مع إضافة كلوريد البوتاسيوم كما هو مُبيّن أدناه:

1 ل على مدى ساعتين

1 ل على مدى ساعتين

1 ل على مدى 4 ساعات

1 ل على مدى 6 ساعات

* أضِف 10 % من الغلوكوز 125 مل/ساعة عن طريق الوريد عندما يقلّ الغلوكوز عن 14 مليمول/لتر (252 ملغ/دل)

* كُن أكثر حذرًا عند تعويض السوائل عند كبار السن أو الشباب والمرضى الحوامل وأولئك الذين يُعانون من قصور كلوي أو قلبي؛ إذا كان صوديوم البلازما > 155 مليمول/لتر، يُمكن استخدام 0,45 % من كلوريد الصوديوم.

• ضبط ضخ كلوريد البوتاسيوم:

بوتاسيوم البلازما	تعويض البوتاسيوم
> 5,5	لا شيء
3,5 – 5,5	40
< 3,5	مُراجعة أولية – يتطلّب إضافة البوتاسيوم

الوقت: 6 – 12 ساعة

* ينبغي أن تتحسّن الحالة السريرية والغلوكوز والكيتون في الدم والحماض؛ اطلب مراجعة أولية في حال عدم التحسّن

* تابع بتعويض السوائل الوريدية

* تابع بإعطاء الأنسولين

* تقييم مُضاعفات العلاج (فرط حمل السوائل، وذمة دماغية)

* تجنّب نقص سكّر الدم

الوقت: 12 – 24 ساعة

* بحلول 24 ساعة، يجب أن يبرأ كلّ من ارتفاع مستوى الكيتون في الدم والحماض (كيتونات الدم < 0,3 مليمول/ل، بيكربونات الوريدي > 18 مليمول/ل)

* إذا كان المريض لا يأكل ولا يشرب:

استمر بتسريب الأنسولين وريديًّا بمُعدّل أقل من 2– 3 وحدة/ساعة

تابع بتعويض السوائل الوريدية والمراقبة الكيميائية الحيوية

* إذا برَأ الحماض الكيتوني والمريض أصبح قادرًا على تناول الطعام والشراب:

أعِد استخدام الأنسولين تحت الجلد SC مع تقديم النصيحة من فريق داء السكري؛ لا تقم بإيقاف الأنسولين الوريدي حتى 30 دقيقة بعد حقن الأنسولين تحت الجلد قصير المفعول

إجراءات إضافيّة

* ضع في اعتبارك القسطرة البولية في حالة انقطاع البول بعد 3 ساعات أو سلس البول

* أدخل الأنبوب الأنفي المعدي إذا كان ملطّفًا أو كان هناك قيء مستمرّ

* أدخل الخط الوريدي المركزي في الوهط القلبي الوعائي، للسماح بتعويض السوائل بدقة؛ ضع في اعتبارك أيضًا المرضى الأكبر سنًّا والنساء الحوامل والقصور الكلوي أو القلبي والأمراض المصاحبة الخطيرة والحماض الكيتوني السكري الشديد

* قياس غازات الدم الشرياني؛ أعِد تصوير الصدر بالأشعة السينية إذا كان إشباع الأكسجين < 92%

* إجراء مراقبة لتخطيط القلب ECG في الحالات الشديدة

* أعطِ وقاية من الخثار عبر الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي

(BP= blood pressure=ضغط الدم؛ ECG=electrocardiogram=مخطط كهربية القلب؛ IV=intravenous=بالوريد؛ SC=subcutaneous=تحت الجلد) مُقتبس من Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The Management of Diabetic Ketoacidosis in Adults, 2nd edn; September 2013; abcd.care.

155 مليمول/ل، فيُمكن استخدام محلول ملحي بنسبة 0,45 % في البداية. يوصى بإدخال نسبة 10 % من الغلوكوز عندما ينخفض مستوى الغلوكوز في الدم عن 14 مليمول/ل (252 ملغ/دل). يجب الاستمرار بتسريب 0,9 % من المحلول الملحي لتصحيح حجم الدوران بحيث يتمّ استخدام كلّ من تسريب الغلوكوز والمحلول الملحي بشكلٍ مُتزامن.

البوتاسيوم *Potassium*

المُراقبة الدقيقة للبوتاسيوم أمر ضروري لتدبير DKA لأنّ كلّاً من نقص بوتاسيوم الدم وفرط بوتاسيوم الدم يُمكن أن يحدثا ومن المحتمل أن يكونا مهدّدين للحياة. لا يوصى عادةً بإعاضة البوتاسيوم في الليتر الأولي من السوائل لأنّ القصور الكلوي الحاد قد يكون موجودًا بشكلٍ ثانويّ للتجفاف. يوصى بالعلاج باستخدام 0,9 % من كلوريد الصوديوم مع 40 مليمول/ل من كلوريد البوتاسيوم إذا كان مستوى البوتاسيوم في المصل أقلّ من 5,5 مليمول/ ل وكان المريض قادرًا على التبوّل (**الإطار 20,16**). إذا انخفض البوتاسيوم عن 3,5 مليمول/ل، فيجب إعادة النظر في نظام إعاضة البوتاسيوم. تهدف إلى الحفاظ على البوتاسيوم بين 4 و5,5 مليمول/ل. يجب مُراقبة نَظم القلب في DKA الشديد بسبب خطر اضطراب النَّظم القلبي الناجم عن اضطراب الكهارل.

البيكربونات *Bicarbonate*

بإعاضة الأنسولين والسوائل بشكلٍ كافٍ يجب أن يبرأَ الحماض. لا يُنصَح باستخدام العلاج بالبيكربونات عن طريق الوريد. قد يعكس الحماض استجابة تكيفيّة، مما يُحسّن إيصال الأكسجين إلى الأنسجة، وبالتالي فإنّ البيكربونات المفرطة قد تؤدّي إلى زيادة تناقضيّة في حماض السائل الدماغي النخاعي وقد تتورَّط في التسبّب بالوذمة الدماغية عند الأطفال والشباب.

الفوسفات *Phosphate*

لا يوجد دليل على فائدة إعاضة الفوسفات ما لم يتمّ الكشف عن مستويات مُنخفضة في حال وجود ضعف في الجهاز التنفسي أو العضلات.

التدبير المُتتابع *Ongoing management*

حيثما أمكن، قُم بإحالة المريض إلى فريق أخصائيّ بداء السكري خلال 24 ساعة من القبول. من المهمّ مُراجعة العوامل المؤهّبة التي أدّت إلى DKA وضبط نسبة السكر في الدم وتقنية حقن الأنسولين، وكذلك مُناقشة الوقاية من النكس وتوفير أجهزة قياس نسبة الكيتون في الدم حيثما يكون ذلك مُتاحًا. هُناك معدّل وفيات كبير مُرتبط بتكرّر حدوث DKA ولذا فإنّ التقييم التعليمي المبكّر ومراجعة العلاج أمران حاسِمان.

حالة فرط الأسمولية بفرط سكّر الدم

HHS هي حالة طبيّة طارئة تختلف عن DKA ولذا يتطلّب العلاج نهجًا مُختلفًا. لا يوجد تعريف دقيق لـ HHS ولكنّه يتميّز بنقص حجم الدم وفرط سكر الدم الشديد (< 30 مليمول/ل (600 ملغ/دل)) وفرط الأسمولية (الأسمولية في المصل < 320 ميلي أسمول/كغ)، دونَ وجود دلالة مهمّة لكيتون الدم (<3 مليمول/ل) أو الحماض (PH> 7,3 (H^+ > 50 نانومول/ل)، البيكربونات < 15 مليمول/لتر).

كما هو الحال مع DKA, هُناك بيلة سكريّة تؤدي إلى إدرار البول التناضحيّ مع فقدان الماء والصوديوم والبوتاسيوم والكهارل الأخرى. ومع ذلك، في HHS, يتطوّر فرط سكر الدم عادةً على مدى فترة أطول (بضعة أيام إلى أسابيع)، مما يؤدي إلى زيادة عميقة في ارتفاع سكّر الدم والتجفاف (قد يكون فقدان السوائل 10 –12 لترًا في شخصٍ يزِن 100 كغ). السبب في كون مرضى HHS لا يتطوّر لديهم حماض كيتوني ذو أهمية غير واضح، على الرغم من التخمين بأنّ مستويات الأنسولين قد تكون منخفضة جدًّا لتحفيز قبط الغلوكوز في الأنسجة الحساسة للأنسولين، ولكنّها لا تزال كافية لمنع تحلّل الدهون وتوليد الكيتون اللاحق. يُمكن أن تظهر صورة مُختلطة من HHS وDKA.

على الرغم من حدوثه بشكلٍ نموذجي في المرضى الأكبر سنًّا، إلّا أنّ HHS يظهر بشكلٍ مُتزايد في البالغين الأصغر سنًّا. تشمل العوامل المؤهّبة الشائعة الأخماج واحتشاء العضلة القلبية والحوادث الوعائية الدماغية أو المعالجة الدوائية (على سبيل المثال، القشرانيّات السكرية glucocorticoids). تشمل العلامات الإنذاريّة السيّئة انخفاض حرارة الجسم وانخفاض ضغط الدم (ضغط الدم الانقباضي أقلّ من 90 ملمز) وتسرّع

أو بطء القلب وفرط صوديوم الدم الشديد (الصوديوم >160 مليمول/ل) والأسمولية في المصل >360 ميلي أسمول/كغ ووجود أمراض مُصاحبة خطيرة أخرى. معدّلات الوفيات أعلى مما هي عليه في DKA بما يصل إلى 20% في الولايات المتحدة مما يعكس عمر السكان وضعفهم وزيادة تواتر الإصابة بالأمراض المصاحبة.

مبادئ العلاج موضَّحة في **الإطار 20,17**. والهدف من ذلك هو تسوية الأسمولية وتعويض فقد السوائل والكهارل وتسوية نسبة الغلوكوز في الدم، وفي نفس الوقت منع المضاعفات مثل خُثار الشريان أو الوريد والوذمة الدماغية وتحلّل ميالين الجسرالمركزي (**الفصل 14**). يجب أيضًا أخذ الأمراض المُصاحبة في الحسبان؛ على سبيل المثال، إعاضة السوائل بشكلٍ سريع قد يؤهّب لحدوث فشل القلب لدى مرضى داء الشريان التاجيّ. من الناحية التاريخيّة، اتّبع تدبير HHS إرشادات DKA, ولكن زيادة الاعتراف بالاختلافات بين HHS و DKA قادَ إلى أساليب جديدة في تدبير HHS.

على وجه الخصوص، يجب تجنّب التبدلات السريعة في الأسمولية من خلال أنظمة إعاضة السوائل الأكثر قياسًا التي يتمّ توجيهها بواسطة الحسابات التسلسليّة للأسمولية في المصل. التوصيات الرئيسيّة هي أن 0,9 % من محلول كلوريد الصوديوم وحده يُستخدم للعلاج الأوّلي وأنّ الأنسولين لا يتمّ إدخاله إلّا عندما يكون مُعدّل الانخفاض في نسبة الغلوكوز في الدم مستقرًّا.

إذا كان من غير المُمكن قياس الأسمولية بشكلٍ مُتكرّر، فيمكن حساب الأسمولية على النحو التالي واستخدامها كبديل (بناءً على قيم البلازما في مليمول/لتر):

أسمولية البلازما = 2 [صوديوم+] + [غلوكوز] + [البولة]

القيمة الطبيعيّة هي 280 – 296 ميلي أسمول/لتر ويضعف الوعي عندما تكون القيمة مرتفعة (> 340 ميلي أسمول/لتر)، كما يحدث عادةً في HHS. يتمثّل أحد مقيّدات هذا النهج في أنّ فرط سكّر الدم عن طريق زيادة الأسمولية في المصل، يتسبّب في حركة الماء خارج الخلايا، وبالتالي تقليل مستويات الصوديوم المُقاسة عن طريق التخفيف. في مرضى فرط سكّر الدم، يجب أخذ نسبة الصوديوم المصحّحة في الحسبان. يتمّ حساب ذلك بإضافة 1,6 مليمول/لتر إلى نسبة الصوديوم المُقاسة لكلّ 5,55 مليمول/لتر (100 ملغ/دل) زيادة في غلوكوز مصل الدم أعلى من المعدّل الطبيعي.

نقص سكّر الدم Hypoglycaemia

نقص سكر الدم غير شائع لدى الأشخاص غير المصابين بداء السكري ولكنّه شائع نسبيًّا في الأشخاص المُصابين بداء السكّري، ويرجع ذلك أساسًا إلى العلاج بالأنسولين، وأقلّ تواترًا لاستخدام أدوية حاثّات إفراز الأنسولين الفمويّة مثل السلفونيل يوريا ونادرًا مع الأدوية الأُخرى المضادة للسكّري. في مرضى السكّري، يُعرَّف نقص سكر الدم على أنّهُ غلوكوز الدم أقلّ من 3,9 مليمول/لتر (70 ملغ/دل). نقص سكّر الدم الشديد– الحاجة إلى مُساعدة خارجيّة لتوفير الغلوكوز والغلوكاغون أو أيّ إجراء تصحيحيّ آخر بشكلٍ فعّال – يخافهُ مرضى السكري بشكلٍ كبير ولهُ تأثير كبير على رغبتهم وقدرتهم على تحقيق مستويات الغلوكوز المستهدفة. عندما يتطوّر نقص سكّر الدم لدى الأشخاص غير المصابين بالسكري، فإنّه يُسمّى نقص سكّر الدم ' العفويّ'؛ تمّ وصف تعريفه وأسبابه والاستقصاءات في **الفصل 18**.

يترتب على الأهميّة الحاسِمة للغلوكوز كمصدر وقود للدماغ، في الصحّة، وجود عدد من الآليات لضمان الحفاظ على استتباب الغلوكوز في الدم. في حال انخفاض مستوى الغلوكوز في الدم، تعمل ثلاث آليّات دفاع فيزيولوجيّة أوليّة:

* يتمّ كبح إطلاق الأنسولين الداخلي من خلايا بيتّا البنكرياسيّة

* يتمّ زيادة إطلاق الغلوكاغون من خلايا ألفا البنكرياسيّة

* يتمّ تنشيط الجهاز العصبي المستقلّ، مع إطلاق الكاتيكولامينات سواء على مستوى الجهاز أو داخل الأنسجة.

بالإضافة إلى ذلك، فإنّ هرمونات الشدّة، مثل الكورتيزول وهرمون النمو يرتفع مستواها في الدم.

تُقلّل هذه الأفعال من قبط الجسم للغلوكوز بالكامل وتُزيد من إنتاج الغلوكوز في الكبد، مما يُحافظ على إمداد الدماغ بالغلوكوز. لا يستطيع الأشخاص المصابون بداء السكري من النوع 1 تنظيم الأنسولين بمجرّد حقنه تحت الجلد، وبالتالي فإنّه يستمر بالعمل، على الرغم من تطوّر نقص السكّر في

الدم. بالإضافة إلى ذلك، في غضون 5 سنوات من التشخيص، سيفقد مُعظم المرضى قدرتهم على إطلاق الغلوكاغون وخصوصًا أثناء نقص السكّر في الدم. أسباب ذلك غير معروفة، ولكنّها قد تنتج عن فقدان تنظيم الخلية ألفا بواسطة الأنسولين أو غيره من منتجات الخلية بيتا.

20,17 التدبير الإسعافي لحالة فرط الأسمولية بفرط سكّر الدم

الوقت 0 – 60 دقيقة	**لوقت من 6 – 12 ساعة**
* ابدأ بـ 0,9 % من كلوريد الصوديوم وريديًّا 1 ل خلال 1 ساعة * ابدأ بتسريب الأنسولين (0,05 وحدة/كغ/ساعة) فقط في حال كان هناك ارتفاع مُعتبَر في كيتون الدم (3 – هيدروكسي بوتيرات > 1 مليمول/ل) * إجراء الاستقصاءات الأوّلية * إجراء تقييم سريري لتقييم درجة التجفاف والحالة الذهنيّة وأيّ مصدر مُحتمل للإنتان * تقييم درجة خطورة القدم * إنشاء نظام مُراقبة – بشكلٍ عامّ الغلوكوز كلّ ساعة والأسمولية المحسوبة (2 صوديوم + غلوكوز + بولة) لـ 6 ساعات الأولى من ثُمّ كلّ ساعتين في حال الاستجابة * أدخِل قسطرة بوليّة لمُراقبة صادر البول كلّ ساعة وحساب توازن السوائل * ابدأ بالهيبارين مُنخفض الوزن الجزيئي LMWH بجرعة وقائيّة * ضع في اعتبارك العلاج بالمضادات الحيويّة إذا اشتبهت في حدوث انتان بالدم	* التأكّد من تحسّن المعايير السريريّة والكيميائيّة الحيوية * تقييم لمُضاعفات العلاج * تابع في إعاضة السوائل وريديًّا لاستهداف توازن إيجابي 3 – 6 لتر لمدّة 12 ساعة * تابع في علاج السبب المؤهّب المُستبطن * تجنّب نقص سكّر الدم **الوقت من 12–24 ساعة** * التأكّد من تحسّن المعايير السريريّة والكيميائيّة الحيوية؛ يُمكن تقليل القياس إلى 4 ساعات؛ لا يتمّ تسوية الكيمياء الحيوية عادةً بحلول 24 ساعة * تقييم لمُضاعفات العلاج * تابِع بإعاضة السوائل وريديًّا لتعويض فقدان السوائل المُقدّر المتبقّي لمدة 24 ساعة * تابِع باستخدام الأنسولين الوريدي مع أو بدون 5 % أو 10% من الغلوكوز للحفاظ على مستوى الغلوكوز في الدم عند 10 – 15 مليمول/لتر (180 – 270 ملغ / دل) * تابع في علاج المؤهّب المستبطن * تجنّب نقص سكر الدم
الوقت من 60 دقيقة إلى 6 ساعات	**الوقت من 24 ساعة حتى اليوم 3**
* تابع بتسريب 0,9 % من كلوريد الصوديوم 0,5 – 1 لتر / ساعة اعتمادًا على التقييم السريري والاستجابة (التوازن الإيجابي المُستهدف من 2–3 لتر في 6 ساعات) * احسب الأسمولية في الساعة واستهدف الانخفاض التدريجي (3 – 8 ميلي أسمول/كغ/ساعة)؛ إذا كانت الأسمولية تتزايد وكان توازن السوائل كافيًا، ففكّر في 0,45 % من كلوريد الصوديوم * إذا انخفض مستوى الغلوكوز في الدم إلى أقلّ من 5 مليمول/لتر/ساعة، فتحقّق من توازن السوائل، وإذا كان كافيًا، ابدأ بجرعة مُنخفضة من الأنسولين الوريدي (0,05 وحدة/كغ/ساعة)؛ إذا كانَ الأنسولين حثيثًا بالفعل، قُم بزيادة المُعدل إلى 0,1 وحدة/كغ/ساعة * حافظ على البوتاسيوم ضمن النطاق المرجعيّ (3,6 – 5 مليمول/لتر)، كما هو الحال مع DKA (انظر للإطار 20,16) * تجنّب نقص سكّر الدم – استهدف الحفاظ على مستوى الغلوكوز في الدم عند 10 – 15 مليمول/لتر (180 – 270 ملغ/دل) في الـ 24 ساعة الأولى. إذا انخفض مستوى الغلوكوز في الدم عن 14 مليمول/لتر (252 ملغ/دل)، ابدأ بتسريب الغلوكوز بنسبة 5% أو 10 % بالإضافة إلى 0,9 من المحلول الملحي * راقب توازن السوائل	* التأكّد من أنّ المعايير السريرية والكيميائية الحيوية تتحسّن أو تعود للطبيعي؛ تابع بتسريب السوائل وريديًّا حتى العودة إلى الأكل والشرب؛ إذا لم يتمّ ذلك قد تكون هناك حاجة إلى نسب مُتغيّرة من الأنسولين والسوائل * التحويل إلى التدبيرالملائم بالأنسولين تحت الجلد عند الاستقرار * تقييم علامات فرط حِمل السوائل *التشجيع على الحركة المبكّرة * قم بإجراء فحوصات يوميّة للقدم * تابع بالـ LMWH حتى التخريج من المشفى * تأكّد من المراجعة من قِبَل فريق داء السكري

(DKA = الحماض الكيتوني السكري؛ IV= وريديّاً؛ LMWH= الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي؛ SC= تحت الجلد)

مُقتبس من: Joint British Diabetes Societies Inpatient Care Group. The Management of the Hyperosmolar Hyperglycaemic State (HHS) in Adult with Diabetes; 2012; abcd. care.

هذان العيبان الأساسيّان يعنيان أنّ نقص سكر الدم يحدث بشكلٍ مُتكرّر أكثر لدى الأشخاص المُصابين بداء السكري من النوع 1 وداء السكري من النوع 2 طويل الأمد.

التقييم السريري

تتألّف أعراض نقص السكّر في الدم (**الإطار 20,18**) من مجموعتين رئيسيّتين: تلك المُتعلّقة بالتفعيل الحاد للجهاز العصبي المُستقلّ وتلك المُتعلّقة بالحرمان من الغلوكوز في الدماغ (اعتلال عصبي بنقص السكر neuroglycopenia). أعراض نقص السكر في الدم هي أعراض ذاتيّة التّحساس، وتختلف باختلاف العمر ومدة الإصابة بالسكري، وتعتمد أيضًا على الظروف التي يحدث فيها نقص سكر الدم. يؤثّر نقص سكّر الدم أيضًا على الحالة المزاجيّة، مما يؤدّي إلى حالة من التوتر وانخفاض الطاقة. يُعتبر تعلّم التعرّف على البدء المُبكّر لنقص سكر الدم جانبًا مُهمًا من تثقيف مرضى السكري الذين يُعالجون بالأنسولين.

20,18 الأعراض الأكثر شيوعًا في نقص سكر الدم

اللاإرادي Autonomic	
* التعرُّق *الارتعاش * خفقان القلب	* الجوع * القلق
الاعتلال العصبي بنقص السكّر	
* الهذيان * النعاس * صعوبة الكلام	* مدى القدرة على التركيز * مدى التناسق * الهيوجيّة، الغضب
لا نوعيّة	
* الغثيان * التعب	* صُداع

ملحوظة: تختلف الأعراض مع تقدّم العمر؛ يُبدي الأطفال تغيّرات سلوكيّة (مثل البذاءة أو الهيوجيّة)، بينما يُعاني كبار السنّ من أعراض عصبيّة أكثر بروزًا (مثل الاضطرابات البصريّة والرنح).

مُلابسات نقص سكّر الدم *Circumstances of hypoglycaemia*

تمّ سرد عوامل الخطر وأسباب نقص سكّر الدم لدى المرضى الذين يتناولون الأنسولين أو أدوية السلفونيل يوريا في **الإطار 20,19**. يُمكن أن يكون لنقص سكّر الدم الشديد مراضة خطيرة (مثل التشنّجات والغيبوبة والآفات العصبية البؤرية) وقد تصل نسبة الوفيات حتى 4% في المرضى المُعالجين بالأنسولين. نادرًا ما يحدث الموت المفاجئ أثناء النوم لدى المرضى الشباب الأصحّاء المُصابين بداء السكري من النوع 1 (مُتلازمة الموت في السرير) وقد ينتج هذا عن اضطراب النَّظم القلبي الناجم عن نقص سكّر الدم. يُعتبر نقص سكّر الدم الشديد اضطرابًا كبيرًا ويصطدم بالعديد من جوانب حياة المريض، بما في ذلك التوظيف والقيادة (انظر إلى **الإطار 20,24**) والسفر والرياضة والعلاقات الشخصيّة.

يُعتبر نقص سكّر الدم الليلي شائعًا لدى مرضى السكري من النوع 1 ولكنّه غير مُكتشَف غالبًا، حيثُ لا يؤدّي نقص سكّر الدم عادةً إلى إيقاظ الشخص من النوم. قد يصِف المرضى نوعيّة نوم سيّئة وصداع في الصباح وأحلام اليقظة أو الكوابيس، أو قد يُلاحظ الشريك التعرُّق الغزير أو التَمَلمُل أو النَفَضان أو حتّى الاختلاجات. الطريقة الوحيدة الموثوقة لتحديد هذه المشكلة هي قياس نسبة الغلوكوز في الدم أثناء الليل. لا تُعتبر مستويات الغلوكوز المرتفعة في الصباح مؤشّرًا على نقص سكّر الدم الليلي كما يُتصوّر عادةً.

يحدث نقص سكّر الدم الناجم عن التمرين عند الأشخاص المصابين بداء السكري الخاضع للسيطرة الجيّدة والمُعالج بالأنسولين بسبب فرط أنسولين الدم. كبْت إفراز الأنسولين الداخلي للسماح بزيادة إنتاج الغلوكوز الكبدي لتلبية الحاجة الاستقلابية المتزايدة هو مفتاح الاستجابة الفيزيولوجية الطبيعية للتمرين. في داء السكري المُعالَج بالأنسولين، قد تزداد مستويات الأنسولين فعليًا مع ممارسة التمارين بسبب تحسّن تدفّق الدم في موقع الحقن وهذا يُزيد من خطر الإصابة بنقص سكّر الدم. هذا يعني أنّ كُلاًّ من الأنسولين وتقلّص العضلات سيزيدان من قبط الغلوكوز، مما يتسبّب في انخفاض نسبة الغلوكوز في الدم. يحدث هذا بشكلٍ شائع مع التمارين المطوّلة و/أو الهوائية (الأيروبيك).

بالإضافة إلى ذلك، فإنّ ' الضربة المزدوجة' لنقص سكّر الدم مع التمارين تعكس الزيادة الإضافيّة لخطر الإصابة بنقص سكّر الدم الليلي الذي يُمكن أن يحدث بعد التمرين، ربما نتيجةً لاستنفاد الغليكوجين. وعلى النقيض من ذلك، فإنّ التمارين عالية الكثافة وبسبب التحفيز الملحوظ لإنتاج الأدرينالين (الإبنفرين) قد تؤدي فعليًّا إلى ارتفاع مستوى الغلوكوز في الدم بشكلٍ ملحوظ. التثقيف هو المفتاح الرئيسي لمنع حدوث نقص سكّر الدم الناجم عن التمارين الرياضيّة.

قد يحدث نقص سكّر الدم أيضًا داخل المشفى. قد ينتج هذا عن أخطاء في جرعة الأنسولين أو نوع الأنسولين الموصوف أو تسريب الأنسولين الوريدي بدون غلوكوز أو تغييرات في مواعيد الوجبات أو محتواها وعدم تقديم الوجبات الخفيفة المعتادة أو انخفاض تناول الكربوهيدرات بسبب القيء أو قلّة الشهية، أو العوامل المتعلّقة بالإدخال للمشفى، على سبيل المثال، المرض المُتزامن أو التوقّف عن العلاج طويل الأمد بالقشرانيات السكّرية.

20,19 نقص سكّر الدم في الداء السكري: الأسباب الشائعة وعوامل الخطورة

المشاكل الطبيّة

* التحسّن السريع و/أو الضبط الصارم لنسبة السكر في الدم
* نقص سكر الدم الحاد سابقًا
* ضعف التنبّه لنقص سكر الدم
* داء السكري من النوع 1 طويل الأمد
* التضخّم الشحمي في مواضِع الحقن مسبّباً امتصاص الأنسولين المتغيّر
* الضعف الشديد في وظائف الكبد
* ضعف وظائف الكِلى
* العلاج غير الكافي لنقص سكر الدم السابق
* مرض العِضال
* جراحة البدانة التي تنطوي على استئصال الأمعاء
* اضطرابات الغدد الصماء الأخرى غير المُعترف بها، مثل داء أديسون

تقليل قبط الكربوهيدرات

* خزل المعدة بسبب الاعتلال العصبي اللاإرادي الذي يُسبّب امتصاص الكربوهيدرات المتغيّر
* سوء الامتصاص، مثل الداء البطني
* اضطرابات الشهية

مشاكل نمط الحياة

* التمارين الرياضية
* نمط الحياة غير المنتظم
* تقدم العمر
* الكحول
* الحمل المبكر
* الرضاعة الطبيعية
* عدم وجود أو عدم كفاية مراقبة الغلوكوز
* صُنعي (المُحدَث عمدًا)

التوعية حول نقص سكّر الدم

بالنسبة لمُعظم الأفراد، فإنّ مستوى الغلوكوز (العتبة) التي يُكشف عندها لأوّل مرة حدوث نقص سكّر الدم ليس ثابتًا ولكنّه يختلف وفقًا للظروف التي حدث فيها نقص سكّر الدم (على سبيل المثال، أثناء الليل أو أثناء التمرين). بالإضافة إلى ذلك، مع المرض طويل الأمد وخاصةً عند الاستجابة لنقص سكّر الدم المتكرّر، فإنّ عتبة توليد استجابات عرضيّة لنقص سكّر الدم تتحوّل إلى تركيز أقلّ من الغلوكوز. هذا التكيّف الدماغيّ لهُ تأثير مُماثل على الاستجابة الهرمونيّة المنظّمة والمضادة لنقص سكّر الدم. مجتمعةً، هذا يعني أنّ الأفراد المصابين بداء السكري من النوع 1 قد يكون لديهم وعي منخفض (ضعيف) لنقص سكر الدم. يُمكن أن تكون الأعراض أقلّ حدّة أو حتى قد تكون غائبة، على الرغم من أنّ تركيزات الغلوكوز في الدم أقلّ من 3 مليمول/ل (55ملغ/دل). هؤلاء الأفراد مُعرّضون بشكلٍ خاص لخطر الإصابة بنقص سكّر الدم الشديد. يزداد انتشار ضعف الانتباه لنقص سكّر الدم مع مرور الوقت؛ بالمُجمَل، فإنّه يُصيب حوالي 20–25 % من الأشخاص المُصابين بداء السكري من النوع 1 وأقلّ من 10 % ممن يُعانون من داء السكّري من النوع 2 المُعالَج بالأنسولين.

التدبير

العلاج الحاد (الإسعافي) لنقص سكّر الدم

يعتمد علاج نقص سكّر الدم على شدّته وفيما إذا كان المريض واعيًا وقادرًا على البلع (الإطار 20,20). تكون الكربوهيدرات عن طريق الفم كافية إذا تمّ التعرّف على نقص سكّر الدم مُبكرًا. إذا كان العلاج بالحقن مطلوبًا، فبمجرّد أن يتمكّن المريض من البلع، يجب إعطاء الغلوكوز عن طريق الفم. قد لا يحدث التعافي الكامل على الفور وقد لا تكتمل معاكسة من ضعف الإدراك المعرفيّ حتى 60 دقيقة بعد استعادة سوائيّة سكّر الدم. عندما يحدث نقص سكّر الدم لدى مريض عولِجَ بأنسولين متوسّط أو طويل المفعول أو بالسلفونيل يوريا طويل المفعول، مثل الغليبينكلاميد glibenclamide, ينبغي توقّع احتمالية التكرار مُسبقًا؛ لمنع ذلك، قد يكون من الضروري

تسريب 10 % دكستروز أو مُعايرته لغلوكوز دم المريض أو توفير كربوهيدرات إضافية. إذا فشل المريض في استعادة وعيه بعد استعادة المستوى الطبيعي لغلوكوز الدم، فيجب أن تضع في الاعتبار الوذمة الدماغية والأسباب الأخرى لضعف الوعي مثل التسمم بالكحول أو مرحلة ما بعد نوبة الصرع أو النزيف الدماغي. الوذمة الدماغية لها مُعدّل وفيات ومراضة عالية. بعد الشفاء، من المهم محاولة تحديد السبب وإجراء التعديلات المناسبة على علاج المريض.

وفي حال لم يكُن سبب نوبة نقص سكّر الدم واضحاً، يجب على المريض تقليل الجرعة التالية من الأنسولين بنسبة 10-20 % وطلب المشورة الطبيّة حول المزيد من التعديلات في الجرعة. تمّ وصف تدبير التسمّم الذاتي بالعوامل المُضادة للسكري عن طريق الفم في **الفصل 7**.

الوقاية من نقص سكّر الدم

تثقيف المريض أمرٌ أساسيّ للوقاية من نقص سكّر الدم. يجب مُناقشة عوامل الخطر الخاصة بنقص سكّر الدم وعلاجه. يجب التأكيد على أهميّة المُراقبة المنتظمة لنسبة الغلوكوز في الدم والحاجة إلى توافر الغلوكوز (والغلوكاغون) بسهولة. تُعتبر مُراجعة تدبير الأنسولين والكربوهيدرات أثناء التمرين مُفيدة بشكلٍ خاصّ.

تمّ تلخيص النصائح المُقدّمة للمرضى عند السفر في **الإطار 20,21**. يجب أيضًا أن يكون الأقارب والأصدقاء على دِراية بأعراض وعلامات نقص سكّر الدم ويجب إرشادهم حول كيفيّة المُساعدة (بما في ذلك كيفية حقن الغلوكاغون).

من المُهمّ أن نُدرك أنّ جميع أنظمة إعاضة الأنسولين الحالية هي دونَ المستوى الأمثَل ولا تقلّد بدقّة نماذج الأنسولين الفيزيولوجية الطبيعية. إنّ فهم الحركيّة الدوائيّة والديناميكيّة الدوائيّة لنظام الأنسولين المُستخدَم من قِبَل المريض سيُساعِد في منع حدوث المزيد من نقص السكّر في الدم. على سبيل المثال، الشخص الذي يُعاني من نقص سكّر الدم المنتظم الليلي بين منتصف الليل والساعة 0200 قد يتبيّن أنّه يتناول الأنسولين القابل للذوبان ومتوسط المفعول مرتين يوميًّا قبل الإفطار وقبل الوجبة الرئيسيّة المسائيّة بين الساعة 1700 و1900. في هذه الحالة، سيتزامَن ذروة تأثير أنسولين الإيزوفان مع فترة الحساسيّة القصوى للأنسولين وهي الساعة 2300-0200 ويزيد من خطر نقص سكّر الدم الليلي. لمُعالجة هذا الأمر، يجب تأجيل تناول الجرعة المسائية من الأنسولين متوسط المفعول حتى موعد النوم (بعد الساعة 2300) وتحويل فترة الذروة إلى الساعة 0500-0700.

كما أنّه إجراء احترازي معقول أن يقيس المرضى مستوى غلوكوز الدم قبل أن يأووا إلى الفراش وأن يتناولوا وجبة خفيفة من الكربوهيدرات إذا كانت القراءة أقل من 6 مليمول/ل (تقريبًا 110 ملغ/دل).

تدبير داء السكّري

الغايةُ من ذلك هي تحسين أعراض ارتفاع سكّر الدم وتقليل مخاطر مُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة على المدى الطويل. تتضمّن طرُق علاج داء السكّري تعديل النظام الغذائيّ/نمط الحياة والعقاقير الفموية المُضادة لداء السكري والمُعالجات عن طريق الحقن. تمّ تحديد الاستقصاء الأوّلي والتدبير في **الشكل 20,10**. في المرضى المُشتبَه بإصابتهم بداء السكري من النوع 1، يلزَم العلاج الفوري بالأنسولين ويكون هُناك عادةً حاجة للإحالة الفوريّة إلى أخصّائي. بالنسبة للمرضى المُشتبَه بإصابتهم بداء السكّري من النوع 2، فإنّ النّهج الأوّل للتدبير يتضمّن تقديم النصيحة بشأن تعديل النظام الغذائي ونمط الحياة. الأدوية المُضادة لداء السكّري التي تُعطى عن طريق الفم تُضاف عادةً لأولئك الذين لا يحقّقون أهداف نسبة السكر في الدم أو الذين يُعانون من ارتفاع سكّر الدم المصحوب بأعراض عند التشخيص ومستويات مرتفعة من HbA_{1c}. ومع ذلك، فإنّ الدلائل الإرشاديّة في بعض البلدان هي تقديم الأدوية فور التشخيص دونَ انتظار تقييم تأثير تغييرات النظام الغذائي ونمط الحياة. مرضى داء السكري من النوع 2 الذين يُعانون من ارتفاع سكّر الدم المصحوب بأعراض ملحوظة أو DKA سيحتاجون إلى تدبير أوّلي مع العلاج بالأنسولين. بالنسبة لمُعظم الناس، يُعتبر النوعان 1 و2 من داء السكري من

الحالات المُزمنة التي ستؤثّر على أنشطتهم اليوميّة وتتطلّب تغييرات مُستمرّة في نمط الحياة

20,20 العلاج الإسعافي (الطارئ) لنقص سكّر الدم

نقص سكّر الدم الكيميائي الحيوي أو المصحوب بأعراض (علاج ذاتي)

في المملكة المتحدة، يوصى بمُعالجة جميع مستويات الغلوكوز < 4 مليمول/ل (72 ملغ/دل) ('4' هو الأرضية').

يتمّ تشجيع الأشخاص المُصابين بداء السكّري الذين يتعرّفون على الإصابة بنقص سكّر الدم على العلاج فورًا.

تشمل الخيارات المُتاحة:

* الكربوهيدرات سريعة المفعول عن طريق الفم (10–15 غ) تؤخَذ على شكل شراب غلوكوز أو أقراص أو حلويات، على سبيل المثال, 5–7 أقراص دكستروزول Dextrosol (أو 4–5 Glucotabes) , 90 – 120 مل من original Lucozade, 150 – 200 مل من عصير الفواكه الصاف, 3–4 ملاعق من السكّر المُذاب في الماء)

* كرّر قياس الغلوكوز الشعري بعد 1 – 15 دقيقة. إذا كان لايزال < 4 مليمول/ل، كرّر العلاج أعلاه

* إذا بقيَ مستوى الغلوكوز في الدم < 4 مليمول/ ل بعد ثلاث دورات (30 – 45 دقيقة)، اتصل بالطبيب. ضع في اعتبارك الغلوكاغون 1 ملغ في العضل أو 150 – 200 مل 10% من الغلوكوز خلال 15 دقيقة في الوريد.

*بمجرّد أن يُصبح غلوكوز الدم > 4 مليمول/ ل، تناول كربوهيدرات إضافية طويلة المفعول من اختيارك

* لا تغفل عن حقن الأنسولين إذا كان ذلك مناسبًا ولكن راجع النظام

الشديد (يتطلّب مُساعدة خارجية)

هذا يعني أنّ الأفراد إمّا غائبين عن الوعي أو غير قادرين على علاج نقص سكّر الدم بأنفسهم. يتمّ العلاج عادةً بواسطة أحد الأقارب أو من قِبَل الطاقم الطبي أو المُساعد الطبي. العلاج الفوري مطلوب على النحو التالي.

* إذا كان المريض واعٍ جزئيًّا أو فاقد للوعي فإنّ العلاج بالحقن مطلوب:

وريديًّا 75 – 100 مل 20 % دكستروز على مدى 15 دقيقة (= 15 غ؛ تُعطي 0,2 غ/كغ للأطفال) *

أو وريديًّا 150 – 200 مل 10% دكستروز على مدى 15 دقيقة

أو غلوكاغون عضلي (1ملغ؛ 0,5 ملغ للأطفال) – قد يكون أقلّ فعالية في المرضى الذين يتناولون السلفونيل يوريا/ تحت تأثير الكحول

* إذا كان المريض واعٍ وقادر على البلع:

أعطِه الغلوكوز المُنقّى عن طريق الفم كمشروب أو حلوى (= 25 غ)

أو 1,5 – 2 أنابيب من الغلوكوغيل/ ديكستروغيل

أو ضع جيل الغلوكوز أو المربى أو العسل على الغشاء المخاطي للشدق

* كرّر قياس مستوى غلوكوز الدم بعد 10 – 15 دقيقة وقم بالتدبير في حالة نقص سكّر الدم الكيميائي الحيوي

* لم يعد يوصى باستخدام 50% من الدكستروز.

مُقتبس من Joint British Diabetes Societies. The hospital management of hypoglycaemia in adults with diabetes mellitus (2013). Available at: abcd. care.

20,21 تجنّب وعلاج نقص سكّر الدم أثناء السفر

* احمل كمية من الكربوهيدرات سريعة المفعول (غير قابلة للتلف، في عبوات مُناسبة):

قارورات بلاستيكية مسطحة لمشروبات الغلوكوز

عبوات من مسحوق الغلوكوز (للاستخدام في المناخات الحارة والرطبة)

حلويات (رقائق ملفوفة في المناخات الحارة)

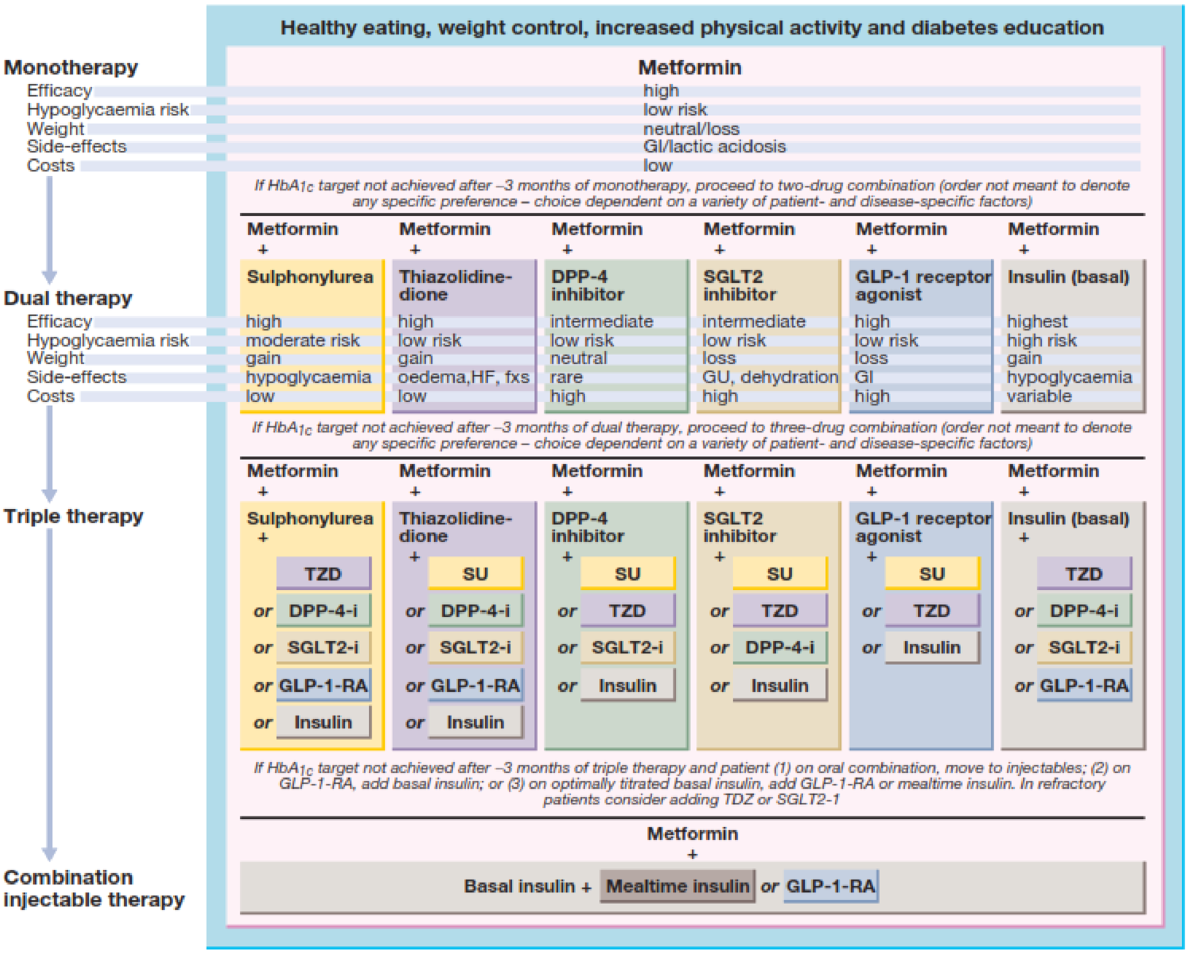
* اطلب من رفاقك حمل كربوهيدرات فموية إضافية والغلوكاغون

* قم بإجراء اختبار غلوكوز الدم بشكلٍ متكرّر (احمل مقياسًا احتياطيًّا و/أو شرائط قراءة بصرية)

* استخدم مُضاهئات الأنسولين سريعة المفعول للسفر الجوّي لمسافات طويلة

التثقيف هو المفتاح الرئيسيّ لتحقيق نمط حياة صحّي والحِفاظ عليه ولتدبير داء السكّري. التدخّل التثقيفيّ المبكّر عند التشخيص والتثقيف المتكرّر أساسيّان لتحقيق هذه الأهداف بنجاح. تدبير المرضى الذين يُعانون من داء السكّري يجب أن يكون بشكلٍ فرديّ قدر الإمكان، مع الأخذ بالحسبان مُراعاة المعتقدات الشخصيّة والثقافية والظروف الفرديّة والأمراض المُصاحبة وعوامل أخرى. داء السكّري هو اضطراب مُعقّد حيث يترقّى في شدّته بمرور الوقت، لذلك يجب فحص مرضى السكّري على فترات مُنتظمة لبقية حياتهم، إمّا في عيادة مُتخصّصة بمرضى داء السكري أو في الرعاية الأولية حيث تتوافر الإمكانيات والطاقم مُدرّب على رعاية داء السكري. ترد قائمة مرجعيّة لزيارات المتابعة في **الإطار 20,22**. وتيرة الزيارات متغيّرة وتتراوح من أسبوعيّة أثناء الحمل إلى سنويّة في حالة المرضى المصابين بداء السكري من النوع 2 والمضبوط بشكلٍ جيّد.

بالتوازي مع علاج ارتفاع سكّر الدم، يجب معالجة عوامل الخطر الأخرى لمُضاعفات داء السكري بما في ذلك علاج ارتفاع ضغط الدم وعسر شحميّات الدم وتقديم النصيحة بشأن الإقلاع عن التدخين.


Healthy eating, weight control, increased physical activity and diabetes education
Monotherapy
Dual therapy
Triple therapy
Combination injectable therapy

Monotherapy	Metformin
Efficacy	high
Hypoglycaemia risk	low risk
Weight	neutral/loss
Side-effects	GI/lactic acidosis
Costs	low

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of monotherapy, proceed to two-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors)

Dual therapy	Metformin + Sulphonylurea	Metformin + Thiazolidinedione	Metformin + DPP-4 inhibitor	Metformin + SGLT2 inhibitor	Metformin + GLP-1 receptor agonist	Metformin + Insulin (basal)
Efficacy	high	high	intermediate	intermediate	high	highest
Hypoglycaemia risk	moderate risk	low risk	low risk	low risk	low risk	high risk
Weight	gain	gain	neutral	loss	loss	gain
Side-effects	hypoglycaemia	oedema,HF, fxs	rare	GU, dehydration	GI	hypoglycaemia
Costs	low	low	high	high	high	variable

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of dual therapy, proceed to three-drug combination (order not meant to denote any specific preference – choice dependent on a variety of patient- and disease-specific factors)

Triple therapy	Metformin + Sulphonylurea +	Metformin + Thiazolidinedione +	Metformin + DPP-4 inhibitor +	Metformin + SGLT2 inhibitor +	Metformin + GLP-1 receptor agonist +	Metformin + Insulin (basal) +
	TZD	SU	SU	SU	SU	TZD
	or DPP-4-i	or DPP-4-i	or TZD	or TZD	or TZD	or DPP-4-i
	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or SGLT2-i	or DPP-4-i	or Insulin	or SGLT2-i
	or GLP-1-RA	or GLP-1-RA	or Insulin	or Insulin		or GLP-1-RA
	or Insulin	or Insulin				

If HbA_{1c} target not achieved after ~3 months of triple therapy and patient (1) on oral combination, move to injectables; (2) on GLP-1-RA, add basal insulin; or (3) on optimally titrated basal insulin, add GLP-1-RA or mealtime insulin. In refractory patients consider adding TDZ or SGLT2-1

Combination injectable therapy: Metformin + Basal insulin + Mealtime insulin *or* GLP-1-RA

الشكل20,10 **النّهج الموصى به لتدبير داء السكّري من النوع 2.** يجب أن يكون الخط العلاجي الأول هو الميتفورمين. يجب اختيار الخط العلاجي الثاني والثالث بناءً على الفعالية واختِطار نقص سكّر الدم وتأثيرات الوزن والتأثيرات الجانبية الأخرى، وتكاليف العلاج بالمناقشة مع المريض.

(*DPP-4-i=dipeptidase 4 inhibitor*= مثبطات ثنائي ببتيديل ببتيداز-4, *fxs=fractures*=الكسور, *GI=gastrointestinal*=معديّ معوي, *GLP-1-RA=glucagon-like peptide 1 receptor agoint* = ناهضة مستقبل الببتيد الشبيه بالغلوكاغون-1, *GU=genitourinary*= الجهاز البولي التناسلي, *HF=heart failure*= فشل القلب, *SGLT2-i=sodium and glucose transporter 2 inhibitor*= مثبطات قنوات النقل المشتركة صوديوم/غلوكوز 2, *SU=sulphonylurea*, *TZD=thiazolidinedione*) مُقتبَس من *the American Diabetes Association/European Association for the Study of Diabetes joint position statement, 2015.Diabetes Care 2015; 38:140-149.*

التقييم الذاتي لضبط نسبة السكر في الدم

في الأشخاص المصابين بداء السكري من النوع 2, لا توجد عادةً حاجة لإجراء تقييم ذاتي مُنتظم لنسبة الغلوكوز في الدم، إلّا إذا تمّ علاجهم بالأنسولين أو كانوا معرّضين لخطر الإصابة بنقص سكّر الدم أثناء تناولهم للسلفونيل يوريا. يُمكن استخدام اختبار الغلوكوز في الدم للتثقيف الذاتي (أيّ توضيح كيفيّة تأثير أنظمة الطعام والتمارين المختلفة على نسبة السكر في الدم) وقد يكون مُفيدًا في الأمراض الحادة. النسب المستهدفة من غلوكوز الدم تختلف وفقًا للظروف الفرديّة، ولكن بشكلٍ عام، مستويات الغلوكوز الصيامي من 5-7 مليمول/ل (90-126 ملغ/دل) وقيم ما قبل الوجبة من 4-7 مليمول/ل (72-126 ملغ/دل) والقيم بعد ساعتين من تناول الوجبة من 4-8 مليمول/لتر (72-144 ملغ/دل) تمثّل الضبط الأمثل.

يجب تعليم المرضى المُعالجين بالأنسولين كيفية مراقبة مستوى الغلوكوز في الدم لديهم باستخدام أجهزة قياس غلوكوز الدم الشعريّ. يُمكن للمرضى استخدام المعرفة الفوريّة بمستويات الغلوكوز في الدم لتوجيه جرعات الأنسولين الخاصة

بهم وإدارة التمارين والمرض. يُمكن استكمال ذلك بفحص الدم للكشف عن الكيتونات عندما يكون مستوى الغلوكوز في الدم مرتفعًا و/أو أثناء المرض الداخِل. في الآونة الأخيرة، تمّ تطوير أنظمة المراقبة المستمرّة للغلوكوز (CGMS) التي تسمح بإجراء فحص أكثر تفصيلًا لمستويات الغلوكوز اليومية. يُمكن استخدامها بشكلٍ مستمر كجزء من التدبير اليومي لداء السكري أو بشكلٍ متقطّع كأداة تثقيفيّة. لا يُنصح باختبار البول من أجل فحص الغلوكوز لأنّ التباين في العتبة الكلويّة يعني أنّ المرضى الذين يُعانون من ضبط غير كافٍ لنسبة السكر في الدم لن يجدوا الغلوكوز في بولهم.

الأهداف العلاجيّة Therapeutic goals

النسبة المستهدفة من HbA_{1c} تعتمد على المريض بشكلٍ فردي. في وقتٍ مبكّر من داء السكّري (أيّ المرضى الذين يخضعون لنظام غذائي أو واحد أو اثنين من الأدوية الفمويّة) قد يكون الهدف من 48 مليمول/مول أو أقلّ مناسبًا.

ومع ذلك، فإنّ الهدف الأعلى من 58 مليمول/مول قد يكون أكثر ملاءمة للمرضى الأكبر سنًّا الذين يُعانون مسبقًا من أمراض قلبية وعائية أو أولئك الذين عولجوا بالأنسولين وبالتالي هم معرّضون لخطر نقص السكّر في الدم. بشكلٍ عامّ، فإنّ فوائد انخفاض HbA_{1c} الهدف (بشكلٍ أساسي، انخفاض خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الدقيقة) يجب موازنته مقابل أيّ مخاطر متزايدة (بشكلٍ أساسي، نقص سكّر الدم في المرضى المُعالجين بالأنسولين).

داء السكّري من النوع 2 هو حالة مُترقّية عادةً (الشكل 20,11) ما لم تكُن هُناك تغييرات كبيرة في النظام الغذائي ونمط الحياة، لذلك عادةً ما تكون هُناك حاجة لزيادة أدوية السكري بمرور الوقت لتحقيق الهدف الفردي من HbA_{1c} .

في الأشخاص المُصابين بداء السكّري من النوع 2, فإنّ علاج التعايُش مع ارتفاع ضغط الدم وعسر شحميّات الدم عادةً ما يكوم مطلوبًا. يُمكن أن يُقرّر ذلك من خلال تقييم الخطر المُطلق لحدوث أمراض قلبية وعائيّة وتعديل الأهداف حسب الظروف الفرديّة. القيمة الهدف لضغط الدم هي عادةً أقلّ من 80/140 مليمتر زئبقي، على الرغم من أنّ بعض الدلائل الإرشاديّة تقترح القيمة 80/130 مليمتر زئبقي. بالنسبة لتخفيض الشحميّات، هُناك انخفاض في خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائيّة مع المستويات الطبيعيّة من الكوليسترول، ولكن يوصى عادةً بالعلاج بالستاتين عندما يكون خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدمويّة لـ 10 سنوات هو بنسبة 20% على الأقل. كقاعدة عامّة، أيّ شخص مُصاب بداء السكّري من النوع 2 وتجاوز عمره الـ 40 عامًا يجب أن يتلقّى علاجًا بالستاتين وذلك بغض النظر عن مستويات الكوليسترول الأساسيّة. لا تقترح بعض الدلائل الإرشاديّة مستوى مُستهدف بمجرّد أن يبدأ المريض بتناول الستاتين، لكن البعض الآخر يقترح أن يكون إجمالي الكوليسترول أقلّ من 4 مليمول/ل (حوالي 150 ملغ/دل) وكوليسترول البروتين الشحمي مُنخفض الكثافة LDL أقل من 2 مليمول/ل (حوالي 75 ملغ/دل). أهداف مُشابهة مُناسبة في النوع 1 من داء السكري، على الرغم من وجود نقص في البيانات المستخلصة من التجارب السريريّة.

تثقيف المريض، النظام الغذائي ونمط الحياة

أهمية التغييرات في نمط الحياة، مثل القيام بنشاط بدني بشكلٍ مُنتظم واتّباع نظام غذائيّ صحّي وتقليل استهلاك الكحول، لا ينبغي التقليل من أهمّيته في تحسين ضبط نسبة السكّر في الدم للأشخاص المُصابين بداء السكّري من النوع 1والنوع 2. يجد الكثير من الناس صعوبة في الحفاظ على هذا الأمر ويكون التعزيز المستمرّ لفوائد تغيير نمط الحياة مطلوبًا عادةً. يجب تشجيع المرضى على الإقلاع عن التدخين.

الطعام الصحّي

يحتاج جميع مرضى السكري إلى إيلاء انتباه خاص لنظامهم الغذائي (الإطار 20,23, انظر أيضًا إلى الفصل 19). يجب أن يتمكّنوا من الوصول إلى اختصاصي تغذية عند التشخيص وعند المراجعة وفي أوقات تغيير العلاج.

يجب أن تكون النصائح الغذائيّة مُناسبة للأفراد وأن تأخذ بالحسبان سنّهم ونمط حياتهم وثقافتهم وظروفهم الشخصيّة.

تتوفّر برامج التثقيف المنظّمة لكلّ الأنواع الشائعة من داء

20,22 كيفية مُراجعة مريض داء السكّري في العيادة

مشاكل نمط الحياة

- * الصحة العامّة
- * العمل أو المدرسة
- * التدخين
- * تناول الكحول
- * الإجهاد أو الاكتئاب
- * الصحة الجنسية
- * التمارين الرياضية

وزن الجسم ومؤشّر كتلة الجسم BMI

ضغط الدم

*الهدف الفردي 130–140 /70–80 مليمتر زئبقي، اعتمادًا على عوامل الخطورة ووجود اعتلال الكلية.

تحليل البول

*تحليل عيّنة من الغلوكوز الصيامي، الكيتونات، الألبومين (بيلة الألبومين الزهيدة والكبرويّة)

الكيمياء الحيويّة

- * وظائف الكِلى والكبد والغدة الدرقية
- * صورة شحوم الدم ومخاطر الأمراض القلبيّة الوعائيّة المقدّرة لـ 10 سنوات لتوجيه الحاجة إلى العلاج الخافض للشحميات

ضبط نسبة السكّر في الدم

- * الهيموغلوبين السكري (HbA1c)؛ الهدف الفردي بين 48 و58 مليمول/مول
- * مُعاينة سجل مراقبة الغلوكوز في المنزل (إذا قامَ به المريض)

نوبات نقص سكّر الدم

- * عدد وسبب الحالات الشديدة (التي تتطلّب المُساعدة في العلاج) وتواتر النوبات الخفيفة (العلاج الذاتي) ونقص سكّر الدم الكيميائي الحيويّ
- * التنبّه لنقص سكّر الدم
- * نصائح القيادة

تقييم مواضِع الحقن إذا تمّ العلاج بالأنسولين

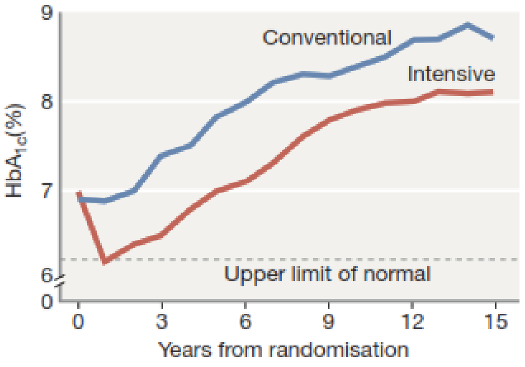
فحص العين

- * حدّة البصر (القريبة والبعيدة)
- * تنظير العين (مع توسيع حدقة العين) أو التصوير الرقمي

فحص الأطراف السفلية والقدمين

- * تقييم مخاطر القدم

السكّري، وإذا أمكن، يجب وضع آليّة إحالة واضحة للتثقيف بشأن داء السكري.



الشكل 20,11 **المسار الزمني للتغييرات في HbA_{1c} خلال دراسة داء السكّري المحتملة في المملكة المتحدة (*UKDPS*).** في *UKDPS*, كان هُناك فقدان في التحكّم بنسبة السكّر في الدم مع مرور الوقت في المرضى الذين يتلقّون المعالجة الأُحادية، بشكلٍ مستقلّ عن الاختيار العشوائي للضبط الاعتيادي أو المكثّف في نسبة السكر في الدم، بما يتلاءم مع التدهور المترقّ في وظيفة الخلايا بيتا (انظر **الشكل 20,8**). مُقتبَس من *UK Prospective Diabetes Study Group. UKPD 33. Lancet 1998; 352:837-853.*

يُعاني ما بين 80 – 90 % من المصابين بداء السكري من النوع 2 من زيادة في الوزن، ولذا فإنّ الغالبية العُظمى تتطلّب نصائح غذائيّة لإنقاص الوزن، بما في ذلك تقييد السعرات الحراريّة. ومع ذلك، هناك دلائل محدودة على التركيب المثالي للمغذيّات الكبيرة في النظام الغذائي في داء السكري من النوع 2. بشكلٍ عام، يرتبط تناول كميّات كبيرة من الدهون (خاصّةً الدهون المُشبعة) بزيادة نسبةHbA_{1c} , ولكن من غير الواضح كيف يؤثّر نوع وكميّة الدهون على التحكّم في الغلوكوز بعد تناول الطعام. يجب أن يكون الحدّ من تناول السعرات الحراريّة وفقدان الوزن هو الهدف الرئيسي. تتجلّى بعض الأدلة على حمية البحر الأبيض المتوسّط والحميات منخفضة الكربوهيدرات وبدائل الوجبات. بغض النظر عن النهج المُتّبَع، فإنّ فقدان الوزن لدى الأفراد الذين يُعانون من زيادة الوزن والسُّمنة والمصابين بداء السكري يحسّن بشكلٍ ملحوظ التحكّم بنسبة السكّر في الدم ويُبطئ ترقّي داء السكّري.

الكربوهيدرات

في حين أنّه من المعروف أنّ الكميّة الإجمالية من الكربوهيدرات هي المحدّد الرئيسي لنسبة الغلوكوز ما بعد الطعام، إلّا أنّ هُناك القليل من الأدلّة لدعم استراتيجيّات محدّدة لتناول الكربوهيدرات في داء السكري من النوع 2 أو لتحديد الكمية المثالية من الكربوهيدرات في الحمية. توصيات وكالة معايير الغذاء الحكومية البريطانيّة هي أنّ إجمالي تناول الكربوهيدرات يجب ألّا يزيد عن 50 % من الطاقة، ومن هذه السكريّات الخارجية غير اللبنيّة (مثل سكّر المائدة والعسل وسكريّات الغلوكوز والفركتوز) يجب ألّا تزيد عن 11 %. أظهرت الأنظمة الغذائية ذات المؤشر السكّري المنخفض (GI) في بعض التجارب قصيرة الأمد أنّها تُحسّن نسبةHbA_{1c}, لكن

الثقافات المعنيّة بالتحكّم بـ GI ونسبة السكر بالدم متنوّعة. نسبة الـ GI في الطعام المحتوي على الكربوهيدرات هي مقياس للتغيُّر في نسبة الغلوكوز في الدم بعدَ تناوله بالنسبة لارتفاع نسبة الغلوكوز في الدم الذي لوحِظَ بعدَ تناول الـ OGTT السائل.

يُمكن تصنيف الأطعمة المُختلفة بناءً على تأثيرها على نسبة السكّر في الدم بعد الأكل. الأطعمة مُنخفضة الـ GI, مثل الأطعمة النشوية (مثل أرز بَسمتي، معكرونة السباغيتي، العَصيدة، معكرونة النودلز (الشعرية)، خبز القمح، الفاصوليا والعدس) قد تُقلّل من سُيوح الغلوكوز بعد الأكل. ومع ذلك، يُمكن أن تؤثّر الطرق المُختلفة لتصنيع الطعام وإعداده على GI الأطعمة وهذا قد يحدّ من فائدتها. قد تؤدّي الأنظمة الغذائيّة مُنخفضة الكربوهيدرات إلى انخفاض كبير في وزن الجسم وتحسين التحكّم بنسبة السكر في الدم على المدى القصير ، على الرغم من أنّ معدّلات التسرّب المرتفعة وضعف الالتزام بها له تطبيق محدود لهذا النّهج على نطاقٍ واسع. لم يتبيَّن أنّ زيادة استهلاك الحبوب الكاملة يحسّن التحكّم بنسبة السكّر في الدم.

الدهون *Fat*

يوجد أدلّة محدودة على المحتوى المثالي من الدهون في النظام الغذائي لمرضى السكّري. تُشير التوصيات الحالية لوكالة معايير الغذاء الحكومية البريطانية إلى أنّ تناول الدهون الكلّي يجب ألّا يزيد عن 35 % من مدخول الطاقة، والتي يجب ألّا تتجاوز نسبة الدهون المتعددة غير المشبعة فيها عن 11 %. قد يكون نوع الأحماض الدّهنية المستهلكة أكثر أهميّة عند النظر إلى أهداف نسبة السكر في الدم وخطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائيّة. تبدو حميات البحر الأبيض المتوسّط الغنية بالدهون الأحادية غير المشبعة أكثر فائدة (**الإطار 20,23**). تمّت مُناقشة تأثير الدهون الغذائيّة على قياسات الدهون في البلازما وأمراض القلب والأوعية الدموية في **الفصل 19**.

الملح *Salt*

يجب على مرضى السكّري اتّباع النصائح المقدّمة إلى عامّة الناس: أيّ يجب على البالغين الحدّ من تناول الصوديوم بما لا يزيد عن 6 غرام يوميًّا.

20,23 التدبير الغذائي لداء السكّري

أهداف التدبير الغذائيّ

* تحقيق ضبط جيّد لنسبة السكر في الدم
* تقليل ارتفاع السكّر في الدم وتجنّب نقص سكّر الدم
* المُساعدة في تدبير الوزن:
الحفاظ على الوزن في مرضى داء السكري من النوع 1 والسكري من النوع 2 غير البدناء
إنقاص الوزن لمرضى السكري من النوع 2 الذين يُعانون من زيادة الوزن والبدانة
* الحدّ من مخاطر حدوث مضاعفات الأوعية الدمويّة الدقيقة والكبيرة
* ضمان تناول كميّات غذائية كافية
* تجنّب الحميات ’ المسبّبة للتصلّب العصيدي atherogenic’ أو تلك التي تؤدّي إلى تفاقُم المضاعفات مثل زيادة تناول البروتين في اعتلال الكلية

المكوّنات الغذائيّة والنسبة المئويّة الموصى بها من مدخول الطاقة

* كربوهيدرات: 50 %
السكروز : بما يصل إلى 10 %
* الدهون (الإجمالي): < 35 %
n-6متعددة غير مشبعة: < 10%
n-3متعددة غير مشبعة: تناول حصّة واحدة (140 غ) من الأسماك الزيتية مرة أو مرتين أسبوعيًّا
أحادية غير مشبعة: 10 – 20 %
مشبعة: < 10 %
* البروتين: 10 – 15 % (لا تتجاوز 1 غ / كغ من وزن الجسم / اليوم)
* الفاكهة/الخُضراوات: 5 حصص يوميًّا

تدبير الوزن Weight management

في مرضى داء السكري، تُعتبر تدبير الوزن مُهمّاً، حيث أنّ نسبة عالية من مرضى السكري من النوع 2 يُعانون من زيادة الوزن أو السُّمنة وكما أنّ العديد من الأدوية المضادة لداء السكري بما في ذلك الأنسولين تُحرّض زيادة الوزن. البدانة، وخاصّةً البدانة المركزيّة مع زيادة مُحيط الخصر ، تتنبّأ أيضًا بمقاومة الأنسولين والمخاطر القلبية الوعائيّة.

تمّ وصف تدبير السُّمنة في **الفصل 19**. يُمكن تحقيق فقدان الوزن من خلال تقليل مدخول الطاقة وزيادة استهلاك الطاقة من خلال النشاط البدني. عندما ترتبط المُداخلات في نمط الحياة أو العلاج الدوائي للسُّمنة بإنقاص الوزن، يكون لها تأثيرات مُفيدة على HbA_{1c} ولكن لم يتمّ تقييم الفوائد طويلة الأمد من حيث التحكّم بنسبة السكر في الدم والأمراض القلبية الوعائية بشكلٍ كافٍ. في الآونة الأخيرة، تبيّن أنّ جراحة علاج البدانة تؤدي إلى فقدان الوزن بشكلٍ ملحوظ في الأفراد الذين يُعانون من السُّمنة المُفرطة والمصابين بداء السكري من النوع 2, وغالبًا ما يرتبط هذا بتحسينات كبيرة في HbA_{1c} وسحب أدوية السكّري أو تقليلها.

التمارين الرياضيّة Exercise

يجب نصح جميع مرضى السكّري بتحقيق مستوى كبير من النشاط البدني والحِفاظ عليه على المدى الطويل. يُمكن أن يشمَل ذلك الأنشطة مثل المشي أو البَستَنة أو السباحة أو ركوب الدراجات. برامج التمرين المُنظّمة والمُراقَبة قد تكون مُفيدة بشكلٍ خاص في داء السكري من النوع 2. توجد إرشادات متنوّعة تحثّ على النشاط البدني في عموم السكّان. توصي الجمعيّة الأمريكيّة للسكري بتشجيع جميع البالغين المُصابين بداء السكّري بتقليل وقت الجلوس وتقترح أن يُمارس البالغون الذين تزيد أعمارهم عن 18 عامًا إمّا 150 دقيقة أسبوعيًّا من التمارين متوسّطة الكثافة أو 75 دقيقة أسبوعيًّا من التمارين عالية الكثافة أو مزيجًا بينهما. يوصى بتمارين تقوية العضلات (المقاومة) في يومين أو أكثر من أيام الأسبوع. يجب على البالغين الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا أو الأشخاص ذوي الإعاقة اتّباع الإرشادات الموصى بها إن أمكن أو أن يكونوا نشيطين بدنيًّا قدر الإمكان. تُشير الأدلّة الحديثة أيضًا إلى أنّه يجب تجنّب الجلوس الطويل (> 90 دقيقة).

يبدو أنّ الأشخاص المُصابين بالسكري من النوع 1 يمارسون الرياضة بشكلٍ أقلّ تكرارًا من عامة الناس، ربّما بسبب المخاوف المتصوّرة بشأن نقص سكّر الدم والصعوبات في إدارة الأنسولين ما بين التمارين الرياضية. ومع ذلك، فإنّ الفوائد الصحيّة لممارسة الرياضة لها نفس الأهمية في داء السكري من النوع 1, لذلك ينبغي مُعالجة ذلك في العيادة وتقديم المشورة المتخصّصة بشأن التعامل مع الأنسولين والكربوهيدرات قبل التمرين وأثناءه وبعده.

الكحول Alcohol

من المعروف أنّ الكحول لهُ آثار مُفيدة وضارّة على الأمراض القلبيّة الوعائيّة ويبدو أنّ هذا ينطبق أيضًا على داء السكّري. لذلك يُمكن تناول الكحول باعتدال في داء السكري، بهدف الالتزام بالإرشادات الوطنية المتعلّقة بالتوصيات للأشخاص غير السكريين (على سبيل المثال، في المملكة المتحدة، الحد الأقصى الأسبوعي الموصى به هو 14 وحدة للنساء والرجال). ومع ذلك، يُمكن أن يُقلّل الكحول من إدراك نقص سكّر الدم ومن خلال تثبيط استحداث السكّر فإنّه يزيد من خطر الإصابة بنقص سكّر الدم. يحدث هذا الأخير عندما يكون الأفراد في حالة صيام لذلك يجب نصح مرضى السكّري الذين يشربون بتناول الطعام في نفس الوقت. بالإضافة إلى ذلك، يجب توعية جميع مرضى السكّري بالمحتوى العالي من السعرات الحراريّة لبعض الكحوليات والآثار المترتّبة على إدارة ضبط وزن الجسم والتي غالبًا ما يتمّ تجاهلها.

القيادة Driving

كانَ للتشريع الأوروبي بشأن القيادة تأثيراً كبيراً على مرضى السكّري. ستختلف التشريعات من بلدٍ لآخر ولذا يجب على الأفراد الاتصال بالممرض أو الطبيب الخاص بهم لمعرفة ما إذا كان علاجهم يعني أنّهم بحاجة إلى إبلاغ سلطة الترخيص (**الإطار 20,24**). لقيادة سيارة أو ركوب دراجة ناريّة في المملكة المتحدة، يجب على مرضى السكّري الذين يتلقّون علاجًا بمُعيضات الأنسولين إبلاغ وكالة ترخيص القيادة والمركبات (DVLA). يجب أن يكون لديهم وعيّ كاف بنقص سكّر الدم وألّا يكونوا قد تعرّضوا لأكثر من نوبة واحدة من نقص سكّر الدم الحاد في الأشهر الـ 12 السابقة وأن يفوا معايير حدة البصر ومجالات الرؤية ولا يُنظَر إليهم على أنّهم خطر مُحتمل على عامّة السكان أثناء القيادة. بالإضافة إلى ذلك، يجب إجراء اختبار غلوكوز الدم قبل ساعتين على الأكثر من بدء الرحلة وكل ساعتين أثناء القيادة. يجب أن تكون مستويات الغلوكوز في الدم أكثر من 5 مليمول/لتر (90 ملغ/دل) قبل القيادة: إذا كانت أقلّ من 4 مليمول/ل (72

ملغ/دل) أو كانت هُناك أعراض نقص سكّر الدم، يجب على الشخص عدم القيادة. تتطلّب المتطلّبات التشريعية للأشخاص الذين يخضعون للعلاج بالأنسولين والذين يقودون سيارات أكبر مثل الحافلات أو الشاحنات، بالإضافة إلى ذلك، فحصًا سنويًّا من قِبَل أخصّائي داء السكري، إلى جانب مراجعة قراءات الغلوكوز لمدة 3 أشهر. تختلف التشريعات بين البلدان ويحتاج المرضى وأخصائيي الرعاية الصحية إلى أن يكونوا على دِراية بالمتطلّبات الحالية.

20,24 داء السكري والقيادة

* تختلف لوائح الترخيص بشكلٍ كبير بين البلدان. في المملكة المتحدة، يجب الإبلاغ عن داء السكري الذي يتطلّب علاجًا بالأنسولين أو أيّ مُضاعفات قد تؤثّر على القيادة إلى وكالة ترخيص القيادة والمركبات؛ رخص القيادة العادية ' مُقيّدة لفترة' للسائقين المُعالجين بالأنسولين؛ قد يتم منح التراخيص الحِرَفيّة (مركبات البضائع الكبيرة ومركبات الخدمة العامة) ولكنّها تتطلّب معايير صارمة للغاية ليتمّ الإيفاء بها.

* الخطر الرئيسي على القيام بالقيادة هو نقص سكّر الدم. قد يتسبّب ضعف البصر ومُضاعفات أُخرى في حدوث مشاكل في بعض الأحيان

* يجب على السائقين السكريين المُعالجين بالأنسولين:

فحص نسبة الغلوكوز في الدم قبل القيادة ومن ثمّ كل ساعتين خلال الرحلات الطويلة

الاحتفاظ بإمداد سهل المنال من الكربوهيدرات سريعة المفعول في المركبة

تناول وجبات خفيفة أو وجبات منتظمة أثناء الرحلات الطويلة

التوقّف عن القيادة إذا حدث نقص سكر الدم

الامتناع عن القيادة حتى 45 دقيقة على الأقل بعد علاج نقص سكّر الدم (تأخر استعادة الوظيفة الإدراكيّة)

احمل بطاقة تعريف في حالة الإصابة

رمضان Ramadan

يطلبُ القرآن من المُسلمين صيامَ شهر رمضان من شروق الشمس إلى غروبها. في حين أنّ مرضى السكّري هُم استثناء مُعترَف به لهذا ولا يُطلَب منهم الصيام، إلّا أنّ العديد منهم سيختارون القيام بذلك. في هذا السياق، يُعدّ تثقيف المريض ومُراقبة الغلوكوز بانتظام وتعديل أنظمة العلاج أمرًا ضروريًّا ويجب أن يتمّ قبل أسابيع من شهر رمضان. أعلى اختطار للإصابة بنقص سكّر الدم يكون عند المُعالَجين بالسلفونيل يوريا والأنسولين (خاصّةً كبار السنّ أو المُصابين بفشل كلويّ)؛ يحتاج مثل هؤلاء الأفراد إلى مُراقبة دقيقة لنسبة الغلوكوز في الدم، وإذا لَزِمَ الأمر، فقد يلزم تعديل نظُم العلاج الخاصّة بهم (**الإطار 20,25**). قد تكون علاجات السكّري التي لا تُسبّب نقص السكر في الدم أكثر أمانًا خلال شهر رمضان إذا سَمَحت بالسيطرة على نسبة السكر في الدم. قد تكون مثبّطات DPP-4 أو ناهِضات مستقبلات GLP-1 مُفيدة بشكلٍ خاص لأنّ تأثيرها على إفراز الأنسولين يعتمد على الغلوكوز.

20,25 توصيات تدبير داء السكّري خلال شهر رمضان

* مراقبة نسبة الغلوكوز في الدم: اعتمادًا على نظام العلاج، يجب فحص مستويات الغلوكوز يوميًّا أو عدّة مرّات في اليوم. يجب على المرضى المُعالجين بالأنسولين ومُدرّات إفراز الأنسولين قياس الغلوكوز قبل وأثناء وبعد الصيام (2 – 4 مرات يوميًّا)

* استشِر فريق داء السكّري لتعديل الأدوية قبل شهر على الأقلّ من شهر رمضان. يجب تقييم العلاج وتعديله وفقًا لخطر الإصابة بنقص سكر الدم. تجنّب أو قلّل الجرعة اليوميّة من السلفونيل يوريا و/أو الأنسولين

* تجنّب تخطّي وجبات ما قبل الفجر

* تجنّب النشاط البدني الشاقّ أثناء فترة الصيام

* صحّح جرعة الدواء وتناول وجبة خفيفة في حال وجود نقص سكر الدم. أفطِر إذا كان هُناك نقص حاد أو متكرّر في سكّر الدم

أدوية لتقليل فرط سكّر الدم Drugs to reduce hyperglycaemia

يحتاج المرضى الذين تتدهور لديهم السيطرة على نسبة السكر في الدم بعد فترة من السيطرة المُرضية إلى تعديل علاجهم. ومع ذلك، هذه ليست مجموعة مُتجانسة؛ وتتضمّن بعض المرضى الذين يُعانون من داء السكري من النوع 1 مُتأخّر البدء الذين يُطوّرون عوز مُطلق في الأنسولين وبعضهم مُصاب بداء السكري من النوع 2 مع قصور مترقّي لخلايا بيتا مُتقدّمًا به وآخرون ممن لم يلتزموا بتغييرات نمط الحياة أو الأدوية الموصى بها. يُشير فقدان الوزن إلى تدهور وظيفة الخلايا بيتا. أثناء المُتابعة المستمرة، سيحتاج غالبية المرضى إلى تركيبة من الأدوية المُضادة للسكري غالبًا مع مُعيضات

الأنسولين الإضافية للحصول على ضبط مُرضي لنسبة السكّر في الدم.

لسنواتٍ عديدة، لم يكُن هناك سوى عدد قليل من خيارات الأدوية المُتاحة لداء السكري من النوع 2 – البيجوانيد ميتفورمين والسلفونيل يوريا والأنسولين. الأنسولين هو العلاج الوحيد لداء السكري من النوع 1. على الرغم من أنّ الميتفورمين يُستخدم أحيانًا مع الأنسولين في داء السكري من النوع 1. دواء أكاربوز Acarbose مُتاح أيضًا ولكنّه قليل الاستخدام في مُعظم البلدان. ومع ذلك، منذ أواخر التسعينات، تمّت الموافقة على العديد من الفئات الجديدة من العوامل لاستخدامها في داء السكري من النوع2, مع المزيد من التطوّر. وتشمل هذه الثيازوليدين ديون ومثبطات دييبيتيديل ببتيداز 4 (DPP-4) وناهضات مستقبلات الببتيد الشبيه بالغلوكاغون 1 (GLP-1) ومثبطات ناقل الصوديوم والغلوكوز 2 (SGLT2). تمّت مُقارنة تأثيرات هذه الأدوية في **الإطار 20,26**. يؤدّي هذا إلى وقتٍ مُثير في علم المُعالجة الدوائية لداء السكري ولكن لا يزال من غير المؤكّد كيف ومتى وبأي ترتيب يجب استخدام هذه العوامل. الأدوية القديمة أرخص ثمنًا ولها فوائد وطيدة في الحد من أمراض الأوعية الدموية الدقيقة؛ لذلك يوصى بها كعلاج من الخط الأول. استخدام الأدوية الحديث غير مدعوم بالأدلة على الحد من أمراض الأوعية الدموية الدقيقة (لأنّ التجارب لم تجر بعد) وهي أغلى ثمنًا، لذلك يتم ادّخارها غالبًا للعلاج اللاحق بعد فشل الميتفورمين والسلفونيل يوريا. تظهر الإرشادات المُتفق عليها من الجمعية الأمريكية للسكري/الرابطة الأوروبية لدراسة السكري (ADA/EASD) في **الشكل 20,10**. هذا يضَع الميتفورمين في الخط الأوّل، ثمّ يهدف إلى تشجيع اختيار علاج الخط الثاني ليتمّ تخصيصه لكلّ مريض. يعتمد هذا التخصيص إلى حدٍّ كبير على بيان المخاطر العكسيّة للدواء – على وجه الخصوص، اختطار نقص سكّر الدم (تجنّب حدوث مشكلة نقص سكّر الدم، على سبيل المثال في سائقي مركبات البضائع الثقيلة) واكتِساب الوزن. هُناك القليل من الأدلّة لتوجيه الطبيب السريري والمريض عند اختيار العلاج من الخط الثاني أو الثالث وحتى يتم تحديد المؤشّرات الحيوية التي تتنبّأ بمن سيستجيب بشكلٍ أفضل و/أو سيختبر أقلّ الآثار الجانبيّة مع عقار دونَ آخر، يجب أن يكون هذا التخصص الفردي في العلاج تجريبيًّا إلى حدٍّ كبير. قد يكون أسلوب التجربة والخطأ هو الأفضل: أوقف الدواء الذي لا يعمل أو الذي يُسبّب تأثيرات جانبيّة وجرّب الدواء التالي.

في وقت كتابة هذ التقرير، كانت إرشادات ADA/EASD قديمة بالفعل، في 16/2015 تبيّن أنّ كلًّا من مثبّط SGLT2 إمباغليفلوزين empagliflozin وناهِض مستقبل GLP-1 ليراغلوتيد liraglutide يُقلّلان من النتائج القلبية الوعائيّة الضائِرة والوفيات. من المُحتمَل أن الإرشادات ستتغيّر لأخذ هذه النتائج المثيرة في الاعتبار، ومن المُحتمَل أن نرى هذه الأدوية الأحدث والأكثر تكلفةً وهي تستخدم في وقتٍ مبكّر من مسار داء السكري.

البيغوانيدات Biguanides

الميتفورمين هو البيغوانيد الوحيد المُتاح. تمّ سرد فوائده طويلة الأمد في دراسة السكري الاستباقيّة في المملكة المتحدة (UKPDS) ويُستخدَم الآن على نطاقٍ واسع كعلاج من الخط الأوّل لداء السكري من النوع2, بغض النظر عن وزن الجسم. يُعطى أيضًا كعامل مُساعد للعلاج بالأنسولين في المرضى البدينين المُصابين بداء السكري من النوع1. حوالي 25 % من المرضى يُصابون بآثار جانبيّة معدية معوية خفيفة مع الميتفورمين، لكن 5% فقط غير قادرين على تحمّلها حتى عند تناول جرعة مُنخفضة. الآثار الجانبية الرئيسيّة هي الإسهال وتشنّجات البطن وتطبّل البطن (الانتفاخ) والغثيان.

آلية العمل *Mechanism of action*

لم يتمّ تحديد آلية عمل الميتفورمين بدقّة، على الرّغم من اعتباره تقليديًّا ' مُحسّسًا للأنسولين ' لأنّه يُخفّض مستويات الأنسولين، فإنّ تأثيراته الأساسيّة تنصبّ على الغلوكوز الصيامي وهو غير مُعتمد على الأنسولين. يُقلّل الميتفورمين من إنتاج الغلوكوز في الكبد، وقد يزيد أيضًا من قبط الغلوكوز المتواسِط بالأنسولين وله تأثيرات على قبط الأمعاء للغلوكوز والاستفادة منه.

على المستوى الجزيئي، يعمل الميتفورمين كمُثبّط ضعيف لعمليات التنفّس المتقدريّ، مما يزيد من أحادي فوسفات الأدينوزين (AMP) ويقلّل الأدينوزين ثُلاثي الفوسفات (ATP). هذا لهُ تأثيرات مُباشرة على التدفّق من خلال استحداث السكّر، ويُنشّط مستشعر الطاقة داخل الخلايا وبروتين كيناز AMP المنشّط (AMPK)، مما يؤدي إلى تأثيرات استقلابية مُفيدة متعدّدة. ومع ذلك، لا يزال الميتفورمين فعّالًا في الفئران التي تفتقر إلى الـ AMPK وقد تمّ اقتراح عدد من الآليّات غير المُعتمدة على الـ AMPK.

20,26 تأثيرات الأدوية المُستخدمة في علاج داء السكري من النوع 2

	الأنسولين	السلفونيل يوريا والميغليتينيدات (meglitinide)	الميتفورمين	مثبطات ألفا غليكوزيداز	ثيازوليديون (غليتازونات)	مثبطات DPP-4 (غليبتينات) (gliptins	ناهضات مستقبل GLP-1	مثبطات SGLT2
غلوكوز الدم الصيامي	↓	↓	↓	↘	↓	↓	↓	↓
غلوكوز الدم بعد الطعام	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓
أنسولين البلازما	↑	↑	↓	↓	↓	↑	↑	↓
وزن الجسم	↑	↑	→	→	↑	→	↓	↓
الفائدة القلبية الوعائيّة؟	لا يوجد	لا يوجد	ممكنة	لا يوجد	مُحتمل (بيوغليتازون)	لا يوجد	يوجد	يوجد
اختِطار نقص سكّر الدم	++	+	–	–	–	–	–	–
التحمّل	جيّد	جيّد	معتدل	معتدل	معتدل	جيد	معتدل	خبرة محدودة

(↘= انخفاض بسيط؛ DPPP-4= ثنائي ببتيديل ببتيداز 4؛ GLP-1= الببتيد الشبيع بالغلوكاغون–1؛ SGLT2= ناقل الصوديوم والغلوكوز 2)

الاستخدام السريري *Clinical use*

الميتفورمين هو علاج فعّال لخفض نسبة الغلوكوز في الدم وهو مُحايد بالنسبة للوزن أو قد يُسبّب فقدان الوزن، ولا يُسبب نقص سكر الدم ولهُ فوائد وطيدة في أمراض الأوعية الدمويّة الدقيقة. يتمّ استخدامه كعلاج من الخط الأوّل في جميع المرضى الذين يتحمّلونه، ويستمرّ استخدامه عند إضافة عوامل إضافيّة مع تدهور نسبة السكّر في الدم (انظر الشكل 20,10). يتمّ إدخال الميتفورمين عادةً بجرعة مُنخفضة (500 ملغ مرتين باليوم) لتقليل مخاطر التأثيرات الجانبية المعدية المعوية. جرعة المُداوَمة المُعتادة هي 1غ مرتين يوميًّا. هُناك تركيبة مُعدّلة الإطلاق من الميتفورمين، والتي يُمكن أن يتحمّلها المرضى الذين يُعانون من تأثيرات جانبية معدية معوية بشكلٍ أفضل.

يمُكن أن يُزيد الميتفورمين من الحساسيّة للإصابة بالحماض اللبني، على الرغم من أنّ هذا أقلّ شيوعًا مما كان يُعتقَد سابقًا. نظرًا لأنّ الميتفورمين تتمّ تصفيته بواسطة الكِلى، لذلك يجب خفض الجرعة إلى النصف عندما يكون مُعدّل الرشح الكبّي المُقدّر (eGFR) 30 – 45 مل/دقيقة/1,73 م^2, ولا ينبغي استخدامه إذا كان eGFR أقلّ من 30 مل/دقيقة/1,73 م^2. يجب حذفه مؤقّتًا أثناء أيّ مرض حاد حيث تكون أذية الكِلى الحادّة مُمكنة، لأنّ هذا يزيد بشكلٍ كبير من خطر الإصابة بالحماض اللبني؛ قد يكون العلاج بالأنسولين مطلوبًا أثناء

حجب الميتفورمين. يُمنَع استخدامه أيضًا في المرضى الذين يُعانون من ضعف كبير في وظائف الكبد وفي أولئك الذين يشربون الكحول بكثرة والذين يزداد لديهم خطر الإصابة بالحماض اللبني بشكلٍ كبير.

السلفونيل يوريا Sulphonylureas

السلفونيل يوريا هي ’ مُدرّات إفراز الأنسولين ’، أيّ أنها تُعزّز إفراز الأنسولين في خلايا بيتا البنكرياسيّة. على غِرار الميتفورمين، تمّ تأكيد الفوائد طويلة الأمد للسلفونيل يوريا في تقليل مُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لداء السكري في الـ UKPDS.

آليّة العمل

يعمل السلفونيل يوريا عن طريق إغلاق (K_{ATP}) قناة البوتاسيوم الحساسة لـ ATP في خلايا بيتا البنكرياسيّة، مما يُقلّل من تدفُّق البوتاسيوم والذي يؤدي في النهاية إلى تنبيه إفراز الأنسولين (انظر **الشكل 20,2 ت**). تعمل الميغليتينيدات (مثل ريباغلينيد repaglinide وناتيغلينيد nateglinide) بهذه الطريقة أيضًا وعلى الرغم من أنّها قصيرة المفعول، إلّا أنها في الأساس أدوية تُشبه السلفونيل يوريا.

الاستخدام السريريّ

السلفونيل يوريا هو علاج فعّال لخفض نسبة الغلوكوز في الدم وغالبًا ما يُستخدَم كإضافة للميتفورمين، إذا لم يتم ضبط نسبة السكر في الدم بشكلٍ كافٍ باستخدام الميتفورمين وحده (انظر **الشكل 20,10**). تتمثّل الآثار الضارة الرئيسيّة للسلفونيل يوريا في اكتساب الوزن ونقص سكّر الدم. اكتساب الوزن ليس مثالي في مرضى السكّري الذين يُعانون بالفعل من زيادة الوزن أو السُمنة، على الرغم من أنّ السلفونيل يوريا مركبات فعّالة في هذه المجموعة. يحدث نقص سكّر الدم لأنّ إغلاق قنوات الـ K_{ATP} يؤدي إلى إفراز الأنسولين بشكلٍ غير مُنتظم، حتّى مع مستويات الغلوكوز الطبيعية أو المنخفضة في الدم.

هُناك عددٌ من مركبات السلفونيل يوريا. في المملكة المتحدة، يُعتبر الغليكلازيد gliclalizide هو الأكثر استخدامًا؛ على النقيض من ذلك، في الولايات المتحدة، يُستخدَم الغليبنكلاميد glibenclamide (المعروف أيضًا باسم غليبوريد glyburide) على نطاقٍ واسع. ومع ذلك، فإنّ عقار الغليبنكلاميد مديد المفعول وعرضةً لحدوث نقص سكّر الدم، لذلك يجب تجنّبه عند المرضى الأكبر سنًّا. تشمل أدوية السلفونيل يوريا الأُخرى غليميبيريد glimepiride وغليبيزيد glipizide. تكون الاستجابة للجرعة لجميع أدوية السلفونيل يوريا أشدّ حدة عند الجرعات المُنخفضة؛ يتمّ الحصول على فائدة إضافية قليلة عندما تزيد الجرعة عن نصف الجرعات القصوى.

مُثبّطات الألفا غلوكوزيداز

تعمل مثبّطات ألفا غلوكوزيداز على تأخير امتصاص الكربوهيدرات في الأمعاء عن طريق تثبيط أنزيمات دي سكاريداز disaccharidases. الأكاربوز والميغليتول miglitol مُتاحان ويتمّ تناولهما مع كلّ وجبة. ويحققان انخفاضاً في نسبة الغلوكوز في الدم بعد الطعام تحسّناً مُعتدلاً في ضبط نسبة السكر الإجمالية في الدم. يُمكن مُشاركتها مع السلفونيل يوريا. التأثيرات الجانبيّة الرئيسيّة هي تطبّل البطن وانتفاخ البطن والإسهال. يتمّ استخدامها على نطاق واسِع في منطقة الشرق الأقصى ولكن نادرًا ما تستخدم في المملكة المتحدة.

مركبات الثيازوليدينديايون Thiazolidinedions

آليّة العمل

هذه الأدوية (تسمّى أيضًا TZDs، ’ غليتازونات’ أو مناهضات PPARγ) ترتبط وتنشّط المستقبلات المنشطة بمُكاثر البيروكسيسوم النوع–غاما، وهو مُستقبل نووي موجود بشكلٍ رئيسي في الأنسجة الشحمية، والذي يُنظّم التعبير عن العديد من الجينات المُشاركة في التمثيل الغذائي. تُعزّزان TZDs عمل الأنسولين الداخلي، سواء بشكلٍ مُباشر (في الخلايا الشحميّة) أو بشكلٍ غير مُباشر (بواسطة تغيير إطلاق ’ الأديبوكينات’ adipokines مثل الأديبونكتين، الذي يُغيّر من حساسيّة الأنسولين في الكبد). لا تزداد تركيزات الأنسولين في البلازما ولا يحدث نقص سكّر الدم. TZDs تُزيد من تمايُز الخلايا ما قبل الشحمية مما يؤدي إلى زيادة كتلة الدهون ووزن الجسم.

الاستخدام السريري

تمّ وصف TZDs على نطاقٍ واسع منذُ أواخر التسعينات ولكن ظهر عدد من الآثار الضارّة وانخفض استخدامها. تمّ الإبلاغ عن عقار شائع من الـ TZD, وهو روزيغليتازون rosiglitazone, لزيادة اختِطار احتشاء العضلة القلبيّة وتمّ سحبه في عام 2010. TZD الآخر الشائع الاستخدام, بيوغليتازون, لا يبدو أنّه يزيد من اختطار احتشاء عضلة القلب ولكنّه قد يؤدّي إلى تفاقُم فشل القلب عن طريق التسبّب في احتباس السوائل, وتُظهِر المعلومات الحديثة أنّه يزيد من خطر الإصابة بالكسور وربّما سرطان المثانة. أدّت هذه المُلاحظات إلى انخفاض مُفاجئ في استخدام البيوغليتازون. يُمكن أن يكون البيوغليتازون فعّالًا جدًّا في خفض نسبة الغلوكوز في الدم لدى بعض المرضى ويبدو أكثر فعاليّة في المرضى الذين يُعانون من مُقاومة الأنسولين. بالإضافة إلى ذلك، لهُ تأثير مُفيد في تقليل الكبد الدهني وNASH (الفصل 22). يُضاف البيوغليتازون إلى الميتفورمين عادةً مع أو بدون العلاج بالسلفونيل يوريا (انظر الشكل 20,10). يُمكن إعطاؤه مع العلاج بالأنسولين وعندها يكون فعّالًا للغاية، لكن الجمع بين الأنسولين وTZDs يُزيد بشكلٍ ملحوظ من احتباس السوائل وخطر الإصابة بفشل القلب، لذلك يجب استخدامه بحذر.

العلاجات القائمة على الإنكرتين Incretin-based therapies: مثبطات DPP-4 وناهِضات مستقبل GLP-1

تأثير الإنكرتين هو ازدياد إفراز الأنسولين عندما يتمّ إعطاء منبّه غلوكوز عن طريق الفم بدلًا من طريق الوريد، ويعكس إطلاق ببتيدات الإنكرتين من القناة الهضميّة (انظر الشكل 20,3). إنّ هرمونات الإنكرتين هي في الأساس البتيد الشبيه بالغلوكاغون1 (GLP-1) وعديد الببتيد المعوي المثبط (GIP)، والتي تعمل على تحفيز إفراز الأنسولين (انظر الشكل 20,2). يتمّ تحطيمها بشكلٍ سريع بواسطة الديببتيديل ببتيداز 4 (DPP-4). يتضاءَل تأثير الإنكرتين في داء السكري من النوع2 وقد حفّز هذا على تطوير نَهجين علاجيين يعتمدان على الإنكرتين.

الـ ’ غليبتينات gliptins ’ أو مثبطات DPP-4, تمنع التحطيم وبالتالي تعزّز تركيزات GLP-1 و GIP الداخليّة.

كانَ أوّل مثبّط DPP-4في السوق هو سيتاغليبتين sitagliptin؛ تشمل الأنواع الأُخرى المُتاحة الآن فيلداغليبتين vildagliptin وساكساغليبتين saxagliptin ولِيناغلبتين linagliptin وألوغليبتين alogliptin. هذه الأدوية جيّدة التحمّل وهي مُحايدة تجاه الوزن (انظر الإطار 20,26). أظهرت دراسات نتائج القلب والأوعية الدموية الحديثة نتائج مختلطة مع مثبطات DPP-4. لم تُسجّل دراسة تجربة تقييم النتائج القلبية الوعائية بعد المعالجة بـ سيتاغلبتين (TECOS) أيّ نتائج سلبيّة لـ سيتاغلبتين، لكن دراسة الساكساغلبتين لتقييم النتائج الوعائيّة المسجّلة لدى مرضى السكري – انحلال الخثرة في احتشاء العضلة القلبية (SAVOR – TIM) وجدت خطرًا متزايدًا من قصور القلب في المرضى الذين عولجوا بالساكساغلبتين. ناهضات مستقبل GLP-1 لها بُنية مماثلة لـ GLP-1 ولكن تمّ تعديلها لتقاوم التحطيم بواسطة DPP-4. هذه العوامل ليست فعّالة عن طريق الفم ويجب أن تُعطى عن طريق الحقن تحت الجلد. ومع ذلك، لديهما ميّزة رئيسيّة على مثبّطات DPP-4: نظرًا لأنّ نشاط GLP-1 الذي تمّ تحقيقه هو فوق فيزيولوجي، فإنّه يؤخّر الإفراغ المعدي ويقلّل الشهية على مستوى منطقة ما تحت المهاد. وبالتالي، تعمل ناهضات مستقبل GLP-1 القابلة للحقن على خفض نسبة الغلوكوز في الدم وتؤدّي إلى فقدان الوزن – وهو علاج أخّاذ حيثُ أنّ غالبية مرضى السكري من النوع2 يُعانون من السمنة المفرطة. تشمل ناهضات مستقبل GLP-1 المتاحة حاليًا exenatide (مرتين يوميًّا)، exenatide مُعدّل الإطلاق (مرة أسبوعيًّا)، liraglutide (مرة يوميًّا)، lixisenatide (مرة يوميًّا) و albiglutide (مرة أسبوعيًّا). في الآونة الأخيرة، تمّ الجمع بين ناهضات مستقبل الـ GLP-1 ومضاهئات الأنسولين مديدة المفعول، مما يتيح التدبير المشترك بالأنسولين وناهضات مستقبل الـ GLP-1 بحقنة واحدة. ناهضات مستقبل الـ GLP-1 تختلف في شكل تأثيرها الجانبي، اعتمادًا على ما إذا تمّ تناولها يوميًّا أو أسبوعيًّا، ولكن التأثير الجانبي الرئيسي الذي يحدّ من استخدامها غالبًا هو الغثيان. تأثير Liraglutide

وعمله في داء السكري: أظهرت دراسة تقييم نتائج القلب والأوعية الدموية (LEADER) مؤخرًا أن الـ Liraglutide عند إضافته إلى العلاج المُعتاد يؤدي إلى تحسين نتائج القلب والأوعية الدموية على العلاج الوهمي في المرضى المعرّضين لخطر عال من الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية؛ هذا يتعارض مع دراسة تقييم Lixisenatide في متلازمة الشريان التاجي الحادة (ELIXA)، والتي أظهرت أنّ الـ lixisenatide كانَ محايدًا فيما يتعلّق بأمراض القلب والأوعية الدموية.

تمّ الإبلاغ عن وجود ارتباط بين جميع الأدوية القائمة على الإنكرتين وزيادة خطر الإصابة بالتهاب البنكرياس، على الرّغم من أنّ هذا الخطر ضئيل: بين 1 و10 حالات لكلّ 1000 مريض مُعالَج. على العكس من السلفونيل يوريا، فإنّ كِلا العلاجين المُعتمدين على الإنكرتين يعزّزان إفراز الأنسولين فقط عندما يكون هناك غلوكوز ' مُحفّز ' لها. وبالتالي، عندما يكون مستوى الغلوكوز في الدم طبيعيًّا، فإنّ إفراز الأنسولين لا يكون مُزاد وبالتالي لا تُسبّب هذه العوامل نقص في سكّر الدم عند استخدامها كعلاج وحيد أو مع أدوية أُخرى لا تُسبّب نقص السكّر في الدم.

مُثبّطات SGLT2

تمّ ترخيص مُثبّط ناقل الصوديوم والغلوكوز 2 (SGLT2) " الداباغليفلوزين dapagliflozin " للاستخدام في عام 2012. بعد ذلك، تمّ أيضًا ترخيص الـ كاناغليفلوزين canagliflozin والـ إيمباغليفلوزين empagliflozin. يرتشح الغلوكوز بحريّة في الكبيبات الكلويّة ويُعاد امتصاصه في الأنابيب القريبة. يُشارك الـ SGLT2 في إعادة امتصاص الغلوكوز (**الشكل 20,12**). يؤدّي التثبيط إلى عدم إعادة امتصاص حوالي 25 % من الغلوكوز المُرتشَح، مما ينتج عنه بيلة سكريّة. على الرُّغم من أنّ هذا يُساعد في خفض نسبة الغلوكوز في الدم والسعرات الحراريّة وفقدان الوزن لاحقًا، إلّا أنّ البيلة السكريّة تؤدّي أيضًا إلى أخماج فطريّة في الأعضاء التناسليّة. كان هُناك تزايد في استخدام هذه العوامل على مدى السنوات القليلة الماضية؛ ومع ذلك، فإنّ التصريح الأخير عن تجربة الإمباغليفلوزين والنتائج القلبية الوعائية والوفيات في داء السكري من النوع2 (نتائج EMPA-REG) لديه القدرة على تغييرالطريقة التي تُستخدَم بها هذه الأدوية الآن وبشكلٍ هائل. أدّى العلاج بالإمباغليفلوزين إلى انخفاض بنسبة 35 % في معدّل الوفيات القلبية الوعائيّة وانخفاض مُماثل في حالات الدخول إلى المشفى بسبب قصور القلب. كانت هذه النتيجة أكبر بكثير مما كان مُتوقّعًا ومازالت الآلية الكامنة وراءها قيد التحقيق، ولكن هذه الدراسة المَعلميّة البارزة كانت الأولى في إظهار مثل هذه الفوائد المُذهلة في خفض معدّل الوفيات من عامل خفض الغلوكوز؛ على هذا النحو، يجب الآن استخدام هذه الأدوية على الأقل في جميع المرضى الذين يستوفون معايير الاشتمال في التجربة – احتشاء عضلة قلبيّة سابق، داء الشريان التاجي، السكتة الدماغيّة، الذبحة الصدرية غير المستقرّة أو داء الشرايين المحيطية السادّة. تمّ التعرّف على الحمّاض الكيتوني السكّري سوي سكر الدم (أيّ الحماض الكيتوني غير المرتبط بفرط سكّر الدم الملحوظ) باعتباره أحد المُضاعفات النادرة لهذه الفئة من الأدوية.

المُعالجة بالأنسولين Insulin therapy

التصنيع والتركيب

تمّ اكتشاف الأنسولين في عام 1921 وكان نقطة تحوّل في تدبير داء السكّري من النوع1, والذي كان اضطرابًا مُميتًا حتى ذلك الحين. حتّى ثمانينات القرن الماضي، تمّ الحصول على الأنسولين عن طريق الاستخلاص والتنقية من بنكرياس الأبقار والخنازير (الأنسولينات البقرية والخنزيريّة)، ولا يزال بعض المرضى يُفضّلون استخدام الأنسولينات الحيوانيّة. أتاحت تقنية الحمض النووي المأشوب إمكانية إنتاج الأنسولين البشري على نطاقٍ واسع. يجب أن تتفكّك تكدّسات الأنسولين غير المعدّل (القابلة للذوبان أو العادية) كسُداسيّات في الأنسجة تحت الجلد قبل حدوث الامتصاص الجهازي وتُساعد هذه العملية على إطالة مدة العمل إلى ما يقرب من 8 ساعات. يُمكن تبديل تسلسل الأحماض الأمينية للأنسولين لإنتاج مُضاهئات من الأنسولين، والتي تختلف في معدّل امتصاصها من موقع الحقن. على سبيل المثال، في الأنسولين lispro, يتمّ عكس ثمالات الليسين والبرولين قبل الأخيرة على النهاية المطرافيّة -C من سلسلة بيتّا (**الشكل 20,13**). هذا يمنع جزيئات

الأنسولين من التكدّس كسُداسيات في الأنسجة تحت الجلد بعد الحقن وبالتالي يُسرّع الامتصاص ممّا يؤدّي إلى بداية أسرع ومدة عمل أقصر من الأنسولين القابل للذوبان (الإطار 20,27). قد يتم تسريع بدء عمل مُضاهئات الأنسولين عن طريق إضافة سواغات إلى المستحضر (مثل نيكوتيناميد وأرجينين إلى الأنسولين أسبارت). على العكس من ذلك، ففي الأنسولين glargine, يعمل استبدال الغليسين بالأسبارجين في السلسلة ألفا وإضافة اثنين من ثمالات الأرجينين الإضافية إلى النهاية المطرافية لـ C من السلسلة بيتا على إطالة مدة عمل الأنسولين إلى أكثر من 24 ساعة. تعمل تعديلات الأحماض الأمينية على تحويل نقطة تساوي الكهربيّة من درجة الحموضة من 5,4 إلى 6,7, مما يجعل الجزيء أقل قابلية للذوبان عند درجة الحموضة الفيزيولوجيّة (انظر الشكل 20,13). يُمكن أيضًا إطالة مدة العمل عن طريق إضافة مواد كيميائيّة إلى محلول الأنسولين القابل للذوبان أو عن طريق إضافة جزيئات أخرى إلى بُنية الأنسولين. تشمل الإضافات الكيميائية البروتامين protamine والزنك عند درجة الحموضة المتعادلة (إيزوفان أو أنسولين NPH) أو أيونات الزنك الزائدة (الأنسولين lente). في الأنسولين detemir وdegludec, يتمّ إطالة مدة العمل عن طريق إضافة الأحماض الدهنية إلى النهاية المطرافية C المقطوعة قليلًا من سلسلة بيتا (الشكل 20,13). بعد الحقن تحت الجلد، ترتبط هذه إلى الألبومين في الدم والذي ينفصل الأنسولين عنه ببطء.

يُمكن أيضًا إطالة مدة عمل الأنسولين degludec لأنّ جزء الأحماض الدهنيّة يُعزّز تكوين سُداسيات الأنسولين المتعددة في الأنسجة تحت الجلد (الإطار 20,27).

إنّ الأنسولين isophane وlente هي مُستحضرات عَكِرة ويجب تعليقها ثانيةً قبل الحقن لضمان خلطٍ كافٍ للمكوّنات.

الأنسولينات الأكثر حداثة والمعدّلة هيكليًّا وطويلة المفعول (مثل glargine، detemir, degludec) رائقة ولا تتطلّب تعليقها ثانية. تتوفّر تركيبات مختلطة مسبقًا تحتوي على الأنسولين قصير المفعول والإيزوفان بنسبٍ مختلفة.

في مُعظم البلدان، تمّ توحيد (تعيير) تركيز الأنسولين في التركيبات المُتاحة عند 100 وحدة/مل. أدّت زيادة مستويات السُّمنة المرتبطة بزيادة متطلّبات الأنسولين اليوميّة إلى تحفيز شركات الأدوية على تطوير تركيبات أنسولين مركّزة أكثر لتقليل الانزعاج الناتج عن الحقن بأحجام أكبر وأيضًا لتقليل التباين في توصيل الأنسولين من المستودع تحت الجلد. لذلك، تتوفّر تركيبات 200 وحدة و300 وحدة و500 وحدة من الأنسولين وهي على التوالي أكثر تركيزًا بمرتين وثلاث وخمس مرات من الأنسولين المعياري. يجب طلب مشورة الخُبراء قبل استخدام الأنسولين المركّز لأنّ الأخطاء في وصف الأدوية يُمكن أن تُسبّب نقص سكر الدم الشديد.

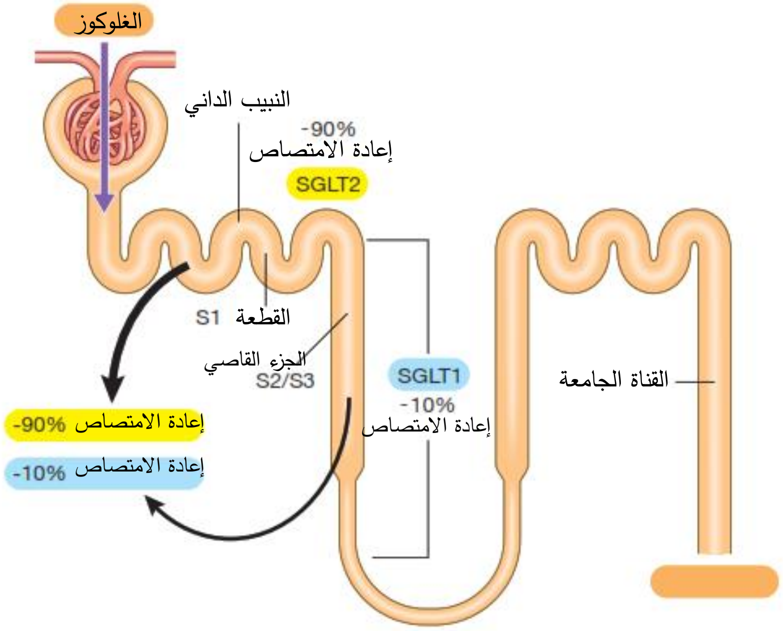
20,27 مدة عمل مستحضرات الأنسولين (بالساعات)

الأنسولين	البدء	الذروة	المدة
سريع المفعول (مضاهئات الأنسولين: (Lispro, glusinie aspart	0,5 >	0,5– 2,5	3–4,5
قصير المفعول (القابل للذوبان (النظامي))	0,5 –1	1–4	4–8
متوسّط المفعول (isophane (NPH)، lente)	1–3	3–8	7–14
طويل المفعول (bovine ultralente)	2 – 4	6–12	12–30
طويل المفعول (مضاهئات الأنسولين: Glargine detemir, degludec gludec)	1–2	لا يوجد	18–26

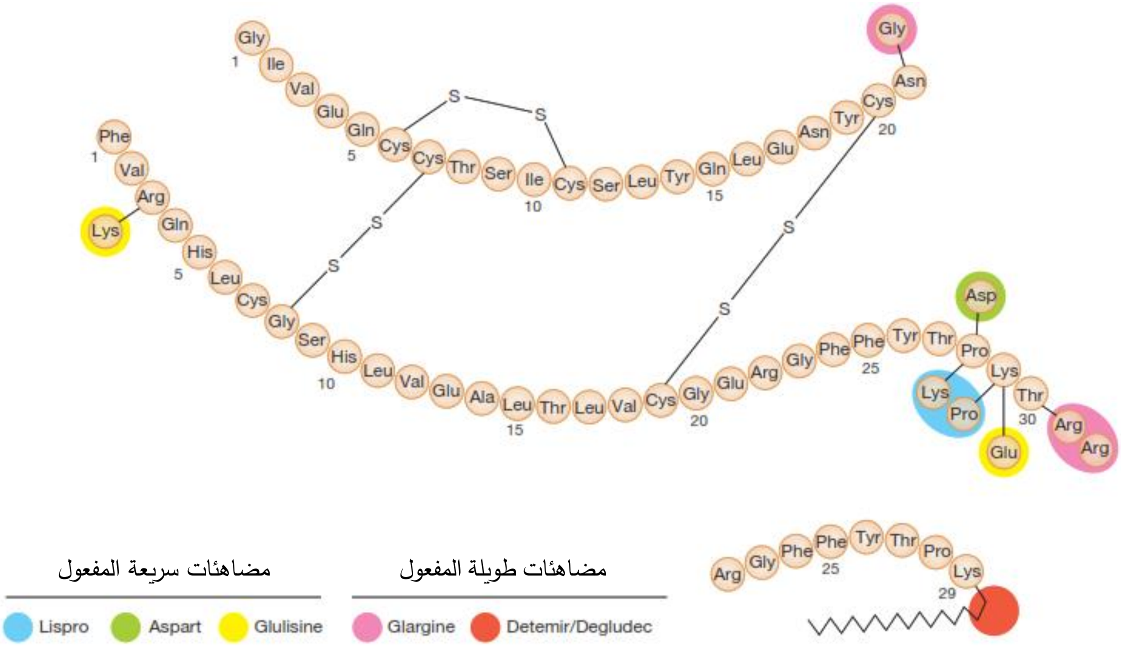
العلاج بالأنسولين بجرعات متعددة تحت الجلد

في معظم المرضى، يُحقَن الأنسولين تحت الجلد عدّة مرات يوميًّا في جدار البطن الأمامي وأعلى الذراعين والفخذين والأرداف (الإطار 20,28). يحدث الحقن العضلي العرضي غالبًا عند الأطفال والبالغين النحيفين. قد يتأثّر معدّل

امتصاص الأنسولين بالعديد من العوامل بخلاف تركيبة الأنسولين، بما في ذلك موقع وعمق وحجم الحقن ودرجة حرارة الجلد (الاحترار) والتدليك الموضعي والتمارين. يتأخّر الامتصاص من مناطق التضخّم الشحمي في مواقع الحقن


الغلوكوز
النبيب الداني
-90%
إعادة الامتصاص
SGLT2
القطعة S1
الجزء القاصي
S2/S3
SGLT1
-10%
إعادة الامتصاص
القناة الجامعة
إعادة الامتصاص -90%
إعادة الامتصاص -10%

الشكل 20,12 ترشيح الغلوكوز وإعادة امتصاصه بواسطة النفرون. يُعاد امتصاص حوالي 90% من الغلوكوز المرتشَح بواسطة *SGLT2* و10% بواسطة *SGLT1*. تعمل مُثبّطات *SGLT2* على تقليل الغلوكوز المُعاد امتصاصه بنسبة 25 %. بالنسبة لمتوسّط غلوكوز البلازما البالغ 8 مليمول/ل (144 ملغ/دل)، فإنّه ينتج عن هذا فقدان الغلوكوز بحوالي 80 غرام يوميًّا في البول، مما يؤدي بدوره إلى تقليل مستوى الغلوكوز في البلازما. هذا يُعادل 320 سعرة حرارية في اليوم وخسارة الوزن اللاحقة.


Gly Ile Val Glu Gln Cys Cys Thr Ser Ile Cys Ser Leu Tyr Gln Leu Glu Asn Tyr Cys Asn Gly
1 5 10 15 20
S S S S S S
Phe Val Arg Lys Gln His Leu Cys Gly Ser His Leu Val Glu Ala Leu Thr Leu Val Cys Gly Glu Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys Thr Arg Arg
Asp Lys Pro Glu
1 5 10 15 20 25 30
Arg Gly Phe Phe Tyr Thr Pro Lys
25 29
مضاهئات سريعة المفعول
مضاهئات طويلة المفعول
Lispro
Aspart
Glulisine
Glargine
Detemir/Degludec

الشكل 20,13 بُنية الأحماض الأمينية للأنسولين ومضاهئات الأنسولين. تُظهر المناطق ذات الألوان المظلّلة التعديلات التي تمّ إجراؤها على البنية الطبيعية للأنسولين. هذه مهمّة في تغيير خصائص الحراءك الدوائية للمضاهئات.

والذي ينتج عن التأثير الغذائي الموضعي للأنسولين، لذلك يجب تجنّب الحقن المتكرّر في نفس الموقع. الطرق الأُخرى لإعطاء الدواء (عن طريق الوريد وداخل الصفاق) هي احتياطيّة لظروف محدّدة. بمجرّد امتصاص الدم للأنسولين، يبلغ نصف عمر الأنسولين بضع دقائق فقط. يتمّ إزالته بشكلٍ رئيسي في الكبد وكذلك الكلى، لذلك ترتفع تركيزات الأنسولين في البلازما عند مرضى الكبد أو الفشل الكلوي. في حالات نادرة، يُمكن أن يتأثّر معدّل التصفية من خلال الارتباط بأجسام مضادة للأنسولين.

20,28 كيفيّة حقن الأنسولين تحت الجلد

* الإبرة موضوعة في الزاوية الصحيحة للجلد
* الحقن تحت الجلد (ليس في العضل)
* أجهزة التوصيل: محقنة زجاجيّة (تتطلّب إعادة تعقيم) ومحقنة بلاستيكية (وحيدة الاستعمال) وأداة قلم (يُمكن إعادة استخدامها وبعضها وحيد الاستخدام) ومضخة تسريب

20,29 الآثار الجانبيّة للعلاج بالأنسولين

* نقص سكّر الدم
* اكتساب الوزن
* الوذمة المُحيطيّة (يُسبّب العلاج بالأنسولين احتباس الملح والماء على المدى القصير)
* الأجسام المُضادة للأنسولين
* حساسيّة موضعيّة (نادرة)
* تضخّم شحمي أو ضمور شحميّ في مواضع الحقن

يُمكن إعطاء الأنسولين باستخدام محقنة بلاستيكيّة وحيدة الاستعمال بإبرة رفيعة (يُمكن إعادة استعمالها عدة مرات) ولكن تمّ استبدالها إلى حدٍّ كبير بمحقنة قلم تحتوي على الأنسولين في خراطيش كافية للجرعات المتعددة. وهي متوفّرة أيضًا كأقلام وحيدة الاستعمال محمّلة مُسبقًا.

بالنسبة للجزء الأكبر، حلّت مضاهئات الأنسولين محل الأنسولين القابل للذوبان والإيزوفان، خاصّةً للأشخاص المُصابين بالسكري من النوع 1 لأنّها تُتيح قدرًا أكبر من المرونة والراحة وتُقلّل خطر الإصابة بنقص سكّر الدم (انظر **الإطار 20,26**). على العكس من الأنسولين القابل للذوبان والذي يجب حقنه قبل تناول الطعام بـ 30 – 60 دقيقة، يُمكن إعطاء مُضاهئات الأنسولين سريع المفعول مُباشرةً قبل أو أثناء أو حتى بعد الوجبات، على الرغم من أنّه من الأفضل حقنها قبل تناول الطعام بـ 15 دقيقة. كما أنّ مضاهئات الأنسولين طويلة المفعول لديها قدرة أفضل من أنسولين الإيزوفان على الحفاظ على مستويات الأنسولين (القاعدية) لمدة تصل إلى 24 ساعة.

على الرغم من هذه الفوائد الحركيّة الدوائيّة فإنّ تأثير مضاهئات الأنسولين على التحكّم في نسبة السكر في الدم الإجمالي ضئيل، لكن الدراسات تُظهر باستمرار انخفاضًا كبيرًا في وتيرة نقص السكر في الدم خاصّةً طول الليل.

مُضاعفات العلاج بالأنسولين مُدرجة في **الإطار 20,29**؛ وأهمّها نقص سكّر الدم. يوجد ظاهرة شائعة وهي فرط سكر الدم أثناء الصيام (ظاهرة الفجر) والتي تنشأ من خلال الجمع بين النظم اليوماويّ الطبيعي وإطلاق الهرمونات مثل هرمون النمو والكورتيزول خلال الجزء الأخير من الليل، بالإضافة إلى انخفاض مستويات أنسولين الإيزوفان في الليل. ظاهرة الفجر ليست نتيجة لنقص سكر الدم الليلي السابق.

نظُم جرعات الأنسولين *Insulin dosing regimens*

إنّ اختيار النظام يعتمد على الدرجة المطلوبة للتحكّم بنسبة السكر في الدم وشدة عوز الأنسولين الكامِن ونمط حياة المريض وقدرته على تعديل جرعة الأنسولين. يوضّح الشكل20,14 الملف الزمني للعمل لأنظمة الأنسولين المختلفة مقارنةً بالنمط الإفرازي للأنسولين في الحالة غير المُصابة بالسكري. يتمّ تدبير الأشخاص المُصابين بداء السكري من النوع1 بشكلٍ أفضل عن طريق حقن الأنسولين اليوميّة المتعددة أو مضخّة الأنسولين. في داء السكري من النوع2 يبدأ الأنسولين عادةً كأنسولين طويل المفعول مرة واحدة يوميًّا إمّا بمفرده أو مع عوامل مضادة للسكري عن طريق الفم. ومع ذلك، مع مرور الوقت، عادةً ما يكون هناك حاجة لحقن الأنسولين بشكلٍ متكرّر.

يُعتبر إعطاء الأنسولين قصير المفعول ومتوسط المفعول مرتين يوميًّا (عادةً ما يكون من الأنسولينات القابلة للذوبان

والإيزوفان) والتي تُعطى معًا قبل الإفطار ووجبة العشاء أبسط نظام ولا يزال شائع الاستخدام في العديد من البلدان. في البداية، يتمّ إعطاء ثلثي إجمالي المتطلّبات اليوميّة من الأنسولين في الصباح بنسبة مفعول قصير إلى متوسط 1:2 والثلث المتبقّي يتمّ إعطاؤه في المساء. تتوفّر تركيبات مختلطة مسبقًا تحتوي على نسب مختلفة من الأنسولين soluble و isophane (على سبيل المثال 30:70 و 50:50). هذه مُفيدة لأنّها تتجنّب الحاجة إلى خلط الأنسولين مباشرةً ولكنها غير مرنة حيث لا يمكن تعديل المكونات الفردية بشكلٍ مستقلّ. إنّهم بحاجة إلى إعادة تعليقهم عن طريق هزّ القارورة عدة مرات قبل الإعطاء. لقد غيَّر الأنسولين ذو الخليط الثابت الدراسات الديناميكية الدوائية أيضًا، مثل تقليل ذروة عمل الأنسولين ووقت تأثير الذروة بشكلٍ كبير مقارنةً بحقن نفس الأنسولين بشكلٍ منفصل. هذا يزيد من خطر الإصابة بنقص سكّر الدم.

أنظمة الحقن المتعدّدة (العلاج بالأنسولين المركّز) شائعة، حيث يتمّ أخذ الأنسولين قصير المفعول قبل كل وجبة ويتمّ حقن الأنسولين متوسّط أو طويل المفعول مرة أو مرتين يوميًا (النظام القاعدي–البلعة، **الإطار 20,30**).

هذا النوع من النظام هو أكثر فيزيولوجية ويسمح بقدرٍ أكبر من الحرية فيما يتعلّق بتوقيت الوجبة، فضلًا عن نشاط بدني أكثر تنوّعًا يومًا بعدَ يوم.

20,30 مثال على حساب دفقة الأنسولين الخاصّة بالوجبة

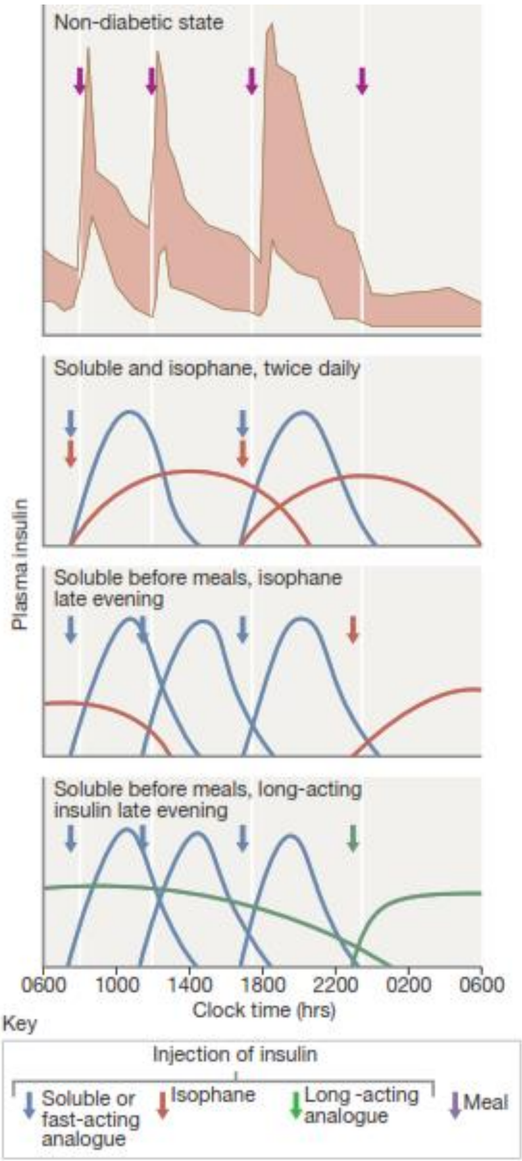
RL لديه داء السكري من النوع1 يُعالج بمضخّة الأنسولين. غلوكوز ما قبل الإفطار لديه (G) هو 12 مليمول/لتر (216 ملغ/دل). يتناول وجبة الإفطار من الحبوب مع الحليب الذي يحتوي 30 غ من الكربوهيدرات (CHO) بالمجمل. أنسولينه: نسبة الكربوهيدرات (ICR) هي 10 (1 وحدة من الأنسولين لكل10 غ من CHO)وعامل حساسية الأنسولين (ISF) هو 2 (1 وحدة من الأنسولين لخفض نسبة الغلوكوز في الدم بمقدار 2 مليمول/لتر (36 ملغ/دل)). هو يريد تحقيق هدف الغلوكوز (G_T) البالغ 8 مليمول/لتر (144 ملغ/دل) بعد تناول الطعام.

حساب جرعة البلعة المقدّرة:

جرعة البلعة = (CHO÷ICR) + ((G- G_T) ÷ISF))

= (30 ÷ 10) + ((12−8) ÷ 2)

= 5 وحدة من الأنسولين



الشكل20,14 **دراسات الأنسولين في البلازما المرتبطة بأنظمة الأنسولين المختلفة.** تتمّ مُقارنة الدراسات التخطيطيّة مع استجابات الأنسولين (يعني ± 1 الانحراف المعياري) التي لوحظت في البالغين غير المصابين بالسكري الموضّحة في اللائحة العلوية (المنطقة المظلّلة). هذه هي الأنماط النظرية لأنسولين البلازما وقد تختلف بشكلٍ كبير في مِقدار ومدة التأثير بين الأفراد.

العلاج المُستمرّ بالأنسولين تحت الجلد *Subcutaneous continuous insulin therapy*

العلاج المُستمرّ بالأنسولين تحت الجلد والمعروف عادةً بمضخّة الأنسولين، هو نظام لتوصيل الأنسولين يستخدم جهازًا طبيًّا يعمل بالبطاريات لتوصيل الأنسولين بشكلٍ مستمرّ إلى الفرد المُصاب بداء السكري من النوع1. تختلف تكوينات الجهاز بين الشركات المصنّعة ولكنها ستتضمّن المضخّة مع

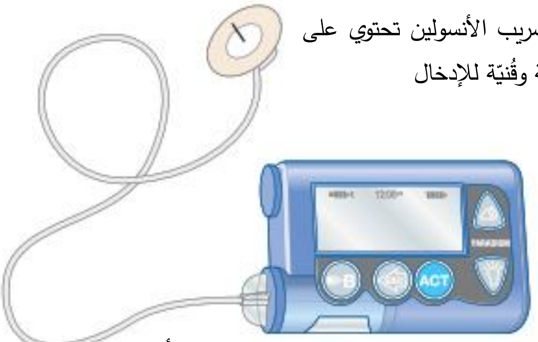
أدوات التحكّم ووحدة المعالجة والبطاريات ومستودع الأنسولين وحيد الاستعمال ومجموعة الأنسولين وحيدة الاستعمال بما في ذلك قُنية للإدخال تحت الجلد ونظام أنبوبي لتوصيل الأنسولين من المستودَع إلى القُنيّة. بعض الإصدارات الحديثة تكون قابلة للتصرّف فيها أو شبه قابلة للتصرّف فيها وتزيل الأنابيب من مجموعة التسريب (مضخّات التصحيح). تُتيح مضّخات الأنسولين للفرد مزيدًا من المرونة مع حقن دفعات الأنسولين في كلّ من التوقيت والشكل (على سبيل المثال، استخدام دفعة مديدة عند تغطية وجبات غنيّة بالدهون/البروتين مثل شرائح اللحم أو عندما يكون داء السكري معقّدًا بسبب خزل المعدة، وكذلك في تغيير معدلات تسريب الأنسولين القاعدي. هذا مُفيد بشكلٍ خاص خلال الليل عندما يكون من الممكن خفض المعدّلات الأساسيّة للأنسولين لمنع حدوث انخفاض الغلوكوز ولكن مع مراعاة زيادتها قبل الفجر لمنع ارتفاع الغلوكوز. بالإضافة إلى ذلك، يُمكن استخدام المعدّلات القاعديّة المؤقتة لتقليل خطر الإصابة بنقص سكر الدم عند ممارسة التمارين الرياضيّة. إنّ تحديد المعدل القاعدي للفرد على المضخة يتطلّب المساعدة من أخصّائي ولكن يتمّ تحديده بالذات من خلال الصيام لفترات لا تقل عن 4 ساعات أثناء التقييم الدوري لمستويات الغلوكوز في الدم وضبط معدّل تسريب المضخة للحفاظ على الغلوكوز ضمن المعدّل الطبيعي. ستتغيّر المعدّلات القاعديّة ويُمكن أن تتأثّر بعوامل مثل زيادة مدة المرض أو البلوغ أو زيادة الوزن أو فقدانه بالإضافة إلى الأدوية التي تؤثّر على حساسيّة الأنسولين (مثل القشرانيات السكريّة)، وتغيير مستويات اللياقة البدنيّة مع ممارسة التمارين للسيطرة على نسبة السكر الإجمالية في الدم. يظهر لدينا مثال لمضخّة الأنسولين في **الشكل 20,15**.

العلاج بالأنسولين بنظام الحلقة المُغلقة *Closed loop insulin therapy*

هُناك تحديث إضافي في العلاج في مضخّة الأنسولين في السنوات الأخيرة وهو تطوير نظام ’ الحلقة المُغلقة’ والمعروف أيضًا باسم البنكرياس الاصطناعي (**الشكل 20,16**). تهدف هذه الأنظمة إلى دمج مضخّات الأنسولين مع أنظمة مراقبة الغلوكوز المستمرّة (CGMS). في نظام الحلقة المغلقة يتصل جهاز الـ CGMS بمضخة الأنسولين عبر برنامج محوسَب. هذا يعني أنّه يُمكن استخدام بيانات الغلوكوز في الوقت الفعلي التي يتمّ الحصول عليها من خلال CGMS لحساب جرعة الأنسولين التي يتمّ صرفها من خلال مضخة الأنسولين (**الشكل 20,17**).

قد تشتمل الميزات على وظيفة ’ تعليق الغلوكوز المنخفض’، حيث أنّ اكتشاف نقص السكّر في الدم أو انخفاض مستوى الغلوكوز إلى ما دون الحد العتبوي المعيّن مسبقًا (على سبيل المثال 4مليمول/ل (72 ملغ/دل)) يُشير إلى توقّف المضخة عن صرف الأنسولين حتى تتيح لمن يرتديها أن يُعالج نقص سكر الدم بالطعام أو أقراص الغلوكوز.

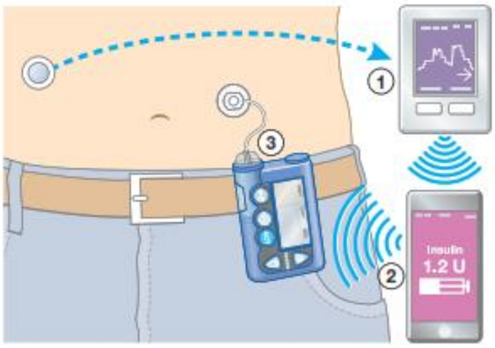
تهدف التجارب السريريّة الحالية على الأطفال والبالغين في المستشفى أو بيئة العيش الحر إلى تحديد مدى فعالية هذا النَّهج في تحسين تدبير داء السكري من النوع1. ومع ذلك، قد يكون الاستخدام الواسِع محدودًا بالتكلفة. كما تمّ التقصّي عن طرق بديلة لتوصيل الأنسولين. إنّ التجارب السريريّة على الأنسولين داخل الرئة (الاستنشاقي) والأنسولين عبر الجلد والأنسولين الفمويّ لا تزال جارية ولكن لم يثبت أيّ منها جدواهُ تجاريًّا حتى الآن. تمّت الموافقة على استخدام الأنسولين الاستنشاقي في الولايات المتحدة كأنسولين وقت الطعام، لكن التجربة مع هذا محدودة للغاية.



مجموعة تسريب الأنسولين تحتوي على أنابيب مرنة وقُنيّة للإدخال

جهاز إلكتروني يحتوي على عبوة بلاستيكية من الأنسولين وبطارية وجهاز كمبيوتر داخلي لبرمجة توصيل الأنسولين

الشكل 20,15 مضخّة الأنسولين. تُعتبر مضخّة الأنسولين وسيلة بديلة لتوصيل الأنسولين في داء السكري من النوع1. تتوفّر أنواع مختلفة وتشمل جهاز المضخّة نفسه (مع أدوات التحكّم ووحدة المعالجة والبطاريات) وخزّان للأنسولين قابل للتخلّص منه (وحيد الاستعمال) (داخل المضخة) ومجموعة تسريب وحيدة الاستعمال (مع أنبوب وقنية للإدخال تحت الجلد). تتضمّن التركيبات البديلة مضخّات قابلة للتصرّف أو شبه قابلة للتصرّف بها ومضخات بدون أنابيب تسريب. تولّد مضخّات الأنسولين الأنسولين سريع المفعول باستمرار ويُمكن تعديله من قِبَل المستخدم، بناءً على المراقبة المنتظمة للغلوكوز وحساب الكربوهيدرات.



الشكل 20,16 البنكرياس الاصطناعي. يُمكن أن يختلف البنكرياس الاصطناعي (*AP*) في تكوينه والمكونات المختلفة المستخدمة في توصيله ولكن لُب نظام *AP* هو: (1) جهاز مراقبة الغلوكوز المستمر (*CGM*) الذي يقيس مستويات الغلوكوز الخلالي كل 5 – 15 دقيقة؛ (2) هاتف ذكي (أو جهاز شخصي لمراقبة الغلوكوز) مع تطبيق يستخدم معلومات الغلوكوز من *CGM* جنبًا إلى جنب مع التعديلات التي أدخلها المستخدم لحساب كمية الأنسولين التي يجب توصيلها. يتمّ توصيل هذا لاسلكيًّا إلى (3) مضخة الأنسولين التي توصل الأنسولين تحت الجلد وفقًا للتوجيهات.

الزَّرع Transplantation

يتمّ إجراء عملية زرع البنكرياس الكامل لعدد قليل من مرضى السكري كلّ عام، ولكنّه يحملُ مشاكل تتعلّق بإفرازات البنكرياس الخارجيّة ويكون كبت المناعة على المدى الطويل أمراً ضروريًا.

يوجد حاليًّا أربعة أنواع رئيسّة من زرع البنكرياس الكامل:

* زراعة البنكرياس وحده

* زراعة البنكرياس والكلية المتواقِت (SPK)، وفيه يتمّ زرع البنكرياس والكلية في وقتٍ واحد من نفس المتبرّع المتوفّى

* زراعة البنكرياس بعد الكلية (PAK)، عندما يتمّ إجراء زراعة البنكرياس من متبرّع متوفّى أو جثّة بعد عملية زراعة كلية سابقة ومختلفة من متبرّع حيّ أو ميّت.

* زراعة البنكرياس من متبرّع متوفّى وزراعة الكلية من متبرّع حي في وقتٍ واحد (SPLK).

تتضمّن المُضاعفات الرئيسيّة التي تحدث مباشرةً بعد الجراحة: الخُثارات والتهاب البنكرياس والأخماج والنزيف وأخيرًا الرفض.

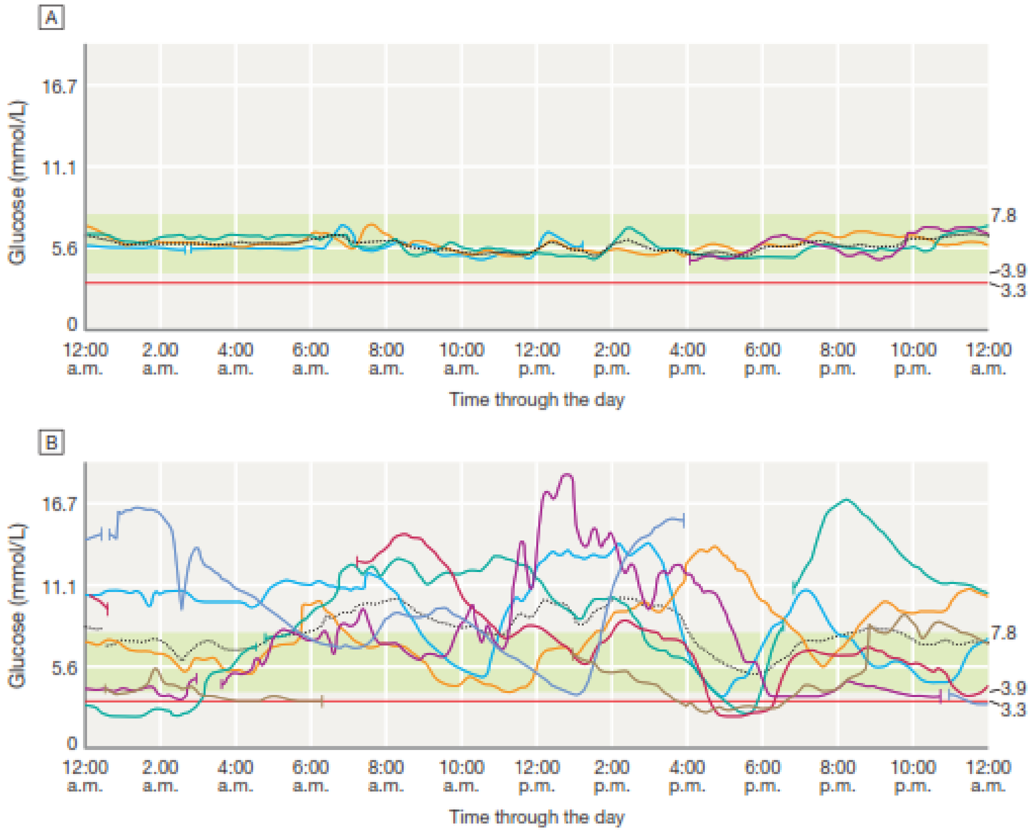
يتحسّن الإنذار: فبعد مرور عام على الزرع ما زال أكثر من 95 % من جميع المرضى على قيد الحياة ونسبة 80–85% من مجمل البنكرياسات مازالت تعمل وظيفيًّا. بعد الزرع سيحتاج المرضى إلى كبت المناعة طويل الأمد والذي يحمل معه مخاطر متزايدة للإصابة بالأخماج والسرطان.

الشكل البديل من الزرع هو طعم الجزيرة الخيفي والذي يتضمّن زرع الجزر من بنكرياس المتبرّع إلى شخص مصاب بداء السكري من النوع 1. يتمّ غرس جزر البنكرياس المعزولة في كبد المريض عبر الوريد البابي عادةً. تمّ اعتماد هذا النهج بشكل ناجح الآن في عدد من المراكز حول العالم (الشكل 20,18). في الوقت الحاضر، إنّ زرع الجزر مناسبٌ فقط للمرضى الذين يُعانون من الضبط غير المستقر لنسبة السكر في الدم والمُتّسِم بنقص سكر الدم الشديد المتكرر والذي لا يُمكن تصحيحه عن طريق علاجات الأنسولين التقليديّة والمكثّفة. يتمّ إحراز تقدّم نحو تلبية احتياجات الإمداد وتنقية وتخزين الجزُر، ولكن لا تزال هُناك مشاكل تتعلّق برفض الزرع والتدمير بالأجسام المضادة الذاتية للمريض ضد الخلايا بيتا. ومع ذلك، فإنّ تطوير طرق للحث على التحمّل للجزر المزروعة والاستخدام المُحتمَل للخلايا الجذعية يعني أنّ هذا بقاء النهج الواعد على المدى البعيد. إنّ اعتماد بروتوكولات جديدة مثبّطة للمناعة أدّى إلى نتائج أفضل بكثير والآن سيكون ما يقرب من 50 % من مرضى الزرع غير معتمدين على الأنسولين في غضون 3 أعوام بعد الزرع.

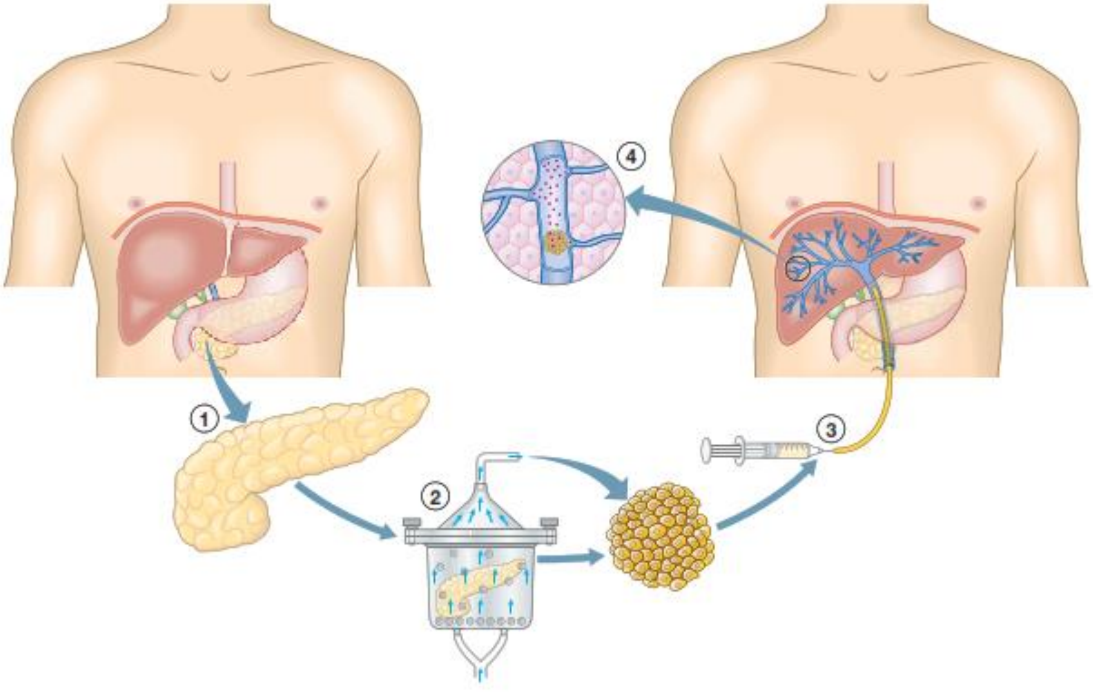
تدبير داء السكري في حالاتٍ خاصّة

داء السكري أثناء الحمل

تمّت مناقشة تدبير النساء الحوامل المُصابات بداء السكري مُسبقًا أو المصابات بداء السكري أثناء الحمل (السكري الحملي) بالتفصيل في الفصل 30 ولُخِّصَت في الإطار 20,31. هذا مجال مُتخصّص للغاية ويتطلّب تدبير حَذِر ويَقِظ، حيث يترافق ارتفاع نسبة السكر في الدم عند الحامل بإمراضية أمومية وجنينة بشكلٍ كبير.



الشكل 20,17 مستويات المُراقبة المُستمرّة للغلوكوز (*CGM*): بيانات الاستشعار. أ – مستوى *CGM* لدى فرد غير مُصاب بالسكري. ب – مستوى *CGM* لدى فرد مُصاب بالسكري من النوع 1. يُظهِر الإطار الأخضر النِطاق المرجعيّ. يُمكن ارتداء أجهزة الـ *CGM* لمدة تتراوح بين 7 – 14 يوم ويتبيّن مستوى الغلوكوز لكلّ يوم بلونٍ مُختلف. بناءً على ذلك، يُمكن لمريض السكري وفريق الرعاية الخاص به مُراجعة المستويات الإجماليّة وتعديل العلاج حسب الضرورة لتحسين السيطرة على المرض وتجنّب نقص سكّر الدم.



الشكل 20,18 زرع خلايا الجزيرة. (1) الحصول على البنكرياس من متبرّع بشري مُناسب. (2) يتمّ عزل جزر البنكرياس التي تحتوي على خلايا بيتا المُنتجة للأنسولين أوّلًا في غرفة *Ricordi*. (3) يتم غرس الجزر بمجرّد عزلها وتنقيتها في الوريد البابي الكبدي. (4) بمجرّد انطمارها في الكبد، تفرز جزر البنكرياس الأنسولين استجابةً للتغيّرات في غلوكوز الوريد البابي.

الإطار 20,31 داء السكّري أثناء الحمل

* **السيطرة على الداء السكّري المُثبت قبل وأثناء الحمل**: يجب أن يكون دقيقًا للحدّ من مخاطر حدوث مُضاعفات مثل ما قبل الارتعاج والتشوّهات الخلقية والإملاص.

* **السكري الحملي**: في الغالب هو عدم القدرة على زيادة إفراز الأنسولين بشكلٍ كافٍ للإعاضة عن مقاومة الأنسولين الناجمة عن الحمل.

* **التقصّي عن السكري الحملي**: يجب أن تخضع جميع النساء ذوات الخطورة المرتفعة إلى اختبار تحمّل الغلوكوز الفموي في الفترة من 24 – 28 أسبوعًا. يوصى عادةً بقياس HbA_{1C} و/أو غلوكوز الدم في الزيارة المحجوزة.

* **تدبير السكري الحملي**: قلّل من تناول الكربوهيدرات المُنقّاة وأضِف الميتفورمين والغليبينكلاميد و/أو الأنسولين إذا لزم الأمر لتحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم.

* **المُراقبة الذاتية للغلوكوز**: المستويات الهدف هي ما قبل الطعام > 5,3 مليمول/ل (95 ملغ/دل) وبعد تناول الطعام بساعة أو ساعتين > 7,8 مليمول/ل (140 ملغ/دل) و > 6,4 مليمول/ل (114 ملغ/دل) على التوالي.

الأطفال والمراهقون والشباب المُصابون بالسكّري

مُعظم حالات الداء السكري من النوع 1 يتمّ تشخيصها لدى الأطفال دون سن 18 عامًا وتبلغ معدّلات الإصابة ذروتها بين 5 و7 سنوات وفي سنّ البلوغ. يتجلّى تدبير السكري عند الأطفال والمراهقين بتحديّات خاصة والتي ينبغي مُعالجتها في عيادات متخصّصة ذات مدخلات متعددة المجالات (**الإطار 20,23**). تتضمن بعض الجوانب الفريدة لتدبير داء السكري من النوع 1 في مرحلة الطفولة تغيّر حساسية الأنسولين المرتبطة بالنضج الجنسي والنمو البدني والتعرُّض الفريد لنقص السكر في الدم (خاصةً عند الأطفال دون سن 6 سنوات) وربّما فرط سكر الدم وكذلك DKA. بالإضافة إلى ذلك، يجب مُراعاة ديناميكا الأسرة ورعاية الأطفال والتعليم ومراحل النمو والقدرة على الرعاية الذاتية في خطة التدبير، وكذلك عند الأطفال الأكبر سنًّا والمراهقين يجب مُراعاة قضايا صورة الجسد واضطرابات الأكل وتعاطي المخدرات والكحول الترفيهي. ومن المُلاحَظ أيضًا أنّ هناك أبحاثًا سريرية محدودة جدًّا على الأطفال المصابين بالسكري وبالتالي فإنّ مُعظم التوصيات تستند على رأي الخُبراء. يتزايد انتشار السكري من النوع 2 لمن تقلّ أعمارهم عن 20 عامًا ويُقدَّر أن يزداد أربعة أضعاف في الأربعين عامًا القادمة. إنّ تدبير هؤلاء الأطفال والشبّان صعب.

يُعتبر الداء الزلاقي وأمراض الغدة الدرقية أكثر شيوعًا عند الأطفال المُصابين بداء السكري من النوع 1 مُقارنةً بعامّة السكان، لذا يوصى حاليًا بتقصّي هذه الحالات. التوصيات الحالية لتقصّي السكري من النوع 1 موضّحة في **الإطار 20.33**.

20,23 داء السكّري عند المراهقين (اليافعين)

* **نوع داء السكري**: الداء السكري من النوع 1 سائد عند الأطفال والمُراهقين، لكن الداء السكري من النوع 2 يظهر الآن في أعداد غير مسبوقة عند المراهقين الذين يُعانون من السّمنة المفرطة وكثيري القعود (غير نشطين). يجب وضع الداء السكري أُحادي الجين (MODY) في الاعتبار (انظر **الإطار 20,10**).

* **التغيرات الفيزيولوجية**: إنّ التغيّرات الهرمونيّة والجسدية ونمط الحياة التي تحدث في سن البلوغ تؤثّر على المدخول الغذائي وأنماط التمارين الرياضيّة والحساسيّة للأنسولين، مما يستلزم التبديلات في نظام الأنسولين.

* **التغيرات العاطفيّة**: المُراهقة هي مرحلة الانتقال إلى الاستقلاليّة (بشكلٍ أساسي من الرعاية الوالدية). فترات التمرّد على السيطرة الأبوية والتجربة (مثل الكحول) ونمط الحياة الأكثر فوضويّة هي أمرٌ شائعٌ وغالبًا ما يؤثّر سلبًا على التحكّم بالسكري.

* **السيطرة على نسبة السكر في الدم**: إنّ التدهور المؤقّت في السيطرة هو أمر شائع على الرغم من أنّه ليس عاماً. في بعض الأحيان يكون الحفاظ على المُخالطة والاندماج مع الشبّان أكثر أهمية من الإصرار على التحكّم الصارم في نسبة السكر في الدم.

* **الحماض الكيتوني السكري**: يُعاني عدد قليل من المراهقين والبالغين الشباب من نوبات متكررة من DKA وتكون غالبًا بسبب عدم الالتزام بالعلاج بالأنسولين. هذا أكثر شيوعًا عند الإناث. قد تشمل العوامل المحفّزة فقدان الوزن والتمرّد والتلاعب بالأسرة أو ظروف الدراسة.

* **عيادات داء السكري لدى المراهقين**: من الأفضل التعامل مع هذه التحديات بدعم من فريق متخصّص متعدد المجالات بما في ذلك أطباء أطفال وأطباء وممرضي علم النفس. الدعم مطلوب للمريض وأولياء الأمور.

**20,33 الأهداف العلاجيّة الموصى بها ف
الطفولة والمراهقة**

مستويات الغلوكوز في البلازما

* قبل الوجبات 4–7 مليمول/ل (72 – 126 ملغ/دل)
* بعد الوجبات 5–9 مليمول/ل (90 – 160 ملغ/دل)

HbA 1C

* $_{1}$<53 مليمول/ل (%7) مع هدف من 48 مليمول/ل

الاستقصاءات الموصى بها

. * HbA 1C حتى أربع مرات في السنة
* أمراض الغدة الدرقية عند التشخيص وبعد ذلك سنويًا
* اعتلال الشبكية السكري سنويًا من 12 عامًا
* بيلة الألبومين (نسبة الألبومين: كرياتينين (ACR) 3 – 30 ملغ/مليمول؛ ' بيلة الألبومين الزهيدة') للكشف عن داء الكِلى السكري، سنويًا من عمر 12 عامًا
* ارتفاع ضغط الدم سنويًا من عمر 12 عامًا

مُقتبَس من National Institute for health and Care Excellence NG18 – Diabetes (type 1 and type 2) in children And young people: diagnosis and management; 2015

فرط سكّر الدم في الأمراض الطبيّة الحادّة

يوجد فرط سكّر الدم غالبًا عند المرضى الذين يدخلون المستشفى كحالة طارئة. يحدث هذا لدى معظم الناس في سياق تشخيص معروف للداء السكري؛ ومع ذلك، فإنّه في بعض الأفراد يكون نتيجةً لفرط سكر الدم الناجم عن الإجهاد (الشدّة)، بينما يكون في البعض الآخر نتيجةً للداء السكري غير المشخّص. يترافق فرط سكر الدم عند الإدخال إلى المشفى مع زيادة مدة الإقامة وزيادة معدّل الوفيات في مجموعة متنوّعة وواسعة من حالات الطوارئ الطبية الحادة، بما في ذلك متلازمة الشريان التاجي الحادة والسكتة الدماغية الحادة. بديهيًّا، يجب أن يُحسّن التحكّم المكثّف في نسبة السكر في الدم باستخدام الأنسولين في الوريد النتائج أثناء المرض الحاد. ومع ذلك، فقد أظهرت الدراسات الحديثة أنّ الاستراتيجيات التي تستهدف مستويات الغلوكوز شبه الطبيعية في دمِ المرضى المصابين بأمراض حادة ترتبط إما بزيادة معدل الوفيات أو بعدم وجود فائدة عامة. لم تُبرهَن أسباب النتائج العكسية ولكن التحكّم المكثّف بنسبة السكر في الدم يرتبط حتمًا بزيادة خطر الإصابة بنقص سكر الدم بسبب القيود المتأصّلة في الأنسولين المعتدل والتكرار المقيّد لمراقبة الغلوكوز في بيئة الجَناح وعدم الدقة النسبية في أجهزة قياس غلوكوز الدم القريبة من المريض. إنّ تنشيط الجهاز العصبي الودّي وإطلاق الهرمونات المنظّمة المضادة أثناء هبوط سكر الدم الحاد يمكن أن يكون له عواقب وخيمة على المريض المُصاب بأمراض حادة.

لا يوجد إجماع على المستويات الهدفية المثلى من الغلوكوز في المرضى المصابين بأمراض حادة ولكن يجب تجنّب مستويات سكر الدم القصوى وبالتالي فإنّ التعويض الذي يتراوح بين 6 و12 مليمول/ل (105 و180 ملغ/دل) يبدو مناسبًا. قد يتطلّب تحقيق مثل هذا التعويض استخدام الأنسولين عن طريق الوريد والدكستروز لدى بعض الأفراد.

20,34 كيفية إجراء تقييم ما قبل العملية لمرضى السكري

* تقييم السيطرة على نسبة الغلوكوز في الدم
النظر في تأجيل الجراحة والرجوع إلى فريق داء السكري إذا كان HbA 1C >75 مليمول/مول، يجب موازنة ذلك مع الحاجة إلى الجراحة
* تقييم الحالة القلبية الوعائية
تحسين ضغط الدم
إجراء تخطيط كهربية القلب ECG للحصول على دليل (ربما صامت) لأمراض القلب الإقفارية ولتقييم QTc (الفصل 16)
* تقييم المخاطر الخاصّة بالقدم
يجب تفريج الضغط بشكلٍ مناسب عند المرضى الذين يُعانون من أقدام مهددة بخطورة عالية
يتم توفيرها أثناء تمريض ما بعد العملية الجراحة
* بالنسبة للعمليات البسيطة/المتوسطة حيث سيتم حذف وجبة واحدة فقط، ضع خطة للمريض ليكون الأول في القائمة

الجراحة والسكّري

تمّ الإبلاغ عن ارتفاع معدّل الوفيات في الفترة المحيطة بالجراحة لدى مرضى السكري بنسبة تصل إلى %50 مقارنةً بالمرضى غير السكريين. تُسبّب الجراحة إجهاد تقويضي

وإفراز هرمونات تنظيميّة مضادة (بما في ذلك الكاتيكولامينات والكورتيزول)

لدى الأفراد الطبيعيين ومرضى السكري. هذا يؤدي إلى زيادة تحلّل الغليكوجين واستحداث السكر وتحلل الشحم وانحلال البروتين ومقاومة الأنسولين. تؤدّي المخصمة إلى تفاقُم هذه العملية عن طريق زيادة تحلّل الشّحم. في الشخص غير المُصاب، تؤدي هذه التأثيرات الاستقلابية إلى زيادة ثانوية في إفراز الأنسولين والذي يُمارس التأثير المسيطر.

في مرضى السكري، إمّا أن يكون هناك عوز مُطلق في الأنسولين (داء السكري من النوع 1) أو إفراز الأنسولين متأخر وضعيف (داء السكري من النوع 2)، لذلك في السكري غير المُعالَج أو غير المُسيطَر عليه بشكلٍ جيّد، يتمّ تقليل قبط الركيزة الأيضيّة في الأنسجة بشكلٍ كبير ويزداد التقويض وفي النهاية، قد يتطوّر انهيار المُعاوضة الأيضية في شكل DKA في كِلا النوعين من السكري. بالإضافة إلى ذلك، فإنّ فرط سكر الدم يُضعف التئام الجروح والمناعة السَليقيّة (الطبيعية)، مما يؤدي إلى زيادة خطر الإصابة بالأخماج. مرضى السكري هم أيضًا أكثر عرضة للإمراضية المستبطنة قبل الجراحة وخاصّةً أمراض القلب والأوعية الدموية. وأخيرًا، قد تُسبّب أخطاء تدبير السكري ارتفاع أو نقص خطير في نسبة السكر في الدم. لذلك فإنّ التقييم الدقيق ما قبل الجراحة والتدبير في الفترة المُحيطة بالجراحة أمران ضروريان، يتمان من الناحية المثالية بدعم من فريق متخصّص بالسكري.

التقييم ما قبل العمليات الجراحية

ما لم يكن التدخّل الجراحي حالة طارئة، يجب تقييم مرضى السكري قبل الجراحة بشكلٍ جيّد بحيث يُمكن معالجة ضعف التحكّم بنسبة السكر في الدم وبعوامل الخطورة الأخرى (الإطار **20,34**). هُناك دليل جيّد على أنّ ارتفاع نسبة HbA_{1C} يرتبط بنتائج سلبية في الفترة المُحيطة بالجراحة. بشكلٍ عام، يجب أن يكون الحد الأعلى المقبول من HbA_{1C} بين 64 و75 مليمول/مول (8% و9%). ومع ذلك، نظرًا لأن تحسين الرعاية قد يستغرق أسابيع أو شهورًا لتحقيقه، فيجب موازنة الفوائد مُقابل الحاجة إلى التداخل الجراحي الباكر.

التدبير في الفترة المُحيطة بالجراحة

يوضّح الشكل **20,19** نهجًا عامًّا لتدبير السكري في الفترة المُحيطة بالجراحة، على الرغم من أنّ هذا قد يحتاج أن يكون متكيّفًا وفقًا للمريض والإجراء الجراحي والإرشادات المحلية. يُمكن لمرضى السكري الذين يُعتبرون منخفضي الخطورة الحضور كحالات يوميّة أو يتم قبولهم في يوم الجراحة.

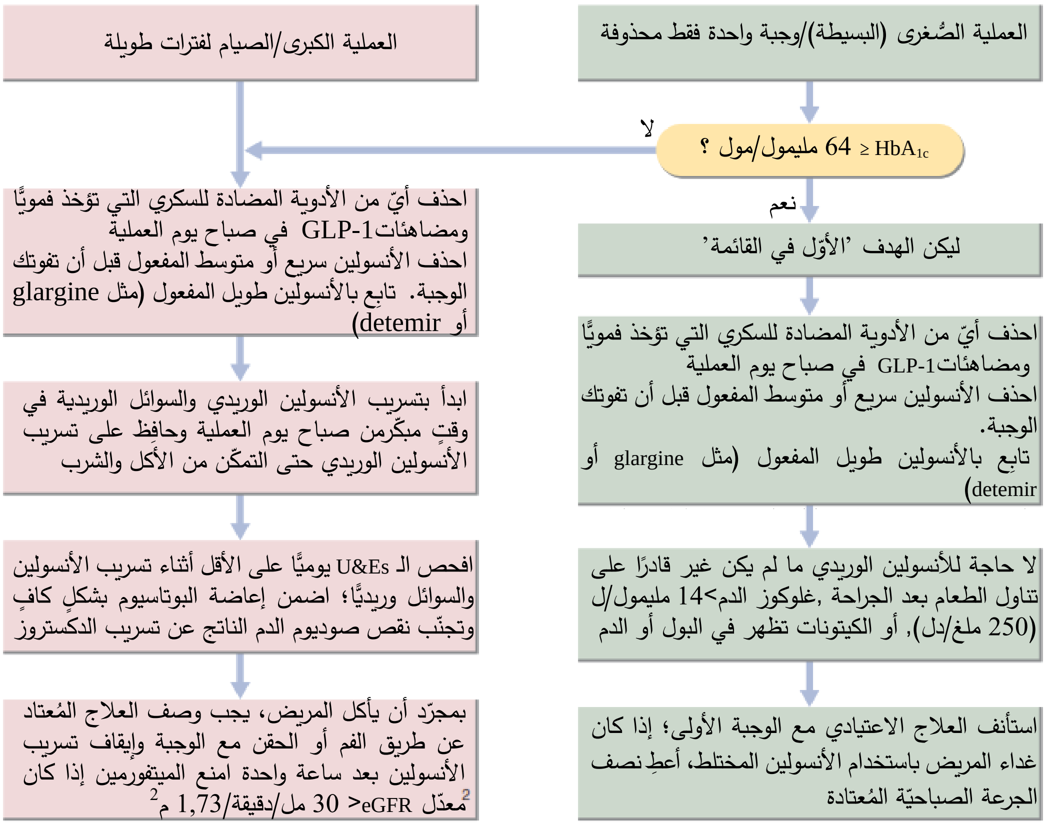
التدبير في فترة ما بعد الجراحة

المرضى الذين يحتاجون إلى الاستمرار في الصيام بعد الجراحة يجب أن يحافظوا على أخذ الأنسولين والسوائل وريديًّا حتى يتمكّنوا من الأكل والشرب (**الشكل 20,19**). خلال هذا الوقت، يجب توخّي الحذر فيما يتعلّق بتوازن السوائل ومستويات الكهارل. يستلزم تسريب الأنسولين وتسريب الدكستروز للحفاظ على إمدادات الغلوكوز ولكن هذه المُشاركة تقود إلى انخفاض مستوى البوتاسيوم في البلازما ويُمكن أن تؤدي إلى نقص صوديوم الدم. لذلك، يجب أن تتضمّن السوائل الوريدية أثناء تسريب الأنسولين المديد (لفترة طويلة) على مكمّلات ملحية وبوتاسيوم. توصي إرشادات المملكة المتحدة باستخدام الدكستروز/المحلول الملحي (سالين) (0,45 % محلول ملحي مع 5 % دكستروز و0,15% كلوريد البوتاسيوم).

بمجرّد إعادة المريض للعلاج الاعتيادي، يجب توخّي الحذر بمواصلة التحكّم في نسبة الغلوكوز في الدم، بشكلٍ مثالي بين 6 و10 مليمول/ل (105–180 ملغ/دل) من أجل تحسين التئام الجروح والتعافي. قد يحتاج المرضى الذين يتمّ التحكّم في تناولهم للأقراص عادةً إلى علاج مؤقت بالأنسولين تحت الجلد حتى تزول ' الشدة' المتزايدة من الجراحة أو تلتئم الجروح ويزول الخمج.

مُضاعفات السكّري

على الرغم من جميع العلاجات المُتاحة الآن، إلّا أنّ نتائج مرضى السكري لا تزال مُخيّبة للآمال. إنّ مُضاعفات السكري طويلة الأمد لا تزال تُسبّب نسبة كبيرة من المراضة والوفيات (الإطاران **20,35** و**20,36**).



العملية الصُّغرى (البسيطة)/وجبة واحدة فقط محذوفة

HbA_{1c} ≥ 64 مليمول/مول ؟

ليكن الهدف ’الأوّل في القائمة’

احذف أيّ من الأدوية المضادة للسكري التي تؤخذ فمويًّا ومضاهئاتGLP-1 في صباح يوم العملية
احذف الأنسولين سريع أو متوسط المفعول قبل أن تفوتك الوجبة.
تابِع بالأنسولين طويل المفعول (مثل glargine أو detemir)

لا حاجة للأنسولين الوريدي ما لم يكن غير قادرًا على تناول الطعام بعد الجراحة ,غلوكوز الدم>14 مليمول/ل (250 ملغ/دل), أو الكيتونات تظهر في البول أو الدم

استأنف العلاج الاعتيادي مع الوجبة الأولى؛ إذا كان غداء المريض باستخدام الأنسولين المختلط، أعطِ نصف الجرعة الصباحيّة المُعتادة

العملية الكبرى/الصيام لفترات طويلة

احذف أيّ من الأدوية المضادة للسكري التي تؤخذ فمويًّا ومضاهئاتGLP-1 في صباح يوم العملية
احذف الأنسولين سريع أو متوسط المفعول قبل أن تفوتك الوجبة. تابِع بالأنسولين طويل المفعول (مثل glargine أو detemir)

ابدأ بتسريب الأنسولين الوريدي والسوائل الوريدية في وقتٍ مبكّرمن صباح يوم العملية وحافِظ على تسريب الأنسولين الوريدي حتى التمكّن من الأكل والشرب

افحص الـ U&Es يوميًّا على الأقل أثناء تسريب الأنسولين والسوائل وريديًّا؛ اضمن إعاضة البوتاسيوم بشكلٍ كافٍ وتجنّب نقص صوديوم الدم الناتج عن تسريب الدكستروز

بمجرّد أن يأكل المريض، يجب وصف العلاج المُعتاد عن طريق الفم أو الحقن مع الوجبة وإيقاف تسريب الأنسولين بعد ساعة واحدة امنع الميتفورمين إذا كان معدّل eGFR< 30 مل/دقيقة/1,73 م^2

الشكل 20,19 تدبير مرضى السكري الخاضعين للجراحة والتخدير العام. (*eGFR*= مُعدل الرشح الكبيبي المقدّر ؛ *GLP-1* = الببتيد الشبيه بالغلوكاغون 1؛ *IV* = في الوريد؛ *U&Es* = البولة والكهارل) من حينٍ لآخر، قد يتم قبول المرضى في الليلة السابقة لضمان التدبير الأمثَل.

تنجم نسبة الوفيات المُتزايدة في السكري بشكلٍ رئيسي عن أمراض الأوعية الدموية الكبيرة وخاصةً احتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية. تُسبّب أمراض الأوعية الدموية الكبيرة أيضًا مراضة حقيقية من احتشاء العضلة القلبية والسكتة الدماغية والذبحة الصدرية وفشل القلب والعرج المتقطّع. تتشابه التغيرات المرضية لتصلّب الشرايين عند مرضى السكري مع تلك التي تحدث عند السكان غير المصابين بالسكري ولكنّها تحدث في وقتٍ مبكّر من العمر وتكون أكثر شمولًا وشدة. يُفاقِم داء السكري تأثير عوامل الخطورة القلبية الوعائية الرئيسة الأخرى: التدخين وارتفاع الضغط واضطراب شحميات الدم (الشكل 20,20). علاوةً على ذلك، فإنّ مرضى السكري من النوع 2 هم أكثر عرضةً لعوامل الخطورة القلبية الوعائية الإضافية والتي تشترك بالفصل مع مقاومة الأنسولين في المتلازمة الاستقلابية. تُشير إحصائيات الوفيات من الولايات المتحدة الأمريكية إلى أنّ معدلات الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية أعلى بنسبة 1,7 مرة لدى البالغين المُصابين بالسكري بعمر 20 سنة أو أكبر مُقارنةً بالبالغين في نفس الفئة العمرية الذين لا يعانون من السكري، بينما تُظهر الأرقام المُتماثلة لاحتشاء العضلة القلبية معدلًا أكبر بمقدار 1,8 مرة. كانت معدّلات الاستشفاء من السكتة الدماغية أعلى بمقدار 1,5 مرة لدى البالغين المُصابين بالسكري عنها لدى غير المصابين بالسكري. بالإضافة إلى ذلك، تمّ الإبلاغ عن 60% من حالات البتر غير الرضية بين الأشخاص الذين تبلغ أعمارهم 20 عاماً أو أكثر لمرضى السكري. يرتبط السكري من النوع 1 أيضًا بزيادة مخاطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. تُظهر البيانات الأخيرة من اسكتلندا أنّ نسبة الإصابة المصحّحة بالعمر لأول حدثية قلبية وعائية كانت أعلى بثلاث مرات لدى النساء و2,3 مرة عند الرجال المصابين بالسكري من النوع 1 مقارنةً بأولئك الذين لا يُعانون من السكري.

20,35 مُضاعفات داء السكّري

الأوعية الدموية الدقيقة/اعتلال الأعصاب

اعتلال الشبكية /الساد

*ضعف البصر

اعتلال الكلية

*الفشل الكلوي

اعتلال الأعصاب المحيطية

* فقدان حسي * ضعف حركي

* ألم

اعتلال الأعصاب اللاإرادية

* مشاكل الجهاز الهضمي (خزل المعدة؛ عادة الأمعاء المتغيّرة)

* نقص ضغط الدم الوَضعي

مرض القدم

* التقرُّح * اعتلال مفصلي

الأوعية الدموية الكبيرة

الدوران التاجي

* إقفار/احتشاء العضلة القلبية

الدوران المخي

*نوبة نقص تروية عابرة * السكتة الدماغية

الدوران المحيطي

* العرج * نقص تروية الدم (الإقفار)

20,36 وفيات داء السكري

المخاطر مُقابل المرضى الشواهد غير السكريين (معدّل الوفيات)

* الإجمالي	2,6
* مرض القلب التاجيّ المرض الوعائي الدماغي مرض الأوعية الدموية المحيطية	2,8
* جميع الأسباب الأُخرى بما فيها الفشل الكلوي	2,7

أسباب الوفاة بداء السكري (النسبة التقريبية)

* المرض القلبي الوعائي	%70
*الفشل الكلوي	%10
* السرطان	%10
* الأخماج	%6
* الحماض الكيتوني السكري	%1
* أخرى	%3

عوامل الخطورة لزيادة معدلات المراضة والوفيات في السكري

* مدة داء السكري * ارتفاع ضغط الدم

* السن المبكّر عند بدء المرض * بيلة بروتينية؛ بيلة ألبومينية زهيدة

* ارتفاع نسبة الخضاب السكري (HbA_{1C}) *اضطراب شحميات الدم

* البدانة

يُعتبر مرض الأوعية الدموية الصغيرة من المُضاعفات النوعية للسكري ويُسمّى اعتلال الأوعية الدقيقة السكري. يُساهم في الوفيات من خلال الفشل الكلوي الناجم عن اعتلال الكلية السكري وهو مسؤول عن المراضة الأساسية والعجز: على سبيل المثال، العمى الناتج عن اعتلال الشبكية السكري وصعوبة المشي والتقرّح المزمن في القدمين من اعتلال الأعصاب المحيطية واختلال وظائف المثانة والأمعاء من اعتلال الأعصاب اللاإرادية. يرتبط خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الدقيقة ارتباطاً إيجابيًّا بمدة ودرجة الارتفاع المستمر في نسبة السكر في الدم، مهما كان السبب وفي أي عمر تطوّر به.

الفيزيولوجيا المرضية

السّمة المميّزة لإمراضية الأنسجة في اعتلال الأوعية الدقيقة السكري هي تسمّك الغشاء القاعدي الشعري وزيادة نفوذية الأوعية الدموية والتي تحدث في جميع أنحاء الجسم. يُعتقد أن تطوّر المتلازمات السريرية المميزة لاعتلال الشبكية السكري واعتلال الكلية والاعتلال العصبي وتصلّب الشرايين المُعجَّل ناتج عن الاستجابة الموضعية لإصابة الأوعية الدموية المعمّم. على سبيل المثال، قد تؤدي زيادة نفوذية البطانة الشريانية في جدار الأوعية الدموية الكبيرة إلى زيادة ترسّب البروتينات الشحمية المسبّبة للتصلّب العصيدي خاصّةً عند تصاحبها مع فرط أنسولين الدم وارتفاع ضغط الدم.

ومع ذلك، فإنّ الآليات التي تربط ارتفاع السكر في الدم مع هذه التغيرات المرضية سيّئة التوصيف.

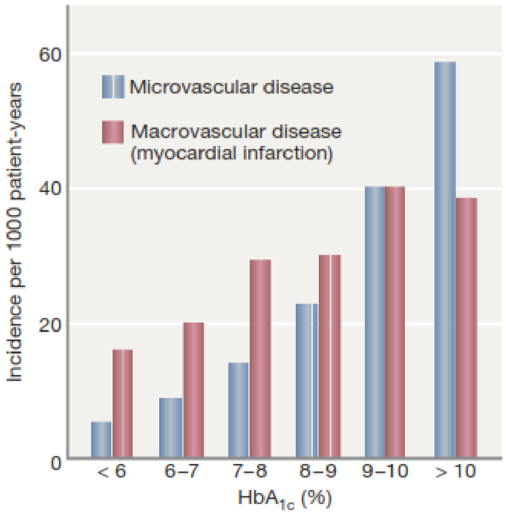
الوقاية من مُضاعفات السكّري

السيطرة على نسبة السكر في الدم

تمّ إثبات الدليل على أنّ تحسين التحكّم بنسبة السكر في الدم يُقلّل من خطر الإصابة بمُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة لداء السكري بواسطة DCCT في السكري من النوع 1 و UKPDS في السكري من النوع 2.

كانت DCCT دراسة كبيرة استمرّت 9 سنوات؛ قامت بتوزيع مرضى السكري من النوع 1 بشكلٍ عشوائي على العلاج

المُكثّف (متوسّط HbA$_{1C}$ 53 مليمول/مول) والعلاج التقليدي (متوسّط HbA$_{1C}$ 75 مليمول/مول).



الشكل 20,20 الترابُط بين *HbA$_{1C}$* وخطر الإصابة بمُضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة والأوعية الدموية الكبيرة. تمّ الحصول على هذه البيانات من بين المُشاركين في الدراسة الاستباقيّة لداء السكري في المملكة المتحدة وتمّ تعديلها وفقًا لتأثيرات العمر والجنس والعِرق؛ تُظهِر الحوادث ما يُمكن توقعه بين الرجال البيض الذين تتراوح أعمارهم بين 50 – 54 سنة عند تشخيص السكري من النوع 2 ومتابعتهم لمدّة 10 سنوات. شملت أمراض الأوعية الدموية الدقيقة اعتلال الشبكية الذي يتطلّب التخثير الضوئي ونزيف الجسم الزجاجي والفشل الكلوي. وشملت أمراض الأوعية الدموية الكبيرة احتشاء العضلة القلبية المُميت وغير المُميت والموت المُفاجئ. يُعادل التغيير بنسبة 1% في *HbA$_{1C}$* تقليل 11 مليمول/مول.

كان هُناك انخفاض إجمالي بنسبة 60% في خطر الإصابة بمُضاعفات السكري لدى مرضى السكري من النوع 1 الذين يخضعون للعلاج المُكثّف مع الضبط الصارم لنسبة السكر في الدم وذلك مُقارنةً مع أولئك الذين يخضعون للعلاج التقليدي. لم يكُن هُناك لعامل واحد تأثير كبير على النتيجة بخلاف التحكّم بنسبة السكر في الدم. ومع ذلك، فإنّ المجموعة التي عولجت بشكلٍ مكثّف لخفض مستوى الغلوكوز في الدم لديها ثلاثة أضعاف معدل نقص سكر الدم الحاد. تمّ اختيار المرضى بشكلٍ عشوائي في UKPDS للعلاج المكثّف (متوسّط HbA$_{1C}$ 53 مليمول/مول) مُقابل العلاج التقليدي (متوسّط HbA$_{1C}$ 64 مليمول/لتر). أظهرت هذه الدراسة أنّه في الداء السكري من النوع 2, يكون تواتر مُضاعفات السكري أقلّ وأنّ الترقّي يكون أبطأ مع التحكّم الجيد في نسبة السكر في الدم والعلاج الفعّال لارتفاع ضغط الدم، بغض النظر عن نوع العلاج المُستخدَم. يقترح الاستقراء الخارجي من UKPDS بأنّ لكل انخفاض بنسبة 11 مليمول/مول في HbA$_{1C}$,

هُناك انخفاض بنسبة 21 % في معدل الوفيات المتعلّقة بالسكري وانخفاض بنسبة 14 % في معدل حدوث احتشاء العضلة القلبية وانخفاض بنسبة 30 – 40 % في خطر حدوث مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة (**الشكل 20,20**).

أظهرت هذه التجارب البارزة أنّ مُضاعفات السكري يُمكن الوقاية منها وأنّ الهدف من العلاج يجب أن يكون به نسبة السكر في الدم ’ شبه طبيعيّة ‘. ومع ذلك، أظهرت الدراسات الأخيرة مثل الإجراء المتّبع للسيطرة على المخاطر القلبية الوعائية في السكري (ACCORD) زيادة معدل الوفيات في مجموعة فرعية من المرضى الذين عولجوا بشراسة لخفض HbA$_{1C}$ إلى هدف أقلّ من 48 مليمول/مول. كان لدى المرضى في هذه الدراسة تحكّم ضعيف بنسبة السكر في الدم في الأساس والداء السكري كان طويل الأمد ومعدل انتشار مرتفع لأمراض القلب والأوعية الدموية. يبدو أنّه في حين أنّ النسبة الهدفية المنخفضة من HbA$_{1C}$ مُناسبة للمرضى الأصغر سنًا الذين يُعانون من السكري الباكِر والذين لا يُعانون من أمراض القلب والأوعية الدموية المُستبطنة، فإنّ خفض الغلوكوز الشديد ليس مُفيدًا للمرضى الأكبر سنًّا الذين يُعانون من السكري طويل الأمد والأمراض المُصاحبة المتعددة (**الإطار 20,37**).

اعتلال الشبكية السكّري Diabetic retinopathy

يُعتبر اعتلال الشبكية السكري (DR) أحد أكثر أسباب العمى شيوعًا لدى البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 30 و65 سنة في البلدان المتقدّمة. يزداد انتشار DR مع مدة الإصابة بالسكري وسيُصاب جميع المصابين بالسكري من النوع 1 تقريبًا وأغلبية المُصابين بالسكري من النوع 2 سيكون لديهم بعض درجات من DR بعد 20 عامًا. تم وصف العوامل المرضية والسمات السريرية وتدبير اعتلال الشبكية السكري بالإضافة إلى التقصّي والوقاية في **الفصل 27**. كما يتناول

الفصل 27 الأسباب الأخرى لفقدان الرؤية في السكري من النوع 2.

20,37 تدبير السكري في عمر الشيخوخة

* **السيطرة على نسبة السكر في الدم:** النسبة الهدفية الأمثل للسيطرة على نسبة السكر في الدم لدى كبار السن لم تتحدّد بعد. يجب تجنّب التحكّم الصارم بنسبة السكر في الدم لدى المرضى الضعفاء المصابين بأمراض مُصاحبة ولدى المرضى الأكبر سنًّا الذين يُعانون من السكري طويل الأمد.

* **الوظيفة الإدراكية والتأثير:** ربّما تستفيد من تحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم ولكن من المهم تجنّب نقص السكر في الدم.

* **نقص سكر الدم:** كبار السن لديهم إدراك منخفض بأعراض نقص سكر الدم ومعرفة محدودة بالأعراض وهم أكثر عرضة للإصابة بنقص السكر في الدم ومنه.

* **معدل الوفيات:** يزيد معدل وفيات كبار السن المصابين بالسكري أكثر من ضعف معدل وفيات الأشخاص غير المصابين بالسكري من نفس الفئة العمرية، ويرجع ذلك إلى حدٍّ كبير إلى زيادة الوفيات الناجمة عن أمراض القلب والأوعية الدموية.

اعتلال الكلية السكري Diabetic nephropathy

يُعتبر اعتلال الكلية السكري سببًا مهمًّا للمراضة والوفيات في السكري من كلا النوعين 1 و2. إنّه الآن السبب الأكثر شيوعًا للفشل الكلوي في مراحله النهائية في البلدان المتقدمة ويُمثّل ما بين 20% و50% من المرضى الذين يبدأون العلاج بالمُعيضات الكلوية. حوالي 30 % من مرضى السكري من النوع 1 أُصيبوا باعتلال الكلية السكري بعد 20 عامًا من التشخيص، لكن بعد هذا الوقت انخفض الخطر إلى أقل من 1% سنويًّا ومنذ البداية لا يكون الخطر متساويًا في جميع المرضى (**الإطار 20,38**). يتشابه معدل خطر الإصابة باعتلال الكلية لدى سكان القوقاز المصابين بالسكري من النوع 2 مع المصابين بالسكري من النوع 1 ولكن معدل الترقّي قد يتفاقم بسبب البدانة المُصاحبة وعوامل الخطورة الأخرى. يكون خطر الإصابة باعتلال الكلية أكبر بكثير في بعض المجموعات العِرقية، مع وجود عوامل جينية ووراثية يُعتقَد بأنّها تؤثّر على هذا الخطر المتزايد. لا يُصاب بعض المرضى باعتلال الكلية، على الرغم من إصابتهم بالسكري الذي طالَ أمده وضعُفت السيطرة عليه، مما يُشير إلى أنّهم ليس لديهم تأهُّب وراثي. في حين أنّ المتغيّرات في عدد قليل من الجينات متورطة في اعتلال الكلية السكري، فإنّ الاختلافات الرئيسية في المخاطر الفردية لا تزال غير مبررة. مع تحسين معايير الرعاية التي تُركّز على السيطرة على نسبة السكر في الدم وخفض الضغط، تنخفض نسبة المرضى الذين يُعانون من اعتلال الكلية الصريح؛ ومع ذلك، وبسبب الارتفاع العالمي في معدل الإصابة بالنوع الثاني من السكري، يستمر ارتفاع عدد المُصابين بالسكري والفشل الكلوي في مرحلته النهائية.

لم يتم فهم الفيزيولوجيا المرضية بشكلٍ كامل وهُناك العديد من الآليات المُفترضة التي يؤدي من خلالها ارتفاع سكر الدم إلى التغيرات المرضية المُشاهدة في اعتلال الكلية السكري. وتتمثّل السمات الرئيسية في تفعيل نظام الرينين–أنجيوتنسين، مما يؤدي إلى تأثيرات داخل كلوية وجهازية معًا، بالإضافة إلى التأثيرات السمية المباشرة لارتفاع سكر الدم طويل الأمد ومما يؤدي إلى التهاب وتليّف كلوي. يظهر نمط ترقّي الشذوذ الكلوي في داء السكري بشكلٍ تخطيطي في **الشكل 20,21**.

من الناحية المرضية، تتزامن التغيرات الأولية مع بدء ظهور البيلة الألبومينية الزهيدة وتتضمّن تسمّك الغشاء القاعدي الكبيبي وتراكم المادة المطرسية في مِسراق الكُبيبة. بعد ذلك، تُعتبر الرواسب العُقدية مميزة (**الشكل 20,22**) ويزداد التصلب الكبيبي سوءًا مع تطوّر البيلة البروتينية الثقيلة حتى تفقد الكبيبات تدريجيًّا وتتدهور وظيفة الكلى.

20,38 عوامل الخطورة لاعتلال الكلية السكري

* ضعف السيطرة على نسبة السكر في الدم
* السكري طويل الأمد
* وجود مضاعفات الأوعية الدموية الدقيقة الأخرى
* العِرق (مثل الآسيويين وهنود بيما)
* ارتفاع ضغط الدم الموجود مسبقًا
* قصة عائلية لاعتلال الكلية السكري
* قصة عائلية لارتفاع الضغط

التشخيص والفحص *Diagnosis and screening*

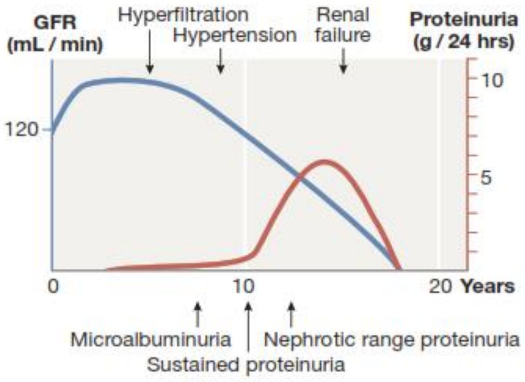
البيلة الألبومينية الزهيدة (**الإطار 20,39**) هي عبارة عن وجود كميات صغيرة من الألبومين في البول بتركيز أقل من الذي يُمكن اكتشافه باستخدام مقياس البول المعياري. يُعرَّف اعتلال الكلية الصريح بأنّه وجود بيلة الألبومين الكبيرة (ألبومين البول > 300 ملغ/24 سا، يُمكن اكتشافه على مِقياس البول الغميسة)). البيلة الألبومينية الزهيدة هي مؤشّر جيّد للترقّي إلى اعتلال الكلية في داء السكري من النوع 1. إنّه مؤشّر أقلّ موثوقية للتنبؤ باعتلال الكلية عند المرضى الأكبر سنًّا المصابين بالسكري من النوع 2 والذين قد يؤخذوا بعين الاعتبار بسبب أمراض أخرى (**الفصل 15**)، على الرغم من أنه علامة مُفيدة مُحتملة لزيادة خطر الإصابة بأمراض الأوعية الدموية الكبيرة.

التدبير *Management*

يجب أن يؤدي وجود البيلة الألبومينية الزهيدة المؤكدة أو اعتلال الكلية الصريح إلى بذل جهود قوية لخفض خطر الترقي إلى اعتلال الكلية وأمراض القلب والأوعية الدموية من خلال:

* خفض ضغط الدم بشدة
* الحد من عوامل الخطورة القلبية الوعائية
* تحسين السيطرة على نسبة السكر في الدم

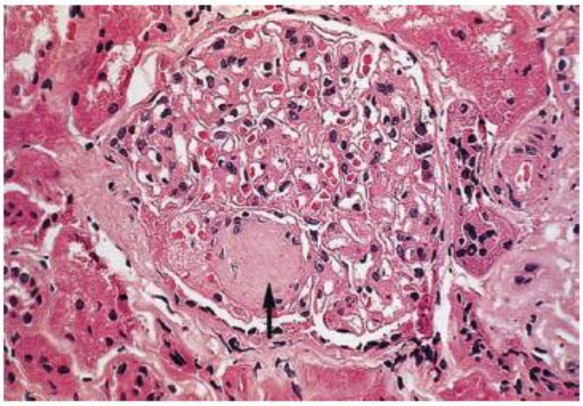
لقد ثبت أنّ الحِصار المفروض على نظام الرينين أنجيوتنسين باستخدام أيًّا من مثبطات ACE أو حاصرات مستقبلات الأنجيوتنسين 2 (ARBs) لهُ فائدة إضافية على المستويات المماثلة من السيطرة على ضغط الدم التي يتم تحقيقها باستخدام عوامل أُخرى خافضة للضغط ويوصى به كعلاج من الخط الأول. تؤدي إضافة مدرّات البول و/أو تقييد الملح إلى زيادة كلاًّ من تأثير مضادات إبالة البروتين وخافضات الضغط لحصار الأنجيوتنسين وبالتالي تشكّل علاجًا مثاليًّا من الخط الثاني. تنشأ الفائدة من حصار نظام الرينين أنجيوتنسين من تخفيض تضيّق الأوعية بوساطة الأنجيوتنسين 2 للشرايين الصادرة في الكبيبات (انظر **الشكل 15,1**). يؤدي التوسّع الناتج عن هذه الأوعية إلى تقليل ضغط الرشح الكبيبي وبالتالي فرط الترشيح وتسرّب البروتين. كلّ من مثبطات ACE وARBs تُزيدان من خطر حدوث فرط بوتاسيوم الدم، وفي وجود تضيّق الشريان الكلوي قد يؤدي إلى تدهور ملحوظ في وظائف الكلى. لذلك، يجب فحص الشوارد والوظائف الكلوية بعد البدء بالعلاج أو بعد كل زيادة في الجرعة. إذا كان حِصار نظام الرينين أنجيوتنسين غير مُمكن، يجب تدبير ضغط الدم بالعلاج القياسي، مثل حاصرات قنوات الكالسيوم ومدرّات البول. قد يكون هُناك دور للسبيرونولاكتون (أحد مناهضات الألدوستيرون) ولكنّه محدود بسبب فرط بوتاسيوم الدم. يؤدّي خفض كمية بيلة الألبومين إلى النصف باستخدام مثبطات ACE أو ARB إلى انخفاض بنسبة 50 % تقريبًا في المخاطر طويلة الأمد للترقّي إلى المرض الكلوي بمرحلته الانتهائية. ومع ذلك، يترقّى بعض المرضى مع تدهور وظائف الكلى. العلاج بالمُعيضات الكلوية غالبًا ما يكون مطلوبًا عند معدل الرشح الكبيبي eGFR الأعلى منه في الأسباب الأخرى للفشل الكلوي، بسبب فرط الحِمل أو اليوريمية العرضية.



الشكل 20,21 التاريخ الطبيعي لاعتلال الكلية السكري. في السنوات القليلة الأولى من السكري من النوع 1 يكون هُناك فرط ترشيح والذي يتراجع بشكلٍ مُطّرد إلى حد ما للعودة إلى القيمة الطبيعية عند حوالي الـ 10 سنوات (الخط الأزرق). في المرضى المؤهبين للإصابة (حوالي 30%) بعد حوالي 10 سنوات، يكون هُناك بيلة بروتينية مُستدامة وبحلول 14 عامًا تقريبًا وصلت إلى النطاق الكلوي (الخط الأحمر). تستمر وظيفة الكلى بالانخفاض، حيث يتم الوصول إلى المرحلة النهائية في حوالي 16 عامًا.

يُحسّن زرع الكِلى حياة الكثيرين بشكلٍ كبير وأيّ تكرار لاعتلال الكلية السكري في الطعم الخيفي عادةً ما يكون بطيئًا جدًّا بحيث لا يُمثّل مشكلة خطيرة؛ ومع ذلك، قد يستمر ترقّي أمراض الأوعية الدموية الكبيرة والأوعية الدموية الدقيقة

المُصاحبة في أماكن أخرى. يُمكن أن ينتج عن زراعة البنكرياس (التي يتم إجراؤها بشكلٍ عام في نفس وقت زراعة الكِلى) عدم الاعتماد على الأنسولين وتأخير الإصابة بأمراض الأوعية الدقيقة أو عكسها، ولكن إمداد الأعضاء محدود وهذا الخيار مُتاح لعدد قليل. للمزيد من المعلومات حول التدبير، انظر الفصل 15.



الشكل 20,22 تصلّب الكبيبات العقدي السكري. هُناك تسمّك بالأغشية القاعدية وتوسّع مسراق الكبيبة وعقدة كيميل ستيل ويلسون (السهم) وهي واصِمة لمرض الكلى السكري.

20,39 التقصّي عن البيلة الألبومينية الزهيدة

* الفحص يُحدد اعتلال الكلية الوشيك في السكري من النوع 1 والنوع 2؛ وهو مؤشّر مستقلّ عن أمراض الأوعية الدموية الكبيرة في السكري من النوع 2

* تشمل عوامل الخطورة ارتفاع ضغط الدم وضعف السيطرة على نسبة السكر في الدم والتدخين

* يتم قياس البول في الصباح الباكر لمعرفة نسبة الألبومين: كرياتينين (ACR). تظهر البيلة الألبومينية الزهيدة إذا:

ذكر 2,5ACR – 30 ملغ/مليمول كرياتينين

أنثى 3,5 ACR – 30 ملغ/مليمول كرياتينين

* يجب أن يتبع ACR المرتفع باختبار متكرّر:

هُناك بيلة ألبومينية زهيدة مثبتة إذا وجِدَ اختباران إيجابيان من أصل ثلاث اختبارات

< ACR 30 ملغ/مليمول الكرياتينين يتوافق مع اعتلال الكلية الصريح

اعتلال الأعصاب السكّري Diabetic neuropathy

يُسبّب اعتلال الأعصاب السكري مراضة كبيرة ويُزيد من معدل الوفيات. يتمّ تشخيصه على أساس الأعراض والعلامات بعد استبعاد الأسباب الأخرى لاعتلال الأعصاب. اعتمادًا على المعايير المُستخدمة في التشخيص، فإنّه يؤثّر على ما بين 50 % و90 % من مرضى السكري ومن بين هؤلاء فإنّ 15–30% سيُصابون باعتلال عصبي سكري مؤلم (PDN). وعلى غِرار اعتلال الشبكية فإنّ اعتلال الأعصاب يحدث بشكلٍ ثانوي لاضطراب التمثيل الغذائي ويرتبط معدل انتشاره بمدة السكري ودرجة التحكّم بالتمثيل الغذائي.

يُمكن أن تحدث المظاهر المرضية في أيًّا من الأعصاب المحيطية. وهي تشمل التنكّس المحواري لكل من الألياف الميالينية وغير الميالينية مع تسمّك الصفيحة القاعدية لخلية شوان وزوال الميالين القطعي اللطخي والشعيرات الدموية غير الطبيعية داخل الجهاز العصبي المركزي (مع تسمّك الغشاء القاعدي والتخثّر الدقيق). تمّ اقتراح تصنيفات مختلفة لاعتلال الأعصاب السكري. يظهر أحدها في **الإطار 20,40** ولكن قد تكون الأعصاب الحركية والحسية واللاإرادية متضمّنة في مجموعات مختلفة بحيث يحدث عادةً متلازمات مختلطة سريريًا.

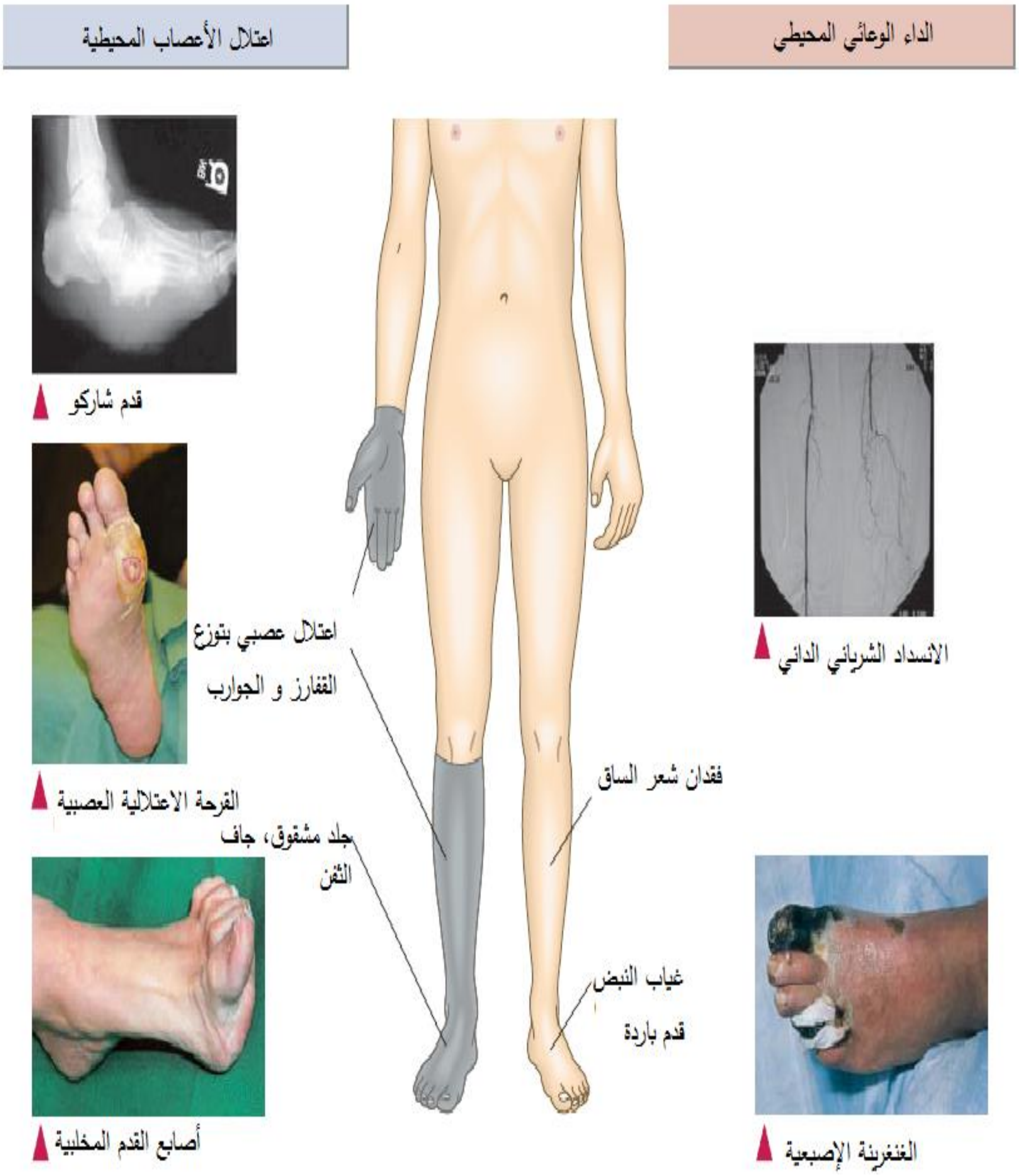
المظاهر السريرية *Clinical features*

اعتلال الأعصاب العديد الحسّي المتناظر *Symmetrical sensory polyneuropathy*

هو عادةً غير عرضي. العلامات السريرية الأكثر شيوعاً هي تناقص الإدراك لحس الاهتزاز بالاتجاه القاصي، وحدوث خلل على شكل "القفاز والجوارب" لكل أنماط الحس الأخرى (**الشكل 20.23**)، وفقدان المنعكسات الوترية في الأطراف السفلية. عند المرضى العرضيين، الشذوذات الحسية سائدة. تشمل أعراض المَذَل في القدم (وبصورة نادرة، في اليدين)، والألم في الطرفين السفليين (كليل، وألم خفيف/ألم رامح، يسوء أثناء الليل، ويمكن الشعور به بشكل أساسي على الوجه الأمامي للساقين)، وحس حرقة في أخمص القدمين، وفرط الحس الجلدي، وعندما يصبح المرض شديداً، تصبح المشية غير طبيعية (من الشائع أن تكون على قاعدة واسعة)، وغالباً ما تترافق الأعراض مع حس نَمَل في القدم. يحدث ضعف

وضمور، خصوصاً في العضلات بين العظمية، ويتطور، مما يؤدي إلى تغيرات بنيوية في القدم مع فقدان الأقواس المستعرضة والوحشية، وخدش أصابع القدم وكشف الرؤوس المشطية. هذا يؤدي إلى زيادة الضغط على الوجوه الأخمصية للرؤوس المشطية، مع تطور جلد الثفن فيها وفي نقاط الضغط الأخرى. الاختبارات الفيزيولوجية الكهربية أظهرت بطء في كل من التوصيل الحسي والحركي، واضطرابات اختبارات حساسية الاهتزاز والعتبات الحرارية.

الاعتلال العصبي صغير الليف المنتشر يسبب تغيراً في إدراك الحرارة والألم، ويمكن أن يرتبط بالاعتلال العصبي المستقل العَرضي، تشمل تظاهراته المميزة قرحات القدم والاعتلال المفصلي العصبي لشاركو.


الداء الوعائي المحيطي
اعتلال الأعصاب المحيطية
قدم شاركو
اعتلال عصبي بتوزع القفازر و الجوارب
القرحة الاعتلالية العصبية
جلد مشقوق، جاف
الثفن
أصابع القدم المخلبية
الانسداد الشرياني الداني
فقدان شعر الساق
غياب النبض
قدم باردة
الغنغرينة الإصبعية

الشكل 20.23 **مرض القدم السكرية.** المرضى المصابين بالداء السكري يعانون من اعتلال عصبي، أو داء وعائي محيطي أو كليهما. يُعتقد أن أصابع القدم المخلبية تنجم عن ضمور العضلات الداخلية، وفقدان التوازن اللاحق لوظيفة العضلات، وتسبب ضغطاً أكبر في الرؤوس المشطية وضغطاً على الأصابع المنثنية، مما يؤدي إلى زيادة الثفن وخطر التقرح. تحدث قدم شاركو فقط في حال وجود اعتلال عصبي، مما يؤدي إلى تخرب عظمي وتشوه بشكل قاصي (تُظهر الاشعة السينية "قدم روحاء مقوسة" ناتجة عن ذلك). يكشف التصوير الوعائي عن مرض يصيب الشرايين الفخذية السطحية (انسداد الأيسر وتضيق الأيمن).

20.40 تصنيف الاعتلال العصبي السكري

جسدي

- اعتلال أعصاب
  - متناظر، حسي بشكل أساسي وبعيد
  - غير متناظر، حركي بشكل أساسي وقريب (تشمل الضمور العضلي)
- اعتلال العصب الأحادي (تشمل التهاب الأعصاب الوحيد المتعدد)

حشوي (مستقل)

- قلبي وعائي
- معدي معوي
- تناسلي بولي
- معرِّق
- محرّك وعائي
- حدقي

الاعتلال العصبي الحركي السكري غير المتناظر

أحياناً يُسمى الضمور العضلي السكري، إذ يتجلى المرض بضعف مترقي شديد وهزال العضلات الدانية للأطراف السفلية (وأحياناً الأطراف العلوية). بشكل شائع يترافق بألم شديد، يشعر به المريض بشكل أساسي على الوجه الأمامي من الساق، وكذلك فرط الإحساس والمذل. أحياناً يوجد أيضاً نقص ملحوظ في الوزن ("دَنَف" عصبي neuropathic cachexia)، يبدو المريض مريضاً بشدة وغير قادراً على النهوض من السرير. المنعكسات الوترية قد تكون غائبة على الجانب المصاب/الجوانب المصابة، وأحياناً هناك استجابات أخمصية باسطة وغالباً ما يرتفع بروتين السائل الدماغي الشوكي. تستوجب هذه الحالة الاعتقاد بأنه هناك عدوى حادة تكتنف العصبونات الحركية السفلية من الضفيرة القطنية العجزية. يجب استبعاد آفات أخرى تشمل هذه الضفيرة، على سبيل المثال التنشؤات وداء القرص القطني. على الرغم من أنه عادةً ما يحدث الشفاء خلال 12 شهر، إلا أن بعض حالات العجز قد تكون دائمة. التدبير داعم بشكل رئيسي.

اعتلال العصب الأحادي *Mononeuropathy*

إما أن تُصاب الوظيفة الحسية والحركية في سياق إصابة عصب قحفي مفرد أو محيطي مفرد. بخلاف الترقي التدريجي للاعتلالات العصبية المستقلة والمتناظرة القاصية، تكون الاعتلالات العصبية الأحادية شديدة وسريعة البدء، لكنها في النهاية تُشفى. أكثر الأعصاب التي تصاب بشكل شائع هي الأعصاب القحفية الثالثة والسادسة (تؤدي إلى حدوث شفع)، والأعصاب الفخذية والوركية. بشكل نادر، تؤدي إصابة الأعصاب المفردة الأخرى إلى خزل ومذل في الصدر والجذع (اعتلال الجذور العصبي الجذعي). إن الشلول الانضغاطية تكون أكثر شيوعاً في الداء السكري. يتأثر العصب الناصف بشكل متكرر ويعطي الصورة السريرية لمتلازمة نفق الرسغ، وبصورة أقل العصب الزندي. انضغاط العصب المأبضي الوحشي أحياناً يسبب هبوط قدم. الشلل الانضغاطي ربما يكون أكثر شيوعاً بسبب الارتباط بالغليكوزيل وتسمك النسيج الضام تشمل التغييرات الاغتذائية و/أو بسبب زيادة حساسية الأعصاب المصابة باعتلال الأوعية الدقيقة السكري.

20.41 المظاهر السريرية للاعتلال العصبي المستقل

قلبي وعائي

- نقص ضغط الدم الانتصابي
- تسرع القلب عند الراحة
- ثبات معدل ضربات القلب

معدي معوي

- عسرة البلع، بسبب غياب مقوية المريء
- الامتلاء البطني، والغثيان والإقياء، وسكر الدم غير المستقر، بسبب تأخر الإفراغ المعدي ("خزل معدي")
- الإسهال الليلي +/− السلس البرازي
- الإمساك، بسبب غياب مقوية القولون

تناسلي بولي

- صعوبة التبول، والسلس البولي، والعدوى الناكسة بسبب المثانة الرخوة
- سوء الوظيفة الانتعاظية والدفق بالطريق الراجع

الحركي العَرَقي

- التعرق الليلي بدون نقص سكر الدم
- التعرق الذوقي
- انقطاع التعرق، الشقوق في القدم

الحركي الوعائي

- الشعور ببرودة في القدمين، بسبب فقدان الاستجابات الحركية الوعائية للجلد.
- وذمة معتمدة، بسبب فقدان التوتر الحركي الوعائي وزيادة النفوذية الوعائية
- تشكل الفقاعات

الحدقي

- نقص حجم الحدقة
- مقاومة موسعات الحدقة
- تأخر أو غياب منعكسات الضوء

20.42 كيف يتم تقييم الوظيفة القلبية الوعائية المستقلة

اختبارات المنعكس البسيطة	السوية	الحديّة	الشاذّة
استجابة معدل ضربات القلب			
بالنسبة لمناورة فالسافا (15 ثانية)[1]: معدل أطول إلى أقصر فترة R–R	≥1.21		≤1.20
بالنسبة للتنفس العميق (6 مرات تنفس خلال دقيقة واحدة): الحد الأعظمي – الحد الأدنى لمعدل ضربات القلب	≥15	11–14	≤10
بالنسبة للوقوف بعد الاستلقاء: معدل الفترة R–R من 30 إلى 15 ضربة	≥1.04	1.01–1.03	≤1.00
استجابة ضغط الدم[2]			
بالنسبة للوقوف: انخفاض ضغط الدم الانقباضي (mmHg)	≤10	11–29	≥30

اختبارات متخصصة

- استجابات ضغط الدم ومعدل ضربات القلب لقبضة اليد القوية
- تغايرية ضغط الدم ومعدل ضربات القلب باستخدام قوة التحليل الطيفي لمراقبة ECG
- تغايرية ضغط الدم ومعدل ضربات القلب باستخدام تحليل المجال الزمني للمراقبة المتنقلة

فحص MIBG (meta–iodobenzylguanidine) للقلب

[1] يحذف عند المرضى الذين تلقوا علاج ليزر سابق لاعتلال الشبكية التكاثري. [2] يجب تجنب ذراع الناسور الشرياني الوريدي عند مرضى الديال

الاعتلال العصبي المستقل *Antonomic Neuropathy*

إنه لا يرتبط الاعتلال المستقل بشكل ضروري مع الاعتلال العصبي الجسدي المحيطي. الأعصاب الودية أو نظيرة الودية ربما تتأثر بشكل سائد في واحد أو أكثر من الأجهزة الحشوية. الأعراض والعلامات الناتجة (مدرجة في **الإطار 20.41**) واختبارات الوظيفة المستقلة (مدرجة في **الإطار 20.42**). إن تطور الاعتلال العصبي المستقل يرتبط بضعف السيطرة الاستقلابية بشكل أقل وضوحاً مما هو في الاعتلال العصبي الجسدي، ونادراً ما يُؤدي تحسن السيطرة إلى تحسن الأعراض. في غضون 10 سنوات من تطور أعراض الاعتلال العصبي المستقل بشكل واضح، فإنَّ 30–50% من المرضى يموتون، العديد منهم بسبب التوقف القلبي التنفسي المفاجئ.

المرضى الذين يعانون من هبوط ضغط الدم الانتصابي (هبوط في ضغط الدم الانقباضي حوالي 30 mmHg أو أكثر عند الوقوف من وضعية الاستلقاء) لهم أعلى معدل وفيات لاحق.

خزل المعدة

يتم تشخيص خزل المعدة عندما يوجد تأخر موضوعي في قياس إفراغ المعدة في حال عدم وجود انسداد ميكانيكي. إنه التظاهر الأكثر شيوعاً للاعتلال العصبي المستقل في السكري، لكن يمكن أن يحدث مع اضطرابات الطعام، مثل القهم العُصابي أو النُهام والذان يترافقان أيضاً مع السكري. تُقدر معدلات الانتشار بأنها تقريباً 5% في النمط الأول من السكري و1% في النمط الثاني من السكري. الأعراض الأساسية هي الغثيان المزمن والتقيؤ (خصوصاً الطعام غير المهضوم)، والألم البطني والشعور بالامتلاء/الشبع المبكر. أشيع طرق التشخيص هي التصوير الومضاني بالتكسنيوم 99m بعد الوجبة ذات الطور الصلب مع تصوير قياسي خلال 4 ساعات. في هذا الاختبار من المهم معرفة أن مستويات الغلوكوز العالية قد تُؤخر إفراغ المعدة ويجب بذل كل محاولة لإجراء الاختبار عندما تكون مستويات الغلوكوز أقل من 15 mmol/L (270 mg/dL). الاختبارات الأخرى تشمل تنظير الجهاز الهضمي العلوي، وكبسولة الحركة اللاسلكية واختبار التنفس. التدبير صعبٌ، حيث تُؤثِّر مستويات الغلوكوز بشكل مباشر على حركة المعدة، وعلى العكس من ذلك، يؤثر خزل المعدة على امتصاص السكريات المهضومة. إن العلاج بمضخة الأنسولين مفيدٌ بشكل خاص في هذا السياق: المرضى الذين يتلقون العلاج بالحقن التقليدية ربما يستفيدون من الحقن بالأنسولين سريع التأثير بعد الوجبة بدلاً من أن يكون قبلها. تشمل التغييرات الغذائية المُوصى بها اتباع الحميات الغذائية منخفضة الألياف والحميات منخفضة الثمالة، بالإضافة إلى تناول كميات قليلة في كثير من الأحيان. نادراً ما يكون هناك حاجة للتغذية المعوية ما لم يكن الخزل المعدي شديداً جداً. العلاج التداخلي والدوائي المُوصى به (موضح في **الإطار 20.43**).

سوء الوظيفة الانتصابية

يؤثر ضعف الانتصاب (العنانة impotence) على 30% من الذكور المصابين بالسكري وغالباً ما يكون متعدد العوامل. على الرغم من أن أسباب الاعتلال العصبي والوعائي شائعة، العوامل النفسية التي تشمل الاكتئاب والقلق وانخفاض الشبق ربما تكون مسؤولة بشكل جزئي. الأدوية الخافضة للضغط والكحول، مثل المدرات الثيازيدية وضواد المستقبلة الأدرينالية β (حاصرات β)، ربما تسبب سوء الوظيفة الجنسية وعند بعض المرضى ربما يوجد سبب صماوي، مثل عوز التستوستيرون أو فرط برولاكتين الدم. لمعلومات إضافية، انظر (الفصل 15).

التدبير

تدبير الاعتلالات العصبية موجز في (الإطار 20.43)

20.43 خيارات التدبير للاعتلالات العصبية المستقلة والحسية الحركية المحيطية

الألم والمذل من الاعتلالات العصبية الجسمية المحيطية

- العلاج المكثف بالأنسولين (الضبط الصارم لنسبة السكر في الدم)
- مضادات الاختلاج (gabapentin، pregabatin، carbamazepine، phenytoin)
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة (amitriptyline، imipramine)
- مضادات اكتئاب أخرى (duloxetine)
- مادة p المستنفذة (بخاخات –موضعية)
- المواد الأفيونية (tramadol، axycodone)
- مثبتات الغشاء (mexitetine، lidocaine عبر الوريد)
- مضادات التأكسد (حمضα–lipoic)

نقص ضغط الدم الانتصابي

- الدعم بالجوارب
- فلودروكورتيزون fludrocortisone
- NSAIDS
- ناهض المستقبلات الأدرينالية–α (midodrine)

خزل المعدة

- مناهضات الدوبامين (metoclopramide، domperidone)
- Erythromycin
- ذيفان البوتولينوم
- ناظمة المعدة، إطعام معوي (صائمي) من طريق الجلد (انظر الشكل 19.10)

الإسهال

- Loperamide
- مضادات حيوية واسعة الطيف
- Clonidine
- Octreotide

الإمساك

- الملينات المُنبهة (السينا)

المثانة الوانية

- قثطرة ذاتية متقطعة

التعرق المفرط

- العقاقير المضادة للفعل الكوليني (propantheline، poldine، oxybutinin)
- Clonidine
- العامل المضاد للمسكارين الموضعي (كريم glycopyrrolate)

سوء الوظيفة الانتصابية

- مثبطاتPhosphodiesterase النمط 5 (sildenafil، vardenafil، tadalafil) – الفم
- ناهض الدوبامين (apomorphine) – تحت اللسان
- البروستاغلاندين E1 (alprostadil) – يُحقن في الجسم الكهفي أو الإعطاء داخل الإحليلي للحبيبات
- أجهزة تورم الفراغي
- زرع بديل قضيبي
- استشارة نفسية، عالج نفسي جنسي

(NSAIDs = non–steroidal anti–inflammatory drugs)

القدم السكرية the diabetic foot

تعد القدم الموقع المتكرر لحدوث الاختلاطات عند المرضى المصابين بالسكري ولهذا السبب فإن الرعاية بالقدم مهمة على وجه الخصوص. إن نخر النسيج في القدم هو سبب شائع للقبول في المشفى عند المرضى المصابين بالسكري. علاج اختلاطات القدم عند مرضى السكري يحتاج بالنسبة للمرضى الداخليين إلى أيام أكثر من أي مضاعفات أخرى متعلقة بالسكري.

السببيّات

تحدث قرحات القدم كنتيجة للرض (غالباً ما تكون خفيفة) بوجود الاعتلال العصبي و/أو أمراض الأوعية الدموية المحيطية (الشكل 20.23)، وتعد العدوى ظاهرة ثانوية تالية لتمزق البشرة الواقية. معظم القرحات تتطور في موقع لويحة جلد الثفن، يحدث نخر النسيج تحتها وفي النهاية يخترقها إلى السطح. في العديد من الحالات، تشارك مكونات متعددة ولكن أحياناً يكون فقر الدم أو الاعتلال العصبي هو المسيطر (الإطار 20.44). يُعزى القليل من قرحات القدم عند مرضى السكري إلى الإقفار، بينما الأغلبية تعود إلى إما الاعتلال العصبي أو نقص تروية الأعصاب. الاعتلال العصبي المفصلي لشاركو هو حالة مترقية تؤثر

في عظام ومفاصل القدم، يتميز بالتهاب مبكر وبعد ذلك خلع المفصل، وخلع جزئي وكسور مرضية في قدم مرضى الاعتلال العصبي، غالباً يؤدي هذا إلى تشوه طفيف (الشكل 20.23). الاعتلال العصبي المفصلي لشاركو يمكن أن ينشأ في أي حالة تسبب اعتلالاً عصبياً (والتي تشمل الزهري، وأذية الحبل الشوكي وتكهف النخاع، الخ...) لكن السكري هو السبب الأكثر شيوعاً. آليات الفيزيولوجيا المرضية تبقى غير مفهومة جيداً لكن ربما يشمل ذلك الرض غير المُدرك ، مما يؤدي إلى تخرب مترقي (نظرية " الرض العصبي" the neurotraumatic theory) و/أو زيادة تدفق الدم الذي يؤدي إلى سوء توافق تخريب وبناء العظام (النظرية" العصبية الوعائية" the neurovascular theory). تشير العديد من الأدلة الحديثة إلى أن التهاباً مضطرباً متواسطاً عبر العامل النووي Kappa B (NFκB)/ المستقبل المنشط لسبيل اللجين NFκB (RANKL)، مما يفتح الطريق لتجربة مثبط RANKL وهو denosumab.

20.44 التظاهرات السريرية للقدم السكرية

	الاعتلال العصبي	الإقفار
الأعراض	لا يوجد مذل ألم اخدرار	لا يوجد عرج ألم الراحة
الأذية البنيوية	قرحة إنتان خراجات التهاب العظم والنقي غنغرينة الأصابع مفصل شاركو	قرحة إنتان الغنغرينة

التدبير

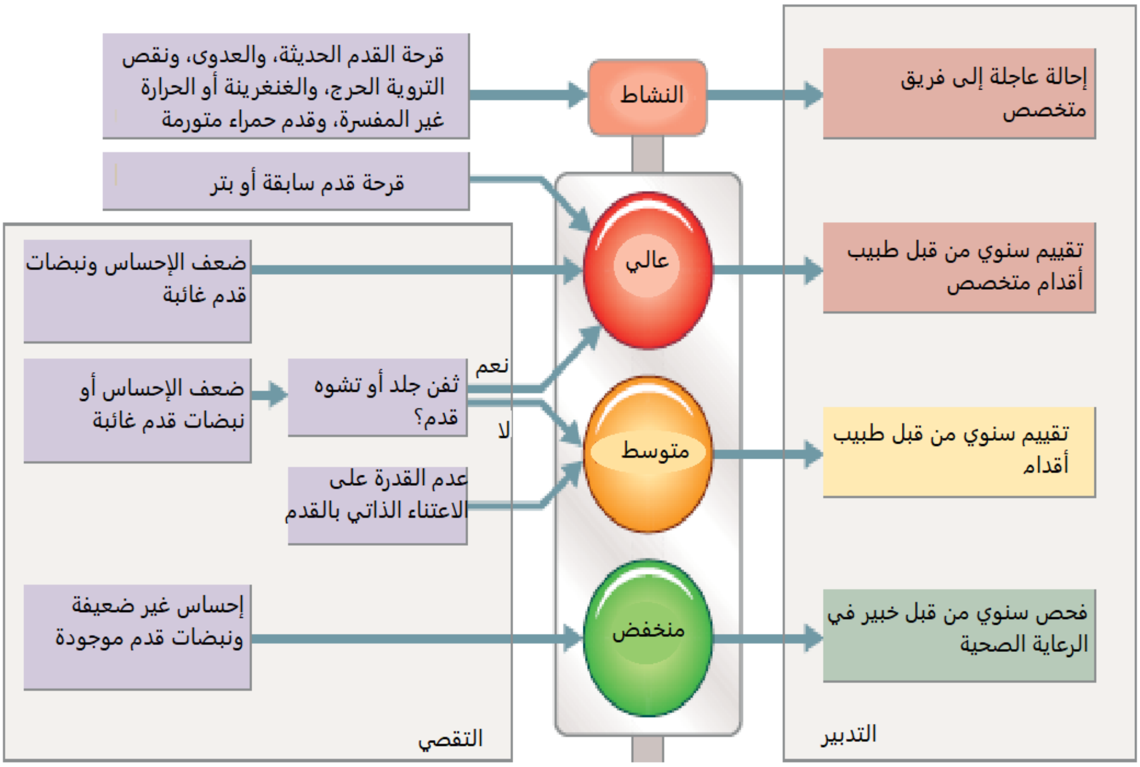
يمكن أن يقسم التدبير إلى وقاية أولية وعلاج للمشكلة القائمة. يجب تعليم كل المرضى التدابير الوقائية (الإطار 20.45). يجب فحص قدم الأشخاص المصابين بالسكري سنوياً، باتباع الخطوات المدرجة في. هناك اختباران بسيطان يجب أن يُطلبا لأجل تقدير الخطورة: يجب استخدام خيط أحادي 10 g لتقييم الإحساس في خمس نقاط على كل قدم، ويجب جس نبضات القدم (ظنبوبي خلفي و/أو ظهر القدم). جنباً إلى جنب مع السيناريو السريري، هذه الاختبارات توجه للإحالة والمراقبة المناسبة (الشكل 20.24). من الأفضل إزالة جلد الثفن باستخدام مشرط من قبل أخصائي أقدام لديه تدريب متخصص وخبرة في مشاكل القدم السكرية.

قرحة القدم *foot ulcer*

عندما تتطور قرحة القدم، يجب إحالة المرضى بطريقة مثالية إلى فريق قدم متعدد الاختصاصات، والذي يضم اختصاصياً في الداء السكري، واختصاصي أقدام وجراح أوعية واختصاصي تقويم. يتضمن العلاج: تنضير النسيج الميت والعلاج الفوري، وغالباً المطول، بالمضادات الحيوية إذا لزم الأمر، وذلك لأن العدوى يمكن أن تسرِع تنخر النسيج وتؤدي إلى حدوث الغنغرينا؛ تخفيض الضغط باستخدام النعال المخصصة لذلك والأحذية التقويمية المخصصة وأحياناً قالب جبيرة كامل الاتصال أو سوقاء قالب هوائي غير قابل للعزل. إذا كانت القرحة هي إقفار عصبي، غالباً يتم إجراء تقييم للأوعية الدموية، بواسطة التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير الوعائي، ربما يكون هناك حاجة لإعادة التوعي بواسطة رأب الوعاء أو الجراحة للسماح للقرحة بالشفاء. في حالات العدوى الثانوية الشديدة أو الغنغرينا، قد يكون هناك حاجة للقيام بالبتر، يمكن أن يقتصر هذا على إصبع القدم المُصاب أو يشمل البتر الأوسع للطرف.

الاعتلال المفصلي لشاركو

غالباً ما يتجلى الاعتلال المفصلي لشاركو بعلامات التهابية وهي قدم متورمة حمراء، وساخنة. في البداية ربما تُظهر الأشعة السينية تخريب عظمي لكن غالباً ما تكون طبيعية. حوالي 40% من المرضى الذين يعانون من مفصل شاركو أيضاً لديهم قرحة قدم، قد يكون من الصعب تفريقها عن التهاب العظم والنقي. التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) للقدم غالباً ما يكون مفيداً. عماد العلاج لمفصل شاركو النشط هو التثبيت، ومن الناحية المثالية، تجنب حمل الوزن على


قرحة القدم الحديثة، والعدوى، ونقص التروية الحرج، والغنغرينة أو الحرارة غير المفسرة، وقدم حمراء متورمة
قرحة قدم سابقة أو بتر
ضعف الإحساس ونبضات قدم غائبة
ضعف الإحساس أو نبضات قدم غائبة
ثفن جلد أو تشوه قدم؟
نعم
لا
عدم القدرة على الاعتناء الذاتي بالقدم
إحساس غير ضعيفة ونبضات قدم موجودة
التقصي
النشاط
عالي
متوسط
منخفض
إحالة عاجلة إلى فريق متخصص
تقييم سنوي من قبل طبيب أقدام متخصص
تقييم سنوي من قبل طبيب أقدام
فحص سنوي من قبل خبير في الرعاية الصحية
التدبير

الشكل 20.24 تقييم الخطر والتدبير لمشاكل القدم عند مرضى السكري.

20.45 الاعتناء بالقدم عند مرضى الداء السكري

النصائح الوقائية

كل مرضى الداء السكري

- فحص القدمين كل يوم
- غسل القدمين كل يوم
- ترطيب الجلد إذا كان جافاً
- قص أظافر القدم أو بردها بشكل منتظم
- تبديل الجوارب كل يوم
- تجنب المشي حافي القدمين
- فحص الأحذية بحثاً عن أجسام أجنبية
- ارتداء أحذية ملائمة ومناسبة بشكل جيد
- تغطية الجروح الصغيرة مع ضمادات معقمة
- عدم تفجير البثور
- تجنب العلاجات الصيدلانية السريعة لمسمار القدم و الثفن.

المرضى ذوي الخطورة المتوسطة أو العالية

بالإضافة إلى ما في الأعلى:

- لا تحاول إزالة مسمار القدم

تجنب درجات الحرارة العالية والمنخفضة

العناية بالأقدام

اختصاصي الأقدام هو جزء لا يتجزأ من فريق علاج السكري لضمان أن يكون علاج الأقدام فعالاً ومنتظماً ولتعليم المرضى العناية بالقدم

أحذية تقويم القدم

مطلوب أحذية تقويم قدم مصنوعة بشكل خاص ومناسبة للوقاية من تكرار القرحة ولحماية القدم عند مرضى الاعتلال المفصلي لشاركو

القدم المصابة. الأساس المنطقي هو أنه إذا لم يتم تطبيق ضغط على القدم، فإن العملية التخريبية التي تشمل العظام لن تؤدي إلى تشوه هام عندما تهدأ العملية الالتهابية الحادة. غالباً يمكن القيام بالتثبيت بواسطة قالب جبسي كامل التماس وسوقاء "قالب هوائي aircast boot". يستمر الطور الحاد بشكل متكرر لمدة 3–6 أشهر وأحياناً لمدة أطول. في الطور بعد الحاد، يوجد اندمال وتقولب لشدف الكسور، والنهاية تفضي إلى قدم مستقرة.

للمزيد من المعلومات

Books and journal articles

Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1993; 329:977–986.

Nathan DM, Cleary PA, Backlud JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients

diabetes.org.uk Diabetes UK. Includes information for patients and leaflets.

idf.org International Diabetes Federation. Useful information on international aspects of care and education.

joslin.org Joslin Diabetes Center. Well-written resource for patients and health-care professionals, and information on diabetes research.

mydiabetesmyway.scot.nhs.uk An interactive diabetes website for patients with diabetes and their carers.

ndei.org National Diabetes Education Initiative. Web-based education for health-care professionals, including case studies and slides.

with type 1 diabetes. N Engl J Med 2005; 353:2643–2653.

UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood- glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352:837–853, 854–865.

Websites

cdc.gov/diabetes/ Diabetes Public Health Resource. Useful American site with resources for patients and health-care professionals.

diabetes.org American Diabetes Association. Includes information on research and advocacy issues.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

E El-Omar
MH McLean

21

طِبُّ الجهاز الهضمي

الفحص السريري للسبيل المعدي المعوي 1262

الفيزيولوجيا والتشريح المرضي 1264
المريء والمعدة والإثني عشر 1264
المعي الدقيق 1265
البنكرياس 1268
القولون 1269
مجهريات البقعة المعوية 1270
التحكم بالوظيفة المعدية المعوية 1270
هرمونات المعي 1271

استقصاءات المرض المعدي المعوي 1271
التصوير 1271
اختبارات الأخماج 1279
الاختبارات الوظيفية 1280
الاختبارات بالنظائر المشعة 1280
اختبار هرمونات الأمعاء 1280

الشكايات في الأمراض المعديّة المعوية 1280
عسرة البلع 1280
عسر الهضم 1281
حرقة الفؤاد والقلس 1282
التقيؤ 1283
النزف المعدي المعوي 1284
الإسهال 1288
سوء الامتصاص 1288
فقدان الوزن 1290
الإمساك 1292
الألم البطني 1293

أمراض الفم والغدد اللعابية 1298

أمراض المريء 1299
داء القلس المعدي المريئي 1299
اضطرابات الحركية 1305
أورام المريء 1307
انثقاب المريء 1309

أمراض المعدة والإثناعشري 1309
التهاب المعدة 1309
داء القرحة الهضمية 1310
الاضطرابات الوظيفية 1317
أورام المعدة 1319

أمراض الأمعاء الدقيقة 1323
الاضطرابات المسببة لسوء الامتصاص 1323
الاضطرابات الحركية 1331
اضطرابات متنوعة للأمعاء الدقيقة 1332
التفاعلات الغذائية الضائرة 1333
إنتانات الأمعاء الدقيقة 1334
أورام الأمعاء الدقيقة 1335

الداء المعوي الالتهابي 1336

متلازمة القولون المتهيّج 1353

الإيدز/ فيروس العوز المناعي البشري (HIV) والسبيل الهضمي 1357

الأذية المعوية الإقفارية 1357

اضطرابات القولون والمستقيم 1358
أورام القولون والمستقيم 1358
داء الرَّتوج 1367
الإمساك واضطرابات التغوّط 1369
الاضطرابات الشَّرجية المستقيميّة 1371

أمراض الجّوف البريتواني 1373

اضطرابات أخرى 1373

أمراض البنكرياس 1374
التهاب البنكرياس الحادّ 1374
التهاب البنكرياس المزمن 1378
التشوّهات الخلقية التي تؤثر على البنكرياس 1381
أورام البنكرياس 1382

معلومات إضافية 1384

الفحص السريري للسبيل المعدي المعوي

4 الفحص البطني

(انظر المقابل)

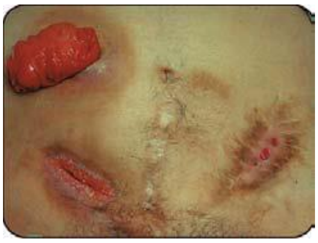
المراقبة

الضخامة

الحركات التنفسية

الندبة

اللون



▲ الندبات الجراحية المتعددة، وفغر اللفائفي المتدلي والناسور المعوي الجلدي عند مريض داء كرون

الجس

ممض/منعكس الدفاع العضلي

الكتل

الأحشاء

الكبد (**الفصل 22**)

الكلى (**الفصل 15**)

الطحال

القرع

الحبن

الأحشاء

الإصغاء

أصوات الأمعاء

اللغط

5 الإربية

الفتق

العقد اللمفية

6 العجان/المستقيم

(انظر المقابل)

الناسور

طفرة جلدية

البواسير

الكتل

3 الرأس والعنق

شحوب

يرقان

التهاب الفم الزاوي

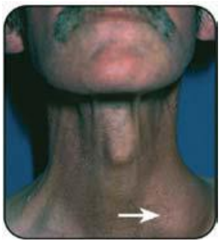
التهاب اللسان

تضخم الغدة النكفية

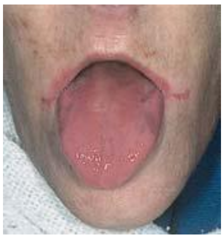
قرحات الفم

التسنين

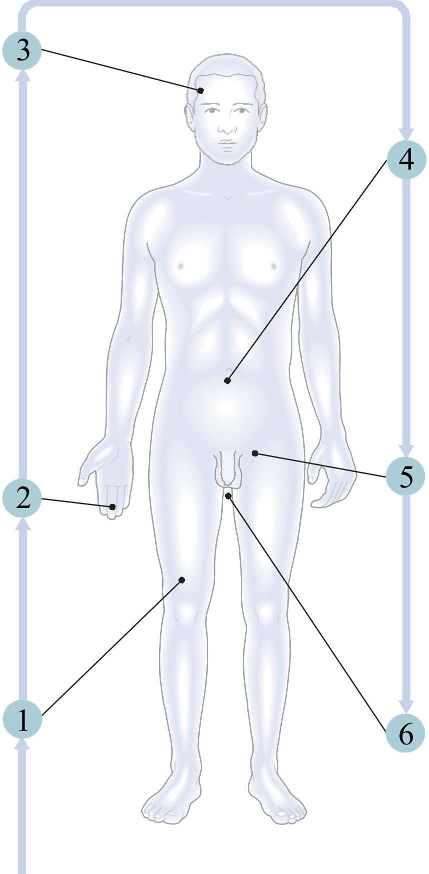
تضخم العقد اللمفية



▲ عقدة فيرخوف في سرطان المعدة



▲ التهاب اللسان الضموري والتهاب الفم الزاوي في عوز B12



Observation بالتأمل

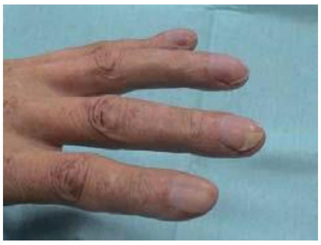
- هل المريض بحالة ضيق أو ألم؟
- هل لديه حمى؟
- هل هو متجفف؟
- المظهر الخارجي habitus.
- الجلد

2 اليدين

تبقرط أصابع

تقعر أظافر

علامات مرض كبدي (**الفصل 22**)

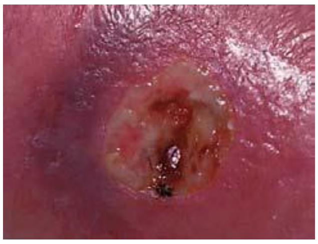


▲ تبقرط الأصابع عند مريض سوء التغذية

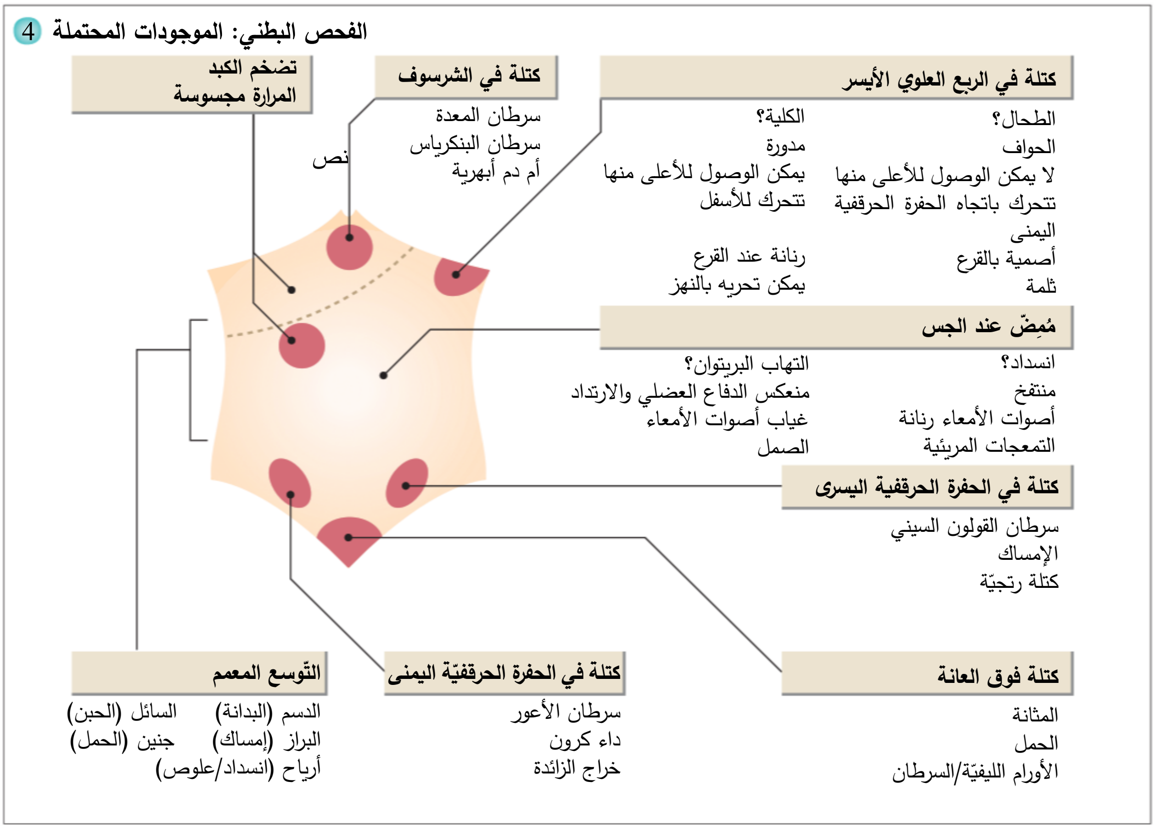
1 الجلد والحالة التغذويّة

كتلة العضلات

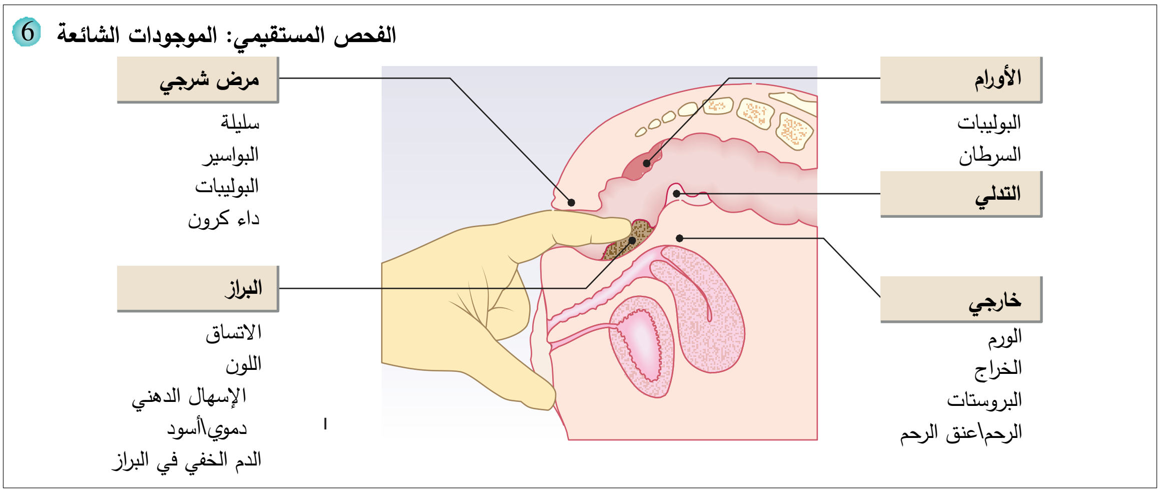
علامات فقدان الوزن



▲ تقيح الجلد الغنغريني في التهاب القولون التقرحي

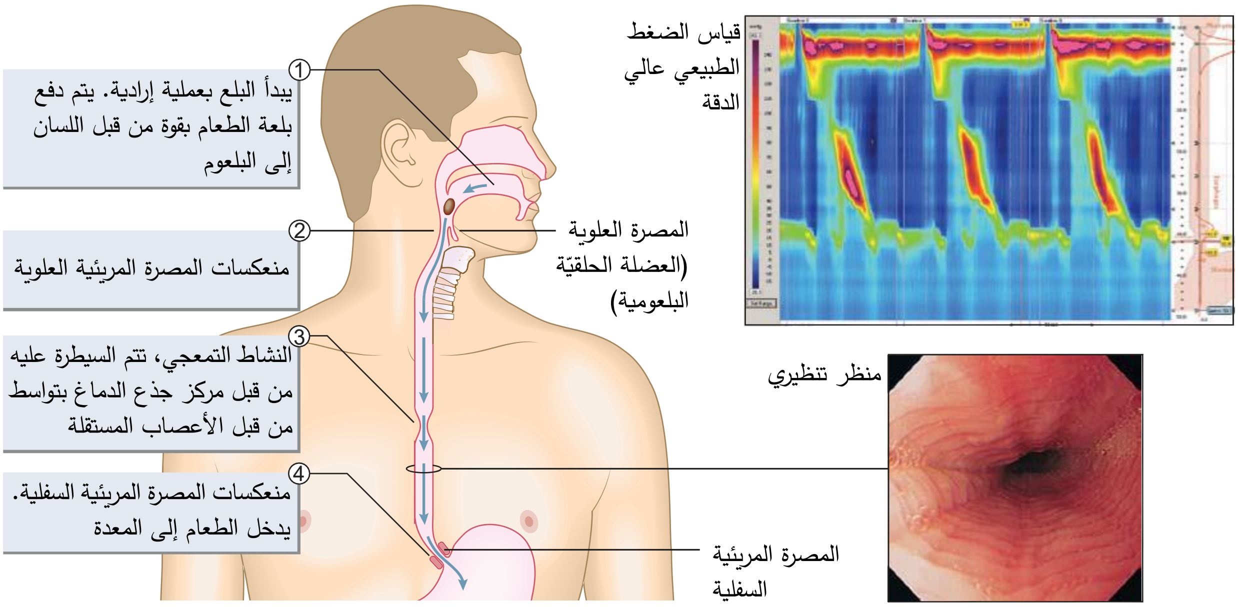

④ الفحص البطني: الموجودات المحتملة

تضخم الكبد
المرارة مجسوسة
كتلة في الشرسوف
سرطان المعدة
سرطان البنكرياس
أم دم أبهرية
كتلة في الربع العلوي الأيسر
الطحال؟
الحواف
لا يمكن الوصول للأعلى منها
تتحرك باتجاه الحفرة الحرقفية اليمنى
أصمية بالقرع
ثلمة
الكلية؟
مدورة
يمكن الوصول للأعلى منها
تتحرك للأسفل
رنانة عند القرع
يمكن تحريه بالنهز
نص
مُمِضّ عند الجس
انسداد؟
منتفخ
أصوات الأمعاء رنانة
التمعجات المرئية
التهاب البريتوان؟
منعكس الدفاع العضلي والارتداد
غياب أصوات الأمعاء
الصمل
كتلة في الحفرة الحرقفية اليسرى
سرطان القولون السيني
الإمساك
كتلة رتجيّة
التّوسع المعمم
السدم (البدانة)
البراز (إمساك)
أرياح (انسداد/علوص)
السائل (الحبن)
جنين (الحمل)
كتلة في الحفرة الحرقفيّة اليمنى
سرطان الأعور
داء كرون
خراج الزائدة
كتلة فوق العانة
المثانة
الحمل
الأورام الليفيّة/السرطان

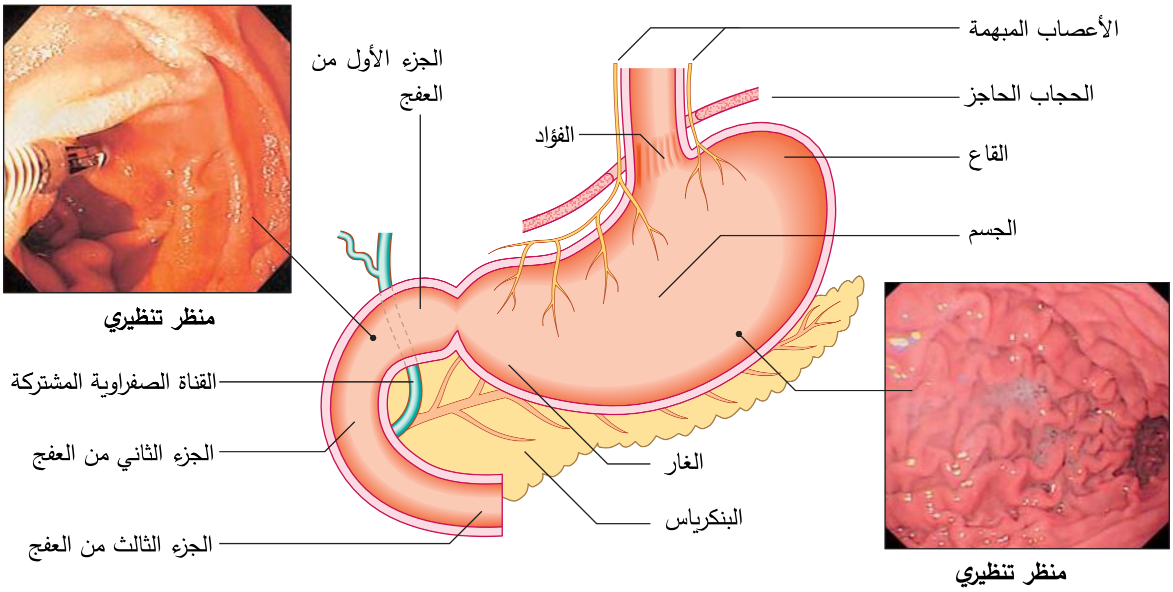

⑥ الفحص المستقيمي: الموجودات الشائعة

مرض شرجي
سليلة
البواسير
البوليبات
داء كرون
البراز
الاتساق
اللون
الإسهال الدهني
دموي/أسود
الدم الخفي في البراز
الأورام
البوليبات
السرطان
التدلي
خارجي
الورم
الخراج
البروستات
الرحم/عنق الرحم

أمراض السبيل المعدي المعوي هي السبب الأكبر للمراضة والوفيات. تقريباً 10% من استشارات الطبيب العام في المملكة المتحدة تكون لأجل عسر الهضم و1 من 4 لأجل الإسهال. الإسهال الجرثومي وسوء الامتصاص هما المسؤولان عن الكثير من اعتلالات الصحة والعديد من الوفيات في العالم النامي. السبيل المعدي المعوي هو الموقع الأكثر شيوعاً لتطور السرطان. السرطان القولوني المستقيمي هو ثالث أكثر أنواع السرطانات شيوعاً بين النساء والرجال وتوجد برامج التحري المعتمدة على السكان في العديد من الدول. اضطرابات الأمعاء الوظيفية تؤثر على 10–15% من السكان وتستهلك موارد رعاية صحية كبيرة. أمراض الأمعاء الالتهابية، وداء كرون، والتهاب القولون التقرحي، تؤثر معاً في 1 من 250 من الناس في العالم الغربي، مع معدل مراضة كبير مرتبط بها.


① يبدأ البلع بعملية إرادية. يتم دفع بلعة الطعام بقوة من قبل اللسان إلى البلعوم
② منعكسات المصرة المريئية العلوية
③ النشاط التمعجي، تتم السيطرة عليه من قبل مركز جذع الدماغ بتواسط من قبل الأعصاب المستقلة
④ منعكسات المصرة المريئية السفلية. يدخل الطعام إلى المعدة
قياس الضغط الطبيعي عالي الدقة
المصرة العلوية (العضلة الحلقيّة البلعومية)
منظر تنظيري
المصرة المريئية السفلية

الشكل 21.1 **المريء: التشريح والوظيفة**. موجة البلع


الأعصاب المبهمة
الحجاب الحاجز
القاع
الجسم
الفؤاد
الجزء الأول من العفج
منظر تنظيري
القناة الصفراوية المشتركة
الجزء الثاني من العفج
الجزء الثالث من العفج
الغار
البنكرياس
منظر تنظيري

الشكل 21.2 **التشريح الطبيعي للمعدة والعفج.**

الفيزيولوجيا والتشريح المرضي

المريء والمعدة والإثني عشر oesophagus,stomach and duodenum

المريء هو أنبوب عضلي يمتد لـ25 cm من الغضروف الحلقي إلى فوهة الفؤاد في المعدة. لديه مصرة علوية وسفلية. موجة البلع التمعجية تدفع بلعة الطعام إلى المعدة (الشكل 21.1).

المعدة تعمل كـ "قادوس"، حيث تقوم بتثبيت وسحل الطعام، وفيما بعد بدفعه بفعالية إلى الجزء العلوي من المعي الدقيق (الشكل 21.2).

الإفراز المعدي gastric secretion

الغاسترين، والهيستامين، وأستيل كولين هي المحفزات الأساسية لإفراز الحمض. يتم إفراز شوارد الهيدروجين والكلوريد من الغشاء القمي للخلايا الجدارية المعدية في لمعة المعدة بواسطة الأدينوزين ثلاثي فوسفاتاز البوتاسيوم–الهيدروجين (ATPase) ("مضخة البروتون") (الشكل 21.3). حمض الهيدروكلوريك يُعقم السبيل المعوي المعدي العلوي ويحول البيبسينوجين، الذي تُفرزه الخلايا الرئيسية، إلى ببسين. العامل الداخلي للبروتين السكري، يُفرز بالتوازي مع الحمض، وهو ضروري لامتصاص فيتامين B12.

الغاسترين gastrin والسوماتوستاتين somatostatin والغريلين ghrelin

يُفرز هرمون الغاسترين من الخلايا G في الغار بينما السوماتوستاتين يُفرز من الخلايا D على طول المعدة. الغاسترين يُحفز إفراغ الحمض ونمو الغشاء المخاطي بينما يقوم السوماتوستاتين بكبته. ويفرز الغريلين من الغدد المفرزة للحمض، ويُحفز إفراز الحمض لكن أيضاً يُحفز الشهية والإفراغ المعدي.

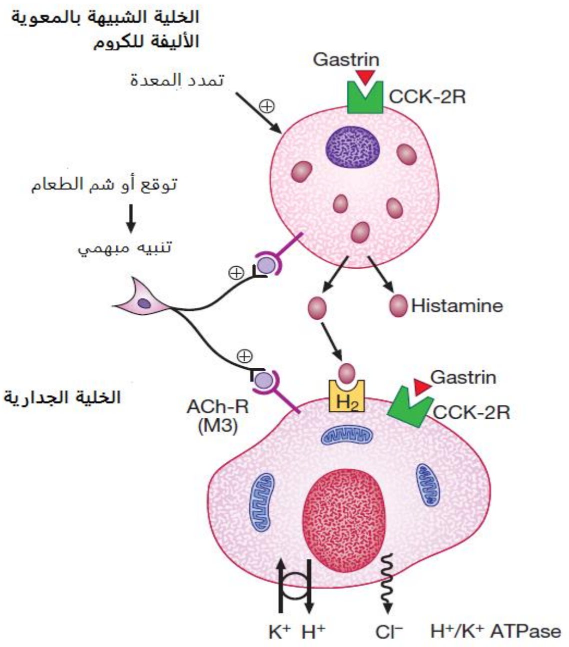
العوامل الوقائية protective factors

شوارد البيكربونات، وهي تُحفَّز بواسطة البروستاغلاندينات والموسينات وببتيدات عائلة العامل ثلاثي الوريقات (TFT)، تحمي مُجتمعةً المخاطية المعدية–الاثنا عشرية من الخصائص التقرحية للحمض والببسين

المعي الدقيق small intestine

يمتد المعي الدقيق من رباط ترايتز إلى الدسام اللفائفي الأعوري (الشكل 21.4). أثناء الصيام، موجة تمعجية تمر إلى أسفل المعي الدقيق كل1–2 ساعة. دخول الطعام إلى السبيل المعدي المعوي يُحفز النشاط التمعجي للمعي الدقيق. وظائف المعي الدقيق هي:

- الهضم (الميكانيكي، والتمعجي، والإنزيمي).
- امتصاص نواتج الهضم والماء والكهارل والفيتامينات.
- الحماية من ابتلاع السموم.
- تنظيم المناعة.

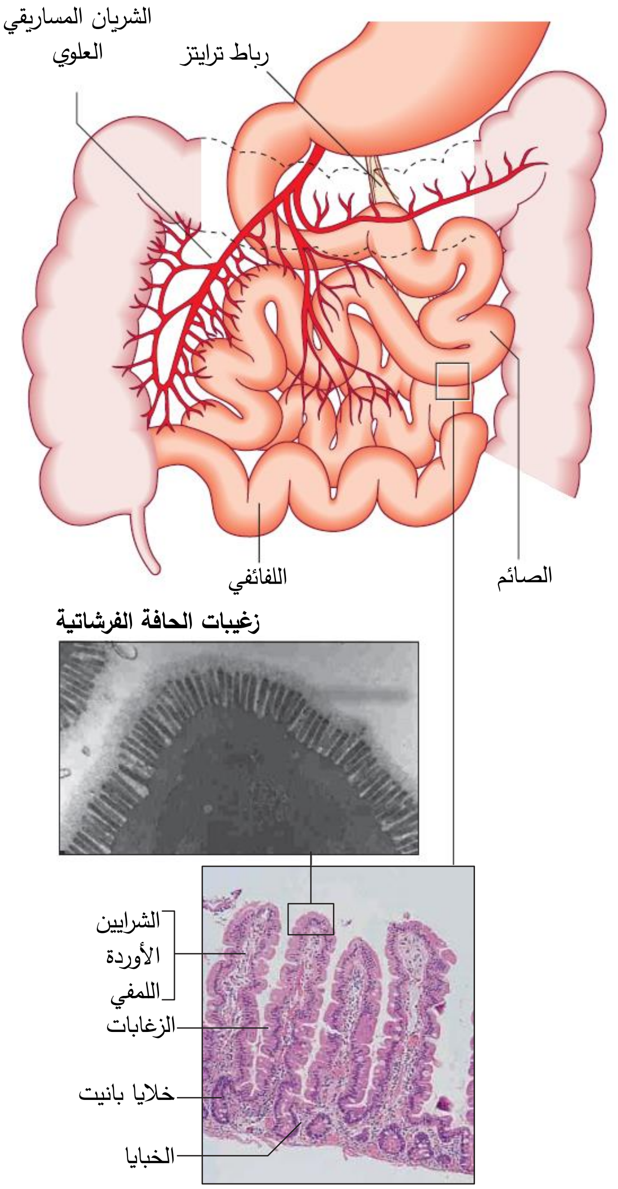


الشكل 21.3 السيطرة على إفراز الحمض. يتحرر الغاسترين من خلايا G الغارية استجابةً للطعام (البروتين) يرتبط مع مستقبلات الكوليسيستوكينين (CCK-2R) على سطح الخلايا الشبيهة بالمعوية الأليفة للكروم (ECL)، والتي بدورها تحرر الهيستامين. الهيستامين يرتبط مع مستقبلات H_2 على الخلايا الجدارية وهذا يؤدي إلى إفراز شوارد الهيدروجين بالتبادل مع شوارد البوتاسيوم في الغشاء القمي. الخلايا الجدارية أيضاً تعبِّر عن CCK-2R ويُعتقد أن تفعيل هذه المستقبلات عن طريق الغاسترين يؤدي إلى تكاثر منتظم للخلايا الجدارية. إن النشاط الكوليني الفعل (المُبهمي) وتمدد المعدة أيضاً يُنبهان إفراز الحمض. و أمّا السوماتوستاتين، وعديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) وعديد الببتيد المثبط المعدي (GIP) فقد يُثبطانه.

الهضم والامتصاص Digestion and absorption

الدسم Fat

تضم الشحوم الغذائية ثلاثيات الغليسريد طويلة السلسلة، والكوليسترول، والليستين، والاسترات. إن الشحوم غير ذوَّابة في الماء وتخضع لتحلل الشحوم والتضمين في المذيلات المركبة قبل أن يتم امتصاصها في الخلايا المعوية مع الفيتامينات الذوَابة في الدسم A وD وE وK. تتم معالجة الشحوم في الخلايا المعوية وتمر عبر الأقنية اللمفية إلى الدوران الجهازي. يمكن اعتبار أن امتصاص وهضم الدسم عملية متدرجة، كما هو موضح في (الشكل 21.5)



الشكل 21.4 **الأمعاء الدقيقة: تشريح.** الخلايا الظهارية تتشكل في الخبايا ويتم تمايزها عندما تهاجر إلى قمة الزغابات لتشكل الخلايا المعوية (الخلايا الامتصاصية) والخلايا الكأسية.

السكريات carbohydrates

يتم تحلل النشاء بواسطة الأميلاز البنكرياسي واللعابي إلى:

- ديسكترينات الحد-α تحتوي على 4-8 جزئيات غلوكوز
- المالتوز ثنائي السكريد.
- المالتوتريوز ثلاثي السكريد.

يتم هضم ثنائيات السكريد بواسطة الأنزيمات المثبتة بغشاء الزغيبات لتشكل الغلوكوز أحادي السكريد، والغالاكتوز، والفركتوز. يدخل الغلوكوز والغالاكتوز إلى الخلية عبر عملية تتطلب الطاقة تشمل حمل البروتين ويدخل الفركتوز بالانتشار البسيط.

البروتين protein

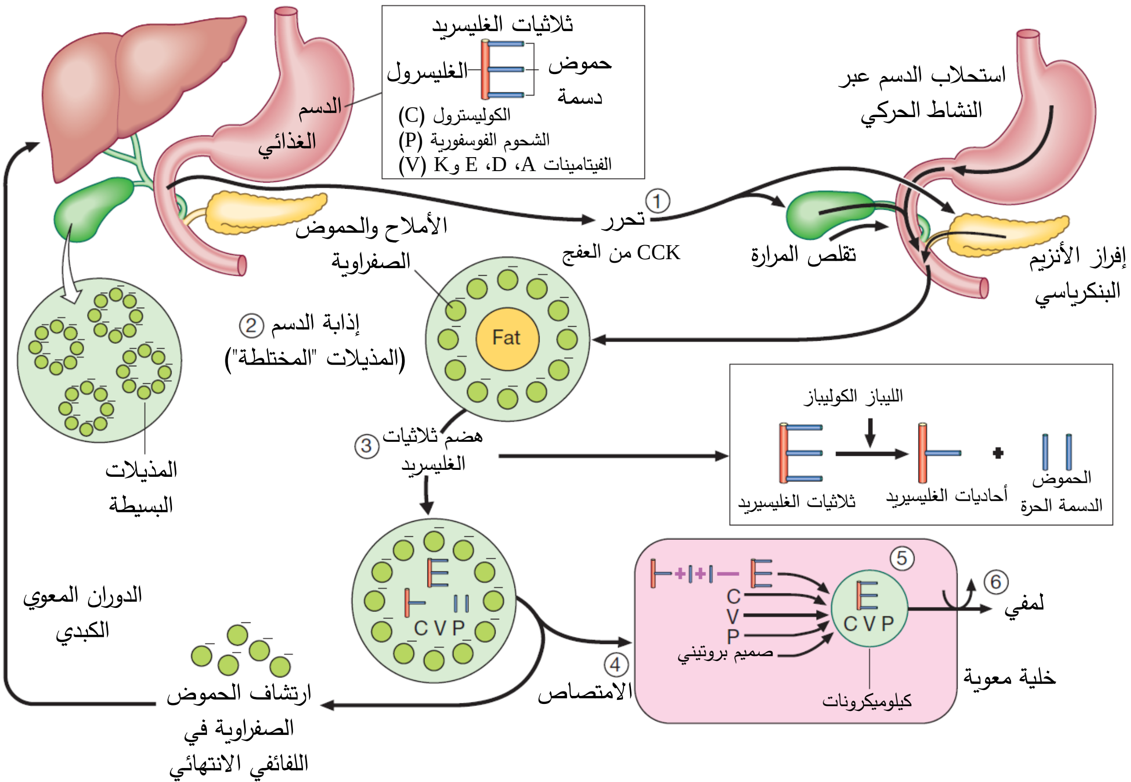
خطوات هضم البروتين موضَحة في (الشكل 21.6) إن الهضم داخل المعدة بواسطة الببسين بسيط من الناحية الكمية لكنه مهم لأن عديدات الببتيد الناتجة والحموض الأمينية تحفز إطلاق الكولسيستوكينين (CCK) من الغشاء المخاطي للصائم، والذي بدوره يُحفز تحرر البروتياز البنكرياسي، بما في ذلك trypsinogen، وchymotrypsinogen، وطليعة الإيلاستاز، وطليعة الكربوكسي ببتيداز، من البنكرياس. عند التعرض للحافة الفرشاتية للكيناز المعوي، يتم تحويل trypsinogen الخامل إلى أنزيم trypsin الفعال الحال للبروتين، الذي ينشط طليعة الأنزيمات البنكرياسية الأخرى. يهضم التربسين البروتينات لتنتج قليلات الببتيد والببتيدات والحموض الأمينية. يتم نقل هذه الببتيدات الصغيرة والحموض الأمينية بشكل فعّال إلى الخلايا المعوية، حيث الببتيداز داخل الخلوي يهضم المزيد من الببتيدات إلى الحموض الأمينية. الحموض الأمينية فيما بعد تُنقل بشكل فعّال عبر غشاء الخلية القاعدية من الخلية المعوية إلى الدوران البابي والكبد.

الماء والكهارل water and electrolytes

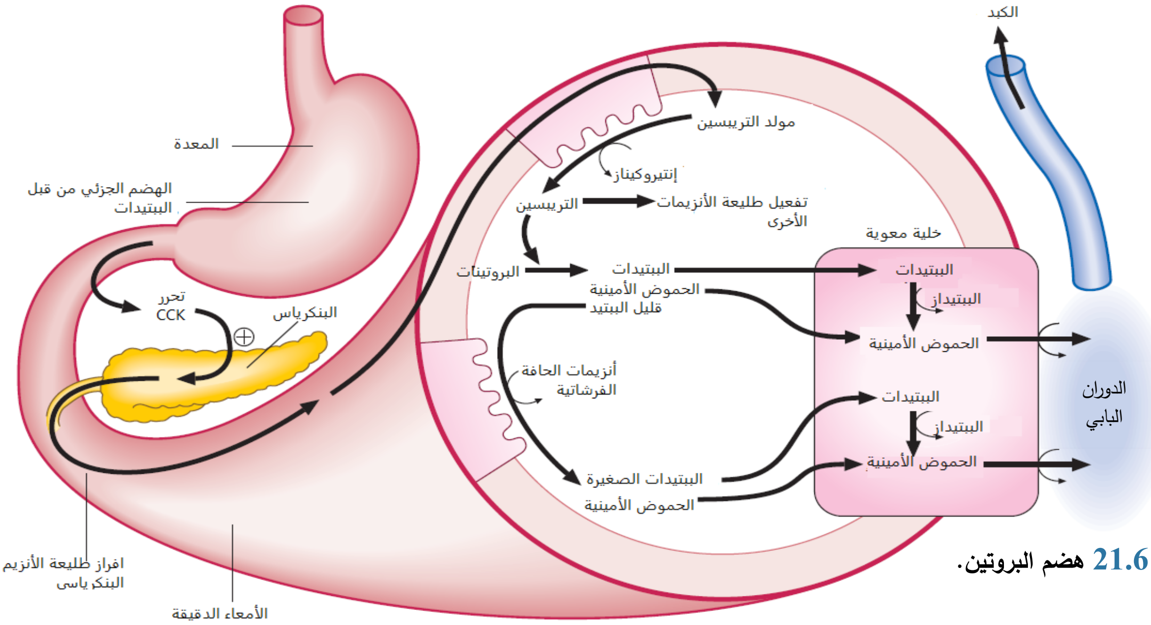
يحدث امتصاص وإفراز الكهارل والماء على طول المعي. يتم نقل الكهارل والماء عبر سبيلين:

- المسار المجاور للخلايا، يحدث فيه تدفق فعال عبر المواصل المحكمة بين الخلايا نتيجة المدروجات الهيدروستاتيكية أو الكهربية أو الأوزمولية.
- المسار العابر للخلايا عبر الأغشية القمية والقاعدة الجانبية بواسطة عوامل النقل الفعال النوعي الذي يحتاج إلى طاقة (مضخات).

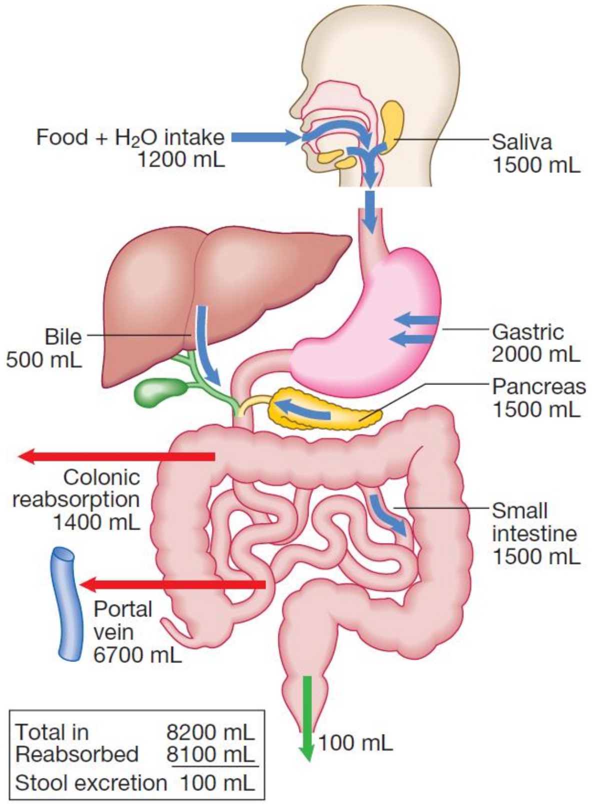
عند الأفراد الأصحاء، يجب ضبط توازن السوائل بدقة، على سبيل المثال فقط 100 مل من أصل 8 لتر من السوائل التي تدخل السبيل المعدي المعوي يومياً يتم طرحها عن طريق البراز (الشكل 21.7).


ثلاثيات الغليسريد
الغليسرول
حموض دسمة
الكوليسترول (C)
الشحوم الفوسفورية (P)
الفيتامينات A، D، E وK (V)
الدسم الغذائي
استحلاب الدسم عبر النشاط الحركي
① تحرر CCK من العفج
الأملاح والحموض الصفراوية
تقلص المرارة
إفراز الأنزيم البنكرياسي
② إذابة الدسم (المذيلات "المختلطة")
Fat
المذيلات البسيطة
③ هضم ثلاثيات الغليسريد
الليباز الكولِيباز
ثلاثيات الغليسريد
أحاديات الغليسريد
الحموض الدسمة الحرة
C V P
⑤
C
V
P
صميم بروتيني
C V P
كيلوميكرونات
⑥ لمفي
خلية معوية
④ الامتصاص
الدوران المعوي الكبدي
ارتشاف الحموض الصفراوية في اللفائفي الانتهائي

الشكل 21.5 **هضم الدسم.** الخطوة 1: المرحلة اللمعية. الحموض الدسمة تنبه تحرر الكولسيستوكينين (CCK) من العفج إلى الصائم العلوي. CCK ينبه تحرر الأميلاز، والليباز، والكوليباز، والبروتياز من البنكرياس، مما يسبب تقلُّص المرارة واسترخاء معصرة أودي، وهذا ما يسمح للصفراء بأن تتدفق إلى المعي. المرحلة 2: إذابة الدسم. الأملاح والحموض الصفراوية تتحد مع الدسم الغذائي لتشكل المذيلات المختلطة، والتي أيضاً تحتوي على الكوليسترول والفيتامينات الذوابة في الدسم. الخطوة 3: الهضم. الليباز البنكرياسي، في ظل وجود عامله المساعد، الكوليباز، يشطر الدهون الثلاثية طويلة السلسلة، منتجاً حموض دسمة وأحاديات الغليسريد. الخطوة 4: الامتصاص. المذيلات المختلطة تنتشر إلى الحافة الفرشاتية للخلايا المعوية. ضمن الحافة الفرشاتية الحموض الدسمة طويلة السلسلة ترتبط بالبروتينات، والتي تنقل الحموض الدسمة إلى الخلية، بينما الكوليسترول، والحموض الدسمة قصيرة السلسلة، والشحوم الفوسفورية والفيتامينات الذوّابة في الدسم تدخل إلى الخلية مباشرةً. تبقى الأملاح الدسمة في لمعة الأمعاء الدقيقة ويتم نقلها من اللفائفي النهائي إلى الدوران البابي وتعود إلى الكبد (الدوران المعوي الكبدي). الخطوة 5: إعادة الأسترة. ضمن الخلية المعوية، تتم إعادة أسترة الحموض الدسمة لتشكّل ثلاثيات الغليسريد. تتحد ثلاثيات الغليسريد مع استر الكوليسترول، والفيتامينات الذوّابة في الدسم، والشحوم الفوسفورية والصميم البروتيني لتشكل الكيلوميكرونات. الخطوة 6: النقل. الكيلوميكرونات تُغادر الخلايا المعوية عن طريق الإيماس، وتدخل إلى اللمفاويات المساريقية، لتعبر القناة الصدرية وفي النهاية تصل إلى الدوران الجهازي.


الكبد
المعدة
الهضم الجزئي من قبل البتيدات
تحرر CCK
البنكرياس
مولد التريبسين
إنتيروكيناز
التريبسين
تفعيل طليعة الأنزيمات الأخرى
خلية معوية
البروتينات
البتيدات
الحموض الأمينية قليل البتيد
البتيدات
البتيداز
الحموض الأمينية
أنزيمات الحافة الفرشاتية
الدوران البابي
البتيدات
البتيداز
الحموض الأمينية
البتيدات الصغيرة
الحموض الأمينية
افراز طليعة الأنزيم البنكرياسي
الأمعاء الدقيقة

الشكل 21.6 **هضم البروتين.**


Food + H_2O intake 1200 mL
Saliva 1500 mL
Bile 500 mL
Gastric 2000 mL
Pancreas 1500 mL
Colonic reabsorption 1400 mL
Small intestine 1500 mL
Portal vein 6700 mL
100 mL
Total in 8200 mL
Reabsorbed 8100 mL
Stool excretion 100 mL

الشكل 21.7 استتباب السوائل في السبيل المعدي المعوي.

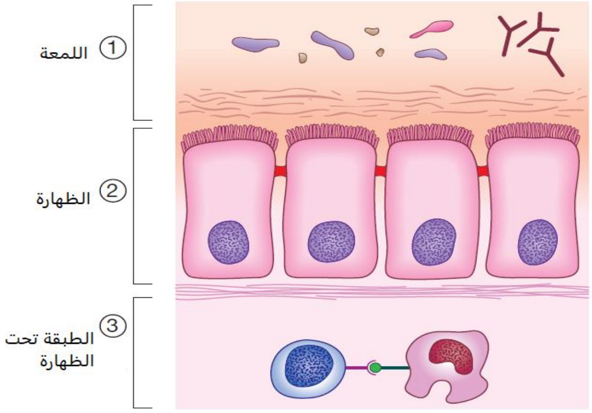
الفيتامينات والعناصر الزهيدة المقدار vitamins and trace elements

يتم امتصاص الفيتامينات الذوَابة في الماء على طول المعي. تم وصف امتصاص حمض الفوليك وفيتامين B12 والكالسيوم والشوارد في الفصل 23.

الوظيفة الوقائية للمعي الدقيق protective function of the small intestine

آليات الدفاع الجسمي

هناك عدة مستويات للدفاع في المعي الدقيق (الشكل 21.8). أولاً، تحتوي لمعة المعي على البكتيريا المضيفة (انظر في الأسفل)، والموسين، والمنتجات المفرزة المضادة للبكتيريا، والتي تضم مواد دفاعية والغلوبيولينات المناعية التي تساعد في مكافحة الأخماج الممرضة. ثانياً، الخلايا الظهارية لديها أغشية بحافة فرشاتية كتيمة تقريباً وتمنع المرور بين الخلايا من خلال الموصل المحكم واللصيق. يمكن أن تتفاعل هذه الخلايا مع الببتيدات الغريبة ("المناعة الطبيعية") باستخدام نمط التعرف على المستقبلات الموجودة على سطوح الخلايا (مستقبلات Toll) أو داخل الخلايا. وأخيراً، في الطبقة تحت الظهارية، تحدث الاستجابات المناعية تحت سيطرة الجهاز المناعي التلاؤمي بالاستجابة للمركبات الممرضة.


① اللمعة
② الظهارة
③ الطبقة تحت الظهارة

الشكل 21.8 آليات الدفاع المعوية. انظر إلى النص لأجل التفاصيل.

آليات الدفاع المناعية immunological defence mechanisms

النسيج اللمفاوي المرتبط بالغشاء المخاطي المعوي المعدي (MALT) يُشكل 25% من إجمالي النسيج اللمفي في الجسم ويشكل أساس المناعة التلاؤمية. في لطخات باير، تتمايز اللمفاويات B إلى الخلايا البلازمية بعد التعرض للمستضدات وتهاجر إلى العقد اللمفية المساريقية لتدخل إلى مجرى الدم عبر القناة الصدرية. تعود الخلايا البلازمية إلى الصفيحة الخاصة من المعي من خلال الدوران وتحرر الغلوبيولين المناعي A (IgA)، الذي يتم نقله إلى لمعة المعي. اللمفاويات T المعوية تساعد في تموضع الخلايا البلازمية في موقع التعرض للمستضد، بالإضافة إلى الوسائط الالتهابية الناتجة. البلاعم في المعي تبلعم المواد الغريبة وتُفرز نسبة من السيتوكين، الذي يتواسط الالتهاب. بشكل مشابه لذلك، تفعيل المستقبلات IgE على سطح الخلية البدينة يؤدي إلى زوال الحبيبات وتحرير الجزيئات المساهمة في الالتهاب.

البنكرياس Pancreas

البنكرياس خارجي الإفراز (الإطار 21.1) ضروري لهضم الدسم والبروتين والسكريات. يتم إفراز طليعة الأنزيمات من

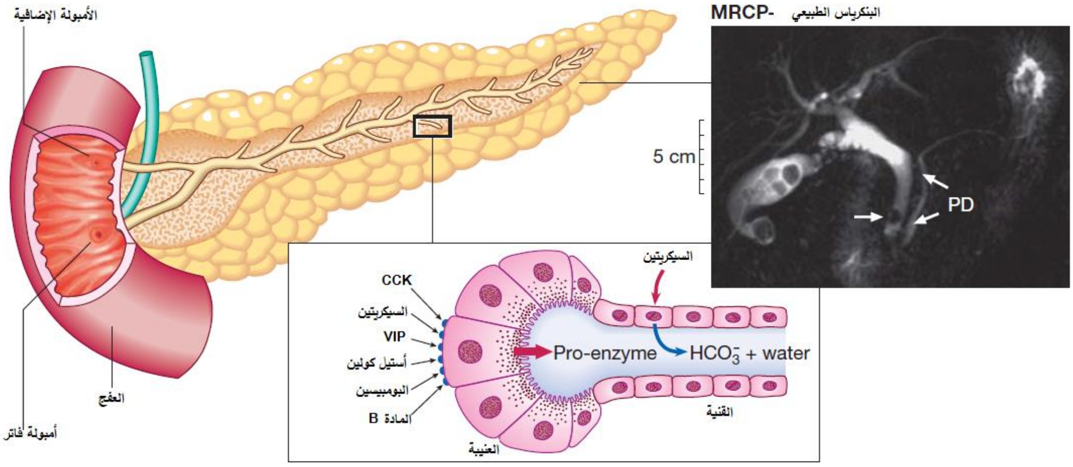
الخلايا العنيبية البنكرياسية استجابةً لهرمونات الدوران المعوي المعدي (الشكل 21.9) ويتم تفعيلها بواسطة التربسين. يتم إفراز السائل الغني بالبيكربونات من الخلايا القنوية لإنتاج PH مثالي القلوية للنشاط الإنزيمي. البنكرياس داخلي الإفراز تمت مناقشته في الفصل 18 و20.

21.1 الأنزيمات البنكرياسية

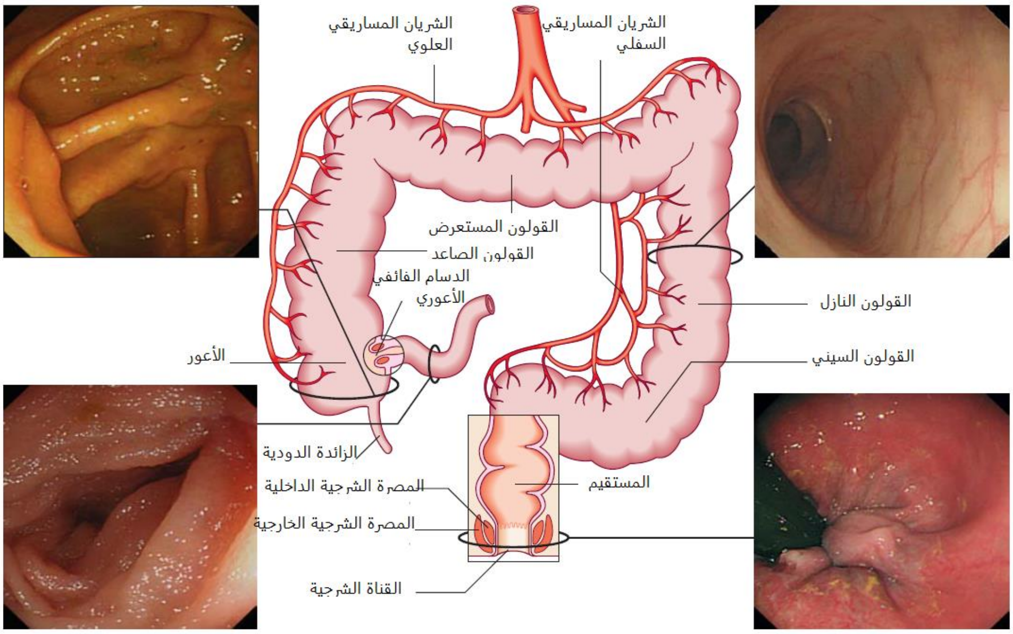
الأنزيم	الركيزة	الناتج
أميلاز	النشاء والغلوكاغون	الديكسترينات بلا حدود المالوز Maltriose
ليباز **كوليباز**	ثلاثي الغليسريدات	أحادي الغليسريدات والحموض الدسمة الحرة
الأنزيمات الحالة للبروتين مولد التريبسين مولد الكيموتريبسين طليعة الإيلاستاز طليعة الكربوكسي ببتيداز	البروتينات وعديدات الببتيد	عديدات الببتيد القصيرة

القولون Colon

القولون (الشكل 21.10) يمتص الماء والكهارل. وهو أيضاً يعمل كعضو تخزين ولديه نشاط تقلصي. يحدث نمطان من التقلص. الأول منهم هو التقطُّع (تقلص تمعجي)، الذي يؤدي إلى المزج لكن ليس الدفعان، هذا يحفز امتصاص الماء والكهارل. أمواج الدفعان (التقلص المستمر) تحدث عدة مرات في اليوم وتدفع البراز إلى المستقيم. يتم تحفيز كل النشاط بعد الوجبات من خلال المنعكس المعدي القولوني استجابةً لتحرر الهرمونات مثل5-hydroxytryptamine (5-HT، serotonin) وmotilin وCCK. حصر البراز يعتمد على الحفاظ على الزاوية الشرجية المستقيمية والتقلص التوتري للمصرات الشرجية الخارجية. عند التبرز، يحدث ارتخاء للعضلات الشرجية المستقيمية، وزيادة الضغط داخل البطن من مناورة فالسافا وتقلص العضلات البطنية، وارتخاء المصرات الشرجية.



الشكل 21.9 بنية ووظيفة البنكرياس. الخلايا القنوية تفرز السائل القلوي استجابةً للسيكريتين. الخلايا العنيبية تفرز الأنزيمات الهضمية من الحبيبات المولدة للأنزيم استجابةً لمدى من مدرات الإفراز. تظهر الصورة القناة البنكرياسية الطبيعية (PD) والفروع الجانبية، كما تم تحديدها على تصوير الأقنية الصفراوية والبنكرياسية بالرنين المغناطيسي (MRCP). لاحظ الحصيات العارضية في المرارة والقناة الصفراوية المشتركة.


الشريان المساريقي العلوي
الشريان المساريقي السفلي
القولون المستعرض
القولون الصاعد
الدسام الفائفي الأعوري
الأعور
الزائدة الدودية
المصرة الشرجية الداخلية
المصرة الشرجية الخارجية
القناة الشرجية
المستقيم
القولون النازل
القولون السيني

الشكل 21.10 القولون، والمستقيم، والقناة الشرجية بالشكل الطبيعي.

مجهريات البقعة المعوية Intestinal microbiota

تضم مجهريات البقعة البشرية 10^{14} من مجهريات البقعة تسكن داخل جسم الإنسان، يفوق عددها على نحو واسع الخلايا المضيفة. في الواقع، فإن عدد الجينات الجرثومية في جينوم مجهريات البقعة تتجاوز المضيف بـ100 ضعف أو أكثر. هذا يمثل أن الوحدة الإيكولوجية الأساسية على نحو واسع هي مركز الصحة والاستتباب، وهو كذلك يمثل الاضطراب في المرض. من حيث التسمية، 'microbiota' تشير إلى الكائنات الحية الدقيقة التي تعيش في عش خاص، بينما 'microbiome' يُشير إلى الجينوم الجمعي لمجهريات البقعة هذه. السمة الاستقلابية لمجهريات البقعة في المعي مُكافئة للتي في الكبد. كشف مشروع microbiome البشري أنه يوجد مجتمعات مميزة في مواقع الجسم المختلفة وفي المعي بشكل خاص تسود هذه الشعب: التي تُسمى، Firmicutes و Bacteriodetes و Proteobacteria و Actinobacteria. هناك درجة من الانتقال بالوراثة لمجهريات البقعة هذه، كما تُظهر الدراسات التوأمية، لكن من الواضح أنه هناك العديد من العوامل البيئية التي ربما يكون لها تأثير، والتي تضم الحمية الغذائية، والعقاقير، والنشاط الجسمي، والتدخين، والتوتر، والشيخوخة الطبيعية. بشكل عام، نحن نكتسب مجهريات البقعة البالغة بعمر السنتين. الخلل أو عدم التوازن بين المكونات المختلفة لمجهريات البقعة المعوية يمكن أن يرتبط مع أمراض السبيل المعوي المعدي، مثل داء الأمعاء الالتهابي والسرطان القولوني المستقيمي; المرض الكبدي، الذي يضم سرطانة الخلايا الكبدية; والأمراض خارج السبيل المعدي المعوي، على سبيل المثال الداء السكري، والبدانة، والاضطرابات القلبية الوعائية، والاضطرابات المخية الوعائية، والربو، والاضطربات النفسية، مثل الاكتئاب. العديد من التحديات تبقى في فهم مجهريات البقعة المعوية وكيفية تأثيرها على الصحة والمرض. ليس من الواضح كيف يتشكل النمط الظاهري "الصحي"؛ هناك أسئلة حول أفضل طريقة لأخذ عينة إما من مجرى البراز أو الغشاء المخاطي، هناك اعتبارات تقنية لضمان الاتساق في المنهجيات وتحليل البيانات.

التحكم بالوظيفة المعدية المعوية Control of gastrointestinal function

الإفراز والامتصاص والنشاط الحركي والنمو وتمايز المعي كلها يتم تعديلها بواسطة مزيج من العوامل العصبية والهرمونية.

الجهاز العصبي والوظيفة المعدية المعوية The nervous system and gastrointestinal function

يتفاعل الجهاز العصبي المركزي (CNS)، والجهاز المستقل (ANS) والجهاز العصبي المعوي (ENS) لتنظيم وظيفة المعي. يضم الجهاز المستقل ANS:

- السبل نظيرة الودية (الصادر المبهمي والعجزي)، كولينية الفعل، وتزيد من قوة العضلة الملساء وتحفز ارتخاء المصرة.
- السبل الودية، التي تحرر النورأدرينالين (النورابينفرين)، ينقص من قوة العضلة الملساء ويحفز تقلص المصرة.

الجهاز العصبي المعوي The enteric nervous system

بالتواصل مع الجهاز المستقل (ANS)، يستشعر الجهاز العصبي المعوي ENS حالات ومحتويات المعي وينظِم الحركية، وتبادل السوائل، والإفراز، وتدفق الدم ووظائف المعي الأساسية الأخرى. إنه يُشكل شبكتين كبيرتين تتوضعان داخلياً إلى جدار المعي. الضفيرة المعوية العضلية (أورباخ) في طبقة العضلات الملساء تنظِم السيطرة الحركية، والضفيرة تحت المخاطية (مايسنر) تمارس السيطرة الإفرازية عبر الظهارة، والخلايا المعوية الصماوية والأوعية تحت المخاطية. هذه الضفائر مُجتمعةً تشكل شبكة عصبية ثنائية الطبقات على طول امتداد المعي. على الرغم من اتصاله المركزي عبر الجهاز المستقل ANS، الجهاز العصبي المعوي ENS يمكن أن يعمل بشكل مستقل عبر استخدام مجموعة متنوعة من النواقل، بما يشمل أستيل كولين، والنورأدرينالين (نورإبينفرين)، و5-HT، وأكسيد النتريك، والمادة P، والببتيد المرتبط بجين الكالسيتونين (CGRP). هناك عرى انعكاسية موضعية داخل ENS لكن أيضاً العرى تشمل العقد المساريقية والبطنية والعقد المجاورة للفقار. الجهاز نظير الودي يُحفز عموماً الحركة والإفراز، بينما الجهاز الودي يعمل عموماً بطريقة مُثبطة.

التمعج peristalsis

التمعج هو المنعكس الناتج عن تمدد جدار الأمعاء، والذي يتألف من موجة من تقلص العضلة الدائرية لدفع المحتويات من المريء إلى المستقيم. يمكن أن يتأثر بالجهاز العصبي ولكنه يعمل بشكل مستقل. إنه ناتج عن النظم الكهربائي الناشئ عن الخلايا الخلالية لكاجال في الطبقة الدائرية للعضلات الملساء المعوية. إنها خلايا نجمية من منشأ من اللحمة المتوسطة إضافةً إلى ميزات العضلات الملساء، وهي تعمل كـ"ناظمة خطا pacemaker" للمعي.

المعقدات الحركية الهاجرة Migrating motor complexes

المعقدات الحركية الهاجرة (MMCs) هي موجات من التقلص تنتشر من المعدة إلى الدقاق، تحدث بتواتر حوالي 5 في الدقيقة كل 90 دقيقة أو كذلك، بين الوجبات أو أثناء الصيام. ربما تعمل لإزالة المحتويات المعوية بشكل قاصي استعداداً للوجبة التالية وتُثبط بتناول الطعام.

هرمونات المعي Gut Hormones

تم تلخيص الأصل والعمل والسيطرة على هرمونات المعي، ونواقل الإشارة الببتيدية والغير ببتيدية في (الإطار 21.2)

استقصاءات المرض المعدي المعوي

يتوافر مجال واسع من الاختبارات لاستقصاء المرضى الذين لديهم أعراض معدية معوية. يمكن تصنيفها على نطاق واسع إلى اختبارات البنية، واختبارات العدوى، واختبارات الوظيفة.

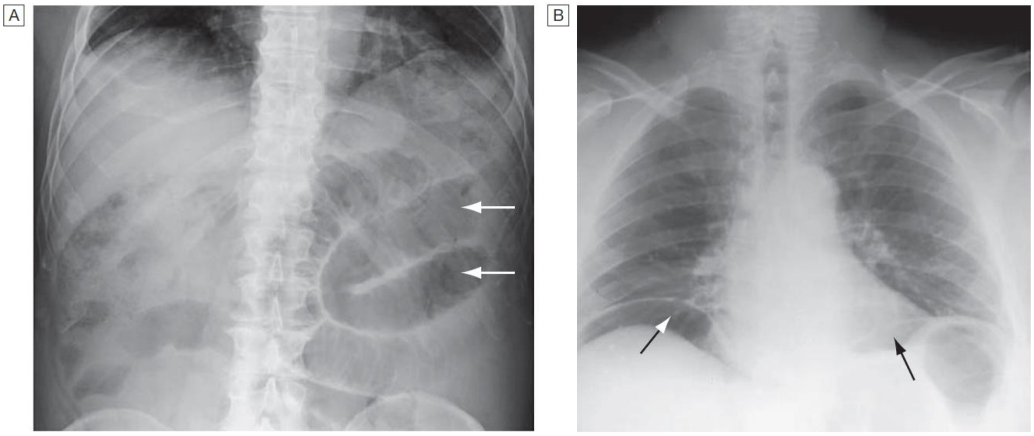
التصوير Imaging

الأشعة السينية البسيطة Plain X-rays

الأشعة السينية البسيطة للبطن مفيدة في تشخيص الانسداد المعوي أو العلوص الشللي، حيث تتوسع عرى الأمعاء و(في وضعية الانتصاب) يمكن رؤية مستويات السائل (الشكل 21.11). يمكن اكتشاف العقد اللمفاوية المتكلسة وحصى المرارة والحصى الكلوية. الأشعة السينية للصدر (يمكن القيام بها عند المرضى في وضعية الانتصاب) مفيد في تشخيص الانثقاب المُشتبه به، لأنه يُظهر الهواء الحر تحت الحجاب الحاجز (الشكل 21.11).

21.2 هرمونات المعي والببتيدات

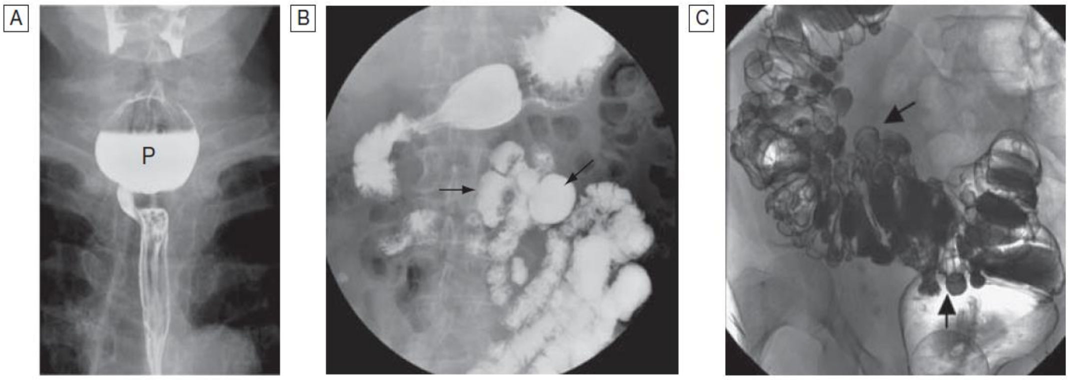
الهرمون	المنشأ	المنبه	العمل
الغاسترين	المعدة (خلية G)	نواتج هضم البروتين مكبوت عبر الحمض والسوماتوستاتين	يحفزه إفراز الحمض المعدي يحفزه نمو المخاطية المعدية المعوي
السوماتوستاتين	السبيل المعدي المعوي بالكامل (خلية D)	هضم الدسم	يثبط إفراز الأنسولين والغاسترين ينقص إفراز الحمض ينقص الامتصاص يثبط الإفراز البنكرياسي
كوليسيستوكينين (CCK)	العفج والصائم (خلايا I)، أيضاً نهايات العصب اللفائفي والقولوني	نواتج هضم البروتين الحموض الدسمة والدسم مكبوت عبر التربسين	يحفز إفراز الأنزيم البنكرياسي يحفز تقلصات المرارة تسترخي مصرة أودي يعدل الشبع ينقص إفراز الحمض المعدي ينقص إفراغ المعدة ينظم نمو البنكرياس
سيكريتين	العفج والصائم (خلايا S)	الحمض العفجي الحموض الدسمة	يحفز إفراز السائل البنكرياسي والبيكربونات ينقص إفراز الحمض ينقص إفراغ المعدة
موتيلين	العفج، والمعي الدقيق والقولون (خلايا MO)	الصيام السدم الغذائي	ينظم النشاط التمعجي، والذي يشمل المعقدات الحركية الهاجرة (MMCs)
عديد الببتيد المعدي المثبط (GIP)	العفج (خلايا K) والصائم	الغلوكوز والدسم	يحفز تحرر الأنسولين (أيضاً يُعرف على أنه عديد الببتيد الأنسوليني الغذائي المعتمد على الغلوكوز) يثبط إفراز الحمض يعزز الشبع
الغلوكاغون الشبيه بالببتيد-1 (GLP-1)	اللفائفي والقولون (خلايا L)	الكربوهيدرات، والبروتين والدسم	يحفز تحرر الأنسولين يثبط إفراز الحمض وإفراغ المعدة يعزز الشبع
عديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP)		غير معروف	له تأثير موسع للأوعية تسترخي العضلات الملساء يحفز إفراز الماء والكهارل
الغريلين		الصيام يثبطه تناول الطعام	يحفز الشهية، وإفراز الحمض وإفراغ المعدة
الببتيد YY	اللفائفي والصائم	الطعام	يعدل الشبع



الشكل 21.11 أمثلة على الأشعة السينية البسيطة. A. تُظهر الأشعة للبطن توسع عرى الأمعاء الدقيقة (الأسهم)، والتي تدل على وجود انسداد (في هذه الحالة تنجم عن التصاقات من جراحة سابقة). B. تظهر الأشعة السينية للصدر هواء حر تحت كل من نصفي الحجاب، والتي تدل على وجود انثقاب حاد في الأحشاء البطنية.

21.3 الأشعة التباينية في استقصاء الأمراض المعدية المعوية

	وجبة/بلعة الباريوم	المتابعة من خلال الباريوم	الحقنة الشرجية بالباريوم
الاستطبابات والاستخدامات الرئيسية	الاضطرابات الحركية (الأكالازيا وخزل المعدة) انثقاب الناسور (تباين غير أيوني)	الإسهال والألم البطني في منشأ الأمعاء الدقيقة انسداد محتمل بسبب التضيقات الاشتباه بسوء الامتصاص تقييم داء كرون	تبدل عادات الأمعاء تقييم تضيقات الداء الرتجي تضخم القولون إمساك مزمن
التحديدات	خطر الرشف قلة التفاصيل المخاطية حساسية منخفضة للسرطان المبكر عدم القدرة على أخذ الخزعة	طبيعتها المستهلكة للوقت التعرض للإشعاع غير حساس نسبياً	هناك صعوبة عند المرضى المصابين بالسلس أو الضعفاء تنظير السيني يحتاج إلى رؤية المستقيم حساسية منخفضة للآفات الأصغر من 1cm



الشكل 21.12 أمثلة على التباين الإشعاعي. A بلعة الباريوم تُظهر جيب بلعومي كبير (P) مع بقاء تباين مُحدث في مستوى الهواء الحر. B المتابعة من خلال الباريوم. هناك رتوج متعددة (الأسهم) عند مريض داء الرتوج الصائمي. C الحقنة الشرجية بالباريوم تُظهر داء رتجي شديد. هناك تعرج وتضيق في القولون السيني مع رتوج متعددة (الأسهم).

الدراسات الظليلة Contrast studies

يتم إجراء الأشعة السينية مع تواسط ظليل لتقييم ليس فقط الشذوذات التشريحية لكن أيضاً الحركية. سلفات الباريوم تقدِّم تغليفاً مخاطياً جيّداً وتقييماً ممتازاً لكن يمكن أن يسرِع الانحشار الداني لتشكل آفة سادة. يُستخدم التباين الذواب في الماء لتعتيم الأمعاء قبل التصوير المقطعي المحوسب للبطن وفي حالات الانثقاب المُشتبه به.

تقنية التباين المُضاعف تعمل على تحسين تصوير الغشاء المخاطي باستخدام الغاز لتوسيع سطح الأمعاء المُغطى بالباريوم. دراسات التباين مفيدة في اكتشاف عيوب الامتلاء، مثل الأورام، والتضيقات، والقرحات، والاضطرابات الحركية، ولكن أقل شأناً من إجراءات التنظير الداخلي وتقنيات التصوير المقطعي الأكثر تطوّراً، مثل التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي. تظهر القيود والاستخدامات الكبيرة لدراسات التباين المتنوعة في (الإطار 21.3) و (الشكل 21.12).

التصوير بالأمواج فوق الصوتية والتصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي Ultrasound,computed tomography and magnetic resonance imaging

التصوير بالأمواج فوق الصوتية، والتصوير المقطعي المحوسب (CT)، والتصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) هي الاختبارات الأساسية في تقييم المرض داخل البطني.و هي غير غازية وتقدِم صوراً مفصلة لمحتويات البطن. التصوير المقطعي بإصدار فلوروديوكسي غلوكوز–بوزيترون (FDG-PET) يُستخدم بشكل متزايد في تصنيف مراحل الأورام الخبيثة والصور ربما يتم دمجها مع التصوير المقطعي المحوسبCT لتعزيز دراسة التوضع. تم تلخيص تطبيقاتهم الرئيسية في (الإطار 21.4) و (الشكل 21.3).

التنظير الداخلي Endoscopy

المنظار الداخلي الفيديوي يقدّم تصويراً عالي الوضوح وملحقاته يمكن أن تمرر للأسفل من المنظار للسماح بالقيام بإجراءات تشخيصية وعلاجية، بعضها مُوضح في (الشكل 21.14). المنظار مع عدسات مكبّرة يسمح تقريباً بمراقبة التفاصيل المجهرية، ووسائل التصوير، مثل المجهر الداخلي متشارك البؤر، والتألق الذاتي و"التصوير ضيق النطاق"، تُستخدم بشكل متزايد للكشف عن التشوهات الدقيقة غير المرئية عبر التنظير الداخلي المعياري "بالضوء الأبيض".

التنظير الداخلي المعدي المعوي العلوي Upper gastrointestinal endoscopy

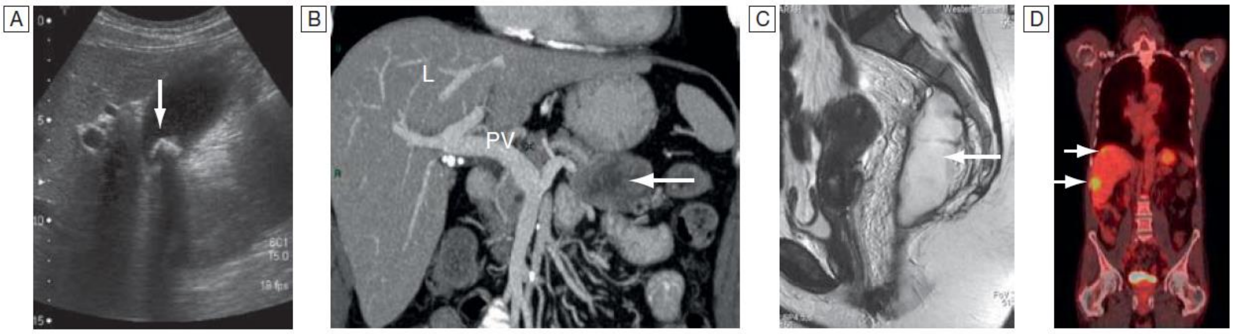
يتم إجراء ذلك تحت التهدئة بـbenzodiazepine الخفيف عبر الوريد، أو فقط باستخدام بخاخ التخدير الموضعي للحلق بعد صيام المريض لـ4 ساعات على الأقل. بالنسبة للمريض بالوضعية الجانبية اليسرى، يمكن رؤية كامل المريء (باستثناء البلعوم)، والمعدة وأول جزئين من الإثني عشر. تم توضيح الاستطبابات ومضادات الاستطباب والاختلاطات في (الإطار 21.5).

التصوير بالأمواج فوق الصوتية بالتنظير الداخلي Endoscopic ultrasound

التصوير بالأمواج فوق الصوتية بالتنظير الداخلي (EUS) يشمل التنظير الداخلي مع تخطيط الصدى داخل اللمعة باستخدام ترجام عالي التواتر لإنتاج صور عالية الميز بالأمواج فوق الصوتية. هذا يسمح برؤية صورة من خلال جدار السبيل المعدي المعوي وداخل الأنسجة المحيطة، على سبيل المثال البنكرياس أو العقد اللمفية. لذلك يمكن استخدامه للقيام بالرشف بإبرة دقيقة أو أخذ خزعات للآفات الكتلية. EUS مفيد في تشخيص الأورام البنكرياسية، والتهاب البنكرياس المزمن، والكيسات البنكرياسية، وسرطان الأقنية الصفراوية، وحصيات قناة الصفراء، وآفات المجل والأورام تحت المخاطية. هي أيضاً تلعب دوراً مهماً في تصنيف بعض السرطانات، على سبيل المثال تلك الموجودة في المريء والبنكرياس. EUS يمكن أيضاً أن يكون علاجياً، كما هو الحال في تصريف تجمعات السائل البنكرياسي وإحصار الضفيرة البطنية لتدبير الألم. تشمل الاختلاطات المحتملة لـEUS النزف، والخمج، والحوادث القلبية الرئوية، والانثقاب.

21.4 التصوير في أمراض الجهاز الهضمي

	الأمواج فوق الصوتية	التصوير المقطعي المحوسب CT	التصوير بالرنين المغناطيسي MRI	التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (CT-PET)
الاستطبابات والاستخدامات الرئيسية	الكتل البطنية ضخامة الأعضاء الحبن توسيع السبيل الصفراوي حصيات المرارة الخزعة الموجهة للآفات	تقييم المرض البنكرياسي رواسب الورم الكبدي تصوير القولون عبر الـCT (تصوير القولون الافتراضي) مرحلة الورم تقيم الآفة الوعائية الخراجات والمجموعات	مرحلة الورم الكبدي MRCP مرض حول الشرج/ حوضي نواسير كرون توضح المعي الدقيق	لا يمكن مشاهدة النقائل المكتشفة على الأمواج فوق الصوتية أو CT يمكن دمج الصور مع الـCT لتشكيل صورة مركبة
تحديدات	حساسية منخفضة للآفات الصغيرة معلومات وظيفية ضئيلة معتمد على الجراح قد يحجب الغاز والبدانة الرؤية	مكلِف جرعة الإشعاع	مرضى الخوف من الأماكن المغلقة يُمنع استعمالها في حالة وجود بدلات معدنية، وناظم قوقعي وطعم قوقعي	اكتشاف الإشارة يعتمد على النشاط الاستقلابي داخل الورم- ليس جميعها لها نشاط استقلابي



الشكل 21.13 أمثلة على التصوير بالأمواج فوق الصوتية، وCT وMRI. A تُظهر الأمواج فوق الصوتية حصاة صفراوية كبيرة (السهم) مع ظل صوتي. B يُظهر CT الإكليلي متعدد المكشف ورم خبيث كيسي وصلب كبير في الذيل البنكرياسي (السهم). C MRI الحوضي يُظهر خراجات حوضية كبيرة (السهم) خلفية بالنسبة للمستقيم عند مريض داء كرون. D.تصوير CT-PET المُدمج يُظهر اثنين من النقائل الكبدية.

21.5 التنظير الداخلي المعدي المعوي العلوي

الاستطبابات

- عسر الهضم عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن55 عام أو الذين يعانون من أعراض خطيرة
- ألم الصدر غير نمطي
- عسرة بلع
- التقيؤ
- فقدان الوزن
- النزف المعدي المعوي المزمن أو الحاد
- تقصي الدوالي المريئية في المرض الكبدي المزمن
- وجبة الباريوم أو الفحص بالتصوير المقطعي المحوسب CT غير الطبيعي
- الخزعات العفجية عند استقصاء سوء الامتصاص وتأكيد تشخيص المرض الهضمي قبل ابتداء الحمية الخالية من الغلوتين
- العلاج، والذي يشمل علاج الآفات النزفية، وربط/ تصليب الدوالي، وتوسيع التضيقات، وإدخال الدعامة، ووضع فغرة معدية بطريق الجلد واستئصال آفات خلل التنسج عالية الدرجة والأورام المبكرة في السبيل المعدى المعوي العلوي

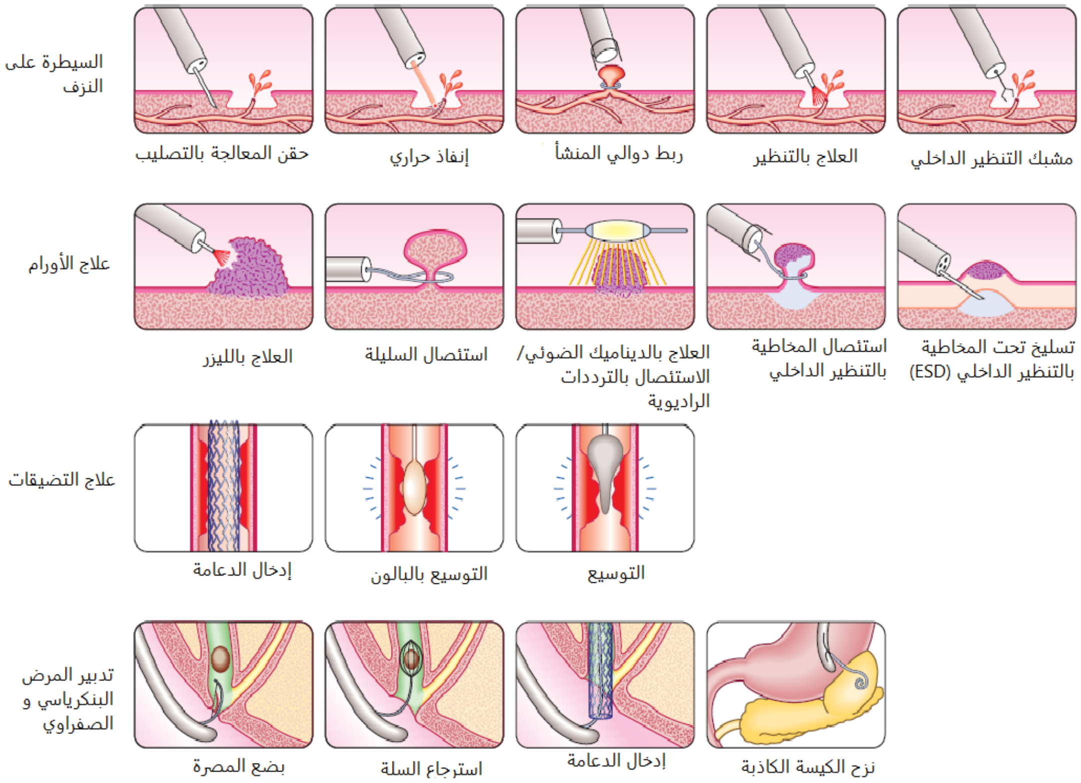
مضادات الاستطباب

- الصدمة الشديدة
- احتشاء عضل القلب الحديث، والذبحة اللامستقرة، واضطراب نظم القلب*
- الداء التنفسي الشديد*
- خلع جزئي فهقي محوري*
- انثقاب حشوي محتمل

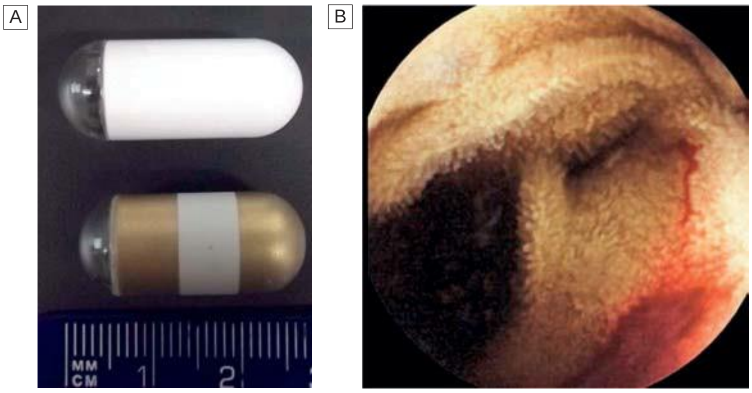
الاختلاطات

- الخمود القلبي التنفسي بسبب التهدئة
- التهاب رئوي شفطي
- انثقاب

*هذه موانع نسبية، يمكن إجراء التنظير بأمان في الأيدي الخبيرة


السيطرة على النزف
مشبك التنظير الداخلي
العلاج بالتنظير
ربط دوالي المنشأ
إنفاذ حراري
حقن المعالجة بالتصليب
علاج الأورام
تسليخ تحت المخاطية بالتنظير الداخلي (ESD)
استئصال المخاطية بالتنظير الداخلي
العلاج بالديناميك الضوئي/ الاستئصال بالترددات الراديوية
استئصال السليلة
العلاج بالليزر
علاج التضيقات
التوسيع
التوسيع بالبالون
إدخال الدعامة
تدبير المرض البنكرياسي و الصفراوي
نزح الكيسة الكاذبة
إدخال الدعامة
استرجاع السلة
بضع المصرة

الشكل 21.14 أمثلة عن تقنيات علاجية للتنظير الداخلي.



الشكل 21.15 التنظير الداخلي بالكبسولة اللاسلكية. A أمثلة عن الكبسولات. B صورة بالتنظير الداخلي بالكبسولة لنزف التشوه الوعائي الصائمي.

كبسولة التنظير الداخلي Capsule endoscopy

كبسولة التنظير الداخلي (الشكل 21.15) تَستخدم كبسولة تحتوي على جهاز تصوير، وبطارية، وناقل، وقرن استشعار، كما أنها تعبر الأمعاء الدقيقة، فتنقل الصور إلى مسجل موصول على بطارية يتم ارتداؤه من قبل المريض على حزام حول خصره. بعد حوالي 8 ساعات، تُطرح الكبسولة. يتم تحليل الصور من الكبسولة على شكل متوالية فيديو ومن الممكن عادةً تحديد موضع الجزء من الأمعاء الدقيقة حيث تمت رؤية الآفات. عادةً الشذوذات المُكتشفة تتطلب التنظير الداخلي للتأكيد والعلاج. تم إدراج الاستطبابات، ومضادات الاستطباب والاختلاطات في (الإطار 21.6).

التنظير المعوي بالبالون المزدوج Double balloon enteroscopy

طالما يمكن للتنظير الداخلي أن يصل إلى الأمعاء الدقيقة الدانية عند معظم المرضى، توجد تقنية تُسمى التنظير المعوي بالبالون المزدوج هي متوافرة أيضاً، والتي تستخدم منظار

21.6 التنظير الداخلي بالكبسولة اللاسلكية

الاستطبابات

- النزف المعدي المعوي الخفي
- داء كرون في المعي الدقيق
- تقييم الأمراض البطنية ومضاعفاتها
- التقصي والمراقبة في متلازمات داء السلائل العائلي

مضادات الاستطباب

- تضيق الأمعاء الدقيقة المعروف أو المشتبه به (خطر استئصال الكبسولة)
- توخي الحذر عند الأشخاص الذين لديهم مزيل رجفان مزروع أو ناظمة

الاختلاطات

- احتباس الكبسولة (<1%)

21.7 التنظير المعوي بالبالون المزدوج

الاستطبابات

التشخيصي

- النزف المعدي المعوي الخفي
- سوء الامتصاص والإسهال غير المبرر
- الموجودات الشعاعية المريبة
- الاشتباه بورم في المعي الدقيق
- مراقبة متلازمات داء السلائل

العلاجية

- التخثر / الإنفاذ الحراري للآفات النازفة
- وضع فغر الصائم

مضادات الاستطباب

- كما في التنظير المعدي المعوي العلوي

الاختلاطات

- كما في التنظير المعدي المعوي العلوي
- الألم البطني بعد الإجراءات (أقل أو تساوي 20%)
- التهاب البنكرياس (1–3%)
- الانثقاب (خاصةً بعد استئصال السلائل الكبيرة)

داخلي مع أنبوب مرن. الانتفاخ والانكماش التتابعي والمتكرر للبالون على ذروة الأنبوب والمنظار المعوي يسمح للجراح بالسحب والدفع على طول الطول الكلي للأمعاء الدقيقة إلى اللفائفي النهائي، من أجل تشخيص وعلاج آفات الأمعاء الدقيقة المُكتشفة عبر كبسولة التنظير الداخلي أو وسائل التصوير الأخرى. تم إدراج الاستطبابات ومضادات الاستطباب والاختلاطات في (**الإطار 21.7**).

تنظير السيني وتنظير القولون Sigmoidoscopy and Colonoscopy

يمكن إجراء التنظير السيني إما في العيادة الخارجية باستخدام المنظار السيني البلاستيكي الصلب بطول 20cm أو في جناح التنظير الداخلي باستخدام منظار القولون المرن بطول 60 cm بعد تحضير الأمعاء. عندما يتم الجمع بين تنظير السيني وتنظير المستقيم، يمكن الكشف الدقيق عن البواسير، والتهاب القولون التقرحي، والورم القولوني المستقيمي القاصي. بعد التنظيف الكامل للأمعاء، من الممكن فحص كامل القولون واللفائفي النهائي باستخدام منظار القولون الأطول. تم إدراج الاستطبابات، ومضادات الاستطباب والاختلاطات لتنظير القولون في (**الإطار 21.8**).

21.8 تنظير القولون

الاستطبابات*

- الاشتباه بداء الأمعاء الالتهابي
- الإسهال المزمن
- تبدل عادات الأمعاء
- النزف المستقيمي أو فقر الدم بعوز الحديد
- تقييم صورة القولون غير الطبيعية بالـCT أو حقنة شرجية بالباريوم
- تقصي السرطان القولوني المستقيمي
- متابعة السرطان والورم الغدي القولوني المستقيمي
- الإجراءات العلاجية التي تشمل الاستئصال بالتنظير الداخلي، وتوسيع التضيقات، والليزر، وإدخال الدعامة وتخثر بلازما الآرغون

مضادات الاستطباب

- التهاب القولون التقرحي الحاد الشديد (يفضل تنظير السيني المرن غير المهيأ)
- كما في التنظير المعدي المعوي العلوي

الاختلاطات

- الخمود القلبي التنفسي بسبب التهدئة
- الانثقاب
- النزف بعد استئصال السليلة

*لا يفيد تنظير الكولون في استقصاء حالات الإمساك

21.9 التنظير الداخلي في الشيخوخة

- **التحمل:** إجراءات التنظير الداخلي عموماً تكون جيدة التحمل، حتى عند كبار السن
- **التأثيرات الجانبية للتهدئة:** عند كبار السن لهم أكثر حساسيةً، والخمود التنفسي وهبوط الضغط وأوقات الشفاء الطويلة شائعة جدا
- **تحضير الأمعاء لتنظير القولون:** ربما يكون صعباً في حالة الضعف، والأشخاص غير القادرين على الحركة. التحضيرات المعتمدة على فوسفات الصوديوم يمكن أن يسبب تجفاف أو هبوط ضغط ويجب تجنبها عند أولئك المصابين بفشل كلوي أو قلبي مستبطن. صور القولون عبر ال CT بحد أدنى من التحضير هو بديل ممتاز عند أولئك الأفراد
- **العوامل المضادة للتمعج:** hyoscine يجب تجنبه عند أولئك المصابين بالـglaucoma ويمكن أن يسبب أيضاً اضطراب النظم التسرعي. يفضل الغلوكاغون في حال كان هناك حاجة للعامل المضاد للتمعج

تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياسية بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance cholangiopancreatography

إن تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياس المزمن بالرنين المغناطيسي (MRCP) حل على نطاق واسع محل تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياس بالتنظير الداخلي بالطريق الراجع (ERCP) في تقييم اليرقان الانسدادي منذ إعطائه صور مماثلة للشجرة الصفراوية والبنكرياس، مزوداً بمعلومات متممة للتي تم الحصول عليها من الفحص بالأمواج فوق الصوتية بالمنظار (EUS) والتصوير المقطعي المحوسب CT.

تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياس بالتنظير الداخلي بالطريق الراجع Endoscopic retrograde cholongiopancreatography

باستخدام منظار الإثني عشر ذي الرؤية الجانبية، من الممكن إدخال قنية إلى القناة البنكرياسية الأساسية والقناة الصفراء المشتركة. هذه الأيام، يُستخدم ERCP بشكل أساسي في علاج مجموعة من الأمراض البنكرياسية والصفراوية التي يمكن تحديدها عبر تقنيات التصوير الأخرى على سبيل المثال MRCP، وEUS، وCT. تم إدراج استطبابات ومخاطر ERCP في (**الإطار 21.10**).

الإطار 21.10 تصوير الطرق الصفراوية والبنكرياس بالتنظير الباطني بالطريق الراجع

الاستطبابات

التشخيصي

- مرض بنكرياسي أو صفراوي عندما يكون التصوير الآخر مريباً أو له مانع استعمال
- الخزعة الأمبولية أو دراسة الخلايا الصفراوية

علاجي

- مرض صفراوي:
  - إزالة حصاة القناة الصفراوية المشتركة
  - تلطيف الانسداد الصفراوي الخبيث
  - تدبير التسرُب الصفراوي/ أذية الجراحة المعقدة
  - توسيع التضيقات الحميدة
  - التهاب الأقنية الصفراوية المصلِب البدئي
- مرض بنكرياسي:
  - نزح الكيسة الكاذبة البنكرياسية والنواسير
  - إزالة الحصيات البنكرياسية (حالات انتقائية)

مضادات الاستطباب

- المراحل القلبية الرئوية الشديدة
- اعتلال خثري

الاختلاطات

- يحدث عند 5–10% مع معدل وفيات لمدة 30 يوم بحوالي 0.5–1%

بشكل عام

- مثلا بالنسبة بالتنظير الداخلي العلوي

بشكل محدد

- مرض صفراوي:
  - النزف بعد بضع المصرة
  - التهاب الأقنية الصفراوية (في حال لم يتم إزالة الانسداد الصفراوي عبر ال ERCP)
  - انحشار حصاة صفراوية
- مرض بنكرياسي:
  - التهاب البنكرياس الحاد
  - عدوى الكيسة الكاذبة البنكرياسية

*الأشخاص الذين يتمتعون باللياقة البدنية ويحتاجون استئصال مرارة، تُفضل لديهم الجراحة التنظيرية

الدراسة النسيجية Histology

يمكن لمواد الخزعة التي يتم الحصول عليها عن طريق التنظير الداخلي أو عن طريق الجلد أن تُزوِد بمعلومات مفيدة (**الإطار 21,11**).

21.11 أسباب الخزعة أو الفحص الخلوي

- الاشتباه بآفات خبيثة
- تقييم الشذوذات المخاطية
- تشخيص العدوى (المبيضات، الملوية البوابية، الجياردية اللمبلية)
- تحليل الطفرات الجينية

اختبارات الأخماج Tests of infection

المزارع الجرثومية Bacteral cultures

المزارع البرازية ضرورية في استقصاء الإسهال، خصوصاً عندما يكون حاداً أو دموياً، لكي يتم تحديد العضويات الممرضة (الفصل 11).

الدراسة المصلية Serology

اكتشاف الأجسام المضادة يلعب دوراً محدوداً في تشخيص الأخماج المعدية المعوية التي تسببها العضويات مثل الملوية البوابية، وأنواع السالمونيلا والمتحولة الحالة للنسج.

اختبارات التنفس Breath tests

تمت مناقشة اختبارات التنفس غير الغازية للخمج بالملوية البوابية واختبارات التنفس للنمو المفرط المشتبه به في الأمعاء الدقيقة لاحقاً في هذا الفصل.

21.12 اختبارات الوظيفة المعدية المعوية

العملية	اختبار	المبدأ	التعليقات
الامتصاص			
اللاكتوز	اختبار تنفس اللاكتوز H_2	قياس سعة تنفس H_2 بعد 50g من اللاكتوز عبر الفم. السكر غير المهضوم يُستقلب من قبل الجراثيم القولونية في نقص اللاكتازية ويتم قياس هيدروجين الزفير.	غير غازي ودقيق. ربما يحرض الألم والإسهال عند المرضى.
الحموض الصفراوية	اختبار SeHCAT	تقدير كمي للنظير المحتبس في كامل الجسم لمدة 7 أيام بعد جرعة فموية موسومة بـhomocholyltaurine (<15%= طبيعي، و5–15%حدي، و<5%=غير طبيعي).	دقيق ونوعي لكن يتطلب زيارتان ويشمل الإشعاع. النتائج قد تكون مريبة. 7α-hydroxycholestenone في المصل تقريباً لها نفس الحساسية والنوعية
	7α-hydroxycholestenone في المصل	المستقلب المتوسط للمسار التركيبي للحمض الصفراوي. تُشير مستويات المصل إلى نشاط المسار وتكون مرتفعة في إسهال الحمض الصفراوي.	اختبار بسيط الإنجاز وفقط يكون أقل بشكل ثانوي في الحساسية والنوعية من اختبار SeHCAT
الوظيفة البنكرياسية خارجية الإفراز	اختبار Pancreolauryl	الإستيراز البنكرياسي يشطر fluorescein dilaurate بعد الابتلاع عن طريق الفم. يتم امتصاص الـfluorescein ويتم تقديره كمياً في البول.	دقيق ويتجنب التنبيب العفجي ويستغرق يومين. يكون جمع البول بشكل دقيق ضروري. يتم القيام به نادراً
	الإيلاستاز البرازي	المقايسة المناعية للأنزيمات البنكرياسية في عينة البراز	بسيط، سريع ويتجنب جمع البول. لا يكشف المرض الخفيف.
الالتهاب المخاطي/ النفوذية	Calprotectin البرازي	يتم إفراز البروتين بشكل غير نوعي من قبل العدلات في القولون استجابةً لالتهاب أو ورم	اختبار المسح مفيد لأجل الالتهاب المعدي المعوي ولمراقبة المرضى المصابين بداء كرون والتهاب القولون التقرحي. حساسيته ضعيفة للسرطان

(SeHCAT = 75Se-homocholic acid taurine75)

الاختبارات الوظيفية Tests of function

يمكن استخدام عدد من الاختبارات الديناميكية التي تُستخدم لاستقصاء مظاهر وظائف المعي، والتي تشمل الهضم، والامتصاص، والالتهاب، والنفوذية الظهارية. تم إدراج بعض من أكثرها شيوعاً في (الإطار 21.12). في تقييم سوء الامتصاص المشتبه به، فإن اختبارات الدم (تعداد الدم الكامل، وسرعة تثفل الكريات الحمر (ESR)، وقياس البروتين الارتكاسي C ‏(CRP)، والفولات، وفيتامين B_{12}، وحالة الحديد، والألبومين، والكالسيوم، والفوسفات) تكون أساسية، ويتم إجراء التنظير الداخلي للحصول على خزعات من المخاطية. Calprotectin البرازي حساس جداً في كشف الالتهاب المخاطي.

حركية المريء oesophageal motility

يمكن أن توفر بلعة الباريوم معلومات مفيدة حول حركية المريء. إن التنظير التألقي الفيديوي مع تقييم مشترك كلاماً ولغةً من قبل أخصائي العلاج وأخصائي الأشعة، ربما يكون ضرورياً في الحالات الصعبة. قياس الضغط المريئي (انظر الشكل 21.1)، غالباً بالاقتران مع قياس PH على مدار 24 ساعة، له قيمة في تشخيص حالات الجزر المعدي المريئي المعنِد، واللاارتخاء، والألم الصدري غير القلبي. اختبار المعاوقة المريئية مفيد في اكتشاف حوادث الجزر غير الحمضي أو الغازي (من الغاز)، خصوصاً عند مرضى الأعراض غير النموذجية أو أولئك الذين يستجيبون بشكل ضعيف لكبت الحمض.

إفراغ المعدة Gastric emptying

يشمل ذلك تناول وجبة الاختبار التي تحتوي مواد صلبة وسوائل موسومة مع نظائر مشعة مختلفة وقياس الكمية الباقية في المعدة بعد ذلك (الإطار 21.13). إنه مفيد في استقصاء تأخر إفراغ المعدة المشتبه به (خزل المعدة gastroparesis) عندما تكون الدراسات الأخرى طبيعية.

الحركية الشرجية المستقيمية والقولونية colonic and anorectal motility

يتم التقاط صورة بالأشعة السينية البسيطة للبطن في اليوم الخامس بعد تناول حبوب دواء بلاستيكية خاملة لها أشكال مختلفة تُعطى على 1–3 أيام تقديراً لوقت عبور كامل المعي. الاختبار مفيد في تقييم الإمساك المزمن، عندما يمكن ملاحظة موضع أي حبيبات متبقية، ويساعد في تمييز حالات العبور البطيء عن تلك التي تكون بسبب البراز المسدود. يمكن تقييم آلية التبرز والوظيفة الشرجية المستقيمية عبر قياس الضغط الشرجي المستقيمي، والاختبارات الكهربية الفيزيولوجية، وتخطيط المستقيم أثناء التغوّط.

الاختبارات بالنظائر المشعة Radioisotopic tests

يتم استخدام العديد من الاختبارات بالنظائر المشعة المختلفة (الإطار 21.13). يؤمِّن بعضها الحصول على معلومات بنيوية، على سبيل المثال موقع رتج مايكل. يوفر بعضها الآخر معلومات وظيفية، مثل سرعة إفراغ المعدة أو القدرة على إعادة امتصاص الأحماض الصفراوية. مع ذلك فإن بعضها الآخر هي اختبارات للأخماج وتعتمد على وجود الجراثيم لتحليل مادة الاختبار الموسومة بالإشعاع ومن ثَّم تحرى النظائر المشعة في هواء الزفير، على سبيل المثال اختبار تنفس اليوريا للملوية البوابية.

اختبار هرمونات الأمعاء Gut hormone testing

إن فرط إفراز هرمونات الأمعاء من قبل بعض الأورام العصبية الصمَاوية البنكرياسية والمعدية المعوية يمكن تقييمه عبر قياس المستويات في الدم. الهرمونات الشائعة التي يمكن قياسها تشمل الغاسترين، والسوماتوستاتين، وعديد الببتيد المعوي الفعال في الأوعية (VIP) وعديد الببتيد البنكرياسي.

الشكايات في الأمراض المعديّة المعوية

عسرة البلع Dysphagia

تعرَف عسرة البلع على أنها صعوبة في البلع. ربما تترافق مع حرقة الفؤاد أو التقيؤ لكن يجب تمييزها عن كل من الإحساس بوجود كرة (حيث فيها يشعر الأشخاص القَلِقون بوجود كتلة في الحلق بغياب أي سبب عضوي) أو البلع المؤلم (ألم أثناء البلع، عادةً من الجزر المعدي المريئي أو داء المبيضات).

21.13 اختبارات النظائر التي تستخدم بشكل شائع في أمراض الجهاز الهضمي

الاختبار	النظير	الاستخدامات الرئيسية ومبدأ الاختبار
دراسة إفراغ المعدة	كبريت−^{99m}TC ^{111}In-DTPA	تقييم إفراغ المعدة، خاصةً لاحتمال الإصابة بخزل المعدة
اختبار تنفس البولة	البولة−^{13}C	التشخيص غير غازي للملوية البوابية. أنزيم اليورياز الجرثومي يفصل اليوريا إلى امونيا وCO_2 ، والذي يتم اكتشافه في هواء الزفير
فحص ميكيل	بيرتكسنيتات−^{99m}TC	تشخيص رتج ميكيل في حالات النزف المعدي المعوي الخفي. يتم حقن النظير عن طريق الوريد ويتموضع في المخاطية الجدارية المنتبذة داخل الرتج
التصوير الومضاني لمستقبل السوماتوستاتين (SRS)	^{111}In-DTPA-octeotide	مضاهئ السوماتوستاتين الموسوم يرتبط بمستقبلات السوماتوستاتين على سطح الخلية في الأورام البنكرياسية العصبية الصماوية
التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET)	^{18}F-fluorodeoxyglucose(FDG) مضاهئ السوماتوستاتين الموسوم بالغاليوم	مرحلة السرطانات العالية الدرجة أكثر حساسيةً ونوعيةً من SRS لمرحلة الأورام العصبية الصماوية

عسرة البلع يمكن أن تحدث بسبب مشاكل في البلعوم الفموي أو المريء (الشكل 21.16). اضطرابات البلعوم الفموي تؤثر على بدء البلع في البلعوم والمصرة المريئية العلوية. المريض يعاني من صعوبة في بدء البلع ويشكو من شَرَق، وقلس أنفي، ورشف رغامي. ربما يكون هناك سيلان لعاب، ورتَّة، وبحة صوت، وعلامات أعصاب قحفية أو علامات عصبية أخرى. الاضطرابات المريئية تسبب عسر بلع عن طريق انسداد اللمعة أو عن طريق التأثير على الحركية. المرضى ذوو الداء المريئي يشكون من "التصاق" الطعام بعد البلع، على الرغم من أن المستوى الذي يوجد عنده شعور بالحالة يرتبط بشكل ضعيف مع الموقع الحقيقي للانسداد. بلع السوائل طبيعي حتى تصبح التضيقات شديدة.

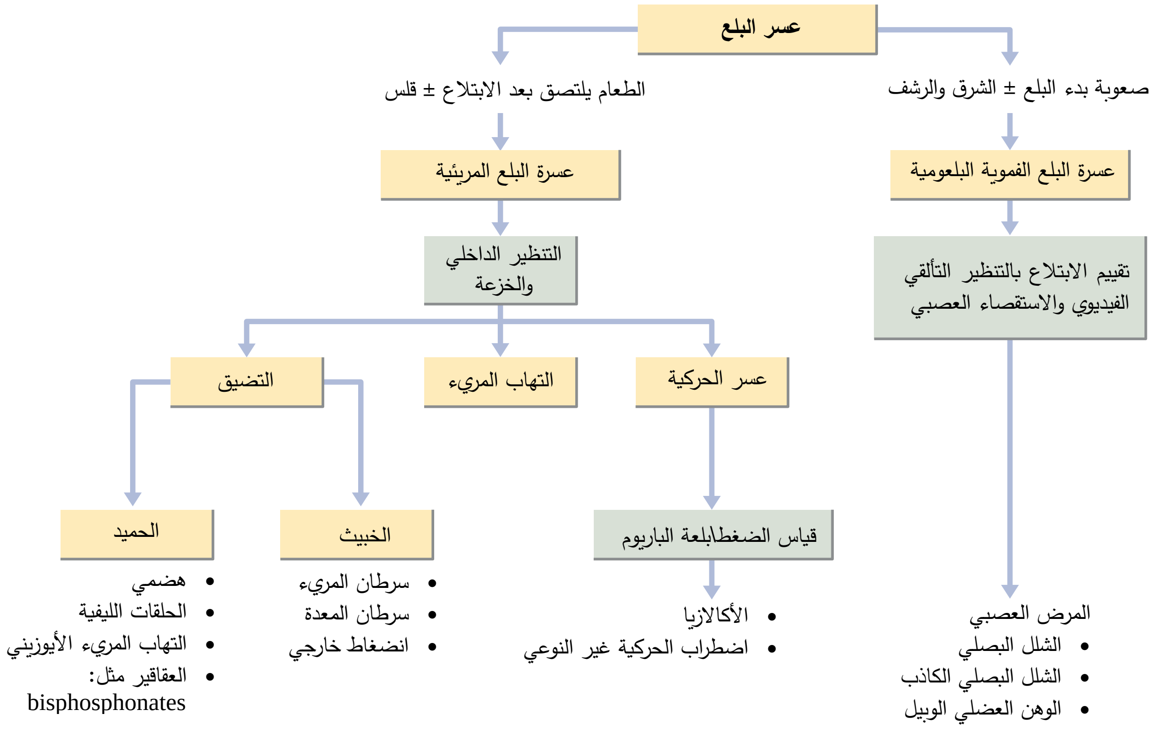
الاستقصاءات

يجب دائماً الاستقصاء عن عسرة بلع بشكل عاجل. التنظير الداخلي هو الاستقصاء الأفضل لأنه يسمح بأخذ الخزعات وتوسيع التضيقات. حتى إذا كانت المظاهر طبيعية، فإنه يجب أخذ خزعات للبحث عن التهاب المريء الأيوزيني. في حال عدم إيجاد شذوذ، عندئذٍ يُستطب التقييم عبر بلعة باريوم مع بلعة التنظير التألقي الفيديوي لكشف الاضطرابات الحركية الكبرى. في بعض الحالات، قياس الضغط المريئي يكون مطلوباً. قياس الضغط عالي الميز يسمح بالتصنيف الدقيق للشذوذات. (الشكل 21.16) يلخص الأساليب التشخيصية لعسرة البلع وجداول الأسباب الكبرى.

عسر الهضم Dyspepsia

يصف عسر الهضم أعراضاً مثل الإزعاج، والتطبل، والغثيان، والتي يُعتقد أنها تنشأ من السبيل المعدي المعوي العلوي. هناك العديد من الأسباب (الإطار 21.14)، بما في ذلك البعض الناشئ من خارج الجهاز الهضمي. حرقة الفؤاد وأعراض "الجزر reflux" الأخرى هي كيانات منفصلة ويجب أخذها بعين الاعتبار في مكان آخر. على الرغم من أن الأعراض غالباً ما ترتبط بشكل ضعيف مع التشخيص المستبطن، القصة الدقيقة مهمة لاكتشاف التظاهرات "المخيفة" التي تحتاج استقصاء عاجل (الإطار 21.15) ولاكتشاف الأعراض غير النموذجية التي ربما تكون بسبب المشاكل خارج السبيل المعدي المعوي.

عسر الهضم يؤثر على ما يصل إلى 80% من السكان في وقت ما من الحياة ومعظم المرضى ليس لديهم مرض مستبطن خطير. الأشخاص الذين يعانون من عسر هضم حديث في سن أكبر من 55 عام والمرضى الأصغر سناً غير المستجيبين


عسر البلع
صعوبة بدء البلع ± الشرق والرشف
الطعام يلتصق بعد الابتلاع ± قلس
عسرة البلع الفموية البلعومية
عسرة البلع المريئية
تقييم الابتلاع بالتنظير التألقي الفيديوي والاستقصاء العصبي
التنظير الداخلي والخزعة
عسر الحركية
التهاب المريء
التضيق
قياس الضغطابلعة الباريوم
الخبيث
الحميد
المرض العصبي
الشلل البصلي
الشلل البصلي الكاذب
الوهن العضلي الوبيل
الأكالازيا
اضطراب الحركية غير النوعي
سرطان المريء
سرطان المعدة
انضغاط خارجي
هضمي
الحلقات الليفية
التهاب المريء الأيوزيني
العقاقير مثل:
bisphosphonates

الشكل 21.16 استقصاء عسر البلع

للعلاج التجريبي يحتاجون إلى استقصاءات لاستبعاد الأمراض الخطيرة. تم توضيح خوارزمية استقصاء عسر الهضم في (الشكل 21.17).

21.14 أسباب عسر الهضم

الاضطرابات المعدية المعوية العلوية

- داء القرحة الهضمية
- التهاب المعدة الحاد
- الحصيات الصفراوية
- التشنج المريئي
- عسر الهضم غير القرحي
- متلازمة الأمعاء الهيوجة

الاضطرابات المعدية المعوية الأخرى

- داء بنكرياسي (السرطان، والتهاب البنكرياس المزمن)
- سرطان القولون
- داء كبدي (التهاب الكبد، والنقائل)

مرض جهازي

- فشل كلوي
- فرط كالسيوم الدم

العقاقير

- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)
- القشرانيات السكرية
- مكملات الكالسيوم والحديد
- ديجوكسين

أخرى

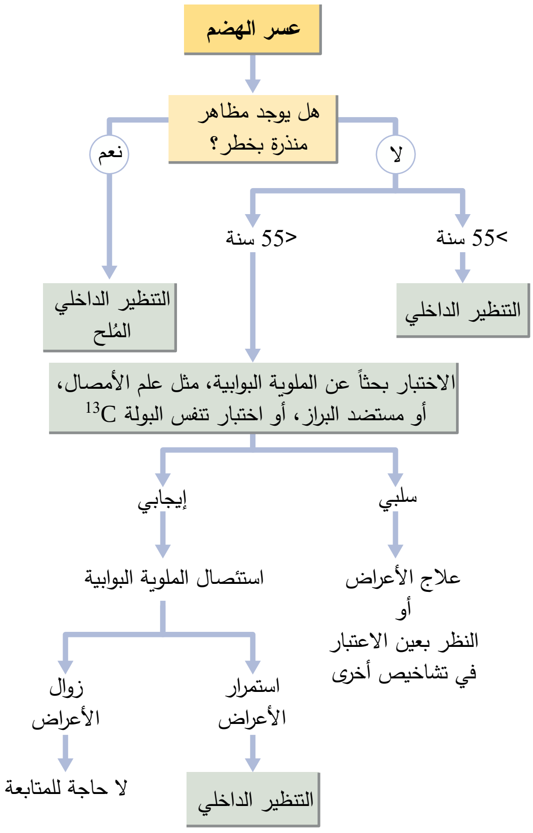
- نفسي (اكتئاب، وقلق)
- الكحول

21.15 التظاهرات الخطيرة في عسرة الهضم

- فقدان الوزن
- فقر الدم
- التقيؤ
- القيء الدموي و/أو براز أسود
- عسر الهضم
- كتلة بطنية محسوسة

حرقة الفؤاد والقلس Heartburn and regurgitation

تصف حرقة الفؤاد الانزعاج بشكل الحرقة خلف القص، تنشأ في كثير من الأحيان في الصدر وأحياناً تترافق مع قلس سوائل حمضية أو مُرَّة في الحلق. هذه الأعراض غالباً تحدث بعد الوجبات، أو عند الاستلقاء، أو مع الانحناء، أو الإجهاد، أو رفع الأوزان الثقيلة. هذه الأعراض التقليدية للجزر المعدي المريئي لكن ما يصل إلى 50% من المرضى يعانون من أعراض أخرى، على سبيل المثال الألم الصدري، أو التجشؤ، أو نتن النَفَس، أو السعال المزمن، أو التهاب الحلق. عند المرضى الصغار الذين يعانون من أعراض نموذجية ولديهم استجابة جيدة للتغييرات الغذائية فإنه من غير المطلوب استقصاء مضادات الحموضة أو تثبيط الحمض. لكن عند المرضى الأكبر من 55 عام وأولئك الذين لديهم أعراض مخيفة

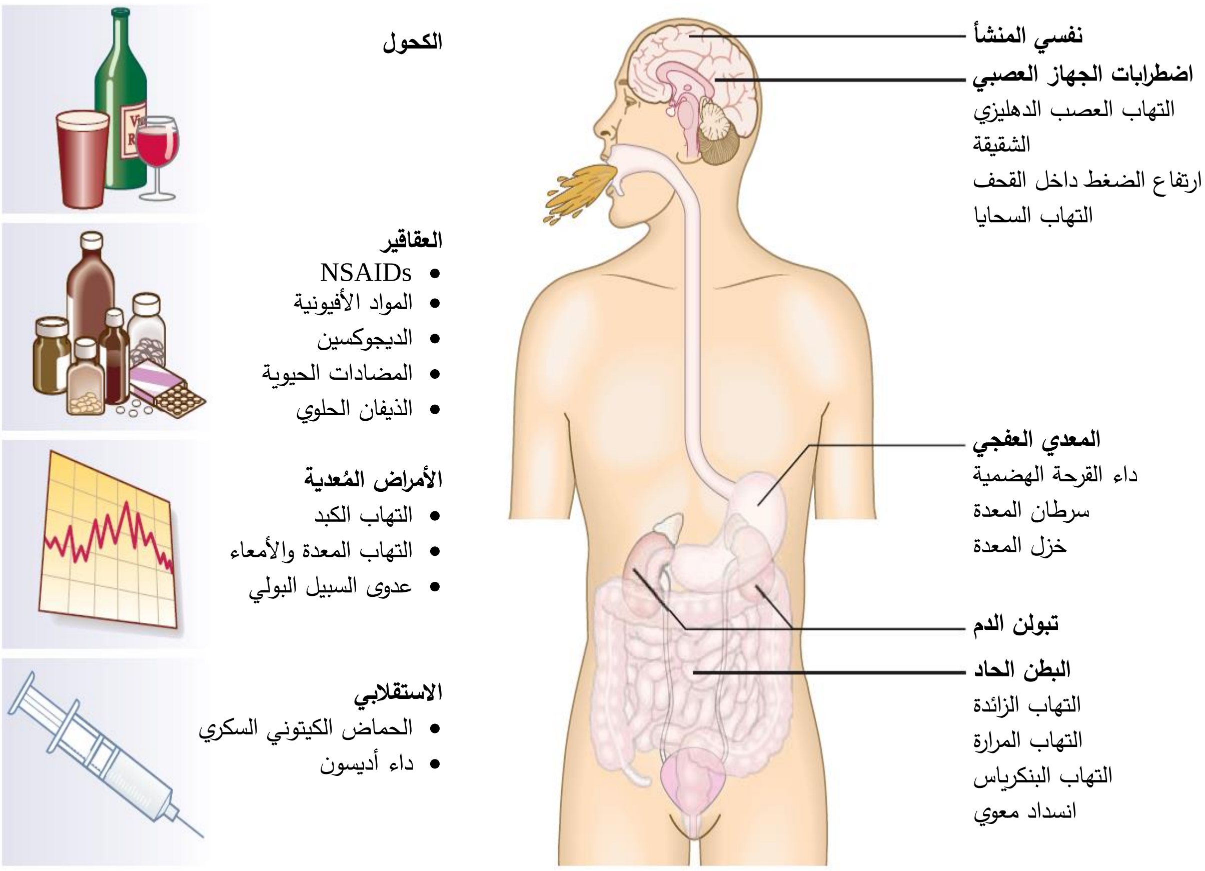

عسر الهضم
هل يوجد مظاهر منذرة بخطر؟
نعم
لا
>55 سنة
<55 سنة
التنظير الداخلي المُلح
التنظير الداخلي
الاختبار بحثاً عن الملوية البوابية، مثل علم الأمصال، أو مستضد البراز، أو اختبار تنفس البولة ^{13}C
إيجابي
سلبي
استئصال الملوية البوابية
علاج الأعراض
أو
النظر بعين الاعتبار في تشاخيص أخرى
زوال الأعراض
استمرار الأعراض
لا حاجة للمتابعة
التنظير الداخلي

الشكل 21.17 استقصاء عسر الهضم.

أو تظاهرات غير نموذجية يكون التنظير الداخلي العاجل ضروري.

التقيؤ vomiting

التقيؤ هو منعكس معقد يتطلب كل من المسارات العصبية الجسمية والمستقلة. التقلص المتزامن للحجاب الحاجز، والعضلات الوربية والعضلات البطنية يرفع الضغط داخل البطن، وبالمشاركة مع استرخاء المصرة المريئية السفلية، يؤدي إلى قذف قسري لمحتويات المعدة. من المهم تمييز التقيؤ الحقيقي عن القلس واستنباط ما إذا كان التقيؤ حاداً أو مزمناً (بشكل متكرر)، لأنه ربما تختلف الأسباب المستبطنة. تم توضيح الأسباب الكبيرة في (الشكل 21.18).


نفسي المنشأ
اضطرابات الجهاز العصبي
التهاب العصب الدهليزي
الشقيقة
ارتفاع الضغط داخل القحف
التهاب السحايا
المعدي العفجي
داء القرحة الهضمية
سرطان المعدة
خزل المعدة
تبولن الدم
البطن الحاد
التهاب الزائدة
التهاب المرارة
التهاب البنكرياس
انسداد معوي
الكحول
العقاقير
• NSAIDs
• المواد الأفيونية
• الديجوكسين
• المضادات الحيوية
• الذيفان الحلوي
الأمراض المُعدية
• التهاب الكبد
• التهاب المعدة والأمعاء
• عدوى السبيل البولي
الاستقلابي
• الحماض الكيتوني السكري
• داء أديسون

الشكل 21.18 أسباب التقيؤ.

النزف المعدي المعوي Gastrointestinal bleeding

النزف المعدي المعوي العلوي الحاد Acute upper gastrointestinal haemorrhage

هذه الحالة الطارئة المعدية المعوية الأكثر شيوعاً، تمثل حوالي 50–170 حالة قبول في المشفى من كل 100000 من السكان كل سنة في الولايات المتحدة. معدل وفيات المرضى الذين يدخلون إلى المشفى حوالي 10% لكن هناك بعض الأدلة على أن النتيجة أفضل عندما يتم معالجة الأفراد في وحدات متخصصة. تم تطوير أنظمة مجموع نقاط المخاطر لتصنيف خطر الحاجة للعلاج بالتنظير الداخلي أو خطر أن تكون النتائج سيئة (الإطار 21.16). فوائد مجموع نقاط Blatchford هي في إمكانية استخدمه قبل التنظير الداخلي للتنبؤ بالحاجة للتداخل لعلاج النزف. مجموع النقاط المنخفضة (2 أو أقل) ترتبط مع خطر منخفض جداً لأن تكون النتيجة ضارة. تم توضيح الأسباب الشائعة في (الشكل 21.19).

التقييم السريري

يكون القيء الدموي أحمر اللون ويترافق مع جلطات عندما يكون النزف سريعاً وغزيراً، أو أسود ("حبوب القهوة" coffee ground) عندما يكون أقل شدة. ربما يحدث غشي وبسببه هبوط الضغط الناجم عن نفاذ الحجم داخل الأوعية. توحي أعراض فقر الدم بوجود نزف مزمن. Melaena هو مرور براز أسود قطراني يحتوي على دم متغير، عادةً ما يكون سببه نزف في السبيل المعدي المعوي العلوي، على الرغم من أن النزف من الجانب الأيمن من القولون قد يكون مسؤولاً في كثير من الأحيان. اللون والرائحة المميزين هي نتيجة عمل الأنزيمات الهاضمة والجراثيم على الهيموغلوبين. النزف المعدي المعوي العلوي الحاد الشديد يمكن أحياناً أن يسبب براز أحمر فاتح أو كستنائي.

التدبير

تمت مناقشة مبادئ التدبير العاجل للنزف غير دوالي المنشأ بالتفصيل أدناه. تمت مناقشة تدبير النزف الدوالي المنشأ في (الفصل 22).

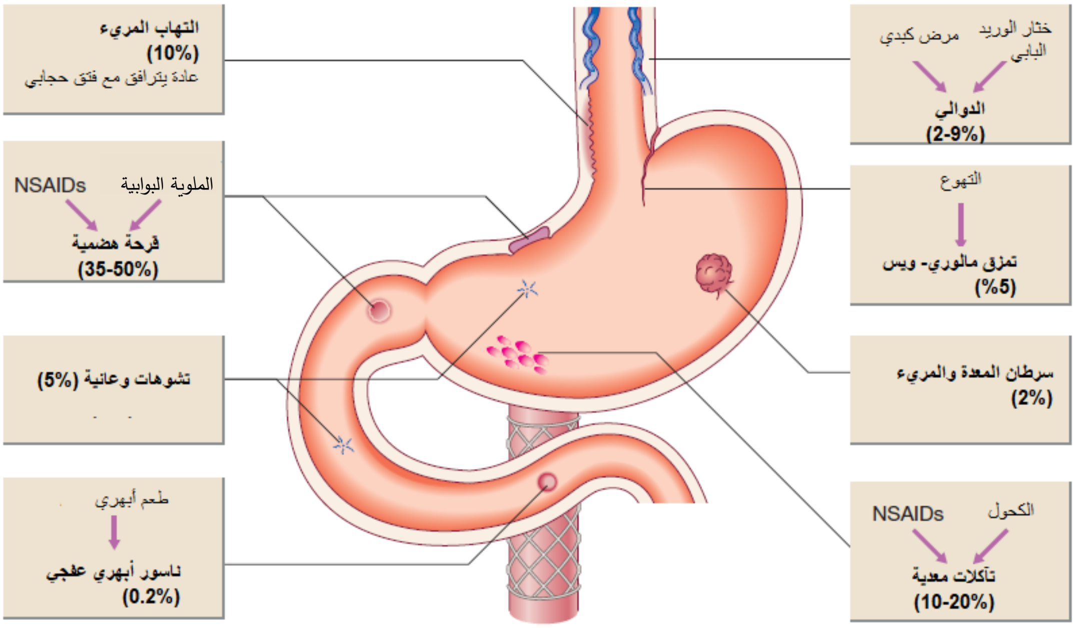
21.16 مجموع نقاط Batchford المعدّلة: تصنيف خطر النزف المعدي المعوي العلوي الحاد

مؤشرات الخطر للقبول	قيمة النقاط للعنصر
يوريا الدم	
≥ 25 mmol/L (70 mg/dL)	6
10–25 mmol/L (28–70 mg/dL)	4
8–10 mmol/L (21.4–28 mg/dL)	3
6.5–8 mmol/L (18.2–22.4 mg/dL)	2
< 6.5 mmol/L (18.2 mg/dL)	0
الهيموغلوبين عند الرجل	
< 100 g/L (10 g/dL)	6
100–119 g/L (10–11.9 g/dL)	3
120–129 g/L (12–12.9 g/dL)	1
≥ 130 g/L (13 g/dL)	0
الهيموغلوبين عند النساء	
< 100 g/L (10 g/dL)	6
100–119 g/L (10–11.9 g/dL)	1
≥ 120 g/L (12 g/dL)	0
ضغط الدم الانقباضي	
< 90 mmHg	3
90–99 mmHg	2
100–109 mmHg	1
> 109 mmHg	0
علامات أخرى	
الحضور بحالة الغشي	2
مرض كبدي	2
فشل قلبي	2
النبض أكثر أو يساوي 100 نبضة	1
الحضور بحالة تغوط زفتي	1
لا شيء مما سبق	0

1. الدخول عبر الوريد

تتمثل الخطوة الأولى في الدخول عبر الوريد عبر استخدام قنية كبيرة التجويف واحدة على الأقل.

2. التقييم السريري الأولي


التهاب المريء
(10%)
عادة يترافق مع فتق حجابي
الملوية البوابية
NSAIDs
قرحة هضمية
(35-50%)
تشوهات وعائية (5%)
طعم أبهري
ناسور أبهري عفجي
(0.2%)
خثار الوريد البابي
مرض كبدي
الدوالي
(2-9%)
التهوع
تمزق مالوري- ويس
(%5)
سرطان المعدة والمريء
(2%)
الكحول
NSAIDs
تآكلات معدية
(10-20%)

الشكل 21.19 أسباب النزف المعدي المعوي العلوي الحاد. تم إعطاء التواتر داخل قوسين

- تحديد الحالة الدورانية. النزف الشديد يسبب تسرع القلب، ونقص الضغط، وقلة البول. المريض يكون بارداً ومتعرقاً، وربما يكون هائجاً.
- البحث عن دليل على مرض الكبد (الصفحة 846). اليرقان، والندبات الجلدية، وضخامة الكبد والطحال والحبن قد تكون موجودة في تشمع الكبد اللامعاوض.
- تحديد الأمراض المرافقة. وجود أمراض كلوية، أو دماغية وعائية، أو قلبية تنفسية يكون مهماً، بسبب أنها قد تسوء بسبب النزف الحاد وبسبب أنها تزيد مخاطر كل من التنظير الداخلي والإجراءات الداخلية.

يمكن الجمع بين هذه العوامل باستخدام مجموع نقاط Blatchford (الإطار 21.16)، والذي يمكن حسابه بجانب السرير. يرتبط مجموع النقاط 2 أو أقل مع إنذار جيد، بينما يرتبط مجموع النقاط الأعلى بشكل تدريجي مع نتائج أضعف.

3. الاستقصاءات الأساسية

- تعداد الدم الكامل. النزف تحت الحاد أو المزمن يؤدي إلى فقر دم لكن تركيز الهيموغلوبين قد يكون طبيعياً بعد نزف كبير ومفاجئ حتى يحدث انخفاض في الدم. قلة الصفيحات ربما تكون دليلاً على وجود فرط نشاط الطحال في الداء الكبدي المزمن.
- البولة والكهارل. هذا الاختبار ربما يُظهر دليلاً على قصور كلوي. ترتفع البولة في الدم لأنه يتم استقلاب المنتجات الممتصة من لمعة الدم في الكبد، البولة المرتفعة في الدم مع تركيز طبيعي للكرياتنين توحي بوجود نزف شديد.
- اختبارات وظائف الكبد. ربما تُظهر دليلاً على مرض كبدي مزمن.
- زمن البروثرومبين. يجب التحقق منه عندما يكون هناك ما يوحي سريرياً بوجود مرض كبدي أو مرضى يتناولون مضاد تخثر.
- اختبار التوافق. يجب إجراء اختبار التوافق على وحدتين من الدم على الأقل عندما يتم الاشتباه بوجود نزف كبير.

4. الإنعاش

يجب إعطاء السوائل البلورانية داخل الوريد لرفع ضغط الدم، ويجب نقل الدم للمريض عندما يحدث لديه نزيف فعال مترافق مع انخفاض ضغط الدم وتسرع القلب. يجب تدبير الأمراض

المرافقة بشكل مناسب. المرضى الذين يُشتبه لديهم بوجود مرض كبدي مزمن يجب أن يتلقوا مضادات حيوية واسعة الطيف.

5. الأوكسجين

يجب أن يتم إعطاؤه لكافة المرضى في حالة الصدمة.

6. التنظير الداخلي

يجب إجراؤه بعد الإنعاش الكافي، من الناحية المثالية خلال 24 ساعة، وسيتم وضع التشخيص في 80% من الحالات. المرضى الذين يوجد لديهم سمات تنظيرية كبرى لنزف حديث (**الشكل 21.20**) يمكن معالجتهم تنظيرياً باستخدام وسائل ميكانيكية أو حرارية، على سبيل المثال "مسبار السخان" أو مشابك التنظير الداخلي بالمشاركة مع حقن الأدرينالين المُخفَف (ابينفرين) في نقطة النزف ("العلاج المزدوج"). المسحوق المعدني الإرقائي الخامل بيولوجياً (TC 3250 "رذاذ دموي") يمكن استخدامه كعلاج إنقاذي عندما يفشل العلاج المعياري. هذا العلاج قد يوقف النزف الفعال، وبالمشاركة مع العلاج بمثبطات مضخة البروتون داخل الوريد (PPI)، قد يمنع تكرار النزف، وبالتالي نتجنب الحاجة للجراحة. وُجد أن المرضى الذين لديهم نزف من الدوالي يجب علاجهم عبر ربط شريط؛ في حال فشل هذا، الدك بالبالون هو خيار آخر، ريثما يتم القيام بترتيبات المجازة البابية الجهازية داخل الكبد عبر الوداجي (IIPSS).

7. المراقبة

يجب مراقبة المرضى عن قرب، مع أخذ قياسات للنبض، وضغط الدم، ونتاج البول كل ساعة.

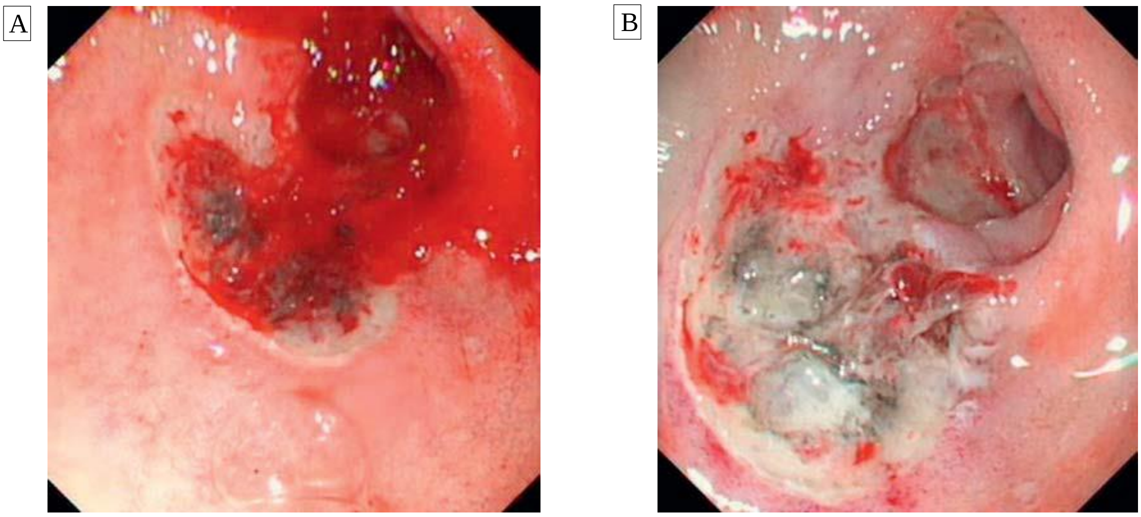
8. الجراحة

تُستطب الجراحة عندما يفشل الإرقاء بالتنظير الداخلي في إيقاف النزف الفعال وفي حال حدث النزف مرة واحدة عند مريض مسن أو ضعيف، أو مرتين عند مريض سليم أصغر سناً. في حال كان ذلك متوافراً، فإن التصميم (من الانصمام) بالتنظير الداخلي هو بديل فعال للجراحة عند المريض الضعيف.

خيار إجراء العمل الجراحي يعتمد على موقع وتشخيص الآفة النازفة. يتم معالجة قرحات العفج أثناء التنظير مع أو بدون رأب البواب. يمكن أيضاً أن يتم إجراء التنظير لأجل القرحات المعدية (يجب أخذ الخزعة لأجل استبعاد السرطان). يمكن القيام باستئصال موضعي، لكن عندما لا يكون هذا ممكناً، يجب إجراء استئصال معدة جزئي.

9. الاستئصال

بعد علاج نزف القرحات، يجب على جميع المرضى تجنب العقاقير غير الستيروئيدية المضادة للالتهاب (NSAIDs) وأولئك الذين تكون لديهم نتيجة اختبار الملوية البوابية إيجابية يجب أن يتلقوا علاج استئصالي (الصفحة 800). يجب التأكد من نجاح الاستئصال عبر اختبار تنفس البولة أو اختبار مستضد البراز.



الشكل 21.20 السمات الكبرى للنزف الحديث والعلاج بالتنظير الداخلي. A النزف الفعال من القرحة العفجية. B يتم تحقيق الإرقاء بعد الحقن بالأدرينالين (إبينفرين) بالمنظار الداخلي وتطبيق المسبار المسخّن.

النزف المعدي المعوي السفلي Lower gastrointestinal bleeding

ربما ينجم عن النزف من القولون، او القناة الشرجية أو الأمعاء الدقيقة. من المفيد تمييز المرضى الذين يحضرون بالنزف الحاد والغزير عن أولئك الذين يحضرون بالنزف تحت الحاد أو المزمن الأقل شدةً (الإطار 21.14).

النزف المعدي المعوي السفلي الحاد الشديد severe acute lower gastrointestinal bleeding

يتظاهر بإسهال كستنائي أو أحمر غزير ويترافق مع صدمة. الداء الرتجي هو السبب الأكثر شيوعاً وغالباً يكون بسبب تآكل الشريان داخل فم الرتج. غالباً ما يتوقف النزف بشكل عفوي، ولكن إذا لم يحدث ذلك، فإنه يجب استئصال الجزء المصاب من القولون بعد التأكد من الموضع عبر التصوير الوعائي أو تنظير القولون. خلل التنسج الوعائي هو مرض كبار السن، حيث تتطور فيه التشوهات الوعائية في القولون القريب. يمكن أن يكون النزف حاد وغزير، عادةً يتوقف بشكل عفوي ولكن يتكرر بشكل شائع. التشخيص غالباً يكون صعباً. ربما يكشف تنظير القولون بقع وعائية مميزة، وفي الطور الحاد، التصوير الوعائي الحشوي ربما يُظهر نزفاً في اللمعة المعوية ووريدَ تصريف كبير غير طبيعي. عند بعض المرضى، يمكن القيام بالتشخيص عبر فتح البطن مع تنظير القولون على الطاولة. العلاج المفضل هو الجذّ الحراري بالتنظير الداخلي لكن ربما هناك حاجة لاستئصال الأمعاء المصابة إذا استمر النزيف. نقص تروية الأمعاء بسبب انسداد الشريان المساريقي السفلي يمكن أن يترافق مع نزف مستقيمي أو مغص بطني. يجب أخذه بعين الاعتبار عند المرضى (خصوصاً كبار السن) الذين لديهم دليل على وجود تصلب عصيدي معمم. يتم التشخيص عبر تنظير القولون. هناك حاجة للاستئصال فقط عند وجود التهاب بريتوان. إن رتج مايكل الذي يترافق مع ظهارة معوية منتبذة يمكن أن يتقرح ويتآكل في شريان كبير. يجب أن يؤخذ التشخيص بعين الاعتبار عند الأطفال والمراهقين الذين يعانون من نزف معدي معوي سفلي متكرر أو غزير. المسح ببيرتكتينات التكنيسيوم ^{99m}TC لمايكل أحياناً يكون إيجابي لكن التشخيص يُجرى بشكل شائع عبر فتح البطن، في الوقت الذي يتم استئصال الرتج.

21.17 أسباب النزف المعدي المعوي السفلي

الحاد الشديد

- الداء الرتجي
- خلل التنسج الوعائي
- نقص التروية
- رتج ميكيل
- داء الأمعاء الالتهابي (نادراً)

تحت حاد/ مزمن، متوسط

- الشق
- البواسير
- داء الأمعاء الالتهابي
- السرطان
- السلائل الكبيرة
- خلل التنسج الوعائي
- التهاب الأمعاء
- القرحة المستقيمية المنفردة

النزف المعدي المعوي السفلي تحت الحاد أو المزمن subacute or chronic lower gastrointestinal bleeding

يمكن أن يحدث هذا في جميع الأعمار وعادةً يكون بسبب البواسير أو الشق الشرجي. نزف البواسير يكون أحمر اللون ويحدث أثناء أو بعد التبرز. تنظير المستقيم يمكن أن يُستخدم لوضع التشخيص، لكن الأشخاص الذين تتغير لديهم عادات الأمعاء والذين تزيد أعمارهم عن 40 عام يجب أن يخضعوا لتنظير القولون لاستبعاد تواجد السرطان القولوني المستقيمي. يجب الاشتباه بوجود شق شرجي عند حدوث ألم شرجي ونزف مستقيمي جديد أثناء التبرز.

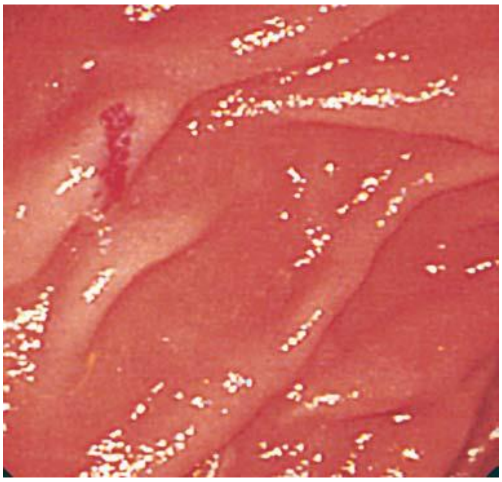
النزف المعدي المعوي الكبير غير المعروف السبب Major gastrointestinal bleeding of unknown cause

عند بعض المرضى الذين يعانون من نزف معدي معوي كبير، يفشل التنظير الداخلي العلوي وتنظير القولون في كشف التشخيص. عندما يستمر النزف الشديد المهدد للحياة، يُستطب تصوير الأوعية المساريقية بشكل عاجل عبر عبر التصوير المقطعي المحوسب CT. هذا سيحدد عادةً الموقع إذا تجاوز معدل النزف 1ml/min. وفيما بعد يمكن للانصمام عبر تصوير الأوعية بشكل رسمي أن يوقف النزف. في حال كان تصوير الأوعية سلبي أو كان النزف أقل شدةً، فإن التنظير المعوي بالبالون المزدوج أو الدفع يمكن أن يوضح الأمعاء الدقيقة (الشكل 21.21) ويعالج مصدر النزف. التنظير

الداخلي بالكبسولة اللاسلكية غالباً يُستخدم لتحديد مصدر النزف قبل التنظير المعوي. عندما يفشل كل شيء آخر، يُستطب فتح البطن مع التنظير الداخلي على الطاولة.

النزف المعدي المعوي الخفي المزمن chronic occult gastrointestinal bleeding

في هذا السياق، تعني كلمة الخفي أن الدم أو نواتج تفككه تكون موجودة في البراز لكن لا يمكن رؤيتها عبر العين المجردة. قد يصل النزيف الخفي إلى 20 ml كل يوم ويسبب فقر دم بعوز الحديد. أي سبب من أسباب النزف المعدي المعوي قد يكون مسؤولاً لكن الأكثر أهميةً هو السرطان القولوني المستقيمي، بشكل خاص سرطان الأعور، والذي لا ينتج عن الأعراض المعوية المعدية. في الممارسة السريرية، استقصاء السبيل المعدي المعوي العلوي والسفلي يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عندما يكون لدى المريض فقر دم بعوز الحديد غير مُفسر. اختبار البراز لوجود الدم غير ضروري وينبغي ألا يؤثِّر فيما سيتم تصوير السبيل المعدي المعوي أم لا بسبب أن النزف من الأورام غالباً يكون متقطعاً واختبار الدم الخفي في البراز السلبي لا يَستبعد التشخيص. القيمة الوحيدة لاختبار FOB هي مثل وسيلة للتحري السكاني لأورام القولون عند الأفراد غير العرضيين.



الشكل 21.21 تُشاهد آفة وعائية صائمية في التنظير المعوي عند مريض النزف الخفي الناكس.

الإسهال

يُعرَف الإسهال على أنه مرور أكثر من g 200 من البراز يومياً وقياس حجم البراز مفيد في تأكيد هذا. العرض الأكثر شدةً عند معظم المرضى هو إلحاح التبرز، وسلس البراز هو الحدث الشائع في أمراض الإسهال الحادة والمزمنة.

الإسهال الحاد

هذا شائع للغاية وعادة ينتج عن الانتقال البرازي الفموي للبكتيريا أو لذيفاناتها، أو الفيروسات، أو الطفيليات (**الفصل 11**). الإسهال الخمجي عادةً ما يكون قصير الأمد والمرضى الذين لديهم قصة إسهال استمر لأكثر من 10 أيام نادراً ما يكون لديهم سبب خمجي. إن مجموعة متنوعة من العقاقير، بما في ذلك المضادات الحيوية والعقاقير السامة للخلايا، وPPI، وNSAIDs، قد تكون مسؤولة.

الإسهال الناكس والمزمن

السبب الأكثر شيوعاً هو متلازمة الأمعاء الهَيوجة (الصفحة 824)، التي تتظاهر بزيادة تواتر التبرز وبراز رخو أو مائي أو حبيبي. يحدث الإسهال بشكل نادر في الليل ويكون أكثر شدةً قبل وبعد الفطور. في أوقات أخرى، يكون المريض مصاباً بالإمساك وهناك أعراض أخرى مميزة لمتلازمة الأمعاء الهَيوجة. غالباً يحتوي البراز مخاطاً لكن لا يوجد دم أبداً، وحجم البراز في 24 ساعة يكون أقل من g 200. يمكن أن يُصنف الإسهال المزمن على أنه ناجم عن مرض في القولون أو الأمعاء الدقيقة أو سوء الامتصاص (**الإطار 21.18**). إن التظاهرات السريرية، وفحص البراز، واختبارات الدم الروتينية والتصوير يمكن أن تكشف التشخيص في معظم الحالات. عادةً ما تشير سلسلة الاستقصاءات السلبية إلى متلازمة الأمعاء الهَيوجة لكن من الواضح أن بعض المرضى لديهم مرض عضوي ويحتاجون إلى استقصاءات شاملة أكثر.

سوء الامتصاص Malabsorption

من المحتمل أن يكون الإسهال وفقدان الوزن عند المرضى الذين يتبعون نظاماً غذائياً طبيعياً ناجماً عن سوء الامتصاص. تكون الأعراض متنوعة في طبيعتها ومتغيرة في

21.18 الإسهال الناكس أو المزمن

	قولوني	سوء الامتصاص	الأمعاء الدقيقة
المظاهر السريرية	الدم والمخاط في البراز آلام مغصية أسفل البطن	إسهال دهني طعام غير مهضوم في البراز فقدان الوزن واضطرابات غذائية	براز مائي، وكبير الحجم تطبل بطن آلام مغصية أسفل البطن
بعض الأسباب	داء الأمعاء الالتهابي التهاب القولون المجهري نقص التروية متلازمة الأمعاء الهيوجة	بنكرياسي: التهاب البنكرياس المزمن سرطان البنكرياس تليف كيسي اعتلال معوي: داء زلاقي ذرب مداري اللمفوما توسع الأوعية اللمفية	داء كرون فيبوما العقاقير المحرضة: NSAIDs Aminosalicylates SSRIs
الاستقصاءات	Calprotectin البرازي تنظير القولون اللفائفي مع الخزعات	الإيلاستاز البرازي التصوير بالأمواج فوق الصوتية وCT وMRCP خزعة الأمعاء الدقيقة المتابعة من خلال الباريوم أو التصوير بـMRI للأمعاء الدقيقة	Calprotectin البرازي حجم البراز حالة هرمون المعي المتابعة من خلال الباريوم أوMRI للأمعاء الدقيقة

شدتها. من الواضح أن عدداً قليلاً من المرضى تكون لديهم عادات الأمعاء طبيعية لكن الإسهال يكون اعتيادياً وربما يكون مائياً وكبيراً. البراز الكريه الرائحة والشاحب والضخم الذي يطفو على سطح المرحاض (إسهال دهني) يدل على سوء امتصاص. قد يكون هناك تمدد بطني، وقراقر، ومغص، وفقدان وزن، وطعام غير مهضوم في البراز. بعض المرضى يشكون فقط من وعكة ونوام. عند آخرين، قد تحدث الأعراض المرتبطة مع عوز فيتامينات معينة، والعناصر الزهيدة المقدار والمعادن (الشكل 21.22).

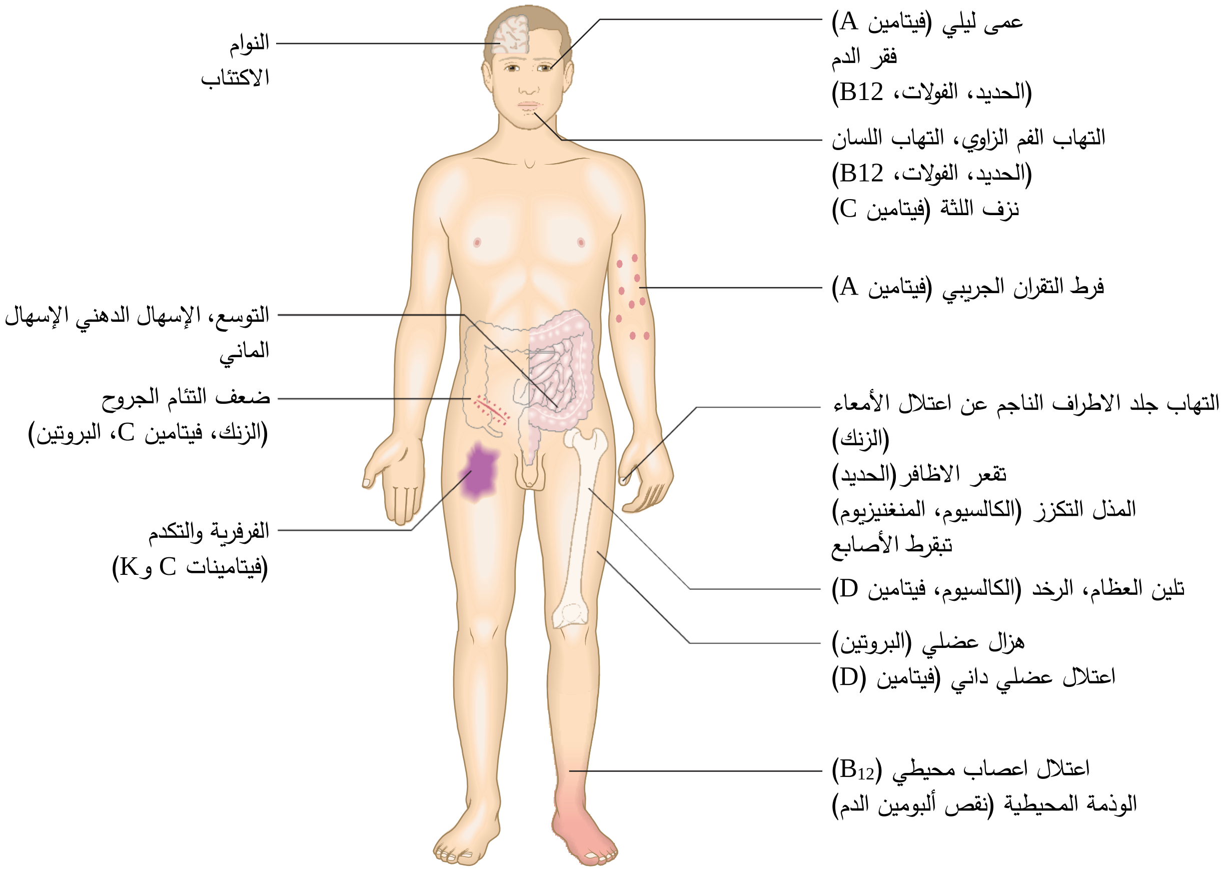
الفيزيولوجيا المرضية

ينتج سوء الامتصاص عن شذوذات في العمليات الثلاثة الضرورية للهضم الطبيعي:

- يحدث سوء الهضم داخل اللمعة عندما تؤدي عوز الأنزيمات البنكرياسية أو الصفراوية إلى الذوبان والحلمهة غير الكافيان للمغذيات. هذا يؤدي إلى سوء امتصاص الدسم والبروتين. قد يحدث هذا أيضاً عند فرط نمو بكتيريا الأمعاء الدقيقة.
- ينتج سوء الامتصاص المخاطي عن استئصال الأمعاء الدقيقة أو الحالات التي تدمر ظهارة الأمعاء الدقيقة، بهذه الطريقة يتم إزالة المنطقة السطحية لأجل امتصاص واستنفاذ نشاط أنزيمات الحافة الفرشاتية.
- الانسداد اللمفي "بعد المخاطي" يمنع قبط ونقل الشحوم الممتصة في الأوعية اللمفية. إن الضغط المتزايد في هذه الأوعية يؤدي إلى التسرب في اللمعة المعوية، مما يؤدي إلى اعتلال معوي بفقدان البروتين.

الاستقصاءات

يجب إجراء الاستقصاءات للتأكد من وجود سوء امتصاص ولتحديد السبب المستبطن. اختبارات الدم الروتينية ربما تُظهر


عمى ليلي (فيتامين A)
فقر الدم
(الحديد، الفولات، B12)
التهاب الفم الزاوي، التهاب اللسان
(الحديد، الفولات، B12)
نزف اللثة (فيتامين C)
فرط التقران الجريبي (فيتامين A)
التهاب جلد الاطراف الناجم عن اعتلال الأمعاء
(الزنك)
تقعر الاظافر (الحديد)
المذل التكزز (الكالسيوم، المنغنيزيوم)
تبقرط الأصابع
تلين العظام، الرخد (الكالسيوم، فيتامين D)
هزال عضلي (البروتين)
اعتلال عضلي داني (فيتامين D)
اعتلال اعصاب محيطي (B12)
الوذمة المحيطية (نقص ألبومين الدم)
النوام
الاكتئاب
التوسع، الإسهال الدهني الإسهال المائي
ضعف التئام الجروح
(الزنك، فيتامين C، البروتين)
الفرفرية والتكدم
(فيتامينات C وK)

الشكل 21.22 العواقب الجسدية المحتملة لسوء الامتصاص.

واحداً أو أكثر من الشذوذات المدرجة في (الإطار 21.19). يجب إجراء اختبارات لتأكيد سوء الامتصاص للدسم والبروتين. تم توضيح أسلوب استقصاء سوء الامتصاص في (الشكل 21.23)

فقدان الوزن Weight loss

فقدان الوزن ربما يكون فيزيولوجياً، بسبب النظام الغذائي، أو التمارين الرياضية، أو المجاعة، أو نقص تناول الأغذية الذي يرافق كبار السن. يكون فقدان الوزن أكثر من 3 kg عبر 6 أشهر مهماً وغالباً ما يشير إلى وجود مرض مستبطن. ربما تكون سجلات الوزن في المستشفى والممارسة العامة مهمة في تأكيد حدوث فقدٍ للوزن، لأنه من الممكن للمرضى أن يقيسوا أوزانهم على فترات؛ أحياناً يتم استعادة الوزن أو أنه يستقر عند أولئك الذين ليس لديهم سبب واضح. فقدان الوزن الفيزيولوجي يمكن أن يكون ناجماً عن الأمراض النفسية أو الأمراض الجهازية، أو الأسباب المعدية المعوية، أو مرض متقدم في العديد من الأجهزة العضوية (الشكل 21.24).

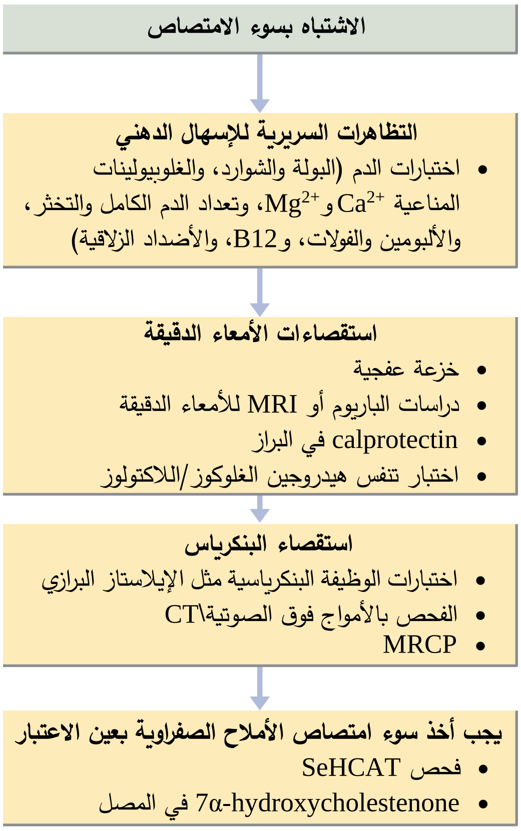
21.19 شذوذات اختبار الدم الروتينية في سوء الامتصاص

أمراض الدم

- فقر الدم صغير الخلايا (عوز الحديد)
- فقر الدم كبير الخلايا (عوز B_{12} أو الفولات)
- زيادة زمن البروثرومبين (عوز فيتامين K)

الكيمياء الحيوية

- نقص ألبومين الدم
- نقص كالسيوم الدم
- نقص فوسفات الدم
- انخفاض زنك المصل



الاشتباه بسوء الامتصاص

التظاهرات السريرية للإسهال الدهني
- اختبارات الدم (البولة والشوارد، والغلوبيولينات المناعية Ca^{2+} وMg^{2+}، وتعداد الدم الكامل والتخثر، والألبومين والفولات، وB12، والأضداد الزلاقية)

استقصاءات الأمعاء الدقيقة
- خزعة عفجية
- دراسات الباريوم أو MRI للأمعاء الدقيقة
- calprotectin في البراز
- اختبار تنفس هيدروجين الغلوكوز/اللاكتولوز

استقصاء البنكرياس
- اختبارات الوظيفة البنكرياسية مثل الإيلاستاز البرازي
- الفحص بالأمواج فوق الصوتية\CT
- MRCP

يجب أخذ سوء امتصاص الأملاح الصفراوية بعين الاعتبار
- فحص SeHCAT
- 7α-hydroxycholestenone في المصل

الشكل 21.23 استقصاء سوء الامتصاص المشتبه به.

الأسباب الفيزيولوجية

يمكن أن يحدث فقدان الوزن في ظل غياب الأمراض الخطيرة عند الأفراد الأصحاء الذين لديهم تغيرات في النشاط البدني أو الظروف الاجتماعية. ربما يكون من الصعب وضع هذا التشخيص عند المرضى المسنين، عندما تكون قصة التغذية غير موثوقة، وغالباً ما تكون المساعدة المهنية من أخصائي التغذية مهمة في ظل هذه الظروف.

المرض النفسي

سمات القهم العصبي (الفصل 28) والنهام (الفصل 28) والاضطرابات العاطفية (الفصل 28) قد تكون واضحة فقط بعد المدخل النفسي الرسمي. المرضى الكحوليين يفقدون الوزن بسبب تعاقب إهمال الذات وقلة تناول الغذاء. ربما يسبب الاكتئاب فقدان الوزن.

المرض الجهازي

يجب أخذ الأمراض الخمجية المزمنة بعين الاعتبار، والتي تشمل السل، والأخماج الصدرية أو البولية المتكررة، ومجموعة من الأخماج المتعلقة بالأوالي والطفيليات (الفصل 11). يجب البحث في قصة سفر خارجي، ونشاطات عالية الخطر، ومظاهر محددة، على سبيل المثال الحمى، والتعرق الليلي، والصمل، والسعال المنتج وعسر التبول. النشاط الجنسي غير الشرعي وسوء استخدام العقاقير يوحيان بالإصابة بمرض مرتبط بـHIV (الفصل 12). فقدان الوزن هو التظاهر المتأخر للخباثة المتأخرة، لكن في الوقت الذي يحضر فيه المريض، فإن المظاهر الأخرى للسرطان غالباً ما تبدأ بالظهور. الأمراض الالتهابية المزمنة، مثل التهاب المفاصل الروماتوئيدي، وألم العضلات الروماتزمي (الفصل 24)، غالباً ما ترتبط مع فقدان الوزن.

الداء المعدي المعوي

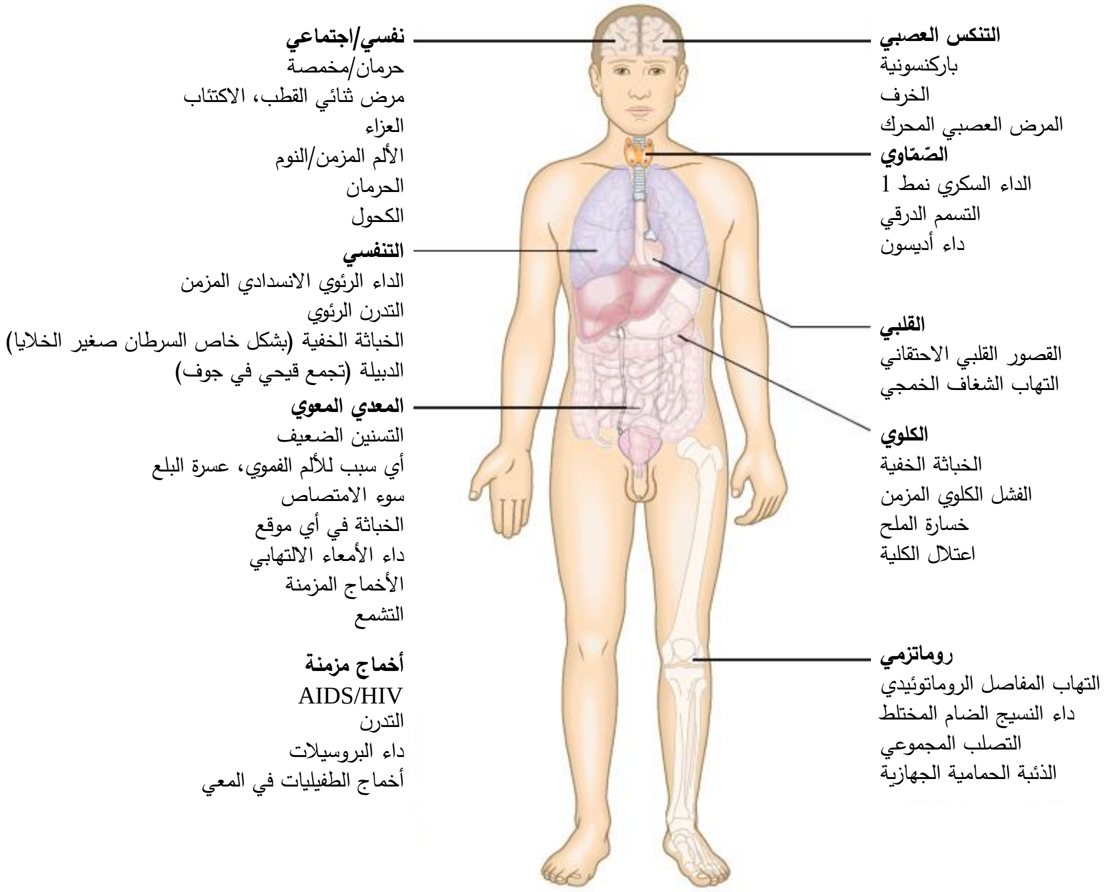
تقريباً إن أي مرض في السبيل المعدي المعوي يمكن أن يسبب فقدان وزن. عسر بلع وانسداد التدفق المعدي يسببان فقدان وزن عن طريق تقليل تناول الطعام. الخباثة في أي مكان قد تسبب فقدان وزن بسبب الانسداد الميكانيكي، أو فقد الشهية، أو التأثيرات الجهازية المتواسطة بالسيتوكين. سوء الامتصاص الناجم عن الأمراض البنكرياسية أو أسباب الأمعاء الدقيقة يمكن أن يؤدي إلى فقدان وزن شديد مترافق مع عوز مع مواد غذائية معينة. الأمراض الالتهابية، على سبيل المثال داء كرون أو التهاب القولون التقرحي، تسبب فقد شهية، وخوف من الطعام، وفقدان البروتين والدم والمواد الغذائية من المعي.

الاضطرابات الاستقلابية والأسباب المتنوعة

ربما يحدث فقدان الوزن مرتبطاً مع الاضطرابات الاستقلابية، بالإضافة إلى المرض القلبي والتنفسي في المرحلة النهائية.

الاستقصاءات

في الحالات التي يكون فيها سبب فقدان الوزن غير واضح بعد أخذ القصة الكاملة والفحص الجسدي، أو عندما تُعتبر الحالات الموجودة غير محتملة، فإنه تُستطب الاستقصاءات التالية: تحليل البول للغلوكوز والبروتين والدم؛ واختبارات الدم،


نفسي/اجتماعي
حرمان/مخمصة
مرض ثنائي القطب، الاكتئاب
العزاء
الألم المزمن/النوم
الحرمان
الكحول
التنفسي
الداء الرئوي الانسدادي المزمن
التدرن الرئوي
الخباثة الخفية (بشكل خاص السرطان صغير الخلايا)
الدبيلة (تجمع قيحي في جوف)
المعدي المعوي
التسنين الضعيف
أي سبب للألم الفموي، عسرة البلع
سوء الامتصاص
الخباثة في أي موقع
داء الأمعاء الالتهابي
الأخماج المزمنة
التشمع
أخماج مزمنة
AIDS/HIV
التدرن
داء البروسيلات
أخماج الطفيليات في المعي
التنكس العصبي
باركنسونية
الخرف
المرض العصبي المحرك
الصّمّاوي
الداء السكري نمط 1
التسمم الدرقي
داء أديسون
القلبي
القصور القلبي الاحتقاني
التهاب الشغاف الخمجي
الكلوي
الخباثة الخفية
الفشل الكلوي المزمن
خسارة الملح
اعتلال الكلية
روماتزمي
التهاب المفاصل الروماتوئيدي
داء النسيج الضام المختلط
التصلب المجموعي
الذئبة الحمامية الجهازية

الشكل 21.24 بعض الأسباب الهامة لفقدان الوزن.

التي تشمل اختبارات وظائف الكبد، وغلوكوز الدم العشوائي واختبارات الوظيفة الدرقية؛ وCRP وESR (ربما ترتفعان في الأمراض الخمجية غير المشتبهة، مثل التدرن، واضطرابات النسيج الضام والخباثة)؛ وcalprotectin البرازي. أحياناً الاختبارات الغازية، على سبيل المثال رشف نقي العظم أو خزعة الكبد، ربما تكون ضروريةً لتحديد الحالات مثل السل الدخني الخبيئي. بصورة نادرة، قد يكون هناك حاجة لتصوير الحوض والبطن بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT، لكن قبل البدء بالاستقصاءات الغازية أو المكلفة جداً فإنه من المُجدي دائماً إعادة النظر في قصة المريض وإعادة الوزن على فترات.

الإمساك Constipation

يُعرَف الإمساك على أنه المرور النادر للبراز الصلب. المرضى ربما أيضاً يشكون من إجهاد، وإحساس بتفريغ غير كامل وانزعاج إما بطني أو حول الشرج. ربما يحدث الإمساك في العديد من الاضطرابات المعدية المعوية والطبية الأخرى (الإطار 21.20).

التقييم والتدبير السريري

البداية والمدة والمميزات مهمة، على سبيل المثال، إن البداية ما حول الولادة توحي بالإصابة بداء Hirschsprung، بينما التغير الحديث في نشاط الأمعاء في منتصف العمر يجب أن يثير الشك بوجود اضطراب عضوي، على سبيل المثال سرطان القولون. إن وجود نزف مستقيمي، وألم، وفقدان الوزن يكون مهماً، كذلك يكون الأمر بالنسبة للإجهاد المفرط، والأعراض التي توحي بمتلازمة الأمعاء الهيوجة، وقصة إمساك الطفولة، والضائقة العاطفية.

إن الفحص الدقيق يساهم في التشخيص بشكل أكبر من الاستقصاء المكثف. يجب أن يتم البحث عن الاضطرابات

21.20 أسباب الإمساك

الأسباب المعدية المعوية

لها علاقة بالنظام الغذائي

- انخفاض في تناول الألياف و/أو السوائل

الحركي

- الإمساك بطيء العبور
- متلازمة الأمعاء الهيوجة
- العقاقير (انظر في الأسفل)
- الانسداد الكاذب المعوي المزمن

بنيوي

- سرطان القولون
- الداء الرتجي
- داء Hirschsprung

التغوط

- مرض شرجي مستقيمي (كرون، والشقوق، والبواسير)
- عرقلة التغوط

الأسباب غير المعدية المعوية

الأدوية

- الأفيونيات
- مضادات الفعل الكوليني
- مناهضات الكالسيوم
- مكملات الحديد
- مضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم

العصبية

- التصلب المتعدد
- آفات الحبل الشوكي
- الحوداث الوعائية الدماغية
- باركنسونية

استقلابي/ صماوي

- الداء السكري
- فرط كالسيوم الدم
- قصور الدرق
- الحمل

أخرى

- أي مرض خطير يترافق مع لا حركية، خصوصاً عند كبار السن
- اكتئاب

الطبية العامة، بالإضافة إلى علامات الانسداد المعوي. يجب البحث عن الاضطرابات العصبية، خصوصاً آفات الحبل الشوكي. إن معاينة العجان وفحص المستقيم ضروريان وربما يكشفان تشوهات قاع الحوض (نزول غير طبيعي، وضعف الإحساس) وتشوهات القناة الشرجية أو المستقيم (الكتل، والانحشار البرازي، والتدلي).

ليس من الممكن ولا المناسب الاستقصاء عند كل شخص مصاب بالإمساك. العديد يستجيبون لزيادة تناول السوائل، ومكملات الألياف الغذائية، والتمارين الرياضية، والاستخدام الحكيم للملينات. يجب إجراء الاستقصاء عند المرضى في منتصف العمر أو كبار السن الذين لديهم قصة قصيرة أو أعراض مقلقة (نزيف مستقيمي، أو ألم، أو فقدان وزن) بشكل فوري، إما عبر الحقنة الشرجية بالباريوم أو تنظير القولون. بالنسبة للذين يعانون من إمساك بسيط، فعادةً ما يتم البدء بالاستقصاء وفق الطرق الموصوفة أدناه.

الزيارة الأولى

يجب إجراء الفحص المستقيمي بالإصبع، والتنظير السيني (لكشف الداء الشرجي المستقيمي)، واختبارات الكيمياء الحيوية الروتينية، التي تشمل اختبارات الكالسيوم في المصل واختبارات الوظيفة الدرقية، وتعداد الدم الكامل. في حال كانت هذه طبيعية، فإن هناك ما يبرر القيام بتجربة الألياف الغذائية و/أو الملينات لمدة شهر واحد.

الزيارة التالية

في حال استمرت الأعراض، فإنه يُستطب بعد ذلك فحص القولون عبر الحقنة الشرجية بالباريوم أو تصوير القولون عبر CT بحثاً عن المرض البنيوي.

الاستقصاءات الإضافية

في حال عدم وجود أي سبب وظهرت أعراض العجز، فإنه بعد ذلك يكون من الضروري الإحالة لمتخصص للاستقصاء عن خلل حركة محتمل. قد تكون المشكلة أحد الرغبات النادرة للتبرز ("العبور البطيء") أو قد ينتج أيضاً عن عدم التناسق العصبي العضلي والإجهاد المفرط ("التبرز الانسدادي الوظيفي"). ويمكن استخدام الدراسات الواسمة المعوية، وقياس الضغط الشرجي المستقيمي، والدراسات الكهربية الفيزيولوجية وتصوير المستقيم بالرنين المغناطيسي لتحديد المشكلة.

الألم البطني Abdominal pain

هناك أربعة أنماط من الألم البطني:

- الحشوي. أعضاء الأمعاء غير حساسة للمنبهات مثل الحرق والقطع لكن تكون حساسة للتمدد، والتقلص،

والالتواء، والشدة. عادةً ما يكون الألم من البنى غير المزدوجة، لكن ليس دائماً، يتم الشعور به في خط الوسط.

- الجداري. البريتوان الجداري يتم تعصيبه عبر الأعصاب الجسمية وإصابته بالالتهاب أو الأمراض الخمجية أو التنشؤات تسبب ألماً موضعياً وحاداً ووحشياً.
- ألم رجيع. ألم المرارة، على سبيل المثال، قد ينتشر إلى ذروة الكتف أو الظهر.
- نفسي المنشأ. العوامل النفسية والاجتماعية والثقافية والعاطفية تؤثر على تجربة الألم لدى كل شخص. عند بعض المرضى، لا يوجد هناك أي سبب عضوي على الرغم من الاستقصاء، وربما تكون الأسباب نفسية المنشأ (الاكتئاب أو الاضطراب الجسدي) مسؤولة (الفصل 28).

البطن الحاد

هذا يُمثل تقريباً 50% من كل حالات القبول العاجلة إلى الوحدات الجراحية العامة. البطن الحاد هو نتيجة واحد أو أكثر من الحدثيات المرضية (الإطار 21.21):

- الالتهاب. يتطور الألم بشكل تدريجي، عادةً على مدى عدة ساعات. في البداية يكون منتشر للغاية إلى أن يشمل الصفاق الجداري، عندما يصبح مركزياً. الحركة تفاقم الألم، ويحدث الصمل البطني ومنعكس الدفاع العضلي.
- الانثقاب. عندما ينثقب الحشا، يبدأ الألم بشكل مفاجئ، يكون شديداً أو يؤدي إلى التهاب الصفاق المعمم.
- الانسداد. الألم يكون مغصي، مع التشنجات التي تجعل المريض يتلوى هنا وهناك وينحني. الألم المغصي الذي لا يختفي بين التشنجات يوحي بالتهاب معقد.

التقييم السريري الأولي

في حال وجود علامات التهاب البريتوان (منعكس الدفاع العضلي وإيلام ارتدادي مع صمل)، يجب إنعاش المريض بالأوكسجين، والسوائل داخل الوريد والمضادات الحيوية. في حالات أخرى، قد يكون هناك حاجة لمزيد من الاستقصاءات (الشكل 21.25).

21.21 أسباب الألم البطني

الالتهابية

- التهاب الزائدة الدودية
- التهاب الرتج
- التهاب المرارة
- الداء الحوضي الالتهابي
- التهاب البنكرياس
- التهاب الحويضة والكلية
- الخراج داخل البطن

الانثقاب/ التمزق

- قرحة هضمية
- داء رتجي
- كيسة مبيضية
- أم الدم الأبهرية

الانسداد

- الانسداد المعوي
- مغص مراري
- مغص حالبي

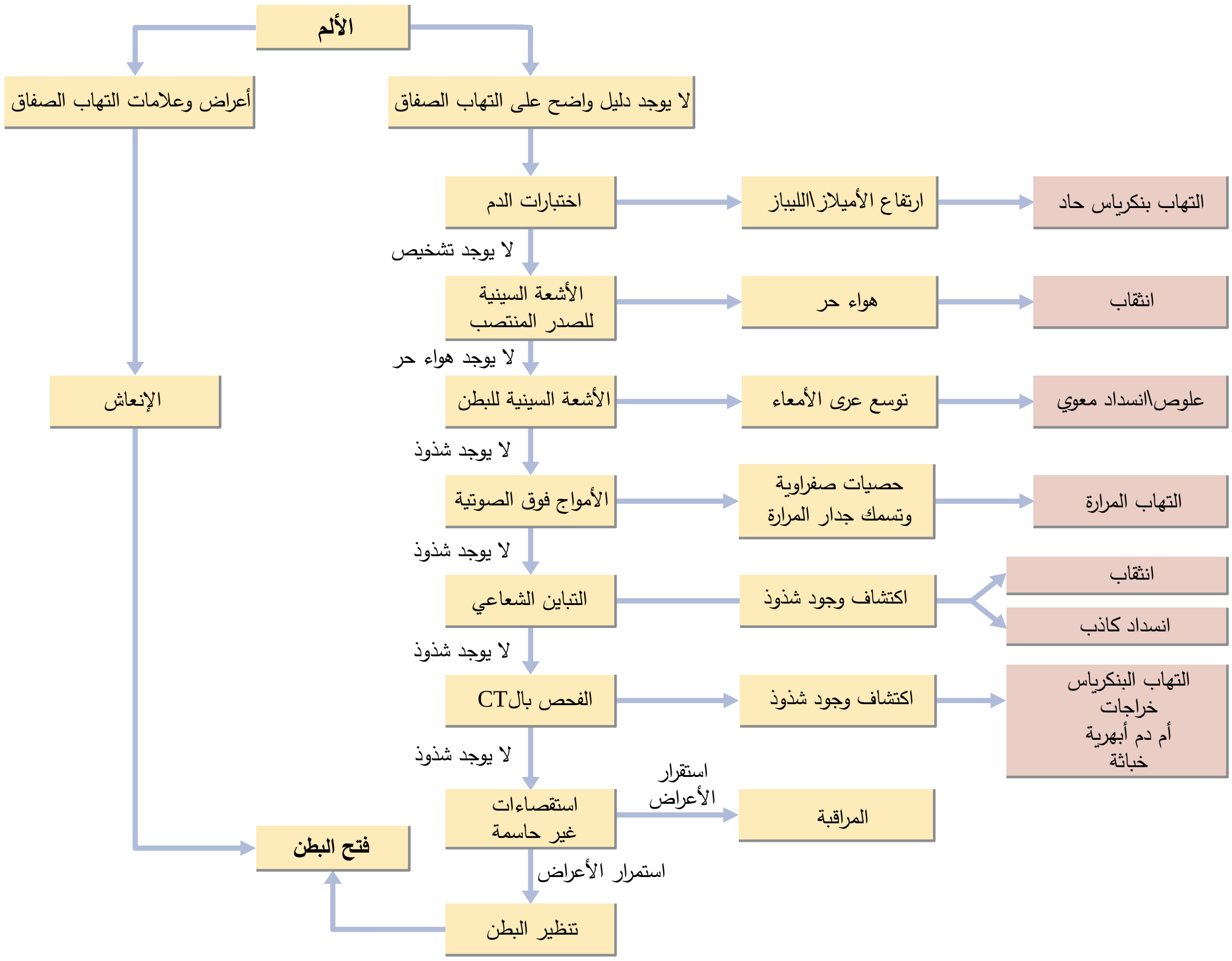
أخرى (نادرة)

- انظر الإطار 21.23

الاستقصاءات

ينبغي أخذ تعداد دم كامل، والبولة والكهارل، والغلوكوز والأميلاز من المرضى للبحث عن دليل على الجفاف، وكثرة الكريات البيض، والتهاب البنكرياس. يكون تحليل البول مفيداً عند الاشتباه بالقولنج الكلوي والتهاب الحويضة والكلية. ربما تظهر الأشعة السينية للصدر عند الوقوف هواءً تحت الحجاب الحاجز، مما يوحي بوجود انثقاب، والفيلم البطني البسيط ربما يُظهر دليلاً على انسداد الأمعاء (انظر الشكل 21.11). ربما تساعد الأمواج فوق الصوتية البطنية في حال الاشتباه بحصى مرارية أو حصى كلوية. التصوير بالأمواج فوق الصوتية أيضاً مفيد في اكتشاف السائل الحر وأي خراجات محتملة داخل البطن. تكون دراسات التباين، إما عبر الفم أو الشرج، مفيدة لأجل تقييم إضافي للانسداد المعوي، وضرورية في تمييز الانسداد الكاذب عن انسداد الأمعاء الغليظة الميكانيكي. الاستقصاءات الأخرى التي تستخدم بشكل شائع تشمل CT (للبحث عن دليل على التهاب البنكرياس، والتجمعات أو الكتل خلف البريتوان، والتي تشمل أم الدم الأبهرية أو الحصيات الكلوية) وتصوير الأوعية (الإقفار المساريقي).

يجب أخذ فتح البطن التشخيصي بعين الاعتبار عندما يكون من غير الممكن اكتشاف التشخيص بواسطة الاستقصاءات


الألم
لا يوجد دليل واضح على التهاب الصفاق
أعراض وعلامات التهاب الصفاق
اختبارات الدم
ارتفاع الأميلاز\الليباز
التهاب بنكرياس حاد
لا يوجد تشخيص
الأشعة السينية للصدر المنتصب
هواء حر
انثقاب
لا يوجد هواء حر
الأشعة السينية للبطن
توسع عرى الأمعاء
علوص\انسداد معوي
الإنعاش
لا يوجد شذوذ
الأمواج فوق الصوتية
حصيات صفراوية وتسمك جدار المرارة
التهاب المرارة
لا يوجد شذوذ
التباين الشعاعي
اكتشاف وجود شذوذ
انثقاب
انسداد كاذب
لا يوجد شذوذ
الفحص بالCT
اكتشاف وجود شذوذ
التهاب البنكرياس خراجات أم دم أبهرية خباثة
لا يوجد شذوذ
استقصاءات غير حاسمة
استقرار الأعراض
المراقبة
استمرار الأعراض
فتح البطن
تنظير البطن

الشكل 21.25 خوارزمية تدبير الألم البطني الحاد

الأخرى. يجب إعادة تقييم كل المرضى بشكل منتظم ودقيق (كل 2–4 ساعات) بحيث إن أي تغيُّر في الحالة ربما يغير كل من التشخيص المُشتبه به والقرار السريري، يمكن ملاحظته والقيام به في وقت مبكر.

التدبير

الأسلوب العام هو إغلاق الانثقاب، وعلاج الحالات الالتهابية مع المضادات الحيوية أو الاستئصال، وإزالة الانسداد. سرعة التدخل والحاجة الجراحة تعتمدان على العضو المصاب وعدد من العوامل الأخرى، والتي يكون منها وجود أو غياب التهاب البريتوان هو الأكثر أهميةً. فيما يلي ملخص العلاج لبعض من أكثر الحالات الجراحية شيوعاً.

التهاب الزائدة الدودية الحاد

تُعالج عن طريق الجراحة المبكرة، بسبب أنه يوجد خطر الانثقاب والهجمات المتكررة بالعلاج غير الجراحي. يمكن إزالة الزائدة من خلال شق غضن الجلد الاعتيادي في الحفرة الحرقفية اليمنى أو عن طريق تقنيات تنظير البطن.

التهاب المرارة الحاد

يُعالج بشكل ناجح بشكل غير جراحي لكن هناك خطر عالي لحدوث الهجمات متكررة وانخفاض معدل الإمراضية من الجراحة جعل استئصال المرارة عبر تنظير البطن هو العلاج المُفضل.

التهاب الرتج الحاد

العلاج المُحافظ هو المعياري لكن في حال حدث انثقاب، فإنه يُستحسن القيام بالاستئصال. بالاعتماد على التلوث الصفاقي وحالة المريض، المفاغرة الأولية أفضل من أجل إجراء هارتمان (تُخاط الجدعة المستقيمية ونهاية فغر القولون).

21.22 الألم البطني الحاد عند كبار السن

- **تظاهر المرض:** ربما تقل خطورة وتموضع المرض مع التقدم في السن. ربما يتظاهر المرض بشكل غير نموذجي على سبيل المثال يترافق مع الهذيان، والوهط الدوراني، واللاحركية.
- **السرطان:** السبب الأكثر شيوعاً للألم الحاد عند أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 70 عام من الذين تقل أعمارهم عن 50 عام. لذلك كبار السن المصابين بأعراض مبهمة يجب تقييمهم بشكل دقيق.
- **الأعراض غير النوعية:** الحالات الالتهابية داخل البطنية، مثل الرتوج، ربما تتظاهر بأعراض غير نوعية مثل الانخماص أو القهم العصبي والقليل نسبياً من الإيلام البطني. الأسباب غير واضحة لكن ربما تنتج عن تغير الإدراك الحسي.
- **نتيجة الجراحة البطنية:** يحددها مدى ضعف المريض وفيما إذا كانت الجراحة اختيارية أو إسعافية، بدلاً من العمر الزمني.

انسداد الأمعاء الدقيقة

في حال كان السبب واضح والجراحة كانت حتمية (كما هو الحال مع الفتق المختنق)، فإن الجراحة في وقت مبكر تكون مناسبة، في حال السبب المُشتبه به هو الالتصاقات من جراحة سابقة، فقط هؤلاء المرضى الذين لا تزول لديهم في غضون أول 24 ساعة أو الذين تتطور لديهم علامات الاختناق (يصبح الألم المغصي مستمراً والتهاب الصفاق وتسرع القلب والحمى وكثرة الكريات البيض) يجب القيام لديهم الجراحة.

انسداد الأمعاء الغليظة

يجب علاج الانسداد الكاذب بدون جراحة. بعض المرضى يستفيدون من تخفيف الضغط عن طريق تنظير القولون لكن بشكل ميكانيكي فإن الانسداد يستحق الاستئصال، عادةً مع المفاغرة الأولية. يمكن التمييز بين الاثنين من خلال الحقنة الشرجية بالتباين الذوَاب في الماء.

القرحة الهضمية المثقوبة

الإغلاق الجراحي للانثقاب هو الممارسة المعيارية لكن بعض المرضى الذين ليس لديهم التهاب صفاق معمم يمكن أن يتم علاجهم بشكل غير جراحي بمجرد التأكيد عبر وجبة التباين الذوَابة في الماء بشكل عفوي لسد الانثقاب. إن الإنعاش الكافي والعدواني مع السوائل داخل الوريد، والمضادات الحيوية وتسكين الألم الإزامي قبل الجراحة.

من أجل الحصول على مناقشة أكثر تفصيلاً حول الألم البطني الحاد، يُشار إلى القارئ للمجلد الشقيق لهذا النص، وهو **مبادئ وممارسة الجراحة.**

الألم البطني المتكرر أو المزمن

من الضروري أخذ قصة مفصلة، وإعطاء اهتمام خاص لمظاهر الألم وأي أعراض مرتبطة به (**الإطارات 21.23** و **21.24**).

يجب ملاحظة السلوك العام للمريض، أو المزاج أو الحالة العاطفية، أو علامات فقدان الوزن، أو الحمى، أو اليرقان، أو فقر الدم. في حال كان الفحص المستقيمي والبطني الشكل طبيعي، يجب إجراء بحث دقيق عن دليل على مرض يؤثر على التضيقات الأخرى، بشكل خاص العمود الفقري والحبل الشوكي، والرئتين والجهاز القلبي الوعائي.

الاستقصاءات التي سوف تعتمد على التظاهرات السريرية الظاهرة أثناء القصة والفحص:

- التنظير الداخلي والأمواج فوق الصوتية تُستطب للألم الشرسوفي، وعسر الهضم والأعراض التي توحي بمرض في المرارة.
- يُستطب تنظير القولون للمرضى الذين لديهم تبدل في عادات الأمعاء، والنزف المستقيمي أو تظاهرات الانسداد التي توحي بمرض قولوني.
- تصوير الأوعية ب CT أو MR يجب أخذه بعين الاعتبار عندما يُحرض الطعام الألم لدى مريض لديه تصلب عصيدي واسع الانتشار، لأن هذا ربما يُشير إلى إقفار مساريقي.
- الأعراض المستمرة تتطلب استبعاد وجود مرض في القولون أو الأمعاء الدقيقة. مع ذلك، المرضى الشباب الذين يعانون من ألم يخف عن طريق التبرز والتطبل وتبدل عادات الأمعاء من المحتمل أن يكون لديهم متلازمة الأمعاء الهيوجة. في ظل غياب

21.23 الأسباب خارج المعوية للألم البطني الناكس أو المزمن

خلف الصفاق

- أم دم الأبهرية
- الخباثة
- تضخم العقد اللمفية
- الخراجات

نفسي المنشأ

- اكتئاب
- قلق
- المراق
- الجسدنة

تحركي

- كسر/انضغاط فقاري
- إجهاد العضلات البطنية

استقلابي/صماوي

- الداء السكري
- البرفيرية الحادة المتقطعة
- فرط كالسيوم الدم

العقاقير/السموم

- القشرانيات السكرية
- Azathioprine
- الرصاص
- الكحول

دموية

- داء الخلايا المنجلية
- الاضطرابات الانحلالية

العصبية

- آفات الحبل الشوكي
- التابس الظهري
- اعتلال الجذور

21.24 كيف يتم تقييم الألم البطني

- المدة
- الموقع والإشعاع
- الشدة
- العوامل التي تخفف أو تفاقم الألم (الطعام، والعقاقير، والكحول، ووضعية الجسد، والحركة، والتبرز)
- الطبيعة (مغصي، ثابت، حاد أو كليل، يوقظ المريض أثناء الليل)
- النمط (مستمر أو متقطع)
- المظاهر المرتبطة (التقيؤ، وعسر الهضم، وتبدل عادات الأمعاء).

النزف المستقيمي، وفقدان الوزن والموجودات الجسدية غير الطبيعية.

- قد يكون هناك حاجة للأمواج فوق الصوتية وCT والإيلاستاز البرازي عند المرضى الذين يعانون من آلام بطنية علوية تتشعع إلى الظهر. قصة سوء تناول الكحول وفقدان الوزن والإسهال توحي بالتهاب البنكرياس مزمن أو سرطان البنكرياس.
- الهجمات المتكررة للألم في القَطَن تتشعع إلى الخاصرة مع أعراض بولية تسرعِ الاستقصاء عن الحصيات الكلوية أو الحالبية عبر الأشعة السينية للبطن. التصوير المقطعي المحوسب والأمواج فوق الصوتية للكلى والحالب والمثانة (CT KUB).
- قصة سابقة لاضطراب نفسي، أو استقصاءات سلبية متكررة أو أعراض مبهمة لا تناسب أي مرض أو نمط العضو الذي يوحي بأصل نفسي للألم. بالمراجعة الدقيقة لملاحظات الحالة والاستقصاءات السابقة، جنباً إلى جنب مع نقاش صريح وصادق مع المريض، يمكن لهذا أن يقلل من الحاجة إلى مجموعات إضافية من الاختبارات الباضعة وغير الضرورية. يجب دائماً أخذ العناية بعين الاعتبار، لئلا يضيع منا التشريح المرضي النادر، على سبيل المثال البرفيرية الحادة المتقطعة، أو التظاهرات غير النموذجية للأمراض الشائعة.

الألم البطني الثابت

المرضى ذوي الألم المزمن والذي يكون ثابتاً أو تقريباً دائماً موجود لديهم عادةً مظاهر توحي بالتشخيص المستبطن. لن يتم العثور على سبب عند الأقلية، على الرغم من الاستقصاء الشامل، مما يؤدي إلى تشخيص "الآلام البطنية الوظيفية المزمنة". عند أولئك المرضى، يظهر أن سير عملية الجهاز العصبي المركزي CNS غير طبيعي للمدخل الحسي للوارد الحشوي الطبيعي والعوامل النفسية الاجتماعية غالباً ما تكون جراحية (الصفحة 1186)، إن أكثر المهام أهميةً هي السيطرة على الأعراض، إن لم تكن الجراحة، والتقليل من آثار الألم على الحياة الشخصية، والاجتماعية والمهنية. المرضى يحصلون على أفضل تدبير في عيادات الألم المتخصصة حيث، بالإضافة إلى الدعم النفسي، فإنه يمكن استخدام العقاقير بشكل مناسب، والتي تشمل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة، وgabapentin أو pregabalin وketamine، والمواد الأفيونية المفعول التي ربما تكون ضرورية.

أمراض الفم والغدد اللعابية

التقرح القلاعي Aphthous ulceration

القرحات القلاعية تكون سطحية ومؤلمة، يمكن أن تحدث في أي جزء من الفم. القرحات المتكررة تصيب حوالي30% من السكان وتكون شائعة بشكل خاص عند النساء وقبل الحيض. السبب غير معروف، لكن في الحالات الشديدة يجب أخذ الأسباب الأخرى للتقرح الفموي بعين الاعتبار (الإطار 21.25). تكون الخزعة أحياناً ضرورية للتشخيص.

التدبير يكون من خلال القشرانيات السكرية الموضعية (على سبيل المثال 0.1% من triamcinolone بشكل أساسي عن طريق الفم) أو هلامة الساليسيلات الكولين (8.7%). يمكن تخفيف الأعراض باستخدام غسولات الفم التخديرية الموضعية. بشكل نادر، مرضى القرحات القلاعية المتكررة والشديدة جداً ربما يحتاجون القشرانيات السكرية عن طريق الفم.

سرطان الفم oral cancer

السرطان الحرشفي للجوف الفموي شائع في أرجاء العالم ويزداد معدل الحدوث بنسبة 25% في العقد الماضي في الولايات المتحدة. معدل الوفيات حوالي 50%، إنه عالي كنتيجة للتشخيص المتأخر. النظام الغذائي السيء، والإفراط في تناول الكحول والتدخين أو مضغ التبغ هي عوامل الخطر التقليدية لكنها عالية الخطر، إن الميل لتكون الورم عند الإصابة بفيروس الورم الحليمي البشري (HPV_16، و HPV_18) يمكن تحديده على أنه المسؤول عن جزء كبير من الزيادة الأخيرة في الحدوث، خصوصاً في الحالات التي تؤثر على قاعدة اللسان، والحنك الرخو واللوزتان. في بعض مناطق آسيا، المرض يكون شائع بين الناس الذين يمضغون مكسرات الفوفل المختلفة في أوراق التنبول ("مكسرات التنبول "betel nuts).

سرطان الفم قد يتظاهر بعدة طرق (الإطار 21.26) ويجب أن يكون هناك نسبة عالية من الشك. يجب علاج كل المصادر المحتملة للرض الموضعي أو العدوى عند المرضى المشتبه بإصابتهم بالآفات ويجب مراجعتها بعد أسبوعين، مع أخذ خزعة في حال استمرت الآفة. يجب استئصال السرطانات الصغيرة لكن الجراحة الواسعة، مع تسلخ العنق لإزالة العقد اللمفية المصابة، قد تكون ضرورية. يجب علاج بعض

21.25 أسباب تقرح الفم

قلاعي	
• مجهول السبب	• سابق للحيض
الخمج	
• الفطور (المبيضات البيض) • الفيروسي (الهربس البسيط، HIV)	• جرثومي، تشمل الإفرنجي والسلال
الأمراض المعدية المعوية	
• داء كرون	• الداء الزلاقي
الحالات الجلدية	
• الحزاز المسطح • الاضطرابات المناعية الفقاعية	• التهاب الجلد الهربسي الشكل • الحمامى متعددة الأشكال
العقاقير	
• NSAIDs، Nicorandil، methotrexate، penicillamine، losartan، مثبطات ACE	• العقاقير السامة للخلايا • متلازمة ستيفن–جونسون
الأمراض الجهازية	
• الذئبة الحمامية	• داء باجيت
الأورام	
• السرطان • ابيضاض الدم	• ساركوما كابوزي

21.26 أعراض وعلامات سرطان الفم

- القرحة المنفردة بدون راسب، مثل الرض الموضعي.
- اللطخة البيضاء المنفردة ("طلوان") التي تم الفشل في القضاء عليها.
- اللطخة الحمراء المنفردة.
- الكتلة المثبتة.
- اخدرار الشفاه بغياب وجود رض أو عدوى.
- الضزز (الألم/ صعوبة في فتح الفم).
- تضخم العقد اللمفية الرقبية.

المرضى بالمعالجة الإشعاعية الجذرية لوحده، وأحياناً تُعطى المعالجة الإشعاعية. بعد الجراحة لعلاج المرض المتبقي الجهري. قد تكون بعض الأورام قابلة للعلاج بالديناميكية الضوئية (PDT)، مما يجنب الحاجة للجراحة.

داء المبيضات

خميرة البيضة البيضاء هي فطريات مُطاعمة بشكل طبيعي في الفم لكن قد تتكاثر لتسبب السلاق. هذا يحدث عند الأطفال، والمرضى المضعفين، والناس الذين يتلقون علاج بالمضادات الحيوية أو القشرانيات السكرية، والأفراد المصابين بالسكري ومرضى كبت المناعة، بشكل خاص أولئك الذين يتلقون علاج سام للخلايا وأولئك المصابين بعدوى HIV. يُشاهد لطخات بيضاء على اللسان والمخاطية الشدقية. البلع المؤلم أو عسرة البلع توحي بالإصابة بداء المبيضات البلعومي والمريئي. التشخيص السريري كافي للتحريض على العلاج. على الرغم من أنه يمكن الحصول على الفرشاة أو الخزعات للفحص الفطري. السلاق الفموي يُعالج باستخدام مستعلقات أو أقراص المص amphotericin أو nystastin. قد تتطلب الحالات المُقاومة أو مرضى كبت المناعة إعطاء fluconazole عن طريق الفم.

التهاب النكفية parotitis

تنجم التهاب النكفية عن العدوى البكتيرية أو الفيروسية. النكاف يسبب التهاب نكفية حاد محدود ذاتياً.

21.27 أسباب تورُّم الغدد اللعابية

- الخمج:
  - النكاف
  - جرثومي (بعد العمل الجراحي)
- الحصيات
- متلازمة شوغرن
- الساركوئيد
- الأورام:
  - الحميد: الورم الغدي متعدد الأشكال (95% من الحالات)
  - المتوسط: الورم المخاطي البشروي
  - الخبيث: السرطان

التهاب النكفية الجرثومي عادةً يحدث على أنه اختلاط للجراحة الكبرى. إنه نتيجة التجفاف وسوء نظافة الفم، ويمكن تجنبه بالرعاية الجيدة بعد الجراحة. يتظاهر لدى المريض بتورم نكفي مؤلم وقد يضبح معقداً بسبب تشكل الخراج. قد تكون هناك حاجة للمضادات الحيوية واسعة الطيف، عندما يكون النزح الجراحي ضرورياً بالنسبة للخراجات. الأسباب الأخرى لضخامة الغدة اللعابية مدرجة في **الإطار 21.27**.

21.28 صحة الفم عند كبار السن

- **جفاف الفم:** يؤثر على حوالي 40% من كبار السن الأصحاء.
- **الإحساس الشمي والذوقي:** يضعف وتتناقص قوة المضغ.
- **الإلعاب:** ينخفض تدفق اللعاب الأساسي لكن لا يتغير تنبيه الإلعاب.
- **تسوس الجذور والأمراض المتعلقة بدواعم السن:** شائعة جزئياً بسبب تدهور صحة الفم مع زيادة الضعف.
- **تجرثم الدم والإنتان:** ربما يختلط بعدوى لا هوائية سلبية الغرام في جيوب دواعم السن الضعيفة جداً.

أمراض المريء

داء القلس المعدي المريئي Gastro-oesophageal reflux disease

إن القلس المعدي المريئي الذي يؤدي إلى حرقة الفؤاد أو يؤثر على حوالي30% من عامة السكان.

الفيزيولوجيا المرضية

إن النوبات العرضية للقلس المعدي المريئي تكون شائعة عند الأفراد الأصحاء. القلس يكون طبيعي بعد الموجات التمعجية المريئية حيث يُنظف بفعالية المريء واللعاب القلوي يعادل الحمض المتبقي ولا تحدث الأعراض. داء القلس المعدي المريئي يتطور عندما المخاطية المريئية تتعرض للمحتويات المعدية العفجية لفترات طويلة من الزمن، مما يؤدي إلى ظهور الأعراض و، في نسبة من الحالات، يحدث التهاب المريء.

عدة عوامل معروف أنها تُصاب عند تطور داء القلس المعوي المريئي وتظهر في (الشكل 21.26).

شذوذات المصرة المريئية السفلية abnormalities of the lower oesophageal sphincter

تتقلص المصرة المريئية السفلية بشكل متوتر تحت ظروف طبيعية، يحدث الارتخاء فقط عند البلع . بعض المرضى الذين يعانون من داء القلس المعدي المريئي تنخفض لديهم توتر المصرة المريئية السفلية، مما يسمح بحدوث القلس لديهم عندما يرتفع الضغط داخل البطن. عند الأخرين، توتر المصرة القاعدي الطبيعي لكن يحدث القلس لديهم استجابةً للنوبات المتكررة لارتخاء المصرة غير المناسب.

الفتق الحجابي hiatus hernia

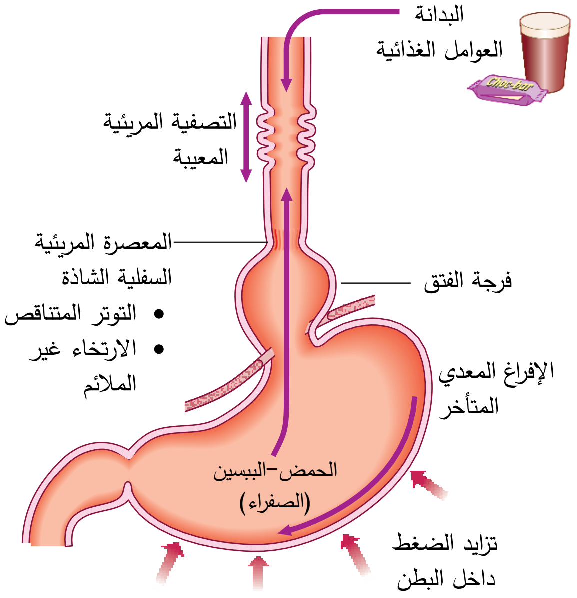
الفتق الحجابي (الإطار 21.29 والشكل 21.27) يسبب القلس بسبب فقدان مدروج الضغط بين التجاويف الصدرية والبطنية، والذي عادةً يضغط الفرجة. إضافة إلى ذلك، الزاوية المائلة بين الفؤاد والمريء تختفي. العديد من المرضى الذين لديهم فتوق حجابية كبيرة تتطور لديهم أعراض القلس لكن العلاقة بين وجود الفتق والأعراض ضعيفة. الفتق الحجابي شائع جداً عند الأفراد الذين لا يوجد لديهم أعراض، وبعض المرضى العرضيين لديهم فتق صغير جداً أو لا يوجد لديهم فتق. ومع ذلك، تقريباً جميع المرضى الذين يتطور لديهم التهاب مريء أو مريء باريت أو تضيقات هضمية يكون لديهم فتق حجابي.

تأخر تصفية المريء delayed oesophageal clearance

النشاط التمعجي المريئي المعيب يوجد بشكل شائع عند المرضى الذين يعانون من التهاب مريء. إنه شذوذ أساسي، بما أنه أساساً يستمر بعد شفاء التهاب المريء بسبب العلاج بالعقاقير الكابتة للحمض. التصفية المريئية السيئة تؤدي إلى زيادة وقت التعرض للحمض.

محتويات المعدة

الحمض المعدي هو المهيج المريئي الأكثر أهميةً ويوجد علاقة وثيقة بين زمن التعرض للحمض والأعراض. الببسين والصفراء أيضاً يساهمان في إصابة المخاطية.



الشكل 21.26 العوامل المرتبطة مع تطور داء القلس المعدي المريئي.

21.29 التظاهرات الهامة للفتق الحجابي

- انفتاق المعدة من خلال الحجاب الحاجز إلى الصدر.
- يحدث عند 30% من السكان الذين تزيد أعمارهم عن 50 عام.
- غالباً لا عرضي.
- يمكن أن يحدث حرقة فؤاد وقلس.
- ربما يختلط انفتاق المعدة بحدوث فتوق كبيرة.

الإفراغ المعدي المعيب

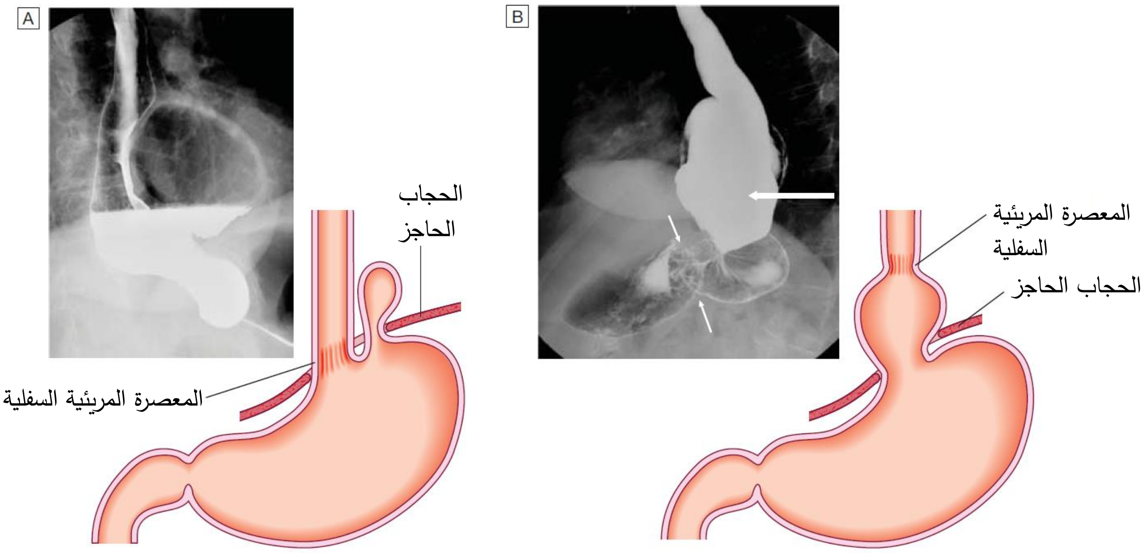
يتأخر إفراغ المعدة عند مرضى داء القلس المعدي المريئي والسبب غير معروف.

زيادة الضغط داخل البطن

ثبُت أن الحمل والبدانة هي أسباب مؤهبة. ربما يؤدي فقدان الوزن إلى تحسن الأعراض.

العوامل البيئية والغذائية

الشحوم الغذائية والشوكولا، والكحول، والشاي والقهوة تؤدي إلى ارتخاء المصرة المريئية السفلية وربما تحرض حدوث الأعراض. الأطعمة التي تحرض حدوث الأعراض تختلف بشكل واسع بين الأفراد المصابين.



الشكل 21.27 أنواع الفتق الحجابي. A المتدرج أوجانب المريئي. الصورة: تُظهر وجبة الباريوم فتق كبير جانب مريئي يترافق مع معدة داخل الصدر. B الانزلاقي. الصور: تُظهر وجبة الباريوم انفتال المعدة (الأسهم الصغيرة) يختلط بفتق حجابي انزلاقي (السهم الكبير).

عوامل المريض

الحساسية الحشوية وتيقظ المريض يلعب دور مهم في تحديد شدة العرض واستشارة السلوك لدى الأفراد المصابين.

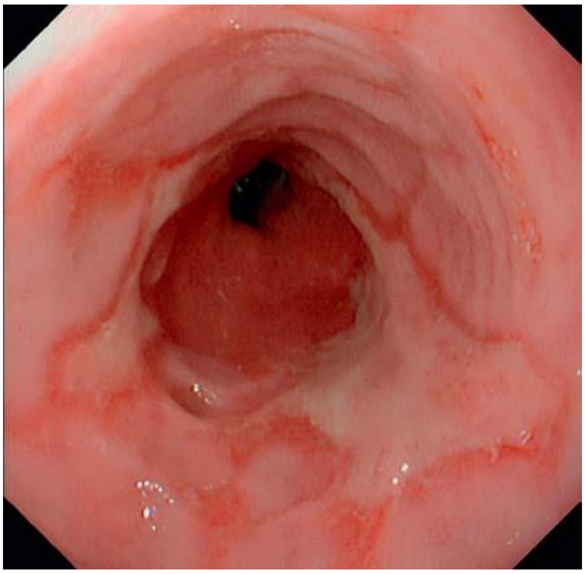
الاختلاطات

التهاب المريء

تم التعرف على مجموعة من النتائج بالتنظير الداخلي، من احمرار خفيف إلى قرحة نازفة بشدة تترافق مع تشكل تضيق، على الرغم من أنه قد تكون في المظهر طبيعية تماماً (الشكل 21.28). هناك رابط ضعيف بين الأعراض والنتائج الخاصة بعلم الأنسجة والتنظير الداخلي.

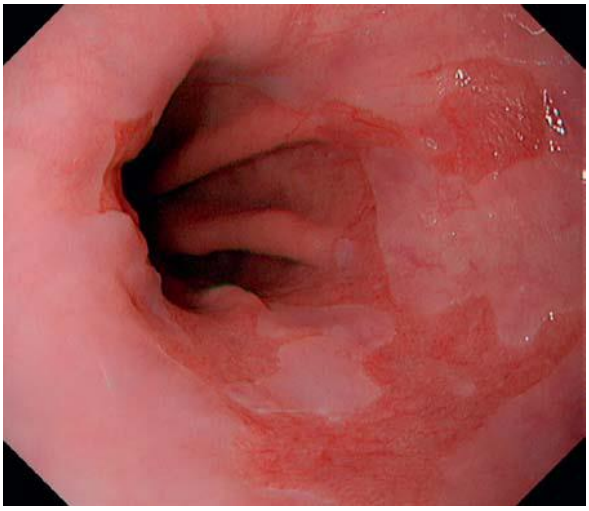
مريء باريت

مريء باريت هو الحالة ما قبل الخباثة، حيث فيه يتم استبدال البطانة الحرشفية الطبيعية للمريء السفلي بالغشاء المخاطي العمودي لبطانة المريء العمودية (بطانة المريء العمودية: CLO) التي ربما تحتوي على مناطق الحؤول المعوي (الشكل 21.29). إنه استجابة تلاؤمية للقلس المعدي المريئي المزمن ويوجد عند 10% من المرضى الخاضعين لتنظير المعدة من أجل أعراض القلس. الدراسات الوبائية المعتمدة على المجتمع



الشكل 21.28 التهاب المريء الجزري الوخيم. هناك تقرح سطحي قريب من المحيط والالتهاب ينتشر ليصل إلى المريء.

تقترح أن الانتشار الحقيقي ربما يصل إلى 1.5–5% من النساء، لأن الحالة غالباً تكون غير عرضية إلى أن يتم اكتشافها حيث يعاني المريض من سرطان المريء. الخطر النسبي لسرطان المريء يزداد حوالي 40–120 ضعف لكن الخطر المطلق يكون منخفضاً (0.1–0.5% كل سنة). وبائيات ومسببات مريء باريت غير مفهومة جيداً. يزداد



الشكل 21.29 مريء باريت. تُشاهد ألسنة من المخاطية العمودية الوردية تمتد نحو الأعلى فوق الوصل المريئي المعدي

الانتشار، ويكون أكثر شيوعاً عند الرجال (خصوصاً البيض)، والبدينين والذين تزيد أعمارهم عن 50 عام. يرتبط بشكل ضعيف مع التدخين لكن ليس تناول الكحول. يبدو أن خطر السرطان يرتبط بشدة ومدة القلس بدلاً من وجود مريء باريت في حد ذاته، وقد اقتُرح أن القلس العفجي المعدي المريئي للصفراء والأنزيمات البنكرياسية والببسين، بالإضافة إلى الحمض المعدي ربما يكون مهماً في الإمراضية. الأحداث الجزيئية للتقدم المستبطن لمريء باريت إلى خلل التنسج والسرطان غير مفهومة بشكل كامل لكن عدم تعطيل التفعيل للبروتين الكابح للورم P16 عن طريق فقدان تغاير الزيجوت أو معزاز فرط المثيلة هو الحدث الرئيسي، يُتبع بعدم التفعيل الجسمي لTP53، الذي يحفز اختلال الصيغة الصبغية وترقي الورم. الدراسات جارية لتطور العلامات الحيوية التي تسمح باكتشاف الأشخاص الأكثر عرضةً للإصابة بالسرطان.

التشخيص: هذا يتطلب خزعات منتظمة متعددة لزيادة فرصة اكتشاف الحؤول المعوي و/أو خلل التنسج إلى الحد الأقصى.

التدبير: لا يمكن لكبت الحمض القوي ولا لجراحة مضاد الجزر إيقاف التقدم أو التحريض على تراجع مريء باريت، ويُستطب العلاج فقط لأجل أعرض القلس أو الاختلاطات، مثل التضيق. العلاجات بالتنظير الداخلي، مثل الاستئصال بالترددات الراديوية أو العلاج المتقوِ بالضوء، يمكن أن تحفز التراجع لكن في الوقت الحالي فقط تستخدم المراقبة المنتظمة بالتنظير الداخلي يمكن أن تكتشف خلل التنسج في مرحلة مبكرة، وربما تتحسن البقيا لكن، معظم حالات مريء باريت لا يتم اكتشافها إلى أن يتطور السرطان، من غير المحتمل لاستراتيجيات المراقبة أن تؤثر على معدل الوفاة الإجمالي من سرطان المريء. المراقبة تكون باهظة الثمن والدراسات الفعالة من حيث التكلفة تكون متعارضة. في الوقت الحالي يُنصح به للمرضى المصابين بمريء باريت مع حؤول معوي، لكن بغياب وجود خلل التنسج، فإنه يجب أن يخضعوا للتنظير الداخلي على فترات من 3–5 سنوات في حال كان الطول أكبر من 3سم. أولئك الذين لديهم خلل تنسج منخفض الدرجة يجب أن يخضعوا للتنظير الداخلي على فترات كل 6 أشهر.

بالنسبة للمصابين بخلل تنسج عالي الدرجة أو سرطان داخل المخاطية، فإن خيارات العلاج هي إما بضع المريء أو العلاج بالتنظير الداخلي، مع الدمج بين الاستئصال بالتنظير الداخلي لأي مناطق غير طبيعية مرئية والاستئصال بالترددات الراديوية لمخاطية باريت المتبقية، كبديل للجراحة "محافظ على الأعضاء". يجب مناقشة هذه الحالات عند لقاء الفريق متعدد الاختصاصات وتدبيرها في مراكز متخصصة.

فقر الدم

يمكن لأن يحدث فقر الدم بعوز الحديد كنتيجة لفقدان الدم الخفي الناجم عن التهاب مريء طيل الأمد. معظم المرضى يعانون من فتق حجابي كبير ونازف يمكن أن ينشأ عن تآكلات دقيقة في عنق الكيس ("آفات كاميرون"). وبرغم ذلك، الفتق الحجابي شائع جداً والأسباب الأخرى لخسارة الدم، خصوصاً السرطان القولوني المستقيمي، يجب التفكير بها عند مرضى فقر الدم، حتى عندما يتم اكتشاف التهاب المريء بواسطة التنظير الداخلي.

تضيق المريء الحميد

التضيقات الليفية يمكن أن تتطور كنتيجة لالتهاب المريء طويل الأمد، خاصةً عند كبار السن والمصابين بضعف النشاط التمعجي المريئي. التظاهر النموذجي هو عسر البلع الذي يكون أسوأ مع المواد الصلبة منه مع السوائل. الانسداد بالبلعة بعد هضم اللحمة يسبب عسرة بلع مطلقة. قصة حرقة

الفؤاد شائعة وغير قابلة للتغيير، العديد من المرضى الكبار في السن الذين يعانون من تضيقات ليس لديهم حرقة فؤاد سابقة. يتم التشخيص عبر التنظير الداخلي، عندما يتم أخذ خزعات من التضيق لاستبعاد الخباثة. إن التوسيع بالبالون عبر التنظير الداخلي أو التوسيع مفيد. بعد ذلك، يجب البدء بالعلاج طويل الأمد مع عقاقير مثبطات مضخة البروتون PPI بجرعة كاملة لتقليل خطر التهاب المريء المتكرر وتشكُّل التضيق. يُنصح المريض بمضغ الطعام بشكل كامل وهذا مهم لضمان أن يكون التسنين مناسب.

انفتال المعدة

من حين لآخر، يلتوي الفتق الحجابي الكبير داخل الصدر على ذاته، مما يؤدي إلى حدوث انفتال المعدة. هذا يؤدي إلى اكتمال انسداد المعدة أو المريء ويتظاهر لدى المريض بألم صدر شديد وتقيؤ وعسر بلع. يتم القيام بالتشخيص عبر الأشعة السينية للصدر (فقاعة هواء في الصدر) وبلع الباريوم (انظر الشكل 21.27). العديد من الحالات تزول عفوياً لكن النكس يكون شائع، ويُنصح عادةً بالجراحة بعد علاج النوبة الحادة عن طريق تخفيف الضغط الأنفي المعدي

الاستقصاءات

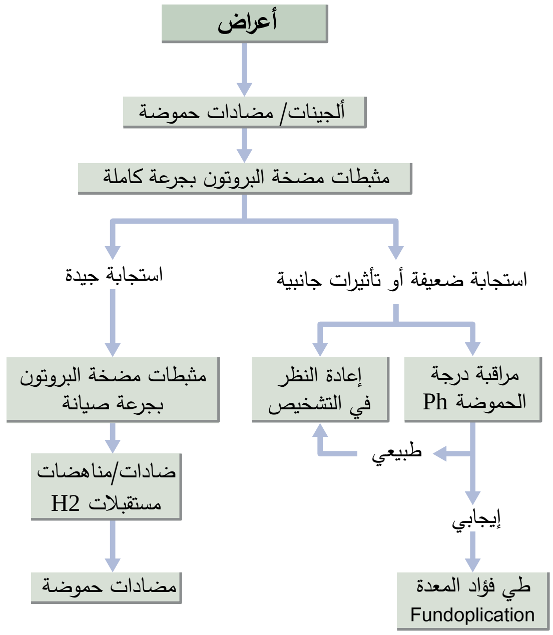
المرضى اليفعان الذين يعانون من أعراض نمطية للقلس المعدي المريئي، بغياب وجود مظاهر مقلقة مثل عسر البلع، أو فقدان وزن أو فقر دم، يمكن علاجهم بشكل تجريبي بدون الاستقصاء. يُستحسن القيام بالاستقصاء إذا كانت تزيد أعمار المرضى الحاضرين عن 50–55 عام، إذا كانت الأعراض غير نمطية أو في حال تم الاشتباه بحدوث اختلاط. الاستقصاء المُختار هو التنظير الداخلي. يتم القيام بهذا لاستبعاد الأمراض المعدية المعوية العلوية الأخرى التي تقلد القلس المعدي المريئي ولتحديد الاختلاطات. التنظير الداخلي الطبيعي عند مريض لديه أعراض متوافقة لا ينبغي أن يستبعد علاج داء القلس المعدي المريئي.

يُشار إلى مراقبة الـPH لمدة 24 ساعة في حال كان التشخيص غير واضح أو كان التداخل الجراحي قيد الدراسة. هذا يشمل ربط قثطار نحيل مع مسبار حساس للـPH لأخذ القياسات اللاسلكية الانتهائية فوق الوصل المعدي المريئي. يتم تسجيل PH داخل اللمعة أثناء خضوع المريض للأنشطة الطبيعية، ويتم ملاحظة نوبات الأعراض والمرتبطة بـPH. إن PH الأقل من 4 في أكثر من 6–7% من وقت الدراسة يكون تشخيصي لداء القلس. عند عدد قليل من المرضى الذين يعانون من قلس عسير، يمكن أن يكشف اختبار المعاوقة عن قلس حمضي أو قلوي لم يكشف عنه اختبار PH القياسي.

التدبير

تم توضيح خوارزمية علاج القلس المعدي المريئي في (الشكل 21.30). يجب تقديم النصائح حول نمط الحياة، والتي تضم فقدان الوزن، وتجنب العناصر الغذائية التي يجدها المريض تزيد الأعراض سوءاً، وارتفاع رأس السرير عند الذين يعانون من أعراض ليلية، وتجنب الوجبات المتأخرة وإيقاف التدخين، يجب على المرضى الذين يفشلون في الاستجابة لهذه الإجراءات تناول PPIs، والتي عادةً تكون فعالة في علاج الأعراض وشفاء التهاب المريء. تكرار الأعراض يكون شائع عندما يتوقف العلاج وبعض المرضى يحتاجون علاجاً مدى الحياة بأقل جرعة مقبولة. عندما تكون مظاهر عسر الحركة بارزة، فإن domperidone يمكن أن يكون مفيداً. ليس هناك دليل على أن استئصال الملوية البوابية له أي قيمة علاجية. يمكن أن توفر الألجينات ومضادات الحموضة المناسبة فائدة عرضية. العقاقير المضادة لمستقبل H_2 تخفف الأعراض بدون شفاء التهاب المريء.

العلاج ب PPIs على المدى الطويل يرتبط مع انخفاض امتصاص الحديد، وB_{12} والمنغنيزيوم، وخطر ضئيل لكن متزايد لحدوث تخلخل العظام والكسور (نسبة الأرجحية 1.2 –1.5). العقاقير أيضاً تؤهب للإصابة بالأمراض المعدية المعوية مع السالمونيلا، والعطيفة ومن المحتمل المطثية العسيرة، وقد أظهرت مؤخراً أن لها تأثير غير مرغوب به على تشكُّل العضيات المجهرية المتعايشة microbiota في المعي. يرفع العلاج طويل الأمد خطر الإصابة بالملويّة البوابية المرتبطة بتطوُّر ضمور الغشاء المخاطي المعدي (انظر أدناه) ويُنصَح باستئصال الملويّة البوابية عند المرضى الذين يحتاجون إلى مثبطات مضخة البروتون PPIs لأكثر من سنة.


أعراض
ألجينات/ مضادات حموضة
مثبطات مضخة البروتون بجرعة كاملة
استجابة جيدة
استجابة ضعيفة أو تأثيرات جانبية
مثبطات مضخة البروتون بجرعة صيانة
إعادة النظر في التشخيص
مراقبة درجة Ph الحموضة
طبيعي
ضادات/مناهضات مستقبلات H2
إيجابي
مضادات حموضة
طي فؤاد المعدة Fundoplication

الشكل 21.30 معالجة داء القلس المعدي المريئي عبر "النهج التنازلي" **Step down**

الإطار 21.30 داء القلس المعدي المريئي في عمر الشيخوخة

- **الانتشار:** أعلى
- **شدة الأعراض:** لا ترتبط بدرجة التهاب الغشاء المخاطي
- **المضاعفات:** المضاعفات متأخرة، والأكثر شيوعاً هي التضيّقات الهضمية أو نزيف ناجم عن التهاب المريء
- **الالتهاب الرئوي المتكرر:** يتم الأخذ بعين الاعتبار الرشف الناجم عن داء القلس المعدي المريئي الخفي

يجب أن تُؤخَذ الجراحة التنظيرية المضادة للقلس بعين الاعتبار عند المرضى الذين لا يستجيبون للعلاج الدوائي وأولئك الذين لا يرغبون بتناول مثبطات مضخة البروتون بشكل طويل الأمد والذين يبدون قلساً شديداً (انظر مبادئ وممارسات الجراحة). على الرغم من أنّ حرقة الفؤاد والقلس يمكن تخفيفها عند معظم المرضى، قلّة صغيرة تطوِّر مضاعفات، كعدم القدرة على التقيؤ والانتفاخ البطني (متلازمة "الانتفاخ بالغازات" gas-bloat syndrome).

أسباب أخرى لالتهاب المريء

العدوى/الإنتان infection

يحدث التهاب المريء بالمبيضّات عند المرضى المصابين بالوهن والذين يتناولون المضادات الحيوية واسعة الطيف أو الأدوية السامة للخلايا. وهي مشكلة خاصةً عند المرضى المصابين بفيروس عوز المناعة البشرية/الإيدز، إذ يكونون عرضة لمجموعة من التهابات المريء أيضاً.

المواد الأكّالة Corrosives

تُتبَع محاولة الانتحار عن طريق ابتلاع مبيّضاً منزلياً قوياً أو بطارية حامضية بحروق مؤلمة في الفم والبلعوم وتتسبب بالتهاب مريء مؤتكِل شامل. يمكن أن يكون هذا متبوعاً بمضاعفات بسبب انثقاب المريء وما يتبعه من التهاب منصف وتشكّل التضيق. في وقت تظاهر المرض، يكون العلاج محافظاً، يعتمد على المسكنات والدعم الغذائي؛ يجب تجنب التقيؤ والتنظير الداخلي لما يحملانه من خطورة عالية لانثقاب المريء. بعد انقضاء الطور الحاد، يجب تطبيق بلعة الباريوم لتوضيح امتداد التضيق المتشكِل. من الضروري عادةً إجراء التوسيع التنظيري ولكنه صعب وخطِر بسبب التضيقات التي تكون غالباً طويلة، متعرّجة وسهلة الانثقاب.

الأدوية Drugs

يمكن أن تسبب مكملات البوتاسيوم ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs قرحات مريئية وذلك لاحتباس الأقراص أعلى التضيق المريئي. يجب استخدام المستحضرات السائلة لهذه الأدوية عند هؤلاء المرضى. تسبب البيسفوسفونات Bisphosphonate تقرّحاً مريئياً ويجب استخدامها بحذر عند المرضى المعروفين بإصابتهم باضطرابات مريئية.

التهاب المريء بالحمضات Eosinophilic oesophagitis

يكون أكثر شيوعاً عند الأطفال ولكن يتم التعرُّف عليه بشكلٍ متزايد عند الشباب. يحدث في الكثير من الأحيان عند الأفراد التأتبيين ويتميز بالارتشاح الأيوزيني لمخاطية المريء. يعاني المرضى في كثيرٍ من الأحيان من عسر بلع أو توقف بلعة الطعام أكثر من حرقة الفؤاد، قد يعاني المريض من أعراض أخرى، كالألم الصدري والإقياء. التنظير الداخلي عادةً طبيعياً لكن يمكن أن تحدث حلقات مخاطية (تحتاج أحياناً إلى توسيع بالمنظار)، تضيقات أو ضيق المريء. يمكن أن يستجيب الأطفال للنظام الغذائي الاستبعادي لكنه أقل نجاحاً عند

البالغين، إذ يجب أن يُعالَجوا أولاً بال PPIs. يمكن علاج الحالة بالقشرانيات السكرية الموضعية، مثل الفلوتيكازون Fluticasone أو بيتاميتازون Betamethasone لمدة 12_8 أسبوعاً.

الأسلوب المعتاد هو وصف جهاز الاستنشاق ذو الجرعات المُعايرة ولكن إخبار المريض برشّه داخل الفم وبلعه بدلاً من استنشاقه. تستجيب الأعراض المعنّدة أحياناً لمثبطات اللوكوترين مثل المونتيلوكاست Montelukast.

اضطرابات الحركية

الجيبة البلعومية Pharyngeal pouch

يحدث هذا بسبب عدم تناسق حركات البلع داخل البلعوم، والذي يؤدي إلى الانفتاق عبر العضلة الحلقية البلعومية وتشكيل الجيبة. نادر الحدوث، إذ يصيب 1 من كل 100000 شخصاً؛ يتطوَّر عادةً في منتصف العمر لكن يمكن أن يظهر في أي عمر. لا يملك العديد من المرضى أعراضاً لكن يمكن أن يعانوا من القلس والبَخَر وعسر البلع. يلاحظ البعض غرغرة في الحلق بعد البلع. الاستقصاء المفضَّل هو تطبيق بلعة الباريوم (انظر **الشكل 21.12A**)، والذي يوضِّح الجيبة ويُظهِر عدم تناسق البلع، مع الرشف الرئوي غالباً. قد يكون التنظير الداخلي خطِراً، حيث تدخل الأداة وتثقب الجيبة. يُستطَب بضع العضل الجراحي ("بضع الرتج") مع أو بدون استئصال الجيبة عند المرضى العرضيين.

تعذّر الارتخاء المريئي Achalasia of the oesophagus

الفيزيولوجيا المرضية

يتميز تعذر الارتخاء بما يلي:

- المصرة المريئية السفلية مفرطة التوتر، والتي تفشل في الاسترخاء استجابةً لموجة البلع.
- فشل انتشار تقلصات المريء، مما يؤدي إلى توسع المريء التدريجي.

السبب غير معروف. تم اتهام الإطلاق المعيب لأكسيد النتريك من قِبَل العصبونات المثبطة الموجودة في المصرة المريئية السفلية، كما يوجد تنكّس للخلايا العقدية في المصرة وجسم المريء. قد يحدث فقدان النوى المبهمة الظهرية داخل جذع الدماغ في مراحل لاحقة. تسبب العدوى بالمثقبية الكروزية في داء شاغاس متلازمة لا يمكن تمييزها سريرياً عن تعذّر الارتخاء.

المظاهر السريرية

يتظاهر المرض بعسر بلع. يتطور ببطء، يكون في البداية متقطعاً، أسوأ على الجوامد (المواد الصلبة) ويُخفَف عن طريق شرب السوائل وبالوقوف والتحرك بعد تناول الطعام. لا تحدث حرقة الفؤاد لأنَّ المصرة المريئية المغلقة تمنع القلس المعدي المريئي. يعاني بعض المرضى من نوبات الألم الصدري بسبب التشنج المريئي. بتقدم المرض، يزداد عسر البلع سوءاً، يصبح تفريغ المريء ضعيفاً ويتطور الرشف الرئوي الليلي. يؤهب تعذّر الارتخاء لسرطانة الخلايا الحرشفية للمريء.

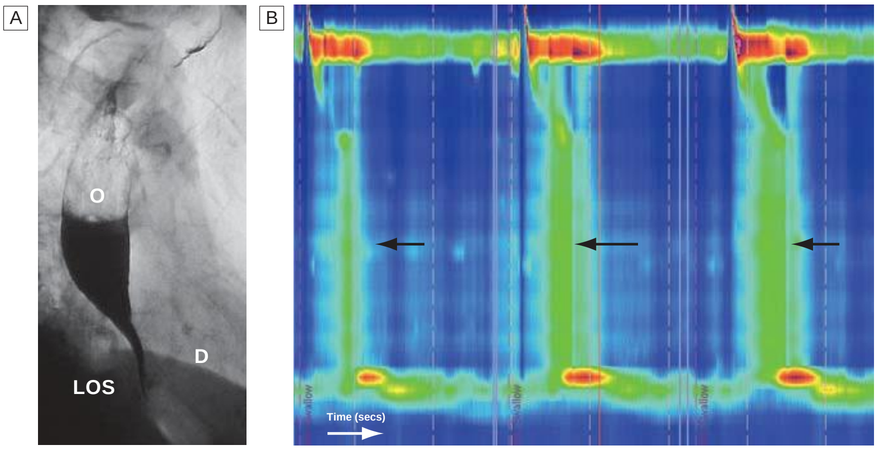
الاستقصاءات

يجب إجراء التنظير الداخلي دائماً لأنَّ سرطان الفؤاد يمكن أن يحاكي الموجودات والمظاهر الشعاعية والضغطية لتعذّر الارتخاء ('تعذّر الارتخاء الكاذب'). تُظهِر بلعة الباريوم تضيقاً مستدقاً للمريء السفلي، وفي مراحل المرض المتأخرة، يتوسع جسم المريء ويفقد حركيته ويصبح مملوءاً بالطعام (**الشكل 21.31A**). يؤكد قياس ضغوط المريء ارتفاع الضغط وعدم قدرة المصرة المريئية السفلية على الارتخاء مع قلوصية ضعيفة لجسم المريء (**الشكل 21.31B**).

التدبير

تنظيرياً

توسيع هوائي فعّال 30–35 مم قطراً، يتم وضع بالون باستخدام المنظار الفلوري يوسِّع المصرة المريئية ويحسّن الأعراض عند 80% من المرضى. يحتاج بعض المرضى توسيع أكثر من مرة واحدة ولكن للذين يحتاجون توسيعاً متكرراً فإنَّ العلاج الجراحي أفضل بالنسبة لهم. يُحدِث حقن ذيفان المطثية الوشيقية Botulinum toxin الموجَّه بالمنظار داخل المصرة المريئية السفلية، هدأة سريرية لكن النكس شائع.



الشكل 21.31 تعذّر الارتخاء. A تظهِر الأشعة السينية X-Ray التوسع، المريء المملوء بالباريوم (o) مع سويات سائلة ونهاية مستدقة وانغلاق المصرة المريئية السفلية (LOS). (الحجاب= D) B يظهِر القياس عالي الدقة لضغوط المريء في تعذّر الارتخاء غياب موجات البلع التمعجية في جسم المريء (السهم الأسود) وارتفاع ضغوط الـ LOS مع فشل الارتخاء تزامناً مع البلع (السهم الأبيض). قارِن مع المظاهر الطبيعية في الشكل 21.1.

حديثاً، تم تطوير تقنية تنظير داخلي معقدة في المراكز الاختصاصية (بضع العضل بالمنظار عبر الفم، POEM).

جراحياً

يتم إجراء بضع العضل الجراحي (عملية هيلر) إما بتنظير البطن أو كعملية مفتوحة، تكون فعّالة لكنها أكثر غزواً من التوسيع بالمنظار. قد يختلط كلا التوسيع الهوائي وبضع العضل بالقلس المعدي المريئي وقد يؤدي هذا إلى التهاب مريء شديد لأنَّ التصفية المريئية تكون ضعيفة للغاية. لهذا السبب، فإنَّ بضع العضل لهيلر يُرافَق بطي القاع جزئياً كإجراء مضاد للقلس. المعالجة بالـ PPI غالباً ضرورية بعد الجراحة.

اضطرابات حركية مريئية أخرى

يظهر تشنج المريء المنتشر في أواخر منتصف العمر مصحوباً بنوبات من الألم الصدري والذي يمكن أن يحاكي الذبحة ولكن أحياناً يُصاحَب بعسر بلع عابر. تحدث بعض الحالات استجابةً للقلس المعدي المريئي. تعتمد المعالجة بوجود القلس المعدي المريئي على استخدام الـ PPIs. يمكن تخفيف نوبات الألم باستخدام النترات فموياً أو تحت اللسان أو بتناول النيفيديبين Nifedipine. نتائج المعالجة الدوائية غالباً مخيبة للآمال، وكذلك الحال بالنسبة للبدائل وهي: التوسيع الهوائي وبضع العضل الجراحي. مريء 'كسّارة البندق' Nutcracker oesophagus هو حالة يكون فيها النشاط التمعجي للمريء شديد القوة مما يؤدي إلى نوبات من الألم الصدري وعسر البلع. يُعالَج بالنترات أو النيفيدبين. يبدي بعض المرضى اضطرابات حركية مريئية بشكل لا يمكن إدراجه تحت قائمة مرضية معينة. المرضى عادةً كهول ويعانون من عسر البلع والألم الصدري. تتراوح الشذوذات الضغطية بين التمعج الضعيف إلى التشنج، تكون المعالجة بالتوسيع و/أو استخدام الموسعات الوعائية للألم الصدري.

الأسباب الثانوية لعسر حركية المريء

في التصلب الجهازي systemic sclerosis أو في متلازمة كريست CREST Syndrome (الفصل 24)، تُستبدَل عضلات المريء بنسيج ليفي، والذي يسبب فشل التمعج مؤدياً بدوره إلى حرقة الفؤاد وعسر البلع. يكون التهاب المريء شديداً غالباً وتحدث تضيقات ليفية حميدة. يحتاج هؤلاء المرضى لعلاج طويل الأمد بالـ PPIs. يمكن أن يُحدِث التهاب الجلد والعضل والتهاب المفاصل الروماتوئيدي والوهن العضلي الوبيل عسر بلع أيضاً.

التضيق المريئي الحميد

ينتج التضيق المريئي الحميد عادةً عن داء القلس المعدي المريئي (الإطار 21.31) ويحدث في أغلب الأحيان عند المرضى الكهول الذين يعانون من تصفية مريئية ضعيفة.

الإطار 21.31 أسباب التضيق المريئي

- داء القلس المعدي المريئي
- الوترات والحلقات
- سرطان المريء أو الفؤاد
- التهاب المريء بالحمضات
- الانضغاط الخارجي بسرطانة قصبية
- ابتلاع المواد الأكّالة
- ندبة العملية الجراحية التالية للقطع المريئي
- تالٍ للمعالجة الإشعاعية
- تالٍ للتنبيب الأنفي المعدي طويل الأمد
- البيسفوسفونات

وُجِدَت الحلقات الناجمة عن التليف تحت المخاطي في الوصل المريئي المعدي ('حلقة شاتزكي' Schatzki ring) حيث تسبب عسر بلع متقطع، وتبدأ غالباً في منتصف العمر. الوترة خلف الحلقية post-cricoid web هي مضاعَفة نادرة لفقر الدم بعوز الحديد (متلازمة كيلي باترسون Paterson-Kelly أو بلومر فنسون Plummer-Vinson)، ويمكن أن تُصحَب بمضاعفات كتطور السرطانة حرشفية الخلايا. تُعالَج التضيقات الحميدة بالتوسيع بالمنظار، والذي يتم فيه توجيه الأسلاك الموسعة أو يتم استخدام البالونات لقطع النسيج الليفي المسبب للتضيق.

أورام المريء

الأورام الحميدة

الورم العضلي الأملس هو الأكثر شيوعاً، غير عرضي عادةً لكن يمكن أن يسبب نزيف أو عسر بلع.

سرطان المريء

سرطانة المريء الحرشفية (**الإطار 21.32**) نادرة نسبياً عند القوقازيين (4:100000) لكنها أكثر شيوعاً في إيران ومناطق من أفريقيا والصين (200:100000). تحدث السرطانة الحرشفية في أي جزء من المريء وكل الأورام في المريء العلوي هي سرطانة حرشفية تقريباً. تنشأ السرطانات الغدية نموذجياً في الثلث السفلي من المريء وتكون ناجمة عن مريء باريت أو من فؤاد المعدة. يزداد الوقوع، حالياً 5:100000 تقريباً في المملكة المتحدة UK؛ من المُحتمَل أنّ سبب هذا هو الانتشار العالي للقلس المعدي المريئي ومريء باريت عند السكان الغربيين. على الرغم من المعالجات الحديثة، نسبة البقيا لخمس سنوات للمرضى المصابين بسرطان المريء 13% فقط.

الإطار 21.32 السرطانة الحرشفية: العوامل المسببة

- التدخين
- فرط تناول الكحول
- مضغ حبات التنبول betel nuts أو التبغ
- تعذّر ارتخاء المريء
- الداء الزلاقي
- الوَترة خلف الحلقية
- التضيق التالي لتناول الكاويات
- الثُفان Tylosis (فرط تقران راحي وأخمصي عائلي)

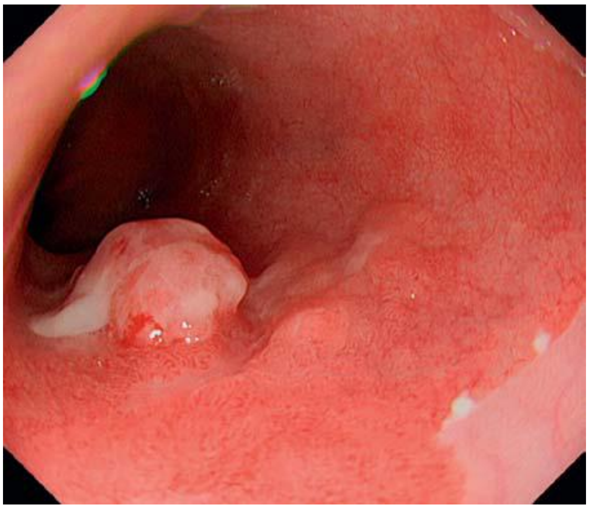
المظاهر السريرية

لدى العديد من المرضى قصة سريرية لعسرة بلع مترقية غير مؤلمة للأطعمة الصلبة. يعاني آخرون من المرض بشكلٍ حاد بسبب الانسداد بلقمة الطعام. في المراحل الأخيرة، يكون فقدان الوزن شديداً غالباً؛ يوحي الألم الصدري أو بحة الصوت بالغزو المنصفي. يؤدي التنوسر بين المريء والرغامى أو الشجرة القصبية إلى سعال تالٍ للبلع والتهاب رئوي وانصباب جنبي. قد تكون العلامات الفيزيائية غائبة لكن، حتى في بداية تظاهر المرض، فإنّ الدنف وتضخم العقد اللمفية الرقبية أو الأدلة الأخرى للانتشار النقيلي تكون شائعة.

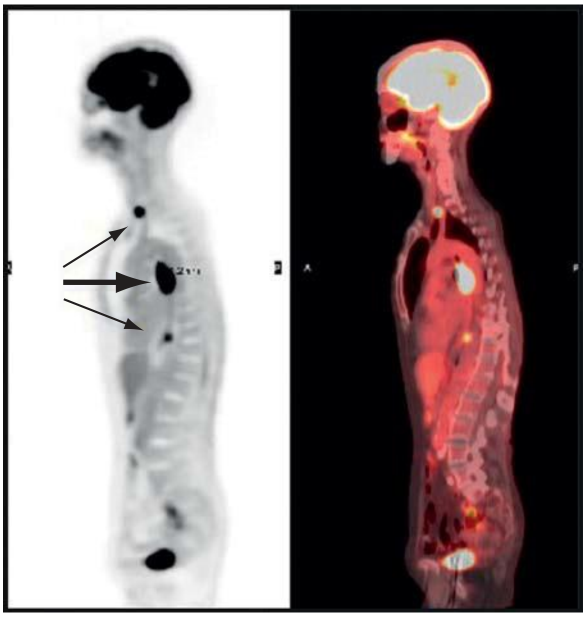
الاستقصاءات

الاستقصاء المُفضّل هو التنظير الهضمي العلوي مع الخزعة (**الشكل 21.32**) توضّح بلعة الباريوم مكان وامتداد التضيق لكنها لا تضيف معلومات مفيدة بشكلٍ كبير. بمجرد وضع التشخيص، يجب إجراء الاستقصاءات لتحديد مرحلة الورم وتحديد قابليته للجراحة. يجب إجراء التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن، بالاشتراك مع التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET-CT) للتعرُّف على الانتشار النقيلي والغزو الموضعي (**الشكل 21.33**). يكون غزو الأبهر

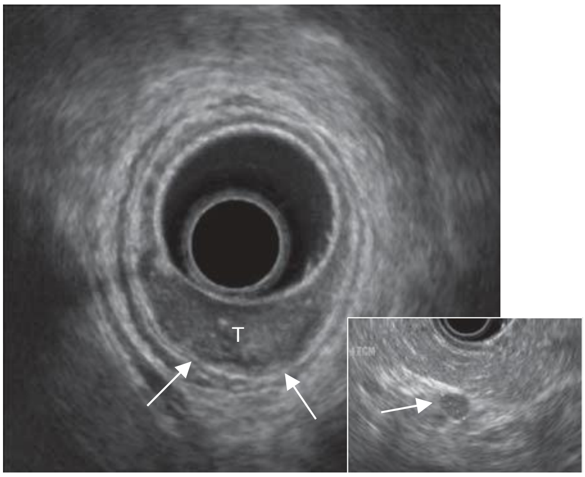
أو المسالك الهوائية الكبرى أو المحور الزلاقي عادةً مُعيقاً للجراحة. لكن يجب إخضاع المرضى الذين يبدون قابلية للاستئصال بالتصوير الطبي لإيكو باطني تنظيري لتحديد عمق نفاذ الورم داخل الجدار المريئي واكتشاف إصابة العقد اللمفية الموضعية (الشكل 21.34). ستحدد هذه الاستقصاءات مرحلة ال TNM للورم.



الشكل 21.32 سرطانة غدية في المريء السفلي. سرطانة غدية سليليّة الشكل مصحوبةً بمريء باريت.



الشكل 21.33 تحديد مرحلة السرطانة المريئية بوساطة التصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني (PET-CT). يُظهِر ال PET-CT لكامل الجسم القبط الشره في الورم الأولي (السهم الثخين) لكن أيضاً في العقد جانب الرغامى البعيدة (السهم الرفيع العلوي) والعقد اللمفية المعدية المريئية (السهم الرفيع السفلي).



الشكل 21.34 تحديد مرحلة سرطانة المريء باستخدام الإيكو الباطني. يوجد سرطانة غدية سطحية في المريء (T). غير متضمنة للطبقة تحت المخاطية (الحلقة البيضاء، السهم الأبيض) لكنها متضمنة العقد اللمفاوية الموضعية الصغيرة (السهم الأبيض، الشكل الجانبي) تصنيف الورم مرحلياً T1a,N1.

التدبير

الجراحة هي العلاج المُفضَّل عندما تبدي حالة المريض قابلية الاستئصال. بالنسبة للأورام السطحية الباكرة جداً، يقدِّم تسليخ الطبقة تحت المخاطية بالمنظار خياراً بديلاً للجراحة لكنها لا تُستخدَم على نطاقٍ واسع خارج اليابان وكوريا. نسبة البقيا لخمس سنوات للمرضى المصابين بأورام يتجاوز امتدادها جدار المريء (T3) أو الذين لديهم إصابة عقد لمفاوية (N1) حوالي 10%. ومع ذلك، يتحسّن هذا الرقم بشكلٍ ملحوظ إذا كان الورم محصوراً ضمن جدار المريء وغير منتشر للعقد اللمفاوية. نسبة البقيا لخمس سنوات التالية للجراحة "الشافية المحتملة" (إزالة جميع الأورام العيانية) حوالي 30% لكن تشير الدراسات الحديثة إلى إمكانية تحسين هذه النسبة باللجوء إلى المعالجة الكيميائية المتممة قبل الجراحة. بالرغم من حساسية السرطانات حرشفية الخلايا للأشعة، فإنَّ نسبة البقيا لخمس سنوات باستخدام المعالجة الإشعاعية لوحدها هي 5% فقط وعندما تُشرَك مع المعالجة الكيميائية تصل هذه النسبة إلى 25–30%.

70% تقريباً من المرضى يكون الورم لديهم ممتداً عند القدوم، وبالتالي فإنَّ المعالجة تكون ملطِّفة مع التركيز على تخفيف عسر البلع والألم. يمكن تحسين البلع بالمعالجة

الليزرية التنظيرية أو باستخدام الدعامات المعدنية ذاتية التوسيع. قد تُحدِث المعالجة الإشعاعية الملطّفة انكماش كلا السرطانات الحرشفية والغدية لكن تحسُّن الأعراض يكون بطيئاً. يمكن تحسين نوعية الحياة من خلال الدعم الغذائي والتسكين المناسب.

انثقاب المريء Perforation of the oesophagus

السبب الأكثر شيوعاً هو الانثقاب بالمنظار التالي للتوسيع أو التنبيب. تكون التضيقات الناجمة عن ابتلاع المواد الأكّالة أو التالية للمعالجة الإشعاعية أكثر عرضة للانثقاب من التضيقات الهضمية. يتم تدبير التضيق الهضمي المثقوب بشكلٍ محافظ باستخدام المضادات الحيوية واسعة الطيف والتغذية الخلالية؛ تُشفى معظم الحالات خلال أيام. تتطلب الانثقابات الناجمة عن التضيق التالي للخباثة أو تناول الكاويات أو المعالجة الإشعاعية استئصالاً أو وضع دعامة. ينتج الانثقاب المريئي العفوي ('متلازمة بورهاف' Boerhaave's syndrome) عن الإقياء والتهوع بقوة. يحدث ألم صدري شديد وصدمة عندما تدخل المحتويات المريئية المعدية المنصف والجوف الصدري. يتطور نُفاخ تحت الجلد وانصباب جنبي وريح صدرية. يوضَع التشخيص بتطبيق بلعة من مادة ظليلة قابلة للانحلال في الماء لكن، في الحالات الصعبة ربما يتطلب الأمر استخدام الـ CT والتنظير الداخلي بحذر (يكون المريض عادةً منبباً). يكون العلاج جراحياً. التأخُّر في وضع التشخيص هو عامل رئيس لارتفاع نسبة الوفيات المرتبطة بهذه الحالة.

أمراض المعدة والإثناعشري

التهاب المعدة Gastritis

يتم تشخيص التهاب المعدة نسيجياً، بالرغم من إمكانية التعرُّف عليه تنظيرياً.

التهاب المعدة الحاد

التهاب المعدة الحاد مؤتكِل ونزفي غالباً. الخلايا الالتهابية السائدة في الظهارة السطحية هي العدلات. تنتج العديد من الحالات عن تناول الكحول أو الأسبرين أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs (الإطار 21.33). التهاب المعدة الحاد لاعرضيٌ غالباً لكن قد يسبب عسر بلع أو قهم أو غثيان أو إقياء، وقياء دموي أو تغوط زفتي. تُشفى العديد من الحالات بسرعة وبدون الحاجة لإجراء أي استقصاء؛ بحالاتٍ أخرى، قد يكون التنظير الداخلي أو الخزعة ضروريان لاستبعاد القرحة الهضمية أو السرطان. يجب أن تكون المعالجة موجَهة حسب السبب المُستبطِن. قد تكون المعالجة العرضية قصيرة الأمد بمضادات الحموضة، وكابتات الحمض باستخدام الـ PPIs وداعمات الحركية (دومبيريدون) أو مضادات القيء (ميتوكلوبراميد) ضرورية.

التهاب المعدة المزمن بعدوى الملويّة البوابية

عدوى الملويّة البوابية هي السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب المعدة المزمن (الإطار 21.33). الخلايا الالتهابية السائدة هي اللمفاويات والخلايا البلازمية. العلاقة بين الأعراض والموجودات التنظيرية أو المرضية تكون ضعيفة. معظم المرضى لا عرضيون ولا يحتاجون معالجة لكن ربما يفيد استئصال الملويّة البوابية المرضى الذين يعانون من عسر هضم.

التهاب المعدة المزمن المناعي الذاتي

يشمل هذا الالتهاب جسم المعدة لكنه يَعُفّ عن الغار ويحدث نتيجة ضرر الخلايا الجدارية بآلية مناعية ذاتية، تشمل الموجودات النسيجية التهاب منتشر مزمن وضمور وفقدان غدد قاع المعدة وحؤول معوي وفرط تصنُّع الخلايا الشبيهة بالخلايا المعوية أليفة الكروم (ECL) أحياناً. قد تظهر أضداد الخلايا الجدارية والعامل الداخلي الجوّالة. عند بعض المرضى يكون الضمور المعدي شديداً ويؤدي فقدان إفراز العامل الداخلي إلى فقر الدم الوبيل (الفصل 23). الالتهاب المعدي نفسه لا عرضياً عادةً. بعض المرضى لديهم دلائل على أذية مناعية ذاتية عضوية نوعية أخرى، وخاصة الداء الدرقي. على المدى الطويل، يزداد خطر سرطان المعدة بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف.

الإطار 21.33 الأسباب الشائعة لالتهاب المعدة

التهاب المعدة الحاد (مؤتكِل ونزفي غالباً)

- الأسبرين وال NSAIDs
- الملويّة البوابية (عدوى بدئية)
- الكحول
- أدوية أخرى، مثل مستحضرات الحديد
- الكرب الفيزيولوجي الشديد، الحروق والفشل العضوي المتعدد ورض الجهاز العصبي المركزي
- القلس الصفراوي التالي للجراحة المعدية
- العداوى الفيروسية، كالفيروس المضخّم للخلايا CMV وفيروس الحلأ البسيط في الإيدز HIV (الفصل 12).

التهاب المعدة غير النوعي المزمن

- عدوى الملويّة البوابية
- مناعي ذاتي (فقر الدم الوبيل)
- تالٍ لاستئصال المعدة

الاشكال 'النوعية' المزمنة (نادرة)

- العداوى، كال CMV والتدرن
- الأدواء المعدية المعوية، مثل داء كرون
- الأدواء الجهازية، مثل الساركوئيد وداء الطعم حيال المضيف
- مجهول السبب، مثل التهاب المعدة الحبيبي

(الفيروس المضخم للخلايا= CMV؛ الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية= NSAIDs).

داء مينترية Ménétrier disease

في هذه الحالة النادرة، تصبح الوهدات المعدية متطاولة ومتعرجة، وتُستبدَل الخلايا الجدارية والرئيسة بخلايا مفرزة للمخاط. السبب غير معروف لكن هناك إنتاج مفرط لعامل النمو المحوِّل ألفا (TGF-a). نتيجةً لهذا، تصبح الطيات المخاطية لجسم وقاع المعدة متطاولة بشدة. معظم المرضى لديهم مستويات منخفضة من حمض الهيدروكلوريد. على الرغم من أنّ بعض المرضى لديهم أعراض هضمية علوية إلا أنّ الغالبية العظمى من الحالات تحدث في منتصف العمر أو في عمر متأخر مع اعتلال معوي مضيّع للبروتين بسبب النضح من المخاطية المعدية. يُظهِر التنظير الداخلي طيات متطاولة وعقيدية وخشنة، على الرغم من عدم إمكانية النفاذ بعمق كافٍ بوساطة الخزعات لإظهار كافة الموجودات النسيجية. تم تخفيف فقدان البروتين عن طريق المعالجة بمضادات الإفراز مثل الـ PPIs مع أو بدون الأوكتريوتيد Octreotide، قد يكون استئصال الملويّة البوابية فعّالاً لكن ربما يحتاج المرضى غير المستجيبين للعلاج الدوائي استئصالاً معدياً جزئياً.

داء القرحة الهضمية Peptic ulcer disease

يشير مصطلح (القرحة الهضمية) إلى القرحة الموجودة في المريء السفلي أو المعدة أو الإثناعشري أو في الصائم بعد المفاغرة الجراحية مع المعدة أو نادراً في اللفائفي مجاورة لرتج ميكل. قد تكون القرحات في المعدة او الإثناعشري حادة أو مزمنة، ينفذ كلا النوعين إلى المخاطية العضلية لكن لا يُظهِر الشكل الحاد أي دلائل على وجود التليف. لا تنفذ التآكلات إلى المخاطية العضلية.

القرحة المعدية والإثناعشرية

تنخفض نسبة انتشار القرحة الهضمية (0.1–0.2%) في العديد من المجتمعات الغربية كنتيجةً للاستخدام واسع النطاق للمعالجات الاستئصالية للملويّة البوابية لكن تبقى النسبة مرتفعة في الدول النامية. تتفاوت نسبة الإصابة بالقرحة الإثناعشرية بين الذكر والأنثى من 5:1 إلى 2:1 بينما يكون معدّل الإصابة بالقرحة المعدية 2:1 أو أقل. تكون القرحة المعدية عادةً وحيدة وتقع في 90% من الحالات على الانحناء الصغير ضمن الغار أو على الجزء الواصل بين الجسم ومخاطية الغار . تحدث القرحة الإثناعشرية المزمنة في القسم الأول من الإثناعشري وتقع في 50% من الحالات على الجدار الأمامي. تتواجد القرحات المعدية والإثناعشرية في 10% من المرضى ووُجِدَت أكثر من قرحة هضمية واحدة في 10–15% من المرضى.

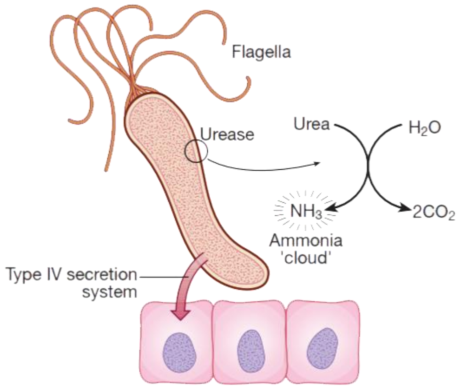
الفيزيولوجيا المرضية

الملويّة البوابية

ترتبط التقرحات الهضمية بقوة مع عدوى الملويّة البوابية. يزداد انتشار العدوى في الدول المتقدمة مع التقدُّم بالعمر وفي المملكة المتحدة يُصاب 50% تقريباً من الأشخاص الذين

تجاوز عمرهم 50 عاماً. تكون العدوى في العالم النامي أكثر شيوعاً، إذ تؤثر على ما يزيد عن 90% من البالغين. من المُحتمَل أن تنتقل هذه العدوى في الطفولة من خلال التماس شخص لشخص. يبقى الغالبية العظمى من الأشخاص الحاملين للملوية البوابية أصحاء ولا عرضيين ويتطوَّر عند قلّة فقط داء سريري. حوالي 90% من مرضى القرحات الإثني عشرية و70% من مرضى القرحات المعدية مصابون بخمج الملويّة البوابية ويسبب الـNSAIDs النسبة المتبقية من القرحات المعدية (30%) وترتفع هذه النسبة في الدول الغربية نتيجة تطبيق استراتيجيات استئصال الملويّة البوابية.

الملويّة البوابية سلبية الغرام ولولبية، ولديها سياط متعددة في إحدى نهايتها، مما يجعلها متحركة وسامحةً لها بالحفر والعيش تحت الطبقة المخاطية وملتصقة بالسطح الظهاري. تستخدم جزيء الالتصاق (Bab a) لربط المستضد لويس ب على الخلايا الظهارية. هنا تكون درجة الحموضة السطحية قريبة من الدرجة المعتدلة ويتم تقليل أية حموضة من خلال إنتاج الكائن الحي لأنزيم اليوريا. يُنتِج هذا الأنزيم الأمونيا من اليوريا ويرفع الـ Ph حول الجرثومة وبين طبقتي غشائها الخلويين. تستعمر الملوية البوابية حصرياً الظهارة المعدية وتوجد في الإثناعشري فقط في اللطخات التي يطرأ عليها حؤول معدي. تسبب التهاب معدة مزمن محرضةً استجابة التهابية موضعية في الظهارة المستبطنة (الشكل 21.35). هذا يعتمد على عوامل عديدة، لاسيما التعبير عن الجينات الجرثومية cagA, vacA. يُحقَن منتج جين cagA داخل الخلايا الظهارية، متفاعلاً مع العديد من سبل الإشارة الخلوية التي تشارك في تنسّخ الخلية والموت الخلوي المبرمج. تكون ذريّات الملوية البوابية المعبِّرة عن cagA (+cagA) أكثر إحداثاً للمرض من الذريّات سلبية ال cagA. تفرز العديد من الذريّات أيضاً بروتيناً كبيراً مشكِّلاً للمسام يدعى vacA، إذ يسبب زيادة نفوذية الخلايا وهروب المغذيات قليلة المقدار من الظهارة وتحريض الموت الخلوي المبرمج وكبت نشاط الخلايا المناعية الموضعية. توجد عدة أشكال من الـ vacA وترتبط الإمراضية ارتباطاً وثيقاً بالشكل s1/ml من الذيفان.



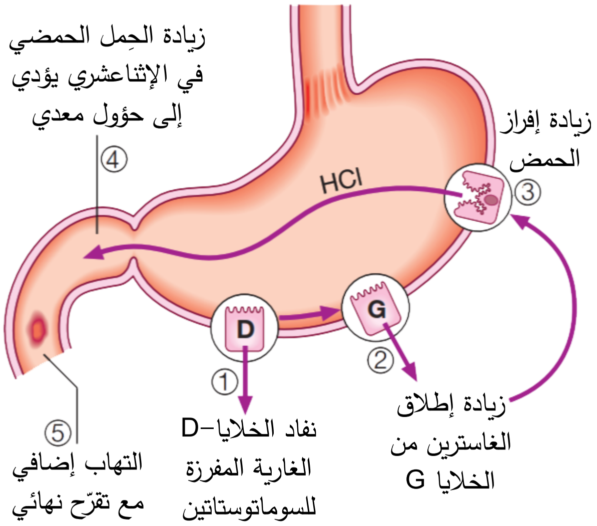
عوامل أخرى

- الذيفان الخلوي المُفَجّي VacA
- الجين المرتبط بالذيفان الخلوي CagA
- جزيئات الالتصاق babA
- البروتين الالتهابي الخارجي OipaA

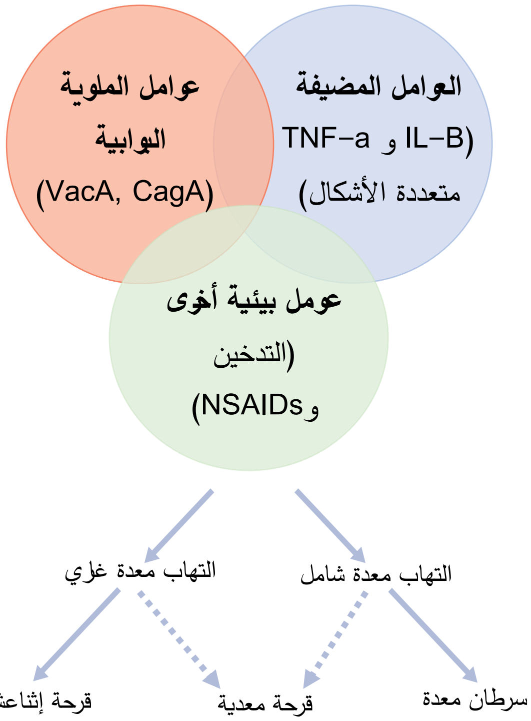
الشكل 21.35 العوامل المؤثرة على فوعة الملويّة البوابية.

يحدد توزع وشدة التهاب المعدة الناجم عن الملويّة البوابية النتيجة السريرية. عند معظم الناس، تسبب الملويّة البوابية التهاب معدة شامل خفيف مع تأثير ضئيل على الإفراز الحمضي ولا يتطور عند الأغلبية نتائج سريرية ذات أهمية.

عند الأقليّة (أكثر من 10% عند الغرب) تسبب العدوى التهاب معدة ذات نمط غاري سائد يتميز بفرط غاسترين الدم وانتاج حمض مُفرِط جداً من قِبَل الخلايا الجدارية مما يؤدي إلى تقرُّح الإثناعشري (الشكل 21.36). في عدد أقل بكثير من الأشخاص المصابون بالعدوى، تسبب الملوية البوابية التهاب معدة ذا نمطٍ جسمي سائد فيؤدي ذلك إلى ضمور ونقص الهيدروكلورية. يكون هذا النمط الظاهري أكثر شيوعاً في الدول الآسيوية، خصوصاً اليابان والصين وكوريا. يسمح نقص الهيدروكلورية بتكاثر الجراثيم الأخرى داخل المعدة وتتابع هذه الجراثيم طريقها وصولاً إلى الالتهاب المزمن وانتاج النترات المُطفِّرة من نترات النظام الغذائي (القوت المُتناوَل). كما تؤهب لتطور سرطان المعدة (الشكل 21.37). تكون تأثيرات الملوية البوابية أكثر تعقيداً عند المرضى المصابين بالقرحات المعدية مقارنة بأولئك المصابين بالقرحات الإثناعشرية. من المُحتمَل ارتفاع الإصابة بالقرحات بسبب الحماية المخاطية الضعيفة نتيجةً للمشاركة بين عدوى الملوية البوابية و NSAIDs والتدخين، فضلاً عن الإفراط الحمضي.


زيادة الحِمل الحمضي في الإثناعشري يؤدي إلى حؤول معدي
④
HCl
زيادة إفراز الحمض
③
D
G
②
①
⑤
زيادة إطلاق الغاسترين من الخلايا G
نفاد الخلايا-D الغارية المفرزة للسوماتوستاتين
التهاب إضافي مع تقرّح نهائي

الشكل 21.36 الأحداث المتسلسلة في الفيزيولوجيا المرضية للتقرحات الإثناعشرية


عوامل الملوية البوابية
(VacA, CagA)
العوامل المضيفة
(IL-B و TNF-a
متعددة الأشكال)
عومل بيئية أخوى
(التدخين
وNSAIDs)
التهاب معدة غاري
التهاب معدة شامل
قرحة إثناعشرية
قرحة معدية
سرطان معدة

الشكل 21.37 نتائج العدوى بالملوية البوابية. cagA =الجين المرتبط بالذيفان الخلوي؛ IL-B = إنترلوكين-١ بيتا؛ NSAIDs = الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية؛ TNF-a= العامل المنخر للورم ألفا؛ vacA = الذيفان الخلوي المُفجّي).

NSAIDs

ترتبط المعالجة بال NSAIDs مع القرحات الهضمية بسبب إحداثها خللاً في الدفاعات المخاطية كما نُوقِش في الفصل 24.

التدخين

يزيد التدخين خطر الإصابة بالقرحة المعدية ويسبب بشكلٍ أقل قرحة إثناعشرية. حالما تتشكَّل القرحة، يكون حدوث المضاعفات أكثر احتمالاً واحتمالية الالتئام أقل في حال استمر المريض بالتدخين.

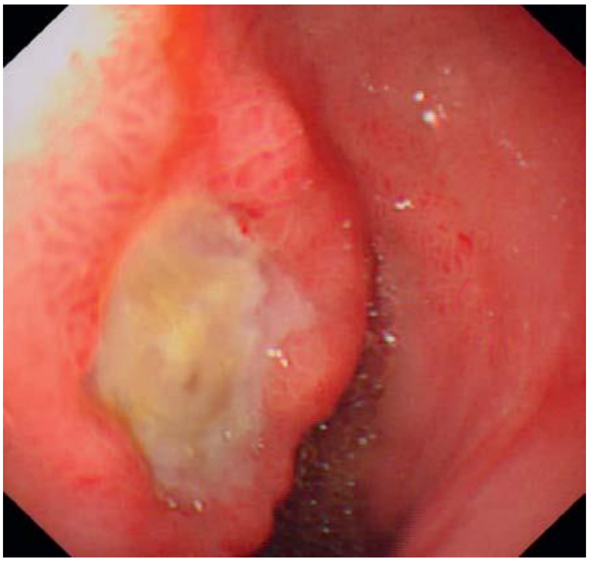
المظاهر السريرية

داء القرحة الهضمية هو حالة مزمنة مع نُكس عفوي وهدأة مستمرة لعقود، ما لم تكن مدى الحياة. العرض الأكثر شيوعاً هو الألم البطني المتكرر وله ثلاثة خصائص ملحوظة: يتوضع في الناحية الشرسوفية ويرتبط بالطعام ويحدث بشكل انتيابي. يحدث الإقياء في بعض الأحيان في حوالي 40% من الأشخاص المصابين بالقرحة. يشير الإقياء اليومي المستمر إلى انسداد مخرج المعدة. في ثلث المرضى، تكون القصة السريرية مميزة بشكلٍ قليل، خاصةً عند الأشخاص المتقدمين في العمر أو الذين يتناولون ال NSAIDs. في هذه الحالة، قد يكون الألم غائباً أو ضئيلاً جداً والذي يُشعَر به على أنه إحساس مبهم بالانزعاج الشرسوفي. في بعض الأحيان، تكون الأعراض عبارة عن القهم والغثيان، أو شبع باكر بعد الوجبات. في بعض المرضى، تكون القرحة 'صامتة' بشكلٍ تام، تتظاهر لأول مرة بفقر دم ناجم عن فقدان الدم المزمن الخفي أو إقياء دموي أو انثقاب حاد؛ عند آخرين، يوجد نزيفٌ حادٌ متكررٌ بدون ألم القرحة. تكون القيمة التشخيصية لداء القرحة الهضمية عند الأشخاص العرضيين ضعيفة؛ بناءً على هذا فإن القصة السريرية تُعتبَر مؤشر ضعيف لوجود القرحة.

الاستقصاءات

التنظير الداخلي هو الاستقصاء المفضَّل (الشكل 21.38) قد تكون القرحات المعدية بشكلٍ خاص خبيثة وبناءً على هذا يتوجب دائماً إجراء الخزعات والمتابعة لضمان الالتئام. يجب على المرضى إجراء اختبار عدوى الملويّة البوابية. سُجّلَت الخيارات الحالية المتاحة في الإطار 21.34. بعضها باضعة وتحتاج تنظير داخلي؛ وأخرى غير باضعة. تتفاوت في الحساسية والنوعية. اختبارات النَفَس أو اختبارات المستضد

البرازي هي الأفضل لأنها دقيقة، وبسيطة وغير غازية.



الشكل 21.38 التعرُّف على القرحة الإثني عشرية من خلال التنظير الداخلي. تمتلك القرحة قاعدة نظيفة ولا يوجد سمات لنزف حديث.

الإطار 21.34 طرق تشخيص عدوى الملويّة البوابية

الاختبار	الميزات	المساوئ
غير باضع (غير غازٍ)		
الاختبار المصلي	شرائح مكتبية سريعة (كيتات) مُتاح جيد للدراسات الجمهرية	نقص النوعية لا يميّز العدوى الحالية عن السابقة.
اختبار نَفَس اليوريا ^{13}C	حساسية ونوعية عالية	يتطلب مقياس طيف كتلوي غالٍ
اختبار المستضد البرازي	رخيص، نوعي (>95%)	المقبوليَّة (مشكلة القبول)
باضع (الخزعة الغاريّة)		
الفحص النسيجي	نوعي	سلبيات كاذبة ويستغرق أيام متعددة
اختبار اليورياز السريع	رخيص، نوعي (>95%)	الحساسية 85%
الزرع الحرثومي	"المعيار الذهبي" تعرُّف الحساسية تجاه المضادات الحيوية	بطيء ومُتعِب نقص الحساسية

التدبير

الغاية من التدبير هو تخفيف الأعراض وإحداث الالتئام ومنع النُكس. استئصال الملويّة البوابية هو حجر أساس معالجة القرحات الهضمية ولأنَّ هذا سينجح في منع النُكس والحد من المعالجة طويلة الأمد عند الغالبية العظمى من المرضى.

استئصال الملويّة البوابية

يجب تقديم المعالجة الاستئصالية للملويّة البوابية كمعالجة أولية عند كافة المرضى المصابين بقرحات مُثبتة والتي تكون الملويّة إيجابية لديهم. تعتمد المعالجة على تناول الـ PPI مع نوعين من المضادات الحيوية في الوقت نفسه (من الأموكسيسلين، كلاريثرومايسين والميترونيدازول) لمدة 7 أيام على الأقل، تزيد المعالجة بالـ PPI لمرتين يومياً، بجرعة عالية من فعالية العلاج، كما هو الحال عند تمديد العلاج (10–14 يوم) لتحقيق النجاح عند 80–90% من المرضى ويؤثر في هذا كلٌ من الامتثال بالعلاج والتأثيرات الجانبية (الإطار 21.35) والمقاومة للمضادات الحيوية. المقاومة للأموكسيسلين نادرة لكن تصل معدلات المقاومة للميترونيدازول لأكثر من 50% في بعض الدول. وحديثاً أصبحت المقاومة للكلاريثرمايسين شائعة إذ تصل المعدلات إلى 20–40%. حينما تتجاوز الأخيرة 15%، يوصى بنظام المعالجة الرباعية، متضمناً الاومبيرازول (أو أحد مثبطات مضخة البروتون الأخرى)، سيترات البزموت وميترونيدازول وتتراسيكلين (OBMT) لمدة 10–14 يوم. في المناطق منخفضة المقاومة للكلاريثرومايسين، يجب تقديم هذا النظام كخط علاجي ثانٍ للمرضى الذين تبقى العدوى لديهم بعد العلاج الأولي، بمجرد التحقق من التزامهم به. عند المرضى الذين ما يزالون مصابون بعد خضوعهم للعلاجَين، يقع الخيار بين محاولة ثالثة موجهة باختبار الحساسية للمضادات الحيوية وبين المعالجة الإنقاذية (ليفوفلوكساسين، PPI وكلاريثرومايسين) أو كبت الحمض طويل الأمد. تُعتبَر الملويّة البوابية والـ NSAIDs عوامل خطر مستقلة لداء القرحة ويجب إخضاع المرضى الذين يحتاجون علاج طويل الأمد بالـ NSAIDs إلى معالجة استئصالية أولية لإنقاص خطر القرحة. يُنصَح بوصف العلاج المشترك اللاحق للـPPI مع

الإطار 21.35 التأثيرات الجانبية الشائعة للمعالجة الاستئصالية للملويّة البوابية

- الإسهال = 30–50% عند المرضى؛ خفيف عادةً لكن يمكن أن يحدث إسهال ناجم عن المطثيات الصعبة
- التبيغ والإقياء عندما يتم تناولها مع الكحول(ميترونيدازول)
- غثيان وإقياء
- معص بطني
- صداع
- طفح

ال NSAIDs لكن ليس ضرورياً دائماً للمرضى الذين يتناولون جرعة منخفضة من الأسبرين والذين تقل لديهم مخاطر الإصابة بمضاعفات القرحة. يوضِح **الإطار 21.36** الاستطبابات الأخرى لاستئصال الملويّة البوابية. أُثبتت فوائد استئصال العدوى في العديد من الاضطرابات خارج المعدية، متضمنةً عوز فيتامين B12 غير المُفسَّر وفقر الدم بعوز الحديد حالما يتم الكشف عن واستبعاد مصادر النزيف المعدي المعوي. تتحسّن أعداد الصفيحات وربما تصبح مقبولة بعد المعالجة الاستئصالية عند المرضى الذين يعانون من فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب (**الفصل 23**)؛ والآلية غير واضحة.

التدابير العامة

يجب تجنب تدخين السجائر والأسبرين وال NSAIDs. الاعتدال بتناول الكحول غير مؤذٍ ولا يتطلب الأمر نظام غذائي خاص.

المعالجة الداعمة

ليس ضرورياً الاستمرار بالمعالجة الداعمة بعد الاستئصال الناجح للملويّة البوابية. عند أقلية من المرضى الذين يحتاجون ذلك، يتم استخدام جرعة منخفضة فعّالة من ال PPI.

المعالجة الجراحية

تعد الجراحة نادرة الاحتياج الآن لداء القرحة الهضمية لكنها تكون مطلوبة في بعض الحالات (**الإطار 21.37**). استئصال المعدة الجزئي هو الخيار الجراحي المُفضّل للقرحة المعدية المزمنة غير الملتئمة ويُفضّل أن يجرى مع ذلك مفاغرة بيلروث١، حيث يتم استئصال القرحة ذاتها ومنطقة مسند القرحة من المعدة. السبب وراء هذا هو استبعاد أي سرطان مُستبطِن. كل ما هو مطلوب في الحالات الإسعافية هو إنقاص فقد وتدفق الدم من القرحة 'Under- running' أو خياطة

الإطار 21.36 استطبابات استئصال الملويّة البوابية

المؤكدة

- القرحة الهضمية
- اللمفومات خارج العقدية في المنطقة الهامشية من النمط MALT
- قصة عائلية لسرطان المعدة
- استئصال سابق لسرطان معدة
- عسر هضم إيجابي الملويّة البوابية
- مستخدمو الNSAIDs بشكلٍ طويل الأمد أو جرعة منخفضة من الأسبرين
- مستخدمو ال PPI بشكلٍ مزمن (>سنة)
- الاضطرابات خارج المعدية:
    - عوز فيتامين B12 غير الُمفسّر*
    - فرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب*
    - فقر الدم بعوز الحديد* (انظر النص)

غير مُستطَب

- داء القلس المعدي المريئي
- الأشخاص غير العرضيين بدون عوامل خطر لسرطان المعدة

*إذا كان اختبار الملويّة البوابية إيجابياً

(النسيج اللمفاوي المرتبط بالغشاء المخاطي= MALT

الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية= NSAIDs

مثبط مضخة البروتون= PPI)

الإطار 21.37 استطبابات الجراحة في القرحة الهضمية

إسعافية

- الانثقاب
- النزف

انتخابية

- انسداد مخرج المعدة
- التقرح المستديم بالرغم من العلاج الطبي الملائم
- القرحة الناكسة التالية لجراحة معدية

تراكيبة (إصلاح رُقَعي) للانثقاب 'Oversewing'، بالإضافة إلى أخذ خزعة. بالنسبة للقرحات الإثني عشرية العملاقة، قد يتطلب الأمر استئصال معدة جزئي باستخدام استبناء 'بوليا' أو بيلروث ٢.

مضاعفات الاستئصال المعدي أو قطع المبهم

يعاني أكثر من 50% من المرضى الذين خضعوا لجراحة القرحة الهضمية المعدية من تأثيرات ضائرة على المدى الطويل. تكون هذه التأثيرات ضئيلة في معظم الحالات لكنها تُضعِف بشكلٍ كبير نوعية الحياة في 10% من الحالات.

الإغراق Dumping يؤدي الإفراغ المعدي السريع إلى تمدد الأمعاء الدقيقة الدانية، إذ تسحب المحتويات مفرطة التوتر السوائل داخل اللمعة. يؤدي هذا إلى إزعاج بطني وإسهال تالٍ لتناول الطعام. تُطلِق المنعكسات الذاتية طيفاً من الهرمونات المعدية المعوية التي تحرّض مظاهر وعائية محركة، مثل التبيغ والخفقان والتعرق وتسرع القلب وانخفاض الضغط. بناءً على هذا يجب أن يتجنب المرضى الوجبات الكبيرة الحاوية على محتوى عالٍ من الكربوهيدرات.

اعتلال المعدة الكيميائي (القلس الصفراوي) يؤدي القلس الصفراوي الإثناعشري إلى اعتلال معدة مزمن. قد تكون المعالجة بمضادات الحموضة الحاوية على الألمنيوم أو السكرالفات فعّالة. يحتاج قلّة من المرضى إجراء جراحة تصحيحية مع إحداث تفاغر معوي بشكل Y لمنع القلس الصفرواي.

الإسهال وسوء الهضم يتطور الإسهال بعد أي عملية للقرحة الهضمية ويحدث عادةً بعد تناول الطعام ب 1–2 ساعة. قد يقود الخلط الضعيف للطعام في المعدة والإفراغ السريع والخلط غير الكافي مع الإفرازات البنكرياسية الصفراوية والعبور السريع وفرط النمو الجرثومي إلى سوء الامتصاص. يستجيب الإسهال غالباً للوجبات الصغيرة الجافة مع إنقاص مدخول الكربوهيدات المُنقّاة. تساعد الأدوية المضادة للإسهال مثل كودين فوسفات (15–30 مغ 4–6 مرات في اليوم) أو لوبيراميد (2 مغ بعد كل براز رخو).

فقدان الوزن يخسر معظم المرضى وزناً بعد فترة قصيرة من إجراء الجراحة و30–40% يكونون غير قادرين على إعادة كسب كل الوزن الذي تمت خسارته. السبب المعتاد هو نقصان المدخول بسبب البقاوة (الجذمور) المعدية الصغيرة لكن يسهم في هذا أيضاً الإسهال والإسهال الدهني الخفيف.

فقر الدم يعد فقر الدم شائعاً بعد عدة سنوات من الاستئصال المعدي تحت التام. السبب الأكثر شيوعاً هو عوز الحديد؛ بينما يكون عوز حمض الفوليك وفيتامين B12 أقل تكراراً. العوامل المسؤولة عن هذا هي المدخول الغذائي غير الكافي من الحديد والفولات ونقص إفراز الحمض والعامل الداخلي وفقدان الدم منخفض الدرجة الخفيف المزمن من البقاوة المعدية والتقرح الناكس.

داء العظم الاستقلابي يحدث كلاً من تخلخل العظم وتلين العظام كنتيجة لسوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين د.

سرطان المعدة أعلنت عدة دراسات وبائية عن ارتفاع خطر الإصابة بسرطان المعدة. الجراحة ذاتها هي عامل خطر مستقل لتطوير خباثة متأخرة في البقاوة المعدية لكن الخطر أعلى عند أولئك المصابين بنقص الهيدروكلورية والقلس الصفراوي الهضمي والمدخنين المصابين بعدوى الملويّة البوابية. بالرغم من ارتفاع الخطر النسبي، إلا أنَّ الخطر المطلق لسرطان المعدة يبقى منخفضاً ولا يُستطَب الترصد التنظيري بعد الجراحة المعدية.

مضاعفات داء القرحة الهضمية

الانثقاب

عندما يحدث الانثقاب، تهرب محتويات المعدة داخل الجوف الصفاقي، مؤديةً إلى التهاب الصفاق. يكون هذا أكثر شيوعاً في القرحات الإثني عشرية من القرحات المعدية والموجودة عادةً على الجدار الأمامي. تحدث حوالي ربع الانثقابات في القرحات الحادة ويُتهَم غالباً تناول ال NSAIDs. قد يكون الانثقاب العلامة الأولى للقرحة ومن غير الشائع وجود الألم الشرسوفي المتكرر في القصة السريرية. الألم المفاجئ، الشديد هو العرض الطاعن الأكثر حدوثاً؛ ويتبع توزعه امتداد المحتويات المعدية خلال الصفاق. يتطور الألم بدايةً في القسم العلوي من البطن ويصبح معمماً بشكلٍ سريع؛ يتهيج الحجاب

مسبباً ألماً في ذروة الكتف. يُصاحِب الألم تنفسٌ ضحلٌ بسبب تحدد الحركات الحجابية كما يُصاحَب بصدمة أيضاً. البطن متوقفة مقبوضة ويوجد صمل معمم rigidity 'يشبه اللوح'، تكون أصوات الأمعاء غائبة وتنخفض أصمية الكبد بالقرع بسبب وجود الغاز تحت الحجاب. بعد بضع ساعات، قد تتحسّن الأعراض، بالرغم من بقاء الصمل البطني. لاحقاً، تتدهور حالة المريض إذ يتطور التهاب الصفاق العام. في 50% من الحالات على الأقل، تُظهِر الأشعة السينية للصدر بوضعية الانتصاب هواء حر تحت الحجاب (انظر **الشكل 21.11B**). إذا لم يظهر ذلك، يمكن إثبات تسرب المحتويات الهضمية بوساطة بلع مادة ظليلة قابلة للذوبان في الماء. بعد الإنعاش، يجب معالجة الانثقاب الحاد جراحياً، إما بوساطة الغلق البسيط أو بوساطة تحويل الانثقاب إلى رأب البواب إذا كان كبيراً◌. في حوداث نادرة، يتطلب الأمر استئصال معدة جزئي 'بوليا'. بعد الجراحة، يجب معالجة الملويّة البوابية (في حال وجودها) وتجنب ال NSAIDs. يحمل الانثقاب نسبة وفيات تصل إلى 25%، متأثراً بالعمر المتقدم ووجود أمراض أخرى ذات أهمية تصيب السكان.

انسداد مخرج المعدة

وضّحَت الأسباب في **الإطار 21.39**. القرحة في منطقة البواب هي الأكثر شيوعاً. يتظاهر المرض بالغثيان والإقياء والتمدد البطني. يتم تقيؤ كميات كبيرة من المحتويات المعدية غالباً وربما يتم التعرُّف على الطعام المُتناوَل خلال 24 ساعة أو قديماً أكثر. يُظهِر الفحص البدئي دليلاً على الهزال والتجفاف. قد تُثار خَضخَضة تلاطمية succession splash بعد 4 ساعات أو أكثر من الوجبة أو الشراب الأخير. تكون التمعجات المعدية المرئية مُشخّصة لانسداد مخرج المعدة. يؤدي فقدان الحمض المعدي إلى القلاء والتجفاف مع تراكيز مصلية منخفضة من الكلور والبوتاسيوم مع تراكيز مصلية مرتفعة من البيكربونات واليوريا (قلاء استقلابي ناقص الكلور). تحدث بيلة حمضية تناقضية بسبب زيادة الامتصاص الكلوي لشوارد الصوديوم Na+ بالتبادل مع الهيدروجين H+. يجب إجراء تنظير داخلي بعد أن يتم إفراغ المعدة باستخدام أنبوب أنفي معدي ذو ثقب عريض. يجب الأخذ بالحسبان التصحيح الوريدي للتجفاف، في الحالات الشديدة، قد يكون من الضروري إعطاء 4 ليتر من المحلول الملحي إسوي التوتر و80 ممول من البوتاسيوم على الأقل خلال ال 24 ساعة الأولى. في بعض المرضى، تساعد أدوية PPI في التئام القرحات وتخفيف الوذمة البوابية والتغلب على الحاجة للجراحة، قد يكون التوسيع بالبالون التنظيري للتضيقات الحميدة ممكناً عند بعض المرضى، لكن من الضروري استئصال المعدة الجزئي عند أخرين، يمكن إنجازها بعد فترة سبعة ايام من الرشف الأنفي المعدي، إذ يمكن للمعدة أن تعود إلى الحجم الطبيعي. تُعتبَر المفاغرة المعدية عملية بديلة لكن، مالم تُشرَك بقطع المبهم، سوف يحتاج المرضى إلى معالجة طويلة الأمد بال PPI لمنع التقرح المعدي.

الإطار 21.38 داء القرحة الهضمية عند كبار السن

- **القرحات الهضمية:** يكون الوقوع، معدل الإدخال في المستشفى والوفيات أكبر لديهم.
- **الأسباب:** انتشار عالٍ للملوية البوابية واستخدام الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية وآليات الحماية الضعيفة.
- **التظاهرات اللانموذجية:** يكون الألم وعسر الهضم غائباً بشكلٍ متكرر أو لا نموذجي. يحدث عند غالبية المرضى المسنين مضاعفات، كالنزيف أو الانثقاب وبدون وجود قصة لعسر الهضم.
- **النزيف:** يحتاج المرضى كبار السن تدابير مركّزة لأنّ لديهم احتياطاً محدوداً أكثر لتحمُّل نقص حجم الدم.

الإطار 21.39 التشاخيص التفريقية والتدبير لانسداد مخرج المعدة

السبب	التدبير
تضيق تليفي ناجم عن القرحة الاثني عشرية (تضيق بوابي)	توسيع بالبالون أو جراحة
وذمة ناجمة عن القناة البوابية أو القرحة الاثني عشرية	معالجة بمثبط مضخة البروتون
سرطانة الغار	جراحة
تضيق بوابي ضخامي لدى البالغين	جراحة

النزيف

راجع "النزف المعدي المعوي" في هذا الفصل.

متلازمة زولينجر إليسون

هي اضطراب نادر يتميز بثلاثية: التقرح الهضمي الشديد وفرط إفراز الحمض المعدي وورم عصبي غدي في البنكرياس أو الإثناعشري ("غاسترينوما"). ربما تمثل المتلازمة حوالي 0.1% من كل حالات تقرُّح الإثني عشري. تصيب المتلازمة أي من الجنسين في أي عمر، بالرغم من شيوعها بين 30-50 عاماً من العمر.

الفيزيولوجيا المرضية

يفرز الورم الغاسترين، مما يحرّض إفراز الحمض إلى سعته القصوى كما تصبح كتلة الخلايا الجدارية أكثر بثلاثة إلى ستة أضعاف. قد يكون النتاج الحمضي كبيراً للغاية والذي يصل إلى الأمعاء الدقيقة العلوية، مُنقصاً درجة حموضة اللمعة إلى 2 أو أقل. يكون الليباز البنكرياسي غير فعالاً كما تترسب الحموض الصفراوية. ينتج عن هذا إسهال واسهال دهني. تحدث حوالي 50% من الأورام في رأس البنكرياس أو في جدار الإثني عشري الداني. تكون متعددة في نصف الحالات على الأقل ويتراوح حجم الورم بين 1 ملم و20 سم. تقريباً نصف إلى ثلثي الحالات تكون خبيثة لكنها غالباً بطيئة النمو. لدى 20–60% من المرضى تنشؤات غدية متعددة (MEN) من النمط الأول.

المظاهر السريرية

يتظاهر المرض بتقرحات هضمية شديدة ومتعددة غالباً وتقع في أماكن غير معتادة، مثل بصلة الإثناعشري الخلفية والصائم والمريء. تكون الاستجابة ضعيفة لعلاجات القرحات المعيارية. التاريخ المرضي قصير عادةً ومن الشائع حدوث كلاً من النزيف والانثقاب. يُلاحَظ الإسهال عند ثلث المرضى أو أكثر وقد يكون العرض المُستعلِن [العرض الذي يَحضُر المريض من أجله].

الاستقصاءات

يمكن تأكيد فرط إفراز الحمض في الشروط القاعدية basal conditions، وارتفاعه الطفيف التالي للبنتاغاسترين، عن طريق الرشف المعدي. ترتفع مستويات الغاسترين المصلية بشكلٍ كبير (10–1000 ضعف). لا يسبب حقن هرمون السيكريتين في الحالة الطبيعية أي تغيير أو ربما يسبب انخفاض طفيف في تركيز الغاسترين الجوّال، لكن في متلازمة زوليجر إليسون يُنتج هذا ارتفاع تناقضي شديد في الغاسترين. أفضل وسيلة لتحديد موقع الورم (وتحديد مرحلته) هي المشاركة بين ال CT وال EUS كما يمكن كشف الورم وتحديد مرحلته باستخدام التصوير الومضاني لمستقبلات السوماتوستاتين الموسومة الراديوية والمسح بالغاليوم 68 DOTATATE PET.

التدبير

حوالي 30% من الأورام الصغيرة والمفردة موضعية وقابلة للاستئصال الجراحي إلا أنّ العديد من الأورام متعددة البؤر) خاصة في سياق ال MEN). يعاني بعض المرضى من داء نقيلي وبالتالي فإنّ الجراحة غير مناسبة في مثل هذه الظروف. في الغالبية العظمى من هؤلاء الأفراد، تنجح المعالجة المستمرة بالأوميبرازول أو مركبات الPPI الأخرى في التئام القرحات وتخفيف الإسهال، بالرغم من الحاجة لضعف الجرعة الطبيعية. يتم تخفيض إفراز الغاسترين بإعطاء مضاهئ صنعي للسوماتوستاتين والأكتريوتيد تحت الجلد وما سبق قد يكون مفيداً. نُوقِشَت الخيارات العلاجية الأخرى للأورام البنكرياسية العصبية الغدية في **الفصل 18**. تبلغ نسبة البقيا لخمس سنوات حوالي 60–75% ويجب إخضاع كل المرضى للمسح الوراثي لل MEN1.

الاضطرابات الوظيفية

عسر الهضم الوظيفي

يعرّف على أنّه عسر هضم مزمن بغياب المرض العضوي. تتضمن الأعراض الشائعة الأخرى المُعلَن عنها الشبع المبكر والامتلاء والانتفاخ والغثيان. تم إيراد مجموعات فرعية غالباً وهي شبيه القرحة ulcer-like ونمط عسر الحركية dysmotility-type لكن يوجد تراكُب بينها وبين متلازمة القولون المتهيج أيضاً.

الفيزيولوجيا المرضية

السبب غير مفهوم بشكل وافٍ لكن من المُحتمَل أن يُفسَّر بطيفٍ من الاضطرابات المخاطية والحركية والنفسية.

المظاهر السريرية

المرضى عادة في سن الشباب (<40 سنة) وتكون إصابة النساء شائعة أكثر بمرتين من الرجال. يرتبط الانزعاج البطني بأعراض عسر الهضم المتوالفة الأخرى، وأكثرها شيوعاً الغثيان والشبع المبكر والانتفاخ بعد الوجبات. تكون الأعراض الصباحية مميزة ويحدث الألم والغثيان عند الصحو (الاستيقاظ). قد يؤدي الاستقصاء المباشر إلى ظهور أعراض توحي بمتلازمة القولون المتهيج. يجب الأخذ بعين الاعتبار داء القرحة الهضمية، بينما الاعتبار الرئيس عند المرضى كبار السن هو الخباثة داخل البطنية. لا توجد علامات تشخيصية، بعيداً عن الإيلام غير الملائم بالجس البطني، ربما. تظهر الأعراض بشكل غير متناسب مع الحالة السريرية ولا يوجد فقدان وزن. يظهر المرضى غالباً قلقين. يجب أن تُؤخَذ القصة الدوائية، كما يجب الأخذ بعين الاعتبار احتمالية وجود الاكتئاب. يجب نفي الحمل عند الفتيات قبل إجراء الدراسات الإشعاعية. يجب الاشتباه بالاستخدام الخاطئ للكحول عندما تكون مظاهر الغثيان الصباحي والتهوع بارزة.

الاستقصاءات

تشير القصة السريرية غالباً للتشخيص، يتوجب على جميع المرضى التحقُّق من عدوى الملوية البوابية كما يجب إخضاع المرضى الذين يتجاوز عمرهم الـ 55 عاماً للتنظير الداخلي لاستبعاد داء المخاطية. بينما يكشف المسح بالإيكو حصيات صفراوية ومن النادر أن تكون الأخيرة مسؤولة عن أعراض عسر الهضم.

التدبير

العاملان الأكثر أهمية هما الشرح والطمأنة. يجب البحث عن العوامل النفسية المحتملة كما يجب توضيح مفهوم التأثيرات النفسية على وظيفة الأمعاء. النظام الغذائي ذاتي التحساس والمُقيّد له فائدة ضئيلة لكن ربما يساعد تناول القليل من الطعام في كل وجبة مع تقييد تناول الدسم. يستفيد أكثر من 10% من المرضى من المعالجة الاستئصالية للملوية البوابية كما يجب تقديم هذا العلاج للأفراد المخموجين. تزيل المعالجة الاستئصالية أيضاً عامل خطر كبير للقرحات الهضمية وسرطان المعدة لكن على حساب خطر ضئيل بسبب التأثيرات الجانبية وتفاقم أعراض داء القلس المعدي المريئي المستبطنة. العلاج الدوائي ليس ناجحاً بشكلٍ خاص إلا أنّه يستحق التجربة. تفيد أحياناً مضادات الحموضة مثل راتنجات الـ Hydrotalcite. قي حال كان الغثيان أو الإقياء أو الانتفاخ بارزاً، يمكن إعطاء داعمات الحركية مثل الميتوكلوبراميد (10 مغ 3 مرات يومياً) أو الدومبيريدون (10–20 مغ 3 مرات يومياً) قبل الوجبات. قد يُحدِث الميتوكلوبراميد تأثيرات جانبية خارج هرمية، بما فيها خلل الحركية المتأخر عند المرضى الشباب. تُجرَّب الأدوية المضادة لمستقبلات الـ H2 إذا كان الألم الليلي أو حرقة الفؤاد مزعجاً. للجرعة المنخفضة من العوامل ثلاثية الحلقات، كالأميتريبتيلين، قيمة عند أكثر من ثلثي المرضى. تزول الأعراض المرتبطة بالكرب الذي يمكن التعرُّف على أسبابه من خلال تقديم المشورة الملائمة. ينتج لدى بعض المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية كبيرة أعراض مستديمة أو متكررة وبالتالي الحاجة إلى علاجات سلوكية أو أشكال أخرى من العلاجات النفسية المنهجية (**الفصل 28**).

الأسباب الوظيفية للقياء

يظهر التهوّع أو القياء النفسي في حالة القلق. يحدث نموذجياً عند الاستيقاظ أو بعد الإفطار مباشرةً، ونادراً جداً في وقت لاحق من اليوم. من المُحتمَل أن يكون الاضطراب كرد فعل لمواجهة هموم الحياة اليومية؛ عند الشباب، كما يمكن أن يكون بسبب رُهاب المدرسة. يحدث القياء الصباحي الباكر أيضاً في الحمل وسوء استخدام الكحول أو الاكتئاب. بالرغم من حدوث القياء الوظيفي بشكلٍ منتظم على مدى فتراتٍ طويلة، فإنّه لا يوجد فقدان وزن أو يوجد بشكلٍ ضئيل فقط. يعاني الأطفال، والبالغون بشكلٍ أقل غالباً من هجمات مُضعِفة متكررة من القياء لأيام في كل مرة. سبب متلازمة القياء الدوري غير معروف إلا أنّه يرتبط عند بعض البالغين بتعاطي

الحشيش. من الضروري عند كافة المرضى استبعاد الأسباب الشائعة الأخرى. للمهدئات والأدوية المضادة للقيء (ميتوكلوبراميد 10 مغ 3 مرات يومياً، دومبيريدون 10 مغ 3 مرات يومياً، بروكلوربيرازين 5–10 مغ 3 مرات يومياً) دورٌ ثانويٌ في التدبير. قد تكون مضادات الاكتئاب بجرعة كاملة فعّالة (الفصل 28).

خزل المعدة Gastroparesis

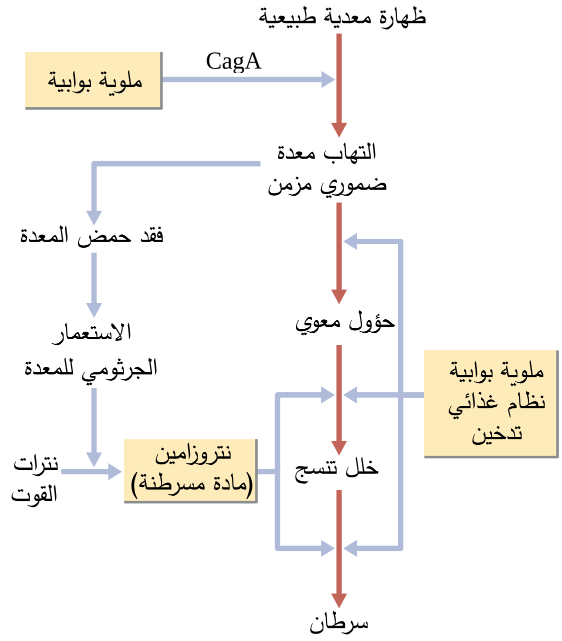
يحدث خلل الإفراغ المعدي بدون انسداد ميكانيكي في المعدة أو الإثني عشري كحالة أولية بسبب اضطرابات موروثة أو مكتسبة لناظم الخطى المعدي، أو كحالة ثانوية لاضطرابات الأعصاب المستقلة (خاصةً اعتلال الأعصاب السكري) أو للمجموعات العضلية المعدية الإثناعشرية (التصلب الجهازي وحثل التأتُّر العضلي والداء النشواني). من الأدوية المسببة لخزل المعدة، الأفيونات ومضادات قنوات الكالسيوم ومضادات الفعل الكوليني (ثلاثيات الحلقة والفينوتيازينات). تتضمن الأعراض الرئيسة الشبع المبكر والقياء المتكرر؛ كما يُظهِر الفحص السريري امتلاءً بطنياً وخَضخَضَة تلاطُمية. يعتمد العلاج على تناول وجبات صغيرة ومتكررة وذات محتوى منخفض من الدسم واستخدام الميتوكلوبراميد والدومبيريدون. يحدث فشل تغذوي في الحالات الشديدة، ومن المطلوب فغر الصائم طويل الأمد من أجل الإطعام أو اللجوء للتغذية الوريدية الكاملة. ينجح الإدخال الجراحي لمنبّه عصبي معدي في بعض الحالات، خاصةً المختلِطة باعتلال عصبي سكري مستقل.

أورام المعدة

يُعدّ سرطان المعدة السبب الرئيس الثالث للوفاة بالسرطان في جميع أنحاء العالم ولكن تتباين الإصابة بين المناطق الجغرافية بشكلٍ ملحوظ. أكثر شيوعاً في الصين واليابان وكوريا (نسبة الوقوع 100000/40 للذكور) وأوروبا الشرقية وأجزاء من أمريكا الجنوبية (100000/20). معدلات إصابة الرجال في المملكة المتحدة هي 100000/12. في معظم البلدان، الإصابة أقل بنسبة 50% عند النساء. وفي كلا الجنسين، ترتفع الإصابة بشكل حاد بعد سن الخمسين. كشفت دراسات المهاجرين اليابانيين إلى الولايات المتحدة الأمريكية عن وقوع أقل بكثير في الجيل الثاني، مما يؤكِّد أهمية العوامل البيئية. عموماً يكون الإنذار سيئاً مع نسبة بقيا لخمس سنوات أقل من 30%، ويكمن الأمل الأفضل لتحسين نسبة البقيا في الكشف الأكثر كفاءة للأورام في مرحلة مبكرة.

الفيزيولوجيا المرضية

تلعب عدوى الملوية البوابية دوراً رئيساً في الإمراضية وتم تصنيفها من قِبَل الوكالة الدولية للبحث عن السرطان (IARC) باعتبارها مسرطِنة للإنسان. تُبدي هذه الجرثومة ارتباطاً بالتهاب المعدة الضموري المزمن وضمور الغشاء المخاطي المعدي وسرطان المعدة (الشكل 21.39). تُقدَّر مساهمة عدوى الملوية البوابية في إحداث سرطان المعدة بنسبة 70% من الحالات. بالرغم من أن غالبية الأفراد المخموجون بالملوية البوابية لديهم إفراز حمض طبيعي أو مرتفع، يُبدي القليل منهم فقد حمض المعدة أو إفرازاً قليلاً ويُعتقَد أنّ هؤلاء المرضى يحملون الخطر الأكبر. يُعدّ الالتهاب المزمن الناجم عن الملوية البوابية وتوليد أنواع الأكسجين التفاعلي ونفاد حمض الأسكوربيك المضاد للأكسدة الوافر عادةً مهماً أيضاً. يوجد دليل قوي على أنّ استئصال الملوية البوابية، خاصةً قبل تطوّر التغيّرات السابقة للورم غير القابلة للعكس (الضمور والحؤول المعوي)، تُخفّض خطر تطوّر السرطان في المجموعات عالية الخطورة وهي فعّالة من حيث التكلفة. ترفع الأنظمة الغذائية الغنية بالأطعمة المملحة والمدخّنة والمخللة واستهلاك النترات والنتريت خطر الإصابة بالسرطان. تتشكل مركبات N–نيتروسو المسرطِنة من النترات وذلك بفعل الجراثيم المرجعة للنتريت التي تستعمر المعدة الفاقدة للحمض. يمكن أن تساهم في ذلك أيضاً الأنظمة الغذائية التي تفتقر إلى الفواكه والخضار الطازجة، بالإضافة إلى فيتامين A وC. سُجلَت عوامل الخطر الأخرى في الإطار 21.40. لم يتم التعرُّف على وجود خلل وراثي سائد، بالرغم من ارتفاع خطر الإصابة بالسرطان ضعفين إلى ثلاثة أضعاف عند أقارب المرضى من الدرجة الأولى، كما تم إيراد الارتباط بالزمرة الدموية A. ارتبطت بعض العوامل الوراثية المضيفة بالجينات الالتهابية وحديثاً أبدى مستضد الخلية الجذعية للبروستات ارتباطاً



الشكل 21.39 التسرطن المعدي: آلية محتملة.

(CagA= الجين المرتبط بالذيفان الخلوي)

الإطار 21.40 عوامل خطورة الإصابة بسرطان المعدة

- الملوية البوابية
- التدخين
- الكحول
- مشاركة النظام الغذائي (انظر النص)
- التهاب المعدة المناعي الذاتي (فقر الدم الوبيل)
- السلائل الورمية الغدية المعدية
- استئصال معدة جزئي سابق (>20 سنة)
- داء مينتريه
- سرطان المعدة الوراثي المنتشر (طفرات الـ CDH1)
- داء السلائل الورمية الغدية العائلية

بارتفاع خطر سرطان المعدة. يتم توريث سرطان المعدة نادراً بطريقة سائدة جسمية بالارتباط مع طفرات جين الـ E–كادرين (CDH1).

عملياً، كل الأورام هي سرطانات غدية تنشأ من الخلايا المفرزة للمخاط الموجودة في قاعدة الخبايا المعدية. يتطوَّر معظمها على أرضية التهاب معدة ضموري مزمن مع حؤول وخلل تنسج معوي. السرطانات إما "معوية"، تنشأ من مناطق الحؤول المعوي مع مظاهر نسيجية تُذكّر بالظهارة المعوية، أو "منتشرة" تنشأ من مخاطية معدية طبيعية. السرطانات المعوية أكثر شيوعاً وتنشأ على أرضية إصابة مخاطية مزمنة. تميل السرطانات المنتشرة لأن تكون ضعيفة التمايز وتحدث عند المرضى بعمر الشباب. في البلدان النامية، تتطور 50% من سرطانات المعدة في الغار؛ تحدث 20–30% في جسم المعدة؛ غالباً على الانحناء الكبير؛ ووجِد 20% منها في الفؤاد. بينما عند الشعوب الغربية، تصبح الأورام المعدية الدانية أكثر شيوعاً من تلك التي تنشأ في الجسم ونهاية المعدة البعيدة. قد يكون هذا التغيّر في نمط المرض انعكاساً لتغيرات نمط الحياة أو انخفاض نسبة انتشار الملوية البوابية في المناطق الغربية. الارتشاح تحت المخاطي المنتشر بالسرطان الصلد (Linitis plastica) غير شائع. يُعرَّف سرطان المعدة الباكر على أنه سرطان محصور في المخاطية أو تحت المخاطية. يتم التعرُّف عليه بشكل أكبر غالباً في اليابان، حيث يُمارَس المسح على نطاق واسع. تُعالَج بعض الحالات بوساطة استئصال المخاطية أو تحت المخاطية بالتنظير الداخلي. ومع ذلك، الغالبية العظمى من المرضى (>80%) في المناطق الغربية مصابون بسرطان معدة متقدم.

المظاهر السريرية

سرطان المعدة الباكر عادةً غير عرضي إلا أنّه يُكتشَف أثناء التنظير الداخلي للاستقصاء عن عسر الهضم. لدى ثلثي المرضى المصابين بسرطانات متقدمة فقدانُ وزنٍ و50% يعانون ألماً شبيهاً بالقرحة. يحدث القهم والغثيان في ثلث المرضى، بينما الشبع المبكر والقياء الدموي والتغوط الزفتي وعسر الهضم لوحدها أقل شيوعاً. يحدث عسر البلع في الأورام الموجودة في فؤاد المعدة والتي تسدّ الوصل المعدي المريئي. من الشائع أيضاً حدوث فقر الدم الناجم عن النزف الخفي. لا يكشف الفحص أي تشوهات إلا أن علامات فقدان الوزن وفقر الدم والكتلة الشرسوفية المجسوسة ليست نادرة. يدل اليرقان والحبن على الانتشار النقيلي. أحياناً، يحدث انتشار الورم إلى العقد اللمفية فوق الترقوية (علامة تروازييه) أو السريّة (عقيدة الأخت ماري جوزيف) أو إلى المبيضين (ورم كروكنبرغ). تحدث الظاهرة المتعلقة بالأباعد الورمية، مثل الشِواك الأسود،

والتهاب الوريد الخثاري (علامة تروسو) والتهاب الجلد والعضل بشكل نادر. تظهر النقائل بشكل أكثر شيوعاً في الكبد والرئتين والصفاق ونقي العظم.

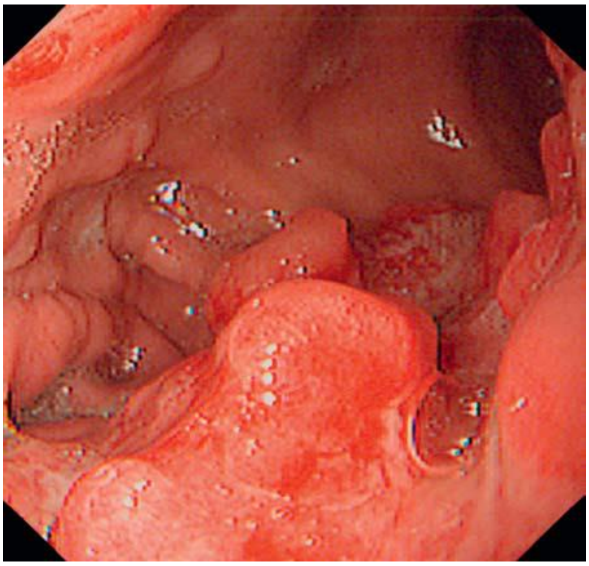
الاستقصاءات

التنظير الهضمي العلوي هو الخيار الاستقصائي المُفضَّل (**الشكل 21.40**) ويجب إجراؤه فوراً عند أي مريض يعاني من عسر هضم مع "ملامح إنذارية" (انظر **الإطار 21.15**). من المطلوب أخذ خزعات متعددة من حافة وقاعدة القرحة المعدية. تُعتبَر وجبة الباريوم بديلاً سيئاً، حيث يجب أن يُتبَع وجود أية تشوهات عند الإجراء بالتنظير الداخلي والخزعة. بمجرد وضع التشخيص، من الضروري إجراء تصوير تشخيصي إضافي لتحديد المرحلة وتقييم القابلية للجراحة. يوفِّر الـ CT دليلاً للانتشار داخل البطني أو وجود النقائل الكبدية. حتى مع هذه الطرق، يحتاج الأمر إجراء تنظير بطن مع غسيل صفاقي لتحديد فيما إذا كان الورم قابلاً للاستئصال، إذ أنّه الوسيلة الوحيدة لاكتشاف الانتشار الصفاقي بشكلٍ موثوق.

التدبير

الجراحة

يوفِّر الاستئصال الأمل الوحيد للشفاء ويمكن تحقيق هذا في حوالي 90% من المرضى المصابين بسرطان معدة باكر. العمل الجراحي المُفضَّل بالنسبة للغالبية العظمى من المرضى المصابين بداء متقدم موضعياً، هو استئصال المعدة الكلي مع استئصال العقد اللمفية، مع المحافظة على الطحال إن أمكن. تتطلب الأورام القريبة المتضمنة الوصل المريئي المعدي بَضع المريء البعيد أيضاً. يمكن تدبير الأورام الصغيرة البعيدة عن طريق استئصال المعدة الجزئي مع استئصال العقد اللمفية كما يمكن إجراء عملية بيلروث1 أو تفاغر معوي بشكل Y. قد يرفع استئصال العقد اللمفاوية الممتد بشكلٍ كبير معدلات البقيا إلا أنّه يحمل مراضة أكبر. حتى عند المرضى غير القابلين للشفاء، من الضروري إجراء استئصال مُلطّف عند وجود نزف أو انسداد مخرج المعدة. بعد الجراحة، تكون احتمالية حدوث النُكس أكبر إذا كان الورم مخترقاً الطبقة المصلية، تصل نسبة البقيا لخمس سنوات بالرغم من الإزالة الكاملة لكل الأورام العيانية المصحوبة باستئصال العقد اللمفية إلى 50–60%. يحسّن العلاج الكيميائي ما حول الجراحة باستخدام الإيبي روبسين epirubicin، سيسبلاتين cisplatin والفلوروبوراسيل (ECF) معدلات البقيا.



الشكل 21.40 **سرطانة المعدة.** يكشف التنظير الداخلي كتلة سليلية كبيرة ناشئة من جدار المعدة.

المعالجة المُلطّفة

يمكن تحسين البقيا وتلطيف الأعراض عند المرضى المصابين بأورام غير قابلة للجراحة عن طريق العلاج الكيميائي باستخدام 5- فلوروبوراسل والسيسبلاتين والأنظمة المعتمدة على الـ ECF أو البلاتينات الأخرى _والنالكسان_. قد يفيد الدواء البيولوجي التراستوزوماب trastuzumab بعض المرضى التي تُبدي أورامهم فرط تعبير عن HER2 (p. 1322). يفيد الاستئصال بالليزر التنظيري في السيطرة على عسر البلع أو النزف الناكس عند بعض المرضى. تتطلب السرطانات الموجودة في الفؤاد أو البواب توسيعاً تنظيرياً أو إدخال دعامات معدنية قابلة للتمدد وذلك لتخفيف عسر البلع أو القياء. قد يقدِّم الأنبوب الأنفي المعدي تفريجاً مؤقتاً للقياء الناجم عن انسداد مخرج المعدة (**الإطار 21.41**).

اللمفومة المعدية Gastric lymphoma

هي ورم نادر، يمثِّل أقل من 5% من كل الخباثات المعدية.

ومع ذلك فإنَّ المعدة هي الموقع الأكثر شيوعاً للمفومة لاهودجكن خارج العقدية وتحدث 60% من كل اللمفومات المعدية المعوية في هذا الموقع. لا تحتوي المعدة الطبيعية نسيجاً لمفاوياً لكن تتطوّر الكُداسات اللمفاوية بوجود عدوى الملوية البوابية. في الواقع، ترتبط عدوى الملوية البوابية ارتباطاً وثيقاً بتطوير لمفومة منخفضة الدرجة (صُنِّفَت على أنها لمفومة خارج عقدية في المنطقة الهامشية من النمط MALT). يلعب الـ EUS دوراً مهماً في تحديد مرحلة هذه الآفات وتحديد عمق غزو الجدار المعدي بشكلٍ دقيق. يتظاهر المرض سريرياً بشكلٍ مشابه لسرطان المعدة ويظهر الورم تنظيرياً ككتلة سليلية الشكل أو متقرحة. بينما يتألف العلاج الأولي للآفات منخفضة الدرجة المحصورة ضمن الطبقات السطحية لجدار المعدة من استئصال الملوية البوابية ومراقبة دقيقة، تتضمن 25% من الحالات إزفاء صبغي t (11:18). في هذه الحالات، من الضروري عادةً الخضوع لعلاج شعاعي إضافي أو علاج كيميائي. يجب علاج لمفومات الخلية البائية عالية الدرجة بالمشاركة بين الريتوكسيماب rituximab والعلاج الكيميائي (p. 962) والجراحة والعلاج الشعاعي. يعتمد الخيار على موقع وامتداد الورم ووجود أمراض مرافقة، أو عوامل أخرى مثل أعراض النزف أو انسداد مخرج المعدة. يعتمد الإنذار على مرحلة الورم عند التشخيص. الملامح المُنبِّئة بإنذار مُبشِّر هي المرحلة الأولى أو الثانية للمرض والأورام الصغيرة القابلة للاستئصال والأورام منخفضة الدرجة نسيجياً والعمر دون الـ 60 عاماً.

أورام المعدة الأخرى

تنشأ أورام الخلايا السدوية المعدية المعوية (GISTs) من الخلايا المعوية لكاجال، تُكتشَف أحياناً بالتنظير الهضمي العلوي. تتميز عن أورام اللُحمة المتوسطة الأخرى عن طريق التعبير عن طليعة الجين الورمي C-kit، الذي يُرمِّز مستقبل تيروزين كيناز. هذه الأورام، خاصةً الآفات التي قطرها دون الـ 2 سم، هي عادةً حميدة وغير عرضية، لكن تحمل الأكبر حجماً إمكانية الخباثة وتكون مسؤولة أحياناً عن سرع الهضم والتقرح والنزف الهضمي. تُتابَع الآفات الصغيرة (<2 سم) عادةً بالتنظير الداخلي، بينما تتطلب الكبيرة منها استئصالاً جراحياً. يجب معالجة الآفات الكبيرة للغاية بالإيماتينيب Imatinib (مثبط تيروزين كيناز) قبل الجراحة لتقليل الحجم

الإطار 21.41 كيفية إدخال الأنبوب الأنفي المعدي

المُعدَّات

- أنبوب ذو ثقب رفيع بقياس 8-9 F من أجل الإطعام أو أنبوب ذو ثقب عريض بقياس 16-18 F للنزح.
- جِل مُزلِّق
- كأس ماء وقصبة للرشف
- شريط لاصق
- ورق باهاء Ph (ليس عبّاد الشمس)
- وعاء أدوات ومناديل
- كيس نزح مع قثطار ومِلقاط (للنزح)

الطريقة

- يكون الشرح الواضح والمريض الهادئ أساسياً
- ترسيخ "إشارة توقُّف" يستخدمها المريض عند الحاجة
- الطلب من المريض الجلوس بوضعية نصف جلوس
- فحص الأنف لكشف التشوه أو الانسداد لتحديد الجانب الممكن استخدامه
- قياس المسافة من الأذن إلى الناتئ الرهابي عن طريق الأنف ووضع إشارة دلالة على الأنبوب
- دفع ذروة الأنبوب المُزلَّق للأمام ببطء على طول قاع الممر الأنفي إلى البلعوم الفموي
- الطلب من المريض أن يرشف الماء ودفع الأنبوب للأمام 2–3 سم مع كل بلعة
- التوقُّف، سحب وإعادة المحاولة عند انزعاج المريض أو سعاله، بسبب دخول الأنبوب إلى الحنجرة
- الدفع حتى تصل العلامة على الأنبوب إلى ذروة الأنف وتثبيتها بلاصق
- رشف المحتويات والتحقق من درجة حموضتها (يتم إثبات وجود الحمض المعدي إذا كان الـ Ph<5). إذا اختلط عليك الأمر، يمكن إجراء صورة X-Ray للصدر للتأكد من موضع الأنبوب (ضرورية عادةً لأنابيب الإطعام)
- وصل كيس النزح، عند الضرورة، ووضع المِلقاط عليه

الرعاية اللاحقة

- اغسل الأنبوب يومياً بعد الإطعام أو إعطاء جرعات الدواء
- افحص الموضع بانتظام وابحث عن علامات تغيُّر الموضع
- تحقق مع الصيدلاني عن الأدوية، إن وُجِدَت، التي يمكن إعطاؤها بأمان عن طريق الأنبوب

وجعل الجراحة أسهل. يوفّر الإيماتينيب أيضاً سيطرة مطوّلة لـ GISTs النقيلي. تحدث مجموعة متنوعة من السلائل. السلائل مفرطة التنسج وسلائل غدد القاع الكيسية شائعة وليس لها عواقب. تكون السليلة الورمية الغدية نادرة لكنها تملك فعل خبيث ويجب إزالتها تنظيرياً. تُشاهَد الأورام السرطاوية المعدية أحياناً في القاع والجسم عند المرضى المصابين بفقر دم وبيل طويل الأمد. تنشأ هذه الأورام الحميدة من الـ ECL أو الخلايا الصماوية الأخرى، وتكون متعددة غالباً إلا أنها نادرة الغزو. وخلافاً للأورام السرطاوية المختلفة في أي مكان آخر من السبيل الهضمي، تميل عادةً لأن تكون حميدة وذات مساق مُبشِّر. بينما تشكّل الأورام السرطاوية الكبيرة (>2 سم) نقائل ويجب إزالتها. نادراً ما تُكتشَف عقيدات صغيرة من نسيج بنكرياسي منتبذ ectopic خارجي الإفراز. قد يتم الخلط بين "البقايا البنكرياسية" والتنشؤات المعدية ولا تُحدِث أعراض عادةً. يُعتبَر الـ EUS الاستقصاء الأكثر فائدة.

أمراض الأمعاء الدقيقة

الاضطرابات المسببة لسوء الامتصاص

الداء الزلاقي Coeliac disease

الداء الزلاقي هو اضطراب التهابي للأمعاء الدقيقة يحدث عند الأفراد المستعدين وراثياً، ينتج عن عدم تحمُّل غلوتين القمح والبروتينات المشابهة الموجودة في الشيلَم والشعير وبدرجة أقل، في الشوفان. يمكن أن يسبب سوء امتصاص ويستجيب على نظام غذائي خالٍ من الغلوتين. تحدث الحالة على نطاق واسع إلا أنها أكثر شيوعاً في دول أوروبا الشمالية. نسبة الانتشار في المملكة المتحدة 1% تقريباً، بالرغم من أنَّ 50% من هؤلاء الأشخاص غير عرضيين. يتضمن هذا كلاً من الحالات غير المُشخّصة للمرض "الصامتة" وحالات الداء الزلاقي "الخافية" للأشخاص المستعدين وراثياً والذين يمكن أن يطوّروا لاحقاً داء زلاقي سريري.

الفيزيولوجيا المرضية

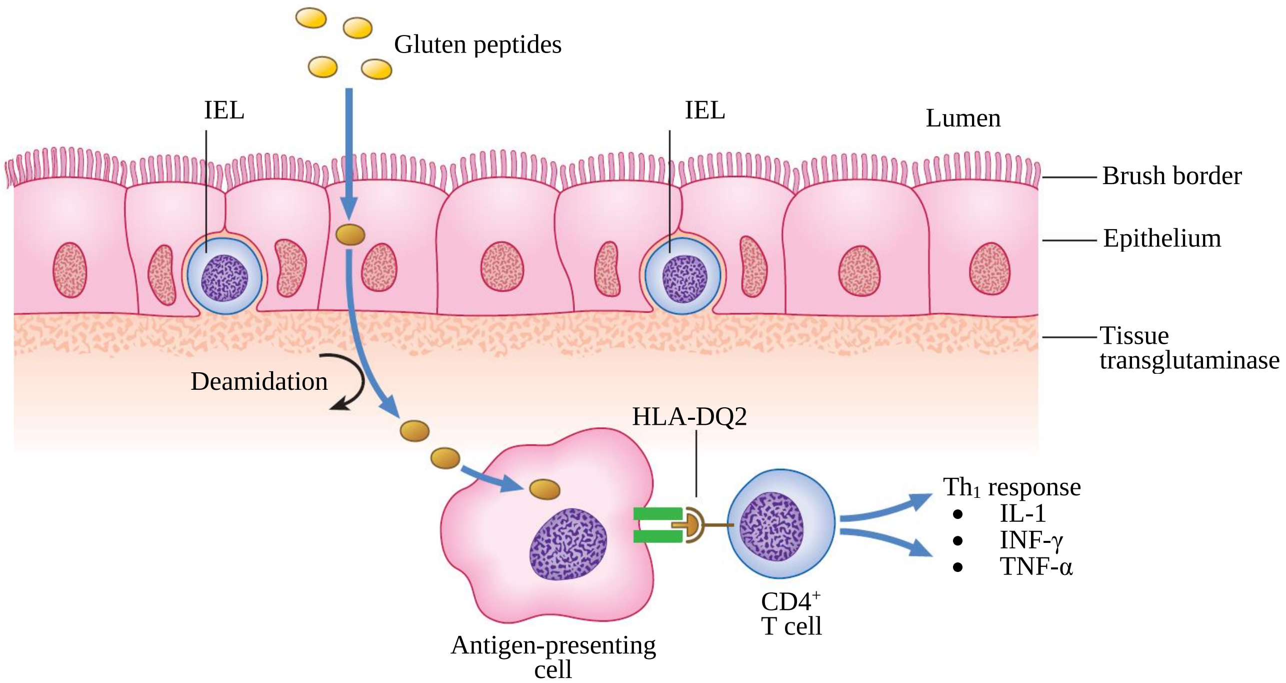
الآلية الدقيقة للأذية المخاطية غير واضحة لكن تلعب الاستجابات المناعية للغلوتين دوراً رئيساً (الشكل 21.41). يوجد مكوِّن جيني قوي، مع حوالي 10% من أقارب الدرجة الأولى للحالة المتأثرة. ويوجد تواؤم قوي (تقريباً 75%) عند توأمي الزيجوت الواحدة. هناك ارتباط قوي مع مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA)_DQ2/DQ8). تم رصد سوء في التوازن الحيوي dysbiosis للنبيت المجهري الحيوي إلا أنّه من غير الواضح ما إذا كان هذا مرضياً أو استجابةً للتغيرات المخاطية المستبطِنة.

المظاهر السريرية

يمكن أن يظهر الداء الزلاقي في أي عمر. في سن الرضاعة، يحدث بعد الفِطام والانتقال إلى طعام الحبوب ويتظاهر المرض بشكل نموذجي بإسهال وسوء امتصاص وفشل نمو. في الأطفال الأكبر سناً، قد يتظاهر بمظاهر غير نوعية، كتأخر النمو. توجد مظاهر سوء الامتصاص بالفحص كما قد يظهر تمدد بطني خفيف. يعاني الأطفال المصابون من تأخر النمو والبلوغ مما يسبب قصر القامة في مرحلة البلوغ. يحدث المرض عادةً عند البالغين في العقد الثالث أو الرابع وتصاب الإناث بمقدار مرتين أكثر من الذكور. تظاهُر المرض متفاوت للغاية، ويعتمد هذا على مدى وشدة إصابة الأمعاء الدقيقة. يعاني البعض من سوء امتصاص مركّب (معقّد)، بينما يطوّر آخرون أعراضاً غير نوعية، مثل التعب أو فقدان الوزن أو عوز الفولات أو فقر دم بعوز الحديد. تشمل التظاهرات الأخرى التقرحات الفموية وعسر الهضم والانتفاخ. يرتبط الداء الزلاقي غير المُلاحَظ بنقص تغذية وتخلخل عظام خفيف. يرتبط الداء الزلاقي باضطرابات المناعة الذاتية المرتبطة بالـ HLA الأخرى وبأمراض أخرى مُحدَّدة كما هو في (الإطار 21.42). في بعض المراكز، يمكن إخضاع الأشخاص الأكثر عرضة لتطوير الداء الزلاقي مثل المصابين بالداء السكري نمط1، لمسح أضداد دوري. قد يحدد المسح الأشخاص اللاعرضيين أو المصابين بمرض ذو أعراض طفيفة؛ هناك خلاف حول استراتيجيات التدبير المثلى بالنسبة لهؤلاء الأفراد.

الاستقصاءات

تُجرى لإثبات التشخيص والبحث عن عواقب سوء الامتصاص.



الشكل 21.41 الفيزيولوجيا المرضية للداء الزلاقي. بعد أن يتم أخذها من قِبَل الخلايا الظهارية، يتم نزع أميد ببتيدات الغلوتين بوساطة أنزيم الترانسغلوتاميناز النسيجي الموجود في الطبقة تحت الظهارية. تصبح بذلك قادرة على ملائمة العنصر الرابط للمستضد والموجود على سطح الخلايا المقدّمة للمستضد بحيث يقابل مستضد HLA على سطح الكريات البيض _مستضد إيجابي DQ2_. يُطلِق التمييز من قِبَل الخلايا $CD4^+$ استجابة مناعية من النوع Th1 مع توليد سيتوكينات طليعة للالتهاب: الإنترلوكين_1 (IL_1) والإنترفيرون غاما (IFN-y) والعامل المنخر للورم ألفا (TNF-a). ينتج عنه ارتشاح اللمفاويات داخل الصفيحة المخصوصة وزيادة اللمفاويات داخل الظهارية (IELs) وفرط تنسج الخبايا وضمور زغابي.

الإطار 21.42 المرافقات المرضية للداء الزلاقي

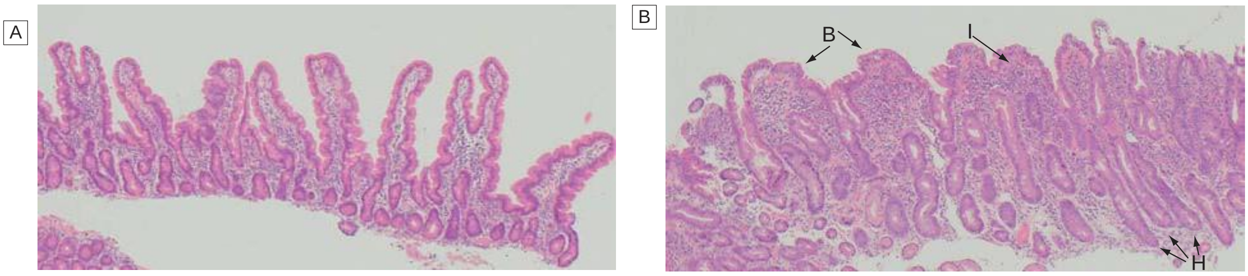
- الداء السكري نمط1 (2−8%)
- الداء الدرقي (5%)
- التشمُّع الصفراوي البدئي (3%)
- داء جوغرن (3%)
- عوز الغلوبولين المناعي A (2%)
- فقر الدم الوبيل
- الساركوئيد
- مضاعفات عصبية:
  اعتلال دماغي
  ضمور مخيخي
  اعتلال الأعصاب المحيطية
  الصرع
- الوهن العضلي الوبيل
- التهاب الجلد الهربسي الشكل
- تناذر داون
- لمفومة الخلايا التائية المرتبطة بالاعتلال المعوي
- سرطانة الأمعاء الدقيقة
- سرطانة المريء الحرشفية
- التهاب الصائم التقرحي
- القصور البنكرياسي
- التهاب القولون المجهري
- الضمور الطحالي

الخزعة الإثناعشرية

استبعاد الخزعة اعتماداً على المظاهر التنظيرية، إذ تبدو المخاطية عادةً طبيعية. نظراً لأن التغيّرات النسيجية تكون لُطَخية patchy، يجب التعويض بإجراء عدد كافٍ من الخزعات _حالياً، أكثر من أربع خزعات من القسم الثاني من الإثني عشري مع خزعة واحدة من البصلة الإثني عشرية_. الموجودات النسيجية عادةً مميزة إلا أنّه يجب الأخذ بعين الاعتبار الأسباب الأخرى للضمور الزغابي (الإطار 21.43 والشكل 21.42). تظهر الزغابات طبيعية أحياناً لكن هناك أعداد مفرطة من اللمفاويات داخل الظهارية (اعتلال عفجي باللمفاويات).

الأضداد

تشكِّل اختبارات الضد أداة مسحية ذات قيمة عند المرضى الذين يعانون من إسهال أو أعراض موحية أخرى دون أن تقدّم خزعة الأمعاء الدقيقة بديلاً تشخيصياً. تُعرَف ناقلة الغلوتامين النسيجية (tTG) الآن على أنها المستضد الذاتي للأضداد المضادة للبطانة anti-endomysial antibodies. إذا كان مسح الأضداد إيجابياً، يجب على المرضى البالغين الإبقاء على



الشكل 21.42 المخاطية الصائمية. A طبيعية. B ضمور زغابي تحت تام في الداء الزلاقي. يوجد تثلُّم زغابي (B) وفرط تنسُّج الخبايا (H) وارتشاح التهابي في الصفيحة المخصوصة (I).

الإطار 21.43 الأسباب المهمة للضمور الزغابي تحت التام

- الداء الزلاقي
- الذرب المداري
- التهاب الجلد الهربسي الشكل
- اللمفومة
- الاعتلال المعوي المرتبط بالـ HIV
- داء الجيارديات
- نقص غاما غلوبولين الدم
- الإشعاع
- داء ويبّل
- متلازمة زولينجر_إليسون

نظام غذائي حاوٍ على الغلوتين لحين أخذ الخزعات الإثناعشرية. يمكن للعيارات المصلية العالية عند الأطفال أن تكون مُشخّصة دون الحاجة إلى التنظير الداخلي أو الخزعة. تصبح عيارات الأضداد عادةً سلبية بالعلاج الناجح. تُكتشَف الأضداد المضادة للبطانة من النوع IgA بوساطة التألّق المناعي في العديد من الحالات غير المُعالَجة. تتمتع بحساسية للتشخيص (85–95%) ونوعية (تقريباً 99%) باستثناء الرُضّع الصغار جداً. على كل حال، يجب تحليل أضداد الـ IgG عند المرضى الذين لديهم عوز IgA. أصبحت مقايسة الـ tTG الاختبار المصلي المُفضّل في العديد من الدول، لأنه أسهل في الأداء ونصف كمي وحساسيته ونوعيته أكثر من 95% وأكثر دقة عند المرضى بعوز الـ IgA.

الدمويات والكيمياء الحيوية

قد يُظهِر تعداد الدم الكامل فقر دم صغير الخلايا أو كبير الخلايا ناجم عن عوز الحديد أو الفولات ومظاهر قصور الطحال (الخلايا الهدفية والكريات الحمراء الكروية وأجسام هاول_جولي). قد تُظهِر الاختبارات الكيميائية الحيوية تراكيز منخفضة من الكالسيوم والمغنزيوم والبروتين الكلي والألبومين أو فيتامين د. يُطلَب قياس الـ IgA المصلي لضمان استجابة ملائمة للـ IgA والسماح بتحليل الاختبارات المصلية.

استقصاءات أخرى

يجب الأخذ بالحسبان قياس الكثافة العظمية للبحث عن أدلة لتخلخل العظام، خاصةً عند المرضى المتقدمين في السن والنساء بعد سن الضهي.

التدبير

الأهداف هي تصحيح الأعواز الحالية للمغذيات زهيدة المقدار، مثل الحديد والفولات والكالسيوم و/أو فيتامين د، وتحقيق التئام مخاطي من خلال النظام الغذائي الخالي من الغلوتين مدى الحياة. يتطلب هذا استبعاد القمح والشَيلَم والشعير والشوفان بشكلٍ بدئي، بالرغم من إمكانية إعادة إدخال الشوفان بأمان عند معظم المرضى بعد 6–12 شهراً. في البداية، يجب تقديم المشورة الغذائية المتكررة للتأكد من أن الحمية يتم التقيد بها، باعتبارها السبب الأكثر شيوعاً لفشل التحسُّن مع علاج غذائي طارئ أو إدخال غلوتين غير مُلاحَظ. تُعطى المكمّلات المعدنية والفيتامينية أيضاً عندما تكون مُستطبة لكن نادراً ما نحتاجها عند الالتزام بالنظام الغذائي الصارم الخالي من الغلوتين. تم إنتاج كُتيبات من قِبَل الجمعيات الزلاقية في العديد من الدول، متضمنةً صحائف النظام الغذائي ووصفات لاستخدام الدقيق الخالي من الغلوتين، وهي ذات قيمة كبيرة. تُعدّ متابعة النظام الغذائي مفتاح التدبير. يجب على المرضى المتابعة بعد ابتداء الحمية الخالية من الغلوتين، مع تقييم

الأعراض والوزن والحالة الغذائية، ويجب سحب الدم لقياس الـ tTG أو الأضداد المضادة للبطانة. لا يوجد حالياً اختبارات غير غازية إضافية لتقييم التئام مخاطية الأمعاء الدقيقة. لا تُطلَب خزعات الأمعاء الدقيقة المتكررة بشكلٍ روتيني إلا أنه يجب أخذها بعين الاعتبار عند المرضى الذين لا تتحسّن أعراضهم أو أولئك الذين تبقى مستويات الأضداد عالية لديهم. في هذه الظروف، إذا كان النظام الغذائي مقبولاً، فحينئذٍ تكون هناك حالات أخرى، على سبيل المثال، القصور البنكرياسي أو التهاب القولون المجهري، يجب البحث عنها، وكذلك مضاعفات الداء الزلاقي، مثل التهاب الصائم التقرحي أو لمفومة الخلايا التائية المرتبطة بالاعتلال المعوي. يبقى هناك عدد قليل من المرضى تفشل لديهم الاستجابة للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين على نحوٍ كافٍ ويتطلب هؤلاء الأشخاص معالجة بالقشرانيات السكرية أو الأدوية الكابتة للمناعة.

المضاعفات

يوجد خطر مُضاعَف للإصابة بالخباثة لدى مرضى الداء الزلاقي، حيث تم الإبلاغ بشكلٍ خاص عن لمفومة الخلايا التائية المرتبطة بالاعتلال المعوي وسرطانة الأمعاء الدقيقة وسرطانة المريء الحرشفية. يطوِّر القليل من المرضى التهاب صائمي لفائفي تقرحي. قد يتظاهر هذا بحمى وألم وانسداد أو انثقاب. يُوضَع هذا التشخيص بوساطة دراسات الباريوم أو تنظير الأمعاء لكن قد يتطلب الأمر إجراء تنظير بطن وأخذ خزعة كاملة السماكة. يكون العلاج صعباً. تُستخدَم القشرانيات السكرية مع نسبة نجاح متفاوتة ويحتاج بعض المرضى استئصالاً جراحياً وتغذية بالحقن (تغذية خلالية). المسار غالباً مُترقٍّ. قد يحدث تخلخل العظم وتلين العظام عند المرضى ذوي الداء المديد والسيطرة الضعيفة على الداء الزلاقي. هذه المضاعفات أقل شيوعاً عند أولئك الذين يلتزمون بنظام غذائي صارم خالٍ من الغلوتين.

التهاب الجلد الهربسي الشكل Dermatitis herpetiformis

يتميز هذا بحوصلات من بثور حاكّة بشدة على المرفقين والركبتين والإليتين. يُظهِر التألق المناعي ترسيب IgA حبيبي أو خطي في الوصل البشروي الأدمي. يعاني كل المرضى تقريباً من ضمور زغابي جزئي يظهر بالخزعة الإثني عشرية، بشكلٍ مماثل لما يُشاهَد في الداء الزلاقي، بالرغم من عدم وجود أعراض هضمية عادةً. في المقابل، لدى أقل من 10% من المرضى الزلاقيين دليل على التهاب الجلد الهربسي الشكل، على الرغم من ارتباط كلا الاضطرابين مع نفس مجموعات مستضد التوافق النسيجي. يستجيب الطفح عادةً للنظام الغذائي الخالي من الغلوتين لكن يحتاج بعض المرضى علاج إضافي بالدابسون (50–100 مغ/اليوم).

الذرب المداري Tropical sprue

يُعرَّف الذرب المداري على أنّه سوء امتصاص مزمن ومترقٍّ عند مريض في المناطق المدارية، مرتبطاً مع شذوذات في بنية ووظيفة الأمعاء الدقيقة. يحدث المرض بشكلٍ رئيس في جزر الهند الغربية وجنوب الهند وماليزيا وأندونيسيا.

الفيزيولوجيا المرضية

يشير النمط الوبائي والوبائيات العرضية إلى تورُّط عامل معدٍ. على الرغم من عدم عزل أي جرثوم، فإنّ الحالة تبدأ غالباً بعد داء إسهالي حاد. يُشاهَد فرط نمو جرثومي في الأمعاء الدقيقة مع الإيشريكية القولونية والأمعائية والكليبسيلا بشكلٍ متكرر. تشابه التغيرات إلى حدٍ بعيد تلك الموجودة في الداء الزلاقي.

المظاهر السريرية

يوجد إسهال وتمدد بطني وقهم وتعب وفقدان وزن. لدى زوّار المناطق الاستوائية، بدء شديد وقد يكون مفاجئ من الإسهال مصحوباً بحمى. عندما يصبح الاضطراب مزمناً، تكون مظاهر فقر الدم ضخم الأرومات (سوء امتصاص فيتامين B12 وحمض الفوليك) والأعواز الأخرى، بما فيها وذمة الكاحل والتهاب اللسان والتهاب الفم شائعة. يتناوب حدوث الهدأة والنُكس. يتضمن التشخيص التفريقي عند السكان الاستوائيين القاطنين الأسباب المُعدية للإسهال. داء الجيارديات هو التشخيص التفريقي المهم عند زوّار المناطق الاستوائية.

التدبير

العلاج المُفضَّل هو التتراسيكلين (200 مغ 4 مرات يومياً لمدة

28 يوم) ويؤدي إلى هدأة أو شفاء طويل الأمد. عند معظم المرضى، تُحسِّن الجرعات الدوائية من حمض الفوليك (5 مغ يومياً) الأعراض والمورفولوجيا الصائمية. في بعض الحالات، يجب أن يكون العلاج طويلاً قبل حدوث التحسُّن ويتوجب على المرضى أحياناً مغادرة المناطق الاستوائية.

فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة ("متلازمة العروة العمياء")

يحتوي الإثناعشري والصائم الطبيعيان أقل من 10^4/مل من الكائنات الحية، المشتقة عادةً من اللعاب. لا يتجاوز تعداد الكائنات الحية القولونية أبداً 10^3/مل. في فرط النمو الجرثومي، هناك 10^8–10^{10}/مل من الكائنات الحية، معظمها يوجد بشكل طبيعي فقط في القولون. تؤهب الاضطرابات التي تُضعِف الآليات الفيزيولوجية الطبيعية المسيطرة على التكاثر الجرثومي في الأمعاء لحدوث فرط النمو الجرثومي (الإطار 21.44). الأهم هو فقدان الحموضة المعدية وضعف الحركية المعوية والشذوذات البنيوية التي تسمح للجراثيم القولونية بكسب الوصول إلى الأمعاء الدقيقة أو توفير ملاذاً منعزلاً عن المجرى التمعجي.

الإطار 21.44 أسباب فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة

الآلية	أمثلة
نقص أو فقد حمض المعدة	فقر الم الوبيل استئصال المعدة الجزئي معالجة طويلة الأمد بمثبط مضخة البروتون
حركية معوية ضعيفة	التصلب الجهازي الاعتلال العصبي المستقل السكري الانسداد المعوي المزمن الكاذب
الشذوذات البنيوية	جراحة معدية (عروة عمياء تالية لعملية بيلروث 2) داء الرتوج الصائمية نواسير معوية قولونية* استئصال الأمعاء الدقيقة الواسع التضيقات*
وظيفة مناعية ضعيفة	نقص غاما غلوبولين الدم

*داء كرون هو السبب الأكثر شيوعاً

الفيزيولوجيا المرضية

يمكن حدوث فرط النمو الجرثومي عند المرضى المصابين برتوج الأمعاء الدقيقة. وسبب آخر هو الاعتلال العصبي المستقل السكري، الذي يُنقِص حركية الأمعاء الدقيقة ويؤثر على إفراز الخلايا المعوية. ينشأ فرط النمو الجرثومي في التصلب الجهازي، بسبب تليف الطبقات الدائرية والطولانية للعضلات المعوية بحيث تصبح حركيتها غير طبيعية. في نقص غاما غلوبولين الدم مجهول السبب، يحدث فرط النمو الجرثومي بسبب نقص مستويات الـ IgA والـ IgM في المصل والمفرزات الصائمية. يحدث الإسهال المزمن وسوء الامتصاص بسبب فرط النمو الجرثومي والعداوى المعدية المعوية المتكررة (داء الجيارديات خاصةً، الفصل 11).

المظاهر السريرية

يعاني المريض من إسهال مائي مع أو بدون إسهال دهني مع فقر دم بسبب عوز فيتامين B12. يحدث هذا بسبب إزالة اقتران الأحماض الصفراوية، مما يُضعِف تشكيل المُذيّلة micelle، وبسبب الاستخدام الجرثومي لفيتامين B12. قد يكون هناك أعراض أيضاً ناجمة عن السبب المعوي المُستبطِن.

الاستقصاءات

يتم وضع تشخيص العروة العمياء أو النواسير غالباً عن طريق وجبة الباريوم للأمعاء الدقيقة والمتابعة من خلالها أو التصوير المعوي للأمعاء الدقيقة بالرنين المغناطيسي MRI. تفيد خزعات الإثناعشرية التنظيرية في استبعاد الداء الزلاقي. يمكن أيضاً سحب المحتويات الصائمية للفحص الجراثيمي بالمنظار لكن يتطلب التحليل المخبري طرق زرع لا هوائية وهوائية. يمكن تشخيص فرط النمو الجرثومي أيضاً بشكلٍ غير غازٍ باستخدام اختبارات النَفَس الهيدروجينية، بالرغم من حساسيتها المنخفضة. تتضمن هذه الاختبارات البسيطة، غير المُشعّة قياس سلسلي لمحتوى عينات النَفَس من الهيدروجين بعد الابتلاع الفموي لـ 50 غ من الغلوكوز أو اللاكتولوز. إذا كانت الجراثيم موجودة داخل الأمعاء الدقيقة، تكون قد استقلبت

الغلوكوز بسرعة، مسببةً ارتفاعاً مبكراً في الهيدروجين المزفور. متقدمةً بذلك على القيم الطبيعية الناجمة عن الاستقلاب بوساطة النبيت القولوني. قد تُظهِر التحاليل الكيميائية الحيوية مستويات مصلية منخفضة من فيتامين B12، مع مستويات طبيعية أو مرتفعة من حمض الفوليك بسبب الإنتاج الجرثومي لهذا الأخير. يتم تشخيص نقص غاما غلوبولين الدم عبر قياس مستوياتها المصلية وعن طريق الخزعة، التي تُظهِر نقص أو غياب الخلايا البلازمية وفرط التنسج العقيدي اللمفاوي.

التدبير

يجب معالجة السبب المُستبطِن لفرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة، إن أمكن ذلك. الخط الأول للعلاج هو شوط من المضادات الحيوية واسعة الطيف لأسبوعين. بالرغم من عدم وجود إجماع على الدواء أو الجرعة. تتضمن الأمثلة التتراسكلين (250 مغ 4 مرات يومياً)، ميترونيدازول (400 مغ 3 مرات يومياً)، أموكسيسيلين (250 مغ 3 مرات يومياً) أو سيبروفلوكساسين (250 مغ مرتان يومياً). إذا أظهر اختبار النَفَس إنتاج عالٍ للميتان، من المفيد عندئذٍ إضافة النيومايسين (500 مغ مرتان يومياً). أكثر من 50% من المرضى لا يستجيبون بشكلٍ ملائم وتكون معدلات النُكس عالية. يتطلب بعض المرضى علاجاً لأكثر من أربعة أسابيع، وعند عددٍ قليل، تُعتبَر الأشواط المستمرة الدوارة من المضادات الحيوية ضرورية. يجب الأخذ بعين الاعتبار خطر نشوء المقاومة للمضادات الحيوية. قد تحتاج الحالات المزمنة مكملات فيتامين B12 حقناً عضلياً، بسبب الاستخدام الجرثومي له.

الإطار 21.45 سوء الامتصاص عند المسنين

- الداء الزلاقي: تميل الأعراض كعسر الهضم لأن تكون مبهمة؛ يتظاهر المرض عند 25% فقط بشكل كلاسيكي مع إسهال وفقدان وزن. يكون داء العظم الاستقلابي وعوز الفولات أو الحديد والاعتلال الخثري أو لمفومة الأمعاء الدقيقة أكثر شيوعاً.
- فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة: أكثر شيوعاً بسبب الضمور المعدي، والذي يسبب نقص أو فقدان حمض المعدة وارتفاع نسبة انتشار داء الرتوج الصائمية والتأثيرات الضائرة طويلة الأمد للجراحة المعدية المجراة لداء القرحة.

يستفيد المرضى الذين يعانون من اضطرابات حركية، مثل السكري أو التصلب الجهازي، أحياناً من الأدوية المضادة للإسهال (ديفينوكسيلات diphenoxylate (5 مغ 3 مرات يومياً عبر الفم) أو لوبيراميد (2 مغ 4–6 مرات يومياً فموياً). يجب السيطرة على داء الجيارديات عند المرضى المصابين بنقص غاما غلوبولين الدم باستخدام الميترونيدازول أو التينيدازول، لكن إن لم تستجب الأعراض بشكلٍ ملائم، فإنّ تسريب الغلوبولينات المناعية يكون مطلوباً.

داء ويبّل Whippls disease

تتميز هذه الحالة النادرة بارتشاح مخاطية الأمعاء الدقيقة بالبلاعم "الرغوية"، والتي تظهر إيجابية التلوين بكاشف شيف_الحمض الدوري (PAS)، يُعدّ المرض أحد الأمراض متعددة الأجهزة ويمكن أن يؤثر تقريباً على أي عضو، وقبل أن تصبح الإصابة المعدية المعوية عرضية بوقتٍ طويلٍ أحياناً (الإطار 21.46).

الفيزيولوجيا المرضية

يُسبَب داء ويبل من قِبَل عدوى Tropheryma whipplei وهي عصويات إيجابية الغرام، تصبح مستوطنة داخل البلاعم في المخاطية المعوية. تكون الزغابات عريضة ومُسطّحة، وتحتوي على البلاعم المُكدّسة بشكلٍ كثيف في الصفيحة المخصوصة، سادّةً بذلك النزح اللمفاوي ومسببةً سوء امتصاص الدسم.

المظاهر السريرية

الرجال القوقازيون في منتصف العمر هم الأكثر إصابة وتعتمد تظاهرات المرض على نمط العضو المصاب. الحمى منخفضة الدرجة شائعة ويعاني معظم المرضى من أعراض مفصلية إلى حدٍ ما، كتظاهرة أوليّة غالباً. تسيطر التظاهرات العصبية أحياناً وإصابة الـ CNS هو النتيجة الأكثر خطورة.

التدبير

داء ويبّل مميت غالباً إن لم يُعالَج إلا أنّه يستجيب جيداً في البداية على الأقل، للسفترياكسون الوريدي (2 غ يومياً

الإطار 21.46 المظاهر السريرية لداء ويبّل

هضمية (<70%)

- إسهال (75%)
- إسهال دهني
- فقدان وزن (90%)
- اعتلال معوي مضيّع للبروتين
- حبن
- ضخامة كبدية طحالية (<5%)

عضلية هيكلية (65%)

- اعتلال مفاصل كبيرة سلبية المصل
- التهاب المفصل العجزي الحرقفي

قلبية (10%)

- التهاب تامور
- التهاب عضلة قلبية
- التهاب شغاف
- التهاب الشرايين التاجية

عصبية (10–40%)

- خمول
- نوبات اختلاجية
- خَرَف
- رمع عضلي
- التهاب سحايا
- آفات العصب القحفي

رئوية (10–40%)

- سعال مزمن
- ارتشاح رئوي
- التهاب الجنبة

دموية (60%)

- فقر دم
- تضخُّم العقد اللمفية

أخرى (40%)

- حمى
- تصبُّغ

لأسبوعين)، يُتبَع بالكوتريموكسازول الفموي لمدة سنة على الأقل. تزول الأعراض عادةً بشكل سريع وتعود تغيرات الخزعة إلى الطبيعي في غضون عدة أسابيع. تُعدّ المتابعة طويلة الأمد أساسية، إذ يحدث النُكس السريري عند أكثر من ثلث المرضى وفي الجهاز العصبي المركزي غالباً؛ في هذه الحالة، يتم تكرار نفس العلاج أو يُعدّ تطبيق علاجاً آخر باستعمال الدوكسيسيكلين والهيدروكلوروكين ضرورياً.

إسهال حمض الصفراء Bile acid diarrhoea

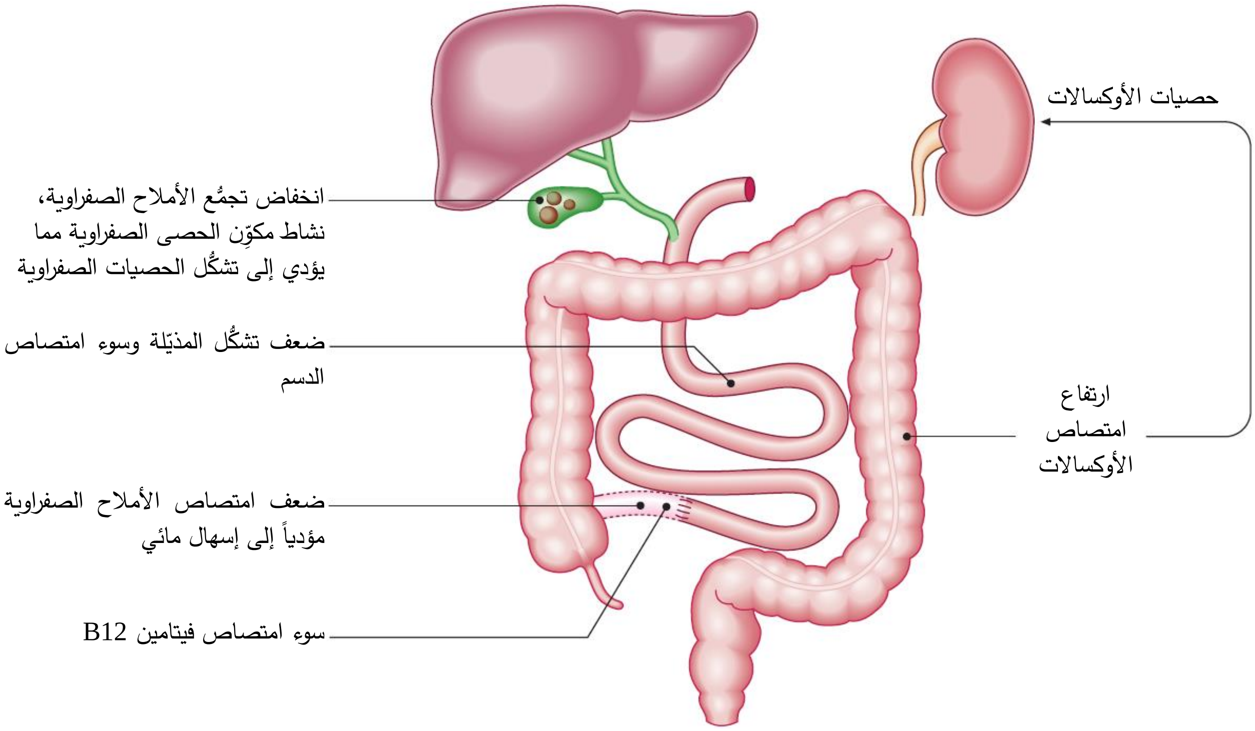
يمكن أن يحدث إسهال حمض الصفراء بشكلٍ مجهول السبب (نمط1) أو كاختلاط لاستئصال الأمعاء الدقيقة أو بعد استئصال المرارة (نمط 2) أو بالترافق مع حالات أخرى مثل التهاب القولون المجهري والتهاب البنكرياس المزمن والداء الزلاقي وفرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة أو داء السكري. تُقدّر نسبة الانتشار عند السكان بحوالي 1% مع أنّ تشخيصه أقل من المفترض. ويقدَّر الآن أنّ العديد من المرضى المُشخصين بمتلازمة القولون المتهيج ذوي نمط الإسهال السائد عندهم دليل على إسهال حمض الصفراء. السيناريو الأكثر شيوعاً هو عند المرضى المصابين بداء كرون الذين خضعوا لاستئصال اللفائفي، والذي يمكن أن يقود أيضاً إلى مظاهر سوء امتصاص أخرى (الشكل 21.43). تعبر الأملاح الصفراوية غير الممتصة إلى القولون، محرضةً إفراز الماء والكهارل ومسببةً الإسهال. إن لم يستطع التصنيع الكبدي للحموض الصفراوية الجديدة أن يواكب الفقدان البرازي، فإنّه سيحدث سوء امتصاص للدسم. النتيجة الأخرى هي تشكيل مكِّون الحصى الصفراوية، مسببةً حصيات صفراوية وتتطوَّر الحصاة الكلوية الغنية بالأوكسالات. في الحالة الطبيعية، تُربَط الأوكسالات في القولون وتُرسّب بوساطة الكالسيوم أما الأملاح الصفراوية غير الممتصة فإنها ترتبط بشكلٍ تفضيلي بالكالسيوم، تاركةً الأوكسالات لأن تُمتَص، مع إحداث حصاة الأوكسالات البولية. يعاني المرضى من إسهال مائي مُلِحّ أو إسهال دهني خفيف. دراسات التباين واختبارات فيتامين B12 وامتصاص الحمض الصفراوي، مثل اختبار ^{75}Se-homocholic acid taurine (SeHCAT)، هي استقصاءات مفيدة إلّا أنها غير متاحة في كل مكان من العالم بسبب استخدام مركّب تصنيعي موسوم بالأشعة. يُعدّ 7 ألفا-هيدروكسي كوليستينون المصلي المرتفع واسماً غير غازٍ لإسهال حمض الصفراء. يستجيب الإسهال عادةً بشكلٍ جيدٍ لخالبات الحمض الصفراوي، مثل الكوليسترامين cholestyramine أو كوليسيفيلام colesevelam، والتي تربط الأملاح الصفراوية في اللمعة المعوية ويمكن أن يُستخدَم هيدروكسيد الألمنيوم Aluminum hydroxid كبديلٍ عنها.

متلازمة الأمعاء القصيرة Short bowl syndrome

نُوقشَت هذه بتفاصيلها في الفصل 19.

التهاب الأمعاء الإشعاعي والتهاب المستقيم والقولون

يحدث الضرر المعوي في 10–15% من المرضى الذين خضعوا للعلاج الإشعاعي لخباثة بطنية أو حوضية. يتفاوت


حصيات الأوكسالات
انخفاض تجمُّع الأملاح الصفراوية، نشاط مكوِّن الحصى الصفراوية مما يؤدي إلى تشكُّل الحصيات الصفراوية
ضعف تشكُّل المذيّلة وسوء امتصاص الدسم
ارتفاع امتصاص الأوكسالات
ضعف امتصاص الأملاح الصفراوية مؤدياً إلى إسهال مائي
سوء امتصاص فيتامين B12

الشكل 21.43 **عواقب استئصال اللفائفي.**

الخطر تبعاً لاستخدام جرعة كاملة أو جرعات مُجزّأة أو استخدام معالجة كيميائية مُصاحِبة.

الفيزيولوجيا المرضية

تتضمن الإصابة غالباً المستقيم والقولون السيني واللفائفي النهائي. يسبب الإشعاع التهاباً حاداً وقِصراً في الزغابات ووذمة وتشكيل خرّاج خبيئي. يزول هذا بشكلٍ كامل عادةً لكن يطوّر بعض المرضى التهاب باطنة الشريان مؤثراً على بطانة الشرينات تحت المخاطية لأكثر من 2–12 شهراً. على المدى الطويل، يمكن أن يحرّض هذا استجابة تليفية، مسبباً التصاقات وتقرُّح وتضيقات وانسداد أو نواسير مع الأعضاء المجاورة.

المظاهر السريرية

في الطور الحاد، هناك غثيان وإقياء وألم بطني ماغص وإسهال. عند إصابة المستقيم والقولون، يحدث زيادة في المخاط المستقيمي مع نزف وزحير. يتطوَّر الطور المزمن بعد 5–10 سنوات عند بعض المرضى وينتج واحد أو أكثر من المشكلات المسجّلة في الإطار 21.47.

الإطار 21.47 المضاعفات المزمنة للتشعيع المعوي

- التهاب المستقيم والقولون
- نزف ناجم عن توسُّع الشعيرات
- تضيقات الأمعاء الدقيقة
- نواسير: مستقيمية مهبلية وقولونية مثانية ومعوية قولونية
- التصاقات
- سوء امتصاص: فرط نمو جرثومي وإسهال حمض الصفراء (ضرر لفائفي)

الاستقصاءات

في الطور الحاد، تشابه التغيرات المستقيمية في التنظير السيني التهاب المستقيم التقرحي (انظر الشكل 21.53). ترتبط الخزعة المأخوذة بالتنظير الداخلي من الجدار المستقيمي مع خطر تشكّل ناسور بنسبة 2%. يمكن تقييم امتداد الآفة بوساطة تنظير القولون. قد تحمل المتابعة بالباريوم أو تصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي قيمة تشخيصية في إظهار تضيقات الأمعاء الدقيقة والقرحات والنواسير.

التدبير

يجب معالجة الإسهال في الطور الحاد بالكوديين فوسفات والديفينوكسيلات diphenoxylate أو اللوبيراميد. قد يتطلب الأمر معالجة بالمضادات الحيوية من أجل فرط النمو الجرثومي. تعد المكمّلات التغذوية ضرورية عند وجود سوء امتصاص. الكوليسترامين أو الكوليسيفيلام مفيدة من أجل إسهال حمض الصفراء. يجب تجنب الجراحة إن أمكن، لأنّ إصابة الأمعاء تجعل الأمر معقداً بالنسبة للاستئصال والمفاغرة، لكنها تكون ضرورية في حالات الانسداد أوالانثقاب أو التنوسر. في التهاب المستقيم الإشعاعي، تكون الفيزيولوجيا المرضية المستبطِنة هي الإقفار النسيجي بدلاً من الالتهاب؛ الحقن الشرجية للقشرانيات السكرية لذلك ليست فعالة. تُستخدَم المعالجة التخثيرية للبلازما بالأرغون بوساطة التنظير الداخلي إلا أنها ذات فائدة محدودة ويمكن أن تُحدِث ناسور أو تضيق أو انثقاب. تتضمن العلاجات الفعّالة حقنة شرجية بالسكرالفات والأكسجين مفرط الضغط.

فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم Abetalipoproteinaemia

يحدث هذا الاضطراب الجسمي المتنحي النادر بسبب عوز صميم البروتين الشحمي B والذي ينتج عنه فشل تشكُّل الكيلوميكرونات. يؤدي هذا إلى سوء امتصاص الدسم وعوز الفيتامينات المنحلّة في الدسم. تُظهِر الخزعة الصائمية خلايا معوية منتفخة مع ثلاثي غليسيريد مُعاد تصنيعه وشكل زغابي طبيعي. تكون المستويات المصلية للكوليسترول وثلاثي الغليسيريد منخفضة. يحدث عدد من الشذوذات الأخرى في هذه المتلازمة، متضمنةً وجود الكريات الشائكة في الدم والتهاب الشبكية الصباغي واضطراب عصبي مترقٍ مع علامات مخيخية وعلامات في العمود الفقري. قد تتحسن الأعراض من خلال اتباع نظام غذائي قليل الدسم مُكمَلاً بثلاثيات غليسيريد متوسطة السلسلة وفيتامينات A وD وE وK.

الاضطرابات الحركية

الانسداد المعوي المزمن الكاذب Chronic intestinal pseudo-obstruction

تضطرب حركية الأمعاء الدقيقة في الحالات التي تؤثر على العضلات الملساء أو أعصاب الأمعاء. العديد من الحالات "بدئية" (مجهولة السبب)، بينما تكون الأخرى "ثانوية" تالية لمجموعة متنوعة من الاضطرابات أو الأدوية (الإطار **21.48**).

المظاهر السريرية

هناك نوبات متكررة من الغثيان والقياء والانزعاج البطني والانتفاخ، تصبح أسوأ غالباً عقب الطعام. يحدث الإسهال والإمساك بشكلٍ متناوب كما ينتج فقدان الوزن عن سوء الامتصاص (بسبب فرط النمو الجرثومي) والخوف من تناول الطعام. قد يوجد أيضاً أعراض عسر حركية مؤثرة على أجزاء أخرى من السبيل الهضمي، مثل عسر البلع كما تحدث مظاهر لخلل وظيفة المثانة في الحالات البدئية. قد يطوِّر بعض المرضى ألم بطني شديد لأسباب غير مفهومة على نحوٍ كافٍ وقد يكون هذا صعب التدبير.

التدبير

يكون التدبير صعباً غالباً. يجب التعرُّف على الأسباب المُستبطِنة وتجنب الجراحة الإضافية. قد يعزز الميتوكلوبراميد أو الدومبيريدون الحركية كما تُعطى المضادات الحيوية من أجل فرط النمو الجرثومي. من الضروري أيضاً تطبيق الدعم التغذوي والنفسي.

الإطار 21.48 أسباب الانسداد المعوي المزمن الكاذب

بدئية أو مجهولة السبب

- اعتلال الأعصاب أو الاعتلال العضلي الحشوي العائلي النادر
- انعدام الخلايا العقدية الخِلقي

ثانوية

- أدوية (الأفيونات ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة والفينوتيازينات)
- اضطرابات العضلات الملساء (التصلب الجهازي والداء النشواني والاعتلال العضلي المتقدري)
- اضطرابات الضفيرة العضلية المعوية، مثل المتلازمة نظيرة الورمية في سرطانة الرئة صغيرة الخلايا
- اضطرابات الجهاز العصبي المركزي (داء باركنسون والاعتلال العصبي المستقل)
- اضطرابات صماوية أو استقلابية (قصور الدرقية وورم القواتم والبورفيريا الحادة المتقطعة)

اضطرابات متنوعة للأمعاء الدقيقة

الاعتلال المعوي المضيّع للبروتين Protein-losing enteropathy

يُستخدَم هذا المصطلح عندما يكون هناك فقدان مفرط للبروتين داخل لمعة المِعَى، بشكلٍ كافٍ لأن يسبب نقص بروتينات الدم. يحدث الاعتلال المعوي بفقد البروتين في العديد من اضطرابات المِعى لكنّه أكثر شيوعاً في تلك التي يحدث فيها تقرُّح (الإطار 21.49). في اضطرابات أخرى، ينتج فقدان البروتين عن زيادة نفوذية الغشاء المخاطي أو انسداد الأوعية اللمفية المعوية. يعاني المرضى من وذمة محيطية ونقص بروتينات الدم مع وجود وظيفة طبيعية للكبد مع انخفاض الألبومين والغلوبولين، بدون بيلة بروتينية. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق قياس التصفية البرازية لألفا 1 أنتي تربسين أو عبر الحقن الوريدي للألبومين الموسوم بالكروم 51. يجب إجراء استقصاءات أخرى لتحديد السبب المُستبطِن. يتبع العلاج للاضطراب الكامن، مع الدعم التغذوي وتدابير للسيطرة على الوذمة المحيطية.

توسُّع الأوعية اللمفية المعوية Intestinal lymphangiectasia

قد يكون هذا بدئياً ناتجاً عن سوء التحام لمفي خلقي، أو ثانوياً لانسداد لمفي بسبب وجود لمفومة أو داء الفيلاريات أو التهاب التامور المُضيّق. يقود النزح الضعيف للأوعية اللمفية المعوية إلى نجيج لمفي غني بالبروتين والدسم داخل اللمعة المعدية المعوية. تتظاهر هذه الحالة بوذمة لمفية محيطية وانصباب جنبي أو حبن كيلوسي وإسهال دهني. تُظهِر الاستقصاءات نقص ألبومين الدم، قلة اللمفاويات وانخفاض التراكيز المصلية للغلوبولينات المناعية. يمكن وضع التشخيص من خلال المسح بالـ CT والتنظير المعوي مع خزعة صائمية، والتي تُظهِر مرابِض (أوعية لمفية معوية) متوسعة جداً. يتألف العلاج من نظام غذائي ذو محتوى دهني منخفض مع مكمّلات من ثلاثي غليسيريد متوسط السلسلة.

الإطار 21.49 أسباب الاعتلال المعوي بفقد البروتين

مع تآكل أو تقرُّح مخاطي

- داء كرون
- التهاب القولون التقرحي
- ضرر إشعاعي
- سرطان المريء أو المعدة أو القولون
- اللمفومة

دون تآكل أو تقرُّح مخاطي

- داء مينيتريه
- فرط النمو الجرثومي
- الداء الزلاقي
- الذرب المداري
- التهاب المعدة والأمعاء الأيوزيني
- الذئبة الحمامية الجهازية

مع انسداد لمفاوي

- توسُّع الأوعية اللمفية المعوية
- التهاب التامور المُضيّق
- اللمفومة
- داء ويبّل

تقرُّح الأمعاء الدقيقة Ulceration of the small intestine

قرحات الأمعاء الدقيقة غير شائعة وهي إما مجهولة السبب أو ثانوية لاضطرابات معوية مُستبطِنة (الإطار 21.50). تكون القرحات أكثر شيوعاً في اللفائفي وتسبب نزفاً أو انثقاباً أو تضيُّقاً أو انسداد. يتم تأكيد التشخيص من خلال دراسات الباريوم والتنظير المعوي.

الإطار 21.50 أسباب قرحات الأمعاء الدقيقة

- مجهولة السبب
- داء الأمعاء الالتهابية
- الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية
- الالتهاب الصائمي اللفائفي التقرُّحي
- لمفومة وورم سرطاني
- عداوى (التدرن والتيفوئيد واليرسنية المُلهبة للمعي والقولون)
- أخرى (إشعاع والتهاب وعائي)

سمية الأمعاء الدقيقة المرتبطة بالـ NSAIDs NSAIDs-associated small intestinal toxicity

تسبب هذه الأدوية طيفاً من الآفات المعوية الدقيقة تتراوح من التآكلات والتقرحات إلى وتِرات مخاطية وتضيقات ونادراً، حالة معروفة بداء "الحجاب"، والتي تنتُج عن وجود تليف تحت مخاطي شديد بشكلٍ محيطي. تتظاهر هذه الحالة بألم أو انسداد أو نزف أو فقر دم، وقد تحاكي في هذا داء كرون أو

ورم سرطاني أو لمفومة. يمكن كشف التشخيص من خلال التنظير المعوي أو التنظير الداخلي بالكبسولة إلا أنه يُكتشَف في بعض الأحيان من خلال فتح البطن فقط.

التهاب المعدة والأمعاء الأيوزيني Eosinophilic gastroenteritis

قد يؤثر هذا الاضطراب غير معروف السببيات على أي جزء من السبيل الهضمي؛ متميزاً بالارتشاح الأيوزيني الذي يصيب جدار المِعى، في غياب العدوى الطفيلية أو كثرة الأيوزينيات في النسج الأخرى. قد يكون الارتشاح مخاطياً أو عضلياً أو تحت مصلي. وتظهر كثرة أيوزينيات الدم المحيطي في 80% من الحالات.

المظاهر السريرية

يوجد مظاهر للانسداد والالتهاب، مثل الألم الماغص والغثيان والقياء والإسهال وفقدان الوزن. يحدث الاعتلال المعوي المضيّع للبروتين ويملك أكثر من 50% من المرضى قصة لاضطرابات أرجية أخرى. وقد يحدث حبن (استسقاء بطني) عند إصابة الطبقة المصلية.

الاستقصاءات والتدبير

يُوضَع التشخيص من خلال التقييم النسيجي لخزعات تنظيرية متعددة، بالرغم من أنَّ الخزعات كاملة السماكة مطلوبة أحياناً. يجب إجراء الاستقصاءات الأخرى لاستبعاد العدوى الطفيلية والأسباب الأخرى لكثرة الأيوزينيات. ترتفع غالباً تراكيز الـ IgE المصلية. المناورات الغذائية نادراً ما تكون فعّالة. على الرغم من أنَّ النظام الغذائي الاستبعادي، خاصةً الحليب، قد يفيد قلّة من المرضى. تُعالَج الأعراض الشديدة بالبردنيزولون (20–40 مغ يومياً) مع أو بدون كروموغليكات الصوديوم، التي تعمل على تثبيت الأغشية للخلايا البدينة. الإنذار جيد عند غالبية المرضى.

رتج ميكل Meckel's diverticulum

يُعدّ الشذوذ الخلقي الأكثر شيوعاً للسبيل الهضمي ويحدث عند 0.3–3% من الناس، لكن الغالبية العظمى من الأفراد المصابين لا تظهر عليهم أعراض طوال فترة حياتهم. ينتج الرتج عن فشل إغلاق القناة المحيّة، مع استدامة وجود كيس ذو نهاية عمياء ناشئ من الحافة المقابلة للمساريقا في اللفائفي؛ يحدث عادةً على بُعد 100 سم من الدسّام الدقاقي الأعوري ويصل طوله إلى حوالي 5 سم. يحتوي في 50% من الحالات تقريباً على مخاطية معدية منتبذة؛ ويوجد نادراً نسيج قولوني أو بنكرياسي أو بطاني رحمي. تحدث المضاعفات الأكثر شيوعاً في أول عامين من الحياة لكنها تُشاهَد أحياناً عند الشباب. قد ينتج النزف عن تقرُّح مخاطية اللفائفي المجاورة للخلايا الجدارية المنتبذة ويظهر كتغوط زفتي متكرر أو دم متبدل في المستقيم. يتم وضع التشخيص من خلال مسح البطن باستخدام عدّاد غاما التالي للحقن الوريدي ببيرتيكنيتات التكنيسيوم 99m ^{99}Tc_pertechnetate، والتي تُركَّز بوساطة الخلايا الجدارية المنتبذة. تتضمن المضاعفات الأخرى الانسداد المعوي والتهاب الرتج والانغلاف والانثقاب. التدخُّل الجراحي غير ضروري ما لم تحدث مضاعفات.

التفاعلات الغذائية الضائرة

تُعتبَر التفاعلات الغذائية الضائرة شائعة وتُقسّم إلى عدم تحمُّل الطعام والأرجية للطعام، وتكون الأولى أكثر شيوعاً. في حالة عدم تحمُّل الطعام، يوجد تفاعل ضائر للطعام والذي يكون غير متواسَط بالمناعة وينتج عن آليات دوائية (هيستامين أو تيرامين أو غلوتامات أحادية الصوديوم)، استقلابية (عوز اللاكتات) أو آليات أخرى (ذيفانات أو ملوثات كيميائية في الطعام).

عدم تحمُّل اللاكتوز Lactose intolerance

يحتوي الحليب البشري حوالي 200 ممول/ل (68 غ/ل) من اللاكتوز، والذي يُهضَم بشكل طبيعي من قِبَل أنزيم اللاكتاز الموجود في الحافة الفرشاتية إلى غلوكوز وغالاكتوز قبل أن يتم امتصاصه. في معظم السكان، يضعف نشاط لاكتاز الخلية المعوية خلال مرحلة الطفولة. يوجد عوز في الأنزيم عند أكثر من 90% من البالغين الأفارقة والآسيويين وفي أمريكا الجنوبية لكن حوالي 5% فقط من سكان أوروبا الشمالية مصابون به. في حالات عوز اللاكتاز المحددة وراثياً (البدئية)، يكون الشكل الصائمي طبيعياً. يحدث عوز اللاكتاز "الثانوي" كنتيجة للاضطرابات التي تسبب ضرراً للمخاطية

الصائمية، مثل الداء الزلاقي والتهاب المعدة والأمعاء الفيروسي. يدخل اللاكتوز غير المُحلل مائياً إلى القولون، حيث يُنتِج التخمُّر البكتيري أحماض دهنية طيّارة قصيرة السلسلة وهيدروجين وثنائي أكسيد الكربون.

المظاهر السريرية

في معظم الناس، يكون عوز اللاكتاز لاعرضياً بشكلٍ كامل. ومع ذلك، يشكو البعض من ألم ماغص وانتفاخ بطني وزيادة الأرياح وقراقر وإسهال بعد تناول الحليب أو منتجاته. قد يتم الاشتباه بمتلازمة القولون المتهيّج لكن يشير التحسُّن السريري عند الامتناع عن اللاكتوز إلى التشخيص الصحيح. يُعدّ اختبار نَفَس هيدروجين اللاكتوز استقصاءً مفيداً غير غازٍ. يوصى بالنظام الغذائي الخالي من اللاكتوز، بالرغم من أنَّ معظم المرضى قادرون على تحمّل كميات صغيرة من الحليب بدون ظهور أعراض، كانت إضافة مستحضرات اللاكتاز التجارية إلى الحليب فعّالة في بعض الدراسات إلا أنها مُكلفة.

عدم تحمُّل السكريات الأخرى

يمكن أن يحدث الإسهال التناضحي بسبب السوربيتول، وهو سكر غير قابل للامتصاص يُستخدَم كمُحلٍّ اصطناعي. قد تسبب عصائر الفاكهة الحاوية على الفركتوز إسهالاً أيضاً إذا تم استهلاكها بكميات أكبر مما يتم امتصاصه.

الأرجية للطعام Food allergy

الحساسيات الغذائية هي اضطرابات متواسَطة بالمناعة، والأكثر شيوعاً بسبب تفاعلات فرط الحساسية من النمط الأول مع إنتاج أضداد الـ IgE، على الرغم من مشاهدة تفاعلات فرط الحساسية المتأخرة من النمط الرابع. يدرك ما يصل إلى 20% من السكان بأنفسهم أنهم يعانون من الأرجية الغذائية إلا أنَّ 1–2% من البالغين و5–7% من الأطفال لديهم حساسيات غذائية حقيقية. الأغذية المتهمة الأكثر شيوعاً هي الفول السوداني والحليب والبيض والصويا والمحّار. تحدث التظاهرات السريرية فور التعرض وتتراوح من الحساسية عديمة الأهمية إلى تلك المهددة للحياة أو حتى التأقية المميتة. تنتج متلازمة الحساسية الفموية الشائعة عن التماس مع حمض البنزوئيك الموجود في بعض عصائر الفاكهة الطازجة، مؤديةً إلى الإصابة بالشرى ووذمة وعائية في الشفتين والبلعوم الفموي. ومع ذلك، فهو ليس تفاعلاً متواسَطاً بالمناعة. يمتلك "اعتلال المعدة والأمعاء الأرجي" مظاهر مشابهة لالتهاب المعدة والأمعاء الأيوزيني، بينما يتألف "التأق المعدي المعوي" من غثيان وإقياء وإسهال ووهط قلبي وعائي وقصور تنفسي في بعض الأحيان. تم توثيق تفاعلات مميتة ناجمة عن كميات زهيدة من الفول السوداني بشكلٍ فعلي. من الصعب إثبات أو دحض تشخيص الأرجية الغذائية. تملك اختبارات وخز الجلد skin-prick tests وقياس أضداد الـ IgE المصلية النوعية للمستضد قيمة تنبؤية محدودة. المعيار الذهبي هو اختبارات التحمُّل الغذائية ثنائية التعمية المقارَنة بالشاهد مقابِل الدواء الغُفل إلا أنها مُجهدة وليست متاحة بسهولة. في العديد من الحالات، تتم الاستعانة بالاشتباه السريري وتجارب النظام الغذائي الاستبعادي من أجل التشخيص. يتألف علاج الحساسية الغذائية المُثبتة من الوعي والتثقيف المُفصَّل للمريض والتخلُّص الصارم من المستضد المؤذي، وفي بعض الحالات، يتم استخدام مضادات الهيستامين أو كروموغليكات الصوديوم. يجب معالجة التأق كحالة طبية طارئة، إذ يلزم الإنعاش مع دعم المجرى الهوائي واستخدام الأدرينالين (الإبينفرين) الوريدي. يجب تدريب المعلّمين ومقدمي الرعاية الصحية للأطفال المصابين على التعامل مع هذا. يجب على المرضى ارتداء سِوار المعلومات وتعلُّم كيفية حمل واستخدام محقنة الأدرينالين المملوءة مُسبقاً.

إنتانات الأمعاء الدقيقة

إسهال المسافرين، داء الجيارديات وداء الأميبات

انظر الفصل **11**.

التدرُّن البطني Abdominal tuberculosis

تُعتبَر المتفطرة السليّة سبب نادر للأمراض البطنية عند القوقازيين إلا أنّه يجب أخذها بعين الاعتبار عند الأشخاص القادمين من الدول النامية والمرضى المصابين بالإيدز. ينتج إنتان المِعى عادةً عن المتفطرة السليّة البشرية، التي تُبتلَع بعد

السعال. لا يعاني العديد من المرضى أعراضاً رئوية وتكون الصورة البسيطة للصدر طبيعية لديهم. المنطقة الأكثر تأثراً هي المنطقة اللفائفية الأعورية. تكون الموجودات الشعاعية وتظاهرات المرض مشابهة جداً لتلك المشاهدة في داء كرون. يمكن أن يكون الألم البطني حاداً أو لمدة عدة أشهر إلا أنّ الإسهال أقل شيوعاً في التدرُّن من داء كرون. الحمى منخفضة الدرجة شائعة إلا أنها غير ثابتة. يمكن أن يؤثر التدرُّن على أي جزء من السبيل الهضمي، كداء كرون تماماً، كما يُلاحَظ الداء المحيط بالشرج مع نواسير. يُنتِج التدرُّن الصفاقي التهاب صفاق مع حبن نضحي، مرافقاً للألم البطني والحمى. يحدث التهاب كبد ورمي حبيبي.

الاستقصاءات

يسبب التدرُّن البطني ارتفاعاً في سرعة التثفل ESR؛ توحي تراكيز الفوسفاتاز القلوية المصلية المرتفعة بإصابة كبدية. يجب البحث عن المؤكدات النسيجية عن طريق التنظير الداخلي أو تنظير البطن أو خزعة الكبد. لا يُشاهَد الورم الحبيبي المتجبن دائماً كما أنَّ ندرة العصيات المقاومة للحمض والكحول تعيق رؤيتها. قد يكون الزرع مفيداً إلا أنَّ تعيين هوية الكائن الحي تأخذ ستة أسابيع ومن الممكن التشخيص حالياً على نموذج الخزعة باستخدام الطرق المعتمدة على الـ PCR.

التدبير

عندما تكون الأعراض موحية بشدة بالتدرُّن البطني، يجب البدء بالعلاج الكيميائي مع الأدوية المتعددة المضادة للسل، حتى مع عدم وجود برهان جراثيمي أو نسيجي. النظام المعياري الشائع هو الإيزونيازيد isoniazid والبيرازيناميد pyrazinamide والإيتامبوتول ethambutol، على الرغم من أنَّ الاختيار الدقيق يعتمد على أنماط المقاومة الدوائية المحليّة.

داء خفيّات الأبواغ Cryptosporidiosis

تم البحث في داء خفيّات الأبواغ وعداوى الأوالي الأخرى، بما فيها داء متماثلات البوائغ الكيسية (متماثلة البوائغ الكيسية البديعة) وداء الأبواغ الدقيقة في الفصل 11.

أورام الأمعاء الدقيقة

نادراً ما تصاب الأمعاء الدقيقة بالتنشؤ ويحدث أقل من 5% من كل الأورام الهضمية في هذا الموقع.

الأورام الحميدة

الأكثر شيوعاً هي الأورام الغدية وGISTs والأورام الشحمية والأورام العابيّة. توجد الأورام الغدية غالباً في المنطقة المحيطة بالحليمة العفجية وتكون لاعرضية عادةً. على الرغم من حدوث النزف الخفي أو الانسداد بسبب الانغلاف. من النادر حدوث الاستحالة إلى السرطانة الغدية. الأورام الغدية المتعددة شائعة في الإثني عشري عند المرضى المصابين بداء السلائل الورمية الغدية العائلي (FAP)، والذي يستدعي مراقبة تنظيرية منتظمة. تحدث السلائل الورمية العابيّة التي لا تحمل كموناً خبيثاً عادةً في متلازمة بوتز جيغرز.

الأورام الخبيثة

تكون هذه الأورام نادرة وتشمل، بترتيبٍ تنازلي على التوالي، السرطانة الغدية والأورام العصبية الصماوية والـ GIST الخبيثة واللمفومة. تحدث الغالبية في منتصف العمر أو بعد ذلك. تنشأ ساركومة كابوزي للأمعاء الدقيقة عند المرضى المصابين بالإيدز.

السرطانات الغدية Adenocarcinomas

تحدث السرطانة الغدية بوتيرة متزايدة عند المرضى المصابين بالـ FAP والداء الزلاقي وداء كرون الأمعاء الدقيقة ومتلازمة بوتز جيغرز. تُعتبَر سرطانة نادرة، وتمثِّل أقل من 5% من كل الخباثات الهضمية. تؤدي التظاهرات غير النوعية وندرة هذه الآفات غالباً إلى التأخُّر في التشخيص. على الرغم من تقدُّم الطرق التصويرية والتنظيرية، يُعدّ التشخيص باكراً أمر صعب. يوضّح فحص المتابعة من خلال الباريوم أو الدراسات الوصفية المعوية للأمعاء الدقيقة معظم الآفات من هذا النوع. يلعب أيضاً التنظير المعوي والتنظير الداخلي بالكبسولة وتصوير الأوعية المساريقية والـ CT دوراً في الاستقصاء. تتم المعالجة عن طريق الاستئصال الجراحي.

الأورام العصبية الصماوية Neuro-endocrine tumours

نوقشت هذه بالتفصيل في الفصل 18.

اللمفومة Lymphoma

قد تصيب لمفومة لاهودجكن (الفصل 23) السبيل الهضمي كجزء من مرض أكثر عمومية أو يظهر نادراً كبداية في المِعى، وتُعدّ الأمعاء الدقيقة الأكثر شيوعاً في الإصابة. تحدث اللمفومات بوتيرة متزايدة عند المرضى المصابين بالداء الزلاقي وفيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز وحالات عوز المناعة الأخرى. تنشأ معظمها من الخلايا البائية، على الرغم من نشوء اللمفومة المرتبطة بالداء الزلاقي من الخلايا التائية (لمفومة الخلايا التائية المرتبطة بالاعتلال المعوي). يتظاهر الورم بمظاهر الألم البطني الماغص والانسداد وفقدان الوزن، كما يُشاهَد الانثقاب أيضاً في بعض الأحيان. سوء الامتصاص هو مظهر من إصابة الأمعاء المنتشرة ومن النادر حدوث ضخامة كبدية طحالية. يُوضَع التشخيص من خلال خزعة الأمعاء الدقيقة والدراسات الشعاعية الظليلة والـ CT. يجب إجراء الاستقصاءات من أجل تحديد مرحلة الورم كاللمفومات التي تحدث في أي مكان آخر. العلاج المُفضّل هو الاستئصال الجراحي، إن أمكن، مع العلاج الإشعاعي ويُحتفَظ بالعلاج الكيميائي المركَّب لأولئك المصابين بمرض متقدّم. يعتمد الإنذار بشكلٍ كبير على المرحلة عند التشخيص ونمط الخلية وعمر المريض ووجود أعراض "B" (حمى وفقدان وزن وتعرُّق ليلي).

أمراض الأمعاء الدقيقة التكاثرية المناعية Immunoproliferative small intestinal disease

مرض الأمعاء الدقيقة التكاثري المناعي (IPSID)، المعروف أيضاً بمرض السلسلة الثقيلة ألفا، هو حالة نادرة تحدث بشكلٍ رئيس في دول البحر الأبيض المتوسط والشرق الأوسط والهند وباكستان وأمريكا الشمالية. هو شكل مختلف من لمفومة الخلايا البائية من النمط MALT ويرتبط غالباً بعدوى العُطيفة الصائمية. تتفاوت شدة الحالة من الحميدة نسبياً إلى الخبيثة بشكلٍ صريح. تتأثر مخاطية الأمعاء الدقيقة بشكلٍ منتشر، خاصةً الدانية، بالارتشاح اللمفي البلازماوي الكثيف. من الشائع تضخُّم العقد اللمفية المساريقية أيضاً. معظم المرضى من فئة الشباب والذين يعانون من سوء امتصاص وقهم وحمى. يؤكِّد الرَحَلان الكهربائي المصلي وجود سلاسل ثقيلة ألفا (من الجزء FC لـ IgA). يمكن تحقيق هدأة مطوّلة عن طريق المعالجة بالمضادات الحيوية على المدى الطويل إلا أنَّ المعالجة الكيميائية تكون مطلوبة لأولئك الذين لا يستجيبون أو الذين يعانون من المرض بشكلٍ عدواني.

الداء المعوي الالتهابي

يُعتبَر التهاب القولون التقرُّحي وداء كرون من أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة التي تسلك مساراً مطولاً من الانتكاس والهدأة، تمتد عادةً على مدى سنوات. لدى المرَضَين مُشابهات عديدة ومن المستحيل أحياناً التفريق بينهما. أحد الفوارق الحاسمة أنَّ التهاب القولون التقرُّحي يصيب القولون فقط، بينما داء كرون يمكن أن يصيب أي جزء من السبيل الهضمي من الفم وحتى الشرج. ملخّص الملامح الرئيسة لالتهاب القولون التقرُّحي وداء كرون سُجّلت في الإطار 21.51. يتفاوت وقوع داء الأمعاء الالتهابية (IBD) بشكلٍ واسع بين السكان. وُجِد ارتفاع شديد في الوقوع لكلٍ من التهاب القولون التقرُّحي وداء كرون في العالم الغربي، بدءاً من النصف الثاني للقرن الماضي وبالتزامن مع تطبيق بيئة "صحيّة" أكثر وظهور التبريد المنزلي والانتشار الواسع لاستخدام المضادات الحيوية. شهد العالم النامي أنماطاً مُماثلة، إذ يزداد تأقلم هذه الدول مع نمط الحياة الغربي.

في المناطق الغربية، نسبة وقوع التهاب القولون التقرُّحي مستقرة عند 10–20 لكل 100000، مع انتشار 100–200 لكل 100000، بينما يتزايد وقوع داء كرون ويبلغ حالياً 5–10 لكل 100000، مع انتشار 50–100 لكل 100000. يبدأ كلا المرضان بشكلٍ شائع في العقد الثاني أو الثالث من العمر، مع حدوث ذروة ثانية أصغر في العقد السابع. يتأثر ما يقرب من 240000 شخصاً بالـ IBD في المملكة المتحدة (تقريباً 1.4 مليون في الـ USA)، مساويةً لانتشار يبلغ حوالي 1 من كل 250. فترة الحياة المتوقعة عند المرضى المصابين بالـ IBD مشابهة لتلك التي لعامة السكان. على الرغم من أنَّ العديد من المرضى يتطلبون جراحة وإدخال إلى المستشفى

الإطار 21.51 مقارنة بين التهاب القولون التقرُّحي وداء كرون

	التهاب القولون التقرُّحي	داء كرون
الفئة العمرية	أي فئة عمرية	أي فئة عمرية
الجنس	الذكور = الإناث	رجحان الإناث بشكل طفيف
الوقوع	ثابت (مستقر)	متزايد
المجموعة العرقية	أي مجموعة	أي مجموعة؛ أكثر شيوعاً عند اليهود الأشكناز
العوامل الوراثية	HLA-DR*103؛ وظيفة الحاجز الظهاري القولوني (CDH1, HNF4a, LAMB1)	عيوب في المناعة الطبيعية والالتهام الذاتي (IRGM, ATG16L1, NOD2)
عومل الخطورة	أكثر شيوعاً عند غير المدخنين/ المدخنين سابقاً يحمي استئصال الزائدة الدودية	أكثر شيوعاً عند المدخنين
التوزع التشريحي	القولون فقط؛ يبدأ عند الهامش الشرجي المستقيمي مع امتداد قريب متغاير	أي جزء من السبيل الهضمي؛ الداء حول الشرج شائع؛ توزُّع لُطَخي؛ آفات قافزة
التظاهرات خارج المعوية	شائعة	شائعة
التظاهرات	إسهال دموي	متغايرة؛ ألم وإسهال وفقدان وزن كلها شائعة
نسيجياً	ارتشاح مُحدَّد بالمخاطية وانفتال خبيئي والتهاب الخبايا وخراجات خبيئية وفقدان خلايا غوبلت	الالتهاب تحت المخاطي أو كامل الجدار شائع قرحات شقية عميقة ونواسير وتغيّرات لُطَخية و وحبيبومات
التدبير	5-ASA؛ قشرانيات سكرية؛ أزاثيوبرين؛ معالجة بيولوجية (anti-TNF, anti-a4B7 integrin) استئصال القولون شافٍ	قشرانيات سكرية؛ أزاثيوبرين؛ ميتوتريكسات؛ معالجة بيولوجية (anti-TNF, anti-a4B7 integrin) معالجة تغذوية؛ الإقلاع عن التدخين، جراحة المضاعفات ليست شافية؛ 5-ASA غير فعّال

(العامل المنخر للورم= TNF؛ 5− أمينو حمض الساليسيلات= 5-ASA)

لأسباب أخرى، مع مراضة حقيقية مرافقة، فإنَّ الغالبية العظمى لديهم سجلّ عمل ممتاز ومتابعة طبيعية للحياة.

الفيزيولوجيا المرضية

يحتوي الـ IBD على مكونات بيئية ووراثية، وتشير الأدلة من دراسات واسعة الارتباط بالمجين أنَّ المتغيرات الجينية التي تؤهب لداء كرون تمَّ إخضاعها لانتقاء إيجابي عن طريق الحماية ضد الأمراض المُعدية، بما فيها التدرُّن (**الإطار 21.52**). يُعتقَد أنَّ الـ IBD يتطوَّر بسبب إطلاق هؤلاء الأفراد المستعدون وراثياً لاستجابة التهابية غير طبيعية للمحرضات البيئية، مثل الجراثيم المعوية. يقود هذا إلى التهاب الأمعاء الدقيقة مع تدخُّل منظومة واسعة من الاستجابات الخلوية المناعية الطبيعية والتلاؤمية مع إطلاق الوسائط الالتهابية، متضمنةً TNF-a و IL-12 و IL-23، مما يسبب ضرراً نسيجياً (**الشكل 21.44**). هناك ارتباط بين سوء التوازن الحيوي والـ IBD. على سبيل المثال، هناك انخفاض في التنوُّع، في المقام الأول البكتريا متينة الجدار Firmicutes وعلى وجه الخصوص، جرثومة Faecalibacterium Prausnitzii . تُعتبَر التغيرات الوظيفية في الجراثيم مهمة وتتضمن إنقاص المُستقلَبات المضادة للالتهاب، مثل البوتيرات والأحماض الدهنية قصيرة السلسلة الأخرى. هناك دليل ظاهر على أنَّ الحصيل الفيروسي البشري virome والنبيت الفطري mycobiome (أنواع فطرية) قد تكون مهمة في حدوث الـ IBD. في كلا المرَضين، يُرتشَح الجدار المعوي بخلايا التهابية حادة

ومزمنة، إلا أنّه يوجد اختلافات مهمة بين الحالتين من حيث توزُّع الآفات والملامح النسيجية (الشكل 21.45).

الإطار 21.52 العوامل المرتبطة بحدوث الداء المعوي الالتهابي

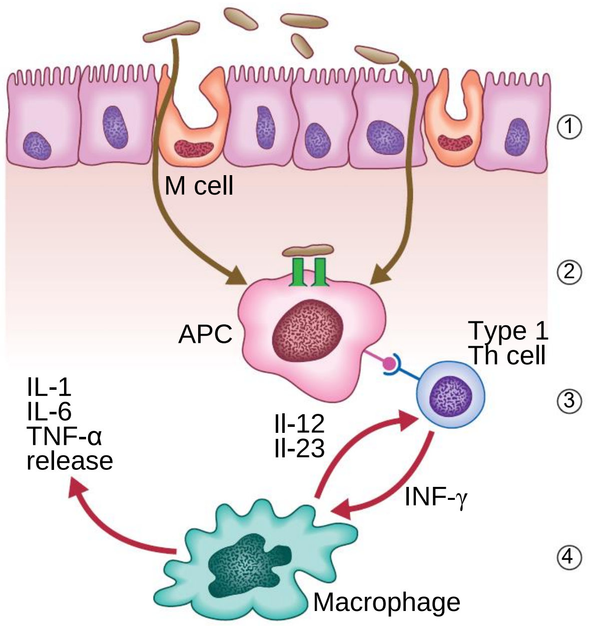
وراثية

- كل من الـ CD والـ UC شائعَين عند اليهود الأشكناز
- لدى 10% من أقارب الدرجة الأولى/ 1 أو أكثر من الأقارب المقربين مصابين بالـ IBD
- التواؤم العالي عند التوأمين المتماثلين (40−50% CD؛ 20−25% UC)
- حُدد 163 موقع حسّاس ذو أهمية على مستويات المجين؛ معظمها تعطي استعداداً لكل من الـ CD والـ UC؛ والعديد منها (هذه المواقع) تعطي استعداداً لحالات التهابية أخرى (خاصةً داء الفقار اللاصق والصدفية)
- كلا الـ UC والـ CD مرتبطان بالمتغيرات الوراثية لموضع الـ HLA، ومع مشاركة جينات متعددة بالإشارات المناعية (خاصةً سُبُل IL-23 و IL-10)
- يرتبط الـ CD مع العيوب الوراثية في المناعة الطبيعية والالتهام الذاتي (جينات NOD2، ATG16L1، IRGM)
- يرتبط الـ UC بالعيوب الوراثية في وظيفة الحاجز
- يرتبط الـ NOD2 مع الداء اللفائفي والتضيقي ومن هنا تبرز الحاجة إلى الجراحة الاستئصالية
- يرتبط الـ HLA-DR*103 مع UC شديد

بيئية

- الـ UC أكثر شيوعاً عند غير المدخنين والمدخنين سابقاً
- الـ CD أكثر شيوعاً عند المدخنين (الخطر النسبي= 3)
- يرتبط الـ CD مع نظام غذائي قليل الفضلات وعالي السكر المكرّر
- يحدث تغيّر في الكائنات المجهرية المُطاعِمة (سوء التوازن الحيوي) في الـ CD والـ UC
- يحمي استئصال الزائدة الدودية من الـ UC

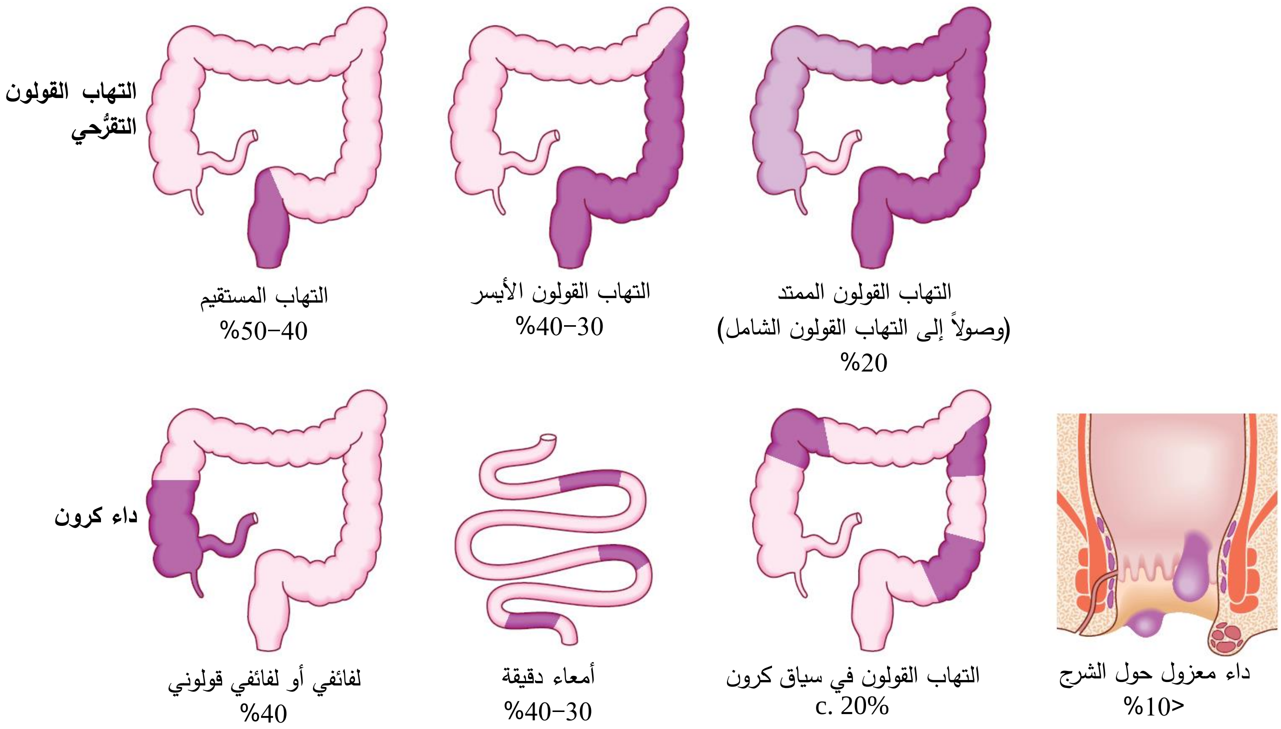
(CD= داء كرون؛ HLA= مستضد كريات الدم البيضاء البشرية؛ IBD= داء الأمعاء الالتهابية؛ IL= إنترلوكين؛ UC= التهاب القولون التقرحي).



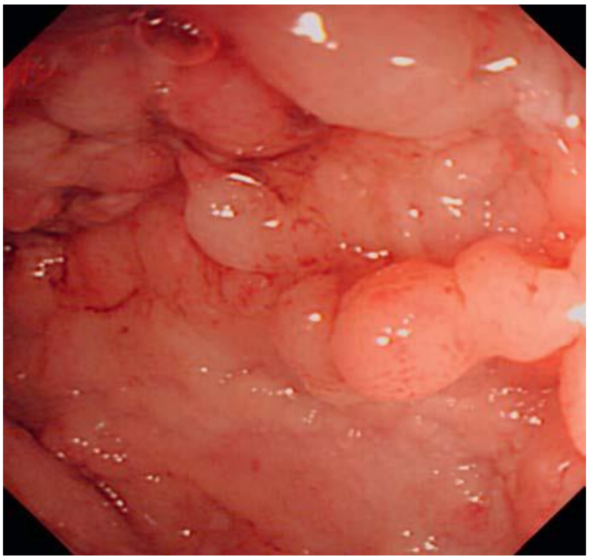
الشكل 21.44 الآلية المرضية للداء المعوي الالتهابي. (1) تُؤخَذ المستضدات الجرثومية من قِبَل خلايا M المتخصصة، تمرّ بين الخلايا الظهارية المتخللة أو تدخل الصفيحة المخصوصة من خلال المخاطية المتقرِّحة. (2) بعد المعالجة، تُقدَّم للخلايا التائية المساعدة من النمط الأول بوساطة الخلايا المُقدّمة للمستضد (APCs) الموجودة في الصفيحة المخصوصة. (3) ينتج عن تفعيل الخلايا T وتمايز الـ Th1 استجابة خلوية متواسَطة بالخلايا T. (4) مع إفراز للسيتوكينات، متضمنةً إنترفيرون غاما (IFN-y). يُديم التضخيم الإضافي للخلايا T الحدثية الالتهابية مع تفعيل الخلايا غير المناعية وإطلاق السيتوكينات المهمة الأخرى، بما فيها الإنترلوكين−12 (IL-12) وIL-23 وIL-1 وIL-6 والعامل المنخِّر للورم ألفا (TNF-α). تحدث هذه السُبُل عند كل الأفراد الطبيعيين المُعْرّضين لأذية التهابية، وهي محددة لذاتها عند الأفراد الأصّحاء. قد يثير سوء تنظيم المناعة الطبيعية عند الأشخاص المستعدين وراثياً الداء المعوي الالتهابي.

التهاب القولون التقرُّحي

يشمل الالتهاب المستقيم دائماً (التهاب المستقيم) وينتشر إلى الناحية القريبة بطريقة مستمرة ليشمل كامل القولون في بعض الحالات (التهاب القولون الشامل). في التهاب القولون الشامل طويل الأمد، قد تصبح الأمعاء قصيرة وتتطوّر "سليلات كاذبة" تالية للالتهاب؛ تكون عبارة عن مخاطية ثُمالية طبيعية أو متثخّنة داخل مناطق الضمور (الشكل 21.46). تكون الحدثية الالتهابية مقتصرة على المخاطية وتعفّ عن الطبقات الأعمق لجدار الأمعاء (الشكل 21.47). ترتشح كلا الخلايا الالتهابية الحادة والمزمنة في الصفيحة المخصوصة والخبايا (التهاب الخبايا). من النموذجي وجود خراجات خبيئية. تفقد خلايا غوبلت مخاطها كما تصبح الغدد مشوّهة في الحالات طويلة الأمد. يتميز خلل التنسُّج بتكدُّس الخلايا داخل الخبايا وحدوث


التهاب القولون التقرُّحي
التهاب القولون الممتد (وصولاً إلى التهاب القولون الشامل)
%20
التهاب القولون الأيسر
%40–30
التهاب المستقيم
%50–40
داء كرون
داء معزول حول الشرج
%10>
التهاب القولون في سياق كرون
c. 20%
أمعاء دقيقة
%40–30
لفائفي أو لفائفي قولوني
%40

الشكل 21.45 **الأنماط الشائعة لتوزع المرض في الداء المعوي الالتهابي**

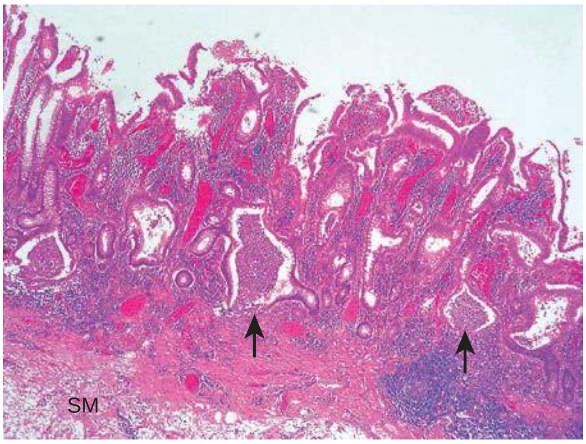


الشكل 21.46 **داء السليلات الكاذبة في التهاب القولون التقرُّحي.**

شذوذ في النوى وزيادة معدّل الانقسام الفتيلي، وقد ينذر هذا بحدوث سرطان قولون.

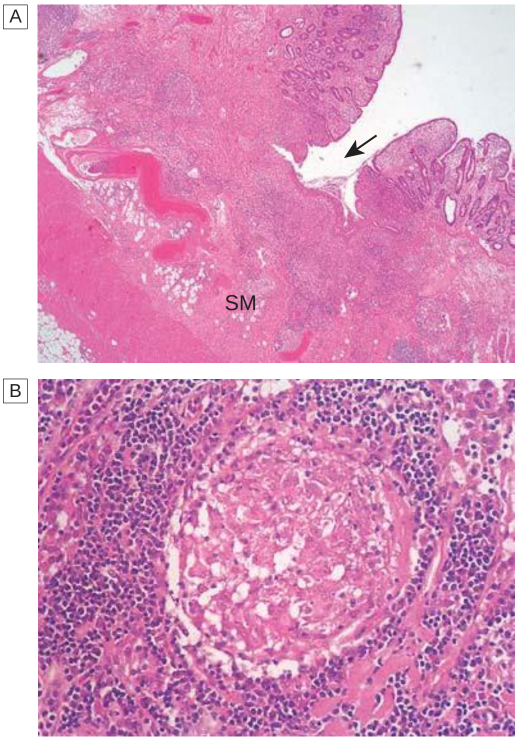
داء كرون Crohn’s disease

تشمل المواقع الأكثر شيوعاً، بالترتيب حسب التكرار، اللفائفي النهائي والقولون الأيمن، والقولون لوحده واللفائفي النهائي لوحده واللفائفي والصائم. يكون جدار الأمعاء بكامله وذمياً ومتثخّناً، كما يوجد قرحات تظهر كشقوق خطيّة غالباً؛ وبالتالي يُوصَف الغشاء المخاطي بينهم أنّه "كالحجارة المرصوفة" Cobblestone. يمكن أن تنفذ القرحات من خلال جدار الأمعاء لتبدأ بتشكيل خراجات أو نواسير مع الأمعاء والمثانة والرحم والمهبل وجلد العجان. تكون العقد اللمفية المساريقية متضخّمة كما تتضخّم المساريقا. يمتلك داء كرون توزع لُطَخي وتكون



الشكل 21.47 **التهاب القولون التقرُّحي نسيجياً.** يوجد تقرُّح بالسطح كما يقتصر الالتهاب على المخاطية مع خلايا التهابية فائضة في الصفيحة المخصوصة وفقدان خلايا غوبلت وخراجات خبيئية (الأسهم). (SM= تحت المخاطية)

الحدثية الالتهابية متقطعة بوساطة جُزُر من الغشاء المخاطي الطبيعي. يبدو جدار الأمعاء متضخّماً بالفحص النسيجي مع ارتشاح التهابي مزمن في جميع الطبقات (الشكل 21.48).



الشكل 21.48 داء كرون نسيجياً. A يكون الالتهاب عابراً للجدار؛ يوجد تقرُّحات متشققة (السهم)، مع التهاب ممتد داخل الطبقة تحت المخاطية (SM). B تُشاهَد حبيبومات غير متجبنة مميزة عند تكبير أعلى للمحضّر المجهري.

المظاهر السريرية

التهاب القولون التقرُّحي

تشمل الأعراض الرئيسة نزفاً مستقيمياً مع تغوُّط مخاطي وإسهال مدمى. تتفاوت التظاهرات بالاعتماد على الموقع وشدّة المرض (انظر الشكل 21.45)، إضافةً إلى وجود تظاهرات خارج معوية. الهجمة الأولى هي الأكثر شدة عادةً وتكون متبوعة بانتكاسات وهدأة. قد يحرّض كلٌّ من الشدة العاطفية أو العدوى الداغلة intercurrent infection [مرض يحدث أثناء الإصابة بمرض سابق] أو التهاب المعدة والأمعاء أو العلاج بالصادات أو الـ NSAIDs النُكس. يسبب التهاب المستقيم نزفاً مستقيمياً ونجيجاً مخاطياً مصحوباً بالزحير. يمرر بعض المرضى برازاً سائلاً صغير الحجم متكرر، بينما يمرر آخرون برازاً بشكل حبيبات (حبّات صغيرة) بسبب الإمساك النابع من المستقيم المُلتهب. لا تحدث أعراض بنيوية. يسبب التهاب القولون الأيسر والممتد إسهالاً دموياً مصحوباً بمخاط، مع معص بطني غالباً. يحدث في الحالات الشديدة قهم ودعث وفقدان وزن وألم بطني ويكون المريض بحالة سميّة مع حمى وتسرُّع قلب وعلامات التهاب بريتواني (الإطار 21.53).

داء كرون

تشمل الأعراض الرئيسة ألماً بطنياً وإسهالاً وفقدان وزن. قد تسبب إصابة اللفائفي في سياق داء كرون (الشكل 21.49 و21.50) انسداداً معوياً تحت حاد أو حاد كذلك. يترافق الألم مع الإسهال غالباً، ويكون رطباً وغير محتوٍ على دمٍ أو مخاطٍ عادةً. يفقد كل المرضى تقريباً الوزن بسبب تجنب الطعام، حيث يحرِّض تناول الطعام الألم. قد يكون فقدان الوزن ناجماً أيضاً عن سوء الامتصاص ويتظاهر بعض المرضى بمظاهر لأعواز الدسم والبروتين والفيتامين. يتظاهر التهاب القولون في سياق داء كرون بطريقة مماثلة لالتهاب القولون التقرُّحي إلّا أنَّ تجاوز المستقيم في الإصابة ووجود الداء حول الشرجي هي من الملامح التي ترجِّح تشخيص داء كرون. يتظاهر العديد من المرضى بأعراض تخصّ كلٌّ من أمراض الأمعاء الدقيقة والأمراض القولونية. يتظاهر القليل من المرضى بداء حول شرجي معزول وإقياء ناجم عن التضيقات الصائمية أو التقرُّح الفموي الشديد. يكشف الفحص السريري غالباً دليلاً لفقدان الوزن وفقر الدم مع التهاب لسان والتهاب فم زاوي. يوجد مضض بطني يكون أكثر وضوحاً فوق المنطقة الملتهبة. يُعزى وجود كتلة بطنية مجسوسة إلى العرى المتشابكة للأمعاء المتثخّنة أو بسبب وجود خرّاج داخل بطني. توجد طَغْوَات جلدية skin tags حول الشرج وشقوق أو نواسير عند 50% من المرضى على الأقل.

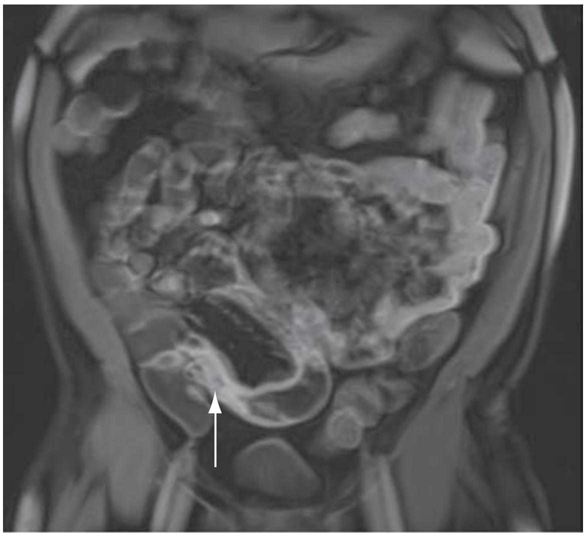
التشخيص التفريقي

لُخِّصَت التشاخيص التفريقية في الإطار 21.54. القضية الأكثر أهمية هي تمييز الهجمة الأولى لالتهاب القولون الحاد عن الخمج. بشكلٍ عام، من غير المرجّح للإسهال الذي يدوم

الإطار 21.53 تقييم شدة الداء في التهاب القولون التقرُّحي

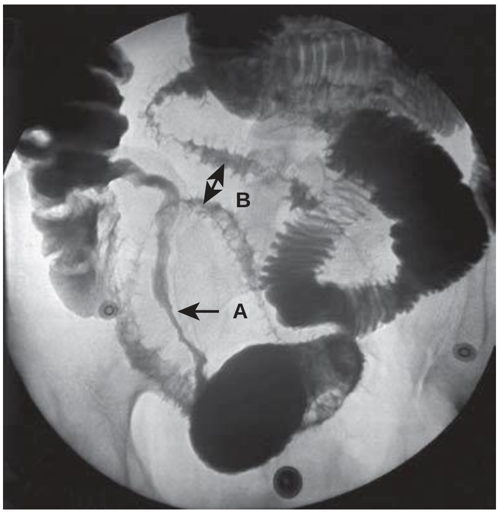
	خفيف	متوسط	شديد
تكرار التغوُّط اليومي	<4	4–6	>=6*
الدم في البراز	+/–	+/++	+++
كمية البراز	<200 غ/24سا	200–400 غ/24سا	>400 غ/24سا
النبض	<90 ضربة/د	<90 ضربة/د	≥90 ضربة/د*
الحرارة	طبيعية	طبيعية	≥37.8 درجة مئوية*
الخضاب الدموي	طبيعي	طبيعي	<100 غ/ل (<10 غ/دل)*
سرعة تثفُّل الكريات الحمراء	طبيعية	طبيعية	>30 ملم/سا* (أو قيمة مكافِئة للبروتين الارتكاسي C)
ألبومين المصل	>35 غ/ل (>3.5 غ/دل)		<30 غ/ل (<3 غ/دل)
الصورة الشعاعية البطنية البسيطة	طبيعية	طبيعية	أمعاء متوسعة وجُزُر مخاطية وانطباع إبهامي للمخاطية أو غياب للملامح
التنظير السيني	طبيعي أو مخاطية حُمامية/حبيبية		تغيُّرات مخاطية التهابية شديدة وتقرُّح ودم في اللمعة

*معايير ترولوف ويتس Truelove-witts criteria لالتهاب القولون التقرُّحي الحاد الشديد هي: ≥6 مرات تغوُّط مدمى/24سا مع واحد أو أكثر من: فقر دم وحمى وتسرُّع قلب وواسمات التهابية عالية.



الشكل 21.49 إصابة اللفائفي في سياق داء كرون. تُظهِر صورة الرنين المغناطيسي للأمعاء الدقيقة لفائفاً نهائياً متثخناً وضيقاً ومعززاً (السهم)، مع توسُّع النهاية القريبة منه بشكلٍ مباشر.

لمدة أطول من 10 أيام في الدول الغربية أن يكون ناجماً عن الخمج، في حين يرفع وجود قصة سفر للخارج أو تناول المضادات الحيوية (المطثيات الصعبة/ التهاب القولون الغشائي الكاذب pseudomembranous colitis) أو الاتصال مثليّ الجنس homosexual contact احتمالية الخمج، والذي يجب استبعاده عن طريق الاستقصاءات الملائمة (انظر أدناه). يكون تشخيص داء كرون أبسط عادةً ويُوضَع على أساس التصوير الطبي والتظاهرات السريرية، ولكن من الضروري أخذ خزعة أو إجراء استئصال جراحي في الحالات اللانموذجية لاستبعاد الأمراض الأخرى (الإطار 21.55).



الشكل 21.50 تُظهِر المتابعة من خلال الباريوم اللفائفي النهائي في سياق داء كرون. يوجد تضيُّق طويل (السهم A)، كما يوجد تقرُّح بالجهة الأكثر قُرباً مع قرحات "شوكة الوردة" rose thorn المميزة (السهم B).

الإطار 21.54 الحالات التي يمكن أن تحاكي التهاب القولون التقرُّحي أو التهاب القولون في سياق داء كرون

مُعدية infective

جرثومية

- سالمونيلا
- شيغيلا
- العُطيفة الصائمية
- التهاب المستقيم بالمتدثِّرة
- التهاب المستقيم بالمكوّرات البنيّة
- التهاب القولون الغشائي الكاذب
- الإيشريشية القولونية 0157

فيروسية

- الفيروس المضخِّم للخلايا
- التهاب المستقيم بالحلأ البسيط

أوالي

- داء الأميبات Amoebiasis

غير مُعدية non- infective

- التهاب القولون الإقفاري Ischemic colitis
- التهاب القولون الكولاجيني collagenous colitis
- الأدوية المضادة للالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs
- التهاب الرتج diverticulitis
- التهاب المستقيم الإشعاعي
- السرطانة القولونية
- داء بهجت Behcet's disease

الاختلاطات

التهاب القولون المهدّد للحياة

يمكن أن يحدث هذا في كلٍّ من التهاب القولون التقرُّحي والتهاب القولون في سياق داء كرون. في الحالات النهائية، يتوسَّع القولون (تضخُّم القولون السمّي toxic megacolon) وتعبر الذيفانات الجرثومية بشكلٍ حر عبر المخاطية المصابة إلى الدوران البابي ومن ثم إلى الدوران الجهازي. يظهر هذا الاختلاط بشكلٍ أشيع أثناء الهجة الأولى لالتهاب القولون وتُلاحَظ من خلال الملامح الموصوفة في **الإطار 21.53**. يجب أن تُؤخَذ صورة شعاعية بسيطة للبطن يومياً لأنه عندما يتوسَّع القولون المعترض لأكثر من 6 سم (**الشكل 21.51**) فهناك خطر عالٍ للانثقاب القولوني، بالرغم من أنَّ هذا الاختلاط يمكن أن يحدث أيضاً بغياب تضخُّم القولون السمّي. يلزم لالتهاب القولوني الشديد مع التوسُّع السمّي إسعافاً جراحياً كما يتطلّب غالباً استئصال القولون colectomy.

الإطار 21.55 التشخيص التفريقي لداء كرون الأمعاء الدقيقة

- الأسباب الأخرى لكتل الحفرة الحرقفية اليمنى
  - سرطانة الأعور caecal carcinoma*
  - خرّاج زائدي appendix abscess*
- إنتان (التدرُّن، اليرسينية، داء الشعيّات)
- التهاب العقد المساريقية mesenteric adenitis
- الداء الحوضي الالتهابي pelvic inflammatory disease
- اللمفومة lymphoma

*شائعة؛ الأسباب الأخرى نادرة

النزف

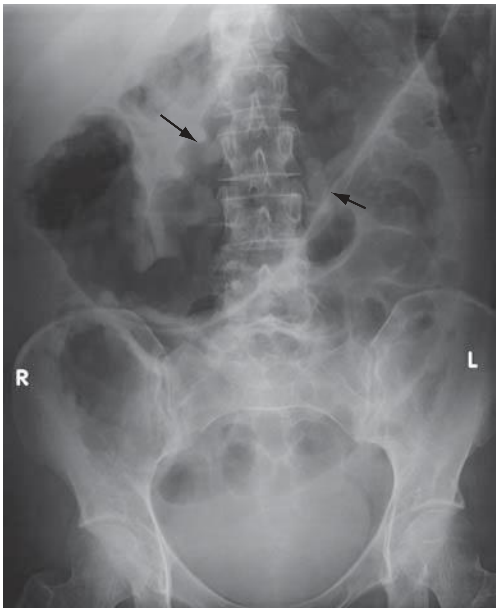
من النادر حدوث النزف بسبب تآكل شريان كبير إلا أنه ممكن الحدوث في كلا الحالتين.

النواسير

يُعدّ حدوث التنوسر نوعياً لداء كرون. قد تسبب النواسير المعوية المعوية enteroenteric fistulae إسهالاً وسوء امتصاص يُعزى لمتلازمة العروة العمياء. ويسبب التنوسر المعوي المثاني enterovesical fistulation إنتانات بولية متكررة وبيلة غازيّة pneamaturia. كما يسبب الناسور المعوي المهبلي enterovaginal fistula نجيجاً مهبلياً غائطياً. قد يسبب تنوسر الأمعاء أيضاً خرّاجات حول شرجية أو خرّاج إسكي مستقيمي وشقوق ونواسير.

السرطان

يزداد خطر خلل التنسُّج والسرطان تبعاً لمدة ومدى الالتهاب القولوني غير المضبوط، وبالتالي المرضى ذوي الخطر الأعلى هم الذين يعانون من التهاب قولون طويل الأمد وشامل. تُنقِص المعالجة بالميسالازين الفموي oral mesalazine خطر خلل التنسُّج والتنشؤ في التهاب القولون التقرحي. يتظاهر الأزاثيوبرين Azathioprine أيضاً بإنقاص خطر السرطان القولوني المستقيمي colorectal cancer في



الشكل 21.51 يُظهِر التصوير البطني بالأشعة السينية البسيطة قولون متوسّع على نحوٍ بارز يعزى لالتهاب القولون التقرّحي الشديد. يوجد أيضاً وذمة مخاطية واضحة وعلامة "بصمة الإبهام" (الأسهم).

التهاب القولون التقرحي والتهاب القولون في سياق كرون. يمتد هذا التأثير الوقائي على الأرجح إلى أي معالجة طبية مما يؤدي إلى شفاء مُستدام للمخاطية القولونية. يكون الخطر التراكمي لخلل التنسُّج في التهاب القولون التقرحي أعلى بـ 20% بعد 30 سنة لكن من المحتمل أن يكون أقل بالنسبة لالتهاب القولون في سياق كرون. يكون الخطر عالياً بشكلٍ خاص عند المرضى المصابين بالتهاب أقنية صفراوية مصلِّب بدئي primary sclerosing cholangitis لأسباب غير معروفة. تتطوَّر الأورام في مناطق خلل التنسُّج وقد تكون متعددة. يُدخَل المرضى الذين يعانون من التهاب قولون طويل الأمد بناءً على ذلك في برامج المراقبة التي تبدأ بعد 10 سنوات من التشخيص. تزداد فرصة اكتشاف خلل التنسُّج بالخزعات الموجَّهة للمناطق التي تُظهِر شذوذات عند التلوين بالقِرمز النيلي indigo carmine أو بأزرق المتيلين methylene blue وهذه التقنية (التي تسمى التنظير الداخلي الصباغي الشامل للقولون pancolonic chromo-endoscopy) أصبحت بديلاً عن التنظير القولوني بخزعات عشوائية تُؤخَذ بفاصل 10 سم عند المسح من أجل الخباثة. يسمح الإجراء للمرضى لأن يكونوا مقسّمين ضمن مجموعات خطر عالية – متوسطة أو منخفضة لتحديد الفترة الفاصلة بين إجراءات المراقبة. يُعدّ وجود قصة عائلية لسرطان القولون عامل خطر مهم أيضاً يجب أخذه بعين الاعتبار. يوصى بالاستئصال الشامل للمستقيم والقولون عادةً عند وجود خلل تنسُّج عالي الدرجة وذلك بسبب الخطر العالي لسرطان القولون.

الاختلاطات خارج المعوية

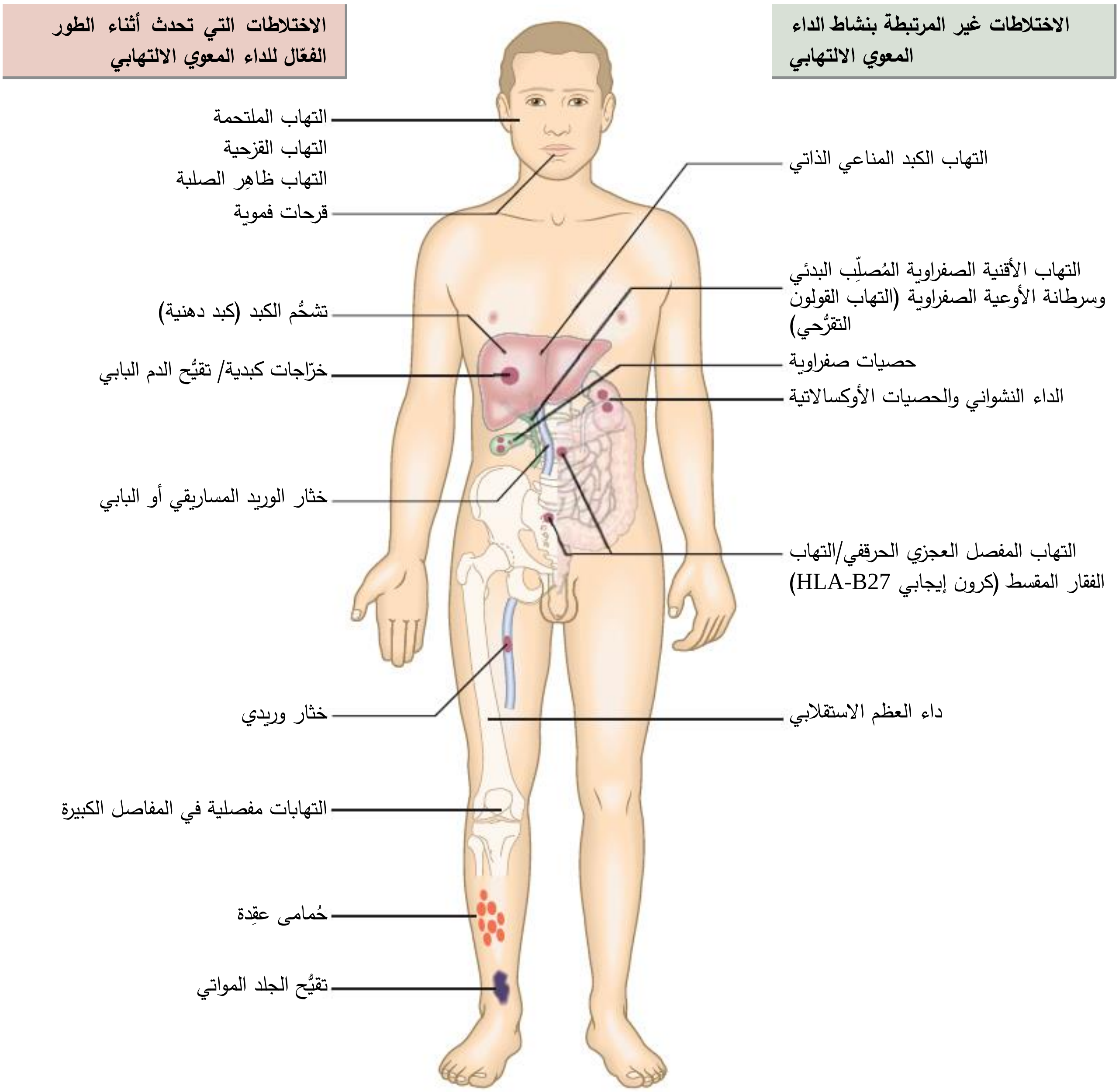
تشيع الاختلاطات خارج المعوية في الـ IBD وقد تسيطر على الصورة السريرية. يحدث بعضاً منها أثناء نُكس الداء المعوي؛ في حين يبدو البعض الآخر لا علاقة له بنشاط الأمراض المعوية (الشكل 21.52).

الاستقصاءات

تكون الاستقصاءات ضرورية لإثبات التشخيص وتحديد توزُّع المرض ونشاطه وتمييز الاختلاطات. قد يُظهِر تعداد الدم الكامل فقر دم ناجم عن النزف أو سوء امتصاص الحديد أو حمض الفوليك أو فيتامين B12. قد يكون تعداد الصفيحات عالياً أيضاً كعلامة للالتهاب المزمن. يتدنى تركيز ألبومين المصل نتيجة الاعتلال المعوي المضيّع للبروتين أو بسبب سوء التغذية. يرتفع الـ ESR والـ CRP في سَورات المرض exacerbations وكاستجابة لتشكُّل الخرّاج. يملك الكالبروتكتين البرازي faecal calprotectin حساسية عالية لكشف الالتهاب المعدي المعوي ومن الممكن ارتفاعه حتى بوجود CRP طبيعي. ويفيد بشكلٍ خاص في التمييز تشخيصياً بين الداء المعوي الالتهابي ومتلازمة القولون المتهيج ومن أجل المراقبة اللاحقة subsequent monitoring لفعالية المرض.

الفحص الجرثومي

في تظاهر المرض البدئي، يجب إجراء فحص مجهري للبراز وزرعه وفحصه للبحث عن ذيفانات المطثية العسيرة أو عن البيوض أو الكيسات، كما يجب زرع الدم وإجراء الاختبارات المصلية. يجب أن تُعاد هذه الاستقصاءات في الداء المؤكّد لاستبعاد الإنتان المعوي المتراكب superimposed enteric disease عند المرضى الذين يتظاهرون بسَورات للـ IBD. تستلزم الفورات الحادة acute flares إدخالاً في المستشفى،


الاختلاطات غير المرتبطة بنشاط الداء المعوي الالتهابي
التهاب الكبد المناعي الذاتي
التهاب الأقنية الصفراوية المُصلّب البدئي وسرطانة الأوعية الصفراوية (التهاب القولون التقرُّحي)
حصيات صفراوية
الداء النشواني والحصيات الأوكسالاتية
التهاب المفصل العجزي الحرقفي/التهاب الفقار المقسط (كرون إيجابي HLA-B27)
داء العظم الاستقلابي
الاختلاطات التي تحدث أثناء الطور الفعّال للداء المعوي الالتهابي
التهاب الملتحمة
التهاب القزحية
التهاب ظاهِر الصلبة
قرحات فموية
تشحُّم الكبد (كبد دهنية)
خرّاجات كبدية/ تقيُّح الدم البابي
خثار الوريد المساريقي أو البابي
خثار وريدي
التهابات مفصلية في المفاصل الكبيرة
حُمامى عِقدة
تقيُّح الجلد المواتي

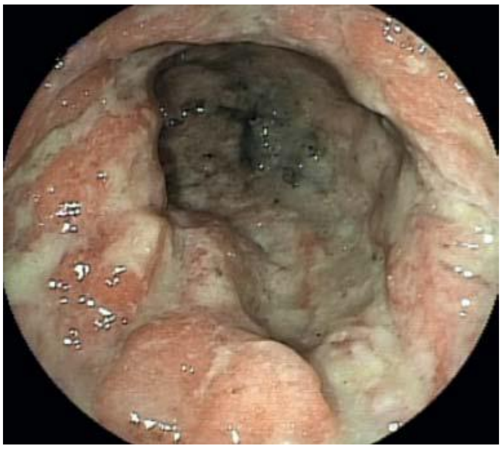
الشكل. 21.52 الاختلاطات الجهازية للداء المعوي الالتهابي. انظر أيضاً الفصول 17 و18. (HLA = مستضد كريات الدم البيضاء البشرية).

وتُرسَل ثلاث عينات برازية منفصلة للبحث الجرثومي للوصول إلى حساسية تشخيصية بحدّها الأعلى.

التنظير الداخلي

يجب إخضاع المرضى الذين يتظاهرون بالإسهال مع واسمات التهابية مرتفعة أو ملامح إنذارية مثل فقدان الوزن والنزف المستقيمي وفقر الدم لتنظير لفائفي قولوني. يُجرى التنظير السيني أحياناً لوضع التشخيص، خاصةً أثناء التظاهرات الحادة الشديدة إذ يحمل عندها التنظير اللفائفي القولوني خطراً لا يمكن قبوله؛ على أي حال، لا يزال من الواجب إجراء الأخير في وقتٍ لاحق من أجل تقييم مدى المرض. يحدث في التهاب القولون التقرُّحي فقدان النمط الوعائي والتحبّب granularity وسهولة التفتت ونزف التماس، مع أو بدون وجود تقرُّح (الشكل. 21.53). يُلاحَظ في داء كرون بشكلٍ نموذجي وجود التهاب لُطَخي مع قرحات عميقة منفصلة وتضيقات وداء حول شرجي (شقوق ونواسير وطغوات جلدية) ويعفّ عن

المستقيم غالباً. قد يُظهِر تنظير القولون في الداء المؤكّد التهاباً فعّالاً



الشكل 21.53 منظر التهاب قولون تقرُّحي فعّال بشكلٍ متوسط بالتنظير السيني. تظهر المخاطية حُمامية وسهلة التفتت مع نزف تماس. ولم تعد الأوعية الدموية تحت المخاطية مرئية.

شعاعياً

تكون حقنة الباريوم الشرجية استقصاءً أقل حساسية من تنظير القولون عن المرضى المصابين بالتهاب قولون، ويُفضَّل تصوير القولون بالطبقي المحوري عندما يكون تنظير القولون ناقصاً. يُعدّ التصوير الطبي للأمعاء الدقيقة أساسياً لإكمال تصنيف مرحلة داء كرون. يوضِح التصوير الظليل التقليدي من خلال المتابعة بالباريوم مناطق الأمعاء المصابة الضيقة والمتقرحة، كما تترافق بتضيقات متعددة غالباً (انظر الشكل 21.50). استُبدِل هذا بشكلٍ كبير الآن بتصوير الأمعاء بالرنين المغناطيسي، إذ لا يشتمل التعرُّض للإشعاع كما أنه طريقة حساسة لكشف التظاهرات خارج المعوية وتقييم الإصابة الحوضية والعجانية. تستخدم هذه الدراسات عامل نافخ للأمعاء الدقيقة يُعطى فموياً بالإضافة إلى مادة ظليلة وريدية وذلك لتحقيق تصويراً عابراً للجدار والذي قد يكون مفيداً في التفريق بين التضيقات الالتهابية السائدة (الواجب استجابتها للإستراتيجيات الطبية المضادة للالتهاب) والتضيقات التليفية (التي تتطلب حلاً ميكانيكياً، مثل الاستئصال الجراحي أو رأب التضيق stricturoplasty أو التوسيع بالبالون تنظيرياً). تُعدّ الصورة الشعاعية البسيطة للبطن أساسية في تدبير المرضى الذين يتظاهرون بداء شديد فعّال. حيث تُظهر الصورة توسُّعاً قولونياً (انظر الشكل 21.51) أو وذمةً مخاطيةً (انطباع إبهامي) أو دليلاً على الانثقاب. قد يكون لدى المرضى المصابين بالتهاب مستقيم ملامح لتراكم برازي دانٍ ومن الممكن وجود دليل على الانسداد المعوي أو تغيُّر موضع العرى المعوية بوجود كتلة في داء كرون الأمعاء الدقيقة. يُعتبَر الإيكو أداة فعّالة جداً في اكتشاف التهاب الأمعاء الدقيقة وتشكُّل التضيق إلا أنها تعتمد على كفاءة الفاحص. في حين يكون دور الـ CT مقتصراً على تحرّي الاختلاطات، مثل الانثقاب أو تشكُّل خرّاج عند المريض بشكلٍ حاد.

التدبير

سُجّلَت الأدوية المُستخدمة في علاج الـ IBD في الإطار 21.56. على الرغم من أنّ العلاج الطبي يلعب دوراً مهماً، إلّا أنّ التدبير الأمثل يعتمد على ترسيخ نهج معتمد على فريق متعدد الاختصاصات متضمناً أطباء وجرّاحين واختصاصيي أشعة واختصاصيي تمريض واختصاصيي نُظم غذائية. يُعدّ كلٌّ من التهاب القولون التقرحي وداء كرون حالتين مستمرتين مدى الحياة، ولهما تأثيرات نفسية اجتماعية مهمة؛ لذا فإنّ للممرضين الاختصاصيين والمستشارين ومجموعات دعم المريض أدواراً رئيسة في التثقيف وطمأنة المريض وتأقلمه مع المرض. الأهداف الرئيسة للعلاج الطبي هي:

- علاج النوبات الحادة (إحداث هدأة)
- منع النُكس (الحفاظ على الهدأة)
- منع الضرر المعوي
- اكتشاف خلل التنسُّج ومنع حدوث السرطان
- انتقاء المرضى المناسبين للجراحة

التهاب القولون التقرّحي

التهاب المستقيم الفعّال يستجيب أغلبية المرضى الذين يعانون من التهاب مستقيم تقرحي لتحميلة الميسالازين 1 غ، لكن يحتاج البعض علاجاً إضافياً بـ 5–أمينو ساليسيلات (5-ASA) الفموي. تكون القشرانيات السكرية الموضعية أقل فعالية ويُحتفَظ بها للمرضى غير المتحمّلين للميسالازين الموضعي. قد يحتاج المرضى الذين يعانون من داء مقاوم إلى علاج بالقشرانيات السكرية الجهازية وكابتات المناعة. قد يكون هناك حاجة لمليّن البراز لعلاج الإمساك الداني.

الإطار 21.56 الأدوية المُستخدَمة في علاج الداء المعوي الالتهابي

الصنف	آلية العمل	ملاحظات
الأمينوساليسيلات (ميسالازين (أساكول وسالوفالك وبينتاسا وميزافانت)، أولسالازين وسلفاسالازين وبالسالازيد)	تنظيم إطلاق السيتوكين من المخاطية الوسائل المختلفة للوصول إلى القولون: المعتمدة على درجة الحموضة Ph (أساكول وسالوفالك) المعتمدة على الوقت (بينتاسا) التفكيك الجرثومي للدواء بوساطة الجراثيم القولونية من جزيء حامل (سلفاسالازين وبالسالازيد)	ليس لها قيمة مثبتة في الـ CD مُتوفرة فموياً أو موضعياً (حقنة شرجية وتحميلة) يسبب السلفاسالازين آثار جانبية عند 10–45%: صداع وغثيان وإسهال واعتلال دموي الأمينوساليسيلات الأخرى مُتحمّلة بشكلٍ أفضل؛ إذ يحدث إسهال وصداع عند 2–5% يحدث اعتلال كلوي بشكلٍ نادر (تحقق من البولة والكهارل كل 6 أشهر)
القشرانيات السكرية (بردنيزولون وهيدروكورتيزون وبوديزوناد)	مضادة للالتهاب يُعدّ البوديزوناد قشراني سكري فعّال (قوي) يصفّى بشكلٍ فعّال من الدوران عن طريق الكبد، وتقلل هذه الطريقة كبت القشر الكظري والآثار الجانبية الستيروئيدية	موضعية أو فموية أو وريدية IV، وفقاً لشدة المرض يُؤخَذ البوديزوناد بعين الاعتبار في التهاب اللفائفي والالتهاب اللفائفي القولوني الفعّالَين تحتاج انتباه شديد للاختلاطات لا تُستخدَم أبداً للمعالجة الصائنة تحتاج مكملات كالسيوم/فيتامين د أثناء إعطائها
الثيوبرينات (أزاثيوبرين وميركابتوبيورين)	تعديل مناعي عن طريق تحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا التائية يُستقلَب الأزاثيوبرين في الكبد إلى ميركابتوبيورين، ثم بوساطة الـ TPMT إلى نكليوتيدات الثيوغوانين	فعّالة بعد 12 أسبوعاً من بدء العلاج المضاعفات التي تقود إلى سحب الدواء عند 20% تقريباً: المتلازمة الشبيهة بالإنفلونزا مع ألم عضلي ومع غثيان وإقياء؛ قلّة الكريات البيضاء عند 3%؛ خصوصاً في عوز TPMT الموروث؛ سميّة كبدية والتهاب بنكرياس سوف يتحمّل 60% من أولئك غير المتحمّلين للأزاثيوبرين الميركابتوبيورين زيادة اللمفومة (2–3 أضعاف تقريباً) وسرطان الجلد اللاميلانيني (يُنصَح بالحماية من أشعة الشمس مدى الحياة) تحقق من مستويات الـ TPMT وتجنبها (أي الثيوبرينات) في حال وجود عوز/انخفاض في هذا الأنزيم TPMT بسبب خطر السميّة يمكن قياس مستويات المستقلبات لتخصيص (توجيه) العلاج استخدمها بحذر عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 60 عاماً بسبب خطر الخباثة
الميتوتريكسات	مضاد التهاب	عدم التحمُّل عند 10–18% تكون الفعّالية القصوى بإعطائه حقناً تحت الجلد SC مرّة واحدة أسبوعياً غثيان والتهاب فم وإسهال وسميّة كبدية والتهاب رئوي وصف علاج مرافق من حمض الفوليك ومضادات القيء ماسخ؛ يُطلَب منع حمل قوي عند الذكور والإناث
السيكلوسبورين	تثبيط نشاط الخلايا التائية	علاج إنقاذي لتجنب الجراحة في الـ UC المستجيب بشكلٍ ضعيف على القشرانيات السكرية. لا قيمة له في الـ CD آثار جانبية كبرى عند 0–17%: سميّة كلوية وأخماج وسميّة عصبية (تتضمن الاختلاجات) اختلاطات صغرى في حوالي 50%: رعاش ومذل واختبارات وظائف كبد شاذة وشعرانية

الصنف	آلية العمل	ملاحظات
الأضداد المضادة لـ TNF (إنفليكسيماب وأداليموماب)	كبت الالتهاب وتحريض الموت الخلوي المبرمج للخلايا الالتهابية	داء كرون المتوسط إلى الشديد، متضمناً الداء المتنوسر الـ UC المتوسط إلى الشديد والـ UC الحاد الشديد كعلاج إنقاذي تفاعلات تسريب حادة (تأقية) ومتأخرة (داء المصل) بعد تسريبات متعددة؛ وهنا يمكن قياس عيارات الأضداد المضادة للدواء ومستويات الدواء ممنوعة الاستعمال في الخمج وإعادة تفعيل التدرُّن الكامن والقصور القلبي المتوسط إلى الشديد زيادة خطر الأخماج واحتمالية الخباثة نتائج عصبية ضارّة بشكلٍ نادر تتطلب تقييماً للتدرُّن الكامن والتهاب الكبد B وC قبل البدء الاستمرار حتى فشل العلاج أو لمدّة 12 شهراً وإعادة التقييم
الأضداد المضادة لـ إنتغرين α4β7 (فيدوليزوماب)	حصر الإنتغرين المُعبَّر عنه على الكريات البيضاء وتثبيط التفاعل مع المستقبل المعوي النوعي الموجود على البطانة، مقللةً هجرة الكريات البيضاء إلى مخاطية المِعى	الـ CD المتوسط إلى الشديد أو الـ UC المتوسط إلى الشديد عندما يفشل العلاج بالـ anti-TNF أو يكون غير مُتحمَّل تشمل الآثار الجانبية التهاب بلعوم أنفي وألم مفصلي وصداع تمَّ تخفيض خطر الإصابة باعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقي عبر استخدام أضداد نوعية للأمعاء يتم البدء بتسريب 300 مغ في الأسابيع 0 و2 و6؛ ثم بعد ذلك تسريبات صائنة لمدة 8 أسابيع عدم الاستمرار إن لم يحدث التحسُّن بعد 14 أسبوعاً الاستمرار حتى فشل العلاج أو لمدّة 12 شهراً وإعادة التقييم
المضادات الحيوية	مضادة للجراثيم	مفيدة في الـ CD المحيط بالشرج وفي التهاب الجيبة pouchitis القلق الكبير هو الاعتلال العصبي المحيطي المصاحِب للميترونيدازول طويل الأمد
الأدوية المضادة للإسهال (لوبيراميد والكو– فينوكسيلات)	تقلل الحركية المعوية وإفراز الأمعاء الدقيقة يحسِّن اللوبيراميد الوظيفة الشرجية	يجب تجنبها في الهجمات الحادة للمرض قد تؤهِّب للتوسُّع القولوني

(CD= داء كرون؛ IV= وريدي؛ SC= تحت الجلد؛ TNF= العامل المنخِّر للورم؛ TPMT= ناقلة متيل الثيوبرين؛ UC= التهاب القولون التقرُّحي)

التهاب القولون الأيسر أو الشامل التقرحي الفعّال يُعدّ الدمج بين مستحضر 5-ASA الفموي مرّة واحدة يومياً والمستحضر الموضعي ("نهج القمة والذيل" Top and tail approach) فعّالاً عادةً في الحالات الخفيفة إلى المتوسطة الفعّالة. يُسحَب المستحضر الموضعي (1 غ من حقنة شرجية رغوية أو سائلة) نموذجياً بعد شهر واحد، بينما يتم الاستمرار بالـ 5-ASA الفموي لمدّة طويلة لمنع النُكس وتقليل خطر خلل التنسُّج. بالنسبة للمرضى الذين لم يستجيبوا لهذه المقاربة خلال 2–4 أسابيع، فإنه يُستطَب البردنيزولون الفموي (40 مغ يومياً، ويُنقَص تدريجياً بمقدار 5 مغ/أسبوع على مدى الشوط الكامل البالغ 8 أسابيع). لا يجب أن تُستخدَم القشرانيات السكرية من أجل المعالجة المحافظة أبداً. ينبغي إدخال العلاج بكابتات المناعة مع الثيوبرين thiopurine بمجرّد ظهور العلامات الأولى لمقاومة القشرانيات السكرية (نقص النجاعة) أو عندما يحتاج المرضى جرعات متكررة من هذه الأخيرة لتحقيق السيطرة. ويجب إعطاء مكملات الكالسيوم وفيتامين د بشكلٍ متزامن عندما تُعطى القشرانيات السكرية وذلك لحماية العظام.

التهاب القولون التقرحي الشديد التدبير الأفضل للمرضى الذين يفشلون بالاستجابة للعلاج الفموي بحده الأقصى وأولئك الذين يتظاهرون بالتهاب قولون حاد شديد (باستيفاء معيار

ترولوف ويتس؛ انظر الإطار 21.53)؛ يكون في المستشفى ويجب متابعة حالتهم بالتعاون بين طبيب وجرّاح:

- سريرياً: تحرّي وجود ألم بطني وحرارة وتقييم معدّل النبض ووجود الدم في البراز وتكراره
- عبر الاختبارات المخبرية: الخضاب الدموي وتعداد الخلايا البيضاء والألبومين والكهارل والـ ESR والـ CRP والزرع البرازي
- شعاعياً: تحرّي التوسُّع القولوني على الصورة الشعاعية البسيطة للبطن

يجب إعطاء كل المرضى علاجاً داعماً مع سوائل وريدية لتصحيح التجفاف، كما يجب تزويد المرضى سيئي التغذية بالدعم التغذوي المعوي (الإطار 21.57). يجب أن تُعطى القشرانيات السكرية الوريدية (متيل بريدنيزولون 60 مغ او هيدروكورتيزون 400 مغ/يوم) إما تسريباً أو دفشاً بالوريد. لا تلعب الأمينوساليسيلات الموضعية والفموية أي دور في الهجمة الحادة الشديدة. يُحكَم على الاستجابة للعلاج على مدى الأيام الثلاثة الأولى. يجب وضع المرضى الذين لم يستجيبوا فوراً للقشرانيات السكرية على المعالجة الطبية الإنقاذية بالسيكلوسبورين (تسريب وريدي أو فموي) أو إنفليكسيماب infliximab (5 مغ/كغ)، والتي من الممكن أن تجنّب الحاجة إلى استئصال القولون المُلحّ في 60% من الحالات تقريباً. يحتاج المرضى الذين يتطور لديهم توسُّع قولوني (>6 سم) وأولئك الذين تتدهور أعراضهم السريرية وقياساتهم المخبرية والذين لم يستجيبوا للعلاج الطبي بحدّه الأقصى بعد 7–10 أيام عادةً إلى استئصال قولون مُلحّ. يمكن أن يُجرى استئصال القولون تحت التام عبر تنظير البطن، بشرط توافر خبرة محليّة كافية. يجب أن تبقى الفُرَق الجراحية والطبية على تواصل باكراً خلال مسار المرض، كما يجب أن يُتاح للمريض فرصة التحدُّث والتواصل مع التمريض الجراحي stoma nurse قبل استئصال القولون إن أمكن.

الإطار 21.57 التدبير الطبي لالتهاب القولون التقرحي الخاطف

- القبول في المستشفى من أجل المعالجة المركّزة والمراقبة
- إعطاء السوائل الوريدية IV وتصحيح اختلال توازن الكهارل
- إجراء نقل الدم عندما يكون الخضاب الدموي< 100 غ/ل (<10 غ/دل)
- إعطاء متيل بريدنيزولون وريدي (60 مغ يومياً) أو هيدروكورتيزون (400 مغ يومياً)
- إعطاء المضادات الحيوية حتى استبعاد الخمج المعوي
- تقديم الدعم التغذوي
- إعطاء هيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد للوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي
- تجنُّب الأدوية الأفيونية والمضادة للإسهال
- النظر في استخدام الإنفليكسيماب (5 مغ/كغ) أو السيكلوسبورين (2 مغ/كغ) عند المرضى المستقرّين غير المستجيبين للقشرانيات السكرية بعد 3–5 أيام

الحفاظ على الهدأة يوصى بالمعالجة الصائنة مدى الحياة لكل المرضى المصابين بالداء في الجانب الأيسر من القولون أو الداء الشامل إلا أنها ليست ضرورية عند أولئك المصابين بالتهاب مستقيم (على الرغم من أنّ 20% من هؤلاء المرضى سيطوّرون "امتداداً" دانياً للمرض خلال حياتهم). يُعدّ الـ 5-أمينوساليسيلات الفموي مرة واحدة يومياً من الأدوية المُفضَّلة كخط علاجي أول. يمتلك السُلفازلازين نسبة تأثيرات جانبية أعلى إلا أنه فعّال بنفس القدر، ويُؤخَذ بعين الاعتبار عند المرضى المصابين في الوقت نفسه باعتلال مفصلي. يجب علاج المرضى الذين يتعرضون للنكس بشكلٍ متكررٍ بالرغم من أدوية الأمينوساليسيلات بالثيوبرينات (أزاثيوبرين أو 6-ميركابتوبيورين). يجب أن تُؤخَذ المعالجة البيولوجية بالأضداد المضادة للعامل المنخِّر للورم anti-TNF antibodies (إنفليكسيماب أو أداليموماب adalimumab) أو بالأضداد المضادة لـ $\alpha 4\beta 7$ إنتغرين (فيدوليزوماب vedolizumab) أيضاً بعين الاعتبار للمعالجة الصائنة عند المرضى المصابين بالتهاب قولون تقرحي متوسط إلى شديد ممن لم يتحمّل مثبط المناعة الثيوبرين أو لم يستجب للمعالجة به.

داء كرون

أساسيات المعالجة يُعدّ داء كرون حالة مترقيّة يمكن أن ينتج عنها تضيق أو تشكُّل ناسور إن عولجَت دون المستوى الأمثل. لذلك من المهم التوصُّل إلى أهداف علاجية طويلة الأمد مع

المريض؛ تتضمن إحداث هدأة ثم هدأة خالية من القشرانيات السكرية الصائنة مع نوعية حياة طبيعية. يركِّز العلاج على متابعة المريض بعناية لكشف دليل نشاط المرض ومضاعفاته (**الإطار 21.58**)، ولضمان تحقيق الالتئام المخاطي.

إحداث هدأة تبقى القشرانيات السكرية حجر الأساس لمعالجة داء كرون الفعّال. يكون البوديزونايد budesonide هو الدواء ذو الخيار الأول عند المرضى المصابين بداء لفائفي، إذ يخضع 90% عند مروره الأول للاستقلاب في الكبد كما أنّ له سميّة جهازية قليلة للغاية. الإعطاء المعياري له هو 9 مغ مرّة واحدة يومياً لمدّة 6 أشهر، مع إنقاص تدريجي للجرعة على مدى الأسبوعين التاليين حتى إيقاف العلاج. يجب تحويل المريض للبردنيزولون إن لم تحدث استجابة للبوديزونايد خلال أسبوعين، إذ يملك الأول فعّالية كبرى. ويعطى هذا نموذجياً بجرعة 40 مغ يومياً، تُخفَّض 5 مغ/أسبوع على مدى 8 أسابيع، يتم إيقاف العلاج عند هذه النقطة. البردنيزولون الفموي بنظام الجرعة الموصوف أعلاه هو العلاج المُفضَّل لإحداث هدأة عند إصابة القولون في سياق داء كرون. يجب أن توصَف مكملات الكالسيوم وفيتامين د بشكلٍ مترافق عند المرضى الموضوعين على القشرانيات السكرية، في محاولة للتعويض عن آثارها المثبطة على امتصاص الكالسيوم المعوي.

كبديل عن العلاج بالقشرانيات السكرية، من الممكن إحداث هدأة عن طريق التغذية المعوية مع إما نظام غذائي متوازن العناصر (أحماض أمينية بشكلٍ أساسي) أو نظام غذائي بلمري (بروتين/طعام سائل). كلا نوعي النظام الغذائي متساويا الفعالية إلا أنّ الأخير يكون سائغاً أكثر عندما يؤخَذ عبر الفم. ويكون فعالاً بشكلٍ خاص عند الأطفال حيث أُثبت لديهم أنّ الفعالية متساوية مع القشرانيات السكرية، وكذلك عند البالغين المصابين بداء لفائفي شامل. وهو يُريح المِعي ويقدّم دعماً تغذوياً ممتازاً، كما له أثر مباشر مضاد للالتهاب أيضاً. يُعدّ جسراً فعالاً للاستقصاءات التصنيفية المُلحّة عند التظاهر الأول ويمكن إعطاؤه عن طريق الفم أو عبر الأنبوب الأنفي المعدي. سوف يُبدي معظم المرضى تحمّلاً جيداً له مع الشرح الوافي والتشجيع والتحفيز. يحتاج بعض الأفراد المصابين بداء قولوني شديد إدخالاً في المستشفى لإعطاء القشرانيات السكرية الوريدية. يكون بدء العلاج بالدواء المضاد للعامل المنخِّر للورم مناسباً في الداء اللفائفي الشديد أو المعوي الشامل، شريطة عدم نشوء الاختلاطات الحادة الثاقبة كالخرّاج. إنّ كلاً من الإنفليكسيماب والأداليموماب مُرخَّص للاستخدام في المملكة المتحدة. أثبتت التجارب المُعشّاة أنّ دمج العلاج مع الضد المضاد للعامل المنخِّر للورم والثيوبرين هو تدبير أكثر فعالية لإحداث هدأة والحفاظ عليها عند المرضى المصابين بداء كرون لُمعِيّ luminal crohn’s. إذ تكون هذه الإستراتيجية أكثر فعالية من العلاج الأحادي بمضاد العامل المنخِّر للورم، والذي بدوره يكون أكثر فعالية من العلاج الأحادي بالثيوبرين. بعد إحداث هدأة، تبقى نسبة مهمة من المرضى (20–30%) بحالة جيدة دون الحاجة إلى معالجة صائنة. يحتاج المرضى الذين لديهم دليل على مرض فعال باستمرار إلى معالجة إضافية (انظر أدناه)

الإطار 21.58 مراقبة الداء المعوي الالتهابي (IBD)

- تقييم الأعراض، بما فيها التظاهرات خارج المعوية
- الفحص لتحرّي وجود كتلة بطنية أو داء حول الشرج
- إجراء تعداد دم كامل وبولة وكهارل واختبارات وظائف الكبد وألبومين وبروتين ارتكاسي C (CRP)
- التحقق من المقويات الدموية haematinics (دراسات فيتامين B12 والفولات والحديد) سنوياً على الأقل
- إجراء اختبار الكالبروتكتين البرازي (لرصد كل فَورة/تغيّر للمرض أثناء العلاج وتقييم الاستجابة)
- إجراء زروعات برازية (في كل فَورة لاستبعاد الخمج)
- تقييم الالتئام المخاطي: الواسمات البديلة (CRP/ كالبروتكتين) و/أو التنظير اللفائفي القولوني و/أو تصوير الأمعاء الدقيقة بالرنين المغناطيسي
- تسجيل المريض في عيادة مخصصة لـ IBD (مراقبة الاستقرار ويمكن متابعة حالة المرضى غير المصابين بمضاعفات عن طريق ممرضة أو بوساطة هاتف العيادة)
- تنظيم اجتماع متعدد الاختصاصات لحالات الـ IBD الشديدة أو للمرضى المصابين باختلاطات
- التحقق من أخذ اللقاحات في موعدها والتأكيد على جدول مراقبة مناسب عبر تنظير القولون

المعالجة الصائنة يشكِّل العلاج الداعم بالثيوبرينات (أزاثيوبرين وميركابتوبيورين) لبّ المعالجة الصائنة إلا أنّ الميتوتريكسات فعال أيضاً ويمكن أن يُعطى مرّة واحدة أسبوعياً، إما فموياً أو عن طريق الحقن تحت الجلد. يجب أن يستخدم النساء والرجال في سن الإنجاب الموصوف لهم الميتوتريكسات طريقة قوية لمنع الحمل، ويجب أن يتلقّوا استشارة بشأن خطة الحمل مع فترة خالية من الميتوتريكسات لمدّة 3 أشهر قبل الحمل لأنه يحمل تأثيراً ماسخاً. تُعتبَر المعالجة التشاركية بين كابت مناعة وأضداد مضادة للعامل المنخّر للورم التدبير الأكثر فعالية إلا أنّ تكاليفه عالية وهناك خطر متزايد لتأثيرات خطيرة ضارّة. في المملكة المتحدة، يقتصر استخدام العلاج المضاد للعامل المنخّر للورم على مجموعات فرعية نوعية من المرضى المصابين بمرض شديد (**الإطار 21.59**). يُعدّ الفيدوليزوماب خياراً متاحاً عند المرضى غير المستجيبين للعلاج المضاد لـ TNF، وهو ضد وحيد النسيلة مؤنسن ضد مضاد $\alpha 4\beta 7$ إنتغرين. يتعرّف الـ $\alpha 4\beta 7$ على مجموعة فرعية نوعية من خلايا الدم البيضاء إيجابية الـ$CD4^+$؛ يرتبط الفيدوليزوماب مع هذا الإنتغرين ويحصر التفاعل مع MAdCAM-1، المتواجد على الخلايا البطانية المعوية، مما يؤدي إلى تدفق منخفض للخلايا المناعية إلى المخاطية المعوية الملتهبة. قد تُشاهَد آثار خطيرة جهازية ضارة، متضمنةً اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقّي progressive multifocal leukoencephalopathy باستخدام الأدوية المضادة للإنتغرين الأخرى (مثل ناتاليزوماب natalizumab) إلا أنّ هذا لا يظهر عند استخدام الفيدوليزوماب بسبب نوعيته المعوية. ظهور العلاجات الطبية الحديثة لداء كرون هي حالياً في الطور الثالث من التجارب السريرية ومن المُحتمَل أن تكون متاحة للاستخدام السريري في المستقبل القريب. وتشمل هذه العلاجات أوستيكينوماب ustekinomab (مضاد لـ p40 ويثبط كلٌّ من الإنترلوكين–12 والإنترلوكين–23) وتوفاسيتينيب tofacitinib (مثبط أنزيم جانوس كيناز Janus kinase الذي يحصر إرسال سيتوكين طليعة الالتهاب).

يجب أن يُنصَح مدخّنو السجائر المصابون بداء كرون بإيقاف التدخين بقوة عند كل فرصة ممكنة. تسوء حالة المرضى الذين لا يوقفون التدخين بشكل أكبر، مع معدلات مرتفعة للنكس والتداخلات الجراحية. تشكّل مراقبة نشاط المرض بعناية (انظر **الإطار 21.58**) مفتاح المحافظة على الهدأة ومنع تراكم الأذية المعوية التي يُحدثها داء كرون.

النواسير والداء حول الشرج قد تحدث النواسير في سياق داء كرون الفعّال وتترافق غالباً بإنتان. تكون الخطوة الأولى هي تحديد الموقع بوساطة التصوير (رنين مغناطيسي MRI للحوض عادةً)، ومن ثم يُطلَب عادةً الاستقصاء الجراحي من خلال الفحص تحت تأثير المخدِّر وذلك لتحديد تشريح المنطقة ونزح الخرّاجات. يمكن إدخال خيوط الخِزَامَة Seton sutures عبر مسلك الناسور لضمان النزح الملائم ولمنع حدوث الإنتان في المستقبل. تُعدّ القشرانيات السكرية غير فعّالة، بينما قد

الإطار 21.59 كيفية إعطاء العلاج المضاد للعامل المنخِّر للورم (TNF) في الداء المعوي الالتهابي

- يُعطى الإنفليكسيماب (5 مغ/كغ تسريباً وريدياً) كثلاث جرعات تحميل (في الأسابيع 0 و2 و6)، مع صيانة لمدة 8 أسابيع بعد ذلك
- يُعطى الأداليموماب كحُقَن تحت الجلد، حيث يمكن تدريب المرضى لإعطائها بأنفسهم. جرعة التحميل هي 160 مغ، تُتبَع بـ 80 مغ في الأسبوعين التاليين ثم بعد ذلك 40 مغ كل أسبوعين؛ يحتاج بعض المرضى زيادة (تصعيد) الجرعة إلى 40 مغ مرّة واحدة أسبوعياً
- قد يكون كبت المناعة المترافق مع الثيوبرين أو الميتوتريكسات أكثر نجاعة من العلاج الأحادي إلا أنّ له آثار جانبية أكبر
- يُمنَع استعمال العلاج المضاد للعامل المنخِّر للورم عند وجود خمج فعال وتدرُّن كامن بدون وقاية مناسبة؛ إذ يحمل زيادة خطر الأخماج الانتهازية ويزيد احتمالية خطر الخباثة؛ نادراً ما يُكشَف عن التصلّب العديد MS عند الأفراد المستعدّين. من المهم تقديم المشورة حول الموازنة بين الخطر والفائدة عند كل مريض
- يتوجّب استبعاد التدرُّن الكامن قبل العلاج
- يجب ألا تُعطى اللقاحات الحيّة
- يُعدّ السيرتوليزوماب certolizumab فعالاً لداء كرون اللُمْعِيّ إلا أنه غير مُرخَّص في أوروبا
- لا يُعدّ الإتانرسبت Etanercept فعالاً في داء كرون

يساعد استخدام المضادات الحيوية مثل الميترونيدازول و/أو السيبروفلوكساسين في الالتئام كعلاج مُساعِد، ويمكن استخدام الثيوبرينات في الداء المزمن إلّا أنها لا تسبب عادةً التئام الناسور. قد تلتئم النواسير والداء حول الشرجي في العديد من المرضى عند استعمال الإنفليكسيماب والأداليموماب وتصبح مستطبة عندما تكون التدابير الموصوفة أعلاه غير فعّالة. تكون الخيارات الأخرى بالنسبة للداء حول الشرجي المعنِّد هي استئصال المستقيم أو فغر القولون.

التدبير الجراحي

التهاب القولون التقرّحي

يحتاج ما يصل إلى 60% من المرضى المصابين بالتهاب قولون تقرّحي شامل في النهاية إلى الجراحة. سُجِّلت الاستطبابات في **الإطار 21.60**، وأهمها ضعف نوعية الحياة وأثرها على المهنة والحياة الاجتماعية والعائلية. تنطوي الجراحة على استئصال القولون بكامله مع المستقيم وهي شافية للمريض. يخضع ثلث أولئك المصابون بالتهاب قولون شامل لاستئصال القولون في غضون خمس سنوات من التشخيص. يتوجب على المرضى قبل إجراء الجراحة أن يتلقوا استشارة من الأطباء والتمريض الجراحي والمرضى الذين خضعوا لعمليات جراحية مماثلة. يكون الإجراء المُفضَّل إما الاستئصال الشامل للمستقيم والقولون مع فغر اللفائفي، أو استئصال المستقيم والقولون مع مفاغرة لفائفية شرجية. يجب مراجعة المرجع المكمل لهذا الكتاب وهو مبادئ وممارسة الجراحة للمزيد من التفاصيل.

داء كرون

تُعدّ استطبابات الجراحة مشابهة لتلك التي لالتهاب القولون التقرّحي. تكون العمليات الجراحية ضرورية غالباً للتعامل مع النواسير والخرّاجات والداء حول الشرجي، وربما تُطلَب أيضاً لتخفيف انسداد الأمعاء الدقيقة أو الغليظة، وعلى نقيض التهاب القولون التقرّحي، لا تكون الجراحة شافية ونُكس الداء هو القاعدة. يمثّل الإقلاع عن التدخين الطريقة الوحيدة التي أُثبتَت على نحوٍ نظامي أنها تقلل النُكس التالي للعملية الجراحية، أمّا المضادات الحيوية فهي فعّالة على المدى القصير فقط. يُقترَح استخدام الثيوبرينات بعد الجراحة عند وجود مؤشرات على فرصة نُكس عالية، أي أكثر من استئصال واحد أو دليل على داء نافذ كالنواسير أو الخرّاجات مثلاً. من ناحية أخرى، من الشائع تنظير القولون بعد ستة أشهر من الجراحة لفحص وخزع المفاغرة واللفائفي النهائي الجديد، ومن ثم توصَف الثيوبرينات للمرضى الذين يبدون نُكساً بالتنظير الداخلي.

الإطار 21.60 استطبابات الجراحة في التهاب القولون التقرّحي

ضعف نوعية الحياة
- خسارة المهنة أو التعليم
- اضطراب الحياة العائلية

فشل العلاج الدوائي
- الاعتماد على القشرانيات السكرية الفموية
- ظهور اختلاطات للعلاج الدوائي

التهاب القولون الخاطف fulminant colitis

اختلاطات للداء غير مستجيبة على العلاج الدوائي
- التهاب المفاصل
- تقيُّح الجلد الغنغريني

سرطان قولون أو عسر تنسُّج شديد

يجب التحفُّظ على الجراحة قدر الإمكان من أجل تقليل فقدان الأمعاء العيوشة ولتجنب إحداث متلازمة الأمعاء القصيرة short bowel syndrome (p. 708) قد يتطلب داء الأمعاء الدقيقة المترافق مع انسداد أو تنوسر استئصالاً للأنسجة المصابة. قد يتم تدبير المرضى المصابين بالتهاب قولون قِطَعي موضَّع في سياق كرون عن طريق الاستئصال القِطَعي مع أو بدون رأب التضيقات المتعددة، حيث لا يُستأصَل التضيق وإنما بدلاً عن ذلك يُبضَع في محوره الطولي ويُخاط بشكلٍ مُستعرض. يحتاج الآخرون المصابون بالتهاب قولون شامل إلى استئصال القولون كاملاً ولكن يجب تجنب تشكيل جيبة لفائفية شرجية بسبب الخطر العالي للنُكس داخلها، وتشكُّل ناسور أو خرّاج لاحق بالإضافة إلى فشل تلك الجيبة. تُظهِر مجموعة البيانات السابقة أنّ حوالي 80% من مرضى كرون خضعوا للجراحة في مرحلة ما و70% من هؤلاء يحتاجون أكثر من عملية واحدة خلال حياتهم. يتجلّى النُكس

السريري التالي للجراحة الاستئصالية في 50% من كل الحالات خلال عشر سنوات. توضِّح البيانات الحديثة أنَّ العلاج الدوائي الهجومي المقرون بالمراقبة الكثيفة ربما يقلل الحاجة للجراحة بصورةٍ ملحوظة.

الداء المعوي الالتهابي في ظروف خاصة

في الطفولة

قد ينتج عن الداء المعوي الالتهابي المسبب لاعتلال الصحة المزمن في مرحلة الطفولة أو عند المراهقين فشل نمو وداء العظم الاستقلابي metabolic bone disease وتأخُّر بلوغ. قد يؤدي فقدان التواصل المدرسي والاجتماعي، بالإضافة إلى الاستشفاء المتكرر إلى عواقب نفسية اجتماعية مهمة. يماثل العلاج ما وُصِف عند البالغين وربما يكون هناك حاجة للقشرانيات السكرية والأدوية الكابتة للمناعة والعوامل البيولوجية والجراحة. من المهم جداً مراقبة الطول والوزن والتطوّر الجنسي. يجب أن يتم تدبير الأطفال المصابين بالIBD من قِبَل طبيب جهاز هضمي متخصص في طب الأطفال وأن يُنقَلوا إلى وحدة رعاية البالغين ضمن عيادات مخصصة (الإطار 21.61).

الإطار 21.61 الداء المعوي الالتهابي عند المراهقين

- **تأخُّر النمو وتطوّر البلوغ:** يساهم الالتهاب المزمن الفعّال وسوء الامتصاص وسوء التغذية والقشرانيات السكرية طويلة الأمد في إحداث قصر قامة وتأخّر تطوّر، مع عواقب جسمية ونفسية.
- **داء العظم الاستقلابي:** أكثر شيوعاً في الداء المزمن الذي يبدأ منذ الطفولة، ينتج عن الالتهاب المزمن والعوز التغذوي وسوء امتصاص الكالسيوم وفيتامين د.
- **التأثيرات الجانبية ومشاكل الالتزام بالدواء:** من المرجّح أكثر أن يحتاج اليافعون الأزاثيوبرين أو العلاج البيولوجي أكثر من البالغين، كما يشيع الامتثال السيئ للعلاج عندهم أكثر من البالغين وذلك لأنّ المرضى اليافعين قد يشعرون بتحسّن أو يفقدون الدافع الذاتي للالتزام، ويعتقدون بأنّ هذه الأدوية غير فعّالة أو تسبب تأثيرات جانبية.
- **فقدان الوقت الكافي للتعلُّم:** قد يساهم في ذلك كلٌّ من المرض الجسدي والجراحة والتعب المُشاهَد في الداء المعوي الالتهابي المزمن ومشكلات الخصوصية والكرامة بالإضافة إلى العزلة الاجتماعية.
- **الصعوبات العاطفية:** قد تنجم عن تحديات التلاؤم مع المرض ومشكلات تكوين العلاقات الشخصية بالإضافة إلى مشكلات متعلقة بصورة الجسم أو الوظيفة الجنسية.

في الحمل

تتأثر قدرة المرأة على الحمل سلباً عند إصابتها بداء معوي التهابي فعّال. يجب أن تركِّز الاستشارة قبل الحمل على السيطرة على المرض بالشكل الأمثل. تنطبق قاعدة الأثلاث أثناء الحمل: ثلث النساء تتحسن تقريباً وثلث يصبح أسوأ وثلث يبقى مستقراً مع داء فعّال. تنعكس هذه التغيرات في الفترة التالية للوَضْع بشكلٍ عفويّ أحياناً. يمكن الاستمرار بالعلاج الدوائي المتضمن الأمينوساليسيلات والقشرانيات السكرية والأزاثيوبرين بأمان أثناء الحمل، بينما يجب تجنب الميتوتريكسات في حالتي الحمل وعند محاولة المريضة الحمل (الإطار 21.62). تعبر الأدوية المضادة للعامل المنخِّر للورم المشيمة (لكن لا تعبر إلى حليب الثدي) ويُمنَع إعطاؤها في الثلث الأخير.

داء العظم الاستقلابي

يميل المرضى المصابون بال IBD لأن يحدث لديهم تخلخل عظم osteoporosis ناجم عن تأثيرات الالتهاب المزمن والقشرانيات السكرية، كما يمكن أن يحدث أيضاً تلين العظام osteomalacia في داء كرون كاختلاط لسوء الامتصاص ولكن بشكل أقل شيوعاً من تخلخل العظم، إذ يزداد خطر الإصابة بالأخير مع تقدم العمر بالإضافة إلى جرعة ومدة العلاج بالقشرانيات السكرية.

داء كرون المعنِّد Refractory crohn's disease

قد يترقى داء كرون بالرغم من العلاج الدوائي بحده الأقصى والجراحة الواسعة. يوجد العديد من الأدوية الأخرى المعدّلة للمناعة المُستقاة من التجارب السريرية (انظر أعلاه).

التهاب القولون المجهري Microscopic colitis

يشمل التهاب القولون المجهري حالتين مترابطتين غير معروفتي السبب تدعيان التهاب القولون اللمفاوي

الإطار 21.62 الحمل والداء المعوي الالتهابي (IBD)

قبل الحمل

- تكون النتائج أفضل عندما يُخطَط للحمل بعناية وعندما يكون المرض في فترة هدأة.
- يتم إيقاف الميتوتريكسات قبل ثلاثة أشهر من الحمل، بينما يجب الاستمرار بأدوية ال IBD الأخرى إلى أن يتم التقرير بشأنها من قِبَل الاختصاصي.
- تُعدّ الأمينوسالسيلات والأزاثيوبرين آمنة أثناء الحمل.
- من المُحتمَل أن تكون القشرانيات السكرية آمنة.
- يمكن الاستمرار بالعلاج البيولوجي المضاد للعامل المنخِّر للورم أثناء الحمل إذا تم إعطاءه قبل الحمل ولكن يجب الامتناع عنه في الثلث الأخير بسبب عبور الأضداد للمشيمة.
- لا يوجد بيانات متاحة حول استخدام الفيدوليزوماب في الحمل.
- يوصى بجرعة عالية يومية (> ٢ مغ) من مكملات حمض الفوليك.

في الحمل

- سيبقى ثلثا المرضى في فترة هدأة أثناء الحمل.
- من المُحتمَل أن يبقى الداء الفعّال فعّالاً في الحمل.
- يحمل الداء الشديد الفعّال خطراً عالياً للولادة الباكرة ونقص وزن الولادة.
- يُعتبَر التنظير السيني المرن اللطيف آمناً بعد الثلث الأول.
- يمكن إجراء الأشعة السينية X-Ray إذا وُجِد استطبابٌ سريريٌ لها ولكن في البداية يجب مناقشة الأمر مع اختصاصي الأشعة.
- يمكن إجراء تنظير القولون بأمان إذا كانت الفوائد المحتملة تفوق المخاطر.

المخاض

- تحتاج هذه المرحلة مناقشة بعناية بين المريضة وطبيب الجهاز الهضمي والطبيب المولّد.
- يكون المخاض الطبيعي والولادة المهبلية ممكنة لمعظم المريضات.
- قد تكون العملية القيصرية مُفضّلة لبعض المريضات اللواتي يعانين من داء حول شرجي في سياق كرون أو للواتي لديهنّ جيبة لفائفية شرجية وذلك لتقليل خطر أذية قاع الحوض والتنوسر والسلس المتأخّر.

الإرضاع الوالدي

- تُعدّ هذه المرحلة آمنة ولا تفاقِم ال IBD.
- تُعدّ البيانات المتعلقة بالمخاطر التي يتعرض لها الأطفال من الأدوية التي تُفرَز في حليب الأم محدودة، من المُحتمَل أن تكون معظم هذه الأدوية آمنة.
- يجب على المريضات مناقشة الإرضاع الوالدي والعلاج الدوائي مع طبيبهنّ.

colitis lymphocytic والتهاب القولون الكولاجيني collagenous colitis. التظاهر السريري هو الإسهال المائي، وتكون مظاهر تنظير القولون طبيعية إلّا أنّ الفحص النسيجي للخزعات يُظهِر مجموعة من الشذوذات، ولذلك يوصى بأخذ الخزعات من القولون الأيمن والأيسر واللفائفي النهائي عند كل المرضى الذين يخضعون لتنظير القولون لتقصي سبب الإسهال. يتميز التهاب القولون الكولاجيني بوجود شريطٍ كولاجينيٍ في الطبقة تحت المخاطية، مع ارتشاح التهابي مزمن غالباً. يكون المرض أكثر شيوعاً عند النساء وقد يترافق مع التهاب المفصل الروماتوئيدي والداء السكري والداء الزلاقي، ومع بعض العلاجات الدوائية كال NSAIDs أو ال PPIs. يُعدّ العلاج بالبوديزوناید أو ٥- أمينوسالسيلات فعّالاً عادةً ولكن سوف تتكرر الحالة عند بعض المرضى عند إيقاف العلاج.

متلازمة القولون المتهيّج

تتميز متلازمة القولون المتهيّج (IBS) بألم بطني متكرر مترافق مع تغوُّط غير طبيعي في غياب شذوذات الأمعاء البنيوية. يُصاب حوالي 10–15% من السكان في وقتٍ ما ولكن 10% فقط من هؤلاء يراجعون أطباءهم بسبب الأعراض. ومع ذلك، يمثِّل ال IBS السبب الأشيع للإحالة الهضمية ومعدّلات الغياب المتكرر عن العمل وضعف نوعية الحياة. تُصاب الشابات أكثر ب 2–3 مرات من الرجال غالباً. من الشائع تواجد حالات مثل عسر الهضم غير القرحي non-ulcer dyspepsia ومتلازمة التعب المزمن chronic fatigue syndrome وعسر الطمث dysmenorrhoea وتصلُّب العضلات والمفاصل fibromyalgia. يترافق ال IBS أحياناً مع قصة اعتداء جسدي أو جنسي، وهذا جانب مهم في القصة إذ يستفيد هؤلاء المرضى على العلاج النفسي المنهجي.

الآلية المرضية

إنّ سبب ال IBS غير مفهوم بشكلٍ كامل لكن يُعتقَد أنّ العوامل الحيوية النفسية الاجتماعية تلعب دوراً مهماً، إلى

جانب العوامل اللُمْعِيّة مثل النظام الغذائي والعضيات المجهرية المتعايشة في الأمعاء كما هو موضَّح أدناه.

العوامل السلوكية والنفسية الاجتماعية

معظم المرضى الذين يتم مشاهدتهم في الممارسة العامة ليس لديهم مشكلات نفسية اجتماعية، إلّا أنّ حوالي 50% من المرضى المُحالين إلى المستشفى لديهم مرضٌ نفسيٌّ مثل القلق والاكتئاب واضطراب الجَسْدَنَة somatisation والعُصاب، كما تشيع أيضاً نوبات الهلع. من المعروف أنّ الكرب النفسي الحاد والمرض النفسي الصريح يبدّلان الإحساس الحشوي والحركية المعدية المعوية. هناك زيادة في نسبة انتشار السلوك المرضي الشاذ مع استشاراتٍ متكررة للأعراض البسيطة وانخفاض القدرة على التأقلم (الفصل 28). تساهم هذه العوامل في إثارة ال IBS ولكن لا تسببه.

العوامل الفيزيولوجية

توجد بعض الأدلة على أنّ ال IBS قد يكون اضطراباً سيروتونيني المفعول (5-HT)، إذ يُبرهَن على ذلك من خلال الإطلاق المُفرِط نسبياً لل ٥-HT في الIBS ذي نمط الإسهال السائد (D-IBS) والعوز النسبي المرافق للIBS ذي نمط الإمساك السائد (C-IBS). وفقاً لذلك، تُعدّ مضادات مستقبلات ال 5-HT3 فعّالة في ال D-IBS، بينما تحسِّن ناهضات ال ٥-HT4 الوظيفة المعوية في ال C-IBS، كما يوجد بعض الأدلة على أنّ ال IBS قد يمثِّل حالة من التهاب الأمعاء منخفض الدرجة أو حالة من التفعيل المناعي، والتي لا يمكن اكتشافها من خلال الاختبارات، مع أعداد مرتفعة من الخلايا المخاطية البدينة التي تحسّس العصبونات المعوية من خلال إطلاق الهيستامين والتريبتاز Tryptase. يستجيب بعض المرضى بشكلٍ إيجابي لمثبتات الخلايا البدينة مثل الكيتوتايفن ketotifen والذي يدعم الدور المحرّض للخلايا البدينة في بعض المرضى على الأقل. قد يترافق التفعيل المناعي مع تغيرات في معالجة إشارات الألم الحشوي من قِبَل الجهاز العصبي المركزي CNS. ويكون هذا أشيع عند النساء وفي ال D-IBS وربما يُثار من قِبَل نوبة سابقة لالتهاب المعدة والأمعاء بنوع السالمونيلا أو العُطيفة.

العوامل اللُمعيّة

تمّ إيراد كلا التبدلات الكميّة والنوعيّة في النبيت المجهري المعوي. قد يتظاهر فرط النمو الجرثومي في الأمعاء الدقيقة small intestinal bacterial overgrowth (SIBO) عند بعض المرضى مما يقود إلى ظهور الأعراض. قد يفسِّر "سوء التوازن الحيوي المعوي" "gut dysbiosis" هذا؛ الاستجابة للمعينات الحيوية probiotics أو للمضاد الحيوي الريفاكسيمين rifaximin غير القابل للامتصاص. وتُعدّ العوامل الغذائية مهمة أيضاً. يعاني بعض المرضى من عدم تحمُّل غذائي كيميائي (ليس حساسية) يؤدي إلى امتصاص ضعيف للسكريات قصيرة السلسلة (اللاكتوز والفركتوز والسوربيتول وغيرها)، تدعى مجتمعة FODMAPs (قليل وثنائي وأحادي السكاريد القابل للتخمُّر والسكريات الكحولية (البوليولات) polyols). يؤدي تخمّرها في القولون إلى الانتفاخ والألم والريح وتبدُّل عادة التغوُّط. يتظاهر بعض مرضى ال IBS بحساسية غير زلاقية للغلوتين (المصليات الزلاقية سلبية وخزعات العفج طبيعية)، بينما يُبدي آخرون عدم تحمُّل للمواد الكيميائية مثل الساليسيلات أو البنزوات الموجودة في بعض الأطعمة.

المظاهر السريرية

التظاهر الأشيع هو الانزعاج البطني المتكرر (الإطار 21.63)، وهو ذو طبيعة مغصيّة أو تشنجيّة ويُشعَر به أسفل البطن ويُخفَف عن طريق التغوُّط. يزداد الانتفاخ البطني سوءاً على مدار اليوم لسببٍ غير معروف إلّا أنه لا ينجم عن الغاز المعوي المُفرِط. تتباين عادة التغوُّط، إذ يتناوب معظم المرضى بين نوباتٍ من الإسهال والإمساك، لكن من المفيد تصنيفهم على أساس امتلاكهم نمط إمساك سائد أو إسهال سائد. يميل أولئك الذين يعانون من الإمساك لأن يمرروا نادراً برازاً بشكل حبيبات (حبّات صغيرة)، مترافق عادةً بألم بطني أو ألم مستقيمي. أمّا بالنسبة لأولئك الذين يعانون من الإسهال فإنهم يتغوطون بشكلٍ متكررٍ لكن برازهم يكون قليل الحجم ونادراً ما يعانون من أعراض ليلية. يشيع التغوُّط المخاطي إلّا أنه لا يحدث نزفاً مستقيمياً. لا يعاني المرضى من فقدان الوزن وتكون حالتهم البنيوية جيدة. يُعدّ الفحص السريري غير موجّه (طبيعي) عادةً، باستثناء المضض المتغيِّر المُحدَث بالجس.

الإطار 21.63 معيار روم ال III لتشخيص متلازمة القولون المتهيّج

ألم أو انزعاج بطني متكرر لثلاثة أيام على الأقل في الشهر في الأشهر الثلاثة الماضية، مترافق مع اثنين أو أكثر مما يلي:

- تحسُّن عند التغوُّط
- بدء مترافق مع تغيّر في تكرار التغوّط
- بدء مترافق مع تغيُّر في شكل (مظهر) البراز

الاستقصاءات

يُوضَع التشخيص بشكلٍ سريري عادةً وقد يُوضَع بشكلٍ موثوق عند معظم المرضى باستخدام معيار روم Rome criteria مصحوباً بغياب الأعراض المنذرة، بدون اللجوء إلى اختباراتٍ معقدة (**الإطار 21.64**). يُجرى عادةً تعداد الدم الكامل والكالبروتكتين البرازي مع أو بدون تنظير السين وتكون طبيعية في ال IBS. يجب المباشرة بتنظير القولون عند المرضى المسنين (فوق الأربعين سنة من العمر) لاستبعاد سرطان القولون أو المستقيم. قد يكون التنظير الداخلي مطلوباً أيضاً عند المرضى الذين يشكون من نزيف مستقيمي لاستبعاد سرطان القولون والداء المعوي الالتهابي. يحتاج أولئك الذين يتظاهرون بأعراض غير نموذجية إجراء استقصاءات لاستبعاد الأمراض المعدية المعوية الأخرى. يُبرِر المرض ذي نمط الإسهال السائد إجراء الاستقصاءات لاستبعاد الداء الزلاقي والتهاب القولون المجهري وعدم تحمُّل اللاكتوز وإسهال حمض الصفراء والتسمم الدرقي وفي الدول النامية لاستبعاد الخمج الطفيلي.

التدبير

الخطوة الأكثر أهمية هي وضع تشخيص مؤكّد وطمأنة المريض. يكون العديد من المرضى قلقين فيما إن كان لديهم سرطان متقدّم. يمكن كسر حلقة القلق المؤدية إلى أعراض قولونية والتي تزيد من حدّة القلق من خلال الشرح بأنّ تلك الأعراض ليست ناجمة عن مرض كامن خطير وإنما بدلاً عن ذلك تنتج عن العوامل السلوكية والنفسية الاجتماعية والفيزيولوجية واللمعيّة. يُصممَ العلاج تقليدياً عند الأفراد الذين يفشلون بالاستجابة لإعادة الطمأنة وفقاً للأعراض السائدة لديهم (**الشكل 21.54**). يُعدّ التدبير التغذوي فعالاً للعديد من المرضى (**الإطار 21.65**). قد يستفيد حتى 20% من المرضى على النظام الغذائي الخالي من القمح، والبعض قد يستجيب على استبعاد اللاكتوز، كما يجب معالجة الإفراط في تناول الكافيين أو المحليّات الاصطناعية مثل السوربيتول. قد تساعد الحمية الأكثر تقييداً، 'منخفضة ال FODMAP' تحت إشراف اختصاصي النُظُم الغذائية مع الإدخال التدريجي لمجموعات أطعمة مختلفة بعض المرضى، كما قد تكون تجربة لنظام غذائي خالٍ من الغلوتين. يمكن أن تكون المعينات الحيوية بشكل الكبسولة فعّالة إذا تمّ تناولها لعدّة أشهر، على الرغم من أنّ التركيبة المُثلى للذراري الجرثومية والجرعة لم يتم توضيحهما بعد. يستفيد المرضى الذين يعانون من أعراض معنّدة أحياناً على العلاج بمضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة لعدّة أشهر، مثل الأميتريبتيلين amitriptyline أو الإيميبرامين imipramine (١٠–٢٥ مغ فموياً ليلاً)، وتتضمن التأثيرات الجانبية جفاف الفم والنعاس ولكن تكون خفيفة عادةً والدواء جيد التحمُّل عموماً، على الرغم من أنّ المرضى الذين يعانون من مظاهر جسدنة يتحمّلون الدواء بشكلٍ سيئ ويجب عندها استخدام جرعات أقل. قد يعمل الدواء عن طريق تقليل الإحساس الحشوي وتبديل الحركية المعدية المعوية. قد يتطلب القلق والاضطرابات العاطفية أيضاً معالجة نوعية (**الفصل 28**). يمكن لناهض ال ٥- HT4 البروكالوبرايد

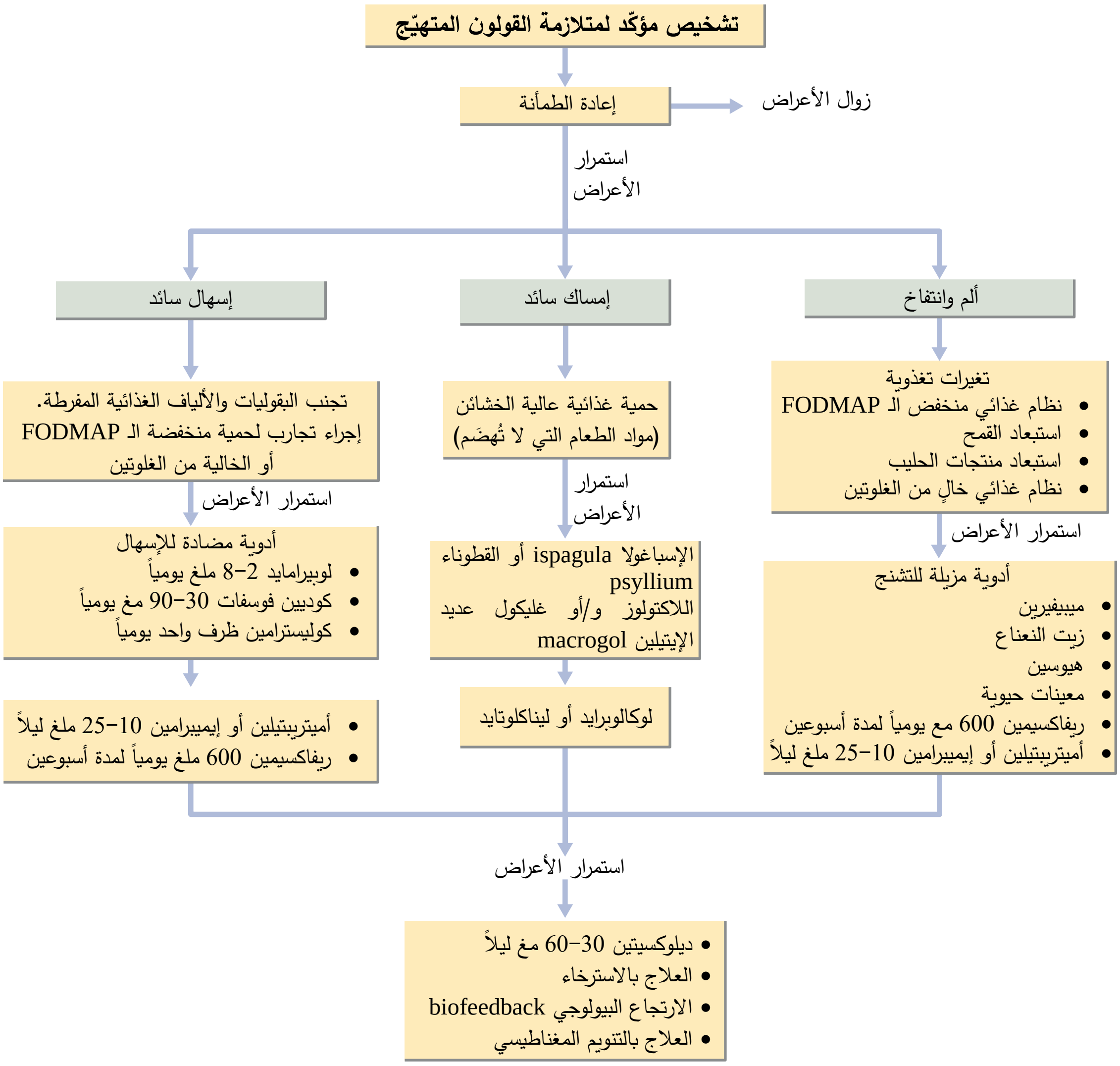
الإطار 21.64 المظاهر التشخيصية الداعمة والمظاهر المنذرة في متلازمة القولون المتهيّج

المظاهر الداعمة لتشخيص الIBS

- وجود الأعراض لأكثر من ستة أشهر
- أعراض سابقة غير مُفسّرة طبياً
- استشارات متكررة لمشكلات غير هضمية
- تفاقم الأعراض بالكرب

المظاهر المنذرة

- العمر> 50 عاماً، الجنس الذكري
- قصة عائلية لسرطان قولون
- فقدان الوزن
- فقر الدم
- الأعراض الليلية
- النزف المستقيمي


تشخيص مؤكّد لمتلازمة القولون المتهيّج
إعادة الطمأنة
زوال الأعراض
استمرار الأعراض
ألم وانتفاخ
إمساك سائد
إسهال سائد
تغيرات تغذوية
نظام غذائي منخفض الـ FODMAP
استبعاد القمح
استبعاد منتجات الحليب
نظام غذائي خالٍ من الغلوتين
حمية غذائية عالية الخشائن (مواد الطعام التي لا تُهضَم)
تجنب البقوليات والألياف الغذائية المفرطة.
إجراء تجارب لحمية منخفضة الـ FODMAP أو الخالية من الغلوتين
استمرار الأعراض
استمرار الأعراض
استمرار الأعراض
أدوية مزيلة للتشنج
ميبيفيرين
زيت النعناع
هيوسين
معينات حيوية
ريفاكسيمين 600 مغ يومياً لمدة أسبوعين
أميتريبتيلين أو إيميبرامين 10–25 ملغ ليلاً
الإسباغولا ispagula أو القطونة psyllium
اللاكتولوز و/أو غليكول عديد الإيتيلين macrogol
لوكالوبرايد أو ليناكلوتايد
أدوية مضادة للإسهال
لوبيرامايد 2–8 ملغ يومياً
كودبين فوسفات 30–90 مغ يومياً
كوليسترامين ظرف واحد يومياً
أميتريبتيلين أو إيميبرامين 10–25 ملغ ليلاً
ريفاكسيمين 600 ملغ يومياً لمدة أسبوعين
استمرار الأعراض
ديلوكسيتين 30–60 مغ ليلاً
العلاج بالاسترخاء
الارتجاع البيولوجي biofeedback
العلاج بالتنويم المغناطيسي

الشكل 21.54 تدبير متلازمة القولون المتهيّج. (FODMAP = قليل وثنائي وأحادي السكاريد القابل للتخمُّر، والسكريات الكحولية (البوليولات))

prucalopride وناهض مستقبل الغوانيلات المُحلّق C اللیناکلوتاید linaclotide ومنشطات قنوات الكلور مثل اللوبيبروستون lubiprostone أن تكون فعّالة في ال IBS ذي نمط الإمساك السائد. يمكن تجريب استخدام الأدوية المضادة للالتهاب مثل الكيتوتيفين أو الميسالازين والمضاد الحيوي الريفاكسيمين عند بعض المرضى الذين يعانون من أعراض معقدة (عسيرة) لكن من المُستحسَن وصفها فقط بعد الإحالة الاختصاصية. يجب التحفُّظ على التدخلات النفسية مثل العلاج المعرفي السلوكي والاسترخاء والتنويم المغناطيسي الموجَّه للأمعاء للحالات الأكثر تعقيداً. يوجد مجموعة من العلاجات المكمّلة والبديلة، يفتقر معظمها للإسناد الجيد

الإطار 21.65 التدبير التغذوي لمتلازمة القولون المتهيّج

- تناول الطعام بانتظام وتجنّب تفويت الوجبات
- أخذ الوقت في الأكل
- ضمان التميّه الكافي وتجنب المشروبات الغازية والكافيينية
- تقليل تناول الكحول
- تقليل تناول النشاء "الصلب" والألياف اللاذوابة
- تجنب الأطعمة الحاوية على المحليات الاصطناعية
- اخذ الحمية الخالية من القمح بعين الاعتبار
- أخذ الحمية غير الحاوية على اللاكتوز بعين الاعتبار
- أخذ الحمية منخفضة الـ FODMAPs بعين الاعتبار

(FODMAPs= قليل وثنائي وأحادي السكاريد القابل للتخمّر، والسكريات الكحولية polyols)

بالدليل إلاّ أنها شائعة وتساعد بعض المرضى (الإطار 21.66). يمتلك معظم المرضى دورة من النُكس والهدوء. تتبع السَورات غالباً أحداث الحياة المُجهدة والاستياء المهني والصعوبات في العلاقات الشخصية.

الإيدز/ فيروس العوز المناعي البشري (HIV) والسبيل الهضمي

قد يحدث عند المرضى المصابين بالإيدز/HIV عدّة أعراض يمكن أن تُرجَع إلى السبيل الهضمي، كما نوقشت بالتفاصيل في الفصل 12. يجب إجراء اختبار ال HIV عند كل المرضى الذين يعانون من أعراض هضمية غير نموذجية أو غير مُفسَّرة وعند أولئك المقيمين في المناطق ذات الانتشار العالي للفيروس.

الأذية المعوية الإقفارية

تنتج الأذية المعوية الإقفارية عادةً عن الانسداد الشرياني. من الأسباب الأقل تواتراً هبوط الضغط الشرياني الشديد والقصور الوريدي. تتباين التظاهرات السريرية اعتماداً على الأوعية المختلفة المُصابة وحدّة الحادثة. يكون التشخيص صعباً غالباً.

إقفار الأمعاء الدقيقة الحاد Acute small bowel iscaemia

تُعدّ الصمّة المنطلقة من القلب أو الأبهر إلى الشريان المساريقي العلوي مسؤولة عن 40–50% من الحالات، والخثار من الداء العصيدي الكامن عن 25% تقريباً، أمّا الإقفار غير الانسدادي الناجم عن هبوط ضغط الدم مُختلطاً باحتشاء العضلة القلبية أو قصور القلب أو اضطرابات النظم أو فقدان الدم المفاجئ فيُعدّ مسؤولاً عن 25% من الحالات تقريباً، بينما يمثّل التهاب الأوعية والانسداد الوريدي حالات نادرة. يتراوح الطيف السريري من تبدُّل عابر في الوظيفة المعوية إلى نخر نزفي عابر للجدار وغنغرينة. يمتلك المرضى عادةً دليلاً على وجود مرض قلبي واضطراب نظم. يحدث لدى جميع المرضى تقريباً ألمٌ بطنيٌ ملفتٌ للنظر أكثر من باقي الموجودات السريرية. تكون العلامات السريرية الوحيدة في المراحل الباكرة صامتة أو بطن منتفخ أو أصوات معوية ضعيفة ويتطور التهاب البريتوان في مراحل لاحقة فقط. يُعدّ وجود كثرة الكريات البيض والحُماض الاستقلابي وفرط فوسفات الدم وفرط أميلاز الدم نموذجياً. تُظهِر الأشعة السينية البسيطة للبطن علامة 'بصمة الإبهام' الناجمة عن الوذمة المخاطية. يكشف التصوير الطبقي المحوري المساريقي أو تصوير الأوعية المقطعي المحوسب شرياناً كبيراً مسدوداً أو متضيقاً مع تشنُّج في الأقواس الشريانية، على الرغم من أنّ معظم المرضى يخضعون لفتح البطن على أساس التشخيص السريري بدون اللجوء إلى تصوير الأوعية. تشمل خطوات التدبير المفتاحية الإنعاش وتدبير المرض القلبي والعلاج بالمضادات الحيوية وريدياً متبوعة بفتح البطن. يمكن إنقاذ قسم من الأمعاء الدقيقة إذا بُدئ بالعلاج باكراً باستئصال الصمّة والاستبناء (الترميم) الوعائي. في هذه الحالات النادرة، يجب إجراء فتح بطن 'بالنظرة الثانية' بعد ٢٤ ساعة واستئصال الأمعاء المتنخرة الإضافية. قد تكون حالّات الخثرة فعّالة أحياناً عند المرضى ذوي الخطر العالي للجراحة. تعتمد نتائج العلاج

الإطار 21.66 العلاجات المكمّلة والبديلة لمتلازمة القولون المتهيّج

العلاج المؤثر والمرتكز على الجسم
- التدليك وتقويم العمود الفقري

التدخلات العقلية الجسمية
- التأمُّل والتنويم* والعلاج المعرفي

المرتكز البيولوجي
- المنتجات العشبية* والمضافات التغذوية والمعينات الحيوية*

العلاج بالطاقة
- علاجات المجال الحيوي (ريكي reiki) وعلاجات الحقل الحيوي الكهرطيسي

الأنظمة الطبية البديلة
- الأيورفيدا Ayurveda والمعالجة المثليّة والطب الصيني التقليدي

*توجد بعض الأدلة على الفائدة

From Hussain Z, Quigley EMM. Systematic review: complementary and alternative medicine in the irritable bowel syndrome. Aliment Pharmacol Ther 2006;

.471–23:465

على التداخل الباكر؛ إذ يكون لدى المرضى المُعالجين بشكلٍ متأخر معدّل وفيات يصل إلى 75%. يعاني الباقون على قيد الحياة من فشل تغذوي غالباً ناجم عن متلازمة الأمعاء القصيرة ويحتاجون دعماً تغذوياً مُركّزاً، متضمناً التغذية حقناً في المنزل ومضادات التخثر. يمكن زرع الأمعاء الدقيقة عند مرضى مُختارين. يحتاج المرضى الذين يعانون من خثار وريدي مساريقي إلى جراحة أيضاً عندما تبدو عليهم علامات التهاب البريتوان، إلّا أنهم من ناحية أخرى يُعالجون بمضادات التخثُّر. يجب إجراء الاستقصاءات بحثاً عن الاضطرابات الخثارية الكامنة (الفصل 23).

الإقفار القولوني الحاد Acute colonic iscaemia

تملك الثنية الطحالية والقولون النازل دوران رادف قليل وهي تقع في المناطق 'الحدودية' للإمداد الشرياني. يتراوح طيف الإصابة من اعتلال قولون عكوس إلى التهاب قولون عابر وتضيُّق قولوني وغنغرينة والتهاب قولون شامل خاطف. يُعدّ الانصمام الخثاري الشرياني مسؤولاً عن الحالة عادةً إلّا أنّ الإقفار القولوني يمكن أن يتلو أيضاً انخفاض ضغط شرياني شديد أو انفتال قولوني أو فتق مختنق أو التهاب وعائي جهازي أو حالات فرط الخثارية. يُعدّ إقفار القولون النازل والسيني أيضاً اختلاطاً لجراحة أمّ الدم الأبهرية البطنية (إذ يكون الشريان المساريقي السفلي مربوطاً). يكون المرضى مسنين عادةً ويشكون من بدء مفاجئ لألم بطني ماغص في الجانب السفلي الأيسر مع نزف مستقيمي. تزول الأعراض عفوياً عادةً خلال ٢٤–٤٨ ساعة ويحدث الشفاء في غضون أسبوعين، بينما قد يحدث لدى البعض تضيُّق ليفي أو التهاب قولون قِطَعي. يُصاب قلّة من المرضى بغنغرينة والتهاب بريتوان. يتم تأكيد التشخيص عن طريق تنظير القولون خلال ٤٨ ساعة من التظاهر السريري وإلّا فأنّ التقرّح المخاطي يمكن أن يغيب على الملاحظة التنظيرية. يتطلب التهاب البريتوان استئصالاً جراحياً.

الإقفار المساريقي المزمن chronic mesenteric iscaemia

تنجم هذه الحالة عن التضيّق التصلّبي العصيدي في المحور البطني والشريان المساريقي العلوي والشريان المساريقي السفلي. يجب أن يُصاب وعائين من ثلاث أوعية حتى تظهر الأعراض. يشمل التظاهر السريري النموذجي ألماً بطنياً كليلاً إلّا أنه شديد في القسم المتوسط أو العلوي من البطن يتطور بعد حوالي ٣٠ دقيقة من تناول الطعام، كما يكون فقدان الوزن شائعاً لأنّ المرضى يكرهون تناول الطعام ويعاني البعض من الإسهال. يُظهِر الفحص السريري دليلاً على داء شرياني معمم. يمكن سماع لغطٍ بطني أحياناً إلّا أنه غير نوعي. يُوضَع التشخيص عن طريق تصوير الأوعية المساريقي. يشمل العلاج الترميم الوعائي أو رأب الوعاء عن طريق الجلد إن سمحتْ حالة المريض السريرية بذلك. تختلط الحالة إن لم تُعالَج بالاحتشاء المعوي بشكلٍ متكرر.

اضطرابات القولون والمستقيم

أورام القولون والمستقيم

السليلات ومتلازمات داء السلائل Polyps and polyposis syndrome

يمكن أن تكون السليلات ورميّة أو غير ورميّة، تشمل الأخيرة السليلات العابيّة hamartomas والحؤولية ('مفرطة التنسُّج') والسليلات الالتهابية، وهي لا تملك فعلاً خبيثاً. يمكن أن تكون السليلات مفردة أو متعددة ويتفاوت حجمها من بضعة مليمترات إلى عدّة سنتيمترات. تُعدّ الأورام الغديّة القولونية المستقيمية شائعة للغاية في العالم الغربي، وتزداد نسبة الانتشار مع التقدُّم بالعمر؛ إذ يُصاب 50% من الناس الأكبر من ٦٠ عاماً بأورام غديّة، وتكون نصف هذه السليلات متعددة، وهي أشيع في المستقيم والقولون البعيد، وتكون إمّا معنّقة أو لاطئة. تُصنّف نسيجياً على أنها إمّا أنبوبية أو زُغابية أو أنبوبية زُغابية، وذلك وفقاً لمحتواها الغدّي. تتطور كل أشكال سرطان القولون والمستقيم تقريباً عن السليلات الورميّة الغديّة، على الرغم من عدم تشابه السليلات في درجة الخطر نفسها. سُجّلَت الملامح المرتبطة مع الخطر الأعلى للخباثة اللاحقة في الإطار 21.67.

تكون الغدّومات عادةً لاعرضية وتُكتشَف صدفةً، إلّا أنها أحياناً تسبب نزفاً وفقر دم. يمكن أن تفرز الغدّومات الزغابية

كمية كبيرة من المخاط مسببةً إسهالاً ونقص بوتاسيوم الدم.

يُعدّ اكتشاف سليلة بالتنظير السيني استطباباً لتنظير القولون بسبب وجود السليلات القريبة عند 40–50% من هؤلاء المرضى. يجب استئصال السليلة بالتنظير القولوني إذا كان ذلك ممكناً، إذ يقلل هذا بشكلٍ ملحوظ خطر تطوُّر سرطان قولوني مستقيمي لاحق (الشكل 21.55). يمكن أحياناً إزالة السليلات الكبيرة جداً أو اللاطئة بأمان عن طريق استئصال المخاطية بالتنظير الداخلي (EMR) إلّا أنّ العديد منها يحتاج جراحة. حالما تُزال كل السليلات، يجب المراقبة بتنظير القولون لفترة ٣–٥ سنوات، إذ تتطور سليلات جديدة عند 50% من المرضى، بينما لا يحتاج المرضى الأكبر من ٧٥ عاماً إعادة إجراء التناظير القولونية بسبب انخفاض خطر الإصابة بسرطان لاحق على مدى الحياة.

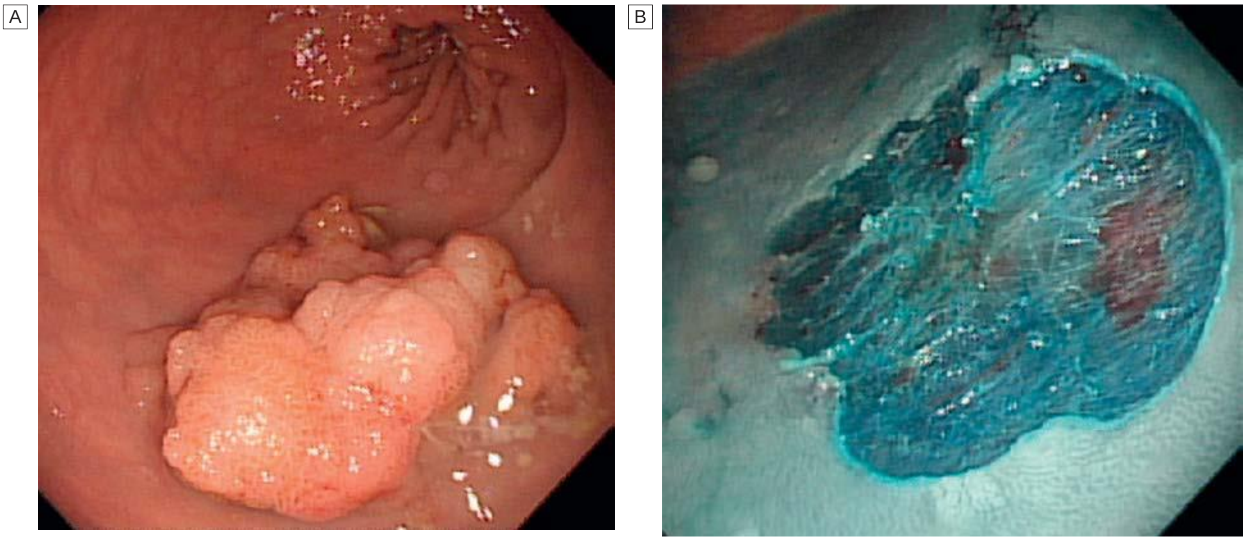
تُظهِر ما بين 10% و20% من السليلات دليلاً نسيجياً على الخباثة. يوصى باستئصال القولون عندما يتم إيجاد خلايا سرطانية في حدود ٢ ملم من هامش استئصال السليلة أو عندما يكون السرطان السليلي ضعيف التمايز أو عند وجود غزو لمفاوي وذلك بسبب إمكانية وجود ورم متبقٍ أو انتشار لمفاوي (وصولاً إلى 10%). يمكن متابعة السليلات الخبيثة التي لا تملك هذه الملامح من خلال المراقبة بتنظير القولون. تُصنَّف متلازمات داء السلائل بالاعتماد على التشريح المرضي (الإطار 21.68). من المهم ملاحظة أنّ السليلات العابيّة في متلازمة بوتز–جيغرز وداء السلائل اليفعيّة ليست سليلات ورميّة بحد ذاتها، إلّا أنّ هذه الاضطرابات تترافق مع خطر مرتفع للخباثة في الثدي والقولون والمبيض والدرق.

الإطار 21.67 عومل خطر التحوُّل الخبيث في السليلات القولونية

- الحجم الكبير (>2سم)
- السليلات المتعددة
- الشكل الزغابي
- خلل التنسُّج عالي الدرجة

داء السلائل الورميّة الغديّة العائلية Familial adenomatous polyposis

يُعدّ داء السلائل الورميّة الغديّة العائلية (FAP) اضطراباً جسدياً سائداً غير شائع، يصيب ١ من ١٣٠٠٠ من السكان ويشكِّل 1% من جميع سرطانات القولون والمستقيم. ينتج عن طفرة منتشة في جين ال APC الكابح للورم، متبوعاً بطفرة مكتسبة في الأليل المتبقي (الفصل. ٣). يُعدّ الجين APC جيناً كبيراً وتمّ الإبلاغ عن أكثر من ١٤٠٠ طفرة مختلفة فيه ولكن معظمها عبارة عن طفرات فقدان الوظيفة منتجةً بروتين APC مبتور . يرتبط هذا البروتين بشكلٍ طبيعي إلى البيتا كاتنين β-catenin ويحجزه عن عمله، إلّا أنّ هذا البروتين يكون غير قادر على القيام بعمله عندما يُصاب بالطفرة، مما يسمح للبيتا كاتنين بالانتقال إلى النواة حيث يُنظِّم تعبير العديد من الجينات.



الشكل 21.55 **سليلة ورميّة غديّة مستقيمية كبيرة.** A قبل استئصال السليلة بتنظير القولون. B بعد استئصال السليلة.

الإطار 21.68 متلازمات داء السلائل المعدية المعوية

	الورميّة	غير الورميّة[1]			
	داء السلائل الورميّة الغديّة العائلية	متلازمة بوتز جيغرز	داء السلائل اليفعيّة	متلازمة كرونكايت–كَنَدا	داء كاودِن
الوراثة	جسمية سائدة[2]	جسمية سائدة	جسمية سائدة عند الثلث	غير موروثة	جسمية سائدة
السليلات المريئية	–	–	–	+	+
السليلات المعدية	+	+	+	+++	+++
السليلات في الأمعاء الدقيقة	++	+++	++	++	++
السليلات القولونية	+++	++	++	+++	+
الملامح الأخرى	سرطان قولون ومستقيم ونزف وملامح خارج معوية (انظر **الإطار 21.69**)	تصبُّغ ونزف وانغلاف وسرطانات معوية وسرطانات أخرى	سرطان قولون ومستقيم	فقدان شعر وتصبُّغ وحثل ظفر وسوء امتصاص	شذوذات خلقية عديدة وأورام عابيّة فموية وجلدية وأورام في الثدي والدرق

– غائب، + ممكن الحدوث، ++ شائع، +++ شائع جداً

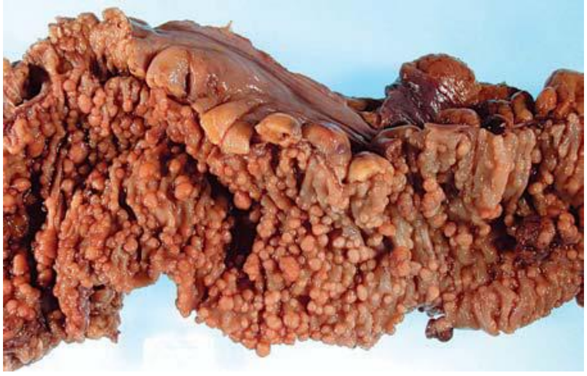
[1] السليلات ليست سليلات ورميّة بحد ذاتها إلّا أنّ خطر السرطان مرتفع في العديد من المتلازمات. [2] جسدي متنحٍ متخالف نادراً MUTYH (انظر النص)

تظهر حوالي 20% من الحالات كطفرات جديدة دون وجود قصة عائلية. تتطور مئات إلى آلاف السليلات القولونية الورميّة الغديّة عند 80% من المرضى في سن ١٥ عاماً (**الشكل 21.56**)، وتبدأ الأعراض مثل النزف المستقيمي بعد بضع سنوات، وسيحدث السرطان عند أولئك المصابين في غضون ١٠–١٥ سنة من ظهور الغدّومات وسيطوّر 90% من المرضى سرطان قولوني مستقيمي بعمر ٥٠ عاماً. على الرغم من المراقبة، ما يقارب ١ من كل ٤ مرضى مصابين بال FAP يعانون من السرطان في الوقت الذي يخضعون فيه لاستئصال القولون.

تمّ تحديد جينٍ ثانٍ يشارك في عملية إصلاح الأسس الاستئصالي (MutY homolog, MUTYH) وقد يُعزى إليه نشوء داء البوليبات الكولوني. إنّ الجّين MUTYH مبنيٌّ على وراثة جسدية متنحية ويؤدي إلى تشكّل عشرات إلى مئات من البوليبات بالإضافة إلى سرطان القولون الداني. يشار إلى هذا التنوّع باسم داء السّلائل المرتبط ب MUTYH (MUTYH Associated Polyposis) (MAP).

تحدث البوليبات الغدّية القاعيّة الكيسيّة غير الورمية في المعدة لكن البوليبات الغدّية الحميدة غير شائعة الظّهور هنا. توجد الأورام الغدّية الحميدة في الاثني عشر في أكثر من 90% من الحالات والمكان الأكثر شيوعاً حول مجلّ فاتر. يحدث التحوّل الخبيث إلى سرطان غدّي في 10% من الحالات وهو السّبب الرئيسي للوفاة عند الذين خضعوا لاستئصال القولون الوقائي. يوجد العديد من التّظاهرات خارج المعوية لداء البوليبات العائليFAP (**الإطار 21.69**).

تحدث الأورام الرباطيّة فيما يصل إلى ثلث المرضى وعادة ما تنشأ في المساريقا أو جدار البطن، وعلى الرّغم من أنّها حميدة إلا أنّها قد تصبح كبيرة جداً مسبّبةً ضغطاً كبيراً على الأعضاء المجاورة، فقد يحدث انسداد بالأمعاء أو نقص بالتروية الدموية وقد يصعب إزالتها. أحياناً قد يستجيب المرضى للعلاج الهرموني ب التاموكسيفين، بالإضافة إلى أنَّ دواء (sulindac NSAID) قد تسبّب تراجع الورم في بعض الأحيان، وذلك بواسطة آليات غير معروفة. يحدث التضخّم الخلقيّ في الظّهارة الصّباغية للشبكية (CHRPE) في بعض الحالات



الشكل 21.56 داء البوليبات الغدّية العائلي. هناك المئات من البوليبات الغدّية الورميّة الحميدة في جميع أنحاء الكولون.

21.69 التّظاهرات خارج المعوية لداء البوليبات الغدية العائلي

- تضخّم خلقي في الظّهارة الصّباغية للشبكيّة (CHRPE, 70-80%)
- كيسات بشروية (الأطراف، الوجه، فروة الرأس)* (50%)
- أورام عظمية حميدة، وخاصّة في الجمجمة وزاوية الفكّ السفلي* (50–90%)
- تشوّهات الأسنان (15–25%)*
- أورام رباطية (10–15%)
- أورام خبيثة أخرى (في الدماغ والغدة الدرقية والكبد، 1–3%)

ويُشاهَد كآفة شبكية مصطبغة دائرية داكنة. عندما نلاحظ هذه الآفة عند فرد معرّض للخطورة، فهذا يُشير بنسبة 100% لوجود FAP. تتميز متلازمة توركو(Turcot’ syndrome) بوجود FAP مع أورام الجهاز العصبي المركزي البدئية (الورم النجمي أو الورم الأرومي النخاعي).

يعد الكشف المبكّر عن الأفراد المصابين قبل ظهور الأعراض أمراً ضرورياً، حيث يمكن استبعاد التشخيص إذا كان التنظير السيني طبيعياً. في الحالات التي تم تشخيصها حديثاً، يجب إجراء الاختبارات الجينية لتأكيد التّشخيص وتحديد الطفرة المسبِّبة. يجب أن يخضع جميع الأقارب من الدّرجة الأولى للاختبار في وقت لاحق. في العائلات التي لديها FAP، يجب أن يخضع المراهقون لاختبار الطفرات في سن 13–14 سنة والمرضى الذين يتبيّن وجود طفرة لديهم، يجب أن يخضعوا لاستئصال الكولون بعد إتمام التّعليم المدرسيّ أو الجامعيّ.

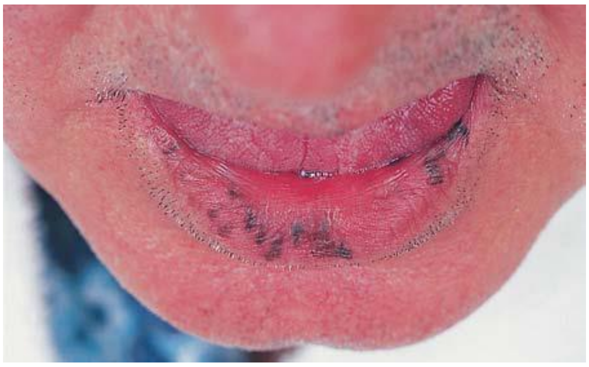
العملية المفضّلة هي استئصال المستقيم والقولون الكلّي مع مفاغرة الجيب اللّفائفي مع الشرج. يُوصَى بإجراء تنظير هضمي علوي دوري كل 1–3 سنوات للكشف عن ومراقبة الأورام الغدّية في الاثني عشر وحول مجل فاتر periampullary. إذا كانت هذه الأورام كبيرة، فقد تكون قابلة للاستئصال بالمنظار.

متلازمة بويتز–جيغرس Peutz-Jeghers syndrome

تحدث فيها بوليبات عابية متعددة في الأمعاء الدّقيقة والكولون، وبالإضافة إلى تصبّغ الميلانين في الشفاه والفم والأصابع (الشكل 21.57). معظم الحالات غير عرضية، على الرّغم من إمكانية حدوث نزيف مزمن أو فقر دم أو انغلاف أمعاء. هناك خطر كبير للإصابة بسرطان الأمعاء الدّقيقة أو سرطان الكولون الغدي وسرطان البنكرياس والرّئة والخصية والمبيض والثّدي و بطانه الرّحم. متلازمة بويتز–جيغرس هي اضطراب جيني بوراثة جسديّة سائدة وناتجة بالشّكل الأكثر شيوعاً عن طفرات الاقتطاع في جين السيرين–ثيرونين كيناز على الصّبغي 19p (SKT11). يتطلب التشخيص تحقّق اثنين من الخصائص الثلاث التالية:

- داء البوليبات في الأمعاء الدقيقة.
- تصبّغ جلدي مخاطي.
- تاريخ عائلي يشير إلى وراثة جسدية سائدة.

يمكن إجراء التّشخيص عن طريق الاختبارات الجينيّة ولكنها قد تكون غير حاسمة، بسبب تواجد طفرات في جينات أخرى غير STK11 يمكن أن تسبب هذا الاضطراب. يجب أن



الشكل 21.57 متلازمة بيوتز–جيغرز. تصبغ الشفاه النموذجي

يخضع الأشخاص المعرّضون للخطر بشكل دوري لتنظير هضمي علوي، وتنظير كولون وتصوير أمعاء دقيقة وبنكرياس. يجب إزالة البوليبات التي يزيد حجمها عن 1 سم. يعدّ فحص الخصية ضرورياً للرجال، في حين يجب أن تخضع النّساء لفحص حوضي ومسحات عنق الرحم وتصوير ماموغرافي mammography للثدي بشكل دوري. يجب أن يخضع الأقارب الذين لا تظهر عليهم أي أعراض للفحص أيضاً.

داء البوليبات الشبابي Juvenile polyposis

في داء السّلائل الشّبابي، توجد عشرات إلى مئات من البوليبات العابية المملوءة بالمخاط في الكولون والمستقيم. يتم وراثة ثلث الحالات بوراثة جسديّة سائدة وما يعادل خِمس الحالات يصابون بسرطان الكولون والمستقيم قبل سن ال 40. معايير التشخيص هي:

- عشرة بوليبات شبابية أو أكثر في الكولون
- بوليبات شبابية في أماكن أخرى من الأمعاء، أو
- أي بوليبات لدى أولئك الذين لديهم تاريخ عائلي

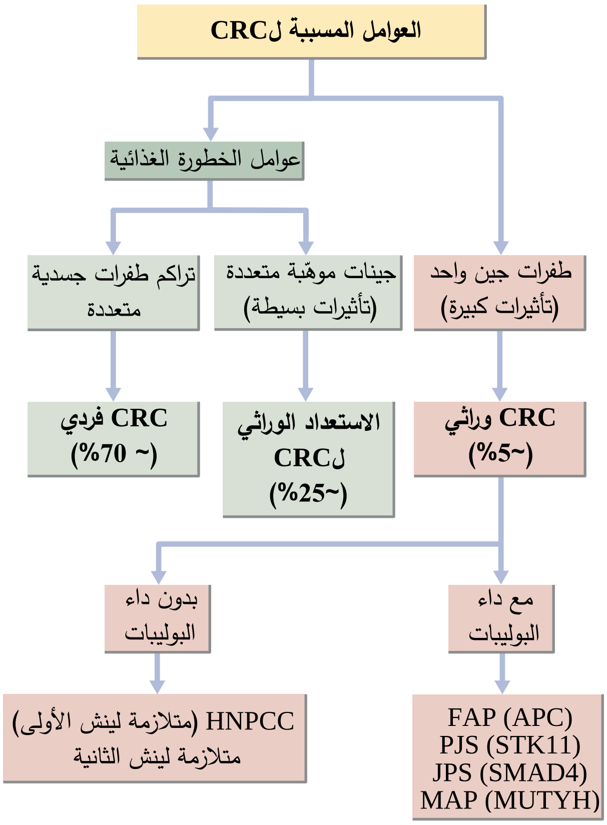
غالباً ما يتم العثور على طفرات الخط الإنتاشي في جين SMAD4، بالإضافة إلى طفرات PTEN. يجب تنظير الكولون مع استئصال البوليب كل 1−3 سنوات ويُعتبر استئصال الكولون تداخل واسع النطاق.

سرطان الكولون والمستقيم Colorectal cancer

على الرّغم من ندرته نسبياً في العالم النامي، إلا أن سرطان الكولون والمستقيم هو ثاني أكثر الأورام الخبيثة شيوعاً وثاني أكبر مسبب لوفيات السرطان في الدول الغربية. في المملكة المتحدة، معدّل الإصابة هو 50−60 لكل 100000 حالة، أي ما يعادل 30000 حالة كلّ سنة. تصبح الحالة شائعة بشكل متزايد بعد عمر 50 سنة.

الفيزيولوجيا المرضية

تعدّ كلّ من العوامل البيئيّة والوراثية مهمّةً في تسرطن الكولون والمستقيم (**الشكل 21.58**). حيث أنَّ العوامل البيئيّة مسؤولة عن التباين الجغرافي الواسع في معدّل الإصابة وانخفاض الخطورة التي تظهر لدى المهاجرين الذين ينتقلون من البلدان عالية الخطورة إلى البلدان منخفضة الخطورة. بينما العوامل الغذائية هي الأكثر أهميّة ويتم تلخيصها في **الإطار 21.70**؛ وتمّ سرد عوامل الخطر الأخرى المعروفة في **الإطار 21.71**.


العوامل المسببة لCRC
عوامل الخطورة الغذائية
طفرات جين واحد (تأثيرات كبيرة)
جينات موهّبة متعددة (تأثيرات بسيطة)
تراكم طفرات جسدية متعددة
CRC وراثي (~5%)
الاستعداد الوراثي لCRC (~25%)
CRC فردي (~70%)
مع داء البوليبات
بدون داء البوليبات
FAP (APC)
PJS (STK11)
JPS (SMAD4)
MAP (MUTYH)
HNPCC (متلازمة لينش الأولى)
متلازمة لينش الثانية

الشكل 21.58 العوامل المسبّبة في سرطان الكولون والمستقيم CRC. (FAP=داء البوليبات الغدي العائلي. HNPCC = سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي؛ JPS = داء البوليبات الشبابي؛ MAP = داء السّلائل المرتبط ب MUTYH؛ PJS = متلازمة بيوتز−جيغرز)

إنَّ تطوّر سرطان الكولون والمستقيم ينتج عن تراكم طفرات جينية متعددة. هناك أيضاً عوامل فوق جينية مؤثّرة، مثل البصمة الخاصة الناتجة عن التعبير عن الحمض النووي الريبي الميكروي microRNA، كما يوجد إمكانية تأثير التّغير في بعض العوامل الجينية غير المُشفّرة. حالياً، هناك ثلاث مسارات رئيسية لعدم الاستقرار الوراثي ويرتبط كل منها مع المعايير النسيجية والسريرية والتنبؤية:

- عدم استقرار الصّبغيات. طفرات أو حذف أجزاء من الصّبغيّات مع فقدان تغاير الزيجوت Loss of heterozygosity (LOH) وتعطيل الجّينات النوعيّة

21.70 عوامل الخطر الغذائية للإصابة بسرطان القولون والمستقيم

عوامل الخطورة	ملاحظات
خطر متزايد	
اللّحم الأحمر	نسبة عالية من الدّهون المشبعة والبروتين الأمينات المسبّبة للسّرطان التي تشكّل أثناء الطهي
الدّهون الحيوانيّة المشبعة*	ارتفاع مستويات الأحماض الصفراويّة البرازيّة والأحماض الدهنية قد يؤثر على تقلّب البروستاجلاندين في الكولون
خطر متناقص	
الألياف الغذائية*	تختلف التّأثيرات باختلاف نوع الألياف؛ حيث يُقترح دورها في: تقصير وقت العبور، وربط الأحماض الصّفراوية والتّأثير على الفلورا الجّرثوميّة.
الفواكه والخضروات	الخضروات الخضراء تحتوي على مواد مضادة للسرطان، مثل الفلافونويدات يوجد القليل من الأدلة على الحماية التي توفرها الفيتامينات A,C,E.
الكالسيوم	يربط الأحماض الصفراوية البرازية ويقوم بترسيبها.
حمض الفوليك	يُعاكس نقص ميثلة الحمض النووي
أحماض أوميغا 3 الدهنية	قد تكون ذات فائدة متواضعة

*الأدلة غير متسقة والعلاقة الواضحة غير مثبتة.

- الكابحة للورم. في LOH، يتم حذف أليل واحد من الجين ولكن تعطيل الجين يحدث فقط عندما تؤثر طفرة لاحقة في الأليل الآخر وهذه الأخيرة ليس لها صلة بالجين. يحدث عدم الاستقرار الصّبغي Chromosomal instability (CIN) في حوالي 85% من سرطانات الكولون والمستقيم. يظهر الشكل 21-59 بعض الجينات الشائعة المتأثرة ب CIN.
- عدم استقرار سواتل التّضاعف الدّقيقة Microsatellite. وهذا ينطوي على طفرات الخط الإنتاشي في واحد من ست جينات مرمزِّة للأنزيمات المشاركة في إصلاح الأخطاء التي تحدث بشكل طبيعي أثناء تضاعف الحمض النووي الرّيبي DNA (إصلاح عدم تطابق الحمض النووي الريبي DNA)؛ تم ترميز هذه الجينات (hMSH2، hMSH6، hMLH1، hPMS1 و hPMS2).
- تتراكم أخطاء التضاعف ويمكن اكتشافها في "سواتل التّضاعف الدّقيقة" من تسلسلات الحمض النووي المتكررة. كما أنها تحدث في الجينات التنظيمية المهمّة، مما يؤدي إلى نمط ظاهري غير مستقرّ وراثياً وتراكم الطفرات الجسديّة المتعددة في الجينوم مما يؤدي في النّهاية إلى السرطان. حوالي 15% من السّرطانات المتفرقة تتطوّر بهذه الطّريقة، وكذلك الأمر بالنسبة لمعظم حالات سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي (HNPCC).
- النّمط الظّاهري للتوضّع الجّزيري لمواقع ميثلة ال CpG (CIMP). هذا النّمط الظّاهري يوجد في حوالي 20-30% من سرطانات الكولون والمستقيم ويؤدي على نطاق واسع إلى فرط ميثلة للجينات hypermethylation. والنتيجة هي فقدان وظيفي للجينات الكابحة للورم.

21.71 عوامل الخطر غير الغذائية لسرطان الكولون والمستقيم

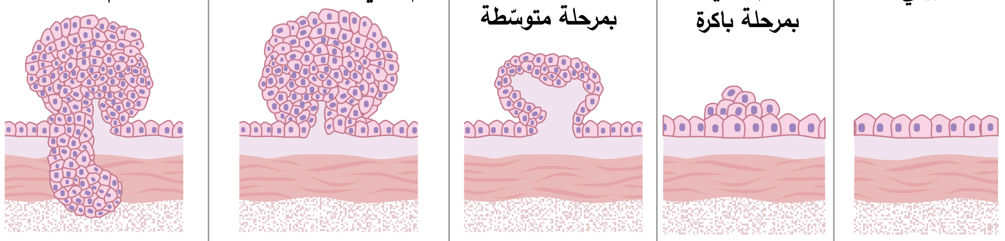
الحالات الطبيّة

- الأورام الغدّية الكولونية والمستقيمية
- التهاب القولون القرحي واسع الانتشار أو داء كرون، خاصّةً إذا كان مرتبطاً بالتهاب الأقنية الصّفراوية المصلّب البدئي
- مفاغرة حالبيّة سينيّة
- ضخامة النّهايات
- العلاج الشعاعي للحوض

الأسباب الأخرى

- السّمنة ونمط الحياة الخاملة – قد تكون مرتبطةً بالنظام الغذائي
- التّدخين (خطر نسبي 1.5–3.0)
- الكحول (ارتباط ضعيف)
- استئصال المرارة (تأثير الأحماض الصّفراوية في الكولون الأيمن)
- داء السّكري من النمط 2 (فرط أنسولين الدم)
- استخدام الأسبرين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs (تثبيط COX-2) وقد يكون لاستخدام الستاتينات علاقة بتخفيض الخطورة

(COX-2 = سيكلو أوكسيجيناز 2؛ NSAIDs = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية)



طبيعي	ورم غدّي بمرحلة باكرة	ورم غدّي بمرحلة متوسّطة	ورم غدّي بمرحلة متأخّرة	ورم خبيث
الجينات الرئيسية	APC (داء البوليبات الغدّية الكولونية)	k-ras	DCC (محذوفة في سرطان الكولون) SMAD4	TP53
الصّبغي	5q	12p	18q	17p
الوظيفة الطبيعية	يمنع نقل الموقع (إزفاء) β-كاتينين إلى النوى ويكبح نموّ الخلايا	يتواسط البروتين الرابط لـGTP العابر للغشاء إشارات الانقسام الفتيلي	ينظّم DCC الموت المبرمج للخلايا ولديه دور مثبّط للورم ينظّم SMAD4 نمو الخلايا	يقوم بدور منظّم أثناء تلف الخلية لتثبيط دورة الخلية والسّماح إمّا بإصلاح الحمض النووي أو الموت المبرمج
التغيير	طفرات الاقتطاع	طفرات كسب الوظيفة	حذف الألّيلات أو الحجب (DCC) طفرات كسب الوظيفة (SMAD4)	حذف الألّيلات طفرات كسب الوظيفة
التأثير	التطوّر إلى ورم حميد مبكر	تكاثر الخلية	تعزيز نموّ الورم، الغزو وتشكّل النّقائل	تكاثر الخلية وموت الخلايا المبرمج الضّعيف

المزيد من الطفرات
- Anchorage independence
- تصنيع البروتياز
- تصنيع التيلوميراز
- مقاومة متعددة الأدوية
- خداع الجهاز المناعي

الشّكل 21.59 الأصل متعدّد الخطوات للسّرطان: الأحداث الجّزيئيّة المتورّطة في تسرطن الكولون والمستقيم. (GTP = غوانين ثلاثي فوسفات)

مع ظهور منهجيات التسلسل المتطورة (في علم الوراثة)، مثل تسلسل الإكسوم الكامل أو الجينوم الكامل، أصبح من الواضح أن سرطان الكولون والمستقيم يُظهر تبايناً جزيئيّاً متغايراً ناتجاً عن تغيّرات في كل من الجّينات الشّائعة والنّادرة، وجميعُها تُبدي مستوياتٍ مختلفةٍ من النّفوذ penetrance.

حوالي 5–10 ٪ من سرطانات الكولون تسببها HNPCC. العائلات الّتي تعاني من هذا الاضطراب لديهم وراثة جسدية سائدة وتاريخ عائلي إيجابي لسرطان الكولون الذي يحدث في سنّ مبكرة. نسبة الخطر مدى الحياة في الأفراد المتضررين هي 80 ٪، مع متوسّط عمر لتطوّر السرطان حوالي 45 عاماً. على النقيض من سرطان الكولون المتقطّع (الحالات الفرديّة)، يحدث ثلثا الأورام بالمنطقة الدانية. تمّ تبيان معايير التّشخيص في **الإطار 21.72**. لدى مجموعة فرعية من المرضى، هناك أيضاً زيادة في حالات الإصابة بسرطانات بطانة الرحم والمبيض والمسالك البولية والمعدة والبنكرياس والأمعاء الدقيقة والجهاز العصبي المركزي المتعلّقة بوراثة طفراتٍ ما في جينات إصلاح اللاتوافق. أولئك الذين يستوفون معايير HNPCC يجب إحالتهم لتقييم النَّسَب والاختبارات الجينية (انظر أعلاه) وتنظير الكولون. يجب أن تبدأ هذه الإجراءات بعمر ال 25 عاماً تقريباً أو قبل 5–10 سنوات من عمر أصغر حالة سرطان في الأسرة. يجب تكرار تنظير

21.72 معايير أمستردام المعدّلة* لسرطان الكولون غير البوليبي الوراثي

- ثلاثة أو أكثر من الأقارب مصابين بسرطان الكولون (واحد على الأقل من الدرجة الأولى)
- سرطان الكولون والمستقيم في جيلين أو أكثر
- إصابة فرد واحد على الأقل تحت عمر ال 50 عاماً
- استبعاد داء البوليبات الغدّي العائلي

*هذه المعايير صارمة وقد تُفَوّت بعض العائلات التي تعاني من طفرات. يجب أن يُؤخذ سرطان الكولون غير البوليبي الوراثي أيضاً بعين الاعتبار في الأفراد الذين يعانون من سرطان الكولون والمستقيم أو سرطان بطانة الرحم تحت سن 45 عاماً.

الكولون كل 1–2 سنوات ولكن حتّى ذلك الحين لا يزال من الممكن حدوث السّرطانات في هذه الفترة الفاصلة.

يمكن الحصول على تاريخ عائلي للإصابة بسرطان الكولون والمستقيم بنسبة 20٪ من المرضى الذين لا يستوفون معايير HNPCC. في هذه العائلات، عندما يتأثر واحد أو اثنان من أقارب الدرجة الأولى، يكون خطر الإصابة بسرطان الكولون هو 1 من كل 12 و1 من كل 6 على التوالي. يرتفع الخطر أكثر بحال أُصيبَ الأقارب في سنّ مبكّرة. أمّا بالنّسبة للجينات المسؤولة عن هذه الحالات فهي غير معروفة.

معظم سرطانات الكولون والمستقيم تحدث بحالاتٍ فرديّةٍ وتنشأ من تحوّل خبيث لبوليب غدّي حميد. تحدث أكثر من 65٪ من الحالات في المستقيم والقولون السّيني و15 ٪ أخرى تحدث في الأعور أو الكولون الصاعد. توجَد الأورام المتزامنة لدى 2–5٪ من المرضى. يحدث الانتشار من خلال جدار الأمعاء. قد تغزو سرطانات المستقيم أحشاء الحوض والجدران الجانبية. كما يعدّ الغزو اللّمفاوي شائعاً في الحالة المتقدّمة من الورم، كما يشيع الانتشار عبر الدّوران البابي والجهازي للوصول إلى الكبد، وبشكل أقلّ شيوعاً إلى الرّئتين. درجة الورم عند التشخيص هي العامل الإنذاري الأهم (**الشكل 21.60**).

المظاهر السريرية

تختلف الأعراض تبعاً لموقع السرطان. في أورام الكولون الأيسر، يكون النزف الهضميّ السفليّ شائعاً (نزف مستقيمي قانئ) ويحدث الانسداد في وقتٍ مبكّرٍ. تتظاهر أورام الكولون الأيمن بفقر دم من نزيف خفيّ أو بتبدّل عادات التغوّط، بينما يحدث الانسداد في وقتٍ متأخّرٍ. نشاهد ألم ماغص أسفل البطن لدى ثلثيّ المرضى ويحدث نزيف في المستقيم في 50٪ من الحالات. يحضر قلّة قليلة من المرضى بأعراض انسداد أو انثقاب، مما يؤدّي إلى التهاب الصّفاق أو خرّاج موضعيّ أو تشكّل ناسور. عادة ما يسبّب سرطان المستقيم نزيفاً مبكّراً أو إفرازات مخاطية أو الشّعور بتفريغ غير كامل للبراز (زحير). يحضر بين 10٪ و20٪ من المرضى بشكاية فقر دم ناجم عن نقص الحديد أو فقدان الوزن. عند الفحص، قد تكون هناك كتلة مجسوسة، علامات فقر دم أو ضخامة كبديّة بسبب النّقائل. قد تكون أورام المستقيم السّفلية واضحةً في التّصوير الشّعاعيّ.

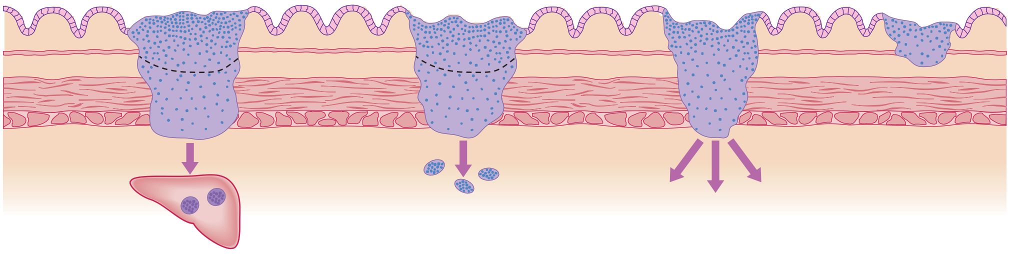
الاستقصاءات

يعدّ تنظير الكولون وسيلة الاستقصاء المفضّلة لأنّه أكثر حساسيةً ونوعيةً من حقنة الباريوم الشّرجية. علاوةً على ذلك، يمكن أخذ خزعة من الآفات بوساطته وإزالة البوليبات. المرضى الذين تعذّر لديهم إتمام التّنظير أو لديهم خطورة عالية لحدوث الاختلاطات، يمكن استخدام طريقة التّصوير المقطعي المحوسب الترسيمي CT colonography (تنظير الكولون الافتراضي) عوضاً عن التنظير. هي تقنية حسّاسة وغير غازية لتشخيص الأورام والبوليبات والتي يزيد قطرها عن 6 مم. عندما يتم تشخيص سرطان الكولون، يجب إجراء CT للصدر والبطن والحوض كإجراء لتحديد درجة الورم، وبالأخصّ للبحث عن النّقائل الكبديّة. يجب استخدام التّصوير بالرّنين المغناطيسي MRI للحوض أو الإيكو عبر الشّرج للتّصنيف الموضعي لسرطان المستقيم. يحمل قياس مستويات المستضد السّرطاني الجنيني carcinoembryonic antigen (CEA) قيمةً محدودةً في التشخيص نظراً لأن قيمه طبيعية لدى أغلب المرضى، ولكن عيار CEA يمكن أن يكون مفيداً أثناء المراقبة خوفاً من النّكس.

التّدبير

الجراحة

يجب مناقشة حالة كل مريض من قبل فريق متعدّد الاختصاصات. يجب أن يحصل المصابون بسرطان المستقيم المتقدّم الموضّع على العلاج الإشعاعي المساعد قبل الجّراحة أو العلاج الكيميائي الإشعاعي لزيادة احتمال نجاح جراحة الاستئصال الكامل (0R). يقلّل العلاج الإشعاعي لمدّة أسبوع قبل الجراحة مباشرة من خطر النّكس الموضعي لسرطان المستقيم المرشّح للجراحة. يجب إزالة الورم إلى جانب الاستئصال الكافي للهوامش والعقد اللّمفاوية المحيطة بالكولون. يجب إجراء المفاغرة المباشرة حيث أمكن لضمان استمرارية السبيل الهضمي. قد تستدعي السرطانات التي تبعد 2 سم عن فتحة الشرج قطعاً بطنياً عجانياً وإجراء مفاغرة



مرحلة Dukes	A	B	C	D
التعريف	الورم محصور ضمن جدار الأمعاء	يمتد عبر جدار الأمعاء	الورم يمتد إلى العقد اللمفية	نقائل بعيدة
نسبة الانتشار عند التشخيص (%)	10	35	30	25
نسبة البقيا ل5 أعوام (%)	90<	65	35–30	5>

الصورة 21.60 تصنيف **Dukes** المعدّل ومعدّل البقيا في سرطان الكولون والمستقيم

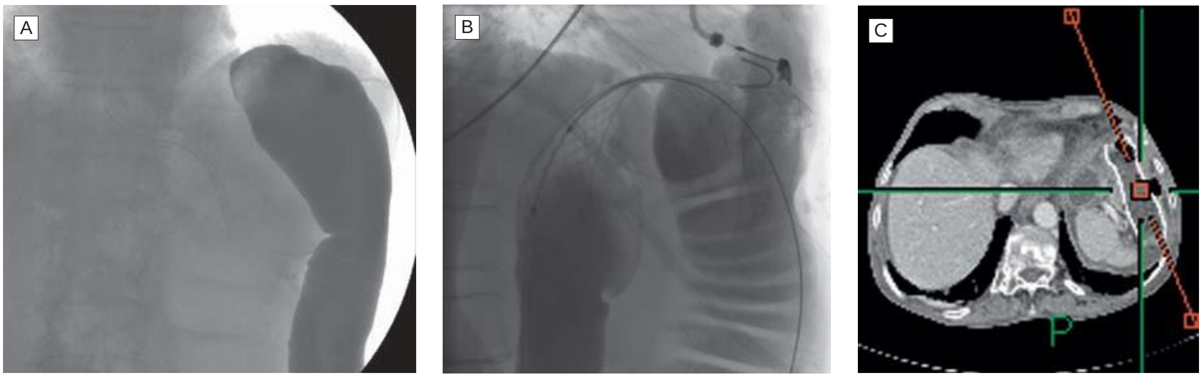
قولونيّة. يجب تقديم المشورة لجميع المرضى قبل العمل الجراحي حول إمكانية الحاجة للمفاغرة. يقلّ استئصال المستقيم الكلّيّ من خطر النكس ويزيد من معدّل البقيا في سرطان المستقيم. يجب التفكير بإجراء الاستئصال في حال وجود النّقائل في الرّئة والكبد، ويوجد احتمال عالٍ للشّفاء في حال عدم تواجد أي ورم في أماكن أخرى. بعد الجّراحة، يجب أن يخضع المرضى لتنظير الكولون بعد 6–12 شهر ومن ثمّ بعد 5 سنوات لتحرّي النّكس الموضعي أو تطوّر آفات جديدة، والتي تحدث في 6% من الحالات.

العلاج المساعد Adjuvant therapy

يعاني 30–40% من المرضى من إصابة في العقد اللّمفية عند تظاهر المرض (الشكل **21.60**) وبالتالي فهُم معرّضون لخطر النّكس. معظم حالات النّكس تحدث خلال 3 سنوات من التشخيص وتؤثر بالكبد، الرئة، العقد اللمفية البعيدة والصّفاق. يمكن أن يقلّ العلاج الكيميائي المساعد ب 5-فلورويوراسيل/ حمض الفولينيك أو كابيسيتابين بالتشارك مع أوكسالبلاتين، من خطر النّكس لدى مرضى الدرجة C وفق معايير Dukes وبعض مرضى الدرجة B ذوي الخطورة العالية. يقلّل العلاج الشعاعي بعد الجراحة من خطر النّكس الموضعي في سرطان المستقيم في حال كانت الهوامش مُصابة أثناء الجراحة.

العلاج التّلطيفي للمراحل المتقدّمة

يعدّ الاستئصال الجراحي للورم البدئي مناسباً لبعض المرضى الذين يعانون من النّقائل لعلاج الانسداد، النّزف أو الألم. يحسّن العلاج الكيميائي الملطف ب 5-فلورويوراسيل/ حمض الفولينيك، كابيسيتابين، أوكسالبيلاتين أو إيرينوتيكان من معدّل البقيا. أما بالنسبة للمرضى الذين يعانون من مراحل متقدّمة من النّقائل، يمكن علاجهم بالأضداد وحيدة النسيلة باستخدام بيفاسيزوماب أو سيتوكسيماب بمفردها أو بالتّشارك مع العلاج الكيميائي. قد يكون العلاج الإشعاعي مفيداً للتخفيف من بعض الأعراض المستقيميّة المزعجة مثل الألم أو النّزف أو الزّحير الشديد. يمكن استخدام العلاج التّنظيري باللّيزر أو إدخال شبكة معدنية قابلة للتمدّد لتخفيف الانسداد (الشكل **21.61**).



الشكل 21.61 **وضع شبكة للكولون لحالة سرطان كولون غير مرشّح للجراحة مع انسداد وشيك.** A دراسة التّصوير المتباين تظهر وجود انسداد. B يتم تثبيت الدّعامة عبر الورم. C يظهر التّصوير المقطعي المحوسب اللاحق وضعية مُرضية للإجراء.

الوقاية والمراقبة

تهدف الوقاية الثانوية إلى اكتشاف الآفات وإزالتها في مرحلة مبكّرة أو مرحلة ما قبل الورم الخبيث عن طريق فحص عامّة السّكان غير العرضيين. توجد عدّة طرق محتملة:

- الفحص العام للسّكان الذين تجاوزت أعمارهم 50 عاماً عبر فحص الدّم الخفي في البراز FOB، يقلّل الفحص من نسبة الوفيات لسرطان الكولون ويزيد من نسبة الاكتشاف المبكّر للسرطان. تحتاج الحسّاسية والنّوعية لهذه الاختبارات للتحسين. يُشكّل اختبار البراز التسلسلي مع أو بدون تنظير كولون لاحق طريقة الفحص المفضلّة في المملكة المتحدة وفق الدّارج.
- يبقى تنظير الكولون هو المعيار الذهبي ويتيح إمكانيّة استئصال البوليبات الوقائي ولكنّه مكلف، ويتطلّب تحضير الأمعاء ويحمل نسبة خطورة (خطر الانثقاب 1:1000 تقريباً). تفتقر العديد من البلدان للموارد الأساسية لتقديم هذا النوع من الفحص.
- تنظير الكولون السّيني بالمنظار المرن هو خيار بديل، وقد أثبت أنّه يقلّل من الوفيات الإجمالية الناجمة عن سرطان الكولون والمستقيم بنسبة 35٪ تقريباً (70٪ للحالات النّاشئة في المستقيم والسّين). يُوصَى به في الولايات المتحدة الأمريكية كلّ 5 سنوات لدى جميع الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً.
- الكشف عن المرضى ذووي الخطورة المرتفعة عبر تحليل الوراثة الجزيئيّة هو تطلّع مستقبلي ولكنه ليس متاح حالياً.
- التّصوير المقطعي المحوسب الترسيمي هو طريقة سريعة وقليلة المخاطر، وتقدّم حساسية مكافئة لتنظير الكولون. تتضمن المساوئ الحساسية المنخفضة للكشف عن البوليبات التي يبلغ قطرها أقل من 6 مم، الحاجة لتحضير الأمعاء، التعرّض لليود المشعّ وعدم قدرته على تقديم أيّة طرق علاجية.

داء الرّتوج Diverticulosis

تعدّ الرّتوج آفاتٍ مكتسبةً وتشيع في الكولون السيني والنازل للأشخاص في منتصف العمر. توجد الرّتوج اللاعرضية لدى أكثر من 50% من الأشخاص فوق سنّ 70 عاماً. تظهر الرّتوج العَرَضِيّة في 10–25% من الحالات، بينما الرّتوج المختلَطة (التهاب الرّتج الحادّ، الخرّاج حول الكولون، النّزف، الانثقاب أو التضيّق) فهي غير شائعةٍ.

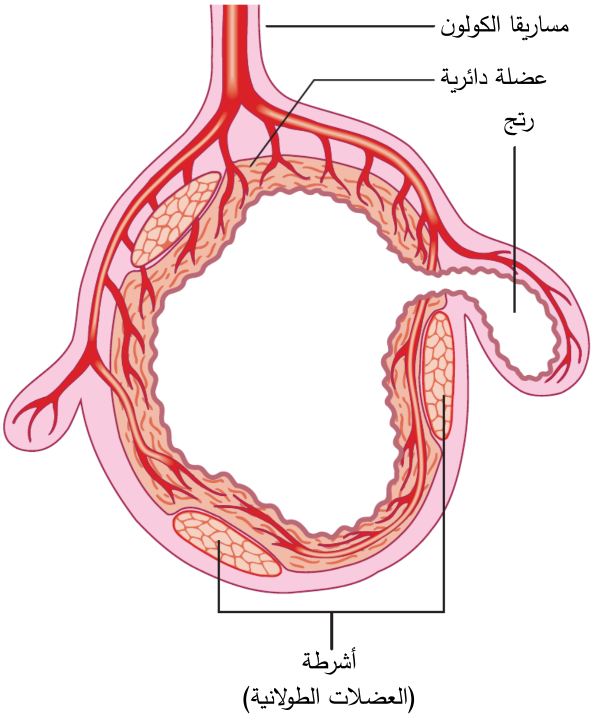
الفيزيولوجيا المرضية

يُعتقَد أنّ اتّباع نظام غذائي فقير بالألياف قد يكون مسؤولاً عن الحالة، بينما تبدو الحالة نادرة لدى السكّان الذين يتّبعون نظاماً غذائيّاً غنيّاً بالألياف، كما هو الحال في آسيا، حيث أنها أكثر ما تؤثّر على الجانب الأيمن من الكولون. ومن المعروف أن كتلة البراز صغيرة الحجم تتطلّب ضغطاً عالياً داخل الكولون لتُدفَع، ممّا يؤدّي إلى فتق الغشاء المخاطي بين أشرطة الكولون (العضلات الطّولانية) (الشكل 21.62). يتكوّن الرّتج من تبارزات الغشاء المخاطي المغطّاة بالصّفاق. هناك تضخّم

بشكل شائع في غلاف العضلات الدّائرية. ويُعتقَد أن الالتهاب ينتج من انحشار البراز بالرّتج. قد يزول الالتهاب عفوياً أو يتطوّر لإحداث نزف أو انثقاب أو تُكوّن خرّاج موضعي أو ناسور والتهاب الصفاق. تؤدّي الهجمات المتكررة من الالتهاب إلى تسمّك جدار الأمعاء وتضيّق اللمعة والانسداد في النهاية.

المظاهر السريرية

الأعراض عادةً ما تكون نتيجة للإمساك المرافق أو التشنّج. ألم ماغص فوق العانة أو يُشعَر به في الحفرة الحرقفية اليسرى. قد يكون الكولون السّيني مجسوساً، وفي هجمات التهاب الرتوج، هناك إيلامٌ موضعيٌّ ودفاعٌ عضليٌّ بالمنطقة وصلابة (التهاب زائدة دوديّة أيسر) وأحياناً كتلةٌ مجسوسةٌ. خلال هذه النوبات، قد يحدث إسهال أو نزف شرجي أو حمّى. يتضمّن التّشخيص التّفريقي سرطان الكولون والمستقيم والتهاب الكولون الإقفاري والدّاء المعوي الالتهابي IBD والإنتان. قد يختلط داء الرتوج بالانثقاب أو تشكّل خرّاج حول الكولون أو نواسير (غالباً كولونية_وعائية) أو نزف مستقيمي حادّ. هذه المضاعفات أكثر شيوعاً لدى المرضى الذين يتناولون مضادات الالتهاب اللّاستيروئيدية NSAIDS أو الأسبرين. بعد هجمة واحدة من التهاب الرّتوج، يبلغ احتمال النّكس حوالي 3% سنويّاً. بعد مضي10_30 سنة، قد يحدث انثقاب أو انسداد أو نزف، كلٌّ من هذه الاختلاطات يؤثّر على 5% من المرضى.



الشكل 21.62 كولون الإنسان في داء الرّتوج. جدار الكولون يبدو ضعيفاً بين الأشرطة. الأوعية الدّموية التي تروّي الكولون تخترق العضلات الدّائرية وتضعفها أكثر عن طريق تشكيل الأنفاق. عادةً ما تظهر الرّتوج عبر هذه المناطق الأقلّ مقاومة.

الاستقصاءات

يتم إجراء الاستقصاءات عادةً لاستبعاد تنشؤات الكولون والمستقيم. يمكن مشاهدة الرتوج بوساطة تنظير الكولون أو طرق التصوير مثل التصوير المقطعي المحوسب، التصوير المقطعي المحوسب التّرسيمي أو الحقنة الباريتية (شاهد الشكل 21.12C، الفصل 20). في الحالات الشّديدة من التهاب الرّتوج، يحتاج تنظير الكولون خبرة ويحمل خطر الانثقاب. يستخدَم ال CT لتقييم الاختلاطات، مثل الانثقاب أو الخرّاج حول الكولون.

التّدبير

لا يحتاج داء الرّتوج غير العرضيّ والّذي تمّ اكتشافه صدفةً لأيّ علاجٍ. يمكن علاج الإمساك بحميةٍ غنيّةٍ بالألياف، مع أو بدون مليّنٍ كتليٍّ (قشر قمح إسباغولا، 1−2 كيس يومياً)، مع تناول كمّيةٍ كبيرةٍ من السوائل. يجب تجنّب المليّنات المنشّطة "المنبّهة" (انظر الإطار21.73). كما أنّ مضّادات التشنّج قد تساعد أحياناً. يمكن علاج النّوبات الحادّة من التهاب الرّتوج بوساطة المضادّات الحيويّة الفعّالة الخاصّة بسلبيات الغرام واللّاهوائيات. تتطلّب الحالات الشّديدة علاجاً وريديّاً بالسّوائل والمضادّات الحيويّة، مسكّنات وسحب سوائل من المعدة. ولكن لم تُظهر التّجارب المعشّاة أيّة فائدةٍ للاستئصال الحادّ مقارنةً بالعلاج المحافظ. تُترَك الجّراحة الإسعافيّة لحالات الانثقاب والنّزف الحادّة. كما يمكن أن يكون النّزح عبر الجلد فعّالاً في الخرّاجات حول الأمعاء ويُجنِّب الحاجة للجّراحة الإسعافيّة. المرضى الّذين يعانون من هجمات متكرّرة من الانسداد يجب أن يخضعوا لجراحة انتقائيّة حالما تهدأ النوبة الحادّة، وذلك من أجل استئصال الأجزاء المتضرّرة من الأمعاء واستعادة استمراريتها عن طريق المفاغرة الأوليّة.

الإمساك واضطرابات التغوّط Constipation and disorders of defecation

تمّ شرح النّهج السريري لتقييم مرضى الإمساك وأسبابه سابقاً في هذا الفصل.

الإمساك البسيط Simple constipation

يعدّ الإمساك البسيط حالةً شائعةً جدّاً وقد لا تنطوي على مرض عضويّ بالضّرورة. تتحسّن الحالة عادة بحمية عالية الألياف أو باستخدام العوامل الكتليّة، بالإضافة إلى تناول كميّة كافية من السّوائل. تتوافر أنواع كثيرة من الملينّات وقد تم ذكرها في **الإطار 21.73**.

الإمساك الحاد مجهول السبب Severe idiopathic constipation

تحدث هذه الحالة تقريباً بشكلٍ حصريّ عند النّساء الشّابات وغالباً ما تبدأ منذ الطفولة أو المراهقة. العامل المسبب لها غير معروف تماماً ولكن بعضهنّ لديه بطءٌ في عبور الأطعمة عبر الأمعاء أو نقصٌ بحركية الكولون. بينما أخريات لديهنّ عائق انسدادي في وجه التغوّط نتيجةً للتقلّص الشّاذ للمعصرة الشّرجية الخارجية والعضلة العانيّة المستقيميّة. هذه الحالة غالباً ما تكون معنّدةً على العلاج. إنّ استعمال العوامل الكتلية قد يُفاقِم الأعراض إلّا أنّ العوامل الحركية أو المحاليل المتوازنة من الغليسرول عديد الأيثلين "3350" قد تكون مفيدة لبعض المرضى الّذين يعانون من بطء العبور. تُستخدَم تحاميل الغليسرول وتقنيّات مسبار التّلقيم الرّاجع البيولوجية لدى أولئك الّذين يعانون من التغوّط المسدود. وقد يتحسّن آخرون باستعمال عوامل أخرى مثل بروكالوبرايد أو ليناكلوتيد. نادراً ما يكون استئصال الكولون دون الكلي ضرورياً كحلّ أخير.

انحشار البراز Faecal impaction

في حالة انحشار البراز، تملأ المستقيم كتلةٌ كبيرةٌ قاسيةٌ من البراز. تميل هذه الحالة للحدوث عند المرضى المقعدين، قليلي الحركة أو المرضى ذوي الحاجة لمساعدة الغير خاصّة institutionalized كبار السّن الضّعفاء أو المصابين بالخرف. يشارك في الآلية الإمراضية أدوية الإمساك، الاضطرابات العصبيّة الذّاتية والآفات الشّرجية المؤلمة. قد يحدث إضافةً لما سبق تضخّمٌ في الكولون وانسدادٌ بالأمعاء والتهابات بالمسالك البوليّة. قد نُشاهد انثقاباً و نزفاً من التقرّح الناتج عن الانضغاط. يتضمّن علاج هذه الحالة الترطيب الكافي وإزالة الانحشار بحذر بعد تليين البراز المنحشر بحقنٍ شرجيّةٍ من زيت الأراكيس، كما يجب تجنّب المنشّطات "المنبّهات".

i 21.73 الملينّات

التّصنيف	أمثلة
الملينّات الكتلية	قشور قمح الإسباغولا، ميثيل سليلوز
المنبّهات	بيساكوديل، دانترون (فقط للمرضى الميؤوس من شفائهم.)، دوكوسات، سينا
مليينات البراز	دوكوسات، حقنة شرجية من زيت الأراكيس
الملينّات التناضحية	لاكتولوز، لاكتيتول، أملاح المغنيزيوم
عوامل أخرى	البولي ايثيلين جلايكول (PEG)*، حقنه شرجية من الفوسفات

* يُستخدم أيضاً لتحضير الأمعاء قبل الاستقصاء أو الجراحة.

ظاهرة التملّن الكولوني ومتلازمة سوء استخدام الملينات Melanosis coli and laxative misuse syndromes

يؤدّي استهلاك الملينّات المنشّطة على المدى الطويل إلى تراكم صبغة ليبوفوسكين lipofuscin في البلاعم الموجودة في الصّفيحة المخصوصة. هذا الأمر يضفي لوناً بنياً على الغشاء المخاطي للكولون، والذي غالباً ما يوصف بأنّه يشبه "جلد النمر". تعدّ هذه الحالة حميدة وتنحلّ بمجرد إيقاف الملينّات. نادراً ما يؤدي الاستخدام المطوّل للملّيّن إلى تضخّم الكولون أو "الكولون المسهَّل" "cathartic colon"، حيث تُظهِر حقنة الباريوم الشّرجية غشاءً مخاطيّاً عديم الشّكل، فقداناً بقبيبات الكولون، وقِصراً بالأمعاء. يعدّ سوء الاستخدام الخفي للملينّات حالة نفسية تشاهَد لدى الشّابات، حيث أنَّ بعضهنّ لديه تاريخٌ من الشّره المرضيّ أو حالة فقدان الشّهية العصبي (**الفصل 28**). يشتكي المرضى من الإسهال المائي المعنّد على العلاج، وعادةً ما ينفون استخدام الملينّات كما أنّهم قد يستمرون في استخدامه حتى أثناء خضوعهم للاستقصاءات

والفحوصات التّشخيصيّة. قد يتمّ تشخيص المرض بواسطة فحص البول بحثاً عن المليّنات.

داء هيرشبرنغ Hirschsprung’s disease

يتميّز هذا المرض بالإمساك وتوسّع الكولون (تضخّم الكولون) بسبب الغياب الخلقيّ للخلايا العقديّة العصبيّة في الأمعاء الغليظة. يبلغ معدّل الإصابة حوالي 1: 5000. يملك حوالي ثلث المرضى تاريخاً عائليّاً إيجابيّاً، وفي هذه العائلات، يتم توريث المرض بوراثة جسديّة سائدة مع نفاذ غير كامل. تشترك حوالي 50 ٪ من الحالات العائليّة و 15٪ من الحالات المتفرّقة بوجود طفرات تؤثر على طليعة الجين الورمي "ريت" RET ، والذي يدخل أيضاً في الآليّة الإمراضيّة لمتلازمة أورام الغدد الصماء المتعددة (MEN) النمطان 2 و 3 (المعروفان أيضاً باسم MEN 2a و MEN 2b، على التوالي؛ **الفصل 18**). على عكس MEN 2 و3، والتي تسبّبها تنشيط طفرات "ريت"، فإنّ داء هيرشبرنغ يحدث بسبب طفرات فقد الوظيفة. في بعض الأنواع، يترافق داء هيرشبرنغ و MEN معاً بشكلٍ منفصل وهذا من المفترض أن يمثّل كلاً من "كبح" و "تنشيط" الطّفرة "ريت" في الأنسجة المختلفة.

على الرّغم من أن الجين RET هو الجين الأكثر حساسيّة، إلّا أنّ بعض مرضى طفرات RET لا يطوّرون أعراضاً سريرية لداء هيرشبرنغ، وتمّ تحديد طفرات في جينات أخرى تتفاعل مع بعضها لتسبّب المرض. جميع الجينات المسبّبة لداء هيرشبرنغ تشارك في تنظيم عمليّة تخلّق الخلايا العصبيّة المعوية، والطفرات فيها تسبب فشلاً في هجرة الأرومات العصبية إلى جدار الأمعاء أثناء التطوّر الجنيني. تكون الخلايا العقدية غائبة من الضّفائر العصبيّة، وبشكل شائع في قطعة قصيرة من المستقيم و/أو الكولون السيني. ونتيجةً لذلك، فإنّ المعصرة الدّاخلية للشرج تفشل في عمليّة الاسترخاء. عادةً ما يتطوّر الإمساك وانتفاخ البطن والقيء مباشرةً بعد الولادة ولكن في حالات قليلة لا تظهر الأعراض حتّى مرحلة الطّفولة أو المراهقة. يبدو المستقيم فارغاً بالفحص الرقمي. تظهر الأشعة السّينية للبطن أو حقنة الباريوم الشرجيّة مستقيماً صغيراً وتوسّعاً في الكولون فوق الجزء المتضيّق. يتطلّب التّشخيص أخذ خزعات كاملة السّماكة لإظهار الضّفائر العصبيّة وتأكيد عدم وجود الخلايا العقديّة. تُستخدم أيضاً للتّشخيص الاختبارات النّسيجية الكيميائية لأستيل كولين استراز للتّشخيص. كما يوضّح قياس الضّغط الشّرجي فشل المستقيم في الاسترخاء مع انتفاخ البالون. ينطوي علاج هذه الحالة على استئصال الجّزء المصاب.

21.74 الإمساك عند المسنين

- **التّقييم:** ينبغي إيلاء اهتمام خاصّ لقلّة الّنشاط الفيزيائيّ والنّظام الغذائيّ وتناول السّوائل والألياف والأدوية والاكتئاب.
- **قلّة النشاط الفيزيائي:** يؤهّب للإمساك عن طريق زيادة وقت العبور في الكولون، كلما زاد وقت العبور ازداد امتصاص السّوائل و أصبح البراز أكثر صلابة.
- **العوامل الكتليّة:** يمكن أن تجعل الحالة أسوأ لدى المرضى الذين يعانون من بطء زمن العبور ويجب تجنّبها.
- **شدّة الإسهال:** إذا تطوّر انحشار البراز، قد يحدث إسهالٌ شديدٌ تالٍ لذلك وإذا أعُطيت عوامل مضادّة للإسهال، قد يتفاقم الانحشار الأساسي ويؤدّي إلى مضاعفات خطيرة، مثل قرحة برازية ونزيف.

تضخّم الكولون المُكتسَب Acquired megacolon

قد تتطوّر هذه الحالة في مرحلة الطّفولة نتيجةً للحبس الطّوعي للبراز أثناء التدريب على استخدام المرحاض. تظهر هذه الحالة بعد السّنة الأولى من العمر ويتم تمييزها عن داء هرشبرنغ بوجود الرّغبة بالتغوّط ووجود البراز في المستقيم. تستجيب هذه الحالة عادةً للمليّنات التناضحيّة.

عند البالغين، تضخّم الكولون له أسباب عديدة. يُشاهَد لدى مرضى الاكتئاب أو الخرف إمّا كجزءٍ من الحالة أو كعرضٍ جانبيّ للأدوية المضادّة للاكتئاب. قد يسبب سوء الاستخدام المطوّل للمليّنات المنبّهة تنخّراً في الضّفيرة العضليّة المعويّة، كما يمكن أن يكون لتقطّع الأعصاب الحسّية أو الحركيّة دورٌ في بعض الاضطرابات العصبيّة. قد تتطوّر أيضاً هذه الحالة لدى المرضى الذين يستخدمون المسكّنات الأفيونيّة لوقتٍ طويلٍ أيضاً أو ما تدعى بمتلازمة الأمعاء المخدَّرة " narcotic bowel syndrome". كما يعدّ التصلّب الجّهازي وقصور الغدّة الدرقيّة أيضاً أسباباً أخرى للحالة.

يمكن استخدام العلاج المحافظ بمعالجة العامل المسبّب لحل

هذه المشكلة، وحمية عالية الألياف والمليّنات والاستخدام الحكيم للحقن الشرجية. تعدّ المحفّزات الحركيّة Prokinetics مفيدةً لدى أقلّية من المرضى. يمكن علاج الإمساك المرتبط بالمواد الأفيونية باستخدام مضادّات مستقبلات المواد الأفيونيّة المحيطية النوعيّة naloxegol. يُعتبر استئصال الكولون دون الكلي (الجزئي) الملاذ الأخير للمتضرّرين بشدّة.

انسداد الكولون الكاذب الحادّ Acute colonic pseudo-obstruction

الانسداد الكاذب الحادّ للكولون (متلازمة أوجيلفي (Ogilvie's syndrome) لها أسباباً عديدةً (**الإطار 21.75**) وتتميّز بظهور مفاجئ لتضخّم غير مؤلم وكبير في الكولون الدّاني؛ ولا يوجد دلائل لانسدادٍ ميكانيكيٍّ. أصوات الأمعاء طبيعيّة أو عالية الطّبقة، أكثر من كونها غائبة. في حال تُركت من دون علاجٍ، فإنّها قد تتطوّر إلى انثقاب والتهاب الصّفاق والموت. تُظهِر الأشعّة السّينية للبطن تمدّداً بالكولون مع امتداد الهواء إلى المستقيم. يرتبط قطر الأعور الأكبر من 10 سم بخطرٍ كبيرٍ لحدوث الانثقاب. تُظهِر الحقن الشرجية التي تحوي الباريوم أحاديّ التّباين أو القابل للذوبان في الماء عدم وجود عائق ميكانيكيّ. يتضمّن التّدبير علاج الاضطراب الأساسي و تصحيح أيّة شذوذات كيميائيّة حيويّة. يعدّ مضادّ الكولين إستراز (عقّار نيوستيغمين neostigmine) فعّالاً في تعزيز النّشاط اللاودي وحركيّة الأمعاء. تخفيف الضغط إما باستخدام أنبوب مستقيمي أو منظار الكولون قد يكون فعّالاً ولكن يجب تكراره حتى تُصحّح الحالة. في الحالات الشّديدة، قد يكون فغر الأعور بالتّنظير التألّقي المُعطِل أو الجراحة ضروريّاً.

21.75 أسباب انسداد الكولون الكاذب الحادّ

- الرضّ، الحروق
- جراحة حديثة
- الأدوية (الأفيونات، فينوثيازين)
- القصور التّنفسي
- اضطرابات الشّوارد والتّوازن الحمضيّ القلويّ
- الدّاء السكريّ
- البيلة الدّموية

الاضطرابات الشّرجية المستقيميّة Anorectal disorders

السّلس البرازي Faecal incontinence

تمّ وصف التحكّم الطّبيعي بالاستمساك الشرجي سابقاً في هذا الفصل، وذِكر الأسباب الشّائعة للسلس في **الإطار 21.76**. تشمل فئة المرضى عالية الخطورة كبار السنّ الضّعفاء والنّساء بعد الولادة وأولئك الّذين يعانون من اضطرابات عصبيّة / شوكيّة شديدة أو صعوباتٍ في التعلّم أو مرضى الخلل الإدراكي. غالباً ما يشعر المرضى بالحرج من الاعتراف بالسلس وقد يشكون فقط من "الإسهال". يمكن عن طريق أخذ القصّة السريرية والفحص الدّقيق خاصةً للشّرج والعجان تحديد السّبب الكامن وراء هذه الحالة. يعدّ الإيكو الشّرجي اختباراً مهمّاً جداً للتأكّد من سلامة المعصرة الشّرجية، كما تعدّ دراسةُ فيزيولوجيا الشّرج والتّصوير بالرّنين المغناطيسي MRI استقصاءاتٍ مفيدةً أيضاً.

التّدبير

عادةً ما يكون التّدبير شديد الصّعوبة. يجب معالجة الأمراض الكامنة كما يجب معالجة الإسهال باستخدام أدوية اللوبراميد أو ديفينوكسيلات أو فوسفات الكوديين. كما يجب توجيه المريض لاتّباع حمية غذائيّة خاصّة وتناول كمية كافية من السّوائل. هناك العديد من الإجراءات تساعد بعض المرضى مثل تمارين قاع الحوض، تقنيات الإرتجاع البيولوجيّة وإعادة تدريب الأمعاء، أمّا أولئك الذين يعانون من اضطرابات مؤكّدة في المعصرة الشّرجية يمكن أن يستفيدوا من عمليات إصلاح المعصرة. عند تعذّر إجراء عملية إصلاح المعصرة،

21.76 أسباب سلس البراز

- رضوض توليدية: الولادة، استئصال الرحم
- الإسهال الشّديد
- انحشار البراز
- التشوّهات الشّرجيّة الخلقيّة
- أمراض الشّرج: البواسير، هبوط المستقيم، داء كرون
- الاضطرابات العصبيّة: آفات الحبل الشّوكي أو ذيل الفرس، الخرف

يمكن إجراء تجربة لتحفيز العصب العجزي بهدف إدخال محفّز دائم ولكن في حال فشلت، يمكن تشكيل معصرة جديدة إما برأب العضلة النّاحلة أو باستخدام معصرة شرجية صنعيّة.

البواسير Haemorrhoids

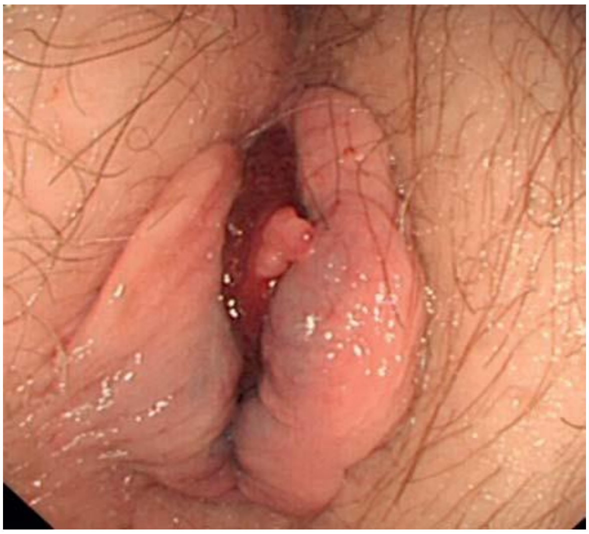
تنشأ البواسير (تُعرّف عادةً بالحليمات الباسوريّة Piles) من احتقان في الضّفائر الوريديّة الدّاخلية و/أو الخارجية حول القناة الشّرجيّة. وهي شائعة للغاية عند البالغين. المسبّبات المرضيّة غير معروفة، على الرّغم من أنّها ترتبط بالإمساك والإجهاد وقد تتطوّر لأوّل مرّة أثناء الحمل. البواسير من الدّرجة الأولى تنزف، في حين أنّ بواسير الدّرجة الثانية تتدلّى ولكن تعود لوضعها تلقائياً. أما بواسير الدّرجة الثّالثة فهي تلك التي تتطلّب إرجاعاً يدوياً بعد الهبوط. وقد يحدث النّزيف الأحمر الفاتح من المستقيم بعد التغوّط. وتشمل الأعراض الأخرى الألم والحكّة الشّرجيّة وإفرازات مخاطيّة. يمكن أن يحدث تجلّطٌ دموي في البواسير المتدلّية، والتي يمكن أن تكون مؤلمة للغاية (الشكل 21.63).

ينطوي التّدبير على إجراءات لمنع الإمساك والإجهاد. يُعتبَر استخدام الشّريط الرّابط مفيداً للعديد من المرضى ولكن القليل منهم قد يحتاج لعملية استئصال الباسور، والتي تعدّ إجراءً شافياً. تطوّرت إجراءات ربط شريان الباسور HALO (Haemorrhoidal artery ligation operation) بشكل كبير وقد تحلّ مكان الاستئصال. مبدأ إجراء HALO هو البحث بالإيكو دوبلر عن كل الشرايين التي تغذّي الباسور وربطها.

الحكّة الشّرجيّة Pruritus ani

تعدّ حالةً شائعةً ويمكن أن تنشأ من عدّة أسبابٍ (الإطار 21.77). ينشأ معظمها عن عدوى جلد العجان بالفضلات الشّرجيّة.

قد تكون الحكّة شديدةً وتسبّب دائرةً مغلقةً من حكّة–خدش–حكّة مما يؤدّي إلى تفاقُم المشكلة. عندما لا يتمّ تحديد أيّ سببٍ كامنٍ للمشكلة، يجب إيقاف جميع المراهم الموضعيّة والكريمات. تعدّ النّظافة الشّخصيّة مهمة جداً والغسيل الجيّد ضروريٌّ بعد التغوّط. يجب إبقاء المنطقة العجانية جافّةً ونظيفةً. كما أنّ الملينّات الكتليّة قد تقلّل من تصلّب البراز.



الشكل 21.63 بواسير متدلّية ومُتخثّرة

21.77 أسباب الحكّة الشّرجيّة

الاضطرابات الشّرجيّة الموضعيّة	
• البواسير	• قلّة النّظافة
• النّاسور والشّقوق	
الإنتانات	
• الديدان الخيطيّة	• فطور المبيّضات البيض
اضطرابات جلديّة	
• التهاب الجّلد التّماسي	• الصّداف
• الحزاز المسطّح	
أسباب أخرى	
• الإسهال أو السّلس لأي سبب	• القلق
• متلازمة الكولون العصبي	

متلازمة القرحة المستقيميّة الوحيدة Solitary rectal ulcer syndrome

هذه الحالة شائعة عند الشّباب البالغين وتحدث على الجدّار الأماميّ للمستقيم. يعتقد أنّها ناتجة عن رضٍ مزمن للمنطقة و/أو تنخّرٍ مرتبطٍ باضطراب وظيفة المنطقة العجانيّة المستقيميّة وتدلّي المخاطيّة. تُشاهَد القرحة بتنظير الكولون السّيني والخزعة والتي تُظهِر تراكماً نموذجيّاً للكولاجين.

تشمل الأعراض نزفاً خفيفاً ومخاطاً في المستقيم، زحيراً وألماً عجانياً. عادةً ما يكون العلاج صعباً ولكن تجنّب الإجهاد

وعلاج الإمساك قد يكون مفيداً. تدلّي المخاطية يُعالَج جراحيّاً.

الشّقوق الشّرجيّة Anal fissure

هي مشكلة شائعة ناتجة عن رضّ أو أذيّة نخرية "إقفاريّة" لمخاطيّة الشرج مسبّبةً تمزّقاً سطحيّاً في المخاطيّة، خاصّةً في منتصف الجّدار الخلفيّ. يزيد تشنّج المعصرة الشّرجيّة الدّاخليّة من المشكلة. يحدث الألم الحادّ على التغوّط وقد نُشاهِد نزفاً خفيفاً وضائعاتٍ مخاطية وحكّة. قد يتصلّب الجلد المحيط والزّوائد الجلديّة المتوذّمة بما يُشبه "الباسور الخافر ‘sentinel pile’" والّذي يُشاهَد بالمنطقة القريبة من الشقّ. من الإجراءات المهمّة لتدبير الحالة تجنّب الإمساك، تناول المليّنات الكتليّة وكمّية كافية من السّوائل. قد يتمّ تحفيز عمليّة استرخاء المعصرة الدّاخلية بتواسط أُكسيد النتريت، وقد أُثبِت أنّ استخدام 0.2% من ثلاثي نترات الغلسريل والذي يزوّد المخاطيّة بأكسيد النتريت ويحسّن من التدفق الدموي إليها فعّال لدى 60–80% من المرضى. يمكن استخدام مرهم ديلتيازم 2% كبديل. بالحالات المعنّدة يمكن حقن الذّيفان الوشيقيّ في المعصرة الدّاخليّة لتحفيز استرخائها. يسبّب التّوسيع اليدويّ تحت التخدير سلساً طويل الأمد ويجب الابتعاد عنه. تُعالَج أغلب الحالات بدون جراحة، ولكن في حال فشل الإجراءات السّابقة قد يفيد الحلّ الجراحي ببضع الجدار الوحشي للمعصرة الشّرجيّة الدّاخلية أو عمليّة رأب الشرج المتقدّمة.

الخرّاجات والنّواسير الشّرجيّة المستقيميّة Anorectal abscesses and fistulae

تتطوّر الخرّاجات حول الشرج بين المعصرة الدّاخليّة والخارجيّة للشّرج وقد تصل إلى الجّلد حول الشرج. تحدث الخرّاجات الإسكيّة المستقيميّة وحشي المعصرة في الحفرة الإسكيّة المستقيميّة. وعادةً ما تنتج عن عدوى الغدد الشّرجيّة ببكتيريا الأمعاء الطّبيعية. يكون داء كرون هو المسؤول في بعض الأحيان. يشكو المرضى من ألمٍ شديدٍ حول الشّرج والحمى و/ أو ضائعات قيحيّة. قد يؤدّي التمزّق التّلقائي إلى تطوّر ناسور، قد يكون سطحيّاً أو عابراً للمعصرة الشّرجيّة ليصل إلى المستقيم. يتم تصريف الخرّاجات جراحيّاً وتُفتَح النّواسير بعناية لتجنّب تلف المعصرة.

أمراض الجّوف البريتواني

التهاب الصّفاق Peritonitis

يحدث التهاب الصّفاق الجّراحي نتيجةً لتمزّق الأحشاء (لمزيد من التفاصيل انظر إلى النّص المرفق في كتاب مبادئ وممارسة الجراحة). التهاب الصّفاق قد يختلط أيضاً بالحبن في أمراض الكبد المزمنة (التهاب الصّفاق الجرثومي العفوي، الفصل 22) أو قد يحدث عند الأطفال في غياب الحبن بسبب عدوى المكوّرات العقديّة الرئويّة أو العقديّات الحالّة للدم β (الفصل 11). التهاب الصّفاق بجرثومة الكلاميديا "المتدثّرة" هو أحد مضاعفات الدّاء الحوضي الالتهابي (الفصل 13). يأتي المريض بألم في الرّبع العلوي الأيمن مع حمّى واحتكاك كبديّ (متلازمة فيتز–هيو–كورتيس the Fitz-Hugh–Curtis syndrome). قد يسبب السلّ أيضاً التهاب الصّفاق والحبن (الفصل 17).

الأورام Tumours

الأكثر شيوعاً هو السّرطان الغدّي الثانويّ لأورام المبيض أو الجّهاز الهضمي. ورم المتوسّطة هو ورم نادر ويحدث كنتيجة للتعرّض لمادة الأسبستوس. يحضر المريض بشكاية كتلة بطنيّة منتشرة بسبب الارتشاح الثّربي بالإضافة للحبن. الإنذار سيِّئ للغاية.

اضطرابات أخرى

الانتباذ البطاني الرحمي Endometriosis

يمكن أن ينغرس نسيج بطاني منتبذ في الطّبقة المصلية للأمعاء، والأشيع أن يكون في الكولون السّيني والمستقيم. غالباً ما تكون الطّبقة المخاطيّة السطحيّة سليمة. حيث ينتج عن الاحتقان الدوري للبطانة والتهابها ألمٌ و نزفٌ و إسهالٌ وإمساكٌ والتصاقاتٌ أو انسدادات. بالإضافة إلى ألم أسفل الظّهر المتكرّر. غالباً ما يكون البدء بعمر 20–45 عام وتشيع هذه الحالة لدى النساء غير الولودات. قد يكشف الفحص السّريري وجود عقيدات مؤلمة في رتج دوغلاس.

تكشف الدّراسات بالتّنظير الدّاخلي عن التّشخيص فقط في حال تم إجراؤها أثناء الطمث، ونشاهد فيها كتلة مزرقة مع غشاء مخاطي سليم. قد يكون تنظير البطن ضرورياً لدى بعض المرضى. وتشمل الخيارات العلاجية العلاج بالإنفاذ الحراري diathermy عبر تنظير البطن والعلاج الهرموني بالبروجسترونات (مثل نوريثيستيرون norethisterone) ومضاهئات العامل المطلق للحاثات التناسلية أو الدانازول.

التهاب كيسي رئوي معوي Pneumatosis cystoides intestinalis

في هذه الحالة النّادرة، نشاهد عدّة أكياسٍ مليئةٍ بالغاز تصطف في الطّبقة تحت المخاطيّة للأمعاء الدّقيقة والقولون. إنّ سبب هذه الحالة غير معروف ولكن يمكن رؤيتها لدى المرضى الّذين يعانون من أمراضٍ قلبيّةٍ أو رئويّةٍ مزمنةٍ أو انسداد البواب أو التصلّب الجهازي أو التهاب الجلد والعضلات. يكون معظم المرضى لا عرضيين ولكن قد نُشاهد تشنجاً بطنيّاً وإسهالاً وزحيراً ونزفاً مستقيمياً وضائعاتٍ مخاطيّة. يتمّ التعرّف على الكيسات بتنظير الكولون السّيني أو الأشعة السّينية البسيطة للبطن أو باستخدام حقنة الباريوم الشّرجية. تشمل العلاجات التي أثبتت فعاليتها العلاج طويل الأمد بالأوكسجين عالي التدفّق والحميات الغذائيّة المتوازنة والصّادات الحيوية.

أمراض البنكرياس

التهاب البنكرياس الحادّ Acute pancreatitis

يُمثّل التهاب البنكرياس الحادّ 3٪ من جميع حالات ألم البطن المقبولة في المستشفى. يُشكّل معدّل حدوثه 2–28 حالة لكل 100000 شخص وهذه النّسبة آخذة بالزيادة. من المُحتمل أن تكون هذه الحالة خطيرة حيث يبلغ إجمالي معدّل الوفيّات 10٪. تكون حوالي 80٪ من الحالات خفيفة وعاقبتها جيدّة. تقريباً 98٪ من الوفيات النّاجمة عن التهاب البنكرياس الحادّ تحدث في 20٪ من المرضى الذين يعانون من مرض شديد وحوالي ثلث هذه الحالات تحدث خلال الأسبوع الأول، وتكون مترافقة مع فشل أعضاء متعدّدة. إنّ غالبيّة الوفيّات الّتي تحدث بعد هذه المدّة تكون ناتجة عن الإنتان، وخاصة النخر المختلط بإنتان. عند قبول المريض في المشفى، من الممكن التّنبؤ بالمرضى ذوي الخطورة العالية لحدوث المضاعفات (الإطار 21.78). يجب تدبير المرضى المتوقع إصابتهم بالتهاب بنكرياس حادّ (الإطار 21.79) والذين يعانون من التنخر أو أيّة مضاعفات أخرى في مركز مختصّ ووحدة عناية مشدّدة وفريق متعدّد الاختصاصات من أخصّائيّ الكبد والطّرق الصفراوية.

الفيزيولوجيا المرضية

يحدث التهاب البنكرياس الحادّ نتيجة لتنشيط أنزيم التربسينوجين داخل الخلايا وإطلاق أنزيم البروتياز الّذي يهضم البنكرياس والأنسجة المحيطة به. يّعدّ الكحول وحصى المرارة وانسداد القناة البنكرياسية مؤهّبات لحدوث هذه الحالة (الشكل 21.64). يوجد تنشيط متزامن للعامل النووي كابا B (NFκB)، مما يؤدّي إلى خلل وظيفي في الجسيمات الكوندرية وحدوث الالتهام الذاتي للبنكرياس وتطوّر استجابة التهابيّة قويّة. البنكرياس الطّبيعي لديه محفظة ضعيفة التطوّر ، وتُشارك عادةً الأعضاء المجاورة في العملية الالتهابية، بما في ذلك القناة الصفراوية المشتركة والاثني عشر والوريد الطحالي والقولون المستعرض. تعتمد شدّة التهاب البنكرياس الحادّ على التّوازن ما بين نشاط الإنزيمات الحالّة للبروتين والعوامل المضادّة للتحلّل. تشمل الأخيرة البروتين المثبط للتربسين البنكرياسي داخل الخلوي والماكروغلوبولين $\beta 2$ الدّوراني و α أنتي التربسين

21.78 معايير غلاسكو لتشخيص التهاب البنكرياس الحادّ

- العمر > 55 سنة
- PO2 الضغط الجزئي للأوكسجين > 8 كيلو باسكال (60 مم زئبق)
- عدد خلايا الدم البيضاء > 15 × $L/10^9$
- الألبومين > 32غ/ل (3.2غ/دل)
- كالسيوم المصل > 2 مليمول / ل (8 ملغ / دل) (مصحح)
- الغلوكوز > 10 مليمول / ل (180 ملغ / دل)
- اليوريا > 16 ملليمول/ل (45 ملغ/دل) (بعد الإماهة)
- ألانين أمينوترانسفيراز > 200 وحدة / ل
- نازعة هيدروجيناز اللاكتات > 600 وحدة / ل

21.79 الصفات التي توحي بالتهاب البنكرياس الحاد

التقييم الأولي

- الانطباع السريري عن شدّة الحالة
- مؤشر كتلة الجسم > 30 كغ/م^2
- الانصباب الجنبي على صورة الصدر بالأشعة السينية
- درجة APACHE II > 8 (انظر **الإطار 10.50**)

24 ساعة بعد القبول

- الانطباع السريري عن شدة الحالة
- درجة APACHE II > 8
- درجة غلاسكو > 3 (انظر الإطار 21.78)
- استمرار فشل الأعضاء، خاصة إذا كان متعدداً
- CRP > 150 ملغ/ل

48 ساعة بعد القبول

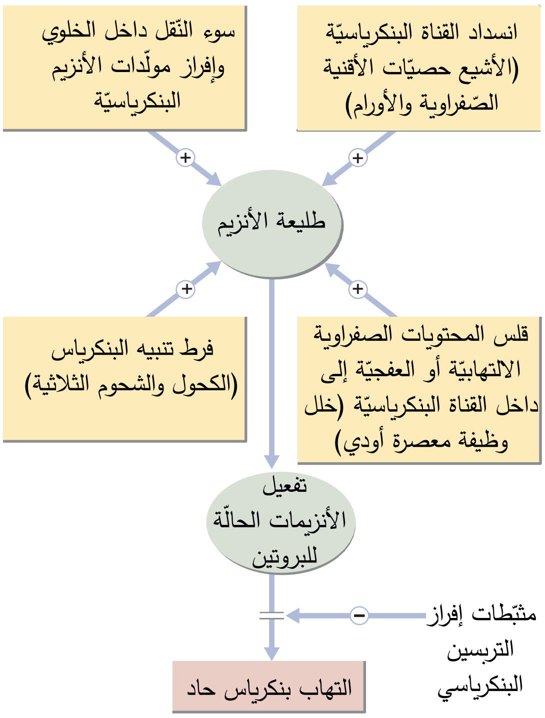
- الانطباع السريري عن شدة الحالة
- درجة غلاسكو > 3
- CRP > 150 ملغ/ل
- استمرار فشل الأعضاء لمدة 48 ساعة
- فشل الأعضاء المتعددة أو المتقدم

CRP = C-reactive protein البروتين الارتكاسي C

ومثبطات C1 استراز. تم تبيان أسباب التهاب البنكرياس الحادّ في **الإطار 21.80**. غالباً ما تكون الحالة محدّدة لذاتها، ولكن بعض المرضى الذين يعانون من أمراض شديدة قد يحدث لديهم اختلاطات موضعية مثل التنخر والكيسات الكاذبة أو الخرّاجات بالإضافة للاختلاطات الجهازية فقد يتطوّر لديهم فشل أعضاء متعدد.

الأعراض السريرية

يُعدّ الألم الشّديد والمستمرّ في المراق الأيمن العرض الأشيع، والّذي تزداد شدّته خلال 15–60 دقيقة، وينتشر إلى الظّهر. كما قد يشيع وجود الغثيان والإقياء. نلاحظ وجود إيلام واضح في الناحية الشرسوفية، ولكن في المراحل الباكرة (على عكس القرحة المعوية المنثقبة) يغيب الدّفاع البطني والألم الارتدادي لأن الالتهاب يقع خلف البريتون. تخفت أو تغيب الأصوات المعوية بالتّزامن مع تطوّر العلوص الشّللي. في الحالات الشّديدة، يتطوّر لدى المرضى نقص أكسجة وصدمة نقص


انسداد القناة البنكرياسيّة (الأشيع حصيّات الأقنية الصّفراوية والأورام)
سوء النّقل داخل الخلوي وإفراز مولّدات الأنزيم البنكرياسيّة
+
+
طليعة الأنزيم
+
+
قلس المحتويات الصفراوية الالتهابيّة أو العفجيّة إلى داخل القناة البنكرياسيّة (خلل وظيفة معصرة أودي)
فرط تنبيه البنكرياس (الكحول والشحوم الثلاثية)
تفعيل الأنزيمات الحالّة للبروتين
−
مثبّطات إفراز التربسين البنكرياسي
التهاب بنكرياس حاد

الشّكل 64.21 الفيزيولوجيا المرضيّة لالتهاب البنكرياس الحادّ

21.80 أسباب التهاب البنكرياس الحاد

أسباب شائعة (90٪ من الحالات)

- حصى صفراويّة
- كحول
- أسباب مجهولة السبب
- تالية لتقنيّة ERCP

أسباب نادرة

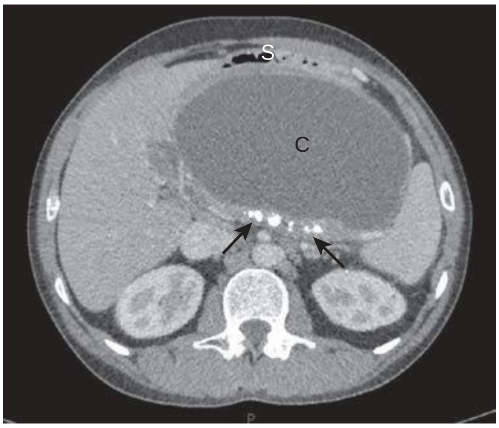
- ما بعد الجراحة (البطن، المجازة القلبية الرئوية)
- الصدمة
- الأدوية (الآزاثيوبرين / ميركابتوبورين، مدرات البول الثيازيدية، فالبروات الصوديوم)
- أسباب استقلابية (فرط كالسيوم الدم، فرط الشحوم الثلاثية)
- انقسام البنكرياس_(ص 842)
- خلل معصرة أودي
- إنتانات (النكاف، فيروس كوكساكي)
- عوامل وراثة
- فشل كلوي
- زراعة الأعضاء (الكلى والكبد)
- انخفاض حرارة الجسم الشديد
- التعرض للبتروكيماويات

(التصوير الراجع للبنكرياس والطرق الصفراوية بالمنظار =ERCP)

حجم مع شحّ البول. يُشكّل تبدّل لون الخاصرة (علامة غراي ترنر) أو المنطقة حول السرة (علامة كولن) علامة لالتهاب بنكرياس حادّ مع وجود نزيف. يتضمن التّشخيص التّفريقي للحالة انثقاب حشا أجوف والتهاب مرارة حادّ واحتشاء عضلة قلبية. من الوارد حدوث العديد من المضاعفات والتي تم ذِكرها في **الإطار 21.81**.

21.81 مضاعفات التهاب البنكرياس الحاد

المضاعفات	السبب
عوامل جهازية	
متلازمة الاستجابة الالتهابيّة الجهازية (SIRS)	زيادة نفاذية الأوعية الدموية بسبب إطلاق السيتوكينات وعامل التجمع الصفائحي والكينين
نقص أكسجة	متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS) بسبب تجمّع الخثرات الدقيقة في الأوعية الرئوية
ارتفاع سكر الدم	تخريب جزر لانغرهانس مع خلل إطلاق الأنسولين / الغلوكاغون
نقص كلس الدم	احتجاز الكالسيوم في الشّحم المتنخّر وبالتّالي تناقص الكالسيوم المتأيّن
نقص تركيز ألبومين المصل	زيادة نفاذية الشعيرات الدموية
عوامل بنكرياسية	
التنخّر	تموّت البنكرياس والأنسجة المحيطة بها/إصابتها بإنتان بشكل متكرر
خراج	تجمّع محدّد من القيح بالقرب من البنكرياس قد يحتوي أو لا يحتوي على القليل من أنسجة البنكرياس المتموتة
كيسة كاذبة	اضطراب القنوات البنكرياسية
استسقاء البنكرياس أو انصباب الجنب	اضطراب القنوات البنكرياسية
عوامل معديّة معوّية	
نزف هضمي علوي	تآكلات بالمعدة أو العفج
النزيف الكبدي	خثرات الوريد الطحالي أو البابي
تآكلات ضمن الكولون	تآكلات بسبب الكيسات الكاذبة
انسداد العفج	انضغاط بسبب الكتلة البنكرياسية
يرقان انسدادي	انضغاط بسبب القناة الجامعة



الشكل 21.65 التّصوير المقطعي المحوسب الذي يظهر الكيسة البنكرياسية الكاذبة الكبيرة (C) الكيسة تضغط على المعدة (S). البنكرياس ضامر ومتكلّس (الأسهم).

قد تتجمّع مجموعة من السّوائل وبقايا الخلايا في المحفظة السّفلية تاليةً للتآكل الالتهابي في القناة البنكرياسية أو ما يعرف باسم تجمّع السوائل البنكرياسي. يتم احتواؤه في البداية داخل جدار هشّ ضعيف التّمايز من الأنسجة الحبيبية، والذي ينضج على مدى 6 أسابيع لتشكيل محفظة ليفية (**الشكل 21.65**). يشيع وجود "الكيسات الكاذبة" وعادة ما تكون غير عرضيّة، وتزول بتعافي التهاب البنكرياس. نادراً ما تختفي الكيسات الكاذبة الّتي يزيد قطرها 6 سم تلقائياً ويمكن أن تسبّب ألماً مستمراً في البطن أو شعوراً بالانزعاج أو تآكل البنى المحيطة، بما في ذلك الأوعية الدموية لتتشكّل أمهات الدّم الكاذبة. يمكن الكشف عن الكيسات الكاذبة الكبيرة سريرياً إذ تظهر ككتلة بطنية مجسوسة. يحدث استسقاء البنكرياس عندما يتسرّب السائل من القناة البنكرياسية المتمزقة إلى التجويف البريتواني. كما يمكن أن يؤدي هذا التسرّب إلى تجويف الصّدر إلى حدوث انصباب جنبي أو ناسور بنكرياسي جنبي.

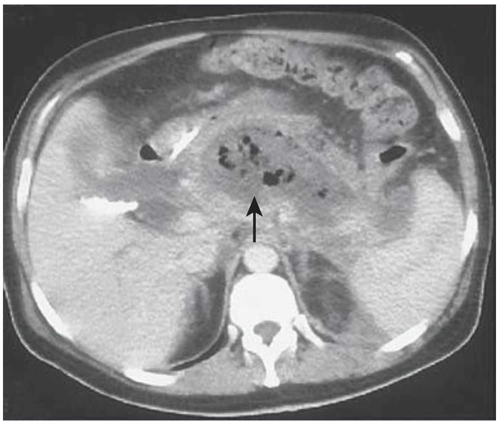
الاستقصاءات

يعتمد التّشخيص على ارتفاع تركيز أميلاز المصل أو اللّيباز ووجود مايدلّ على ضخامة البنكرياس بواسطة الإيكو أو CT. يجب إجراء صورة أشعة سينيّة لاستبعاد التّشخيصات الأخرى مثل الانثقاب أو الانسداد وكذلك لتحديد المضاعفات الرئوية. يتم طرح الأميلاز من الكلى وقد تعود التراكيز إلى طبيعتها

إذا تم قياسها بعد 24–48 ساعة من ظهور التهاب البنكرياس. يُشير الارتفاع المستمرّ بقيم أميلاز المصل إلى تكوّن كيسة كاذبة. ترتفع تراكيز الأميلاز البريتواني بشكل كبير عند حدوث استسقاء البنكرياس. ترتفع تراكيز الأميلاز المصلي أيضاً (ولكن بشكل أقل مقارنةً بحالة التهاب البنكرياس) في حالة تنخّر الأمعاء وانثقاب قرحة هضميّة وتمزّق كيسة مبيضيّة، في حين يرتفع النّظير اللّعابي لأنزيم الأميلاز في التهاب الغدّة النكفية. ولكن يُفضّل قياس تركيز ليباز المصل في حال توافره، لأنه يملك قيمة تشخيصيّة أكثر دقّة في التهاب البنكرياس الحادّ.

يمكن لتصوير الإيكو أن يؤكّد التّشخيص، على الرّغم من أنّ الغدّة قد لا تبدو مُتضخّمة في المراحل الباكرة. كما يّمكن أيضاً أن يُظهِر وجود حصى المرارة أو انسداد الأقنية الصّفراوية أو تشكّل الكيسات الكاذبة.

يمكن أن يكون التّصوير المقطعي المتباين مع الحقن مفيداً في تقييم حيوية البنكرياس في حال أُجري بعد 6–10 أيام من القبول في المشفى وذلك في سياق استمرار فشل الأعضاء أو إنتان دم أو تدهور الحالة السريريّة، قد تُشير التّظاهرات السّابقة إلى حدوث تنخّر في البنكرياس. وفي هذه الحالة ينخفض تعزيز البنكرياس للمادّة المشعّة على CT. يُشير وجود الغاز داخل المنطقة المتنخّرة (الشكل 21.66) إلى إنتان وخرّاج وشيك الحدوث، وفي هذه الحالة يجب إجراء رشف للقيح عبر الجلد لزرع البكتريا ووصف الصادّ المناسب. إنّ أفضل ما تُشاهد إصابة الكولون والأوعية الدموية وغيرها من البنى المجاورة في سياق العملية الالتهابية على الCT.



الشّكل 21.66 تنخّر البنكرياس. يشير انعدام تعزيز الأوعية الدّموية أثناء التّصوير المقطعي المحوسب المعزّز بالتباين إلى النّخر (السهم). يشير وجود الغاز إلى حدوث الإنتان.

يتمّ تصنيف شدّة التهاب البنكرياس الحادّ بواسطة العديد من الاستقصاءات والّتي تملك قيمة تنبؤية مهمّة (انظر الإطارين 21.78 و21.79). كما يُعدّ القيام بقياسات متتالية لقيمة CRP مفيداً في تقييم تطوّر الالتهاب. تُنذِر قيمة CRP > 210 ملغ/لتر في أول 4 أيام بالتهاب بنكرياس حادّ وخيم وتبلغ نسبة دقّتها 80 ٪. تجدر الإشارة إلى أنّ تركيز الأميلاز في المصل ليس له قيمة تنبؤية.

التدبير

يتألّف التّدبير من عدة خطوات:

- تحديد التّشخيص وشدّة المرض
- الإنعاش المبكّر وفقاً لشدّة المرض سواء كانت خفيفة أو شديدة
- الكشف عن المضاعفات وعلاجها
- علاج السبب الكامن

يجب إعطاء المسكّنات الأفيونيّة لعلاج الألم وتصحيح نقص حجم الدم باستخدام محلول ملحي نظامي (محلول سالين) أو المحاليل البلورانيّة الأخرى. يجب تدبير جميع الحالات الشّديدة في وحدة العناية المركّزة. يجب فتح خطّ وريدي مركزي وتركيب قسطرة بوليّة لمراقبة مرضى الصدمة. يجب إعطاء الأكسجين للمرضى الذين يعانون من نقص الأكسجة وأولئك المصابون بمتلازمة الاستجابة الالتهابية الجهازية (SIRS) والّذين قد يحتاجون إلى التّنفس الاصطناعي. يجب تصحيح ارتفاع سكّر الدّم بالأنسولين ونقص كلس الدم بإعطاء الكالسيوم عن طريق الوريد.

نحتاج للرّشف الأنفي المعدي فقط في حالة العلوص الشللي. يجب أن نبدأ بالتغذية المعوية في حال تحمّلها من قبل المريض في المراحل المبكّرة لدى المرضى الذين يعانون من التهاب بنكرياس حادّ لأنّهم في حالة هدم شديدة وتحتاج إلى دعم غذائي. تقلّل التّغذية المعويّة من السموم الداخلية في الدم وبالتالي قد تقلّل من المضاعفات الجهازية. التغذية الأنفية

المعدية لا تقل أهمّية عن التغذية بالأنبوب الأنفي الصائمي. قد يُنصَح بالهيبارين منخفض الوزن الجزيئي تحت الجلد للوقاية من الجلطات الدموية. لا يُنصَح باستخدام المضادات الحيوية الوريدية الوقائية واسعة الطيف للوقاية من نخر البنكرياس، ولكن يتم علاج النخر المصاب بالمضادات الحيوية التي تخترق الأنسجة الميّتة مثل الكاربابينيمات أو الكينولونات والميترونيدازول.

المرضى الذين يعانون من التهاب الأقنية الصفراوية أو اليرقان إلى جانب التهاب البنكرياس الحادّ الوخيم يجب أن يخضعوا ل ERCP عاجل لتشخيص وعلاج التحصّي الصفراوي. في الحالات الأقل شدّة من التهاب البنكرياس الحصوي يمكن إجراء التّصوير الصفراوي (باستخدام MRCP أو EUS) بعد انقضاء المرحلة الحادّة. في حال عادت وظائف الكبد إلى طبيعتها ولم يُظهِر الإيكو توسّعاً في الشّجرة الصفراوية، عندها ينصح بإجراء استئصال المرارة بالمنظار مع تصوير الأوعية الصفراوية على طاولة العمليّات لأن أيّة حصى في القناة الجامعة من المُفترض أن تكون قد مرّت. إلّا أنّه عندما يُظهر تصوير الأوعية الصفراوية حصىً متبقية في القناة الصفراوية الجامعة، يجب إزالتها بالمنظار أو عن طريق ERCP بعد العملية الجراحية. يجب إجراء استئصال المرارة في غضون أسبوعين من انقضاء التهاب البنكرياس – ويفضّل خلال نفس القبول – لمنع حدوث المزيد من نوبات التهاب البنكرياس المميتة. يحتاج المرضى الذين يعانون من نخر في البنكرياس أو خرّاج تصريفاً عاجلاً بالمنظار أو استئصال نخر البنكرياس خلف الصفاق بطريقة غير غازية (MIRP) لتصريف المواد المتنخّرة من جميع الأجواف. يمكن علاج كيسات البنكرياس الكاذبة عن طريق التصريف إلى المعدة أو الاثني عشر. عادةً ما يتمّ تنفيذ هذا الإجراء بعد فترة لا تقلّ عن 6 أسابيع، بمجرد أن تنضج المحفظة الكاذبة وذلك عن طريق الجراحة أو إجراء مُفاغرة كيسيّة معديّة.

التهاب البنكرياس المزمن Chronic pancreatitis

التهاب البنكرياس المزمن هو مرض التهابي مزمن يتميّز بتليّف وتخرب النسيج الإفرازي الخارجي في البنكرياس. يحدث داء السكري في الحالات المتقدّمة بسبب تضرّر جزر لانغرهانس (الفصل 20).

الفيزيولوجيا المرضية

حوالي 80٪ من الحالات في الدّول الغربيّة ناتجة عن سوء استخدام الكحول. أمّا في جنوب الهند، يحدث التهاب البنكرياس الكلسي المزمن الشّديد عند غير الكحوليين ربّما نتيجة لسوء التغذية ونقص العناصر الأساسية والمغذيات الزّهيدة المقدار واستهلاك نبات الكسّافا. تمّ ذِكر الأسباب الأخرى في الإطار 21.82. وتمّ إظهار الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب البنكرياس المزمن في الشكل 21.67.

21.82 أسباب التهاب البنكرياس المزمن*

سموم استقلابية Toxic–metaboli
- كحول
- تبغ
- ارتفاع كالسيوم الدم
- أمراض الكلية المزمنة

مجهولة السّبب Idiopathic
- أنواع ذات بداية مبكرة أو متأخرة
- استوائي

أسباب وراثية Genetic
- التهاب البنكرياس الوراثي (طفرة كاتيون تربسينوجين)
- التليف الكيسي
- طفرة SPINK-1

أسباب مناعيّة ذاتيّة Autoimmune
- بشكل منفصل أو جزء من داء متعدد الأعضاء

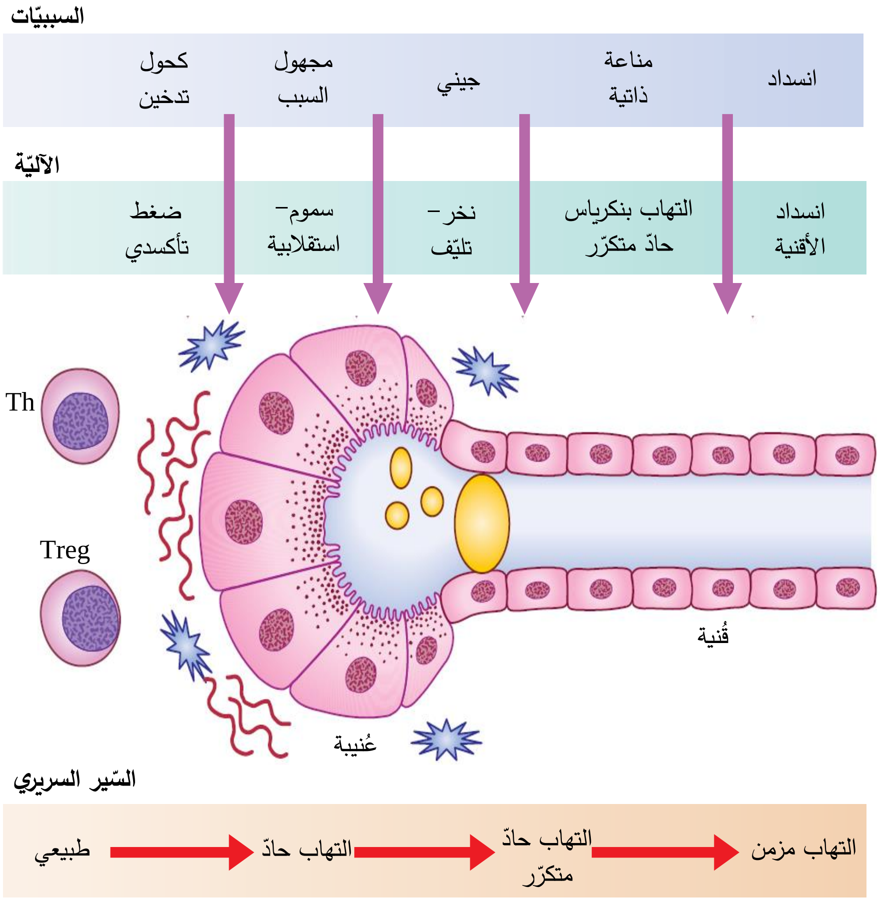
التهاب البنكرياس الحاد المتكرر والوخيم Recurrent and severe acute pancreatitis
- التهاب البنكرياس الحاد المتكرر
- ما بعد النخر

أسباب انسدادية Obstructive
- السرطان الغدي القنوي
- تنشؤ مخاطي حليمي داخل قنوي
- تقسّم البنكرياس
- تضيق معصرة أودي

*يُمكن حفظها كاختصار ‘TIGARO’. حصى المرارة لاتُسبّب التهاب بنكرياس مزمن لكن يّمكن مراقبتها في حال كان تواجدها عرضياً

الأعراض السريرية

يؤثّر التهاب البنكرياس المزمن في الغالب على الرّجال الكحوليين في منتصف العمر. يشكو جميع المرضى تقريباً من آلام في البطن. يحدث في 50 ٪ من الحالات كنوبات من "التهاب البنكرياس الحادّ"، على الرّغم من أنّ كل نوبة تؤدّي


السببيّات
كحول
تدخين
مجهول
السبب
جيني
مناعة
ذاتية
انسداد
الآليّة
ضغط
تأكسدي
سموم-
استقلابية
نخر-
تليّف
التهاب بنكرياس
حادّ متكرّر
انسداد
الأقنية
Th
Treg
قُنية
عُنيبة
السّير السريري
طبيعي
التهاب حادّ
التهاب حادّ
متكرّر
التهاب مزمن

الشّكل 21.67 الفيزيولوجيا المرضيّة لالتهاب البنكرياس المزمن. إنّ الكحول وعوامل الخطر الأخرى يُمكن أن تحرّض التهاب البنكرياس الحادّ وذلك بآليّات مختلفة، إنّ الحدثيّة الأولى في التهاب البنكرياس الحادّ تبدأ باستجابة التهابيّة تتضمّن تفعيل الخلايا التّائيّة المساعدة Th. إنّ التعرّض المستمرّ للكحول يقود إلى التهاب إضافي لكنّ ذلك يتمّ بواسطة الخلايا التائيّة التّنظيميّة T reg والذي يؤدّي لاحقاً إلى حدوث تليّف عن طريق تفعيل الخلايا النّجميّة البنكرياسيّة. تترافق دورة الالتهاب والتليّف الناتج عنه مع تطوّر التهاب بنكرياس مزمن. يُعدّ الكحول عامل الخطر الأكثر ارتباطاً بالتهاب البنكرياس المزمن، وذلك لأنّه يؤثّر في عدّة مراحل.

21.83 مضاعفات التهاب البنكرياس المزمن

- الكيسات الكاذبة واستسقاء البنكرياس، والتي تحدث في كل من التهاب البنكرياس الحاد والمزمن
- اليرقان الانسدادي بسبب تضيق حميد في القناة الجامعة أثناء مرورها عبر البنكرياس المصاب
- تضيق الاثني عشر
- تخثر الوريد البابي أو الطحالي مما يؤدي إلى ارتفاع ضغط قطعي ودوالي المعدة
- القرحة الهضمية

إلى درجة من تلف البنكرياس الدّائم. يوصف الألم بأنّه ألم لا هوادة فيه، مزمن يتطور بشكل تدريجي بدون تفاقم حادّ ويؤثّر على 35% من المرضى، بينما لا يعاني البقيّة من أي ألم بل يشكون من الإسهال. ينتج الألم عن مزيج من ارتفاع الضغط داخل قنوات البنكرياس ومشاركة مباشرة للأعصاب المحيطة بالبنكرياس بالعملية الالتهابية. قد يخفّ الألم بالانحناء للأمام أو بشرب الكحول. يستهلك حوالي خمس المرضى المسكنات الأفيونية بشكل مزمن. فقدان الوزن حالة شائعة وتنتج عن مزيج من فقدان الشهية وتجنّب الطّعام بسبب آلام ما بعد الأكل، وسوء الامتصاص و/ أو مرض السكري. ويحدث الإسهال الدّهني عندما يتخرّب أكثر من 90٪ من الأنسجة الغدّية الخارجية؛ يتطور سوء امتصاص البروتين فقط في الحالات الأكثر تقدماً. بشكل عام، يتطور لدى 30 ٪ من المرضى داء السكري (الثانوي) ولكن هذا الرقم يرتفع إلى 70٪ لدى أولئك الذين يعانون من التهاب البنكرياس الكلسي المزمن. يكشف الفحص السريري عن مريض نحيف يعاني من سوء التغذية مع إيلام شرسوفي. تصبّغ الجلد على البطن والظهر أمر شائع و ينتج عن الاستخدام المزمن لزجاجة ماء ساخن (حُمامى ab igne). العديد من المرضى لديهم أعراض أخرى متعلقة بالكحول والتدخين. وتمّ تبيان المضاعفات في الإطار 21.83.

الاستقصاءات

وتجرى الاستقصاءات (**الإطار 21.84** و**الشكل 21.68**) من أجل:

- تشخيص التهاب البنكرياس المزمن
- تحديد وظيفة البنكرياس
- إظهار التشوهات التشريحية قبل التداخل الجراحي.

التدبير

سوء استخدام الكحول

تجنّب الكحول أمر بالغ الأهمية لوقف تطوّر المرض وتقليل الألم.

تخفيف الآلام

يتمّ باستعمال مجموعة من الأدوية المسكّنة، وخاصة مضادّات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs ولكن الطّبيعة الشّديدة والمستمرّة للألم غالباً ما تؤدي إلى استخدام المواد الأفيونيّة والّذي يترافق مع خطر الإدمان. إنّ استخدام المسكّنات، مثل دواء بريجابالين pregabalin ومضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة بجرعة منخفضة، قد يكون فعّالاً. تُثبّط المكمّلات الإنزيمية البنكرياسية الفموية إفرازات البنكرياس واستخدامها المنتظم يقلّل من استهلاك المسكّنات عند بعض المرضى. إنّ المرضى الذين أقلعوا عن الكحول والذين يعانون من ألمٍ مزمنٍ شديدٍ مقاومٍ للعلاج المحافظ ينبغي ترشيحهم لإجراء علاج جراحي أو تنظيري للبنكرياس (**الإطار 21.85**). قد يُسهم تخريب الضّفيرة المعويّة في بعض الأحيان في تخفيف الألم لفترة طويلة، على الرّغم من أنّ النّكس شائعٌ في معظم الحالات. في بعض المرضى، لا يُظهر MRCP أيّة شذوذات قابلة للتّصحيح جراحيّاً أو تنظيرياً ولذلك فإنّ الحلّ الوحيد هو استئصال البنكرياس. لسوء الحظ، حتى بعد هذه العملية قد يستمرّ البعض بالشعور بالألم. علاوةً على ذلك، فإنّ هذا الإجراء يسبب مرض السكري، الذي قد يكون من الصّعب

21.84 الاستقصاءات في التهاب البنكرياس المزمن

استقصاءات لتأكيد التشخيص

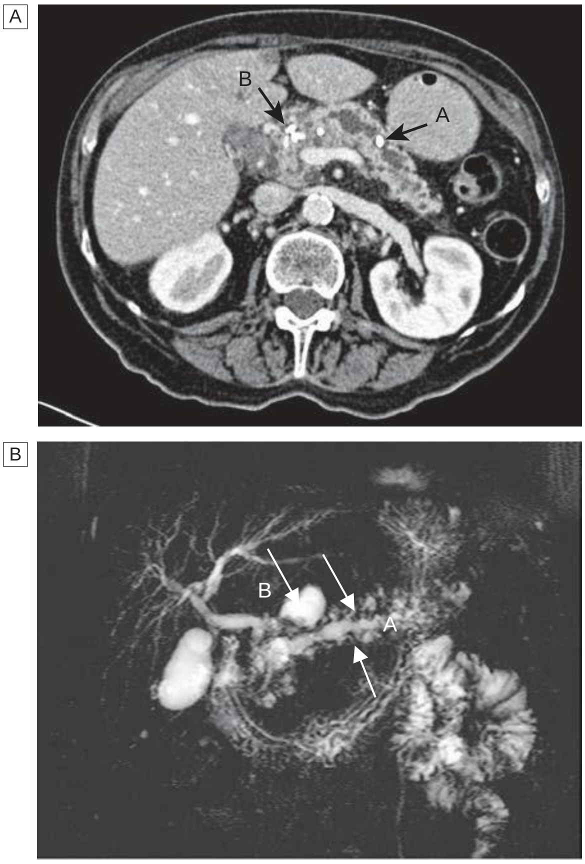
- إيكو
- التصوير المقطعي المحوسب (قد يظهر ضمور أو تكلس أو توسع الأقنية)
- الأشعة السينية للبطن (قد تظهر تكلس)
- تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي
- الإيكو بالمنظار

اختبارات لتحديد وظيفة البنكرياس

- جمع عصارة البنكرياس الصافية بعد حقن السكرتين (هي المعيار الذهبي ولكنه إجراء غازي ونادراً ما يستخدم)
- اختبار البنكريولوريل (انظر **الإطار 21.12**)
- إيلاستاز البنكرياس البرازي

إظهار التّشريح الطّبيعي قبل الجراحة

- تصوير البنكرياس والقنوات الصّفراوية بالرنين المغناطيسي



الشكل 21.68 **التّصوير في التهاب البنكرياس المزمن.** A تصوير مقطعي محوسب يُظهر قناة متوسعة بشكل كبير وغير منتظمة مع حصى متكلّسة (سهم أ). لاحظ التكلّس في رأس الغدة (السهم B). B تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالرّنين لنفس المريض يُظهر توسّع قنوي مع فروع جانبية متوسّعة غير طبيعية (الأسهم A). نلاحظ وجود كيس صغير أيضاً (السهم B).

21.85 التداخل في التهاب البنكرياس المزمن

العلاج بالمنظار

- توسيع أو وضع شبكات لتوسيع التضيق في القناة البنكرياسية
- إزالة الحصوات (تفتيت الحصوات الميكانيكي أو بواسطة الموجات الصدمية)
- تصريف الكيسات الكاذبة

الطرق الجراحية

- استئصال جزئي للبنكرياس والحفاظ على الاثني عشر
- فغر البنكرياس والصائم

السيطرة عليه، مع ارتفاع خطر الإصابة بنقص سكر الدم (لأن كل من الأنسولين والغلوكاغون غائبان) بالإضافة إلى أنّ نسبة المراضة والوفيات كبيرة.

سوء الامتصاص

يتم علاجه عن طريق منع تناول الدّهون الغذائية (مع علاج مكمّل من الدّهون الثلاثيّة متوسّطة السلسلة في المرضى الذين يعانون من سوء التغذية) ومكمّلات أنزيمات البنكرياس عن طريق الفم. يتم إضافة مثبّطات مضخّة البروتون لتحسين PH حموضة الاثني عشر بحيث تصبح ملائمة لنشاط أنزيمات البنكرياس.

تدبير المضاعفات

قد يكون العلاج الجراحي أو بالمنظار ضرورياً لتدبير الكيسات الكاذبة أو استسقاء البنكرياس أو تضيق القناة الجامعة أو تضيق الاثني عشر وعواقب ارتفاع ضغط الوريد الباب. يحتاج العديد من المرضى الذين يعانون من التهاب البنكرياس المزمن أيضاً إلى علاج للأمراض الأخرى المرتبطة بالكحول والتدخين وعواقب الإهمال الذاتي وسوء التغذية.

التهاب البنكرياس المناعي الذاتي Autoimmune pancreatitis

يُعدّ التهاب البنكرياس المناعي الذاتي (AIP) شكلاً من أشكال التهاب البنكرياس المزمن والّذي يمكن أن يحاكي السّرطان ولكنه يستجيب للقشرانيات السكرية. يتميّز بوجود ألم في البطن أو فقدان الوزن أو اليرقان الانسدادي، دون تطوّر هجمات حادّة من التهاب البنكرياس. تكشف اختبارات الدّم عن زيادة عيارات IgG أو IgG4 في المصل و وجود أجسام مضادّة ذاتيّة أخرى. يُظهر التّصوير تضخماً منتشراً في البنكرياس، وتضيّقاً في كلّ من القناة البنكرياسية و القناة الصّفراوية السّفلية. قد يحدث AIP بشكل مفرد أو بشكل متزامن مع اضطرابات مناعيّة ذاتية أخرى مثل متلازمة جوغرن Sjögren’s syndrome أو التهاب الأقنية الصّفراوية المصلّب البدئي أو الدّاء المعوي الالتهابي IBD. عادةً ما تكون الاستجابة للقشرانيات السكرية ممتازة ولكن بعض المرضى قد يحتاجون لمثبّط مناعي مثل دواء آزاثيوبرين azathioprine.

التشوّهات الخلقية التي تؤثر على البنكرياس
Congenital abnormalities affecting the pancreas

تقسّم البنكرياس Pancreas divisum

ويعود ذلك إلى فشل القنوات الظّهرية والبطنيّة البدائية بالاندماج أثناء التطوّر الجنيني للبنكرياس. كنتيجة لذلك، فإنّ معظم تصريف البنكرياس يحدث من خلال الأمبولة الإضافية الأصغر حجماً بدلا من الأمبولة الرّئيسية الأكبر. تحدث هذه الحالة لدى 7–10٪ من السكان وعادة ما يكونوا غير عرضيين، ولكن بعض المرضى يصابون بالتهاب بنكرياس حادّ أو مزمن أو يعانون من ألم غير نموذجي في البطن.

البنكرياس الحلقي Annular pancreas

في هذه الحالة، يطوّق البنكرياس الجزء الثاني/الثالث من الاثني عشر، مما يؤدي إلى انسداد مخرج المعدة. يترافق البنكرياس الحلقي مع سوء دوران الأمعاء وحدوث الرتوق الخلقية Atresias بالإضافة إلى الشّذوذات القلبية.

التليّف الكيسي Cystic fibrosis

يُشرَح هذا المرض بالتّفصيل في (الصّفحة 580). يعدّ قصور البنكرياس وعلوص العِقي العرض الهضمي الأشيع لهذا المرض . قد نُشاهد أيضاً قرحة هضميّة وأمراض الكبد الصفراويّة. في التليّف الكيسي، تكون إفرازات البنكرياس بروتينيّة وغنيّة بالمخاط. تُشكّل العصارة اللّزجة النّاتجة سدادات تسدّ قنوات البنكرياس، ممّا يؤدّي إلى تدمير تدريجي للخلايا العنيبيّة. يُعدّ الإسهال الدّهني أمراً شائعاً كما أنّ زيادة

حجم الكتلة البرازيّة وصعوبة إفراغها يؤهّب لهبوط المستقيم. يتفاقم سوء التّغذية بسبب المتطلّبات الاستقلابيّة الّتي يسبّبها فشل الجهاز التنفّسي وحدوث الدّاء السكري الذي يتطوّر لدى 40 ٪ من المرضى في مرحلة المراهقة. من الضّرورة الحصول على مشورة وإشراف تغذوي لضمان تناول الأطعمة عالية الطّاقة والتي تضمن حوالي 120–150 ٪ من المدخول اليومي الموصى به. تُشكّل الدّهون مصدراً مهماً للسّعرات الحراريّة، والّتي لايجب إيقافها على الرّغم من وجود الإسهال الدّهني. كما أنّ الفيتامينات المكمّلة المنحلّة في الدّسم ضروريّة أيضاً، بالإضافة لجرعة عالية من إنزيمات البنكرياس عن طريق الفم، ولكن بجرعات كافية للسّيطرة على الإسهال الدّهني وعدد مرّات التبرّز. تساعد مثبّطات مضخّة البروتون PPI على هضم الدّهون من خلال الحفاظ على درجة حموضة مثاليّة للاثني عشر.

عُلوص العِقي Meconium ileus

يمكن للسّدادات الغنيّة بالمخاط داخل الأمعاء أن تسدّ الأمعاء الدقيقة أو الغليظة لطفل حديث الولادة. يتمّ علاج علوص العقي بواسطة عامل حال للمُخاط مثل دواء N-acetylcysteine، الّذي يُعطى إمّا عن طريق الفم أو بشكل حقنة شرجيّة أو عن طريق غسل الأمعاء باستخدام البولي إيثيلين جلايكول. قد نلجأ للاستئصال الجراحي في الحالات المُعقّدة .

أورام البنكرياس Tumours of the pancreas

السرطان الغدي في البنكرياس Adenocarcinoma of the pancreas

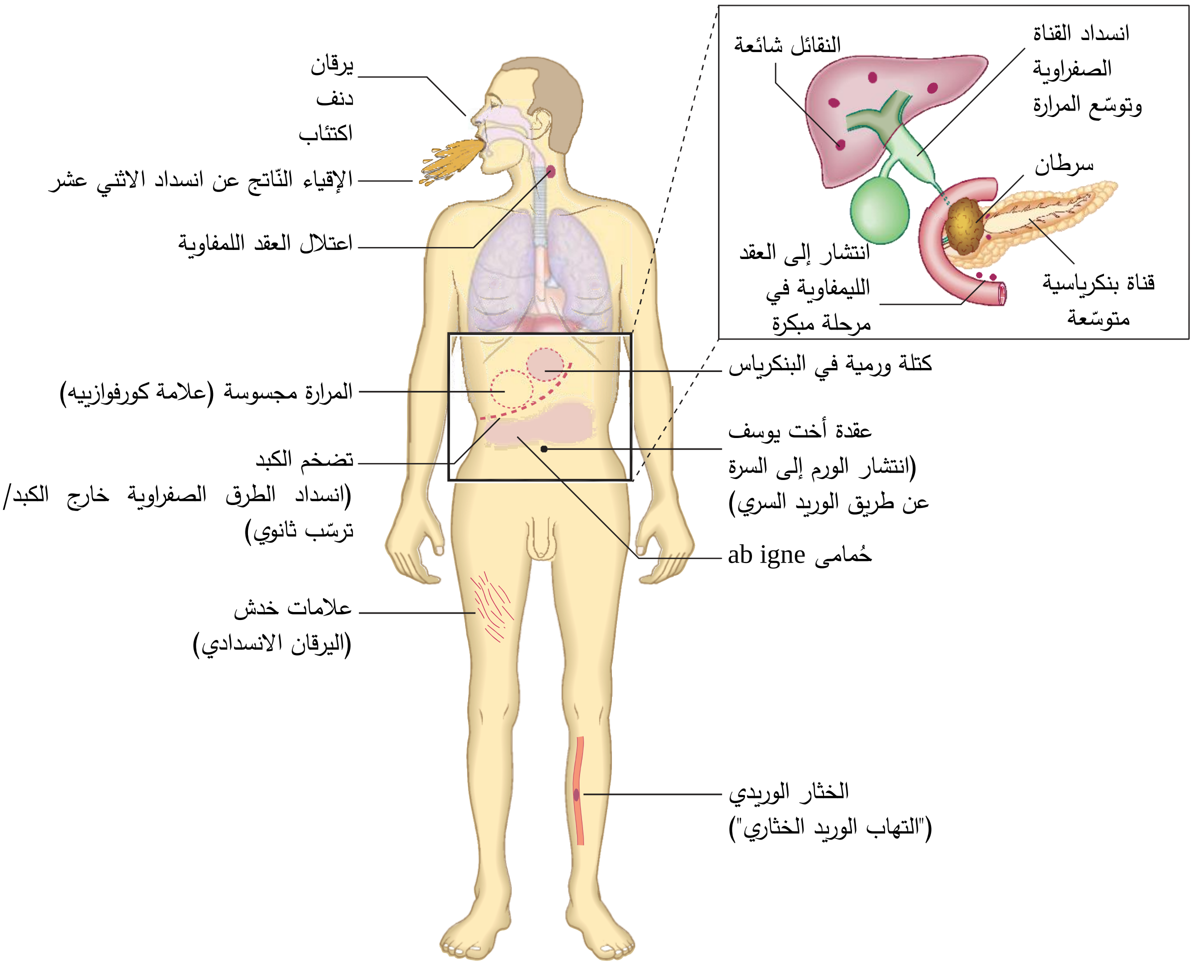
تُشكّل السّرطانة الغدّية حوالي 90٪ من أورام البنكرياس والّتي تنشأ على حساب قنوات البنكرياس. هذه الأورام تُصيب البنى الموضعيّة وتُشكّل نقائل إلى العقد اللمفيّة الموضعيّة في مراحل مبكّرة. معظم المرضى يكونون في حالة متقدّمة وقت التّشخيص. تنشأ الأورام العصبيّة الصّماوية أيضاً في البنكرياس ولكن تميل إلى النّمو ببطء أكبر ويكون إنذارها أفضل؛ تُناقَش هذه الحالة بالتّفصيل (في الفصل 18). يؤثّر السّرطان الغدّي على 10–15 لكل 100000 حالة من السكّان الغربيين، ترتفع النسبة إلى 100 لكل 100000 عند الذين تزيد أعمارهم عن 70 عاما. إنّ نسبة إصابة الذّكور ضعف إصابة الإناث. يرتبط المرض بالتقدّم بالعمر والتّدخين والتهاب البنكرياس المزمن. يمتلك 5٪ _10٪ من المرضى استعداداً وراثيّاً مثل: التهاب البنكرياس الوراثي ومتلازمة لينش HNPCC ومتلازمة الورم الميلانيني المتعدد العائلية غير النموذجية (FAMMM). نسبة البقيا حوالي 3–5 ٪ فقط، مع متوسّط البقاء على قيد الحياة من 6–10 أشهر لأولئك الّذين يعانون من مرض متقدّم موضعيّاً وحوالي 3–5 أشهر في حالة وجود النّقائل.

الأعراض السريرية

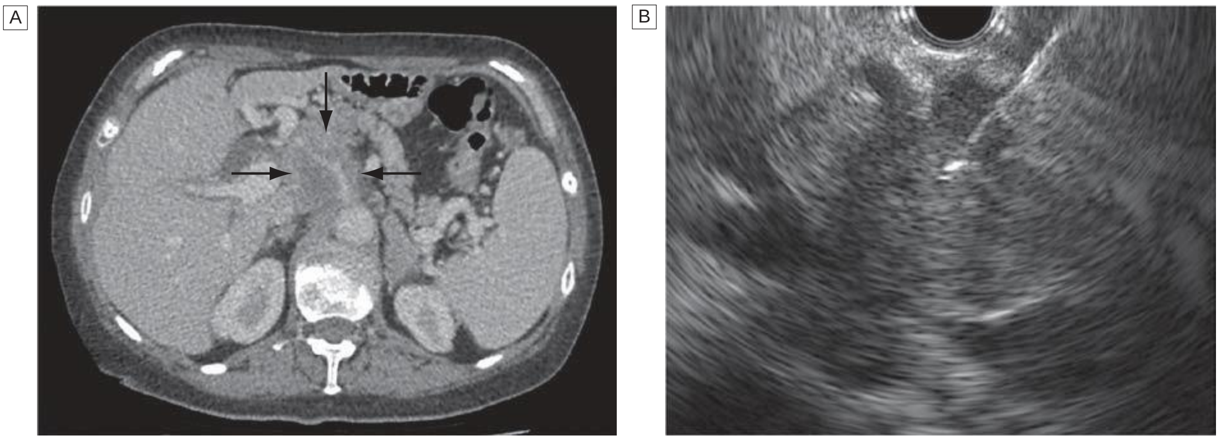
يبقى العديد من المرضى لا عرضيين حتى مرحلة متقدّمة، عندها يعانون من آلام مركزيّة في البطن، وفقدان الوزن ويرقان انسدادي (الشكل 21.69). ينتج الألم عن غزو الضّفيرة البطنيّة والّذي يتّصف أنّه ألم مزعج مستمرّ. غالباً ما ينتشر الألم من الجزء العلوي من البطن إلى الظهر ويمكن تخفيفه قليلاً بالانحناء للأمام. يعاني جميع المرضى من فقدان الوزن ويكون العديد منهم مدنفين. تنشأ حوالي 60٪ من الأورام في رأس البنكرياس، حيث تؤدي إصابة القناة الصّفراويّة الجامعة إلى تطوّر يرقان انسدادي والّذي يترافق غالباً مع حكّة شديدة. يعاني عدد قليل من المرضى من الإسهال أو القيء من انسداد الاثني عشر أو داء السكري أو الخثار الوريدي المتكرر أو التهاب البنكرياس الحادّ أو الاكتئاب. يكشف الفحص السريري عن أدلّة واضحة على فقدان الوزن. من الشّائع مشاهدة كتلة في البطن بسبب الورم نفسه أو مرارة مجسوسة أو نقائل كبديّة. غالباً ما تكون المرارة المجسوسة عند مريض اليرقان نتيجةً لانسداد القناة الصفراوية البعيدة بالورم السرطاني (علامة كورفوازييه Courvoisier's sign).

الاستقصاءات

عادةً ما يتمّ التّشخيص اعتماداً على الإيكو والتّصوير المقطعي المحوسب المعزّز بالتّباين (الشكل 21.70). غالبا ما يتأخّر التّشخيص لدى المرضى غير المصابين باليرقان لأنّ الأعراض تكون غير نوعية. يجب أن يخضع المرضى


يرقان
دنف
اكتئاب
الإقياء النّاتج عن انسداد الاثني عشر
اعتلال العقد اللمفاوية
المرارة مجسوسة (علامة كورفوازييه)
تضخم الكبد
(انسداد الطرق الصفراوية خارج الكبد/
ترسّب ثانوي)
علامات خدش
(اليرقان الانسدادي)
النقائل شائعة
انسداد القناة
الصفراوية
وتوسّع المرارة
سرطان
انتشار إلى العقد
الليمفاوية في
مرحلة مبكرة
قناة بنكرياسية
متوسّعة
كتلة ورمية في البنكرياس
عقدة أخت يوسف
(انتشار الورم إلى السرة
عن طريق الوريد السري)
حُمامى ab igne
الخثار الوريدي
("التهاب الوريد الخثاري")

الصورة 21.69 **تظاهرات سرطان البنكرياس.**



الصورة 21.70 **كارسينوما البنكرياس.** A صورة مقطعيّة تُظهِر كتلة كبيرة مُتنخّرة ومعزّزة للمادة الظليلة في مركز البطن(الأسهم). B تمّ إجراء تنظير داخلي بالموجات فوق الصّوتية في وقت لاحق لتحديد درجة الورم وإجراء رشف بالإبرة ، والّتي أكدّت وجود سرطانة غدّية في القناة البنكرياسية.

المؤهّلين الذين يعانون من أورام صغيرة موضّعة لتصنيف مرحلة الورم لتحديد حاجتهم للعمل الجراحي. يستطيع EUS أو تنظير البطن مع الموجات فوق الصوتية بالمنظار تحديد حجم الورم أو غزو الأوعية الدموية أو انتشار النّقائل. المرضى غير المؤهّلين للجراحة بسبب تقدّم المرض أو الضّعف الحاصل بسبب وجود مشاكل مرافقة أخرى، يمكن استخدام لطاخة أو خزعة موجّهة ب EUS أو CT لتأكيد التّشخيص (الشكل 21.70). MRCP و ERCP هي طرق حسّاسة لتشخيص سرطان البنكرياس وتكون قيّمة عند الشكّ بالتّشخيص، على الرغم من أنّ التّمييز بين السّرطان والتهاب البنكرياس المزمن الموضعي يمكن أن يكون صعباً. الدّور الرّئيسي لERCP هو إدخال شبكة في القناة الجامعة لتخفيف اليرقان الانسدادي لدى المرضى غير المرّشحين للعمل الجراحي.

التّدبير

الاستئصال الجراحي هو الطّريقة الوحيدة للعلاج الشّافي، واحتمال البقيا 5 سنوات لدى المرضى الذين يخضعون لعملية استئصال كاملة هو حوالي 12%. أظهرت التّجارب السريريّة تحسّناً في البقيا (21–29٪) مع العلاج الكيميائي المساعد باستخدام دواء gemcitabine. وللأسف فقط 10–15 ٪ من الأورام قابلة للاستئصال، لأنّ معظم الأورام تكون في مرحلة متقدّمة موضعياً وقت التّشخيص. بالنّسبة للغالبية العظمى من المرضى، يكون العلاج تلطيفياً. يُحسّن العلاج الكيميائي مع دواء FOLFIRINOX (5-فلورويوراسيل، ليوكوفورين، إيرينوتيكان وأوكساليبلاتين) متوسّط البقيا إلى 11 شهراً. يمكن تخفيف الألم باستخدام المسكّنات ولكن في بعض المرضى قد يكون تخريب الضّفيرة البطنيّة ضرورياً. يمكن تخفيف اليرقان عن طريق مُفاغرة قناة الصّفراء بالصّائم، في حين أنّ تركيب الشّبكات عن طريق الجلد أو التّنظير الدّاخلي مفضّلة لدى كبار السنّ وأولئك الذين يعانون من مرض متقدّم جدّاً. السّرطانة الغدّية في الأمبولة وماحولها هي سرطان نادر ينشأ من أمبولة فاتر أو الاثني عشر. غالباً ما تكون بولييبّة الشّكل وقد تتقرّح؛ كثيراً ما ترتشح إلى الاثني عشر ولكن لها صفة عدوانية أقل من السّرطان الغدّي في البنكرياس. حوالي 25٪ من المرضى الّذين يخضعون لاستئصال أورام الأمبولة وماحولها يبقون على قيد الحياة لمدّة 5 سنوات، على النّقيض من المرضى الّذين يعانون من سرطان القنوات البنكرياسية.

كتلة البنكرياس العرضية Incidental pancreatic mass

يتم رؤية التنشّؤات الكيسيّة في البنكرياس بشكل متزايد مع الاستخدام الواسع النّطاق للتصوير المقطعي المحوسب CT والّتي تشكّل مجموعة متغايرة الخواص. نادراً ما تتطوّر الأورام الغدّية الكيسيّة المصليّة إن وجدت إلى أورام خبيثة، وهي لا تحتاج إلى جراحة. تحدث الكيسة المخاطيّة في كثير من الأحيان عند النّساء، وعادةً ما تكون في ذيل البنكرياس وتتظاهر بطيف واسع من الأعراض المُتباينة بين حميدة وخبيثة. يمكن أن يُساعد رشف محتويات الكيس بالEUS لفحص اللّطاخة وقياس مُشعر CEA وتركيز الأميلاز في السّوائل في تحديد فيما إذا كانت الآفة مخاطيّة أم لا. في المرضى المؤهّلين، يجب استئصال جميع الآفات المخاطيّة. غالباً ما يتمّ اكتشاف أورام تدعى أورام مخاطيّة حليميّة داخل قنوية (IPMN) عن طريق الصّدفة على التّصوير المقطعي المحوسب، في كثير من الأحيان تتواجد لدى الرجال المسنين. قد تؤثّر هذه الأورام على القناة البنكرياسية الرئيسية مع توسّع ملحوظ وسدادات مخاطيّة، أو قد تشمل فرعاً جانبياً. يختلف التّشريح النّسيجي لها من تغيّر غدّي زغيبي إلى عسر تنسّج أو سرطان. بما أن IPMN هي مرحلة ما قبل سرطانية ولكنها خاملة، يعتمد قرار الاستئصال أو المراقبة على عمر المريض ولياقته البدنية وموقع وحجم وتطوّر الآفات.

معلومات إضافية

Books and journal articles

Canard JM, Letard J-C, Palazzo L, et al. Gastrointestinal endoscopy in practice. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2011.

Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Sleisenger and Fordtran’s Gastrointestinal and liver disease, 10th edn. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2015.

Websites

bsg.org.uk British Society of Gastroenterology. crohnsandcolitis.org.uk Crohn’s and Colitis UK.coeliac.org.uk Coeliac UK.ecco-ibd.eu European Crohn’s and Colitis Organisation.gastro.org American Gastroenterological Association and American
Digestive Health Foundation.isg.org.in Indian Society of Gastroenterology.

QM Anstee
DEJ Jones

22

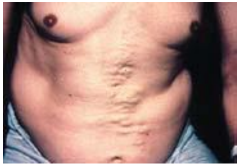
طِبُّ الكبد

الفحص السريري للبطن للكشف عن أمراض الكبد والقنوات الصفراوية 1386
التشريح والفيزيولوجيا الوظيفية 1388
التشريح التطبيقي 1388
الوظيفة الكبدية 1391
استقصاء الكبد والأمراض الكبدية المرارية 1394
الكيمياء الحيوية الدموية للكبد 1394
الاختبارات الدموية 1396
التصوير 1397
الفحص النسيجي 1399
الواسمات غير الباضعة للتليف الكبدي 1400
عرض المشاكل في أمراض الكبد 1400
القصور الكبدي الحاد 1402
اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية 1405
اليرقان 1406
تضخم الكبد 1410
الحبن 1411
الاعتلال الدماغي الكبدي 1414
نزيف الدوالي 1416
تشحّم الكبد 1416
ارتفاع ضغط الدم البابي 1420
الانتانات والكبد 1425
التهاب الكبد الفيروسي 1425
الخمج بفيروس HIV والكبد 1438
خراجات الكبد 1438
الداء الكبدي الكحولي 1439
الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي 1443
الداء الكبدي الصفراوي المناعي الذاتي 1447
التهاب الكبد المناعي الذاتي 1448
التهاب الأقنية الصفراوي البدئي 1449
التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي PSC 1452
التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط بـ IgG4 1455
الأورام الكبدية والآفات الكبدية البؤرية الأخرى 1455
الأورام الخبيثة البدئية 1455
الأورام الخبيثة الثانوية 1459
الأورام السليمة 1460
الكبد والأدوية 1461
الأذية الكبدية الدوائية 1461
أمراض الكبد الوراثية 1462
داء ترسب الأصبغة الدموية 1463
داء ويلسون 1465
عوز مضاد التربسين ألفا-1 1466
متلازمة جيلبرت 1467
أمراض الكبد الوعائية 1467
أمراض الشريان الكبدي 1467
أمراض الوريد البابي 1468
أمراض الأوردة الكبدية 1469
الحمل والكبد 1471
الداء الكبدي المتداخل والموجود مسبقاً 1471
أمراض الكبد المصاحبة للحمل 1471
زرع الكبد 1471
الاستطبابات ومضادات الاستطباب 1472
الاختلاطات 1473
الإنذار 1474
المرض المراري والركود الصفراوي 1474
الرّكود الصفراوي الكيميائي 1475
الركود الصفراوي الحميد المتكرر داخل الكبد 1475
المرض الصفراوي داخل الكبد 1475
المرض الصفراوي خارج الكبدي 1476
تليّف الكبد الصفراوي الثانوي 1476
الحصيّات الصفراوية 1476
التهاب المرارة 1480
تحصّي القناة الصفراوية 1481
أورام المرارة والطرق الصفراوية 1482
اضطرابات القنوات الصفراوية المتنوعة 1484
معلومات إضافية 1486

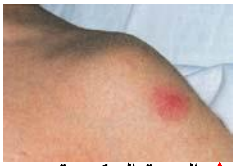
الفحص السريري للبطن للكشف عن أمراض الكبد والقنوات الصفراوية

3 الصدر

فقدان شعر الجسم



▲ التثدي



▲ الوحمة العنكبوتية

4 البطن: التأمّل

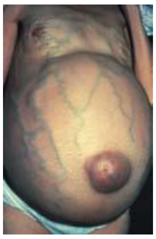
الندبات

التمدد(الانتفاخ)

الأوردة

ضمور الخصية

▲ بزل سائل الحبن



▲ أوردة جدار البطن المتوسعة (رأس الميدوسا)

5 البطن: الجس/ القرع/ الإصغاء

ضخامة الكبد

ضخامة الطحال

الحبن

المرارة المجسوسة

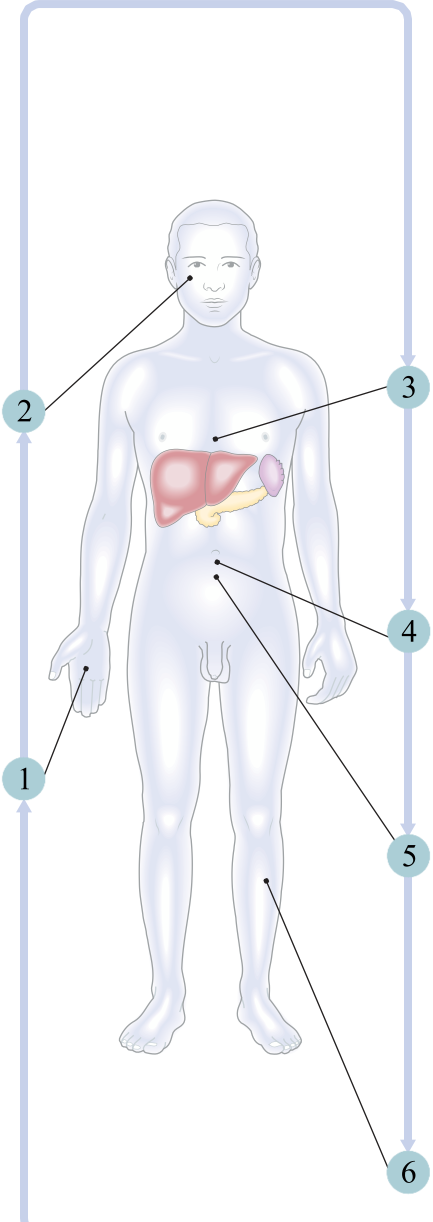
اللغط الكبدي (نادر)

الورم

6 الساقين

التكدم

الوذمة



Observation التأمل

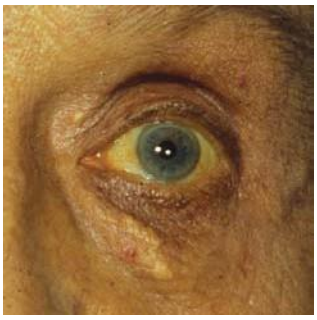
- مهمل (أشعث)
- رائحة الكحول أو النتن الكبدي
- الاعتلال الدماغي
- فقدان الوزن
- علامات الخدش نتيجة الحكة

2 الوجه

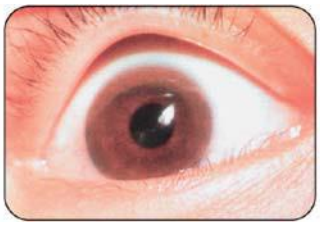
اليرقان

الوحمة العنكبوتية

التورم النكفي



▲ اللويحة الصفراء والصلبة اليرقانية عند مريض مصاب بالركود الصفراوي المزمن



▲ حلقات Kayser–Fleischer في داء ويلسون

1 اليدين

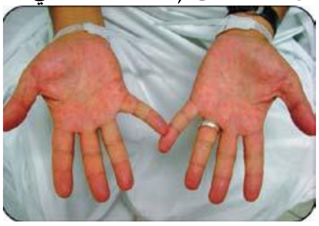
التعجر (تبقرط الأصابع)

تقفع دوبويتران

الوبش

التكدم

الرعاش الخافق (الاعتلال الدماغي الكبدي)



▲ الحمامى الراحية

Insets (Spider naevi) From Hayes P, Simpson K. Gastroenterology and liver disease. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 1995; (Aspiration) Strachan M. Davidson's Clinical cases. Edinburgh: Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2008; (Palmar erythema) Goldman L, Schafter AI. Goldman's Cecil medicine, 24th edn. Philadelphia: WB Saunders, Elsevier Inc.; 2012.

قصة وأهمية العلامات البطنية History and significance of abdominal signs

التظاهرات السريرية للأمراض الكبدية

تمثل هذه التأثيرات المشتركة لـ:	تأثيرات الإصابة الكبدية المزمنة (> 6 أشهر)
اعتلال الوظيفة الكبدية و عقابيلها الاستقلابية • اليرقان (فشل إزالة البيليروبين) • اعتلال الدماغ (فشل إزالة النواتج الثانوية الاستقلابية) • النزف (ضعف قدرة الكبد على تركيب عوامل التخثر) • نقص سكر الدم **الوجود المستمر للعوامل المسببة للأمراض (مثل الكحول)** • تأثيرات العوامل المسببة للأمراض، على سبيل المثال التسمم، الانسحاب، الاعتلال الإدراكي المقابل • تأثيرات الإصابة الكبدية نتيجة عامل ما، على سبيل المثال الاعتلال الدماغي	**حالة تقويضية (± تغذية سيئة)** • ترقق الجلد ("جلد الأوراق النقدية") • فقدان كتلة العضلات • الوبش **ضعف تركيب الألبومين** • انخفاض الضغط الجرمي (يساهم في الحبن) **انخفاض تصفية الألدوستيرون** • احتباس الصوديوم (يساهم في الحبن) **انخفاض تصفية الأستروجين** • تأنيث خفيف عند الذكور (فقدان شعر الجسم، التثدي)

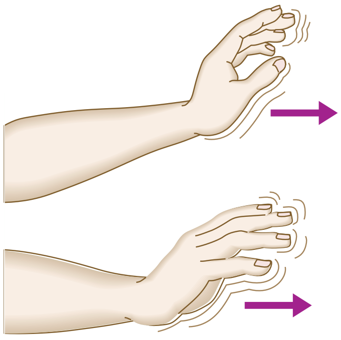
التظاهرات الصامتة للأمراض الكبدية

من المهم أن نلاحظ أن المرضى الذين لديهم مرض كبدي يمكن أن يتظاهروا بشكل صامت بعد اكتشاف خلل في فحص التحري. يحدث هذا الأمر كثيراً في الممارسة العملية في ثلاثة مواضع:	**الخلل الشعاعي**
الخلل الكيميائي الحيوي • اكتشاف خلل في أنزيمات الكبد أثناء المسح الصحي أو المراقبة الدوائية	• ملاحظة آفة بنيوية غير متوقعة (غالباً كتلة كبدية بعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير المقطعي المحوسب أو أي تصوير آخر يتم إجراؤه لأسباب لا علاقة لها بالكبد **الخلل المصلي** • الكشف عن الأضداد الذاتية المرتبطة بالكبد

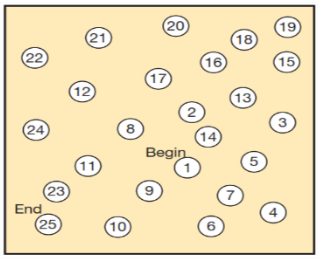
الحبن

الأسباب	الموجودات السريرية المرافقة
نتحي (نضحي/عالي مدروج البروتين) **Exudative**	
الكارسينوما	فقدان الوزن +/– الضخامة الكبدية
السل	فقدان الوزن +/– الحمى
رشحي (نتعي/ناقص مدروج البروتين) **Transudative**	
التشمع	الضخامة الكبدية الضخامة الطحالية الوحمة العنكبوتية
القصور الكلوي (يتضمن المتلازمة النفروزية)	الوذمة المعممة الوذمة المحيطية
قصور القلب الاحتقاني	الضغط الوريدي الوداجي المرتفع

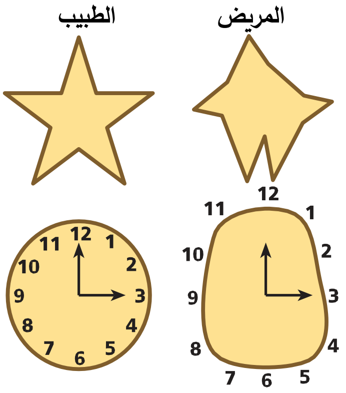
1 تقييم الاعتلال الدماغي



الرعاش الخافق. تشير الحركات المفاجئة للأمام كل 5–10 ثوان، عندما تمتد الذراعين وتنحني اليدين بالاتجاه الظهري، إلى الاعتلال الدماغي الكبدي. تكون الحركات أكثر خشونة من تلك التي تظهر في الرعاش.



اختبار التواصل الرقمي. يمكن عادة ضم هذه الدوائر المرقمة البالغ عددها 25 معاً خلال 30 ثانية. قد توفر المراقبات التسلسلية معلومات مفيدة، طالما أن موضع الأرقام متنوع لتجنب معرفة المريض بنمطها.

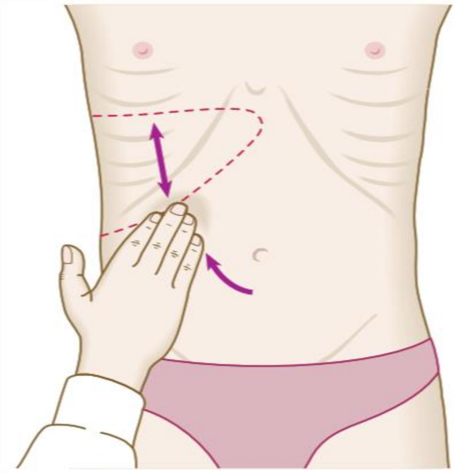


تعذر الأداء الإنشائي. قد يكشف رسم النجوم والساعات عن وجود خلل ملحوظ.

تقييم حجم الكبد

التقييم السريري للضخامة الكبدية مهم لتشخيص أمراض الكبد

- ابدأ في الحفرة الحرقفية اليمنى.
- تقدم في البطن بمقدار 2 سم مع كل نفس (من خلال الفم المفتوح).
- تأكيد الحد السفلي للكبد بالقرع.
- كشف ما إذا كان أملس أو غير منتظم، ممض أو غير ممض؛ تحقق من الشكل.
- تحديد الحد العلوي عن طريق القرع.



التشريح والفيزيولوجيا الوظيفية

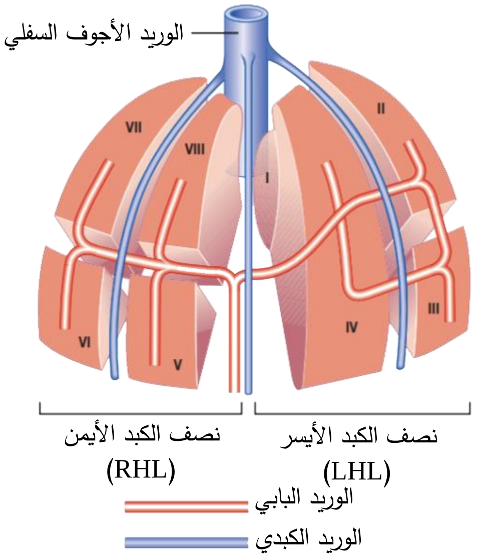
التشريح التطبيقي Applied anatomy

التروية الدموية وبنية الكبد الطبيعية
Normal liver structure and blood supply

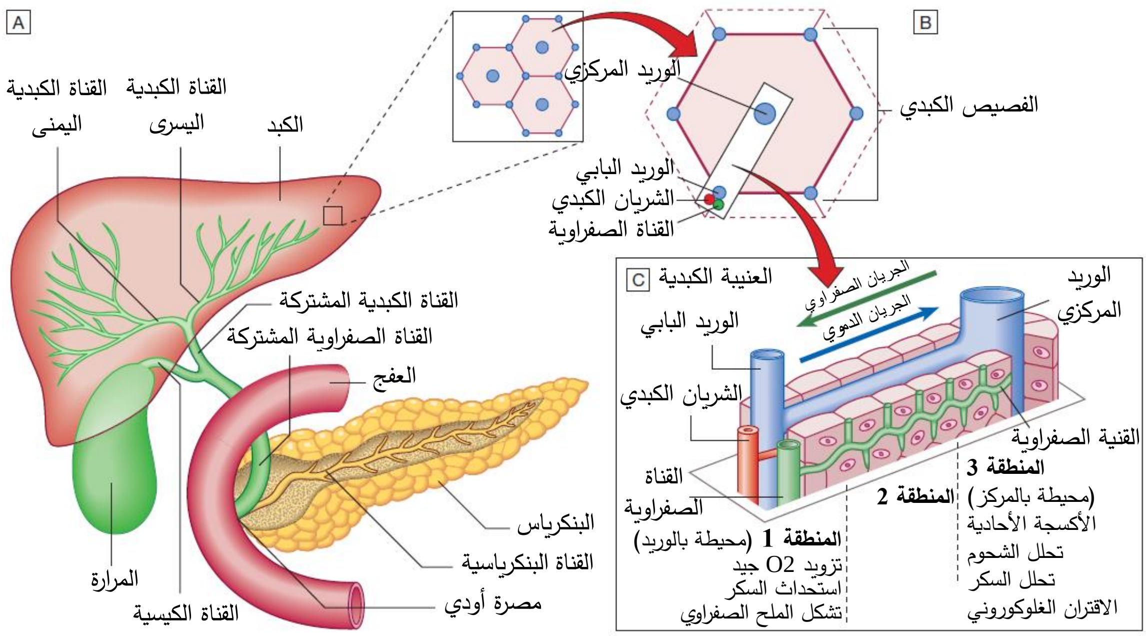
يزن الكبد 1.2– 1.5 كغ وله عدة وظائف، تتضمن الأدوار الرئيسية: الاستقلاب والسيطرة على الإنتان وإزالة السموم والمنتجات الثانوية للاستقلاب. يُقسم الكبد بشكل كلاسيكي إلى فصين أيسر وأيمن بواسطة الرباط المنجلي، ولكن هناك تقسيم وظيفي أكثر فائدة يقسمه إلى نصفين أيمن وأيسر، بناءً على التروية الدموية (الشكل 22.1). ينقسم هذين النصفين أيضاً إلى ثمانية أقسام، وفقاً لتقسيمات الأوردة الكبدية والبوابية. كل قسم له فرع خاص به من الشريان الكبدي والشجرة الصفراوية. للتشريح القِطعي للكبد تأثير هام على تصوير وعلاج الأورام الكبدية، وذلك نظراً لتزايد استخدام الاستئصال الجراحي. تتكون القطعة الكبدية من وحدات أصغر متعددة تُعرف باسم الفُصيصات، تتألف من وريد مركزي، وأشباه جيوب وريدّية متشعبة مفصولة عن بعضها البعض بواسطة صفيحات مؤلّفة من خلايا كبدية مفردة (hepatocyte)، وسبل بوابية محيطية. الوحدة الوظيفية للكبد هي العنيبة الكبدية (الشكل 22.2).

يتدفق الدم إلى العنيبة عبر فرع واحد من الوريد البابي والشريان الكبدي المتوضع بشكل مركزي في المسالك البابية. يتدفق الدم إلى الخارج على طول أشباه الجيوب الكبدية إلى الروافد المختلفة للوريد الكبدي في محيط العنيبة.

تتشكل الصفراء من خلال الإفراز الفاعل والمنفعل للخلايا الكبدية إلى قنوات تسمى القنيات الصفراوية، والتي تقع بينها، وتتدفق في الاتجاه المعاكس من محيط العنيبة. تتلاقى القنيات الصفراوية في القنوات الصفراوية بين الفصوص في السبل البابية. تقع الخلايا الكبدية في كل عنيبة في ثلاث مناطق، اعتماداً على موقعها بالنسبة للسبيل البابي. الخلايا الكبدية الموجودة في المنطقة 1 هي الأقرب إلى الفروع الانتهائية للوريد البابي والشريان الكبدي، ويتم ترويتها بكميات كبيرة من



الشكل 22.1 التروية الدموية للكبد.


A
القناة الكبدية اليمنى
القناة الكبدية اليسرى
الكبد
القناة الكبدية المشتركة
القناة الصفراوية المشتركة
العفج
البنكرياس
القناة البنكرياسية
مصرة أودي
المرارة
القناة الكيسية
B
الوريد المركزي
الفصيص الكبدي
الوريد البابي
الشريان الكبدي
القناة الصفراوية
C
العنيبة الكبدية
الجريان الصفراوي
الجريان الدموي
الوريد المركزي
الوريد البابي
الشريان الكبدي
القنية الصفراوية
القناة الصفراوية
المنطقة 3 (محيطة بالمركز)
الأكسجة الأحادية
تحلل الشحوم
تحلل السكر
الاقتران الغلوكوروني
المنطقة 2
المنطقة 1 (محيطة بالوريد)
تزويد O2 جيد
استحداث السكر
تشكل الملح الصفراوي

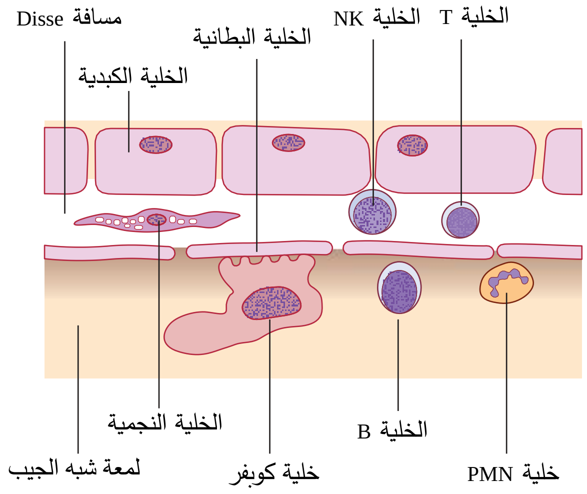
الشكل 22.2 بنية الكبد والبنية المجهرية. A، يظهر تشريح الكبد العلاقة مع البنكرياس والقناة الصفراوية والعفج. B، الفصيص الكبدي. C، العنيبة الكبدية.

الدم المؤكسج والدم الذي يحتوي على أعلى تركيز من العناصر الغذائية والسموم. على العكس من ذلك، فإن الخلايا الكبدية الموجودة في المنطقة 3 هي الأبعد عن السبل البابية والأقرب إلى الأوردة الكبدية، وبالتالي، فهي تتعرض لنقص أكسجة نسبي ولتراكيز منخفضة من العناصر الغذائية والسموم مقارنة بالمنطقة 1. إنّ هذا الاختلاف في نمط التّروية والتعرّض للسموم (وبالتّالي سرعة التّأثر) بين المناطق المختلفة للخلايا الكبديّة مسؤول عن الطّبيعة غير المنتظمة للإصابة الكبديّة.

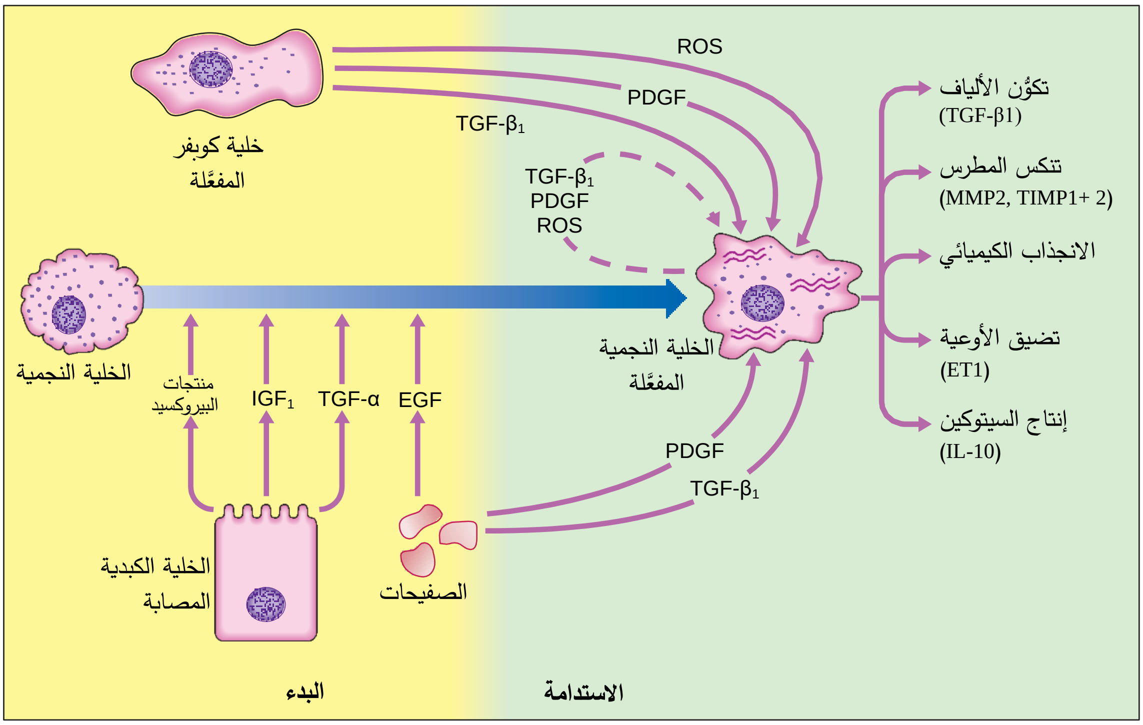
خلايا الكبد Liver cells

تشكل الخلايا الكبدية 80% من خلايا الكبد. بينما ال 20% المتبقية هي الخلايا البطانية المبطنة لأشباه الجيوب والخلايا الظهارية المبطنة للقنوات الصفراوية داخل الكبد وخلايا الجهاز المناعي (بما في ذلك البالعات (خلايا كوبفر) والتجمعات الفريدة من اللمفاويات غير النمطية)، ومجموعة رئيسية من الخلايا غير البرانشيمية تسمى الخلايا النجمية أوخلايا إيتو.

تُحدّد الخلايا البطانية أشباه الجيوب (**الشكل 22.3**)، وهي شبكة من الأوعية الشعرية تختلف عن الأسرة الشعرية الأخرى في الجسم، بسبب عدم وجود غشاء قاعدي. تحتوي الخلايا البطانية على فجوات بينها (ثقوب) يبلغ قطرها حوالي 0.1 ميكرون، مما يسمح بالتدفق الحر للسوائل والجسيمات إلى الخلايا الكبدية. يتم فصل الخلايا الكبدية المفردة عن أشباه الجيوب المُسرِبة من خلال مسافات Disse، والتي تحتوي على خلايا نجمية تخزن الفيتامين A وتلعب دوراً هامّاً في تنظيم الجريان الدموي للكبد. قد تكون أيضاً فعّالة من الناحية


مسافة Disse
الخلية البطانية
الخلية NK
الخلية T
الخلية الكبدية
الخلية النجمية
الخلية B
لمعة شبه الجيب
خلية كوبفر
خلية PMN

الشكل 22.3 الخلايا الكبدية غير البرانشيمية. الخلية B؛ الخلية اللمفاوية البائية؛ خلية NK، الخلية القاتلة الطبيعية؛ خلية PMN، الكرية البيضاء متعددة أشكال النوى؛ الخلية T، الخلية اللمفاوية التائية.


ROS
PDGF
TGF-β1
خلية كوبفر المفعَّلة
تكوُّن الألياف (TGF-β1)
تنكس المطرس (MMP2, TIMP1+ 2)
TGF-β1
PDGF
ROS
الانجذاب الكيميائي
الخلية النجمية
الخلية النجمية المفعَّلة
تضيق الأوعية (ET1)
منتجات البيروكسيد
IGF1
TGF-α
EGF
إنتاج السيتوكين (IL-10)
PDGF
TGF-β1
الخلية الكبدية المصابة
الصفيحات
البدء
الاستدامة

الشكل 22.4 **الآليات المرضية في التليف الكبدي.** يحدث تنشيط الخلايا النجمية تحت تأثير السيتوكينات التي تطلقها أنواع الخلايا الأخرى في الكبد، بما في ذلك الخلايا الكبدية وخلايا كوبفر (البالعات النسيجية) والصفيحات الدموية والخلايا اللمفاوية. بمجرد تنشيط الخلايا النجمية، يمكنها إدامة تنشيطها عن طريق تركيب عامل النمو المحول بيتا (TGF-β1) وعامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF) من خلال حلقات أوتوكرين. تنتج الخلايا النجمية المنشطة عامل TGF-β1، مما يحفز إنتاج مطرس الكولاجين، فضلاً عن مثبطات تحطم الكولاجين. مثبطات تحطم الكولاجين وبروتينات المطرس المعدني 2 و9 (MMP2 وMMP9)، يتم تعطيلها بدورها بواسطة المثبطات النسيجية TIMP1 وTIMP2، والتي تزداد في حالة التليف. يساهم الالتهاب أيضاً في حدوث التليف، مع السيتوكينات الناتجة عن الخلايا اللمفاوية Th2، مثل الأنترلوكين 6 و13 (IL-6 وIL-13). تنتج الخلايا النجمية المنشطة أيضاً الإندوثيلين 1 (ET1)، والذي قد يساهم في ارتفاع التوتر البابي. (EGF = عامل النمو البشروي؛ IGF1 = عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1؛ ROS = أنواع الأكسجين التفاعلية).

المناعية وتلعب دوراً في المساهمة الكبدية في الدفاع ضد العوامل الممرضة. يتمثل الدور الرئيسي للخلايا النجمية من ناحية التشريح المرضي في تطور التليف الكبدي (طليعة لتشمع الكبد). تخضع هذه الخلايا للتنشيط استجابة للسيتوكينات التي يتمّ إنتاجها بعد إصابة الكبد وتتمايز في الأرومات الليفية العضلية، والتي تعد المنتج الرئيسي للمطرق الغني بالكولاجين المشكِّل للأنسجة الليفية (الشكل 22.4).

التروية الدموية Blood supply

يعتبر الكبد عضو فريد من نوعه بسبب امتلاكه تروية دموية مزدوجة: فهو يتلقى معظم إمداده عبر وريد الباب الذي يقوم بتصريف الدم من القناة الهضمية عبر الدوران الحشوي (الطريق الرئيسي لنقل المغذيات إلى الكبد)، وبشكل أقل من الشريان الكبدي. تبلغ مساهمة وريد الباب 50− 90%. يمكن أن يكون لنظام التروية المزدوج، والمساهمة المتغيرة من وريد الباب والشريان الكبدي، تأثيرات هامة على التعبير السريري للإقفار الكبدي (الذي يُظهِر عادة نمطاً أقل دراماتيكية من نقص تروية الأعضاء الأخرى، وهي حقيقة يمكن أن تؤدي في بعض الأحيان إلى إهمالها سريرياً)، كما يمكن أن تثير تحديات عملية في جراحة زرع الكبد.

الجهاز الصفراوي والمرارة

توفر الخلايا الكبدية القوة الدافعة لتدفق الصفراء عن طريق إنشاء تدرجات تناضحية من الأحماض الصفراوية، والتي

تشكل المُذيلات في الصفراء (تدفق الصفراء المعتمد على الحمض الصفراوي)، والصوديوم (تدفق الصفراء المستقل عن الحمض الصفراوي). يتم إفراز الصفراء من قبل الخلايا الكبدية وتتدفق من القنيات الصفراوية إلى الأقنية الصفراوية التي تجتمع لتشكل قنوات صفراوية أكبر داخل الكبد، والتي بدورها تندمج لتشكل القنوات الكبدية اليمنى واليسرى. تنضم هذه القنوات عند خروجها من الكبد لتشكل القناة الكبدية المشتركة، والتي تصبح القناة الصفراوية المشتركة بعد انضمامها إلى القناة الكيسية (انظر الشكل 22.2). يبلغ طول القناة الصفراوية المشتركة 5 سم وعرضها 4- 6 مم. يمر الجزء البعيد من القناة عبر رأس البنكرياس وعادة ما ينضم إلى القناة البنكرياسية قبل دخوله إلى العفج من خلال المصرة الأمبولية (مصرة أودي). على أية حال، تجدر الإشارة إلى أن تشريح القناة الصفراوية السفلية المشتركة يمكن أن يختلف بشكل كبير. يتم الحفاظ على ضغط القناة الصفراوية المشتركة عن طريق التقلص والاسترخاء المتناغم لمصرة أودي؛ يتجاوز هذا الضغط ضغط المرارة في حالة الصيام، بحيث تتدفق الصفراء بشكل طبيعي إلى المرارة، حيث تتكثف 10 أضعاف من خلال إعادة امتصاص الماء والشوارد.

المرارة عبارة عن كيس على شكل كمثرى يقع عادة تحت نصف الكبد الأيمن ويتوضع قاعها بشكل أمامي خلف طرف الغضروف الضلعي التاسع. الاختلاف التشريحي شائع ويجب مراعاته عند تقييم المرضى سريرياً وشعاعياً. تتمثل وظيفة المرارة في تركيز الصفراء وتوفير خزان لها. يتم الحفاظ على توتر المرارة من خلال النشاط المبهمي، كما يؤدي الكوليسيستوكينين (cholecystokinin) المفرز من مخاطية العفج أثناء التغذية إلى تقلص المرارة والتقليل من ضغط المصرة، بحيث تتدفق الصفراء إلى العفج. يمر جسم المرارة وعنقها بشكل خلفي أنسي باتجاه شق الكبد المستعرض، ثم تربطها القناة الكيسية بالقناة الكبدية المشتركة. يحتوي الغشاء المخاطي للقناة الكيسية على طيات هلالية بارزة (صمامات Heister)، مما يعطيها مظهر المَسبحة في تصوير الأقنية الصفراوية.

الوظيفة الكبدية Hepatic function

استقلاب السكريات والحموض الأمينية والشحوم

يلعب الكبد دوراً مركزيّاً في استقلاب السكريات، الدهون والأحماض الأمينية، ويشارك أيضاً في استقلاب الأدوية والسموم البيئية (الشكل 22.5). يتمثل دور الكبد المهم والمعترف به بشكل متزايد في دمج سبل الاستقلاب وتنظيم استجابة الجسم للتغذية والمجاعة. يمكن أن يلعب الخلل في المسارات الاستقلابية وتنظيمها دور هام في كل من أمراض الكبد (مثل مرض الكبد الدهني غير الكحولي، NAFLD) وفي الأمراض التي لا يُنظر إليها تقليدياً على أنها أمراض كبدية (مثل الداء السكري من النوع 2 والأمراض الاستقلابية الخلقية). تمتلك الخلايا الكبدية مسارات محددة للتعامل مع كل عنصر من العناصر الغذائية التي يتم امتصاصها من الأمعاء ونقلها إلى الكبد عبر وريد الباب:

- تستخدم الأحماض الأمينية من البروتينات الغذائية لتركيب بروتينات البلازما، بما في ذلك الألبومين. ينتج الكبد 8- 14 غ من الألبومين يومياً، وهو يلعب دوراً هامّاً في الحفاظ على الضغط الجرمي في الحيز الوعائي وفي نقل الجزيئات الصغيرة مثل البيليروبين والهرمونات والأدوية في جميع أنحاء الجسم. يتم تحطيم الأحماض الأمينية غير المطلوبة لإنتاج بروتينات جديدة، حيث يتم تحويل المجموعة الأمينية في النهاية إلى اليوريا.
- بعد تناول الوجبة، يلتقط الكبد أكثر من نصف الغلوكوز الممتص ويخزنه على هيئة غليكوجين أو يحوله إلى غليسرين وأحماض دهنية، مما يمنع ارتفاع السكر في الدم. أثناء الصيام، يتم تصنيع الغلوكوز (استحداث السكر) أو إطلاقه من الغليكوجين في الكبد، وبالتالي منع حدوث نقص سكر الدم.
- يلعب الكبد دوراّ هامّاً في استقلاب الشحوم ويقوم بإنتاج البروتينات الشحمية منخفضة الكثافة جدّاً VLDL بالإضافة إلى استقلاب كل من البروتينات الشحمية عالية ومنخفضة الكثافة (شاهد الشكل 14.13 الفصل 14).

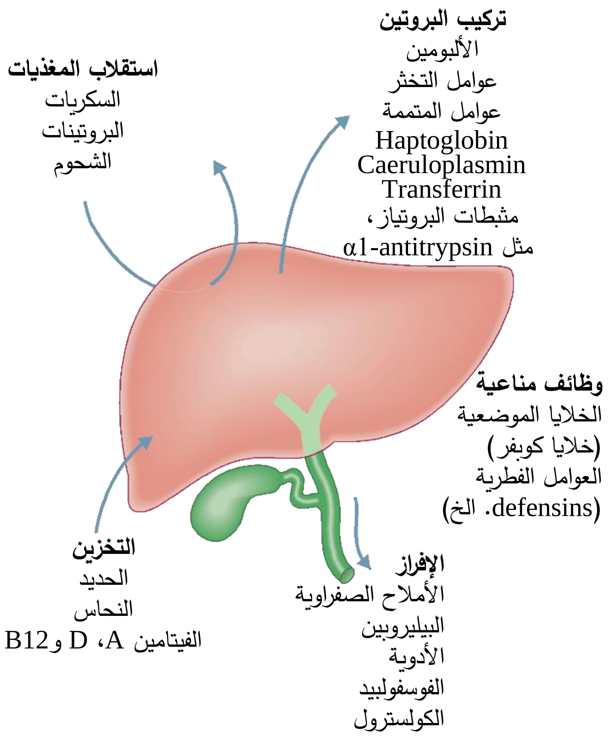
إنّ سوء التّنظيم في استقلاب الشحوم يلعب دوراً رئيسياً في إمراضيّة تشحّم الكبد NAFLD. عُرفت الشحوم حالياً بأنها تلعب دوراً مفتاحياً في إمراضية التهاب الكبد C حيث أنها تُسهّل دخول الفيروس إلى داخل الخلايا الكبديّة.

عوامل التخثر Clotting factors

ينتج الكبد البروتينات الرئيسية التي تشارك في شلال التخثر. يتم تعديل العديد من عوامل التخثر هذه (الثاني، السابع، التاسع والعاشر) بعد الترجمة بواسطة الأنزيمات المعتمدة على الفيتامين K، ويضعف تركيبها عند عوز الفيتامين K. يعد انخفاض تركيب عوامل التخثر علامة حيوية هامة لوظيفة الكبد ويمكن استقصاءها في حالة إصابة الكبد. لذلك، فإن زمن البروثرومبين (PT؛ أوالنسبة المعيارية الدولية، INR) هوأحد أهم الأدوات السريرية المتاحة لتقييم وظيفة الخلايا الكبدية. لاحظ أن اضطراب PT أوINR الذي يظهر في أمراض الكبد قد لا يساوي بشكل مباشر خطر النزف المتزايد، لأن هذه الاختبارات لا تكشف الانخفاض المتزامن لتركيب العوامل المضادة للتخثر، بما في ذلك البروتين C والبروتين S. بشكل عام، وبالتالي، يجب أن يكون تصحيح PT باستخدام منتجات الدم قبل القيام بالإجراءات الغازية البسيطة مُوجّه بالمخاطر السريرية بدلاً من القيمة المطلقة لـ PT.

الصفراء واستقلاب البيليروبين

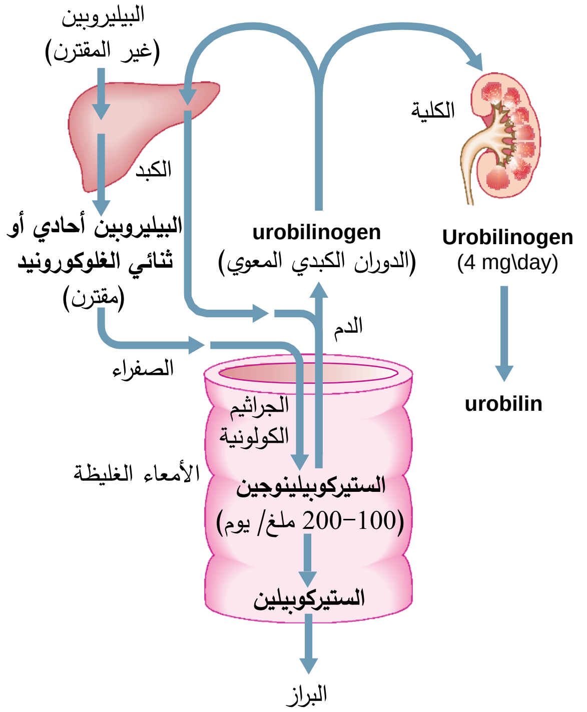
يلعب الكبد دوراً مركزياً في استقلاب البيليروبين، وهومسؤول عن إنتاج الصفراء (الشكل 22.6). يتم إنتاج ما بين 425 و510 ملمول (250– 300 مغ) من البيليروبين غير المقترن من هدم الهيم يومياً. غالباً ما يكون البيليروبين الموجود في الدم غير مقترن تقريباً، ولأنه غير مُنحل في الماء، فهويرتبط بالألبومين ولا يُطرح في البول. يتم التقاط البيليروبين غير المقترن من قبل الخلايا الكبدية في غشاء أشباه الجيوب، حيث يتم اقترانه في الشبكة البلازمية الداخلية بواسطة UDP-glucuronyl transferase، مما يؤدي إلى إنتاج البيليروبين أحادي وثنائي الغلوكورونيد. يعتبر خلل الاقتران بواسطة هذا الأنزيم سبب لحدوث فرط بيليروبين الدم الوراثي (انظر الإطار 22.17). يكون البيليروبين المقترن مُنحلاً في الماء ويتم تصديره إلى القنوات الصفراوية بواسطة ناقلات نوعية على أغشية الخلايا الكبدية. يفرز البيليروبين المقترن في الصفراء ويعبر إلى لمعة العفج.


تركيب البروتين
الألبومين
عوامل التخثر
عوامل المتممة
Haptoglobin
Caeruloplasmin
Transferrin
مثبطات البروتياز،
مثل α1-antitrypsin
استقلاب المغذيات
السكريات
البروتينات
الشحوم
وظائف مناعية
الخلايا الموضعية
(خلايا كوبفر)
العوامل الفطرية
(defensins. الخ)
التخزين
الحديد
النحاس
الفيتامين A، D و B12
الإفراز
الأملاح الصفراوية
البيليروبين
الأدوية
الفوسفوليبيد
الكولسترول

الشكل 22.5 وظائف الكبد الهامة.

حالما يصل إلى الأمعاء، يتم استقلاب البيليروبين المقترن بواسطة الجراثيم الكولونية لتكوين الستيركوبيلينوجين (stercobilinogen)، والذي يمكن أن يتأكسد إلى الستيركوبيلين (stercobilin). ثم يتم إفراز كل من الستيركوبيلينوجين والستيركوبيلين في البراز، مما يساهم في إعطاءه لونه البني. يؤدي انسداد القنوات الصفراوية إلى انخفاض تركيز الستيركوبيلينوجين في البراز، وبالتالي يصبح البراز شاحب اللون. يتم امتصاص كمية صغيرة من الستيركوبيلينوجين (4 ملغ/ يوم) من الأمعاء، وتمر عبر الكبد وتفرز في البول، حيث تُعرف باسم urobilinogen، أوurobilin بعد أن يتمّ أكسدته. يفرز الكبد 1–2 لتر من الصفراء يومياً. تحتوي الصفراء على الأحماض الصفراوية (المكونة من الكوليسترول) والفوسفوليبيدات والبيليروبين والكوليسترول. تم تحديد العديد

من البروتينات الناقلة للصفراء (**الشكل 22.7**)، كما تم تحديد الطفرات في الجينات المشفِّرة لهذه البروتينات في الأمراض الصفراوية داخل الكبد الموروثة التي تظهر في مرحلة الطفولة، وفي الأمراض التي تظهر عند البالغين مثل الركودة الصفراوية داخل الكبد أثناء الحمل والحصيات المرارية.


البيليروبين (غير المقترن)
الكبد
البيليروبين أحادي أو ثنائي الغلوكورونيد (مقترن)
urobilinogen (الدوران الكبدي المعوي)
الكلية
Urobilinogen (4 mg\day)
urobilin
الدم
الصفراء
الجراثيم الكولونية
الأمعاء الغليظة
الستيركوبيلينوجين (100−200 ملغ/ يوم)
الستيركوبيلين
البراز

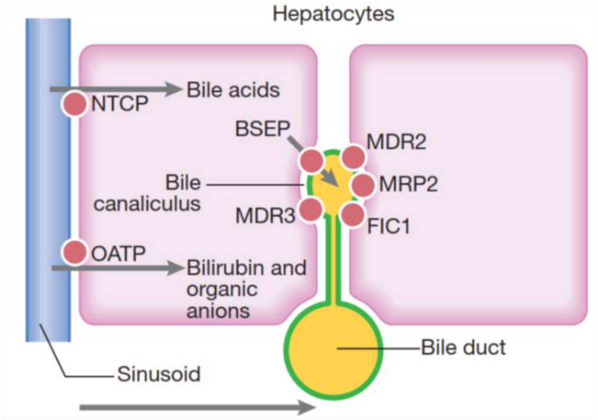
الشكل 22.6 سبيل إطراح البيليروبين.

تخزين الفيتامينات والمعادن

يتم تخزين الفيتامينات A و D و B12 في الكبد بكميات كبيرة، بينما يتم تخزين فيتامينات أخرى، مثل الفيتامين K وحمض الفوليك، بكميات أقل وتختفي بسرعة إذا تم تقليل المدخول الغذائي. الكبد قادر أيضاً على استقلاب الفيتامينات إلى مركبات أكثر نشاطاً، على سبيل المثال 7−ديهيدروكوليسترول إلى 25−هيدروكسي فيتامين D. يعتبر الفيتامين K فيتامين قابل للذوبان في الدهون، وبالتالي فإن عدم القدرة على امتصاص الفيتامينات المنحلة في الدهون، كما يحدث في انسداد القنوات الصفراوية، يؤدي إلى حدوث اعتلال التخثر. يخزن الكبد أيضاً المعادن مثل الحديد، في الفريتين (ferritin) والهيموسيديرين (haemosiderin)، والنحاس الذي يفرز في الصفراء.

التنظيم المناعي Immune regulation

يتكون حوالي 9% من الكبد الطبيعي من خلايا مناعية (انظر **الشكل 22.3**). تشمل خلايا الجهاز المناعي الفطري (الموروث) خلايا كوبفر المشتقة من الوحيدات والبالعات الكبدية والخلايا القاتلة الطبيعية (NK)، بالإضافة إلى الخلايا البائية والتائية "الكلاسيكية" للاستجابة المناعية التكيفية (المكتسبة). يُعتقد أن نوعاً إضافياً من الخلايا اللمفاوية غير النموذجية، مع سمات نمطية لكل من الخلايا التائية والخلايا القاتلة الطبيعية، يلعب دوراً هاماً في دفاع


Hepatocytes
NTCP
Bile acids
BSEP
MDR2
Bile canaliculus
MRP2
MDR3
FIC1
OATP
Bilirubin and organic anions
Bile duct
Sinusoid

الشكل 22.7 **بروتينات نقل الصفراء.** على الجزء الوحشي القاعدي للخلايا الكبدية، يتواسط sodium taurocholate co-transporting polypeptide (NTCP) قبط الأحماض الصفراوية المقترنة من الدم البابي. في غشاء القنية، يتم إفراز هذه الأحماض الصفراوية عبر مضخة تصدير الملح الصفراوي (BSEP) إلى الصفراء. ينقل بروتين المقاومة الدوائية المتعددة 3 (MDR3)، الموجود أيضاً على الغشاء القنيوي، الفوسفوليبيد إلى الجانب الخارجي من الغشاء، مما يؤدي إلى تذويب الأحماض الصفراوية وتشكيل المذيلات وحماية أغشية القناة الصفراوية من أذية الملح الصفراوي. تحرك الركودة الصفراوية داخل الكبد العائلية 1 (FIC1) الفسفاتيديل سيرين من داخل الغشاء القنيوي إلى خارجه ؛ تؤدي الطفرات إلى حدوث متلازمة الركودة الصفراوية العائلية في مرحلة الطفولة. ينظم MDR2 (المقاومة الدوائية المتعددة 2) نقل الغلوتاثيون. ينقل بروتين المقاومة الدوائية المتعددة 2 (MRP2) البيليروبين ويتم تحفيزه عن طريق الريفامبيسين (rifampicin). ينقل بروتين ناقل الأنيون العضوي (OATP) البيليروبين والأنيونات العضوية.

المضيف من خلال ربط المناعة الفطرية والتكيفية. يعكس غنى هذه الخلايا في الكبد الأهمية الفريدة للكبد في منع العضيات الدقيقة من دخول الدوران الجهازي.

تشكل خلايا كوبفر أكبر كتلة مفردة من البالعات المقيمة في الأنسجة في الجسم، كما أنها تمثّل 80% من قدرة البلعمة لهذا النظام. تقوم هذه الخلايا بإزالة خلايا الدم الحمراء القديمة والمتضررة والجراثيم والفيروسات ومعقدات الضد – المستضد والذيفانات الداخلية، كما أنها تنتج مجموعة متنوعة من الوسائط الالتهابية التي يمكن أن تعمل موضعياً أوقد يتم إطلاقها في الدوران الجهازي.

تعد البيئة المناعية للكبد فريدة من نوعها من ناحية أن المستضدات الموجودة بداخلها تميل إلى إحداث التحمل المناعي، وهو أمر هام في زراعة الكبد، حيث يمكن تجاوز حواجز معقد التوافق النسيجي الأعظمي التقليدية (MHC)، وكذلك في الإنتانات الفيروسية المزمنة التي تضعف فيها الاستجابات المناعية. لم يتم تحديد الآليات التي تكمن وراء هذه الظاهرة بشكل كامل.

استقصاء الكبد والأمراض الكبدية المرارية

تلعب الاستقصاءات دوراً هاماً في تدبير أمراض الكبد في ثلاث حالات:

- تحديد وجود مرض كبدي
- تحديد الأسباب
- معرفة شدة المرض (على وجه الخصوص، تحديد التشمع مع مضاعفاته).

عند التخطيط للاستقصاءات، من المهم أن تكون واضحاً بشأن أيٍّ من هذه الأهداف سيتم تناولها.

يعتمد الاشتباه بالمرض الكبدي عادة على وجود خلل كيميائي حيوي للدم ("اختبارات وظائف الكبد" أو"LFTs"). يتم تحديد الأسباب المرضية عادة من خلال مشاركة القصة، اختبارات الدم النوعية، وعند الحاجة، اللجوء إلى تصوير وخزعة الكبد. يُعتبَر تحديد مرحلة المرض (في جوهره، التعرف على التشمع نسيجي إلى حد كبير، على الرغم من وجود اهتمام متزايد بالطرق غير الباضعة، بما في ذلك طرق التصوير الجديدة، الواسمات المصلية للتليف واستخدام أنظمة التسجيل التنبؤية (المقصود بها الأنظمة التى تعتمد على النقاط). ذُكِرت أهداف الاستقصاءات عند المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بمرض كبدي في (الإطار 22.1).

الإطار 22.1 أهداف الاستقصاءات عند المرضى الذين لديهم مرض كبدي مشتبه به.

- الكشف عن الخلل الكبدي
- قياس شدة الأذية الكبدية
- الكشف عن نمط الخلل في اختبار وظائف الكبد: التهاب الكبد أوالانسداد/ الركودة الصفراوية
- تحديد السبب النوعي
- استقصاء المضاعفات المحتملة

الكيمياء الحيوية الدموية للكبد
Liver blood biochemistry

تتضمن الكيمياء الحيوية الدموية للكبد (LFTs) قياس المستويات المصلية للبيليروبين وناقلات الأمين والفوسفاتاز القلوية وبيتا– غلوتاميل ترانسفيراز والألبومين. معظم التحليلات التي يتم قياسها بواسطة LFTs ليست اختبارات "وظيفية"، ولكن بدلاً من ذلك، ونظراً لإفرازها بواسطة الخلايا الكبدية المصابة، فإنها توفر دليلاً كيميائياً حيوياً على أذية الخلايا الكبدية. يتم تقييم وظيفة الكبد في حد ذاتها بشكل أفضل من خلال ألبومين المصل و PT والبيليروبين بسبب الدور الذي يلعبه الكبد في تركيب الألبومين وعوامل التخثر وفي تصفية البيليروبين. على الرغم من أن شذوذات LFT غالباً ما تكون غير نوعية، إلا أن الأنماط تكون مفيدة في كثير من الأحيان في توجيه المزيد من الاستقصاءات. بالإضافة إلى ذلك، ترتبط مستويات البيليروبين والألبومين و PT بالنتائج السريرية عند المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية شديدة، والتي تنعكس من خلال استخدامها في العديد من مشعرات الإنذار: مشعر Child-Pugh و MELD في تشمع

الكبد (انظر الإطارين 22.29 و22.30)، مشعر غلاسكو في التهاب الكبد الكحولي (انظر الإطار 22.47) ومعايير مستشفى King's College لزراعة الكبد في حالات القصور الكبدي الحاد (انظر الإطار 22.11). هذه النماذج التنبوية المُثبتة، جنباً إلى جنب مع أنظمة التسجيل الخاصة بالأمراض الناشئة في حالات مثل التهاب الكبد الدهني غير الكحولي (مشعر التليف NASH) والتهاب الأقنية الصفراوية البدئي (Primary biliary cholangitis) (PBC، المعروف سابقاً باسم التشمع الصفراوي البدئي؛ مشعر خطر UK-PBC)، تُنظّم تقييم LFTs غير الطبيعية، كما يمكن أن تكون مهمة للتوجه نحو اختبارات التشخيص التأكيدية الأكثر كلفة و/ أو الباضعة.

البيليروبين والألبومين Bilirubin and albumin

يمكن أن تعكس درجة ارتفاع البيليروبين درجة الأذية الكبدية. غالباً ما يرتفع البيليروبين بشكل باكر في القصة الطبيعية للأمراض الصفراوية (مثل PBC) مقارنة بمرض اللحمة الكبدية (مثل التشمع)، حيث تصاب الخلايا الكبدية بشكل أساسي. على أية حال، يمكن أن يؤدي تورم الكبد داخل محفظته في حالة الالتهاب إلى إعاقة تدفق الصفراء، وبالتالي حدوث ارتفاع في مستوى البيليروبين غير متناسب مع درجة الإصابة الكبدية. لذلك، يجب توخي الحذر عند تفسير مستوى الإصابة الكبدية بالاعتماد على ارتفاع البيليروبين.

غالباً ما تكون مستويات الألبومين في الدم منخفضة عند مرضى الكبد بسبب حصول تغيير في حجم توزيع الألبومين وانخفاض التركيب. نظراً لأن عمر النصف البلازمي للألبومين يبلغ حوالي أسبوعين، فقد تكون مستويات الألبومين طبيعية في حالات القصور الكبدي الحاد، ولكنها تنخفض بشكل دائم تقريباً في حالات القصور الكبدي المزمن.

ناقلة أمين الآلانين وناقلة أمين الأسبارتات Alanine aminotransferase and aspartate aminotransferase

تقع ناقلة أمين الآلانين (ALT) وناقلة أمين الأسبارتات (AST) في سيتوبلازما الخلية الكبدية؛ يقع AST أيضاً في متقدرات الخلية الكبدية. على الرغم من أن كلاً من الأنزيمات ناقلة الأمين موزعة على نطاق واسع، إلا أن التعبير عن ALT خارج الكبد منخفض نسبياً، وبالتالي يعتبر هذا الأنزيم أكثر نوعية لأذية الخلايا الكبدية. تميز الزيادات الكبيرة في نشاط ناقلات الأمين أذية الخلايا الكبدية، ويعرف هذا النمط من شذوذ LFT ب "كبدي".

الفوسفاتاز القلوية وناقلة الغلوتاميل- غاما Alkaline phosphatase and γ-glutamyl transferase

الفوسفاتاز القلوية (ALP) هو الاسم المشترك الذي يطلق على العديد من الأنزيمات المختلفة التي تحلمه استرات الفوسفات عند pH القلوي. يتم توزيع هذه الأنزيمات على نطاق واسع في الجسم، ولكن مواقع الإنتاج الرئيسية هي الكبد، الجهاز الهضمي والعظام والمشيمة والكلية. يتم تعديل ALPs بعد الترجمة، مما يؤدي إلى إنتاج العديد من نظائر الأنزيمات المختلفة، والتي تختلف وفرتها في مختلف الأنسجة. توجد أنزيمات ALP في الكبد في الأغشية الخلوية لأشباه الجيوب الكبدية والقنوات الصفراوية. وفقاً لذلك، ترتفع مستوياتها عند انسداد القنوات الصفراوية داخل الكبد وخارج الكبد، كما يحدث في أمراض الكبد الارتشاحية.

يعتبر ناقلة الغلوتاميل- غاما (GGT) أنزيم ميكروسومي موجود في العديد من خلايا وأنسجة الجسم. توجد أعلى التراكيز في الكبد، حيث يتم إنتاجه من قبل الخلايا الكبدية والظهارة التي تبطن القنوات الصفراوية الصغيرة. تتمثل وظيفة GGT في نقل مجموعات الغلوتاميل من ببتيدات الغلوتاميل- غاما إلى الببتيدات والأحماض الأمينية الأخرى.

يميز نمط الزيادة المتواضعة في نشاط ناقلات الأمين والزيادات الكبيرة في نشاط ALP وGGT انسداد القنوات الصفراوية ويوصف عادة بأنه "ركود صفراوي" أو"انسدادي" (الإطار 22.2). إنّ الارتفاع المنعزل لـ GGT في الدم شائع نسبياً وقد يحدث أثناء تناول الأدوية المحفزة للأنزيم الميكروسومي، بما في ذلك الكحول (الإطار 22.3)، وأيضاً في NAFLD.

بقية الاختبارات الكيميائية الحيوية Other biochemical tests

قد تتغير الاختبارات الكيميائية الحيوية الأخرى المتاحة على نطاق واسع عند مرضى الكبد:

- يحدث نقص صوديوم الدم في أمراض الكبد الشديدة بسبب زيادة إنتاج الفازوبريسين (الهرمون المضاد

للإدرار، ADH، انظر **الشكل 14.8**). يمكن أن يكون نقص صوديوم الدم مشكلة سريرية كبيرة في أمراض الكبد بسبب وجود جوانب مختلفة لنقص صوديوم الدم ناتجة عن أسباب أخرى.

- قد تنخفض اليوريا في الدم في حالة القصور الكبدي، بينما قد تزداد مستويات اليوريا بعد النزف المعدي المعوي.
- عندما تكون المستويات العالية من اليوريا مترافقة بارتفاع البيليروبين وارتفاع كرياتينين المصل وانخفاض صوديوم البول، فإنها تشير إلى حدوث قصور كلوي كبدي، والذي يحمل إنذار خطير.
- يشير ارتفاع نسبة الفيريتين بشكل ملحوظ إلى داء ترسب الأصبغة الدموية. يمكن رؤية الارتفاعات المعتدلة في المرض الالتهابي و NAFLD وإدمان الكحول.

الإطار 22.2 اختبارات وظائف الكبد في "التهاب الكبد" و"الركودة الصفراوية"/"الانسداد"

النمط	AST/ ALT	GGT	ALP
الانسداد الصفراوي	↑	↑↑	↑↑↑
التهاب الكبد	↑↑↑	↑	↑
الكحول/ الأدوية المحرضة للأنزيم	N/↑	↑↑	N

N = طبيعي؛ ↑ارتفاع خفيف (< ضعفي الطبيعي)؛ ↑↑ ارتفاع معتدل (2– 5 مرات طبيعي)؛ ↑↑↑ ارتفاع ملحوظ (> 5 مرات الطبيعي). (ALT = ناقلة الأمين الآلانين؛ ALP = الفوسفاتاز القلوية؛ AST = ناقلة الأمين الأسبارتات؛ GGT = ناقلة الغلوتاميل– غاما).

الإطار 22.3 الأدوية التي تزيد من مستويات γ-glutamyl transferase

- Barbiturates
- Griseofulvin
- Carbamazepine
- Rifampicin
- Ethanol
- Phenytoin

الاختبارات الدموية Haematological tests

تعداد الدم Blood count

غالباً ما يكون تعداد الدم المحيطي غير طبيعي ويمكن أن يعطي دليلاً على التشخيص الأساسي:

- قد يعكس فقر الدم سوي الكريات سوي الصباغ وجود نزف معدي معوي حديث، في حين يتميز فقدان الدم المزمن بفقر الدم صغير الكريات ناقص الصباغ الثانوي لعوز الحديد. يرتبط متوسط حجم الكرية الحمراء المرتفع (كبر الكريات) بإدمان الكحول، ولكن تؤدي الخلايا الهدفية أيضاً عند أي مريض مصاب باليرقان إلى حدوث كبر الكريات. يمكن أن يستمر كبر الكريات لفترة طويلة من الوقت بعد التوقف عن تناول الكحول، مما يجعله مؤشر ضعيف على الاستهلاك المستمر.
- قد يكون نقص الكريات البيض كاختلاط لارتفاع التوتر البابي وفرط الطحال، في حين قد تحدث زيادة الكريات البيض في التهاب الأقنية الصفراوية (cholangitis) والتهاب الكبد الكحولي (alcoholic hepatitis) والخراجات الكبدية (hepatic abscesses).
- تشاهد اللمفاويات غير النموذجية في داء وحيدات النوى الإنتاني (infectious mononucleosis)، والتي قد تكون مختلطة بالتهاب الكبد الحاد (acute hepatitis).
- قلة الصفيحات شائعة في التشمع، وتحدث بسبب انخفاض إنتاج الصفيحات وزيادة التخريب نتيجة فرط الطحال. يتم إنتاج الثرومبوبويتين، اللازم لإنتاج الصفيحات الدموية، في الكبد وتنخفض مستوياته مع تدهور وظائف الكبد، وبالتالي تكون مستويات الصفيحات الدموية عادة أكثر انخفاضاً من الكريات البيضاء والهيموغلوبين في حال وجود فرط الطحال عند مرضى تشمع الكبد. غالباً ما يكون انخفاض عدد الصفيحات الدموية مؤشراً على وجود مرض كبدي مزمن، لا سيما في سياق تضخم الكبد. تعدّ كثرة الصفيحات أمراً غير معتاد عند مرضى الكبد، ولكنها قد تحدث عند المرضى الذين لديهم نزف معدي معوي فعَّال ونادراً، سرطان الخلايا الكبدية.

اختبارات التخثر Coagulation tests

غالباً ما تكون غير طبيعية عند مرضى الكبد. تكون فترات نصف العمر الطبيعية لعوامل التخثر المعتمدة على الفيتامين K في الدم قصيرة (5–72 ساعة)، وبالتالي تحدث التغيرات في PT بسرعة نسبياً بعد أذية الكبد؛ توفر هذه التغيرات معلومات تنبؤية قيّمة عند المرضى المصابين بالقصور الكبدي الحاد والمزمن. زيادة PT دليل على أذية الكبد الشديدة في أمراض الكبد المزمنة. لا يعكس إعطاء الفيتامين K هذا العوز إذا كان ناتج مرض كبدي، ولكنه سيصحح PT إذا كان السبب هو عوز الفيتامين K، كما قد يحدث في حال انسداد القنوات الصفراوية بسبب عدم امتصاص الفيتامينات المنحلة في الدهون.

الاختبارات المناعية Immunological tests

تتوفر مجموعة متنوعة من الاختبارات لتقييم الأسباب المرضية للمرض الكبدي (الإطاران 22.4 و22.5). يمكن أن يشير وجود الأضداد الذاتية المرتبطة بالكبد إلى وجود أمراض الكبد المناعية الذاتية (على الرغم من أن النتائج الإيجابية الكاذبة يمكن أن تحدث في الأمراض الالتهابية غير المناعي مثل NAFLD). يمكن أن يشير الارتفاع الشامل في مستويات الغلوبولينات المناعية المصلية أيضاً إلى أمراض المناعة الذاتية (الغلوبولين المناعي G (IgG) وIgM). يمكن ملاحظة ارتفاع مستوى الغلوبولين المناعي (IgA) في الدم، غالباً في مرض الكبد الكحولي الأكثر تقدماً وNAFLD، على الرغم من أن هذا الارتباط غير نوعي.

الإطار 22.4 تحري المرض الكبدي المزمن

- المستضد السطحي لالتهاب الكبد B
- ضدّ التهاب الكبد C
- الأضداد الذاتية للكبد (الأضداد المضادة للنواة، أضداد العضلات الملساء، الأضداد المضادة للمتقدرات)
- الفيرتين
- α1-antitrypsin
- Caeruloplasmin
- الغلوبيولينات المناعية

التصوير Imaging

يمكن استخدام العديد من تقنيات التصوير لتحديد الموقع والطبيعة العامة للآفات البنيوية في الكبد والشجرة الصفراوية. بشكل عام، ومع ذلك، فإن تقنيات التصوير غير قادرة على تحديد الالتهاب الكبدي ولديها حساسية ضعيفة لتليف الكبد إلا إذا كان هناك تشمع كبدي متقدم مع ارتفاع توتر وريد الباب.

الأمواج فوق الصوتية Ultrasound

تعتبر الأمواج فوق الصوتية غير باضعة وهي الأكثر استخداماً كاختبار "الخط الأول" لتحديد حصيات المرارة أو انسداد القنوات الصفراوية (الشكل 22.8) أو التخثر في الأوعية الدموية الكبدية. تكون الأمواج فوق الصوتية مفيدة لتحديد تضخم الطحال والتشوهات في نسيج الكبد ولكنها أقل فعالية في تحديد المرض البرانشيمي المنتشر. قد لا يتم اكتشاف الآفات البؤرية، مثل الأورام، إذا كان قطرها أقل من 2 سم ولها صدى مماثل لأنسجة الكبد الطبيعية. تُستخدم الآن وسائط التباين بشكل روتيني ويمكن أن تعزز القدرة التمييزية. تسمح الأمواج فوق الصوتية الدوبلرية بفحص جريان الدم في الشريان الكبدي والوريد البابي والأوردة الكبدية. يوفر التصوير بالأمواج فوق الصوتية بالتنظير صور عالية الدقة للبنكرياس والشجرة الصفراوية والكبد (انظر أدناه والشكل 22.46).

التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي

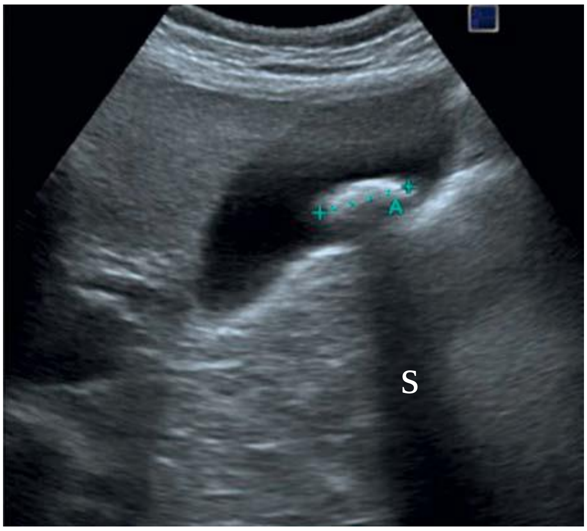
يكشف التصوير المقطعي المحوسب (CT) عن آفات بؤرية أصغر في الكبد، خاصة عندما يقترن بحقن مادة ظليلة (الشكل 22.9). يمكن أيضاً استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) لتحديد وتأكيد أسباب آفات الكبد البؤرية، وخاصة الأورام البدئية والثانوية.

نادرًا ما يتم استخدام التصوير الوعائي في الوقت الحاضر كأداة تشخيصية، نظراً لأن CT وMRI قادران على تقديم صور للأوعية الدموية الكبدية، ولكن لا يزال له دور علاجي في تصميم الأورام الوعائية، مثل سرطان الخلايا الكبدية. نادراً ما يتم إجراء تصوير للوريد الكبدي.

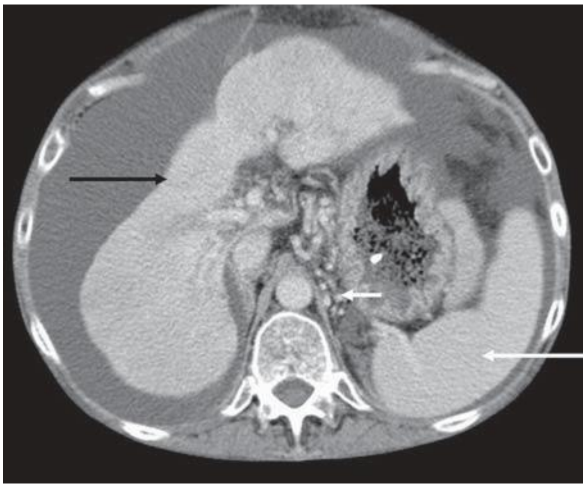
الإطار 22.5 تحديد السبب وراء القيم غير الطبيعية لاختبارات وظائف الكبد

التشخيص	الدليل السريري	الاختبار البدئي	الاختبارات الإضافية
مرض الكبد الكحولي	القصة	LFTs AST > ALT; high MC	كحول الدم العشوائي
مرض الكبد الدهني غير الكحولي (NAFLD)	المتلازمة الاستقلابية (السمنة المركزية والسكري وارتفاع ضغط الدم)	LFTs	خزعة الكبد
التهاب الكبد المزمن B	استخدام الأدوية عن طريق الحقن؛ نقل الدم	HBsAg	HBeAg, HBeAb HBV-DNA
التهاب الكبد المزمن C	استخدام الأدوية عن طريق الحقن؛ نقل الدم	HCV antibody	HCV-RNA
التهاب الأقنية الصفراوية البدئي	حاك؛ ارتفاع ALP	AMA	خزعة الكبد
التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي	الداء المعوي الالتهابي	MRCP	ANCA
التهاب الكبد المناعي الذاتي	أمراض المناعة الذاتية الأخرى	ASMA, ANA, LKM, immunoglobulin	خزعة الكبد
داء ترسب الأصبغة الدموية	السكري/ الألم المفصلي	Transferrin saturation, ferritin	اختبار جين HFE
داء ويلسون	العلامات العصبية؛ انحلال الدم	Caeruloplasmin	نحاس البول في 24 ساعة
α 1-antitrypsin	المرض الرئوي	α1-antitrypsin level	النمط الجيني لـ α1-antitrypsin
المرض الكبدي المحرض بالدواء	قصة علاج دوائي/ عشبي	LFTs	خزعة الكبد
الداء الزلاقي	سوء الامتصاص	Tissue transglutaminase	خزعة العفج

(ALP = الفوسفاتاز القلوية؛ ALT = ناقلة أمين الآلانين؛ AMA = الأضداد المضادة للمتقدرات؛ ANA = الأضداد المضادة للنواة؛ ANCA = الأضداد السيتوبلازمية المضاد للعدلات؛ ASMA = الأضداد المضادة للعضلات الملساء؛ AST = ناقلة الأمين الأسبارتات؛ HBeAb = ضد المستضد e التهاب الكبد B؛ HBsAg = المستضد السطحي لالتهاب الكبد B؛ HBV = فيروس التهاب الكبد B؛ HCV = فيروس التهاب الكبد C؛ HFE = ترسب الأصبغة الدموية (ارتفاع الحديد/ Fe)؛ LKM = الضد الميكروسومي للكبد والكلية؛ MCV = متوسط حجم الكرية؛ MRCP = تصوير البنكرياس والأقنية الصفراوية بالرنين المغناطيسي).



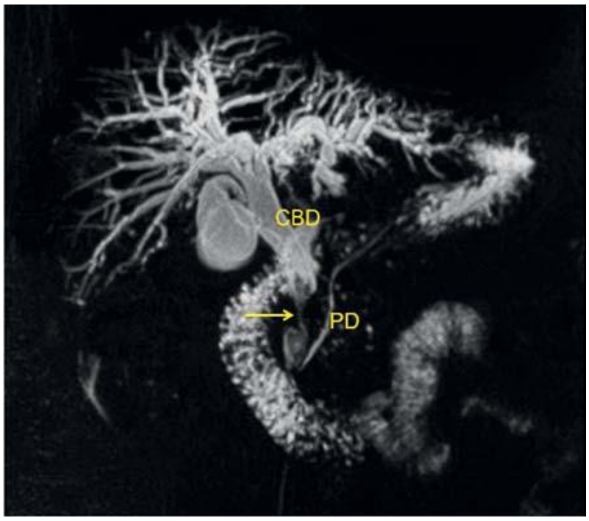
الشكل 22.8 تظهر الأمواج فوق الصوتية وجود حصاة في المرارة (A) مع ظل صوتي (S).



الشكل 22.9 **التصوير المقطعي المحوسب عند مريض مصاب بتشمع الكبد.** يظهر كبد صغير وشكله غير منتظم (السهم الأسود)، طحال متضخم (السهم الأبيض الطويل)، سائل (استسقاء) حول الكبد، وأوعية جانبية حول القسم القريب من المعدة (السهم الأبيض القصير).

تصوير الأقنية الصفراوية Cholangiography

يمكن إجراء تصوير الأقنية الصفراوية عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي للأقنية الصفراوية والبنكرياس (MRCP، **الشكل 22.10**)، أو التنظير (تصوير الأقنية الصفراوية والبنكرياس الراجع بالتنظير، ERCP) أو المقاربة عن طريق الجلد (تصوير الأقنية الصفراوية عبر الكبد عن طريق الجلد، PTC). هذا الأخير لا يسمح بتصوير أمبولة فاتر أو القناة البنكرياسية. يمكن أن توفر الأمواج فوق الصوتية بالتنظير أيضاً تصوير آمن عالي الجودة للأقنية الصفراوية (انظر أدناه). يعد MRCP جيد مثل ERCP في توفير صور للشجرة الصفراوية ولكنه أكثر أماناً، كما أن هناك الآن دور ضئيل، إن وجد، لـ ERCP التشخيصي. يسمح كل من النهج التنظيري الداخلي وعن طريق الجلد بالتداخلات العلاجية، مثل إدخال الدعامات الصفراوية في حال تضيّقات القناة الصفراوية. يتم استخدام التصوير عن طريق الجلد فقط إذا كان من غير الممكن الوصول إلى القناة الصفراوية بالتنظير الداخلي.



الشكل 22.10 يُظهِر تصوير الأقنية الصفراوية بالرنين المغناطيسي تضيق القنوات الصفراوية بسبب الكارسينوما الوعائية الصفراوية في القناة الصفراوية المشتركة البعيدة (السهم). القناة الصفراوية القريبة المشتركة تبدو متوسعة (CBD)، بينما تكون قناة البنكرياسية (PD) طبيعية.

الأمواج فوق الصوتية بالتنظير Endoscopic ultrasound

تعتبر الأمواج فوق الصوتية بالتنظير (EUS) مكمّلة لـ MRCP في التقييم التشخيصي للشجرة الصفراوية خارج الكبد وأمبولة فاتر والبنكرياس. يمكن الحصول على صور عالية الجودة باستخدام مسبار الأمواج فوق الصوتية في العفج، كما يمكن أخذ عينات من الأنسجة ويتمّ استخدامه بشكل متزايد لإجراء التصريف العلاجي لانسداد القنوات الصفراوية. يتميز EUS عن ERCP بعدم تعريض المرضى لخطر الإصابة بالتهاب البنكرياس.

الفحص النسيجي Histological examination

يمكن أن تؤكد خزعة الكبد الموجهة بالأمواج فوق الصوتية شدة الأذية الكبدية وتوفر معلومات عن الأسباب المرضية. يتم إجراء الفحص عن طريق الجلد بإبرة Trucut أو Menghini، عادة من خلال الحيز الوربي تحت التخدير الموضعي، أو شعاعياً باستخدام الطريق عبر الوداجي. تعتبر خزعة الكبد عن طريق الجلد إجراء آمن نسبياً إذا تم استيفاء الشروط المفصّلة في **الإطار 22.6**، ولكنها تحمل معدل وفيات يبلغ حوالي 0.01%. المضاعفات الرئيسية هي آلام البطن و/أو الكتف والنزف والتهاب الصفاق الصفراوي. إنّ التهاب الصفاق الصفراوي نادر الحدوث ويحدث عادة عند إجراء خزعة لمريض يعاني من انسداد في القناة الصفراوية الكبيرة. يمكن إجراء خزعات الكبد عند المرضى الذين يعانون من خلل في الإرقاء إذا:

- تم تصحيح الخلل عن طريق البلازما الطازجة المجمدة ونقل الصفيحات
- تم الحصول على الخزعة بالطريق عبر الوداجي، أو
- تم الإجراء عن طريق الجلد تحت توجيه الأمواج فوق الصوتية مع حشو مسار الإبرة بمادة محفزة للتخثر.

عند المرضى الذين لديهم ورم خبيث قابل للاستئصال يجب تجنب الخزعة بسبب المخاطر المحتملة لانتشار الورم. قد تكون خزعة الكبد الجراحية أوبالمنظار ذات قيمة في بعض الأحيان. على الرغم من أن السمات المرضية لأمراض الكبد معقدة، مع حدوث العديد من السمات معاً، إلا أنه يمكن تصنيف اضطرابات الكبد على نطاق واسع من الناحية النسيجية إلى الكبد الدهني (التنكس الدهني) والتهاب الكبد (الالتهاب، "الدرجة") والتشمع (التليف، "المرحلة"). يمكن أن

يساعد استخدام الملونات النسيجية النوعية في تحديد الأسباب المرضية. يعتمد الإنذار والسمات السريرية لهذه التغيرات على الأسباب المرضية الأساسية، وستتم مناقشتها في الأقسام ذات الصلة أدناه.

الإطار 22.6 الشروط المطلوبة لخزعة الكبد الآمنة عن طريق الجلد

- مريض متعاون
- زمن البروثرومبين < 4 ثوان
- عدد الصفيحات > 80 × 10^9 / لتر
- استبعاد انسداد القناة الصفراوية والإنتان الجلدي الموضعي والداء الرئوي الساد المزمن المتقدم والحبن الملحوظ وفقر الدم الشديد

الواسمات غير الباضعة للتليف الكبدي
Non-invasive markers of hepatic fibrosis

يمكن للواسمات غير الباضعة لتليف الكبد أن تقلل من الحاجة إلى خزعة الكبد لتقييم مدى التليف في بعض الحالات. بشكل عام، تمتلك قيمة تنبؤية سلبية عالية وقدرة على استبعاد وجود تليف متقدم، وقيمة تنبؤية إيجابية منخفضة نسبياً. من المهم ملاحظة أنه تم التحقق من صحة العديد من هذه الاختبارات فقط في مسببات معينة لأمراض الكبد، وبالتالي لا يمكن استقراء النتائج لجميع أمراض الكبد الأخرى.

تُستخدم الواسمات المصلية للتليف الكبدي، مثل α2-macroglobulin وhaptoglobin والاختبارات الكيميائية الحيوية السريرية الروتينية، في Fibrotest®. يَستَخدم التقييم المصلي المحسَّن لتليف الكبد (ELF®) مزيج من حمض الهيالورونيك وببتيد طليعة الكولاجين III (PIIINP) والمثبط النسيجي لأنزيم الميتالوبروتيناز 1 (TIMP1). هذه الاختبارات جيدة في التمييز بين التليف الشديد والتندب الخفيف، ولكن قدرتها محدودة على اكتشاف التغيرات الطفيفة. تم أيضاً وصف عدد من المشعرات غير التجارية المعتمدة على المؤشرات الكيميائية الحيوية والأنثروبومترية القياسية التي توفر مستويات مماثلة من الحساسية والنوعية (على سبيل المثال مشعر FIB4، والذي يعتمد على العمر، نسبة ALT / AST وعدد الصفيحات الدموية).

يعتبر التصوير المرن العابر المُتحكَّم فيه بالاهتزاز (Fibroscan®) بديلاً للواسمات المصلية، حيث يتم فيه إرسال موجات الصدمة المعتمدة على الأمواج فوق الصوتية عبر الكبد لقياس تصلب الكبد كبديل للتليف الكبدي. مرة أخرى، يعد هذا الاختبار جيداً في التمييز بين التليف الشديد والتندب الخفيف، ولكن قدرته محدودة على اكتشاف التغيرات الطفيفة وقد تتأثر صحته بالبدانة. تتوافر تقنيات مماثلة واعدة، بما في ذلك التصوير المرن بالرنين المغناطيسي، ولكنها غير متاحة على نطاق واسع حتى الآن.

عرض المشاكل في أمراض الكبد

قد تكون إصابة الكبد إما حادة أو مزمنة. تم تبيان الأسباب الرئيسية في الشكل 22.11 ومناقشتها بالتفصيل لاحقاً في هذا الفصل. في المملكة المتحدة، يعد المرض الكبدي السبب الوحيد من بين الأسباب الرئيسية للوفيات التي تتزايد باستمرار (الشكل 22.12). ارتفعت معدلات الوفيات بشكل كبير خلال الثلاثين عام الماضية، مع زيادة تُقارب خمسة أضعاف في الوفيات المرتبطة بالكبد لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 65 عام. معدل الزيادة أعلى بكثير في المملكة المتحدة منه في البلدان الأخرى في أوروبا الغربية.

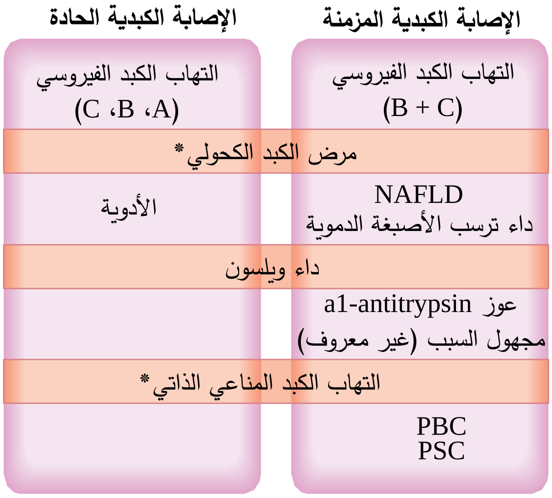
- قد تتظاهر إصابة الكبد الحادة بأعراض غير نوعية تتمثل بالتعب وLFTs غير الطبيعي، أوب اليرقان والقصور الكبدي الحاد.
- تُعرَّف إصابة الكبد المزمنة بأنها إصابة بالكبد و/ أو التهاب و/ أو تليف كبدي يستمر لأكثر من 6 أشهر. في المراحل المبكرة، يمكن أن يكون المرضى غير عرضيين مع حدوث تبدلات غير طبيعية ل LFT. على أية حال، في الأذية الكبدية الأكثر شدة، يمكن أن تكون التظاهرات السريرية مترافقة مع اليرقان أو ارتفاع التوتر البابي أو علامات أخرى لتشمع الكبد وانكسار المعاوضة الكبدية

- (الإطار 22.7). غالباً ما يتم كشف المرضى المصابين بمرض كبدي مزمن صامت سريرياً عند ملاحظة وجود خلل بوظائف الكبد في اختبارات الدم الروتينية، أو عندما تؤدي الحوادث السريرية، مثل الإنتان المتداخل أو التداخل الجراحي، إلى انكسار المعاوضة الكبدية. يمكن للمرضى الذين لديهم تشمع كبد معاوض الخضوع لمعظم أشكال الجراحة دون وجود زيادة كبيرة في المخاطر، في حين أن انكسار المعاوضة يمكن أن يسبب مضاعفات في جميع الحالات، حيث أن ارتفاع التوتر البابي مع وجود الدوالي داخل البطن يمكن أن يجعل جراحة البطن أكثر خطورة. يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار احتمال الإصابة بأمراض الكبد غير المشخصة عند جميع المرضى في الفئات المعرضة للخطر الذين يخضعون لعملية جراحية كبيرة.

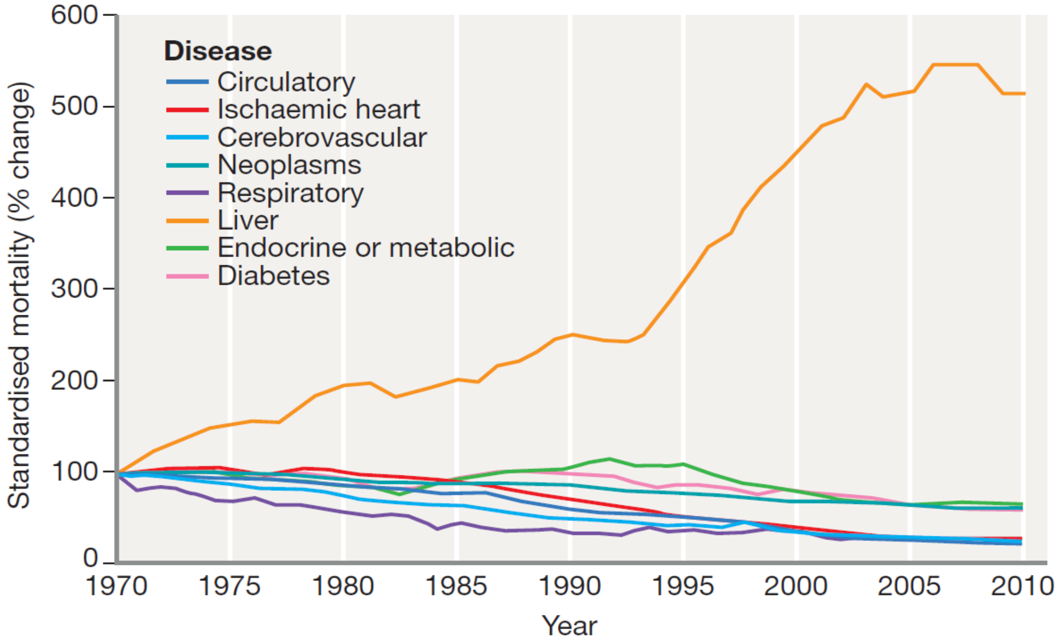
الإطار 22.7 تظاهرات المرض الكبدي.

الشدة	الإصابة الكبدية الحادة	الإصابة الكبدية المزمنة
خفيف/ معتدل	اختبارات وظيفة الكبد غير الطبيعية	اختبارات وظيفة الكبد غير الطبيعية
شديد	اليرقان	علامات التشمع +/− ارتفاع توتر وريد الباب
شديد جداً	قصور الكبد الحاد	قصور الكبد المزمن* اليرقان الحبن الاعتلال الدماغي الكبدي ارتفاع التوتر البابي مع نزف الدوالي

* قد لا يحدث إلا بعد عدة سنوات من ظهور التشمع.


الإصابة الكبدية المزمنة
الإصابة الكبدية الحادة
التهاب الكبد الفيروسي (B + C)
التهاب الكبد الفيروسي (A، B، C)
مرض الكبد الكحولي*
NAFLD
داء ترسب الأصبغة الدموية
الأدوية
داء ويلسون
عوز a1-antitrypsin
مجهول السبب (غير معروف)
التهاب الكبد المناعي الذاتي*
PBC
PSC

الشكل 22.11 أسباب الإصابة الكبدية الحادة والمزمنة. * على الرغم من وجود دليل في كثير من الأحيان على وجود مرض كبدي مزمن عند التظاهر، إلا أنه قد يتظاهر بشكل حاد باليرقان. يحدث هذا الأمر في مرض الكبد الكحولي بسبب التهاب الكبد الكحولي المتراكب. (NAFLD = مرض الكبد الدهني غير الكحولي؛ PBC = التهاب الأقنية الصفراوية البدئي؛ PSC = التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي).



الشكل 22.12 معدلات الوفيات الموحدة في المملكة المتحدة تظهر ارتفاع معدل الوفيات المرتبطة بالكبد.

القصور الكبدي الحاد Acute liver failure

يعتبر القصور الكبدي الحاد حالة غير شائعة ولكنها خطيرة، حيث تتميز بتدهور سريع نسبياً في وظائف الكبد. يعد وجود اعتلال الدماغ سمة أساسية، حيث تتطور التغيرات العقلية من الهذيان إلى الغيبوبة. تم تعريف المتلازمة في الأصل على أنها تحدث خلال 8 أسابيع من ظهور المرض مع غياب الدليل على وجود مرض كبدي سابق؛ هذا ما يميزه عن الحالات التي يمثل فيها الاعتلال الدماغي الكبدي تدهوراً في المرض الكبدي المزمن.

يحدث القصور الكبدي عندما لا تكون الوظيفة الاستقلابية والتركيبية كافية لاحتياجات المريض. على الرغم من أن السبب المباشر عادة ما يكون الفقد الحاد لخلايا الكبد الوظيفية، إلا أنه يمكن أن يحدث في حالات مختلفة، والتي لها تأثيرات على النتيجة والعلاج. عند مريض كان كبده طبيعي في السابق (قصور كبدي صاعق)، يكون مستوى الإصابة المطلوب للتسبب في قصور الكبد، وبالتالي خطورة على المريض، مرتفع جداً. عند مريض مصاب بمرض كبدي مزمن موجود مسبقاً، تكون الإصابة الحادة الإضافية اللازمة لتسريع القصور الكبدي أقل بكثير. لذلك، من الضروري فهم ما إذا كان القصور الكبدي حدث حاد حقيقي أم تدهور حاد على خلفية إصابة موجودة مسبقاً (والتي ربما لم يتم تشخيصها بحد ذاتها). على الرغم من أن خزعة الكبد قد تكون ضرورية في النهاية، إلا أن وجود التظاهرات السريرية التي تشير إلى الإزمان أو عدم وجودها هو الذي يوجه الطبيب.

في الآونة الأخيرة، تم تطوير تصنيفات أحدث تعكس الاختلافات في تظاهرات ونتائج القصور الكبدي الحاد. أحد هذه التصنيفات يقسم القصور الكبدي الحاد إلى فوق حاد (مفرط الحدة) وحاد وتحت حاد، وذلك وفقاً للفاصل الزمني بين ظهور اليرقان والاعتلال الدماغي (**الإطار 22.8**).

الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

يمكن أن يؤدي أي سبب للأذية الكبدية إلى حدوث قصور الكبد الحاد، بشرط أن يكون شديد بدرجة كافية (**الشكل 22.13**). يعتبر التهاب الكبد الفيروسي الحاد السبب الأكثر شيوعاً في جميع أنحاء العالم، في حين أن سمّية الباراسيتامول هي السبب الأكثر شيوعاً في المملكة المتحدة. يحدث القصور الكبدي الحاد أحياناً نتيجة أدوية أخرى، أومن التسمم بالأمانيت (فطر) أو أثناء الحمل أو داء ويلسون أو بعد الصدمة، ونادراً، مرض خبيث واسع الانتشار في الكبد. في 10% من الحالات، لا يزال سبب القصور الكبدي الحاد غير معروف وغالباً ما يتم تصنيف هؤلاء المرضى على أنهم مصابون بالتهاب الكبد الفيروسي "غير A-E" أو القصور الكبدي الحاد "مجهول السبب".

الإطار 22.8 تصنيف قصور الكبد الحاد.

النوع	الزمن: من اليرقان إلى الاعتلال الدماغي	الوذمة الدماغية	الأسباب الشائعة
فوق حاد – مفرط الحدة	<7 أيام	شائعة	فيروسي، باراستامول
حاد	8–28 يوم	شائعة	مجهول السبب، الأدوية
تحت الحاد	29 يوم– 12 أسبوع	غير شائعة	مجهول السبب، الأدوية

التقييم السريري Clinical assessment

الاضطراب الدماغي (الاعتلال الدماغي الكبدي و/ أوالوذمة الدماغية) هوالمظهر الأساسي لقصور الكبد الحاد، ولكنه يمكن أن يكون في المراحل المبكرة خفيف ونوبي، وبالتالي فإن غيابه لا يستبعد الإصابة الكبدية الحادة. غالباً ما تكون التظاهرات السريرية الأولية مخاتلة وتتضمن قلة اليقظة وضعف التركيز، تترقى من التشوهات السلوكية مثل الأرق والنوبات العدوانية، إلى النُعاس والسبات (**الإطار 22.9**). قد تحدث الوذمة الدماغية بسبب زيادة الضغط داخل القحف، وينتج عنها ارتكاسات حدقية غير متساوية أوغير طبيعية أوحدقات ثابتة أونوبات ارتفاع ضغط الدم أوبطء القلب أوفرط التهوية أوالتعرق الغزير أوالرمع العضلي المعمم أوالموضع أوالاختلاجات البؤرية أووضعية فصل المخ. نادراً ما تحدث الوذمة الحليمية وهي علامة متأخرة. تشمل الأعراض العامة

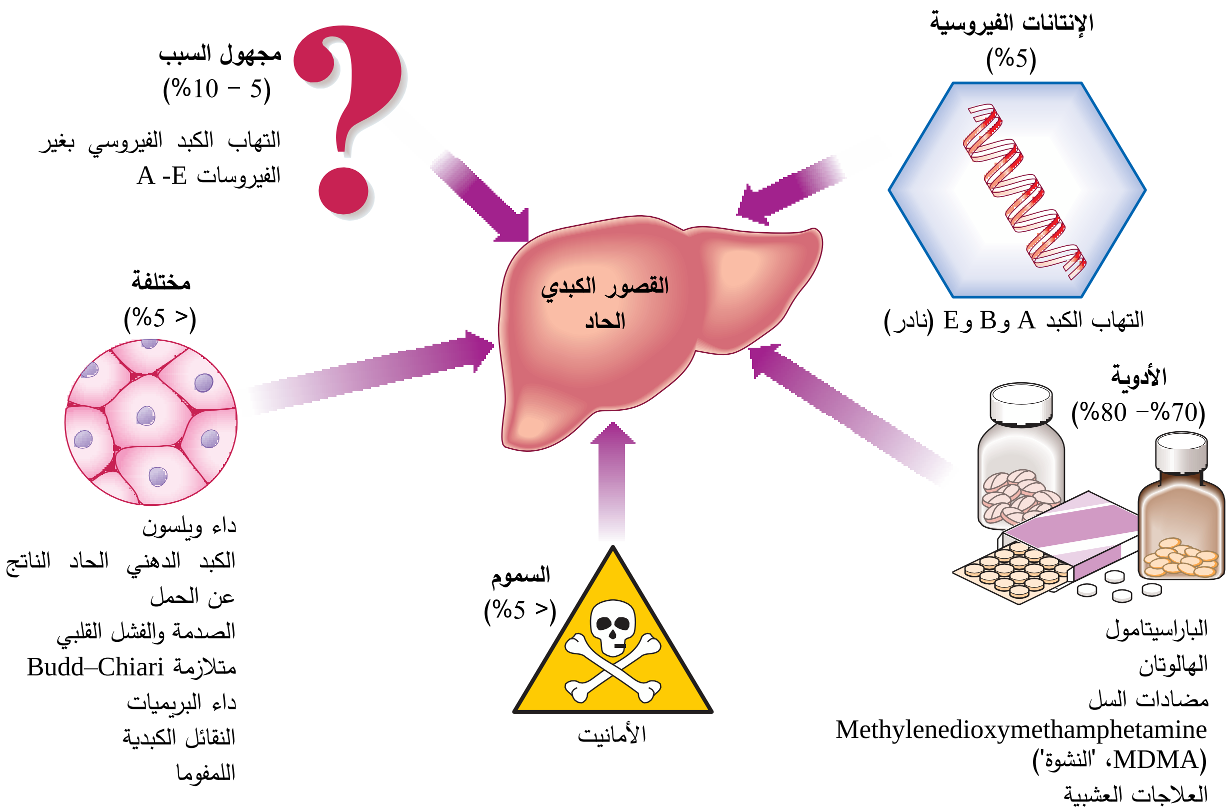
الضعف والغثيان والإقياء. يكون الانزعاج المراقي الأيمن سمة عرضية.

قد يكون المريض مصاب باليرقان، ولكنه قد لا يكون موجود في البداية (على سبيل المثال عند تناول جرعة مفرطة من الباراسيتامول)، كما أن هناك عدد من الاستثناءات، بما في ذلك متلازمة راي (Reye's syndrome) التي يكون فيها اليرقان نادر الحدوث. من حين لآخر، قد تحدث الوفاة في الحالات الخاطفة من القصور الكبدي الحاد قبل تطور اليرقان. يمكن أن يكون النتن الكبدي موجود. عادة ما يكون حجم الكبد طبيعي ولكنه يصبح أصغر حجماً فيما بعد. الضخامة الكبدية غير شائعة، أما في حال وجود الحبن ذوالبدء المفاجئ فإنها تشير إلى انسداد التدفق الوريدي (متلازمة Budd–Chiari). تضخم الطحال غير شائع ولا يظهر أبداً. الحبن والوذمة هي تطورات متأخرة وقد تكون نتيجة العلاج بالسوائل.

الإطار 22.9 كيفية تقييم الدرجة السريرية للاعتلال الدماغي الكبدي.

الدرجة السريرية	العلامات السريرية
الدرجة 1	ضعف التركيز، الكلام المتداخل، النشاط العقلي البطيء، واضطراب نظم النوم
الدرجة 2	نعسان ولكن يمكن إيقاظه بسهولة، سلوك عدواني في بعض الأحيان، خمول
الدرجة 3	هذيان ملحوظ، نُعاس، خامل ولكنه يستجيب للألم والصوت، التوهان الشديد
الدرجة 4	لا يستجيب للصوت، قد يستجيب أو لا يستجيب للمنبهات المؤلمة، فاقد للوعي

ترتبط الميزات الأخرى بتطور المضاعفات (انظر أدناه).


الإنتانات الفيروسية
(%5)
التهاب الكبد A وB وE (نادر)
مجهول السبب
(%10 – 5)
التهاب الكبد الفيروسي بغير الفيروسات A -E
القصور الكبدي الحاد
مختلفة
(< %5)
داء ويلسون
الكبد الدهني الحاد الناتج عن الحمل
الصدمة والفشل القلبي
متلازمة Budd–Chiari
داء البريميات
النقائل الكبدية
اللمفوما
السموم
(< %5)
الأمانيت
الأدوية
(%70– %80)
الباراسيتامول
الهالوتان
مضادات السل
Methylenedioxymethamphetamine
(MDMA، 'النشوة')
العلاجات العشبية

الشكل 22.13 أسباب القصور الكبدي الحاد في المملكة المتحدة. يتنوع التكرار النسبي للأسباب المختلفة حسب المنطقة الجغرافية.

الاستقصاءات Investigations

يجب استقصاء المريض لتحديد إنذار وسبب القصور الكبدي (الإطاران 22.10 و22.11). يعتبر الجسم المضاد اللبي IgM لالتهاب الكبد B هو أفضل اختبار ماسح لالتهاب الكبد B الحاد، تحدث الأذية الكبدية بسبب الإستجابة المناعية للفيروس، والذي غالباً ما يتم التخلص منه، وقد يكون اختبار مستضد التهاب الكبد B السطحي (HBsAg) سلبي. يتطاول PT بسرعة بسبب فشل تركيب عوامل التخثر؛ حيث أنّه يعدّ الاختبار المخبري ذوالقيمة الإنذارية الأكبر ويجب إجراؤه مرتين على الأقل باليوم. تؤكد أهميتها التنبؤية على ضرورة تجنب استخدام البلازما الطازجة المجمدة لتصحيح ارتفاع PT في القصور الكبدي الحاد، إلا في حالة وجود نزف صريح. يمكن استخدام مستويات العامل الخامس بدلاً من اختبار PT لتقييم درجة الأذية الكبدية. يعكس البيليروبين البلازمي درجة اليرقان. يكون نشاط أنزيم ناقلات الأمين في البلازما مرتفع بشكل خاص بعد تناول جرعة زائدة من الباراسيتامول، حيث يصل إلى 100–500 مرة ضعف الطبيعي، ولكنه ينخفض مع ترقي الأذية الكبدية ولا يفيد في تحديد الإنذار. تعتبر الخزعة الكبدية عن طريق الجلد مضاد استطباب بسبب اعتلال التخثر الشديد، ولكن يمكن إجراء الخزعة باستخدام الطريق الوداجي إذا كان ذلك مناسباً.

الإطار 22.10 الاستقصاءات لتحديد سبب القصور الكبدي الحاد

- تحري السموم في الدم والبول
- HBsAg، IgM anti-HBc
- IgM anti-HAV
- Anti-HEV، HCV، الفيروس المضخم للخلايا، الحلأ البسيط، فيروس أبشتاين بار
- Caeruloplasmin، نحاس المصل، نحاس البول، فحص العين بالمصباح الشقي
- الأضداد الذاتية: ANA، ASMA، LKM، SLA
- الغلوبولينات المناعية
- الأمواج فوق الصوتية للكبد والدوبلر للأوردة الكبدية

(ANA = الأضداد المضادة للنواة؛ anti-HBc = جسم مضاد للمستضد اللبي لالتهاب الكبد B؛ ASMA = الأضداد المضادة للعضلات الملساء؛ HAV = فيروس التهاب الكبد A؛ HBsAg = المستضد السطحي التهاب الكبد B؛ HCV = فيروس التهاب الكبد C؛ HEV = فيروس التهاب الكبد E؛ IgM = الغلوبولين المناعي M؛ LKM = الجسم المضاد الميكروسومي للكبد والكلية؛ SLA = مستضد الكبد القابل للذوبان)

الإطار 22.11 معايير الإنذار السيء في القصور الكبدي الحاد*

جرعة مفرطة من الباراسيتامول

- H^+ > 50 نانومول/ لتر (pH <7.3) في أوبعد 24 ساعة من الجرعة الزائدة

أو

- كرياتينين المصل> 300 ميكرومول/ لتر (≅ 3.38 مغ/ دل) + زمن البروثرومبين > 100 ثانية + اعتلال دماغي من الدرجة 3 أو4

أسباب غير الباراسيتامول

- زمن البروثرومبين > 100 ثانية

أو

- أي ثلاثة مما يلي:
  - الزمن من اليرقان حتى الاعتلال الدماغي > 7 أيام
  - العمر > 10 أو> 40 عام
  - الأسباب غير المحددة أو المحرضة بالأدوية
  - البيليروبين > 300 ميكرومول / لتر (≅ 17.6 مغ / دل)
  - زمن البروثرومبين > 50 ثانية

أو

- مستوى العامل الخامس > 15% والاعتلال الدماغي من الدرجة 3 أو 4

* توقع معدل وفيات بنسبة ≤ 90% وهي استطباب للإحالة إلى زرع الكبد المحتمل.

التدبير Management

يجب معالجة المرضى الذين يعانون من القصور الكبدي الحاد في وحدة عالية الاعتماد أو وحدة العناية المركزة بمجرد حدوث تطاول تدريجي لـ PT أو تشخيص الاعتلال الدماغي الكبدي (الإطار 22.12)، بحيث يمكن البدء في العلاج الفوري للمضاعفات (الإطار 22.13). يهدف العلاج المحافظ إلى الحفاظ على الحياة على أمل حدوث تجدّد كبدي، ولكن يجب

الإطار 22.12 المراقبة في القصور الكبدي الحاد

الجهاز التنفسي القلبي

- النبض
- ضغط الدم
- الضغط الوريدي المركزي
- معدل التنفس

الجهاز العصبي

- مراقبة الضغط داخل القحف (وحدات متخصصة)
- مستوى الوعي

توازن السوائل

- الصادر كل ساعة (البول، الإقياء، إسهال)
- الواردات: الفموية، الوريدية

التحاليل الدموية

- غازات الدم الشرياني
- تعداد الدم المحيطي (بما في ذلك الصفيحات الدموية)
- الصوديوم، البوتاسيوم، HCO^{3}، الكالسيوم المغنيزيوم
- الكرياتينين، اليوريا
- الغلوكوز (كل ساعتين في المرحلة الحادة)
- زمن البروثرومبين

مراقبة الإنتان

- الزروع: الدم، البول، الحلق، القشع، مواقع القنية
- تصوير الصدر بالأشعة السينية
- درجة الحرارة

الإطار 22.13 مضاعفات القصور الكبدي الحاد

- الاعتلال الدماغي والوذمة الدماغية
- نقص السكر الدم
- الحماض الاستقلابي
- الإنتان (الجرثومي والفطري)
- القصور الكلوي
- قصور الأعضاء العديد (انخفاض ضغط الدم والقصور التنفسي)

دائماً مراعاة النقل المبكر إلى وحدة زرع متخصصة. قد يحسن العلاج بـ N-acetylcysteine النتيجة، خاصة عند المرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد ناتج عن التسمم بالباراسيتامول (paracetamol). يعد زرع الكبد خيار علاجي هام بشكل متزايد لقصور الكبد الحاد، وقد تم تطوير معايير لتحديد المرضى الذين من غير المحتمل أن يعيشوا بدون زراعة الكبد (انظر الإطار 22.11). يجب نقل المرضى، حيثما أمكن ذلك، إلى مركز زرع قبل استيفاء هذه المعايير لإتاحة الوقت للتقييم ولزيادة الوقت إلى أقصى حد حتى يصبح الكبد المتبرع متاح للمريض. تتحسن معدلات البقيا بعد زراعة الكبد، ويمكن توقع معدلات بقيا لمدة عام تبلغ 60% تقريباً. تم تطوير وتقييم عدد من أنظمة دعم الكبد الاصطناعي لاستخدامها كجسر للزرع أو الشفاء. ومع ذلك، لم يدخل أي منها في الاستخدام السريري الروتيني.

اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية
Abnormal liver function tests

في كثير من الأحيان، يُطلب LFTs عند المرضى الذين ليس لديهم أعراض أو علامات مرض كبدي، كجزء من الفحوصات الصحية الروتينية أو التأمين الطبي أو مراقبة الأدوية. عند العثور على نتائج غير طبيعية، من المهم أن يكون الطبيب قادر على تفسيرها والتحقق منها بشكل مناسب. يكون العديد من المرضى الذين لديهم مرض كبدي مزمن غير عرضيين، لديهم أعراض مبهمة أو غير نوعية. على ما يبدو، فإن LFTs غير الطبيعي غير العرضي هو أمر شائع. عندما يتم قياس LFTs بشكل روتيني قبل الجراحة الاختيارية، يتم اكتشاف أن 3.5% من المرضى لديهم ارتفاع طفيف في ناقلات الأمين. تم الإبلاغ عن انتشار LFTs غير الطبيعي بنسبة تصل إلى 10% في بعض الدراسات. أكثر الشذوذات شيوعاً هي مرض الكبد الدهني الكحولي أو غير الكحولي. نظراً لأن العلاجات الدوائية الفعالة متوفرة الآن للعديد من أمراض الكبد المزمنة، فعادة ما يكون هناك ما يبرر إجراء المزيد من التقييم للتأكد من أن المريض ليس لديه حالة قابلة للعلاج. على الرغم من أن الشذوذات الخفيفة العابرة في LFTs قد لا تكون هامة سريرياً، إلا أن غالبية الأفراد الذين لديهم LFTs غير طبيعي باستمرار يعانون من مرض كبدي كبير. غالباً ما تتقلب الشذوذات الكيميائية الحيوية في أمراض الكبد المزمنة بمرور الوقت؛ لذلك، حتى الشذوذات الطفيفة يمكن أن تشير إلى مرض أساسي كبير، وبالتالي تتطلب المتابعة والاستقصاء.

عند اكتشاف LFTs غير الطبيعي، يجب تجميع سجل شامل لتحديد استهلاك المريض للكحول وتناول الأدوية (الأدوية الموصوفة أو غير ذلك) وعوامل الخطر لالتهاب الكبد الفيروسي (مثل نقل الدم وإعطاء الدواء بطريق الحقن، الوشم) ووجود أمراض المناعة الذاتية والقصة العائلية والأعراض العصبية ووجود سمات المتلازمة الاستقلابية (الفصل 20)، بما في ذلك الداء السكري و/ أو السمنة (انظر الإطار 22.5 والشكل 19.5، الفصل 19). إن وجود أو غياب التظاهرات الخاصة بأمراض الكبد المزمنة لا يحدد بشكل موثوق هؤلاء الأفراد الذين يعانون من مرض خطير، وتستطب الاستقصاءات، حتى في حالة غياب هذه العلامات.

الإطار 22.14 الأسباب الشائعة لارتفاع ناقلات الأمين في الدم.

الارتفاع الطفيف (< 100 وحدة/ لتر *)

- التهاب الكبد المزمن C
- التهاب الكبد المزمن B
- داء ترسب الأصبغة الدموية
- مرض الكبد الدهني

الارتفاع المعتدل (100–300 وحدة/ لتر*)

كما ذكر أعلاه بالإضافة إلى:

- التهاب الكبد الكحولي
- التهاب الكبد الدهني غير الكحولي
- التهاب الكبد المناعي الذاتي
- داء ويلسون

الارتفاع الكبير (> 300 وحدة/ لتر *)

- الأدوية (مثل الباراسيتامول)
- التهاب الكبد الفيروسي الحاد
- أمراض الكبد المناعية الذاتية
- الإقفار الكبدي
- السموم (التسمم بالأمانيت)
- نوبة التهاب الكبد المزمن B

*هذه المجالات إرشادية ولكنها لا تميز بشكل صارم بين الأسباب المرضية المختلفة.

يساعد كل من نمط شذوذ LFT (التهاب الكبد أو الانسداد) ودرجة الارتفاع في تحديد سبب المرض الكبدي المستبطن (الإطاران 22.14 و22.15). تمّ عرض الاستقصاءات التي تمثل تحري الكبد القياسي والاختبارات الإضافية أو التأكيدية في (الإطاران 22.4 و22.5). تم توفير خوارزمية لاستقصاء LFTs غير الطبيعية في الشكل 22.14.

اليرقان Jaundice

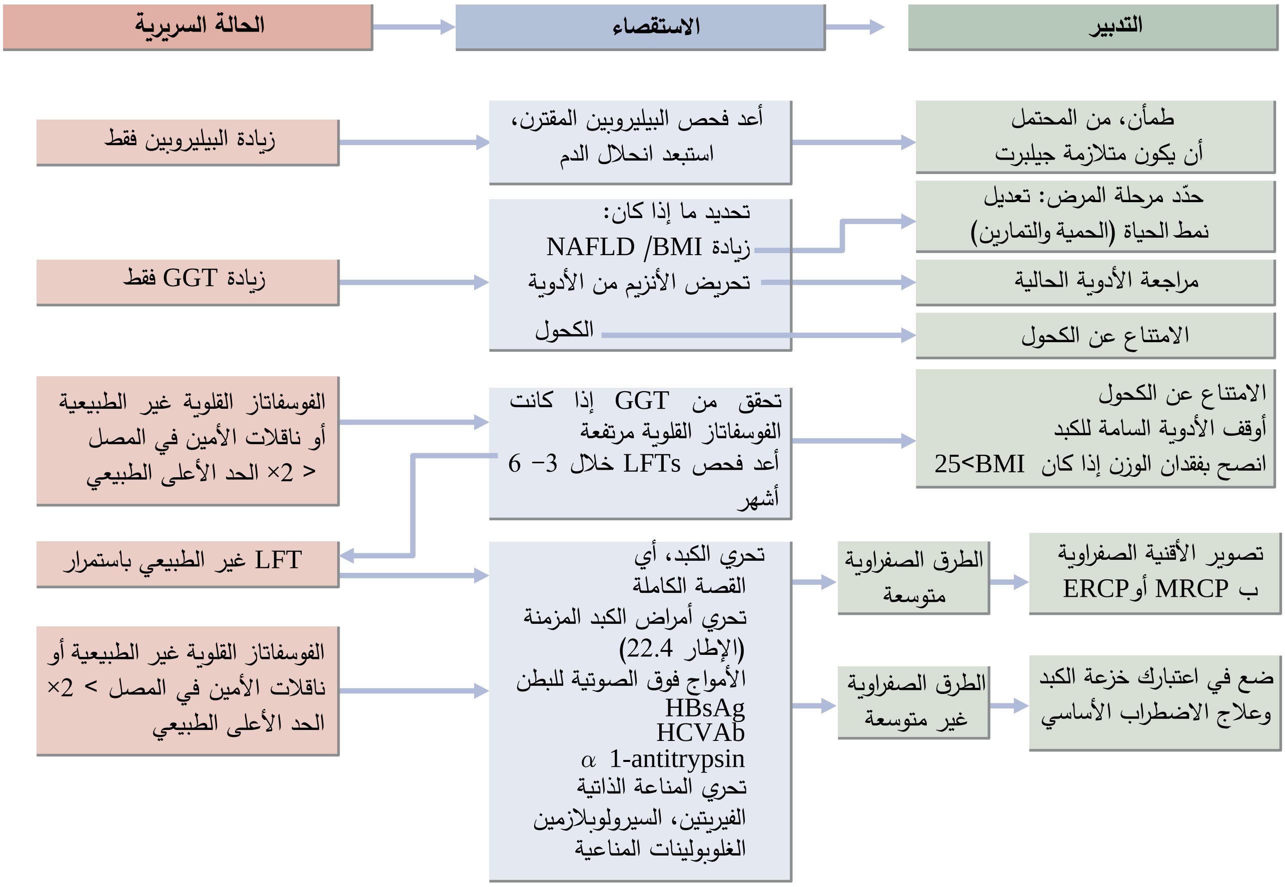
عادة ما يمكن اكتشاف اليرقان بشكل سريري عندما يتجاوز بيليروبين البلازما 40 ميكرولتر/ لتر (حوالي 2.5 مغ/ دل). تتداخل أسباب اليرقان مع أسباب LFTs غير الطبيعية التي نوقشت أعلاه. بالنسبة للمريض المصاب باليرقان، من المفيد التفكير فيما إذا كان السبب قبل كبدي أو كبدي أو بعد كبدي، وغالباً ما تكون هناك أدلة مهمة في القصة (الإطار 22.16).

اليرقان قبل الكبدي Pre-hepatic jaundice

يحدث هذا اليرقان إما عن طريق انحلال الدم أو بسبب فرط بيليروبين الدم الخلقي، ويتميز بارتفاع مستوى البيليروبين المعزول. في انحلال الدم، يؤدي تخريب خلايا الدم الحمراء أو سلائفها النقوية إلى زيادة إنتاج البيليروبين. عادة ما يكون اليرقان الناتج عن انحلال الدم خفيف لأن الكبد السليم يمكن أن يطرح البيليروبين الزائد أكبر بست مرات من المعتاد قبل أن يتراكم البيليروبين غير المقترن في البلازما؛ لا ينطبق هذا الأمر على حديثي الولادة الذين لديهم قدرة أقل على استقلاب البيليروبين. الشكل الأكثر شيوعاً لفرط بيليروبين الدم غير الانحلالي هو متلازمة جيلبرت، وهي اضطراب وراثي في استقلاب البيليروبين (الإطار 22.17). الاضطرابات الوراثة الأخرى لاستقلاب البيليروبين نادرة جداً.

اليرقان الخلوي الكبدي Hepatocellular jaundice

ينتج اليرقان الخلوي الكبدي عن عدم قدرة الكبد على نقل البيليروبين إلى الصفراء، والذي يحدث نتيجة لمرض برانشيمي. قد يتأثر نقل البيليروبين عبر خلايا الكبد في أي نقطة بين قبط البيليروبين غير المقترن في الخلايا ونقل


الحالة السريرية
الاستقصاء
التدبير
زيادة البيليروبين فقط
أعد فحص البيليروبين المقترن، استبعد انحلال الدم
طمأن، من المحتمل أن يكون متلازمة جيلبرت
حدّد مرحلة المرض: تعديل نمط الحياة (الحمية والتمارين)
زيادة GGT فقط
تحديد ما إذا كان:
زيادة BMI/ NAFLD
تحريض الأنزيم من الأدوية
الكحول
مراجعة الأدوية الحالية
الامتناع عن الكحول
الفوسفاتاز القلوية غير الطبيعية أو ناقلات الأمين في المصل > 2× الحد الأعلى الطبيعي
تحقق من GGT إذا كانت الفوسفاتاز القلوية مرتفعة
أعد فحص LFTs خلال 3- 6 أشهر
الامتناع عن الكحول
أوقف الأدوية السامة للكبد
انصح بفقدان الوزن إذا كان BMI>25
LFT غير الطبيعي باستمرار
تحري الكبد، أي القصة الكاملة
تحري أمراض الكبد المزمنة (الإطار 22.4)
الأمواج فوق الصوتية للبطن
HBsAg
HCVAb
α 1-antitrypsin
تحري المناعة الذاتية
الفيريتين، السيرولوبلازمين
الغلوبولينات المناعية
الطرق الصفراوية متوسعة
تصوير الأقنية الصفراوية ب MRCP أو ERCP
الفوسفاتاز القلوية غير الطبيعية أو ناقلات الأمين في المصل > 2× الحد الأعلى الطبيعي
الطرق الصفراوية غير متوسعة
ضع في اعتبارك خزعة الكبد وعلاج الاضطراب الأساسي

الشكل 22.14 التدبير المقترح لاختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية عند المرضى الغير عرضيين. *لا حاجة لمزيد من الاستقصاءات. (α1AT = alpha1 antitrypsin؛ BMI = مؤشر كتلة الجسم؛ ERCP = تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية الراجع بالمنظار؛ GGT = γ -glutamyl transferase؛ HBsAg = المستضد السطحي لالتهاب الكبد B؛ HCVAb = الجسم المضاد لفيروس التهاب الكبد C؛ MRCP = تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي؛ NAFLD، مرض الكبد الدهني غير الكحولي).

البيليروبين المقترن إلى القنيات. بالإضافة إلى ذلك، قد يؤدي تورم الخلايا والوذمة الناتجة عن المرض نفسه إلى انسداد الطرق الصفراوية. في اليرقان الخلوي الكبدي، تزداد تراكيز البيليروبين غير المقترن والمقترن في الدم.

يمكن أن يكون اليرقان الخلوي الكبدي ناتج عن إصابة حادة أو مزمنة (انظر الشكل 22.11)، كما يمكن الكشف بشكل سريري عن التظاهرات السريرية لأمراض الكبد الحادة أو المزمنة (انظر الإطار 22.7). بشكل مميز، اليرقان الناجم عن مرض كبدي برانشيمي يرتبط بزيادة في ناقلات الأمين (AST، ALT)، ولكن الزيادات في LFTs الأخرى، بما في ذلك الأنزيمات الصفراوية (GGT، ALP)، قد تحدث وتشير إلى وجود أسباب نوعية (انظر أدناه). اليرقان الحاد بظل وجود ALT أكبر من 1000 وحدة/ لتر يوحي بشدة بوجود سبب إنتاني (مثل التهاب الكبد A أوB) أو دوائي (مثل الباراسيتامول) أو إقفار كبدي. التصوير ضروري، ولاسيما لتحديد السمات التي توحي بتشمع الكبد وتحديد نفوذية الأوعية الدموية الكبدية والحصول على دليل على ارتفاع التوتر البابي. تلعب خزعة الكبد دوراً هاماً في تحديد أسباب اليرقان الخلوي الكبدي ومدى إصابة الكبد.

اليرقان الانسدادي (الركودي)

Obstructive (cholestatic) jaundice

قد يحدث اليرقان الركودي بسبب:

- فشل الخلايا الكبدية في بدء تدفق الصفراء
- انسداد الأقنية الصفراوية أو المسالك البابية
- إعاقة تدفق الصفراء في الأقنية الصفراوية خارج الكبد بين الكبد البابي وحليمة فاتر.

الإطار 22.15 أسباب اليرقان الركودي

داخل الكبد

- التهاب الأقنية الصفراوية البدئي
- التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي
- الأدوية
- الكحول
- الارتشاح الكبدي (اللمفوما، الورم الحبيبي، النشواني، النقائل)
- التليف الكيسي
- الإنتانات الجرثومية الشديدة
- الحمل
- المرض الكبدي الصفراوي الوراثي، على سبيل المثال الركودة الصفراوية الناكسة الحميدة داخل الكبد
- قصور القلب الأيمن المزمن

خارج الكبد

- الكارسينوما
  الأمبولية
  البنكرياسية
  القناة الصفراوية (سرطان الأوعية الصفراوية)
  النقائل الكبدية
- تحصي القناة الصفراوية
- الإنتان الطفيلي
- التضيقات الصفراوية الرضية
- التهاب البنكرياس المزمن

الإطار 22.16 نقاط القصة الرئيسية عند مرضى اليرقان

الأعراض*

- الحكة التي تسبق اليرقان
- الألم البطني (يشير إلى وجود الحصيات)
- فقدان الوزن (أمراض الكبد المزمنة والخباثة)
- الحمى ± الارتعاش
- جفاف العين/ جفاف الفم
- التعب
- البول الداكن والبراز الشاحب

قصة دواء حديث

أخرى

- إعطاء دواء عن طريق الوريد أو نقل الدم
- قصة سفر وبلد الميلاد
- المتلازمة الاستقلابية (زيادة BMI ± النوع 2 من الداء السكري/ ارتفاع ضغط الدم)
- قصة مرض مناعي ذاتي
- قصة تناول الكحول
- الداء المعوي الالتهابي
- قصة عائلية لمرض كبدي، مرض مناعي ذاتي أو المتلازمة الاستقلابية

* قد تكون الأعراض غائبة مع اكتشاف اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية بالصدفة

الإطار 22.17 فرط بيليروبين الدم الخلقي غير الانحلالي

المتلازمة	الوراثة	الشذوذ	السمات السريرية	العلاج
فرط بيليروبين الدم غير المقترن				
جيلبرت	يمكن أن يكون جسدي متنحي أو سائد	↓ قبط البيليروبين ↓ ناقلة الأمين غلوكورونيل	اليرقان الخفيف خاصة عند الصيام	غير ضروري
كريجلر – نجار				
النوع 1	جسدي متنحي	غياب ناقلة الأمين غلوكورونيل	الموت السريع عند حديثي الولادة (اليرقان)	
النوع 2	جسدي متنحي	↓↓ ناقلة الأمين غلوكورونيل	يتظاهر عند حديثي الولادة	الفينوباربيتال أو العلاج الضوئي أ وزرع الكبد
فرط بيليروبين الدم المقترن				
Dubin–Johnson	جسدي متنحي	↓ الإفراز القنيوي للأنيونات العضوية، بما في ذلك البيليروبين تصبغ نسيج خزعة الكبد	يرقان خفيف	غير ضروري
Rotor’s	جسدي متنحي	↓قبط البيليروبين ↓الربط داخل الكبد	يرقان خفيف	غير ضروري

في غياب العلاج، يميل اليرقان الركودي إلى أن يصبح أكثر حدة بشكل تدريجي لأن البيليروبين المقترن غير قادر على دخول القنيات الصفراوية، وبالتالي يعود إلى الدم، وأيضاً بسبب فشل تصفية البيليروبين غير المقترن الذي يصل إلى خلايا الكبد. تم تبيان أسباب اليرقان الركودي في (الإطار 22.15). قد تنجم الركودة الصفراوية عن عيوب في أكثر من مستوى من هذه المستويات. قد تكون تلك المحصورة في الأقنية الصفراوية خارج الكبد قابلة للتصحيح الجراحي أو بالمنظار.

تشمل المظاهر السريرية (الإطار 22.18) تلك التي ترجع إلى الركودة الصفراوية نفسها، تلك التي تنجم عن الإنتان الثانوي (التهاب الأقنية الصفراوية) وتلك الخاصة بالحالة الأساسية (الإطار 22.19). يرتبط انسداد تصريف القناة الصفراوية بسبب انسداد الشجرة الصفراوية خارج الكبد بشكل مميز ببراز شاحب وبول داكن. قد تكون الحكة سمة سائدة ويمكن أن تكون مترافقة بسحجات جلدية. التظاهرات المحيطة لأمراض الكبد المزمنة غائبة. إذا كانت المرارة مجسوسة، فمن غير المرجح أن يكون سبب اليرقان هو انسداد القنوات الصفراوية بسبب حصيات المرارة، ربما لأن المرارة الملتهبة بشكل مزمن والتي تحتوي على حصيات لا يمكن أن تتوسع بسهولة. هذا القانون هو قانون Courvoisier، والذي يقترح أن اليرقان ناتج عن انسداد صفراوي خبيث (مثل سرطان البنكرياس). يتميز التهاب الأقنية الصفراوية بـ "ثالوث شاركو" والذي يتضمن اليرقان وألم الربع العلوي الأيمن والحمى. يتميز اليرقان الركودي بارتفاع أكبر نسبياً لـ ALP و GGT مقارنة بناقلات الأمين.

الإطار 22.18 المظاهر السريرية ومضاعفات اليرقان الركودي

الركودة الصفراوية

التظاهرات الباكرة

- اليرقان
- البول الغامق
- البراز الشاحب
- الحكة

التظاهرات المتأخرة

- سوء الامتصاص (الفيتامينات A، D، E، K): فقدان الوزن والإسهال الدهني وتلين العظام والميل للنزف
- اللويحات الصفراء والأورام الصفراء

التهاب الأقنية الصفراوية

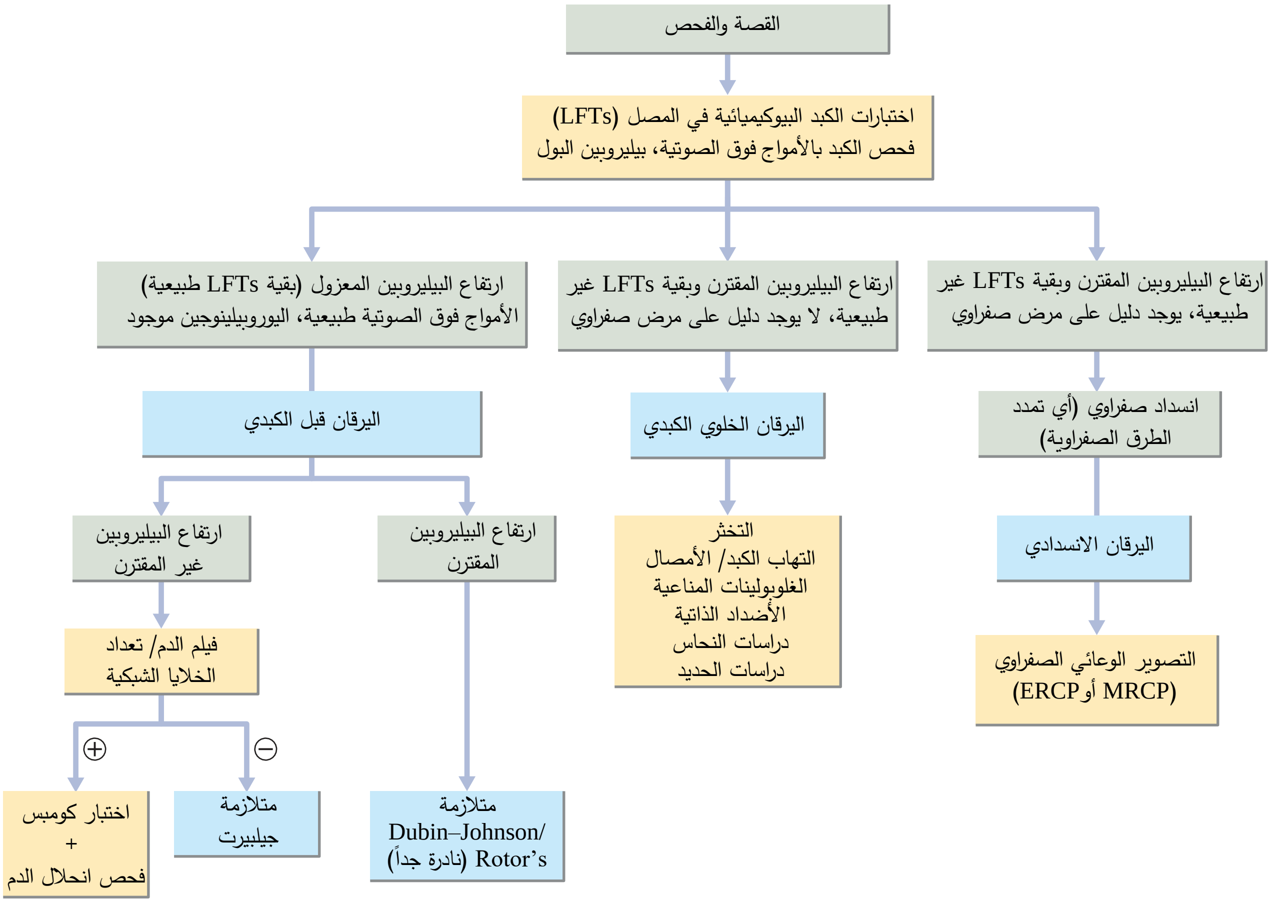
- الحمى
- الارتعاش
- الألم (إذا كانت الحصيات الصفراوية موجودة)

الإطار 22.19 السمات السريرية التي تشير إلى السبب الكامن وراء اليرقان الركودي*

السمة السريرية	الأسباب
اليرقان	
الركودي أو المتزايد	السرطانة التهاب الأقنية الصفراوية البدئي التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي
المتقلِّب	تحصي القناة الصفراوية التضيق التهاب البنكرياس كيسة القناة الصفراوية التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي
الألم البطني	تحصي القناة الصفراوية التهاب البنكرياس كيسة القناة الصفراوية
التهاب الأقنية الصفراوية	الحصيات التضيق كيسة القناة الصفراوية
الندبة البطنية	الحصيات التضيق
الضخامة الكبدية غير المنتظمة	السرطانة الكبدية
المرارة المجسوسة	السرطانة أسفل القناة الكيسية (غالباً البنكرياس)
الكتلة البطنية	السرطانة التهاب البنكرياس (كيسة) كيسة القناة الصفراوية
الدم الخفي في البراز	الورم الأمبولي

*يمكن أن يؤدي كل مرض من هذه الأمراض إلى ظهور أي من السمات السريرية الموضحة تقريباً، لكن الإطار يشير إلى السبب الأكثر احتمالية للسمات السريرية المذكورة.

تستطب الأمواج فوق الصوتية لتحديد ما إذا كان هناك دليل على وجود انسداد ميكانيكي وتوسع بالشجرة الصفراوية (الشكل 22.15). يوفر EUS طريقة إضافية لاستقصاء انسداد القناة الصفراوية السفلية المشتركة. يعتمد تدبير اليرقان الركودي على السبب الأساسي وتتم مناقشته في الأقسام ذات الصلة أدناه.


القصة والفحص
اختبارات الكبد البيوكيميائية في المصل (LFTs)
فحص الكبد بالأمواج فوق الصوتية، بيليروبين البول
ارتفاع البيليروبين المقترن وبقية LFTs غير طبيعية، يوجد دليل على مرض صفراوي
ارتفاع البيليروبين المقترن وبقية LFTs غير طبيعية، لا يوجد دليل على مرض صفراوي
ارتفاع البيليروبين المعزول (بقية LFTs طبيعية) الأمواج فوق الصوتية طبيعية، اليوروبيلينوجين موجود
انسداد صفراوي (أي تمدد الطرق الصفراوية)
اليرقان الخلوي الكبدي
اليرقان قبل الكبدي
اليرقان الانسدادي
التخثر
التهاب الكبد/ الأمصال
الغلوبولينات المناعية
الأضداد الذاتية
دراسات النحاس
دراسات الحديد
ارتفاع البيليروبين المقترن
ارتفاع البيليروبين غير المقترن
التصوير الوعائي الصفراوي (ERCP أو MRCP)
فيلم الدم/ تعداد الخلايا الشبكية
⊖
⊕
متلازمة Dubin–Johnson/ Rotor's (نادرة جداً)
متلازمة جيلبيرت
اختبار كومبس
+
فحص انحلال الدم

الشكل 22.15 **استقصاء اليرقان.** (ERCP = تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية الراجع بالتنظير؛ LFTs = اختبارات وظائف الكبد؛ MRCP = تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية بالرنين المغناطيسي).

تضخم الكبد Hepatomegaly

قد يحدث تضخم الكبد نتيجة الضخامة العامة للكبد أونتيجة الورم الكبدي البدئي أو الثانوي (**الإطار 22.20**). الورم الكبدي الأكثر شيوعاً في الدول الغربية هو النقائل الكبدية، في حين أن سرطان الكبد البدئي (primary liver cancer) الذي يعقب التهاب الكبد الفيروسي المزمن أكثر شيوعاً في الشرق الأقصى. على عكس النقائل السرطانية، تسبب الأورام العصبية الصماوية ضخامة كبدية هائلة دون فقدان كبير للوزن. يمكن أن يرتبط تشمع الكبد إما بتضخم الكبد أو انخفاض حجم الكبد في المرض المتقدم. على الرغم من أن جميع أسباب تشمع الكبد يمكن أن تشمل تضخم الكبد، إلا أنه أكثر شيوعاً في مرض الكبد الكحولي (alcoholic liver disease) وداء ترسب الأصبغة الدموية (haemochromatosis). قد تزول الضخامة الكبدية عند مرضى تشمع الكبد الكحولي (alcoholic cirrhosis) عند التوقف عن الشرب.

الإطار 22.20 أسباب تغير حجم الكبد.

الكبد الكبير (تضخم الكبد)

- النقائل الكبدية
- الكيسات الكبدية المتعددة أوالكبيرة
- التشمع (باكر): مرض الكبد الدهني غير الكحولي والكحول وداء الأصبغة الدموية
- انسداد جريان الوريد الكبدي
- الارتشاح: النشواني

الكبد الصغير

- التشمع (متأخر)

الحبن Ascites

يوجد الحبن عندما يكون هناك تراكم للسوائل الحرة في التجويف الصفاقي. تكون الكميات الصغيرة من الحبن غير عرضية، ولكن مع وجود تراكمات أكبر من السوائل (> 1 لتر) يحدث توسع في البطن وامتلاء في الخاصرتين وأصمية متنقلة عند القرع، وعندما يصبح الحبن ملحوظاً، يحدث اهتزاز للسائل/ موجة سائلة. تشمل الميزات الأخرى انقلاب السرة والفتق والخطوط البطنية وافتراق المستقيم ووذمة كيس الصفن. يمكن رؤية الأوردة البطنية السطحية المتوسعة إذا كان الحبن ناتج عن ارتفاع التوتر البابي.

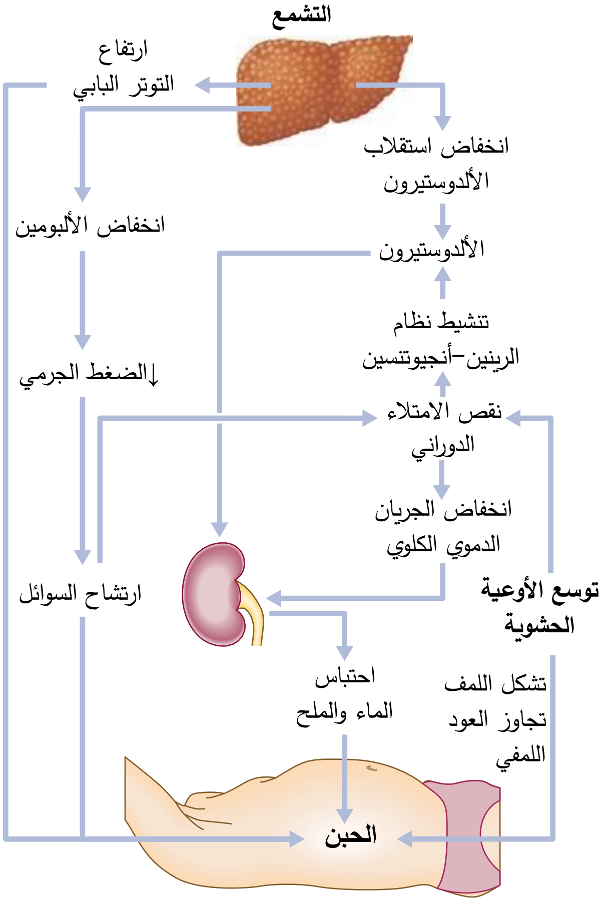
الفيزيولوجيا المرضية Pathophysiology

يوجد للحبن أسباب عديدة، أكثرها شيوعاً هي الأمراض الخبيثة وتشمع الكبد وقصور القلب. يمكن أيضاً أن تسبب العديد من الاضطرابات البدئية في الصفاق والأعضاء الحشوية حبناً، ويجب أخذها بعين الاعتبار حتى عند المرضى المصابين بمرض كبدي مزمن (الإطار 22.21). يُعتقد أن توسع الأوعية الحشوية هو العامل الرئيسي الذي يؤدي إلى الحبن في تشمع الكبد. يتم التواسط في ذلك من خلال الموسعات الوعائية (أكسيد النيتريك بشكل أساسي) التي يتم إطلاقها عندما يؤدي ارتفاع التوتر البابي إلى تحويل الدم إلى الدوران الجهازية. ينخفض الضغط الشرياني الجهازي بسبب توسع الأوعية الحشوية الواضح مع ترقي التشمع. يؤدي هذا الأمر إلى تنشيط نظام الرينين – أنجيوتنسين مع الألدوستيرونية الثانوية وزيادة النشاط العصبي الودي وزيادة إفراز الهرمون الأذيني المدر للصوديوم وتغيير نشاط نظام الكاليكرين– كينين (الشكل 22.16). تميل هذه الأنظمة إلى تصحيح الضغط الشرياني، ولكنها تقوم باحتباس الملح والماء. في هذا الحالة، يؤدي الجمع بين توسع الأوعية الشريانية الحشوية وارتفاع التوتر البابي إلى تغيير نفوذية الشعيرات الدموية المعوية، مما يعزز تراكم السوائل داخل الصفاق.

الإطار 22.21 أسباب الحبن.

انخفاض SAAG (نتحي)	ارتفاع SAAG (رشحي)
الأسباب الشائعة	
المرض الخبيث:	قصور القلب
كبدي	تشمع الكبد
صفاقي	
بقية الأسباب	
التهاب البنكرياس الحاد	نقص بروتينات الدم
الانسداد اللمفاوي	اعتلال الأمعاء المضيع للبروتين
الإنتان	سوء التغذية
السل	الانسداد الوريدي الكبدي
المتلازمة النفروزية	متلازمة Budd–Chiari
	متلازمة الانسداد الجيباني (داء الانسداد الوريدي)
أسباب نادرة	
قصور الدرق	متلازمة Meigs*
	التهاب التامور المضيّق

*متلازمة Meigs هي ترافق الانصباب الجنبي الأيمن مع أو بدون الحبن وورم المبيض الحميد. يزول الحبن عند إزالة الورم.


التشمع
ارتفاع التوتر البابي
انخفاض استقلاب الألدوستيرون
انخفاض الألبومين
الألدوستيرون
تنشيط نظام الرينين–أنجيوتنسين
الضغط الجرمي↓
نقص الامتلاء الدوراني
انخفاض الجريان الدموي الكلوي
ارتشاح السوائل
توسع الأوعية الحشوية
احتباس الماء والملح
تشكل اللمف تجاوز العود اللمفي
الحبن

الشكل 22.16 الآلية المرضية للحبن.

الاستقصاءات Investigations

يعتبر التصوير بالأمواج فوق الصوتية أفضل وسيلة للكشف عن الحبن، خاصة عند البدينين والمرضى الذين لديهم كمية صغيرة من السوائل. يمكن استخدام البزل (إذا لزم الأمر تحت التوجيه بالأمواج فوق الصوتية) للحصول على سائل الحبن لتحليله. قد يشير مظهر سائل الحبن إلى السبب الكامن وراءه (الإطار 22.22). تم العثور على الانصباب الجنبي عند حوالي 10% من المرضى، عادة في الجانب الأيمن (انصباب الصدر الكبدي)؛ معظمها صغيرة ويتم التعرف عليها فقط من خلال الصورة الشعاعية البسيطة للصدر، ولكن في بعض الأحيان يحدث انصباب صدر هائل. لا ينبغي افتراض أن الانصباب الجنبي، خاصة الموجود على الجانب الأيسر، ناتج عن الحبن.

يمكن أن يكون قياس تركيز البروتين ومدروج الألبومين المصلي – الحبني (SAAG) أداة مفيدة لتمييز الأسباب المختلفة للحبن. عادة ما يُطوّر مرضى التشمع الكبدي حبناً بتركيز بروتينات منخفض ("رشحي"؛ تركيز البروتين > 25 غ/ لتر [2.5 غ/ دل]) وعدد قليل نسبياً من الخلايا. على أية حال، عند حوالي 30% من المرضى، يكون تركيز البروتين الكلي < 30 غ/ لتر (3.0 غ/ دل). في هذه الحالات، من المفيد حساب SAAG عن طريق طرح تركيز ألبومين سائل الحبن من ألبومين المصل. المدروج < 11 غ/ لتر (1.1 غ/ دل) ينبئ بنسبة 96% أن الحبن ناتج عن ارتفاع التوتر البابي. يمكن أن يؤدي انسداد الجريان الوريدي بسبب قصور القلب أو انسداد الجريان الوريدي الكبدي أيضاً إلى حدوث حبن رشحي، كما يتضح من مدروج الألبومين < 11 غ/ لتر (1.1 غ/ دل)، ولكن، على عكس تشمع الكبد، يكون محتوى البروتين الكلي عادة < 25 غ/ لتر (2.5 غ/ دل).

الحبن عالي البروتين ("النتحي"؛ تركيز البروتين < 25 غ/ لتر (2.5 غ/ دل) أوSAAG أقل من 11 غ/ لتر (1.1 غ/ دل) يزيد من احتمالية الإصابة بالإنتانات (خاصة السل) أو الأورام الخبيثة أو الحبن البنكرياسي أوفي حالات نادرة قصور الدرق. يحدد تركيز الأميلاز في سائل الحبن الذي يزيد عن 1000 وحدة/ لتر الحبن البنكرياس، بينما يشير انخفاض تراكيز الغلوكوز في سائل الحبن إلى وجود مرض خبيث أو وجود السل. قد يكشف الفحص الخلوي عن وجود خلايا خبيثة. يشير تعداد كريات الدم البيضاء متعددة الأشكال الأكثر من 250 × 10/6لتر بقوة إلى وجود إنتان (التهاب الصفاق الجرثومي العفوي، انظر أدناه). يمكن أن يكون تنظير البطن مفيد في الكشف عن المرض الصفاقي.

الإطار 22.22 سائل الحبن: المظهر والتحليل

السبب/ المظهر

- تشمع الكبد: صاف، بلون القش أو أخضر فاتح
- الانسداد اللمفاوي: أبيض حليبي (كيلوس)
- المرض الخبيث: مدمى
- الإنتان: عكر
- الاتصال الصفراوي: تصبغ أصفر شديد
- الانسداد اللمفاوي: حليبي – أبيض (كيلوسي)

استقصاءات مفيدة:

- الألبومين الكلي (بالإضافة إلى ألبومين المصل) والبروتين*
- الأميلاز
- تعداد العدلات
- علم الخلايا
- الفحص المجهري والزرع

*لحساب مدروج الألبومين المصلي – الحبني (SAAG).

يعتبر وجود الشحوم الثلاثية عند مستوى < 1.1 غ/ لتر (110 مغ/ دل) مُشخّصاً للحبن الكيلوسي ويوحي بوجود خلل تشريحي أو وظيفي في التصريف اللمفاوي من البطن. يتميز الحبن في هذا السياق بمظهر أبيض حليبي مميز.

التدبير

يخفف العلاج الناجح الانزعاج ولكنه لا يطيل العمر؛ إذا كان الحبن شديداً، يمكن أن يؤدي إلى اضطرابات خطيرة في توازن السوائل والشوارد، وبالتالي حدوث الاعتلال الدماغي الكبدي. يعتمد علاج الحبن الرشحي على الحد من تناول الصوديوم والماء بالإضافة إلى تعزيز الصادر البولي باستخدام المدرات، وإذا لزم الأمر، إزالة الحبن مباشرة عن طريق البزل. يتم علاج الحبن النتحي الناتج عن ورم خبيث بالبزل، ولكن تعويض

السوائل غير مطلوب بشكل عام. أثناء تدبير الحبن، يجب وزن المريض بانتظام. يجب معايرة المدرات لإزالة ما لا يزيد عن لتر واحد من السوائل يومياً، لذلك يجب ألا ينخفض وزن الجسم أكثر من 1 كغ يومياً لتجنب النفاد المفرط للسوائل.

تقييد الصوديوم والماء:

يعد تقييد تناول الصوديوم الغذائي أمراً ضرورياً لتحقيق توازن سلبي للصوديوم، كما يمكن تدبير عدد قليل من المرضى بشكل كافي من خلال هذا الإجراء فقط. عادة ما يكون الحد من تناول الصوديوم إلى 100 مليمول/ 24 ساعة ("حمية خالية الملح") مناسباً. يجب تجنب الأدوية التي تحتوي على كميات كبيرة نسبياً من الصوديوم، وتلك التي تعزز احتباس الصوديوم، مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs) (**الإطار 22.23**). إن تقييد تناول الماء إلى 1.0– 1.5 لتر/ 24 ساعة ضروري فقط إذا انخفض صوديوم البلازما إلى أقل من 125 مليمول/ لتر.

المدرات Diuretics:

يحتاج معظم المرضى إلى أخذ المدرات بالإضافة إلى تقييد الصوديوم. السبيرونولاكتون (Spironolactone) (100- 400 مغ/ يوم) هوالخط الدوائي الأول لأنه مضاد قوي للألدوستيرون. ومع ذلك، يمكن أن يسبب التثدي المؤلم وفرط بوتاسيوم الدم، وفي هذه الحالة يمكن استبداله بالأميلوريد (amiloride) (10- 5 مغ/ يوم). يحتاج بعض المرضى أيضاً إلى أخذ مدرات العروة، مثل الفوروسيميد (furosemide)، ولكن يمكن أن يؤدي ذلك إلى اختلال توازن السوائل والشوارد وخلل الوظيفة الكلوية. يمكن تحسين الإدرار إذا كان المرضى مستريحين في الفراش، ربما بسبب ازدياد الجريان الكلوي في الوضعية الأفقية. المرضى الذين لا يستجيبون للسبيرونولاكتون بجرعة 400 ملغ وللفوروسيميد بجرعة 160 ملغ، أو الذين لا يستطيعون تحمل هذه الجرعات بسبب نقص صوديوم الدم أو القصور الكلوي، يعتبرون مصابين بالحبن المعند أو المقاوم لمدرات البول ويجب معالجتهم بتدابير أخرى.

البزل Paracentesis:

الخط العلاجي الأول للحبن المعند هو البزل كبير الحجم. يكون البزل حتى الجفاف آمن، بشرط أن يتم دعم الدورة الدموية بسائل غرواني ضمن الوريد مثل الألبومين البشري (6– 8 غ لكل لتر من الحبن المزال، عادة ما يكون 100 مل من محلول الألبومين البشري بنسبة 20% أو 25% (HAS) لكل 1.5 – 2 لتر من سائل الحبن المزال) أو موسع بلازمي آخر. يمكن استخدام البزل كعلاج أولي أو عندما تفشل العلاجات الأخرى.

الإطار 22.23 بعض الأدوية المحتوية على كميات كبيرة نسبياً من الصوديوم أو الأسباب الحابسة للصوديوم

محتوى صوديوم عالي

- Alginates
- Effervescent preparations (e.g Antacids aspirin, calcium, paracetamol)
- Antibiotics
- Sodium valproate
- Phenytoin

احتباس الصوديوم

- Carbenoxolone
- Non-steroidal anti-inflammatory drugs
- Oestrogens
- Glucocorticoids
- Metoclopramide

التحويلة البابية الجهازية داخل الكبدية عبر الوداجي Transjugular intrahepatic portosystemic stent shunt:

يمكن للتحويلة البابية الجهازية داخل الكبدية عبر الوداجي (TIPSS) أن تخفف الحبن المعند ولكنها لا تطيل العمر؛ قد تكون أحد الخيارات حيث يكون البديل الوحيد هو البزل المتكرر كبير الحجم. يمكن استخدام TIPSS عند المرضى الذين ينتظرون زراعة الكبد أو عند المرضى الذين لديهم وظيفة كبدية معقولة، على الرغم من أنه يمكن أن يؤدي إلى تفاقم الاعتلال الدماغي عند المرضى الذين لديهم وظيفة ضعيفة.

المضاعفات Complications

القصور الكلوي Renal failure:

يمكن أن يحدث القصور الكلوي عند مرضى الحبن. يمكن أن يكون بسبب التوسع الوعائي الناتج عن الإنتان و/ أو المدرات، أو بسبب المتلازمة الكبدية الكلوية.

المتلازمة الكبدية الكلوية Hepatorenal syndrome:

تحدث عند 10% من المرضى الذين لديهم تشمع كبدي متقدم مصحوب بالحبن. هناك نوعان سريريان؛ كلاهما متواسط

بالتضيق الوعائي الكلوي الناتج عن نقص ملء الدوران الشرياني.

المتلازمة الكبدية الكلوية النمط 1: يتميز هذا النمط بقلة البول التدريجية، الارتفاع السريع في كرياتينين المصل والإنذار السيئ للغاية (بدون علاج، يكون متوسط البقاء على قيد الحياة أقل من شهر واحد). لا يوجد عادة بيلة بروتينية، ويكون إفراز البول للصوديوم أقل من 10 مليمول/ 24 ساعة ونسبة أسمولية البول/ البلازما أكثر من 1.5. يجب استبعاد الأسباب غير الوظيفية الأخرى للقصور الكلوي قبل وضع التشخيص. يتكون العلاج من تسريب الألبومين بالإشتراك مع التيرليبريسين (terlipressin) (أوالأوكتريوتيد [octreotide] والميدودرين [midodrine] حيث لا يتم اعتماد استخدام التيرليبريسين) ويكون فعالاً عند حوالي ثلثي المرضى. لا ينبغي استخدام الديال الدموي بشكل روتيني لأنه لا يحسن النتيجة. يجب التفكير بزرع الكبد عند المرضى الناجين، والذي يعد، إلى جانب TIPSS، علاجاً فعّالاً عند المرضى المناسبين.

المتلازمة الكبدية الكلوية النمط 2: يحدث هذا النمط عادة عند المرضى الذين لديهم حبن معند على العلاج، يتميز بزيادة معتدلة ومستقرة في كرياتينين الدم وله إنذار أفضل.

التهاب الصفاق الجرثومي العفوي Spontaneous bacterial peritonitis:

قد يتظاهر التهاب الصفاق الجرثومي العفوي (SBP) بألم بطني والإيلام الارتدادي وغياب الأصوات المعوية والحمى عند مريض لديه علامات واضحة للتشمع والحبن. تكون العلامات البطنية خفيفة أو غائبة عند حوالي ثلث المرضى، وعند هؤلاء الأفراد يعتبر الاعتلال الدماغي الكبدي والحمى هي السمات الرئيسية. قد يُظهر البزل التشخيصي سائلاً عكراً، كما أن عدد العدلات في سائل الحبن $> 250 \times 10^6$/ لتر يشير دائماً إلى وجود إنتان. عادة لا يمكن تحديد مصدر الإنتان، ولكن معظم الكائنات الحية المعزولة هي من أصل معوي، والإشريكيا القولونية هي العامل الممرض الأكثر شيوعاً. يعطي زرع الحبن في زجاجات مزرعة الدم أعلى إنتاجية للكائنات الحية. يجب تمييز SBP عن الحالات الإسعافية الأخرى داخل البطن، كما يجب أن يثير العثور على كائنات متعددة في الزرع الشك في وجود أحشاء مثقبة.

يجب أن يبدأ العلاج فوراً بصادات حيوية واسعة الطيف، مثل السيفوتاكسيم (cefotaxime) أوالبيبيراسيلين (piperacillin)/ التازوباكتام (tazobactam). يعد نكس SBP أمراً شائعاً، ولكن يمكن تقليله باستخدام الكينولونات الوقائية، مثل النورفلوكساسين (norfloxacin) أوالسيبروفلوكساسين (ciprofloxacin). تقلل الصادات الحيوية الوقائية من حدوث SBP وتحسن البقيا عند مرضى التشمع الذين يعانون من نزف هضمي. عند المرضى الذين لديهم نوبة SBP سابقة مع استمرار الحبن، يمنع النورفلوكساسين (norfloxacin) (400 مغ/ يوم) حدوث النكس.

الإنذار

فقط 10- 20% من المرضى يعيشون لمدة 5 سنوات من الظهور الأول للحبن الناتج عن تشمع الكبد. ومع ذلك، فإن النظرة المستقبلية ليست سيئة على مستوى العالم، وهي الأفضل عند المرضى الذين لديهم وظيفة كبدية جيدة واستجابة جيدة للعلاج. يكون الإنذار أفضل أيضًا عند وجود سبب قابل للعلاج للتشمع المستبطن أو عند العثور على سبب مُسبّب للحبن، مثل تناول الملح الزائد. يبلغ معدل الوفيات في السنة الأولى 50% بعد النوبة الأولى من التهاب الصفاق الجرثومي.

الاعتلال الدماغي الكبدي Hepatic encephalopathy

اعتلال الدماغ الكبدي هو متلازمة عصبية نفسية تسببها أمراض الكبد. مع تقدّمه، يُتبَع الهذيان بالسبات. يجيب تفريق الهذيان البسيط عن الهذيان الارتعاشي واعتلال دماغ لفيرنيكه وتفريق السبات عن الورم الدموي تحت الجافية، والذي يمكن أن يحدث عند مدمني الكحول بعد السقوط (الإطار 22.24). تشمل الميزات تغيّرات في الفكر والشخصية والعواطف والوعي، مع أو بدون علامات عصبية. يمكن تصنيف درجة اعتلال الدماغ من 1 إلى 4، اعتمادًا على هذه الميزات، وهذا مفيد في تقييم الاستجابة للعلاج (انظر الإطار 22.9). عندما تتطور النوبة بشكل حاد يمكن العثور على عامل مؤهب (الإطار 22.25).

22.24 التشاخيص التفريقية للاعتلال الدماغي الكبدي

- النزف داخل القحف (ورم دموي تحت الجافية / فوق الجافية
- الانسمام الكحولي أو بالمخدرات
- الهذيان الارتعاشي / تناذر السحب الكحولي
- اعتلال دماغ فيرنيكه
- الاضطرابات النفسية البدئية
- نقص سكر الدم
- داء ويلسون العصبي
- حالة ما بعد النوبة

22.25 العوامل المسببة للاعتلال الدماغي الكبدي

- الأدوية (خاصة المهدئات ومضادات الاكتئاب)
- التجفاف (بما في ذلك مدرات البول والبزل)
- المفاغرات البابية الجهازية
- الانتان
- نقص بوتاسيوم الدم
- الإمساك
- ↑ الحمل البروتيني (يتضمن النزف المعدي المعوي)

الأعراض الأبكر معتدلة جداً ويمكن إهمالها بسهولة، ولكن عندما تصبح الحالة أكثر شدة، تتطور اللامبالاة، وعدم القدرة على التركيز، والهذيان، والارتباك، والنعاس، تداخل الكلام، ويتطوّر السبات في نهاية المطاف. تحدث اختلاجات في بعض الأحيان. يُظهر الفحص عادةً رُعاش خافق flapping tremor (asterixis)رُعاش كبدي المنشأ، وعدم القدرة على أداء مهام حسابية ذهنية بسيطة أو رسم الأشياء مثل نجمة (تعذر الأداء الإنشائي)، ومع تقدم الحالة، يحدث اشتداد بالمنعكسات واستجابة أخمصية بالانبساط ثنائية الجانب. نادراً ما يسبب اعتلال الدماغ الكبدي علامات عصبية بؤرية؛ في حال وجودها، يجب البحث عن أسباب أخرى لها. عادة ما يوجد النتن الكبدي، وهو رائحة نفس كريهة، ولكنه علامة على القصور الكبدي والمفاغرات البابية الجهازية أكثر من كونه علامة على الاعتلال الدماغي الكبدي. نادراً ما يؤدي الاعتلال الدماغي الكبدي المزمن (التنكس الكبدي الدماغي) إلى مجموعات متغيرة من الخلل الوظيفي المخيخي ومتلازمات باركنسون والشلل النصفي التشنجي والخرف.

الفيزيولوجيا المرضية

يُعتقد أن الاعتلال الدماغي الكبدي ناتج عن اضطراب في وظائف المخ بسبب السموم العصبية المنتشرة والتي يتم استقلابها عادة بواسطة الكبد. معظم المرضى المصابين لديهم دليل على قصور الكبد والمفاغرات البابية الجهازية، لكن التوازن بين هؤلاء يختلف من فرد إلى آخر.

تعتبر درجة معينة من القصور الكبدي عاملاً رئيسياً، لأن المفاغرة البابية الجهازية للدم وحدها نادراً ما تسبب اعتلال الدماغ. "السموم العصبية" المسببة لاعتلال الدماغ غير معروفة ولكن يُعتقد أنها مواد نيتروجينية تنتج في الأمعاء، جزء منها على الأقل بفعل بكتيري. يتم استقلاب هذه المواد بشكل طبيعي عن طريق الكبد السليم ويتم إزالتها من الدورة الدموية الجهازية. تعتبر الأمونيا تقليدياً عاملاً هاماً. ركز الاهتمام الأخير على حمض غاما أمينو بيوتريك γ-aminobutyric (GABA) كوسيط، إلى جانب الأوكتوبامين والأحماض الأمينية والميركابتان والأحماض الدهنية التي يمكن أن تعمل كناقلات عصبية. قد يكون الدماغ المصاب بتشمع الكبد حساساً أيضاً لعوامل أخرى، مثل الأدوية التي يمكن أن تؤدي إلى حدوث اعتلال دماغي كبدي (الإطار 22.25). يعد اضطراب وظيفة الحاجز الدموي الدماغيBBB سمة من سمات القصور الكبدي الحاد وقد يؤدي إلى وذمة دماغية.

الاستقصاءات

يمكن عادة وضع التشخيص سريرياً. عند وجود شك، يُظهر مخطط كهربية الدماغ تباطؤاً منتشراً لموجات ألفا الطبيعية مع التطور النهائي لموجات دلتا. عادة ما تزداد الأمونيا الشريانية عند مرضى الاعتلال الدماغي الكبدي. ومع ذلك، يمكن أن تحدث زيادة في تركيزه في حالة عدم وجود اعتلال دماغي سريري، مما يجعل لهذا الاستقصاء قيمة تشخيصية صغيرة.

التدبير

المبادئ هي معالجة أو إزالة العوامل المسببة (الإطار 22.25) ومنع إنتاج السموم العصبية بواسطة البكتيريا في الأمعاء. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى تقييد البروتين الغذائي ولم يعد موصى به كعلاج من الدرجة الأولى لأنه غير مستساغ ويمكن أن يؤدي إلى تدهور الحالة التغذوية لدى مرضى سوء التغذية الحقيقي. يُزاد اللاكتولوز Lactulose (15–30 مل 3 مرات يوميًا) تدريجيًا حتى تتحرك الأمعاء مرتين يوميًا. له تأثير ملين تناضحي، ويقلل من درجة حموضة محتوى القولون، وبالتالي يحد من امتصاص الأمونيا في القولون، ويعزز دمج النيتروجين في البكتيريا. ريفاكسيمين Rifaximin (400 ملغ 3 مرات يوميًا) مضاد حيوي جيد التحمل وغير ممتص يعمل عن طريق تقليل المحتوى البكتيري في الأمعاء وقد ثبت أنه فعال. يمكن استخدامه بالإضافة إلى اللاكتولوز أو كبديل له إذا أصبح الإسهال مزعجاً. اعتلال الدماغ المزمن أو الناكس هو أحد الاستطبابات الرئيسية لزرع الكبد.

نزيف الدوالي Variceal bleeding

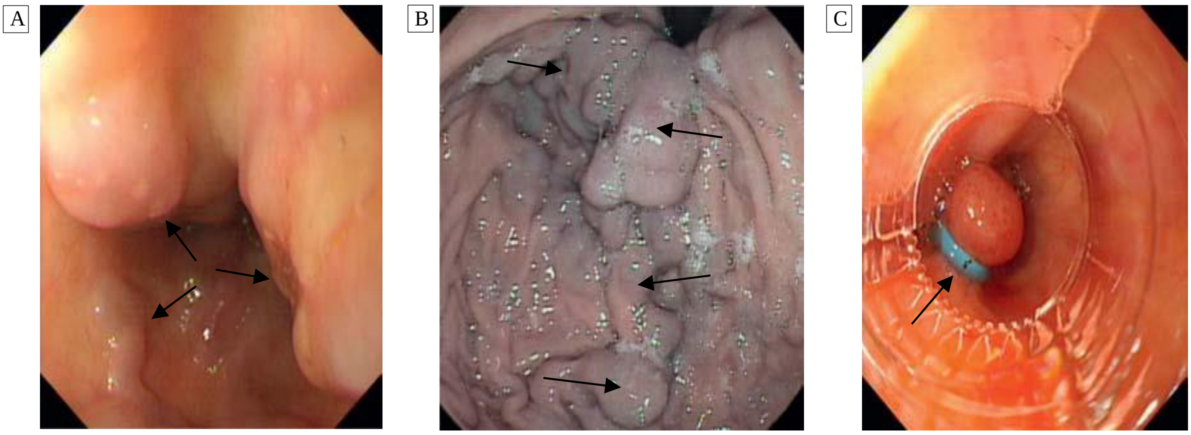
يعتبر النزف المعدي المعوي الحاد الناجم عن دوالي المريء (الشكل 22.17) شائعاً في أمراض الكبد المزمنة. تمَّت مناقشة الاستقصاء والتدبير في الفصل 21 والتدبير النوعي لنزيف الدوالي لاحقاً في هذا الفصل.

تشمّع الكبد

يتميز تشمّع الكبد بتليف كبدي منتشر وتشكُّل العقيدات. يمكن أن يحدث في أي عمر، وله مراضة كبيرة وسبب مهم للوفاة المبكرة. وهو السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع ضغط الدم البابي ومضاعفاته. الأسباب الأكثر شيوعاً في جميع أنحاء العالم هي التهاب الكبد الفيروسي المزمن، الاستهلاك المفرط للكحول لفترات طويلة، NAFLD، لكن أي حالة تؤدي إلى الموت المستمر أو المتكرر لخلايا الكبد قد تؤدي إلى تشمع الكبد. تم سرد أسباب تليف الكبد في الإطار 22.26. قد يحدث تشمّع الكبد أيضاً عند تلف أو انسداد القنوات الصفراوية لفترات طويلة، كما هو موجود في التهاب الأقنية الصفراوية البدئي (PBC)والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي (PSC) والتضيقات الصفراوية بعد الجراحة. يمكن أن يؤدي الانسداد المستمر للعود الوريدي من الكبد، كما هو الحال في متلازمة الانسداد الجيبيSOS ؛ (داء الانسداد الوريدي) ومتلازمة بود كياري، إلى تشمُّع الكبد .

الفيزيولوجيا المرضية

بعد إصابة الكبد، يتم تنشيط الخلايا النجمية في فراغ ديس (انظر الشكل 22.3) بواسطة السيتوكينات التي تنتجها خلايا كوبفر وخلايا الكبد. هذا يحول الخلية النجمية إلى خلية تشبه الأرومة الليفية العضلية، قادرة على إنتاج



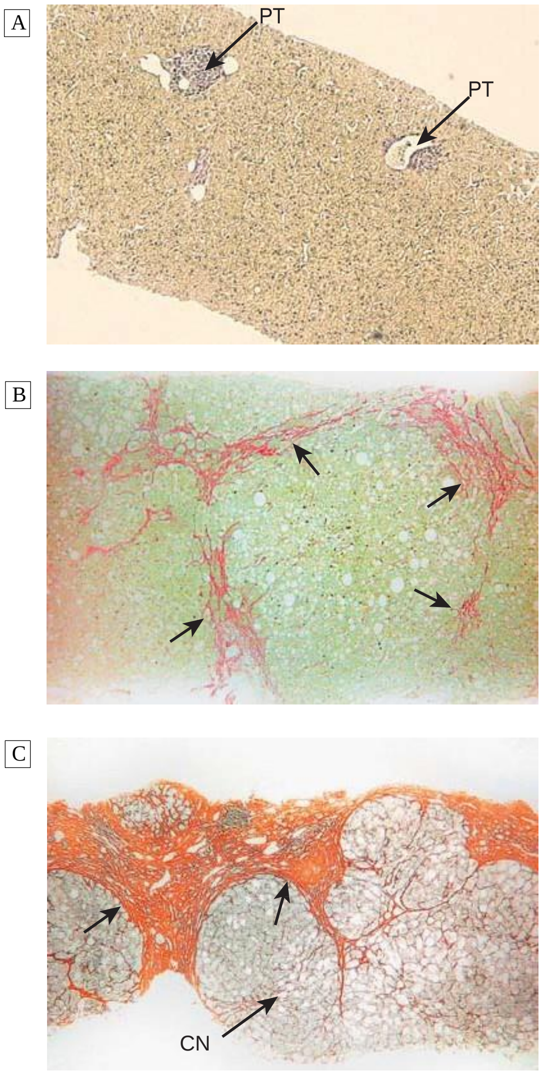
الشكل 22.17 دوالي: صور بالتنظير الباطني A دوالي المريء (الأسهم) في النهاية السفلية من المريء B دوالي معدية C ظهور دوالي المريء بعد تطبيق العصابات الخانقة (ربط الشريط ، السهم).

22.26 العوامل المسببة لتشمع الكبد

- الكحول
- التهاب الكبد الفيروسي المزمن (B أو C)
- اعتلال الكبد الشحمي غير الكحولي
- مناعي:
  - التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي
  - مرض الكبد المناعي الذاتي
- الصفراوي :
  - التهاب الأقنية الصفراوية البدئي
  - تشمّع الكبد الصفراوي الثانوي
  - التليّف الكيسي
- وراثي:
  - ترسب الأصبغة الدموية
  - داء ويلسون
  - عوز α1 – أنتي تريبسين
- التليف الكيسي المراري المنشأ (غير معروف – 15٪)
- انسداد التدفق الوريدي المزمن
- أي مرض كبدي مزمن

الكولاجين والسيتوكينات المؤهبة للالتهابات والوسطاء الأخرى التي تعزز تلف الخلايا الكبدية وتليف الأنسجة (انظر الشكل 22.4). تشمع الكبد يُشخَّص نسيجياً (الشكل 22.18). يتطور على مدى سنوات حيث يؤدي التليف التدريجي وفقدان الخلايا الكبدية على نطاق واسع إلى تشويه بنية الكبد الطبيعية التي تعطل الأوعية الدموية الكبدية، مما يتسبب في حدوث المفاغرات البابية الجهازية. عادة ما تؤثر هذه التغييرات على الكبد بالكامل ولكن في تليف الكبد الصفراوي) مثل (PBC يمكن أن تكون غير مكتملة. يمكن تصنيف تشمُّع الكبد من الناحية النسيجية إلى :

- تشمّع صغير العقيدات، يتميّز بالعقيدات الصغيرة التي يبلغ قطرها حوالي 1 مم وعادة ما تظهر في تشمّع الكبد الكحولي .
- تشمع كبير العقيدات، ويتميز بوجود عقيدات أكبر حجماً بأحجام مختلفة. مناطق الانهيار السابقة بهيكلية الكبد تُثبَت من قبل الندوب الليفية الكبيرة



الشكل 22.18 السمات النسيجية في الكبد الطبيعي، التليُّف الكبدي والتشمّع الكبدي. A كبد طبيعي. تشع أعمدة خلايا الكبد 1–2 خلايا سميكة من المسافات البابية (PT) إلى الأوردة المركزية. تحتوي المسافة البابية على فرع طبيعي للقناة الصفراوية داخل الفصيصية وفرع من الشريان الكبدي وفرع من الوريد البابي. B جسور التليف (الوردي الملون ، الأسهم) المنتشرة حول الوريد الكبدي وخلايا الكبد المفردة (حول الخلايا) وربط المسالك البابية المجاورة والأوردة الكبدية. C تشمع الكبد. تم تعطيل بنية الكبد. يتم الآن فقدان الترتيب الطبيعي للمسالك البابية والأوردة الكبدية ويتم تفكيك عقيدات الخلايا الكبدية المتكاثرة بواسطة خيوط من الأنسجة الليفية ذات اللون الوردي / البرتقالي (الأسهم) التي تشكل عقيدات تليف الكبد CN.

المظاهر السريرية

العرض السريري متغير بدرجة كبيرة. بعض المرضى لا يعانون من أعراض ويتم التشخيص بالصدفة عند الفحص بالأمواج فوق الصوتية أو في الجراحة. يعاني البعض الآخر

من تضخم الكبد المعزول، تضخم الطحال، علامات ارتفاع ضغط الدم البابي أو قصور كبدي. عندما تكون الأعراض موجودة، فإنها غالباً ما تكون غير نوعيّة وتشمل الضعف، التعب، تشنجات العضلات، فقدان الوزن، فقدان الشهية، الغثيان، القيء، عدم الراحة في الجزء العلوي من البطن (الإطار 22.27). يحدث تشمع الكبد في بعض الأحيان بسبب ضيق التنفس الناجم عن الانصباب الجنبي الأيمن الكبير، أو المتلازمة الكبدية الرئوية.

يعد تضخم الكبد أمراً شائعاً عندما يكون تشمُّع الكبد ناجماً عن الداء الكبدي الكحولي أو داء ترسب الأصبغة الدموية. يؤدي التدمير التدريجي لخلايا الكبد والتليف إلى تقليل حجم الكبد تدريجياً مع تقدم المرض في أسباب أخرى لتليف الكبد. يعد نقصان حجم الكبد أمراً شائعاً بشكل خاص إذا كان السبب هو التهاب الكبد الفيروسي أو مرض الكبد المناعي الذاتي. غالبًا ما يكون الكبد صلباً وغير منتظم الحواف وغير أملس. يكون اليرقان خفيفاً عند ظهوره لأول مرة ويعود في المقام الأول إلى الفشل في إفراز البيليروبين. الحمامى الراحيّة يمكن رؤيتها في وقت مبكر من المرض ولكنها ذات قيمة تشخيصية محدودة، حيث توجد في العديد من الحالات الأخرى المرتبطة بالدورة الدموية شديدة الديناميكية، بما في ذلك الحمل الطبيعي، بالإضافة إلى وجودها لدى بعض الأشخاص الأصحاء. يحدث توسّع الشعيرات العنكبوتية وتتكون من شريان مركزي (يرتفع عن سطح الجلد أحياناً)، والذي تتشعّع منه الأوعية الصغيرة. يختلف قطرها من 1 إلى 2 مم وعادة ما توجد فقط فوق الحلمتين. قد يوجد واحد أو اثنان من توسع الشعيرات العنكبوتية الصغيرة في حوالي 2 ٪ من الأشخاص الأصحاء وقد يحدث بشكل عابر بأعداد أكبر في الأشهر الثلاثة الأخيرة من الحمل، ولكن بخلاف ذلك فهي مؤشر قوي على مرض الكبد. يُعد توسع الشعيرات العنكبوتية الزهرية، التثدي، التضخم النكفي أكثر شيوعاً في تشمّع الكبد الكحولي. يكون التصبُّغ مُلفتاً أكثر ما يمكن في داء ترسب الأصبغة الدموية وفي أي تشمّع كبد مرتبط بالركود الصفراوي المطوَّل. تتطور المفاغرات الشريانية الوريدية الرئوية أيضاً، مما يؤدي إلى نقص تأكسج الدم وفي النهاية إلى زرقة مركزية، ولكن هذه سمة متأخرة.

22.27 التظاهرات السريرية لتشمع الكبد

- تضخم الكبد (على الرغم من أن الكبد قد يكون أيضاً صغيراً)
- اليرقان
- حبن
- تغيرات الدورة الدموية: توسع الشعيرات العنكبوتية، حمامى راحية، زرقة
- تغيرات الغدد الصماء: فقدان الرغبة الجنسية، تساقط الشعر. الرجال: التثدي، ضمور الخصية، العجز الجنسي. انقطاع الطمث
- الميل النزفي: كدمات، فرفرية، رعاف
- ارتفاع ضغط الدم البابي: تضخم الطحال، الأوعية الجانبية، نزيف الدوالي
- اعتلال الدماغ الكبدي (البابي الجهازي)
- ميزات أخرى: التصبغ، تبقرط الاصابع، تقفّع دوبويتران

تُلاحظ تغيرات الغدد الصماء بسهولة أكبر لدى الرجال، الذين يُظهرون فقداناً لتوزيع الشعر عند الذكور وضموراً في الخصية. التثدي شائع ويمكن أن يكون بسبب أدوية مثل سبيرونولاكتون. تزداد سهولة الإصابة بالكدمات مع تقدم تشمّع الكبد.

يعد تضخم الطحال وتكوّن الأوعية الجانبية من سمات ارتفاع ضغط الدم البابي، والذي يحدث في الحالات المتقدمة (انظر أدناه). يشير الحبن أيضاً إلى المرض المتقدم. تصبح أدلة الإصابة بالاعتلال الدماغي الكبدي أيضاً شائعة مع تطور المرض. تشمل السمات غير النوعية لمرض الكبد المزمن تعجر أصابع اليدين والقدمين. يُنظر إلى تقفع دوبويتران تقليدياً على أنه أحد مضاعفات تشمّع الكبد ولكن الدليل على ذلك ضعيف. يحدث القصور الكبدي المزمن عندما يتم تجاوز قدرة الكبد على الاستقلاب الغذائي. يتميز بوجود اعتلال دماغي و / أو الحبن. غالباً ما يُستخدم مصطلح "تعويضات الكبد" أو "مرض الكبد اللاتعويضي" عند حدوث القصور الكبدي المزمن.

قد توجد سمات سريرية ومخبرية أخرى (الإطار 22.28)؛ وتشمل هذه الوذمة المحيطية، القصور الكلوي، اليرقان، نقص ألبومين الدم واضطرابات التخثّر بسبب خلل في تصنيع البروتين.

22.28 التظاهرات السريرية لقصور الكبد المزمن

- تدهور وظائف الكبد التصنيعية:
  - تطاول ومن البروترومبين
  - نقص الالبومين
- يرقان
- ارتفاع توتر وريد الباب
- نزف الدوالي
- الاعتلال الدماغي الكبدي
- حبن:
  - التهاب البريتوان الجرثومي العفوي
  - القصور الكبدي الكلوي

التدبير العلاجي

يشمل علاج السبب الأساسي، والحفاظ على التغذية وعلاج المضاعفات، بما في ذلك الحبن، التهاب الدماغ الكبدي، ارتفاع ضغط الدم البابي والدوالي. بمجرد تشخيص تشمّع الكبد، يجب إجراء التنظير الداخلي للكشف عن دوالي المريء ويُكرر كل عامين. بما أن تشمع الكبد مرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية، يجب وضع المرضى تحت المراقبة المنتظمة لذلك. يمكن أيضاً علاج قصور الكبد المزمن الناتج عن تشمّع الكبد عن طريق زرع الكبد. هذا يمثل حالياً حوالي ثلاثة أرباع جميع عمليات زرع الكبد.

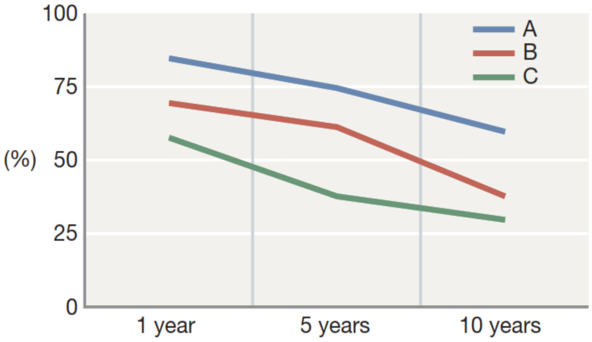
الإنذار

إن الإنذار العام سيّء. يُصاب العديد من المرضى بمرض متقدِّم و / أو مضاعفات خطيرة تؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات. بشكل عام، يعيش 25٪ فقط من المرضى بعد 5 سنوات من التشخيص، ولكن تكون وظائف الكبد جيدة، يعيش 50٪ منهم لمدة 5 سنوات و25٪ لمدة تصل إلى 10 سنوات. يكون الإنذار أكثر ملاءمة عندما يمكن علاج السبب الأساسي، كما هو الحال في إساءة استخدام الكحول أو داء ترسب الأصبغة الدموية أو مرض ويلسون.

لا تُقدِّم الاختبارات المخبرية سوى دليل تقريبي للإنذار للأفراد المرضى. يشير تدهور وظائف الكبد، كما يتضح من اليرقان أو الحبن أو اعتلال الدماغ، إلى سوء الإنذار ما لم يتم العثور على سبب قابل للعلاج مثل الإنتان. إن زيادة البيليروبين، هبوط الألبومين (أو تركيز الألبومين أقل من 30 غ / لتر (3.0 غ / ديسيلتر))، نقص صوديوم الدم الملحوظ (أقل من 120 مليمول / لتر) غير الناجم عن العلاج المدر للبول، تطاول PT كلها سمات تنبئية سيئة (الإطار 22.29 والشكل 22.19). يمكن استخدام درجات Child-Pugh وMELD (نموذج لمرض الكبد في المرحلة النهائية-Model for End stage Liver Disease) لتقييم الإنذار. يعد حساب MELD أكثر صعوبة في حساب السريريات لكن، على عكس معيار Child-Pugh، يتضمن وظيفة الكلى. إذا كانت وظيفة الكلى سيئة، فمن المعروف أنه سمة إنذارية سيئة في المرحلة النهائية للمرض (الإطار 22.30). على الرغم من أن هذه الدرجات

22.29 تصنيف Child-Pugh لتحديد الإنذار في تشمع الكبد

الدرجة	1	2	3
اعتلال دماغي	غير موجود	خفيف	مُلاحظ
البيليروبين (μmol/L (mg/dL))*			
التهاب\تصلب الأقنية الصفراوية البدئي	68> (4)	170−68 (10−4)	170< (10)
أسباب أخرى للتشمع	34> (2)	50−34 (3−2)	50< (3)
الألبومين (g/L (g/dL))	35< (3.5)	35−28 (3.5−2.8)	28> (2.8)
زمن البروترومبين (secs prolonged)	4>	6−4	6<
الحبن	غير موجود	خفيف	مُلاحظ
بالإضافة للعوامل الفردية: < 7 = Child’s A, 7–9 = Child’s B, > 9 = Child’s C			
لنحول البيليروبين من μmol/L إلى mg/Dl، نقسم على 17			



الشكل 22.19 معدل البقيا في التشمع حسب مقياس Child–Pugh.

تعطي دليلًا للإنذار، إلا أن مسار تشمّع الكبد يمكن أن يكون غير متوقع، حيث قد تحدث مضاعفات مثل نزيف الدوالي.

22.30 معدل البقيا لسنة حسب تصنيف MELD

تصنيف MELD	البقيا لسنة (%)	
	بدون مضاعفات	مع مضاعفات*
9>	97	90
19–10	90	85
29–20	70	65
39–30	70	50

MELD from SI units

10 × (0.378 [In serum bilirubin (μmol/L) + 1.12 [In INR] + 0.957 [In serum creatinine (μmol/L)] + 0.643)

MELD from non-SI units

3.8 [In serum bilirubin (mg/dL)] + 11.2 [In INR] + 9.3 [In serum creatinine (mg/dL)] + 6.4

In = natural log. To calculate online, go to https://optn.transplant.hrsa.gov/resources/allocation-calculators/meld-calculator/

*تشمل المضاعفات وجود حبن، اعتلال دماغي، أو نزف الدوالي.

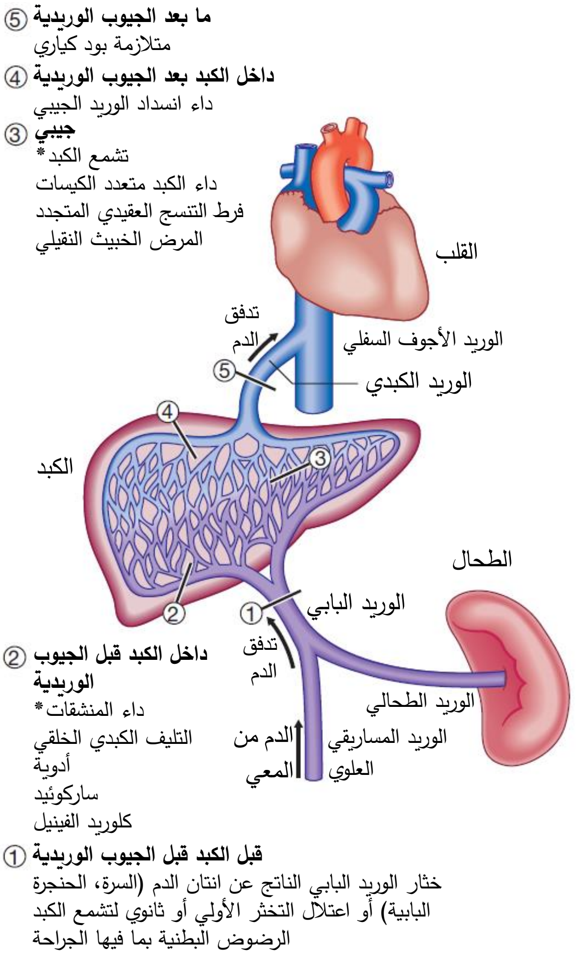
(INR = International Normalised Ratio; MELD = Model for End-stage Liver Disease)

ارتفاع ضغط الدم البابي

غالباً ما يكون ارتفاع ضغط الدم البابي من مضاعفات تشمّع الكبد ولكن له أسباب أخرى. المدروج الطبيعي للضغط الوريدي الكبدي (الفرق بين الضغط الوريدي الكبدي الإسفيني (WHVP) والضغط الوريدي الكبدي الحر؛ انظر أدناه) هو 5–6 مم/زئبقي. يكون ارتفاع ضغط الدم البابي مهم سريرياً عندما يتجاوز المدروج 10 مم/زئبقي ويزداد خطر حدوث نزيف الدوالي إلى ما بعد المدروج 12 مم/زئبقي. ازدياد المقاومة الوعائية أمر شائع. يتم تصنيف الأسباب وفقاً للمواقع الرئيسية لإعاقة تدفق الدم في الجهاز الوريدي البابي (الشكل 22.20). انسداد الوريد البابي خارج الكبد هو المكان المعتاد لارتفاع ضغط الدم البابي في الطفولة والمراهقة، بينما يتسبب تشمّع الكبد في 90٪ على الأقل من حالات ارتفاع ضغط الدم البابي لدى البالغين في البلدان المتقدمة. داء البلهارسيا هو السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع ضغط الدم البابي في جميع أنحاء العالم ولكنه نادر خارج المناطق الموبوءة (مثل مصر) (الفصل 11).

المظاهر السريرية

تنتج المظاهر السريرية بشكل أساسي عن الاحتقان الوريدي البابي وتكوّن الدوران الجانبي (الإطار 22.31). يُعد تضخم الطحال من الموجودات الأساسية، كما أن تشخيص ارتفاع ضغط الدم البابي أمر غير معتاد عند عدم ملاحظة تضخم الطحال سريرياً أو عن طريق الموجات فوق الصوتية. نادراً ما يتضخم الطحال أكثر من 5 سم تحت الحافة الضلعية اليسرى عند البالغين ولكن يمكن أن يحدث تضخم الطحال بشكل أكثر وضوحاً في الطفولة والمراهقة.


⑤ **ما بعد الجيوب الوريدية**
متلازمة بود كياري
④ **داخل الكبد بعد الجيوب الوريدية**
داء انسداد الوريد الجيبي
③ **جيبي**
تشمع الكبد*
داء الكبد متعدد الكيسات
فرط التنسج العقيدي المتجدد
المرض الخبيث النقيلي
القلب
تدفق الدم
الوريد الأجوف السفلي
الوريد الكبدي
الكبد
الطحال
الوريد البابي
② **داخل الكبد قبل الجيوب الوريدية**
داء المنشقات*
التليف الكبدي الخلقي
أدوية
ساركوئيد
كلوريد الفينيل
تدفق الدم
الدم من المعي
الوريد الطحالي
الوريد المساريقي العلوي
① **قبل الكبد قبل الجيوب الوريدية**
خثار الوريد البابي الناتج عن انتان الدم (السرة، الحنجرة البابية) أو اعتلال التخثر الأولي أو ثانوي لتشمع الكبد
الرضوض البطنية بما فيها الجراحة

الشكل 22.20 تصنيف ارتفاع ضغط الدم البابي حسب موقع انسداد الأوعية الدموية. *السبب الأكثر شيوعاً. لاحظ أن انسداد الوريد الطحالي يمكن أن يتبع أيضاً التهاب البنكرياس. مما يؤدي إلى دوالي المعدة

22.31 مضاعفات ارتفاع ضغط الدم البابي

- نزيف الدوالي: المريء والمعدة وغير ذلك (نادر)
- اعتلال المعدة الاحتقاني
- فرط الطحال
- اعتلال الدماغ الكبدي
- القصور الكلوي
- فقر الدم بعوز الحديد
- حبن

قد تكون الأوعية الجانبية مرئية على جدار البطن الأمامي وتشع أحياناً من السرة لتشكيل "رأس الميدوسا" . نادراً ما يكون للوعاء الجانبي السري الكبير تدفق دم كافٍ لإعطاء نفخة وريدية عند الإصغاء (متلازمة كروفيلهير– بومغارتن Cruveilhier–Baumgarten syndrome). تتكوّن الأوعية الجانبية الأكثر أهمية في المريء والمعدة، ويمكن أن يكون هذا مصدراً لنزيف حاد. تسبب دوالي المستقيم أيضاً نزيفاً وغالباً ما يتم الخلط بينها وبين البواسير (وهي ليست أكثر شيوعاً في ارتفاع ضغط الدم البابي مقارنةً بعموم السكان). ينتج النتن الكبدي Fetor hepaticus عن المفاغرة البابية الجهازية للدم، والذي يسمح للمركابتان بالمرور مباشرة إلى الرئتين.

يحدث الحبن نتيجة لاحتباس الصوديوم الكلوي وارتفاع ضغط الدم البابي الذي قد يعود، على سبيل المثال، إلى أسباب ما بعد كبدية (انسداد الجريان الكبدي) أو تشمّع الكبد. إنَّ أهم نتيجة لارتفاع ضغط الدم البابي هو نزيف الدوالي، والذي ينشأ عادة من دوالي المريء الواقعة في حدود 3–5 سم من الوصل المعدي المريئي، أو من دوالي المعدة. حجم الدوالي، وخصائص الدوالي بالمنظار مثل البقع الحمراء والأشرطة، الضغط البابي المرتفع والقصور الكبدي كلها عوامل عامة تؤهب للنزيف. يمكن للأدوية القادرة على التسبب في تآكل الغشاء المخاطي، مثل الساليسيلات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، أن تؤدي أيضاً إلى حدوث نزيف. غالباً ما يكون نزيف الدوالي شديداً ومتكرراً إذا لم يتم إعطاء علاج وقائي.

الفيزيولوجيا المرضية

تؤدي زيادة المقاومة الوعائية البابية إلى انخفاض تدريجي في تدفق الدم البابي إلى الكبد وفي الوقت نفسه إلى تطور الأوعية الجانبية، مما يسمح للدم البابي بتجاوز الكبد ودخول الدورة الدموية الجهازية مباشرة. تحدث المفاغرة البابية الجهازية، خاصة في الجهاز الهضمي وخصوصاً المريء البعيد والمعدة والمستقيم وفي جدار البطن الأمامي وفي الأوعية الدموية الكلوية والقطنية والمبيض والخصية. يمكن أن تحدث دوالي الفُغْرة Stomal varices أيضاً في موقع فغر اللفائفي. مع تقدم تكوّن الأوعية الجانبية، قد يتم تحويل أكثر من نصف تدفق الدم البابي مباشرةً إلى الدورة الدموية الجهازية. يساهم التدفق البابي المتزايد في ارتفاع ضغط الدم البابي ولكنه ليس العامل المهيمن.

الاستقصاءات

غالبا ما يتم التشخيص سريرياً. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى قياس الضغط الوريدي البابي للتقييم السريري أو للتدبير الروتيني، ولكن يمكن استخدامه لتأكيد ارتفاع ضغط الدم البابي وللتفريق بين الأشكال الجَيبانية وما قبل الجيبانية. يتم إجراء قياسات الضغط باستخدام قسطرة بالون يتم إدخالها باستخدام الطريق الوداجي (عبر الوريد الأجوف السفلي إلى الوريد الكبدي ثم الوُرَيد الكبدي) لقياس WHVP. هذا قياس غير مباشر لضغط الوريد البابي. قلة الصفيحات شائعة بسبب فرط الطحال، وعادة ما يكون تعداد الصفيحات في حدود 100 × 10^9 / لتر ؛ القيم الأقل من 50 × 10^9 / لتر غير شائعة. تحدث قلة الكريات البيض في بعض الأحيان ولكن نادراً ما يعزى فقر الدم مباشرة إلى فرط الطحال. إذا تم العثور على فقر الدم، يجب البحث عن مصدر للنزيف. التنظير الداخلي هو الفحص الأكثر فائدة لتحديد ما إذا كانت هناك دوالي معدية مريئية (انظر الشكل 22.17). بمجرد أن يتم تشخيص تشمّع الكبد، يجب إجراء التنظير للكشف عن دوالي المريء (ويعاد كل عامين). غالباً ما يُظهر التصوير بالموجات فوق الصوتية سمات ارتفاع ضغط الدم البابي، مثل تضخُّم الطحال والأوعية الجانبية، ويمكن أن يشير أحياناً إلى السبب، مثل مرض الكبد أو تجلط الوريد البابي. يمكن للتصوير المقطعي المحوسب وتصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي تحديد امتداد خثرة الوريد البابي ويُستَخدمان لتحديد سالكية الوريد الكبدي.

التدبير العلاجي

النزيف المعدي المعوي العلوي الحاد من الدوالي المعوية المريئية مظهر شائع لأمراض الكبد المزمنة. في حال وجود ارتفاع ضغط الدم البابي، فإنَّ خطر حدوث نزيف الدوالي في غضون عامين يتراوح من 7٪ للدوالي الصغيرة إلى 30٪ للدوالي الكبيرة. تحسَّن معدل الوفيات بعد نزيف الدوالي إلى حوالي 15٪ بشكل عام ولكنه لا يزال حوالي 45٪ في أولئك الذين يعانون من ضعف وظائف الكبد (مثل Child-Pugh C). يركِّز تدبير ارتفاع ضغط الدم البابي بشكل كبير على الوقاية و/أو السيطرة على نزيف الدوالي.

من المهم أن نتذكر، مع ذلك، أن النزيف يمكن أن ينتج أيضاً عن تقرح هضمي، وهو أكثر شيوعاً في مرضى الكبد منه لدى عامة الناس. يتم التعامل مع استقصاء وتدبير النزف المعدي المعوي بمزيد من التفصيل في **الفصل 21**.

الوقاية الأولية من نزيف الدوالي

إذا تم تحديد دوالي غير نازفة في التنظير الداخلي، فإن العلاج بحاصرات مستقبلات بيتا الأدرينالجية بالبروبرانولول propranolol (80–160 ملغ/اليوم) أو نادولول (40–240 ملغ/يوم) فعّال في تقليل الضغط الوريدي البابي. وقد ثبت أن إعطاء هذه الأدوية بجرعات تقلل من معدل ضربات القلب بنسبة 25٪ فعّال في الوقاية الأولية من نزيف الدوالي. في المرضى الذين يعانون من تشمّع الكبد، يقلل العلاج بالبروبرانولول من نزيف الدوالي بنسبة 47٪ (العدد اللازم للعلاج من أجل الفائدة 10 (NNTB))، والوفاة من النزيف بنسبة 45٪ (NNTB 25) والوفيات الإجمالية بنسبة 22٪ (NNTB 16). تتشابه فعالية حاصرات بيتا في الوقاية الأولية مع فعالية العصابات الوقائية، والتي يمكن أيضاً أخذها في الاعتبار، خاصة في المرضى غير القادرين على تحمُّل أو الالتزام بعلاج حاصرات بيتا. كارفيديلول Carvedilol، وهو حاصرات بيتا غير انتقائية للقلب، فعال أيضاً ويمكن تحمُّله بشكل أفضل بجرعات تتراوح بين 6.25 و12.5 ملغ / يوم). لهذا، يجب معايرة الجرعة، كما هو مسموح بها، للحصول على معدل ضربات القلب من 50 إلى 55 نبضة / دقيقة، إن أمكن.

تدبير نزيف الدوالي الحاد

الأولوية في النزيف الحاد هي إعادة ملء الدورة الدموية بالدم والبلازما، لأسباب ليس أقلها أن الصدمة تقلل دم الكبد وتؤدي إلى مزيد من التدهور في وظائف الكبد. يجب دائماً التأكد من مصدر النزيف عن طريق التنظير الداخلي لأن حوالي 20٪ من المرضى ينزفون من آفات غير دوالي. تم وصف تدبير نزيف الدوالي الحاد في **الإطار 22.32** وموضحة في **الشكل 22.21**. يجب أن يتلقى جميع المرضى الذين يعانون من تشمّع الكبد والنزيف المعدي المعوي مضادات حيوية وقائية واسعة الطيف، مثل سيبروفلوكساسين عن طريق الفم أو السيفالوسبورين في الوريد أو البيبراسيلين / التازوباكتام، لأن الإنتان شائع والعلاج بالمضادات الحيوية يحسن النتائج. تشمل التدابير المستخدمة للسيطرة على نزيف الدوالي الحاد الأدوية الفعالة في الأوعية (مثل تيرليبريسين)، والعلاج بالمنظار (الربط أو العلاج بالتصليب)، والسد بالبالون، وTIPSS، ونادراً، استئصال المريء.

التخفيض الدوائي للضغط الوريدي البابي. Terlipressin هو نظير فازوبريسين اصطناعي، على عكس الفازوبريسين، يمكن إعطاؤه عن طريق الحقن المتقطع بدلاً من التسريب المستمر. يقلل من تدفق الدم في وريد الباب و / أو المقاومة داخل الكبد وبالتالي يخفض الضغط البابي. يخفض معدل الوفيات في حالات نزيف الدوالي الحاد. جرعة تيرليبريسين هي 2 ملغ في الوريد 4 مرات يومياً حتى يتوقف النزيف، ثم 1 ملغ 4 مرات يومياً لمدة تصل إلى 72 ساعة. يجب توخي الحذر عند المرضى الذين يعانون من أمراض القلب الإقفارية الشديدة أو أمراض الأوعية الدموية الطرفية بسبب خصائص الدواء المضيقة للأوعية. في البلدان التي لا يتوفر فيها تيرليبريسين، يكون الأوكتريوتيد بديلاً شائع الاستخدام.

ربط الدوالي ("الربط") والمعالجة بالتصليب هو العلاج الأولي الأكثر استخداماً ويتم إجراؤه، إن أمكن، عند إجراء التنظير الداخلي التشخيصي (انظر **الشكل C22.17**). يوقف نزيف الدوالي عند 80٪ من المرضى ويمكن تكراره إذا تكرر النزيف. يتضمن ربط الدوالي عملية سحب امتصاصي للدوالي الى حلقة وتوضع في نهاية المنظار الداخلي، مما يسمح بإغلاقها

22.32 التدبير الاسعافي للنزيف

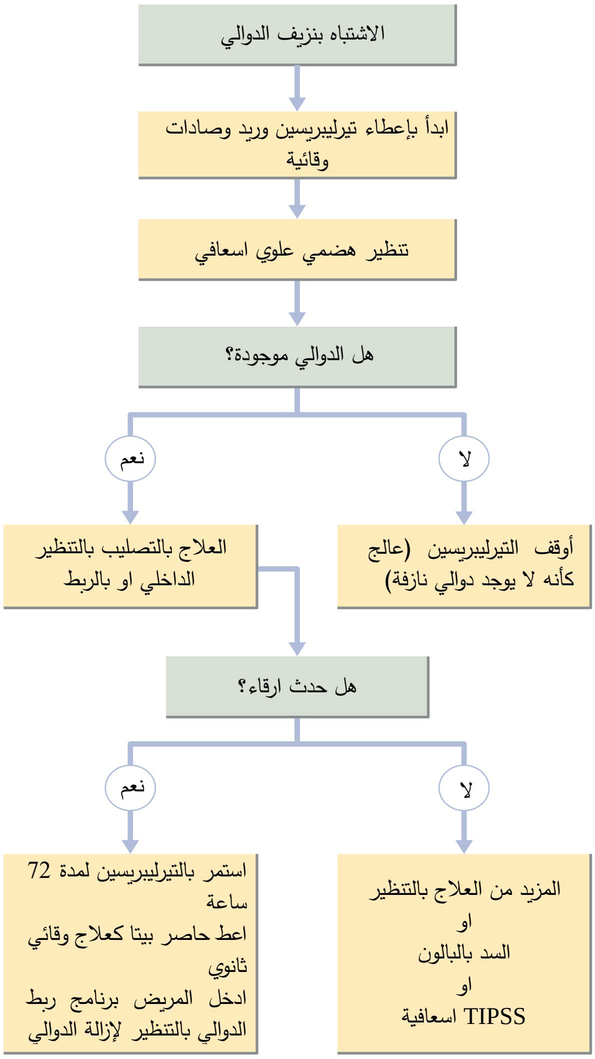
التدبير	النتيجة
سوائل وريدية	ليحل محل الحجم خارج الخلوي
فازوبريسين (تيليبريسين)*	لإنقاص الضغط البابي، النزيف الحاد وخطر عودة النزيف المبكر
مضادات حيوية وقائية (سيفالوسبورين 4)	لتقليل حدوث التهاب الصفاق الجرثومي العفوي
التنظير الداخلي الاسعافي	لتأكيد الدوالي عن القرحة النازفة
ربط الدوالي	لوقف النزيف
مثبطات مضخة البروتون	للوقاية من القرحة الهضمية
حقنة فوسفات شرجية و/او لاكتولوز	للوقاية من الاعتلال الدماغي الكبدي

*يجب الحذر عند المرضى الذين يعانون من أمراض الشرايين التاجية أو المحيطية أو أمراض الاوعية الدموية الاخرى

بشريط مطاطي محكم. بعد ذلك تنسلخ الدوالي المغلقة وتزول. يتم تكرار التطويق كل 2–4 أسابيع حتى تتم ازالة جميع الدوالي.

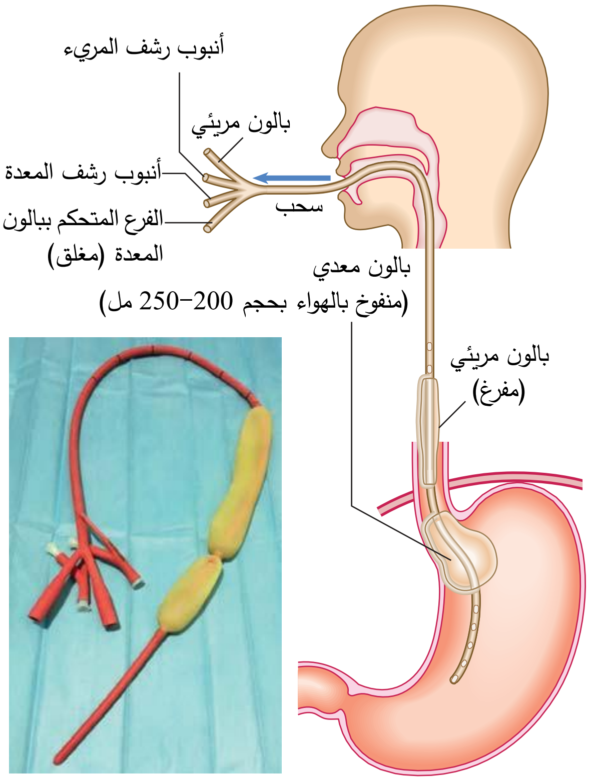
مطلوب إجراء تنظير للمتابعة الدورية لتحديد وعلاج أي نكس للدوالي. لربط الشريط آثار جانبية أقل من العلاج المصلب، وهي تقنية يتم فيها حقن الدوالي بعامل مصلب، وقد تم استبداله إلى حد كبير. التطويق هو الأنسب لعلاج دوالي المريء. يرتبط بانخفاض خطر حدوث انثقاب المريء أو تضيقه من العلاج بالتصليب. يقلل تثبيط إفراز الحمض الوقائي باستخدام مثبطات مضخة البروتون من خطر حدوث نزيف ثانوي من التقرح الناجم عن العُصَابَات.

في حالة دوالي قاع المعدة، يكون الربط أقل فعالية وبالتالي يعتمد العلاج بالمنظار على حقن عوامل مثل غراء الثرومبين أو سيانو أكريلات مباشرة في الدوالي للحث على تجلط الدم. على الرغم من فعاليته العالية، إلا أن العلاج بحقن سيانو أكريلات قد يكون معقداً بسبب "استنشاق الغراء" في الرئتين. قد يؤدي النزيف النشط إلى صعوبة العلاج بالمنظار. تساعد حماية مجرى الهواء للمريض عن طريق التنبيب الرغامي أخصائي التنظير الداخلي، مما يسهل العلاج ويقلل بشكل كبير من مخاطر الاستنشاق الرئوي.


الاشتباه بنزيف الدوالي
ابدأ بإعطاء تيرليبريسين وريد وصادات وقائية
تنظير هضمي علوي اسعافي
هل الدوالي موجودة؟
لا
نعم
أوقف التيرليبريسين (عالج كأنه لا يوجد دوالي نازفة)
العلاج بالتصليب بالتنظير الداخلي او بالربط
هل حدث ارقاء؟
لا
نعم
المزيد من العلاج بالتنظير
او
السد بالبالون
او
TIPSS اسعافية
استمر بالتيرليبريسين لمدة 72 ساعة
اعط حاصر بيتا كعلاج وقائي ثانوي
ادخل المريض برنامج ربط الدوالي بالتنظير لإزالة الدوالي

الشكل 22.21 تدبير نزيف الدوالي الحاد من دوالي المريء (TIPSS تحويلة دعامية بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي)

السدادة بالبالون. تستخدم هذه التقنية أنبوب SengstakenBlakemore، والذي يتكون من بالونين يمارسان ضغطاً في قاع المعدة وفي المريء السفلي، على التوالي (الشكل 22.22). تسمح اللمع الإضافية بسحب المحتويات من المعدة ومن المريء فوق بالون المريء. يمكن استخدام هذه التقنية في حالة حدوث نزيف يهدد الحياة إذا لم يكن العلاج بالمنظار المبكر متاحاً أو كان غير ناجح. يقلل التنبيب الرغامي قبل إدخال الأنبوب من خطر الاستنشاق الرئوي. يجب أن يمر الأنبوب عبر الفم ويتم فحص وجوده في المعدة عن طريق إصغاء الجزء العلوي من البطن أثناء حقن الهواء والتأكّد بالأشعة.


أنبوب رشف المريء
بالون مريئي
أنبوب رشف المعدة
الفرع المتحكم ببالون المعدة (مغلق)
سحب
بالون معدي (منفوخ بالهواء بحجم 200–250 مل)
بالون مريئي (مفرغ)

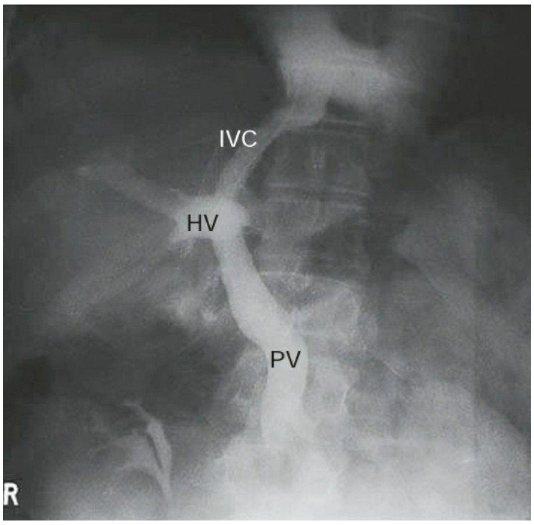
الشكل 22.22 أنبوب **Sengstaken–Blakemore**

إن نفخ البالون في المعدة تحت الرؤية المباشرة بالتنظير هي التقنية الآمن. التمسيد اللطيف ضروري للحفاظ على الضغط على الدوالي. في البداية، يجب نفخ بالون المعدة فقط، بسعة 200–250 مل من الهواء، لأن هذا عادة ما يتحكم في النزيف. يجب إيقاف نفخ بالون المعدة إذا كان المريض يعاني من الألم لأن النفخ غير المقصود في المريء يمكن أن يتسبب في تمزق المريء. إذا كانت هناك حاجة لاستخدام بالون المريء بسبب استمرار النزيف، فيجب تفريغه لمدة 10 دقائق كل 3 ساعات لتجنب تلف الغشاء المخاطي للمريء. يجب مراقبة الضغط في بالون المريء بمقياس ضغط الدم ويجب ألا يتجاوز 40 مم/زئبقي. سيوقف الدك بالبالون دائماً نزيف دوالي المريء والمعدة ولكنه مجرد جسر إلى علاج أكثر نوعية. تعد دعامات المريء القابلة للإزالة والتوسيع الذاتي بديلاً جديداً في المرضى الذين يعانون من دوالي المريء، ولكن ليس دوالي المعدة.

TIPSS تستخدم هذه التقنية دعامة موضوعة بين الوريد البابي والوريد الكبدي داخل الكبد لتوفير تحويلة بابية جهازية وبالتالي تقليل الضغط البابي (الشكل 22.23). يتم إجراؤه تحت المراقبة الشعاعية عبر الوريد الوداجي الباطن؛ يجب تحديد سالكية الوريد البابي مسبقاً عن طريق تصوير الأوعية الدموية، وقد تتطلب مشاكل التخثر تصحيحاً بالبلازما الطازجة المجمدة، ويتم التزويد بتغطية بمضاد حيوي. يُوقِف وضع التحويلة الناجح ويمنع المزيد من نزيف الدوالي، وهو علاج فعال لكل من دوالي المريء والمعدة. يستلزم النزيف الإضافي الاستقصاء والعلاج (مثل رأب الوعاء) لأنه يرتبط عادةً بتضيق التحويلة أو الانسداد. قد يحدث اعتلال دماغي كبدي بعد TIPSS ويتم إدارته عن طريق تقليل قطر التحويلة. على الرغم من ارتباط TIPSS بنزيف أقل من العلاج بالمنظار، إلا أن البقيا لم تتحسن.

جراحة التحويلة البابية الجهازية تمنع الجراحة النزيف المتكرر ولكنها تسبب معدل وفيات عالية وغالباً ما تؤدي إلى اعتلال الدماغ. في الممارسة العملية، يتم الآن اللجوء للتحويلات البابية الجهازية عندما لا تنجح العلاجات الأخرى ويتم تقديمها فقط للمرضى الذين يتمتعون بوظائف كبدية جيدة.

قطع المريء نادراً ما يمكن إجراء القطع الجراحي للدوالي كملاذ أخير عندما لا يمكن السيطرة على النزيف بوسائل أخرى ولكن معدل الوفيات الناتج عن الجراحة مرتفع.



الشكل 22.23 تحويلة دعامة بابية جهازية داخل الكبد عبر الوداجي (TIPSS). تظهر الأشعة السينية موضع TIPSS داخل الوريد البابي (PV)، مما يسمح بتدفق الدم من الوريد البابي إلى الوريد الكبدي (HV) ثم الوريد الأجوف السفلي (IVC).

الوقاية الثانوية من نزيف الدوالي

تُستخدم حاصرات بيتا كإجراء ثانوي لمنع تكرار نزيف الدوالي. بعد العلاج بالمنظار الناجح، يجب إدخال المرضى في برنامج ربط المريء بجلسات متكررة من العلاج بفواصل زمنية تتراوح من 12 إلى 24 أسبوعاً حتى زوال الدوالي. في أفراد معينين، يمكن أيضاً اجراء TIPSS في هذا السياق.

اعتلال المعدة الاحتقاني بسياق "ارتفاع ضغط الدم البابي"

يسبب ارتفاع ضغط الدم البابي طويل الأمد احتقاناً مزمناً في المعدة، والذي يمكن التعرف عليه في التنظير كمناطق متعددة من الحمامى النقطية ("اعتلال المعدة الناجم عن ارتفاع ضغط الدم البابي" أو "اعتلال المعدة بجلد الثعبان"). نادراً ما تحدث آفات مماثلة بشكل أبعد في الجهاز الهضمي. قد تتآكل هذه المناطق، مما يسبب نزيفاً من مواقع متعددة. يمكن أن يحدث نزيف حاد ولكن النزيف الخفيف المتكرر الذي يسبب فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو أكثر شيوعاً. يمكن الوقاية من فقر الدم عن طريق تناول مكملات الحديد عن طريق الفم، ولكن قد يصبح نقل الدم المتكرر ضرورياً. يعتبر تقليل الضغط البابي باستخدام بروبرانولول (80–160 ملغ / يوم) أفضل علاج أولي. إذا كان هذا غير فعال، يمكن اتخاذ إجراء TIPSS.

الانتانات والكبد

قد يتعرض الكبد لعدد من الانتانات المختلفة. وتشمل الانتانات الفيروسية الموجهة للكبد والانتانات الجرثومية والأوالي. لكل منها سمات سريرية محددة وتتطلب علاجات موجهة.

التهاب الكبد الفيروسي

يجب أخذه في الاعتبار عند أي شخص يأتي باختبارات دموية لوظائف الكبد (نسبة عالية من ناقلات الامين). تم سرد الأسباب في **الإطار 22.33**. كل هذه الفيروسات تسبب أمراضاً لها سمات سريرية ومرضية متشابهة وغالباً ما تكون مصحوبة بأعراض أو حتى بدون أعراض. وهي تختلف في ميلها إلى التسبب في انتانات حادة ومزمنة. تظهر سمات فيروسات التهاب الكبد الرئيسية في **الإطار 22.34**. التطورات العلاجية لالتهاب الكبد الفيروسي، وخاصة التهاب الكبد C، تتطور بسرعة كبيرة، مع دخول عدة فئات جديدة من الأدوية في الممارسة السريرية.

i 22.33 مسببات التهاب الكبد الفيروسي

شائعة

- التهاب الكبد A
- التهاب الكبد C
- التهاب الكبد B± التهاب الكبد D
- التهاب الكبد E

أقل شيوعاً

- الفيروس المضخم للخلايا
- فيروس ابيشتاين بار

نادرة

- الحلأ البسيط
- الحمى الصفراء

المظاهر السريرية للإنتان الحاد

يتميّز المرض البادري غير النوعي بالصداع والألم العضلي وآلام المفاصل والغثيان وفقدان الشهية والذي عادة ما يسبق تطوُّر اليرقان ببضعة أيام إلى أسبوعين. قد يتبع ذلك الإقياء والإسهال ويكون الانزعاج البطني شائعاً.

قد يسبق البول الداكن والبراز الشاحب اليرقان. عادة ما يوجد عدد قليل من العلامات الجسدية. غالباً ما يكون الكبد طرياً ولكنه متضخم إلى الحد الأدنى. أحياناً، يُلاحظ تضخُّم خفيف للطحال وضخامة العقد اللمفية العنقية. هذه الميزات أكثر شيوعاً عند الأطفال أو المصابين بعدوى فيروس إبشتاين بار (EBV). نادراً ما تستمر الأعراض لفترة أطول من 3 إلى 6 أسابيع. قد تحدث مضاعفات ولكنها نادرة (**الإطار 22.35**).

الاستقصاءات

يتطور نمط التهاب الكبد من ارتفاع الخمائر LFTs، مع تراكيز ترانس أميناز المصلية عادة بين 200 و2000 وحدة / لتر في الانتان الحاد (عادة ما تكون منخفضة ومتغيّرة في الانتانات المزمنة). يعكس البيليروبين في البلازما درجة تلف الكبد. نادرا ما يتجاوز ALP ضعف الحد الأعلى الطبيعي.

22.34 ميزات فيروسات التهاب الكبد الرئيسية

	التهاب الكبد A	التهاب الكبد B	التهاب الكبد C	التهاب الكبد D	التهاب الكبد E
الفيروس					
المجموعة	Enterovirus	Hepadnavirus	Flavivirus	Incomplete virus	Calicivirus
الحمض النووي	RNA	DNA	RNA	RNA	RNA
الحجم (القياس)	27 nm	42 nm	30–38 nm	35 nm	27 nm
فترة الحضانة (بالاسابيع)	4–2	20–4	26–2	9–6	8–3
الانتشار					
البراز	نعم	لا	لا	لا	نعم
الدم	غير شائع	نعم	نعم	نعم	لا
اللعاب	نعم	نعم	نعم	غير معروف	غير معروف
بالجنس	غير شائع	نعم	غير شائع	نعم	غير معروف
عمودي	لا	نعم	غير شائع	نعم	لا
عدوى مزمنة	لا	نعم	نعم	نعم	لا (عدا مضعفي المناعة)
الوقاية					
فاعلة	لقاح	لقاح	لا	يوقى منه بلقاح التهاب الكبد ب	لا
منفعلة	غلوبولين المصل المناعي	غلوبولين المصل فائق المناعة	لا		لا

* من المحتمل أن تكون جميع سوائل الجسم معدية، على الرغم من أن بعضها (مثل البول) أقل عدوى من البعض الآخر.

22.35 اختلاطات التهاب الكبد الفيروسي الحاد

- قصور كبدي حاد
- التهاب الكبد الركودي (التهاب الكبد A)
- فقر الدم غير المصنع
- الداء الكبدي المزمن والتشمّع (التهاب الكبدB و C)
- التهاب الكبد الناكس

يشير تطاول PT إلى شدة التهاب الكبد ولكنه نادراً ما يتجاوز 25 ثانية، باستثناء حالات نادرة من القصور الكبدي الحاد. عادة ما يكون عدد الخلايا البيضاء طبيعياً مع كثرة اللمفاويات النسبية. تؤكد الاختبارات المصلية المسببات المرضية للانتان.

. التدبير العلاجي

لا يحتاج معظم الأفراد إلى رعاية في المستشفى. يجب تجنب الأدوية مثل المهدئات والمخدرات التي يتم استقلابها في الكبد. لا ضرورة لإجراء حميات غذائية خاصة. لا ينبغي تناول الكحول أثناء المرض الحاد. يجب تجنب الجراحة غير الإسعافية في حالات التهاب الكبد الفيروسي الحاد، حيث يوجد خطر الإصابة بقصور الكبد بعد الجراحة، ونادراً ما يتم اللجوء إلى زرع الكبد في حالات التهاب الكبد الفيروسي الحاد المختلط بقصور الكبد، ولكن يتم إجراؤه عادةً عند الاختلاط بتشمّع الكبد الناتج عن الإصابة المزمنة بإنتان التهاب الكبد B و C.

التهاب الكبد A

ينتمي فيروس الالتهاب الكبدي أ (HAV) إلى مجموعة الفيروسات البيكورناوية picornavirus من الفيروسات المعوية. فيروس الالتهاب الكبدي الوبائي أ شديد العدوى وينتشر بالطريق البرازي – الفموي. الأفراد المصابون، الذين قد يكونون بدون أعراض، يطرحون الفيروس في البراز لمدة 2–3 أسابيع

قبل ظهور الأعراض ثم لمدة أسبوعين آخرين أو نحو ذلك. يعد الإنتان شائع عند الأطفال ولكنه غالباً ما يكون بدون أعراض، وبالتالي فإن ما يصل إلى 30 ٪ من البالغين سيكون لديهم دليل مصلي على وجود عدوى سابقة ولكنهم لا يتذكرون قصة للإصابة باليرقان. كما أن العدوى أكثر شيوعاً في مناطق الاكتظاظ وسوء الصرف الصحي. في حالات تفشي المرض من حين لآخر، كان الماء والمحار هم من وسائل انتقال العدوى. وعلى عكس التهاب الكبد B، لا تحدث حالة الحمل المزمن للفيروس.

الاستقصاءات

تم العثور على مستضد واحد فقط من HAV وقام المصابون بتشكيل جسم مضاد لهذا المستضد (anti-HAV). إن anti-HAV مهمة في التشخيص، حيث إن فيروس التهاب الكبد الوبائي يوجد في الدم بشكل عابر فقط خلال فترة الحضانة. يحدث الطرح في البراز لمدة 7–14 يوماً فقط بعد ظهور المرض السريري ولا يمكن أن ينمو الفيروس بسهولة. anti-HAV من النوع IgM، تُشير إلى استجابة مناعية أولية، موجودة مسبقاً في الدم في بداية المرض السريري وعندها يُشخَّص إنتان HAV الحاد. تنخفض عيارات هذا الجسم المضاد إلى مستويات منخفضة في غضون حوالي 3 أشهر من الشفاء. لا توجد قيمة تشخيصية لـ anti-HAV من نوع IgG، نظراً لأن إنتان HAV شائع ويستمر هذا الجسم المضاد لسنوات بعد الإصابة، ولكن يمكن استخدامه كعلامة على الإصابة السابقة بفيروس HAV. يشير وجودها إلى مناعة ضد فيروس التهاب الكبد A.

التدبير العلاجي

أفضل طريقة للوقاية من الإنتان في المجتمع هي تحسين الظروف الاجتماعية، وخاصة الاكتظاظ وسوء الصرف الصحي. يمكن إعطاء الأفراد حماية كبيرة من الإنتان عن طريق التمنيع الفعال بلقاح الفيروس المعطل، ويجب أخذ التمنيع في الاعتبار للأفراد المصابين بإنتان التهاب الكبد B أو C المزمنة. يمكن توفير حماية فورية بواسطة غلوبيولين المصل المناعي إذا تم إعطاؤه بعد فترة وجيزة من التعرض للفيروس. يُعزى التأثير الوقائي لغلوبيولين المصل المناعي إلى محتواه من anti-HAV.

يجب أن يؤخذ التمنيع بعين الاعتبار للأشخاص المعرضين لخطر معين، مثل المخالطين القريبين للمرضى المصابين بفيروس HAV، وكبار السن والمصابين بأمراض رئيسية أخرى، وربما الحوامل. يمكن أن يكون الغلوبيولين المصلي المناعي فعالاً في تفشي التهاب الكبد، في المدرسة أو الحضانة، لأن حقن الأشخاص المعرضين للخطر يمنع الانتشار الثانوي للعائلات. من الأفضل وقاية الأشخاص الذين يسافرون إلى المناطق الموبوءة بالتطعيم. القصور الكبدي الحاد نادر في التهاب الكبد أ (0.1٪) ولا يحدث الانتان المزمن. ومع ذلك، قد يسبب الإنتان في مرضى الداء الكبدي المزمن مرضًا خطيراً أو مهدده للحياة. في البالغين، قد تحدث الركودة الصفراوية مع ارتفاع مستويات ALP كاختلاط للإنتان. لا يوجد دور للأدوية المضادة للفيروسات في علاج عدوى فيروس التهاب الكبد أ.

التهاب الكبد B

يتكون فيروس التهاب الكبد B من لب يحتوي على DNA وإنزيم دنا بوليميراز DNA polymerase اللازم لتكاثر الفيروس. لب الفيروس محاط بالبروتين السطحي (الشكل 22.24). يجول في الدم كلٍّ من الفيروس، والذي يدعى أيضاً Dane particle، وزيادة من بروتين سطحه (المعروف باسم مستضد التهاب الكبد B السطحي HBsAg). البشر هم المصدر الوحيد للعدوى. التهاب الكبد B هو أحد الأسباب الأكثر شيوعاً لأمراض الكبد المزمنة وسرطان الخلايا الكبدية في جميع أنحاء العالم. تقريباً ثلث سكان العالم لديهم أدلة مصلية على الإصابة السابقة أو الحالية بالتهاب الكبد B وحوالي 350–400 مليون شخص يحملون HBsAg بشكل مزمن. التهاب الكبد B قد يسبب التهاب الكبد الفيروسي الحاد. ومع ذلك، فإن الإنتان الحاد غالباً ما يكون لا عرضي، خاصة عند اكتسابه عند الولادة. العديد من الأفراد المصابين بالتهاب الكبد B المزمن هم أيضاً لا عرضيين. يعتمد خطر التقدم إلى الداء الكبدي المزمن على مصدر العدوى وتوقيتها (الإطار

22.36). يعد الانتقال العمودي من الأم إلى الطفل في فترة ما حول الولادة السبب الأكثر شيوعاً للعدوى في جميع أنحاء العالم وينطوي على أعلى خطورة للعدوى المزمنة المستمرة. في هذا السياق، قد تكون الاستجابات المناعية التكيفية لـ HBV غائبة في البداية، مع التحمل المناعي الواضح. تساهم عدة آليات في تحقيق ذلك:

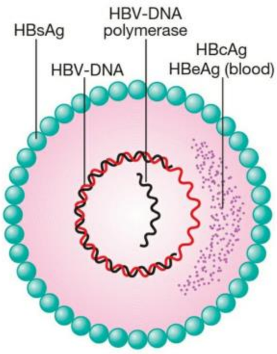
- أولاً، دخول المستضد في فترة حديثي الولادة قد يولد التّحمَّل.
- ثانيًا، إن عرض هذا المستضد داخل الكبد، كما هو موصوف أعلاه، يعزز التحمل. هذا بشكل خاص واضح في حال عدم وجود استجابة ذاتية "فطرية" أو التهابية كبيرة.
- أخيراً، قد تؤدي التراكيز العالية جداً من المستضد إلى ما يسمى "استنفاد" الاستجابات المناعية الخلوية. ومع ذلك، فإن حالة التحمّل ليست دائمة، ويمكن عكسها بالعلاج، أو من خلال التغيرات العفوية في الاستجابات الفطرية، مثل إنترفيرون ألفا (IFN-α) وخلايا NK، مصحوبة بباثولوجيا المناعة المتواسطة بالمضيف.

يمكن أن يؤدي التهاب الكبد المزمن إلى تشمّع الكبد أو سرطان الخلايا الكبدية، عادةً بعد عقود من الإنتان (الشكل 22.25). إنتان التهاب الكبد المزمن هي عملية ديناميكية يمكن تقسيمها إلى خمس مراحل (الإطار 22.37)؛ ليست بالضرورة تسلسلية، ومع ذلك، لن يمر جميع المرضى بجميع المراحل. من المهم أن نتذكر أن الفيروس ليس ساماً للخلايا بشكل مباشر ؛ بدلاً من ذلك، إنها استجابة مناعية للمستضدات الفيروسية التي تظهر على خلايا الكبد المخموجة والتي تحرّض إصابة الكبد. وهذا ما يفسر سبب وجود مستويات عالية جداً من التكاثر الفيروسي ولكن تلف الخلايا الكبدية ضئيلًا أثناء مرحلة "التحمُّل المناعي".

الاستقصاءات

مخبرياً

يحتوي HBV على العديد من المستضدات التي يمكن أن يتشكل ضدها استجابات مناعية في الأشخاص المصابين (الشكل 22.26)؛ تعتبر هذه المستضدات وأجسامها المضادة مهمة في تحديد عدوى فيروس التهاب الكبد B (الإطاران 22.37 و22.38)، على الرغم من الانتشار الواسع لتقنيات تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) لقياس تراكيز الحمض النووي الفيروسي في الدم المحيطي فانّ وسائل المراقبة المطوّلة توجَّه الآن أيضاً بشكل متكرر من خلال التقييم المباشر للحمل الفيروسي.



الشكل 22.24 رسم تخطيطي لفيروس التهاب الكبد B. مستضد التهاب الكبد B السطحي (HBsAg) هو بروتين يشكل جزءاً من الغلاف الفيروسي. مستضد التهاب الكبد B الأساسي (HBcAg) هو بروتين يشكل القفيصة أو الجزء الأساسي من الفيروس (يوجد في الكبد ولكن ليس في الدم). مستضد التهاب الكبد B e (HBeAg) هو جزء من HBcAg الذي يمكن العثور عليه في الدم ويشير إلى الفعالية.

i 22.36 مصادر العدوى بالتهاب الكبد B وخطر الإصابة المزمنة

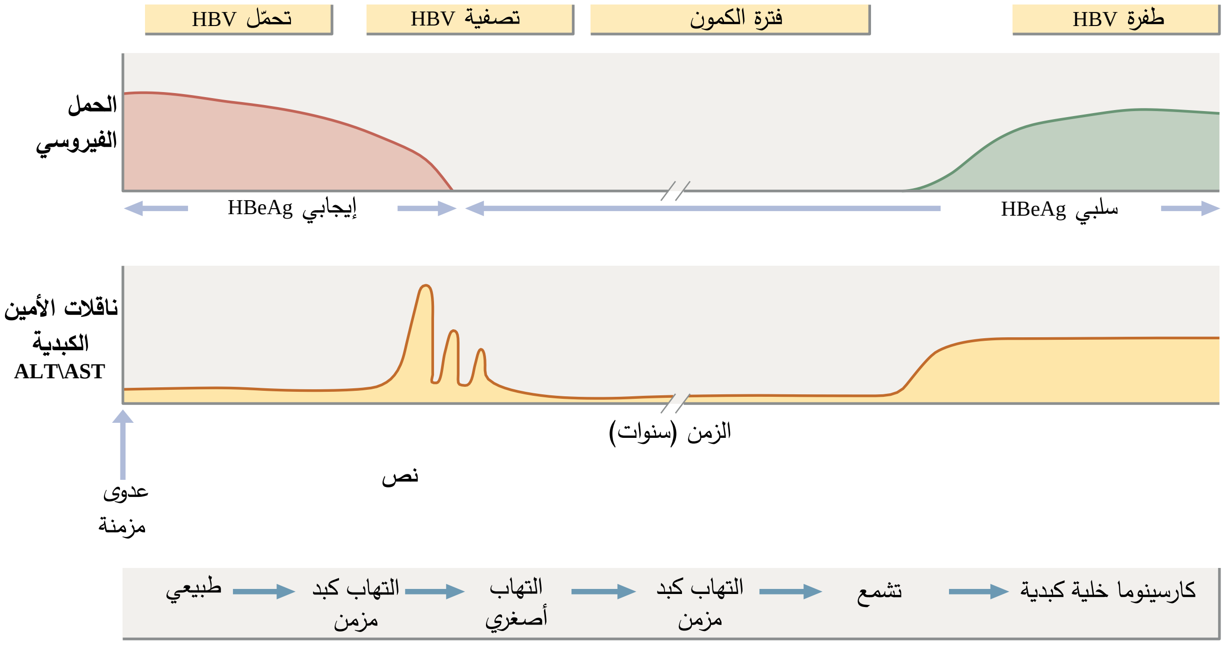
الانتقال الافقي 10 %

- استعمال الحقن الدوائية
- منتجات الدم غير المفحوصة المخموجة
- الوشوم والوخز بالابر
- الانتقال الجنسي
- أماكن العيش واللعب المكتظة مثل حضانات الاطفال (ربما يساعد بزيادة الانتقال الافقي في افريقيا)

الانتقال العمودي 90 %

- الامهات ايجابيي المستضد السطحي لالتهاب الكبد B (HBsAg)

مستضد التهاب الكبد B السطحي مستضد التهاب الكبد B السطحي (HBsAg) هو مؤشر على وجود عدوى فعّالة،



الشكل 22.25 التاريخ الطبيعي لعدوى فيروس التهاب الكبد الوبائي ب المزمن. هناك مرحلة أولية من التحمل المناعي مع مستويات عالية من الفيروس والوظائف الكيميائية الحيوية للكبد طبيعية. ثم تحدث استجابة مناعية للفيروس، مع ارتفاع ناقلات الأمين في الدم، مما يؤدي إلى تلف الكبد: التهاب الكبد المزمن. إذا استمرت هذه الاستجابة على مدى سنوات عديدة ولم يحدث التصفية الفيروسية على الفور، فقد يؤدي التهاب الكبد المزمن إلى تشمّع الكبد. في الأفراد الذين لديهم استجابة مناعية ناجحة، ينخفض الحمل الفيروسي، يتطور الجسم المضاد HBe (HBeAg) ولا يوجد المزيد من تلف الكبد. قد يصاب بعض الأفراد لاحقاً بطفرات HBV-DNA التي تفلت من تنظيم المناعة، ويزداد الحمل الفيروسي مرة أخرى مع المزيد من التهاب الكبد المزمن. تؤدي الطفرات في البروتين الأساسي إلى عدم قدرة الفيروس على إفراز مستضد HBe على الرغم من المستويات العالية لتكاثر الفيروس؛ هؤلاء الأفراد لديهم التهاب الكبد المزمن السلبي HBeAg.

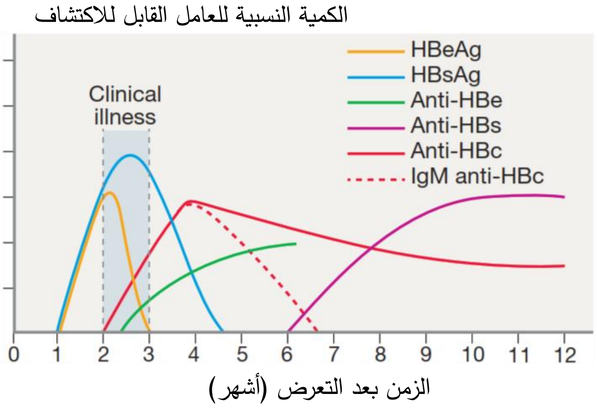
22.37 المراحل الخمسة لالتهاب الكبد الفيروسي B المزمن

المرحلة	HBsAg	HBeAg	Anti-HBeAg	الحمل الفيروسي	ALT	نسيجياً	ملاحظات
مرحلة التحمل المناعي	+	+	_	+++	طبيعي/ منخفض	طبيعي/ التهاب نخري خفيف	لفترات طويلة في الأفراد المصابين بالعدوى في فترة ما حول الولادة؛ قد تكون قصيرة أو غائبة إذا حدثت الاصابة في الشخص البالغ. حمولة فيروسية عالية و معدية جدا.
مرحلة التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg "إعادة التفعيل المناعي"	+	+	_	++	مرتفع	التهاب نخري /متوسط/ شديد	قد تستمر أسابيع أو سنوات. ارتفاع مخاطر الإصابة بتشمع الكبد أو HCC إذا استمر لفترة طويلة. زيادة فرصة الفقد العفوي لـ HBeAg مع الانقلاب المصلي إلى الحالة الإيجابية للأجسام المضادة لـ HBe
مرحلة الناقل غير الفعال	+	_	+	−/+	طبيعي	طبيعي/ التهاب نخري خفيف	انخفاض خطر الإصابة بتشمع الكبد أو HCC في الغالبية
مرحلة التهاب الكبد المزمن سلبي HBeAg	+	_	+	متقلب ++/+	مرتفع/ متقلب	التهاب نخري /متوسط/ شديد	قد يمثل إعادة تنشيط المناعة المتأخرة أو وجود "طفرة ما قبل النواة" في HBC. ارتفاع مخاطر الإصابة بتشمع الكبد أو HCC
مرحلة سلبية HBsAg	_	_	+	±/−	طبيعي	طبيعي	قد تكتشف التقنيات فائقة الحساسية HBV منخفض المستوى حتى بعد فقد HBsAg

HBeAg = مستضد التهاب الكبد B، HBSAg = المستضد السطحي لالتهاب الكبد B، HCC = كارسينوما الخلية الكبدية

والاختبار السلبي لـ HBsAg يجعل الإصابة بفيروس التهاب الكبد B غير محتملة. في القصور الكبدي الحاد الناجم عن التهاب الكبد B، ينجم التخرُّب الكبدي عن التصفية الفيروسية وبالتالي يكون HBsAg سلبياً، مع وجود دليل على عدوى حديثة يقدمها أضداد لب فيروس التهاب الكبد B من نوع IgM. يظهر HBsAg في الدم في وقت متأخر من فترة الحضانة ولكن قبل المرحلة البادرية من التهاب الكبد من النوع B الحاد؛ قد يكون موجوداً لبضعة أيام فقط، ويختفي حتى قبل ظهور اليرقان، ولكنه يستمر عادةً لمدة 3–4 أسابيع ويمكن أن يستمر لمدة تصل إلى 5 أشهر. يشير استمرار HBsAg لمدة تزيد عن 6 أشهر إلى عدوى مزمنة. يظهر الجسم المضاد لـ HBsAg (مضادات HBs) عادةً بعد حوالي 3–6 أشهر ويستمر لسنوات عديدة أو ربما بشكل دائم. تشير مضادات HBs إما إلى وجود عدوى سابقة، وفي هذه الحالة عادةً ما يكون مضاد HBc (انظر أدناه) موجوداً أيضاً، أو التطعيم السابق، وفي هذه الحالة لا يوجد مضاد لـ HBc.

مستضد فيروس التهاب الكبد B الأساسي مستضد فيروس التهاب الكبد B الأساسي (HBcAg) لا يوجد في الدم، لكن الجسم المضاد له (مضاد HBc) يظهر باكراً في المرض ويصل بسرعة إلى عيار مرتفع، والذي ينحدر تدريجياً ولكنه يستمر. يكون Anti-HBc في البداية من نوع IgM، ويظهر الجسم المضاد IgG لاحقاً. يمكن أن يكشف الضد HBc (IgM) أحياناً عن عدوى حادة بفيروس التهاب الكبد B عند اختفاء HBsAg وقبل ظهور مضادات HBs (انظر الشكل 22.26 والإطار 22.38).



الشكل 22.26 الاستجابات المصلية لعدوى فيروس التهاب الكبد B. (anti-HBc = الجسم المضاد لمستضد التهاب الكبد B الأساسي؛ anti-HBe = الجسم المضاد لـ HBeAg؛ anti-HBs = الجسم المضاد لـ HBsAg؛ HBeAg = مستضد التهاب الكبد B e؛ HBsAg = مستضد التهاب الكبد B السطحي؛ IgM = الغلوبولين المناعي M)

22.38 كيف تفسر الاختبارات المصلية لعدوى فيروس التهاب الكبد B الحادة

التفسير	HBsAg	Anti-HBc IgM	Anti-HBc IgG	Anti-HBs
فترة الحضانة	+	+	–	–
التهاب الكبد الحاد				
الباكر	+	+	–	–
المثبت	+	+	+	–
المثبت (العرضي)	–	+	+	–
النقاهة				
(3–6 شهور)	–	±	+	±
(6–9 شهور)	–	–	+	+
بعد الخمج	–	–	+	±
التمنيع دون الاصابة	–	–	–	+

+ = إيجابي؛ – = سلبي؛ ± = موجود عند عيار منخفض أو غائب.

(anti-HBc IgM / IgG = الجسم المضاد لمستضد التهاب الكبد B الأساسي من نوع الغلوبولين المناعي M / G؛ anti-HBs = الجسم المضاد لـ HBsAg؛ HBsAg = مستضد التهاب الكبد B السطحي)

مستضد فيروس التهاب الكبد B e مستضد فيروس التهاب الكبد B e (HBeAg) هو مؤشر على تكاثر الفيروس. في التهاب الكبد B الحاد قد يظهر بشكل عابر فقط في بداية المرض؛ يتبع ظهوره إنتاج الأجسام المضادة (anti-HBe). يعكس HBeAg التضاعف النشط للفيروس في الكبد.

تتميز العدوى المزمنة بفيروس التهاب الكبد B (انظر أدناه) بوجود HBsAg ومضاد HBc (IgG) في الدم. عادة، HBeAg أو anti-HBe موجودان أيضاً؛ يشير HBeAg إلى استمرار التكاثر النشِط للفيروس في الكبد. عادة ما يعني غياب HBeAg انخفاض تكاثر الفيروس؛ باستثناء التهاب الكبد B المزمن السلبي HBeAg (ويسمى أيضاً إنتان "طفرة ما قبل

النواة"، التي تمت مناقشتها أدناه)، حيث تظهر مستويات عالية من تكاثر الفيروس، و HBV-DNA في الدم والتهاب الكبد التنخري، على الرغم من HBeAg السلبي.

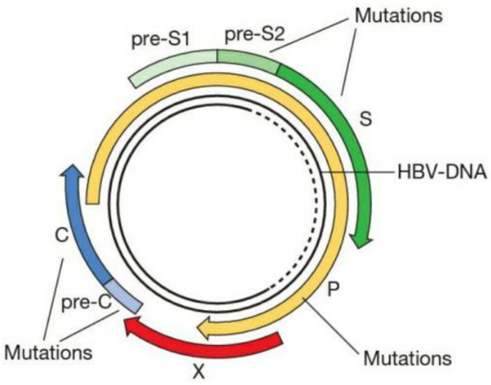
الحمل الفيروسي والنمط الجيني

يمكن قياس HBV-DNA بواسطة تفاعل البوليميراز التسلسلي في الدم. عادة ما تزيد الأحمال الفيروسية عن 10^5 نسخة / مل في وجود تكاثر فيروسي نشط، كما يتضح من وجود مستضد e. في المقابل، في الأفراد الذين يعانون من تكاثر فيروسي منخفض، والذين لديهم HBsAg− ومضاد HBe إيجابي، تكون الأحمال الفيروسية أقل من 10^5 نسخة / مل. باستثناء المرضى الذين لديهم طفرة في بروتين ما قبل النواة، مما يعني أنهم لا يستطيعون إفراز المستضد e في المصل (**الشكل 22.27**). سيكوّن هؤلاء الأفراد أضداد HBe ولكن لديهم حمولة فيروسية عالية وغالباً ما يكون لديهم دليل على التهاب الكبد المزمن. هذه الطفرات شائعة في الشرق الأقصى ويصنَّف هؤلاء المرضى على أنهم مصابون بالتهاب الكبد المزمن السلبي للمستضد. وهم يستجيبون بشكل مختلف للأدوية المضادة للفيروسات من أولئك المصابين بالتهاب الكبد المزمن الإيجابي للمستضد e الكلاسيكي.

يعد قياس الحمل الفيروسي مهمًا في مراقبة العلاج المضاد للفيروسات وتحديد المرضى الذين يعانون من طفرات ما قبل النواة. يمكن أيضًا تحديد الأنماط الجينية المحددة لـ HBV (A - H) باستخدام PCR. في بعض الأماكن، قد تكون مفيدة في توجيه العلاج، حيث يميل النمط الجيني A إلى الاستجابة بشكل أفضل للإنترفيرون ألفا pegylated مقارنة بالأنماط الجينية C و D.

تدبير التهاب الكبد B الحاد

داعم مع مراقبة القصور الكبدي الحاد، والذي يحدث في أقل من 1٪ من الحالات. لا يوجد دليل قاطع على أن العلاج المضاد للفيروسات يقلل من شدة أو مدة التهاب الكبد B الحاد. يحدث الشفاء التام في 90–95٪ من البالغين بعد الإصابة بفيروس التهاب الكبد B الحاد. يصاب ما تبقى من 5–10٪ بعدوى مزمنة بالتهاب الكبد B والتي عادة ما تستمر مدى الحياة، على الرغم من حدوث الشفاء لاحقاً في بعض الأحيان. العدوى التي تنتقل من الأم إلى الطفل عند الولادة تؤدي إلى إصابة الطفل بالعدوى المزمنة في 90٪ من الحالات والشفاء نادر. العدوى المزمنة شائعة أيضاً في الأفراد الذين يعانون من عوز المناعة، مثل المصابين بمتلازمة داون أو عدوى فيروس نقص المناعة البشري المكتسب (HIV). يحدث القصور الكبدي الصاعق الناجم عن التهاب الكبد B الحاد في أقل من 1٪ من الحالات.



الشكل 22.27 موقع طفرات فيروس التهاب الكبد B (HBV) -DNA.

يحدث الشفاء من عدوى فيروس التهاب الكبد B في غضون 6 أشهر ويتميز بظهور الأجسام المضادة لمولدات المضادات الفيروسية. يشير استمرار HBeAg بعد هذا الوقت إلى عدوى مزمنة. تسبب العدوى التشاركية بين فيروس التهاب الكبد البائي وبين التهاب الكبد دلتا (HDV) مرضاً أكثر خطورة.

تدبير التهاب الكبد B المزمن

لا يزال العلاج محدوداً، حيث لا يوجد دواء قادر باستمرار على القضاء على عدوى التهاب الكبد B تمامًا (أي جعل المريض HBsAg سلبي). أهداف العلاج هي التحويل المصلي HBeAg، والحد من HBV-DNA وإعادة الخمائر الى القيم الطبيعية LFTs. ويستطب العلاج في حال وجود حمولة فيروسية عالية مع التهاب الكبد النشط، كما يتضح من ارتفاع ناقلات الأمين في الدم و / أو الدليل النسيجي لالتهاب الكبد. تعتبر العوامل المضادة للفيروسات الفموية أكثر فاعلية في تقليل الأحمال الفيروسية في المرضى الذين يعانون من التهاب الكبد المزمن B سلبي المستضد من أولئك المصابين بالتهاب

الكبد B المزمن إيجابي المستضد، حيث تكون الأحمال الفيروسية قبل العلاج أقل. معظم مرضى التهاب الكبد B المزمن لا يعانون من أعراض ويصابون بمضاعفات، مثل تشمّع الكبد وسرطان الخلايا الكبدية، فقط بعد سنوات عديدة (انظر الشكل 22.25). يتطور تشمع الكبد في 15–20٪ من المرضى المصابين بفيروس التهاب الكبد B المزمن على مدى 5–20 سنة. هذه النسبة أعلى في أولئك الذين لديهم مستضد e. يتم استخدام نوعين مختلفين من الأدوية لعلاج التهاب الكبد B: نظائر النوكليوسيد / النوكليوتيدات ذات المفعول المباشر و interferon-alfa pegylated.

العوامل المضادة للفيروسات النوكليوزيد / النوكليوتيدات ذات المفعول المباشر

العوامل المضادة للفيروسات التي يتم تناولها عن طريق الفم هي الدعامة الأساسية للعلاج. تعمل هذه عن طريق تثبيط النسخ العكسي لـ RNA قبل الجينومي إلى HBV-DNA بواسطة HBV-DNA polymerase ولكنها لا تؤثر بشكل مباشر على قالب DNA الدائري المغلق تساهمياً (cccDNA) والذي يشكل ركيزة للتكاثر الفيروسي، وبالتالي الانتكاس أمر شائع إذا تم سحب العلاج. أحد الشواغل الرئيسية هو اختيار الطفرات المقاومة لمضادات الفيروسات مع العلاج طويل الأمد. هذا مهم بشكل خاص مع بعض العوامل القديمة، مثل lamivudine، لأن الطفرات التي يسببها التعرض السابق لمضادات الفيروسات قد تحفز أيضًا مقاومة العوامل الأحدث. يعتبر Entecavir و tenofovir (انظر أدناه) من الأدوية المضادة للفيروسات القوية مع وجود حاجز كبير للمقاومة الجينية، وبالتالي فهي أنسب عوامل الخط الأول.

لاميفودين lamivudine على الرغم من فعاليته، إلا أن العلاج طويل الأمد غالباً ما يكون معقداً من خلال تطوير طفرات بوليميراز HBV-DNA (على سبيل المثال "متغير YMDD")، مما يؤدي إلى مقاومة فيروسية. تحدث هذه بعد حوالي 9 أشهر وتتميز بارتفاع في الحمل الفيروسي أثناء العلاج. بعيداً عن الاجراءات محدودة الموارد، نادراً ما يستخدم الآن هذا العامل لعلاج فيروس التهاب الكبد B ولكن يمكن استخدامه لمنع إعادة تنشيط فيروس التهاب الكبد B في المرضى المصابين سابقاً وسلبيي HBsAg إذا كانوا يخضعون للعلاج الكيميائي.

يُعتبَر **Entecavir و tenofovir** علاج أحادي مع entecavir أو tenofovir أكثر فاعلية بشكل كبير من lamivudine في تقليل الحمل الفيروسي في التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg وسلبي HBeAg. تحدث طفرات المقاومة المضادة للفيروسات في 1–2 ٪ فقط بعد 3 سنوات من التعرض لدواء انتيكافير. كلا الدواءين لهما تأثير مضاد لفيروس HIV، وبالتالي فإن استخدامهما كعلاج أحادي مضاد استطباب في المرضى المصابين بفيروس HIV، لأنه قد يؤدي إلى مقاومة الأدوية المضادة للفيروسات لفيروس HIV. تشير الدلائل الإرشادية الأوروبية الحالية إلى أنه لا ينبغي استخدام مضادات الفيروسات للنيوكليوزيدات/النوكليوتيدات كخط أول للعلاج الأحادي بسبب تحريض الطفرات الفيروسية، إلا إذا كانت الأدوية الأكثر فاعلية ذات الحاجز العالي للمقاومة غير متوفرة أو مناسبة.

Interferon-alfa يكون هذا الدواء أكثر فاعلية في المرضى الذين يعانون من انخفاض في الحمل الفيروسي وناقلات الأمين المصلية أكبر من ضعف الحد الأعلى الطبيعي، حيث يعمل عن طريق زيادة الاستجابة المناعية الطبيعية. في التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg، يختفي 33٪ من المستضد e بعد 4–6 أشهر من العلاج، مقارنة بـ 12٪ من المجموعة الشاهدة. معدلات الاستجابة أقل في التهاب الكبد المزمن سلبي HBeAg، حتى عندما يتم إعطاء المرضى كورسات علاج أطول. الانترفيرون مضاد استطباب عند وجود تشمّع كبد، لأنه قد يسبب زيادة في ناقلات الأمين في الدم ويسرِّع قصور الكبد. تم تقييم الإنترفيرونات مديدة التأثير التي يمكن إعطاؤها مرة واحدة أسبوعياً في كل من التهاب الكبد المزمن إيجابي HBeAg وسلبي HBeAg. الآثار الجانبية شائعة وتشمل التعب والاكتئاب والتهيج وقصور نقي العظم وتحريض مرض الغدة الدرقية المناعي الذاتي.

زرع الكبد

تاريخياً، كان زرع الكبد ممنوعاً في التهاب الكبد B لأن العدوى غالباً ما تتكرر في الطعم المزروع. مع ذلك، أدى استخدام العلاج الوقائي بعد زرع الكبد مع العوامل المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر والغلوبولين المناعي لالتهاب الكبد B

إلى خفض معدل الإصابة مرة أخرى إلى 10٪ وزيادة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات إلى 80٪، مما يجعل الزرع خياراً علاجياً مقبولًا.

الوقاية

يكون الأفراد مُعدِيين أكثر عند وجود علامات على استمرار تكاثر الفيروس، مثل HBeAg، ومستويات عالية من HBV-DNA في الدم. يمكن العثور على HBV-DNA في اللعاب والبول والسائل المنوي والإفرازات المهبلية (على الرغم من أن البول لا يعتبر عادة قادراً على نقل العدوى). الفيروس مُعدي أكثر بعشر مرات من التهاب الكبد C، والذي بدوره يعد أكثر بعشر مرات من فيروس HIV. لقاح التهاب الكبد B المأشوب (Engerix) الذي يحتوي على HBsAg متوفر وهو قادر على إنتاج تمنيع فعال في 95٪ من الأفراد الطبيعيين. يجب تقديم اللقاح لأولئك المعرضين بشكل خاص لخطر الإصابة والذين ليسوا محصنين بالفعل، كما يتضح من anti-HBs في الدم (الإطار 22.39). اللقاح غير فعال في المصابين بالفعل بفيروس التهاب الكبد B. يمكن أيضاً منع العدوى أو تقليلها عن طريق الحقن العضلي للغلوبولين المناعي النوعي لالتهاب الكبد B (HBIg) المحضر من الدم الذي يحتوي على anti-HB. يجب إعطاءه في غضون 48 ساعة، أو أسبوعاً على الأكثر من التعرض للدم المصاب في الظروف التي من المحتمل أن تسبب العدوى (مثل الوخز بالإبر، أو تلوث الجروح أو الأغشية المخاطية). يمكن إعطاء اللقاح مع HBIg (التمنيع الفاعل- المنفعل). يجب تحصين ولدان الأمهات المصابات بالتهاب الكبد B عند الولادة وإعطاؤهم الغلوبولين المناعي. يجب بعد ذلك فحص مصلي خاص بالتهاب الكبد B بعمر 12 شهراً.

العدوى المشتركة بفيروس العوز المناعي البشري Co-infection with HIV

حوالي 10٪ من السكان المصابين بفيروس HIV مصابون بفيروس التهاب الكبد B وقد يصل هذا الرقم إلى 25٪ في المناطق التي ينتشر فيها كلا الفيروسين. حوالي نصف متعاطي المخدرات بالحقن المصابين بفيروس HIV مصابون بفيروس التهاب الكبد B. تزيد العدوى المرافقة من المراضة والوفيات مقارنة مع العدوى الوحيدة: هناك مستويات أعلى من فيروس التهاب الكبد B، تطور أسرع للعدوى المزمنة وخطر أكبر للإصابة بتشمع الكبد وسرطان الخلايا الكبدية مقارنةً بعدوى فيروس التهاب الكبد B وحدها. يمكن أن يؤدي التثبيط المناعي الذي يظهر في عدوى فيروس HIV إلى فقدان الأجسام المضادة لـ HBs، وإعادة تنشيط العدوى واستجابة مناعية ضدّية ضعيفة للقاح HBV. يتسبب الحمل بمشاكل خاصة في المرضى المصابين بالعدوى المشتركة، مع زيادة خطر انتقال الفيروس في الفترة المحيطة بالولادة إلى الطفل.

22.39 المجموعات المعرضة للخطر التي يجب أن تُمنَّع ضد التهاب الكبد B في المناطق منخفضة الوباء

- متعاطو المخدرات بالحقن
- الرجال الذين يمارسون الجنس مع الرجال
- الاتصال الوثيق بالأفراد المصابين:
  - حديثي الولادة من الأمهات المصابات
  - شركاء جنسيون منتظمون
- المرضى الذين يخضعون لغسيل الكلى المزمن
- المرضى الذين يعانون من الداء الكبدي المزمن
- الكادر الطبي والتمريضي والعاملين في المخابر

يمكن أن يكون العلاج أيضاً مشكلة. العديد من نظائر النيوكليوزيد لها نشاط مزدوج مضاد للفيروسات وقد ارتبطت بعض الأنظمة بظهور مقاومة الأدوية. ترتبط العدوى المشتركة أيضاً بتناقص الاستجابة للإنترفيرون وزيادة مقاومة اللاميفودين في بعض المرضى. يجب تدبير العدوى المرافقة من قبل متخصصين من ذوي الخبرة في هذا المجال ويجب التفكير بعناية في مجموعات من العوامل المضادة للفيروسات. يجب التفكير في العلاج المضاد للفيروسات للحوامل المصابات، باستخدام الأدوية ذات النشاط المزدوج، على سبيل المثال تينوفوفير مع إمتريسيتابين أو لاميفودين: على الصعيد العالمي، هناك حاجة لتحديد المرضى المصابين بالعدوى المرافقة في وقت مبكر، لا سيما في المناطق الموبوءة، بالإضافة إلى الحاجة إلى تدخلات فعالة مبكرة، خاصة عند النساء الحوامل، لتقليل الانتقال خلال فترة ما حول الولادة.

التهاب الكبد D (فيروس دلتا)

فيروس التهاب الكبد د (HDV) هو فيروس مَعيب في RNA وليس له وجود مستقل؛ يتطلب HBV للتضاعف وله نفس مصادر وطرق الانتشار. يمكن أن يصيب الأفراد بالتزامن مع فيروس التهاب الكبد B أو يمكن أن يصيب الذين هم بالفعل حاملون مزمنون لـ HBV. تؤدي العدوى المتزامنة إلى التهاب الكبد الحاد، والذي غالباً ما يكون شديداً ولكنه مقيد بالشفاء من عدوى التهاب الكبد B. يمكن أن تسبب العدوى لدى الأشخاص الحاملين لفيروس التهاب الكبد B المزمن التهاب الكبد الحاد مع الشفاء العفوي، وفي بعض الأحيان تكون الإصابة غير متزامنة مع العدوى المزمنة بفيروس HBV. يمكن أن تحدث أيضا عدوى مزمنة بفيروس HBV و HDV، وهذا كثيراً ما يؤدي إلى التهاب الكبد المزمن المترقي بسرعة وتشمّع الكبد في النهاية. فيروس HDV لديه توزيع عالمي. يستوطن في أجزاء من حوض البحر الأبيض المتوسط وأفريقيا وأمريكا الجنوبية، حيث يتم الانتقال بشكل أساسي عن طريق التماس الشخصي الوثيق وأحياناً بالطريق العمودي من الأمهات اللائي يحملن أيضاً HBV. في المناطق غير الموبوءة، يكون الانتقال بشكل أساسي نتيجة لإساءة استخدام العقاقير بالحقن.

الاستقصاءات

يحتوي HDV على مستضد واحد يصنع له الأفراد المصابون جسماً مضاداً (Anti-HDV). يظهر مستضد دلتا في الدم بشكل عابر فقط، وفي الممارسة العملية يعتمد التشخيص على الكشف عن مضادات HDV. ترتبط العدوى المتزامنة بفيروس HBV و HDV، متبوعاً بالشفاء التام، بظهور عيار منخفض من مضادات HDV من نوع IgM في غضون أيام قليلة من ظهور المرض. يختفي هذا الجسم المضاد بشكل عام في غضون شهرين ولكنه يستمر في عدد قليل من المرضى. تؤدي العدوى الشديدة للمرضى المصابين بعدوى التهاب الكبد B المزمن إلى إنتاج عيارات عالية من مضادات HDV، مبدئياً IgM ثم لاحقاً IgG. قد يصاب هؤلاء المرضى بعد ذلك بعدوى مزمنة بكلا الفيروسين، وفي هذه الحالة يكون مستوى مضاد HDV بمستويات عالية.

التدبير العلاجي

يمنعُ التدبير الفعال لالتهاب الكبد B التهابَ الكبدِ D.

التهاب الكبد C

يحدث بسبب فيروس RNA flavivirus. العدوى العرضية الحادة لفيروس HCV نادرة. معظم الأفراد لا يدركون متى أصيبوا بالعدوى ولا يتم التعرف عليهم إلا عندما يصابون بمرض مزمن في الكبد. يُصاب 80% من الأفراد المعرضين للفيروس بالعدوى المزمنة، التخلّص العفوي المتأخر من الفيروس نادر. لا توجد حماية فاعلة أو منفعلة ضد فيروس التهاب الكبد C (HCV).

عادة ما يتم تحديد عدوى التهاب الكبد C لدى الأفراد اللاعرضيين والذين تم فحصهم لأن لديهم عوامل خطر للعدوى، مثل تعاطي المخدرات عن طريق الحقن سابقاً (**الإطار 22.40**)، أو تبين بالمصادفة أن لديهم اختبارات دم غير طبيعية في الكبد. على الرغم من أن معظم الناس يظلون بدون أعراض حتى التفاقم نحو تشمّع الكبد، إلا أنَّ التعب قد يحدث كاختلاط للعدوى المزمنة ولا علاقة له بدرجة تشمّع الكبد. التهاب الكبد C هو السبب الأكثر شيوعاً لما كان يُعرف باسم "التهاب الكبد غير أ، غير ب " 'non-A, non-B hepatitis'.

إذا تُرك التهاب الكبد C دون علاج، فإن التطور من التهاب الكبد المزمن إلى تشمّع الكبد يحدث خلال 20–40 سنة. تشمل عوامل الخطر للتفاقم الجنس الذكري وتثبيط المناعة (مثل العدوى المشتركة بفيروس HIV) وحالات التجلط، وسوء

22.40 عوامل الخطر لاكتساب عدوى التهاب الكبد B المزمن

- إساءة استخدام العقاقير الوريدية (95٪ من الحالات الجديدة في المملكة المتحدة)
- منتجات الدم غير الخاضعة للفحص
- الانتقال العمودي (3٪ خطر)
- إصابة الوخز بالإبرة (خطر 3٪)
- الانتقال بالحقن علاجي المنشأ (مثل إبر التطعيم الملوثة)
- مشاركة فرش الأسنان / شفرات الحلاقة

استخدام الكحول بكثرة. ليس بالضرورة أن يصاب كل شخص مخموج بفيروس HCV بتشمّع الكبد، ولكن ما يقارب 20٪ يُصاب به في غضون 20 عاماً. بمجرد تطور تشمّع الكبد، فإنَّ معدلات البقيا لمدة 5 سنوات و10 سنوات تبلغ 95٪ و81٪ على التوالي. سيصاب ربع الأشخاص المصابين بتشمع الكبد بمضاعفات في غضون 10 سنوات، وبمجرد حدوث مضاعفات مثل الحبن، تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات حوالي 50٪. بمجرد وجود تشمع الكبد، سوف يصاب 2–5 ٪ سنوياً بسرطان الخلايا الكبدية البدئي.

الاستقصاءات

علم الأمصال والفيروسات

يشفِّر جينوم HCV سلائف كبيرة متعددة الببتيد يتم تعديلها بعد الترجمة إلى ما لا يقل عن عشرة بروتينات، بما في ذلك العديد من المستضدات التي تؤدي إلى ظهور الأجسام المضادة في الشخص المصاب؛ وهذه تُستخدم في التشخيص. قد يستغرق ظهور الأجسام المضادة في الدم من 6 إلى 12 أسبوعاً بعد الإصابة الحادة، مثل إصابة الوخز بالإبرة. في هذه الحالات، يمكن التعرف على التهاب الكبد RNA C في الدم في وقت مبكر من 2 إلى 4 أسابيع بعد الإصابة. يتم تأكيد العدوى النشطة من خلال وجود التهاب الكبدRNA C المصلي في أي شخص إيجابي الأجسام المضادة. تستمر الأجسام المضادة لـ HCV في المصل حتى بعد التصفية الفيروسية، سواء كانت عفوية أو بعد العلاج.

التحليل الجزيئي

هناك ستة أنماط وراثية فيروسية شائعة، يختلف توزيعها في جميع أنحاء العالم. لا يؤثر النمط الجيني على تطور خمج الكبد ولكنه يؤثر على الاستجابة للعلاج. النمط الجيني 1 هو الأكثر شيوعاً في شمال أوروبا وكان استئصاله أقل سهولة من النمط الجيني 2 و3 مع العلاجات التقليدية القائمة على إنترفيرون ألفا / ريبافيرين. لا تزال معرفة النمط الجيني الفيروسي ذات صلة في توجيه اختيار الأدوية لعلاج التهاب الكبد.

اختبارات وظائف الكبد

قد تكون اختبارات وظائف الكبد LFTs طبيعية أو تُظهر تقلبات في ناقلات الأمين المصلية بين 50 و 200 وحدة / لتر. اليرقان نادر ويظهر فقط في المرحلة النهائية من تشمّع الكبد.

نسيج الكبد

تعد مستويات ترانس أميناز المصلية في التهاب الكبد C مؤشراً ضعيفاً على درجة تشمع الكبد، وبالتالي قد تكون هناك حاجة لأخذ خزعة من الكبد لتحديد مدى تخرُّب الكبد. يمكن تسجيل درجة الالتهاب والتليف تشريحياً. الطريقة الأكثر شيوعاً لفعل ذلك في التهاب الكبد C هي نظام Metavir، الذي يُسجِّل درجات التليّف من 1 إلى 4، وهذا الأخير يعادل تشمّع الكبد. مؤخراً، تم استخدام واسمات غير غازية وأنظمة رصد التليّف بشكل روتيني، مع إجراء الخزعة للحالات التي تعطي نتائج متضاربة.

التدبير العلاجي

الهدف من العلاج هو استئصال الخمج. في السنوات الأخيرة، كان هناك تقدم كبير، لدرجة أن معدلات التطهير الفيروسي التي تحققت بعد 6 أشهر من الانتهاء من العلاج (يُطلق عليها الاستجابة الفيروسية المستمرة، SVR) ارتفعت من أقل من 40 ٪ قبل عقد من الزمن إلى مستويات تقترب من 100 % بواسطة بعض مضادات الفيروسات ذات المفعول المباشر الأحدث. يتم علاج العدوى في أكثر من 99٪ من المرضى الذين يصابون بـ SVR. ومع ذلك، فإن هذه الأدوية الجديدة باهظة الثمن للغاية، وبالتالي فإن استخدامها يفرض ضغطاً كبيراً على موارد الرعاية الصحية المحدودة في البلدان المتقدمة ويحد بشدة من توافرها في ظروف ضعف الموارد.

حتى عام 2011، كان العلاج المختار عبارة عن علاج مضاعف pegylated، interferon-alfa، يُعطى كحقنة أسبوعية تحت الجلد، مع ريبافيرين عن طريق الفم، وهو نظير نيوكليوتيد صناعي. كان العلاج طويلاً – حتى 12 شهراً للعدوى من النمط الجيني 1، وكلاهما له آثار جانبية كبيرة تحد من التحمّل: يسبب الريبافيرين فقر الدم الانحلالي وهو مشوِّه للجنين، بينما يسبب الإنترفيرون أعراضاً شبيهة بالأنفلونزا والتهيج والاكتئاب، وكلها يمكن أن تؤثر على نوعية الحياة. كما ذكرنا سابقاً، كانت فعالية هذه العوامل ضعيفة (أدى العلاج 12 شهراً للنمط الجيني 1 إلى 40٪ SVR فقط،

وارتفع SVR لأكثر من 70٪ للأنماط الجينية 2 أو 3 بعد 6 أشهر من العلاج). منذ عام 2011، تم تطوير فئات جديدة من العوامل المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر direct-acting antiviral agents (DAAs). هناك أربع فئات رئيسية من DAA، والتي يتم تحديدها وفقاً لآلية عملها والهدف العلاجي (الإطار 22.41). تستهدف هذه المركبات خطوات محددة في دورة الحياة الفيروسية لالتهاب الكبد C لتعطيل تكاثر الفيروس (الشكل 22.28). في البداية، تمت إضافة DAAs إلى الأنظمة المعتمدة على interferon- / ribavirin ؛ في الآونة الأخيرة، ومع ذلك، فقد تم استخدام مجموعات من DAA بشكل متزايد في أنظمة "خالية من الإنترفيرون". نجاعة العلاج القصوى تتم عن طريق التدخل المباشر في التضاعف في نقاط متعددة من دورة حياة الفيروس دون تعريض المرضى للآثار الجانبية للعلاج بالإنترفيرون–ألفا. على سبيل المثال، يمكن أن يحقق العلاج لمدة 12 أسبوعاً باستخدام سوفوسبوفير عن طريق الفم بالإضافة إلى ليديباسفير بالإضافة إلى ريبافيرين نسبة 99 ٪ SVR في العلاج الأولي لمرضى النمط الجيني 1. يحقق سوفوسبوفير بالإضافة إلى فيلباتاسفير نتائج مماثلة وهو ذو نمط وراثي شامل. على الرغم من أنه لا يخلو من الآثار الجانبية، إلا أنه غالباً ما يتم تناوله عن طريق الفم، وهو فعال، وبشكل عام جيد التحمل. يجب مراعاة زرع الكبد عند حدوث مضاعفات تشمّع الكبد، مثل الحبن المعنِّد على الادرار. لسوء الحظ، إذا لم يتم القضاء على الفيروس، فإن التهاب الكبد C يصيب الكبد المزروع وسيصاب ما يصل إلى 15 ٪ من المرضى بعد ذلك بتشمّع الكبد في طعم الكبد في غضون 5 سنوات من الزرع. لا ينبغي أن يحدث هذا بعد الآن، لأن العلاج الحديث المضاد للفيروسات بعد الزرع يحقق نتائج ممتازة.

22.41 المضادات الفيروسية ذات المفعول المباشر لالتهاب الكبد C

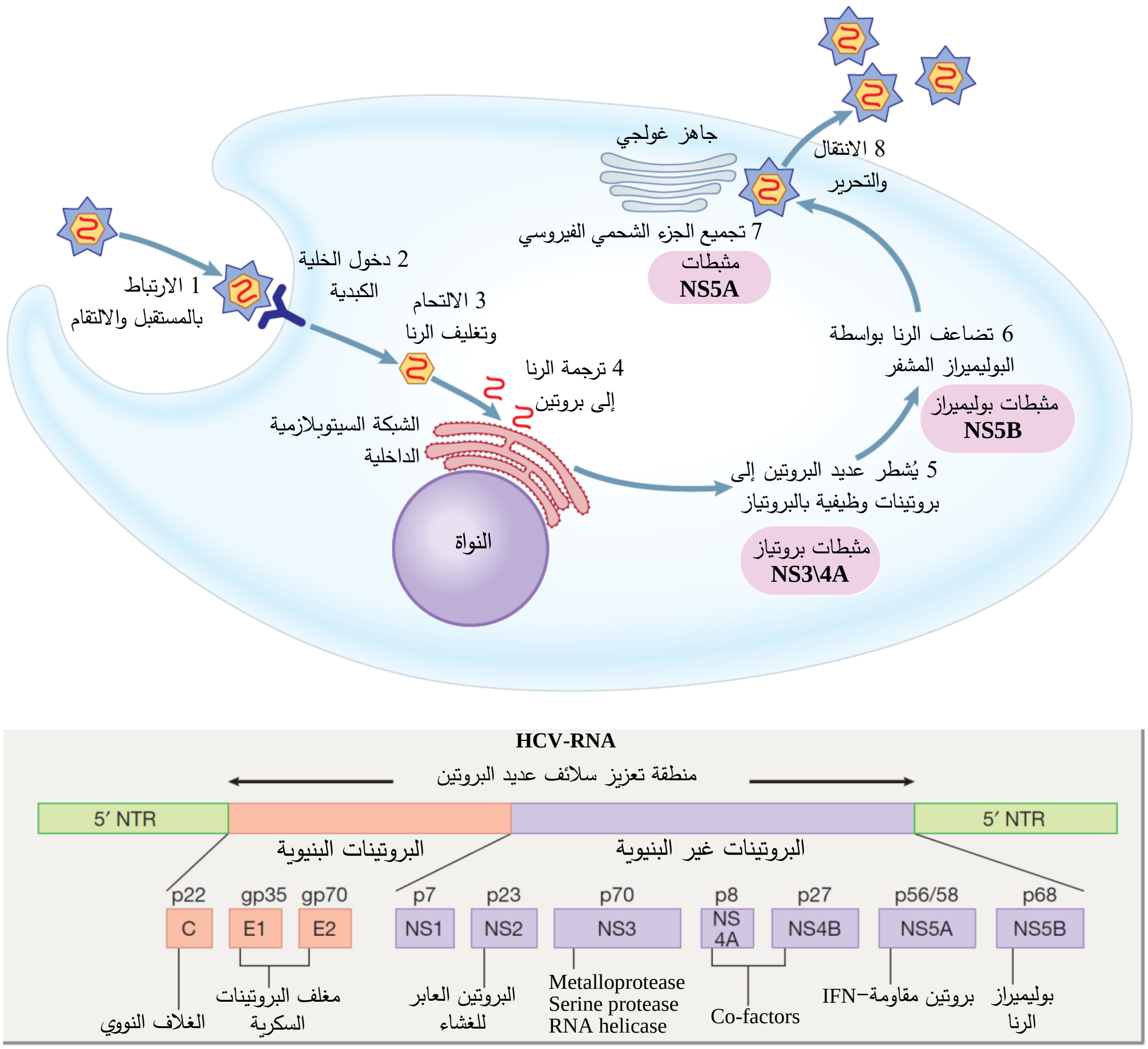
صنف العقار	الهدف العلاجي	عقاقير محددة
مثبطات البروتياز (PIs)	البروتين الفيروسي غير البنيوي NS3/4A (البروتياز الذي يشطر عديد البروتين لـHCV)	Telaprevir Boceprevir Simeprevir Paritaprevir Grazoprevir
مثبطات البوليميراز النيكلوزيدية (NPIs)	البروتين الفيروسي غير البنيوي NS5B (بوليميراز RNA المعتمد على RNA الضروري لتضاعف الفيروس	Sofosbuvir
مثبطات البوليميراز غير النكلوزيدية (NNPIs)	البروتين الفيروسي غير البنيوي NS5B (بوليميراز RNA المعتمد على RNA الضروري لتضاعف الفيروس	Dasabuvir
مثبطات معقد التضاعف NS5A	البروتين الفيروسي غير البنيويNS5A (تجميع معقد التكاثر الفيروسي)	Daclatasvir Velpatasvir Ledipasvir Ombitasvir Elbasvir
مضادات الفيروسات المستهدفة للمضيف	سيكلوفيلين (يستهدف المثبط الدوائي وظائف خلايا المضيف المُشاركة في دورة حياة الفيروس)	Alisporivir

HCV = فيروس التهاب الكبد C

التهاب الكبد E

ينتج التهاب الكبد E عن فيروس RNA مستوطن في الهند والشرق الأوسط. يتزايد الانتشار الآن في جميع أنحاء آسيا وأوروبا، وخاصة جنوب غرب فرنسا، لذلك من المهم ملاحظة أن العدوى لم تعد تظهر فقط في المسافرين من منطقة موبوءة.

ينتشر المرض بالطريق الفموي–البرازي أو عن طريق الطعام الملوث. يوجد الفيروس بشكل شائع في اللحوم غير المطبوخة وسجق كبد الضان في جنوب فرنسا، وقد يكون هذا طريقاً للعدوى. في معظم الحالات، يظهر على أنه التهاب كبد حاد محدد لذاته ولا يسبب عادةً أمراض الكبد المزمنة. هناك دلائل متزايدة بأن التهاب الكبد E قد يتطور إلى عدوى مزمنة، عادة في المرضى الذين يعانون من نقص المناعة وخاصة في مرضى زرع الأعضاء، على الرغم من أن هذا لا يزال غير شائع. إذا كان العلاج مطلوباً للعدوى المزمنة، فيمكن استخدام عوامل مثل ريبافيرين. يتم الآن فحص دم المتبَرَّع بشكل روتيني للكشف عن التهاب الكبد E.


جاهز غولجي
8 الانتقال والتحرير
7 تجميع الجزء الشحمي الفيروسي
مثبطات NS5A
2 دخول الخلية الكبدية
1 الارتباط بالمستقبل والالتقام
3 الالتحام وتغليف الرنا
4 ترجمة الرنا إلى بروتين
6 تضاعف الرنا بواسطة البوليميراز المشفر
مثبطات بوليميراز NS5B
الشبكة السيتوبلازمية الداخلية
5 يُشطر عديد البروتين إلى بروتينات وظيفية بالبروتياز
مثبطات بروتياز NS3\4A
النواة
HCV-RNA
منطقة تعزيز سلائف عديد البروتين
5′ NTR
5′ NTR
البروتينات البنيوية
البروتينات غير البنيوية
p22
gp35
gp70
p7
p23
p70
p8
p27
p56/58
p68
C
E1
E2
NS1
NS2
NS3
NS 4A
NS4B
NS5A
NS5B
الغلاف النووي
مغلف البروتينات السكرية
البروتين العابر للغشاء
Metalloprotease
Serine protease
RNA helicase
Co-factors
بروتين مقاومة−IFN
بوليميراز الرنا

الشكل 22.28 العوامل المضادة للفيروسات ذات المفعول المباشر. تستهدف هذه المركبات خطوات محددة في دورة الحياة الفيروسية لالتهاب الكبد C لتعطيل التكاثر. (5′ NTR = 5′ منطقة غير مترجمة؛ HCV = فيروس التهاب الكبد C؛ IFN = الانترفيرون)

يختلف التهاب الكبد E عن التهاب الكبد A في أن الإصابة أثناء الحمل مرتبطة بتطور القصور الكبدي الحاد، الذي يؤدي إلى ارتفاع معدل الوفيات. في العدوى الحادة، تكون الأجسام المضادة IgM لفيروس التهاب الكبد E (HEV) إيجابية.

أشكال أخرى لالتهابات الكبد الفيروسية

التهاب الكبد non-A أو non-B أو non-C (NANBNC) أو الالتهاب الكبدي non-A-E هو المصطلح المستخدم لوصف التهاب الكبد الذي يُعتقد أنه ناجم عن فيروس ليس HAV أو HBV أو HCV أو HEV. من المحتمل وجود فيروسات أخرى تؤثر على الكبد، لكن الفيروسات الموصوفة أعلاه مسؤولة الآن عن غالبية حالات إنتان التهاب الكبد. تسبب عدوى الفيروس المضخم للخلايا و EBVs نتائج غير طبيعية لوظائف الكبد LFTs في معظم المرضى ويحدث اليرقان في بعض الأحيان. يعد الهربس البسيط سبباً نادرا لالتهاب الكبد لدى البالغين، ومعظمهم يعانون من نقص المناعة. يمكن أن يكون التهاب الكبد الناجم عن فيروس الهربس البسيط شديداً جداً أثناء الحمل. تعتبر LFTs غير الطبيعية شائعة أيضاً في جدري الماء والحصبة والحصبة الألمانية وعدوى فيروس HIV الحادة.

الخمج بفيروس HIV والكبد

هناك العديد من الأسباب لـLFTs غير الطبيعية في الإصابة بفيروس HIV، كما هو موضح في **الإطار 22.42**. تمت مناقشة هذا الموضوع بمزيد من التفصيل في **الفصل 12**. تمت مناقشة العدوى المشتركة بفيروس HIV وفيروس التهاب الكبد B سابقاً في هذا الفصل.

22.42 مسببات اضطراب اختبارات الكبد الدموية عند الخمج ب HIV

اختبارات التهاب الكبد الدموية

- التهاب الكبد C المزمن
- أدوية مضادات الفيروسات القهقرية
- التهاب الكبد B المزمن
- الفيروس المضخم للخلايا

اختبارات الدم الصفراوية

- التدرن
- المتفطرات اللانموذجية
- التهاب الاقنية الصفراوية
- المصلب الناجم عن cryptosporidia

خراجات الكبد

تصنف خراجات الكبد على أنها قيحية أو عدارية أو أميبية.

خراجات الكبد القيحية

خراجات الكبد القيحية غير شائعة ولكنها مهمة لأنها قابلة للشفاء وتحمل معدلات مراضة ووفيات كبيرة إذا لم يتم علاجها لانها قد تُهمَل بسهولة. معدل وفيات خراجات الكبد هو 20–40٪. الفشل في إجراء التشخيص هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة. المرضى الأكبر سناً والذين يعانون من خراجات متعددة لديهم معدل وفيات أعلى.

الفيزيولوجيا المرضية

يمكن أن تصل العدوى إلى الكبد بعدة طرق (**الإطار 22.43**). تكون الخراجات القيحية أكثر شيوعاً عند المرضى الأكبر سناً وعادةً ما تنتج عن إنتان صاعد بسبب انسداد القنوات الصفراوية (التهاب الأقنية الصفراوية) أو انتشار مجاور من دبيلة في المرارة. يمكن أيضا أن يختلط أيضاً بخمج سني أو أمراض القولون، على سبيل المثال السرطان أو التهاب الرتج أو مرض التهاب الأمعاء الذي يسبب نقص التدفق الدموي البابي. كانت الخراجات المختلطة بالتهاب الزائدة الدودية المتقيحة شائعة عند الشباب ولكنها نادرة الآن. المرضى الذين يعانون من نقص المناعة من المرجح بشكل خاص أن يصابوا بخراجات الكبد. الآفات المفردة أكثر شيوعاً في الكبد الأيمن. عادة ما تكون الخراجات المتعددة ناتجة عن إنتان ثانوي لانسداد القنوات الصفراوية. الإشريكية القولونية ومختلف العقديات، وخاصة Strep. milleri، هي الكائنات الحية الأكثر شيوعاً؛ غالباً ما يمكن العثور على اللاهوائية، بما في ذلك المكورات العقدية والبكتيرويد، عندما تنتقل العدوى من أمراض الأمعاء الغليظة عبر الوريد البابي، وتوجد كائنات متعددة في ثلث المرضى.

22.43 مسببات خراجات الكبد القيحية

- الانسداد الصفراوي (التهاب الاقنية الصفراوية)
- دموي:
  الوريد البابي (الأخماج داخل البطنية)
  الشريان الكبدي (انتان الدم)
- الانتشار المباشر
- الرضوض:
  الباضعة وغير الباضعة
- الخمج من كيسة او ورم كبدي

المظاهر السريرية

يعاني المرضى بشكل عام من الحمى وأحياناً صَمَل وفقدان الوزن. ألم البطن هو أكثر الأعراض شيوعاً وعادة ما يكون في الربع العلوي الأيمن، وأحياناً مع انتشار للكتف الأيمن. قد يكون الألم جنبي الطبيعة. تم العثور على ضخامة كبدية عند أكثر من 50٪ من المرضى. قد يكون اليرقان الخفيف موجوداً، ويصبح شديداً إذا تسببت الخراجات الكبيرة في انسداد القنوات الصفراوية. الأعراض غير النموذجية شائعة وتفسّر مدى احتمال التكرر الذي لا يمكن تشخيصه إلا عند تشريح الجثة. هذه مشكلة خاصة في المرضى الذين يعانون من أمراض تتطور تدريجياً أو حمى مجهولة المنشأ بدون أعراض موضّعة. يمكن تشخيص نقائل القولون والمستقيم المتنخرة بشكل خاطئ على أنها خراج كبدي.

الاستقصاءات

تصوير الكبد هو الاستقصاء الأكثر كشفاً ويُظهر 90٪ أو أكثر من الخراجات المصحوبة بأعراض. يؤكد الرشف بالإبرة الموجّه بالأمواج فوق الصوتية التشخيص ويزوّد بالقيح من أجل الزرع. غالباً ما يتم العثور على كريات بيضاء كثيرة، وعادة ما يزداد نشاط ALP في البلازما، وغالباً ما يكون ألبومين المصل منخفضاً. قد تُظهر الأشعة السينية للصدر ارتفاع الحجاب الحاجز الأيمن وانخماص الرئة، أو انصباب في قاعدة الرئة اليمنى. زروع الدم إيجابية في 50-80٪. تتطلب الخراجات التي تسببها الكائنات الحية المشتقة من الأمعاء استبعاداً فعّال لأمراض القولون الهامة، مثل تنظير القولون لاستبعاد سرطان القولون والمستقيم.

التدبير العلاجي

أثناء انتظار نتائج زرع الدم والقيح من الخراج، يجب البدء في العلاج بمجموعة من المضادات الحيوية، مثل الأمبيسلين والجنتاميسين والميترونيدازول. إذا كان الخراج كبيراً أو لا يستجيب على المضادات الحيوية يتطلب شفط أو تفجير الخراج بقسطرة موضوعة فيه تحت توجيه الموجات فوق الصوتية. يتطلب أي انسداد في القنوات الصفراوية والتهاب الأقنية الصفراوية تصريفاً صفراوياً (يفضل بالتنظير الداخلي). نادراً ما يتم تفجير الخراج جراحياً، على الرغم من إمكانية الإشارة إلى الاستئصال الكبدي من أجل الخراج المزمن المزمن أو "الورم الكاذب".

الأكياس العدارية وخراجات الكبد الأميبية Hydatid cysts and amoebic liver abscesses

تم وصف هذه الأكياس في الفصل 11.

داء البريميات Leptospirosis

تم وصفه في الفصل 11.

الداء الكبدي الكحولي

يعد الكحول أحد أكثر الأسباب شيوعاً لأمراض الكبد المزمنة في جميع أنحاء العالم، مع استمرار زيادة استهلاكه في العديد من البلدان. المرضى الذين يعانون من الداء الكبدي الكحولي (ALD) قد يكون لديهم أيضاً عوامل خطر للإصابة بأمراض الكبد الأخرى (مثل NAFLD مرافق أو التهاب الكبد الفيروسي المزمن)، وقد تتداخل هذه العوامل لزيادة شدة المرض.

في المملكة المتحدة، تحتوي وحدة الكحول على 8 غ من الإيثانول (الإطار 22.44). يعتبر الحد الأعلى البالغ 14 وحدة / أسبوع عند النساء و 21 وحدة / أسبوع عند الرجال آمناً بشكل عام. في الآونة الأخيرة، ومع ذلك، أوصت نصيحة Public Health England بعتبة أكثر تحفظاً من 14 وحدة / أسبوع لكل من الرجال والنساء.

عتبة الخطورة لتطوير ALD متغيرة ولكنها تبدأ عند 30 غ / يوم من الإيثانول. ومع ذلك، لا توجد علاقة خطية واضحة بين الجرعة وتضرّر الكبد. بالنسبة للكثيرين، فإن استهلاك أكثر من 80 غ / يوم، لأكثر من 5 سنوات، ضروري للتسبب في مخاطر كبيرة للإصابة بأمراض الكبد المتقدمة. يبلغ متوسط استهلاك الكحول للرجل المصاب بتشمّع الكبد 160 غ / يوم لأكثر من 8 سنوات. بعض عوامل الخطر لـ ALD هي:

- **نمط الشرب.** ALD والاعتماد على الكحول ليسا مترادفين؛ كثير من الذين يصابون بـ ALD لا يعتمدون على الكحول ومعظم الذين يشربون الخمر لديهم وظائف كبد طبيعية. من المرجح أن يحدث تخرّب الكبد في الأشخاص الذين يشربون الخمر بشكل مستمر وليس متقطع، لأن هذا النمط يعطي الكبد فرصة للتعافي. لذلك يوصى بضرورة عدم تناول الكحول لمدة يومين على الأقل كل أسبوع. نوع المشروب لا يؤثر على المخاطر
- **الجنس.** يزداد معدل حدوث ALD لدى النساء، اللائي لديهن مستويات أعلى من الإيثانول في الدم مقارنة بالرجال بعد تناول نفس الكمية من الكحول. قد يكون هذا مرتبطاً بانخفاض حجم توزيع الكحول
- **الوراثة.** إدمان الكحول أكثر توافقاً في التوائم أحادية الزيجوت من التوائم ثنائية الزيجوت. في حين أن تعدد الأشكال في الجينات المشاركة في استقلاب الكحول، مثل ألدهيد ديهيدروجيناز، قد يغير سلوك الشرب، إلا أنه لم

يتم ربطها بـ ALD. الجين 3 (PNPLA3) المحتوي على مجال الفوسفوليباز الشبيه بالباتين، والمعروف أيضاً باسم adiponutrin، ثبت تورطه في التسبب في كل من ALD و NAFLD.

- **التغذية**. تزيد البدانة من معدل الوفيات المرتبطة بالكبد بأكثر من خمسة أضعاف عند من يشربون الخمر بكثرة. ينتج الإيثانول نفسه 7 كيلو كالوري / غ (29.3 كيلو جول / غ) والعديد من المشروبات الكحولية تحتوي أيضاً على السكر، مما يزيد من قيمة السعرات الحرارية وقد تساهم في زيادة الوزن. كثيراً ما يرتبط الاستهلاك المفرط للكحول بنقص التغذية الذي يساهم في الإصابة بالأمراض.

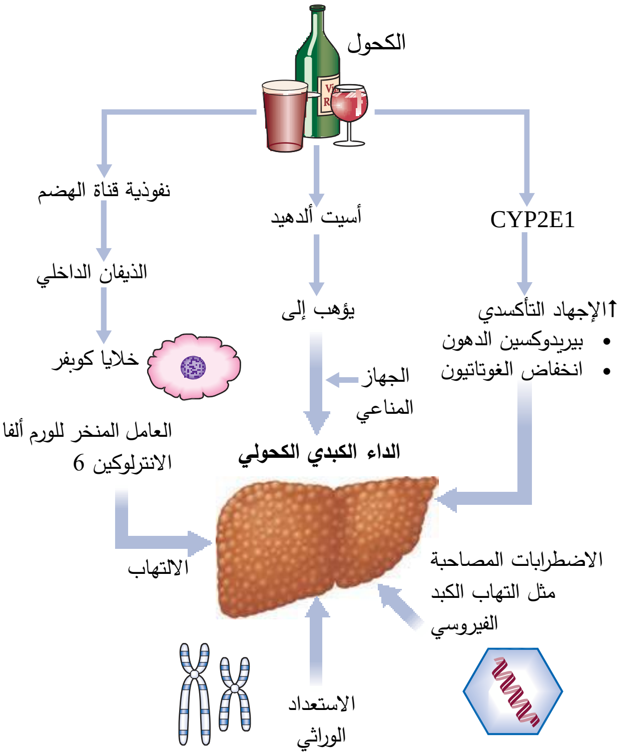
الفيزيولوجيا المرضية

يصل الكحول إلى ذروة تركيزه في الدم بعد حوالي 20 دقيقة، على الرغم من أن هذا قد يتأثر بمحتويات المعدة. يتم استقلابه بشكل خاص تقريباً عن طريق الكبد عبر أحد المسارين (**الشكل 22.29**). يتم استقلاب ما يقارب 80٪ من الكحول إلى أسيت ألدهيد بواسطة إنزيم الميتوكوندريا، نازعة هيدروجين الكحول. يتم استقلاب الأسيت ألدهيد بعد ذلك إلى أستيل CoA وخلات بواسطة نازعة هيدروجين الألدهيد. هذا يولد NADH من NAD (نيكوتيناميد الأدينين ثنائي النوكليوتيد)، مما يغيّر إمكانات الأكسدة والإرجاع للخلية. تتداخل أشكال الأسيت ألدهيد مع البروتينات الخلوية في خلايا الكبد التي تنشط جهاز المناعة، مما يساهم في إصابة الخلايا. يتم استقلاب الـ 20٪ المتبقية من الكحول بواسطة مسار نظام أكسدة الإيثانول الميكروسومي (MEOS). السيتوكروم CYP2E1 هو إنزيم يؤكسد الإيثانول إلى أسيتات. إنه ناتج عن الكحول، وأثناء عملية التمثيل الغذائي للإيثانول، فإنه يطلق الجذور الحرة للأكسجين، مما يؤدي إلى أكسدة الدهون وتلف الميتوكوندريا. يقوم إنزيم CYP2E1 أيضاً بتصنيع الأسيتامينوفين، وبالتالي فإن مدمني الكحول المزمنين أكثر عرضة للتسمم الكبدي من جرعات منخفضة من الباراسيتامول. يُعتقد أن السيتوكينات المحدثة للالتهابات قد تشارك أيضاً في إحداث تلف كبدي في التهاب الكبد الكحولي، حيث يتم إطلاق الذيفان الداخلي في الدم بسبب زيادة نفاذية الأمعاء، مما يؤدي إلى إطلاق العامل المنخَر للورم ألفا (TNF-α) والإنترلوكين 1 (IL-1) و IL-2 و IL-8 من الخلايا المناعية. كل هذه السيتوكينات لها دور في التسبب في تشمّع الكبد (**انظر الشكل 22.4**).

22.44 كمية الكحول في مشروب معتدل

نوع الكحول	حجم الكحول بال %	الكمية	الوحدات*
بيرا	3.5 9	568 ml (1 pint) 568 ml (1 pint)	2 4
Wine	10 12	125 ml 750 ml	1 9
Alcopops	6	330 ml	2
Sherry	17.5	750 ml	13
Vodka/rum/gin	37.5	25 ml	1
Whisky/brandy	40	700 ml	28

*الوحدة = 8 غ


الكحول
CYP2E1
أسيت ألدهيد
نفوذية قناة الهضم
الذيفان الداخلي
↑الإجهاد التأكسدي
• بيريدوكسين الدهون
• انخفاض الغوتاتيون
يؤهب إلى
الجهاز المناعي
خلايا كوبفر
العامل المنخر للورم ألفا
الانترلوكين 6
الداء الكبدي الكحولي
الالتهاب
الاضطرابات المصاحبة مثل التهاب الكبد الفيروسي
الاستعداد الوراثي

الشكل 22.29 عوامل متعلقة بالآلية المرضية للداء الكبدي الكحولي

تظهر السمات المرضية لـ ALD في **الإطار 22.45**. في حوالي 80٪ من مرضى التهاب الكبد الكحولي الحاد، يوجد تشمّع كبد في تقرير المريض. يعتبر ترسب الحديد شائعاً ولا يشير بالضرورة إلى داء ترسب الأصبغة الدموية. يوضح

الشكل 22.30A أدناه السمات النسيجية لمرض الكبد الكحولي، والتي تتطابق مع تلك الخاصة بالتهاب الكبد الشحمي غير الكحولي.

السمات السريرية

لـ ALD طيف سريري واسع، بدءاً من الاضطرابات الخفيفة في LFTs في الاختبارات البيوكيميائية إلى تشمّع الكبد المتقدم. غالباً ما يتضخم الكبد في ALD، حتى في وجود تشمّع الكبد. تعتبر العلامات الواسمة عن أمراض الكبد المزمنة، مثل الحمامي الراحية، أكثر شيوعاً في تشمّع الكبد الكحولي منها في تشمّع الكبد من المسببات المرضية الأخرى. قد يؤدي سوء استخدام الكحول أيضاً إلى تلف أعضاء أخرى ويجب البحث عن ذلك على وجه التحديد (انظر **الإطار 28.22**)

22.45 السمات المرضية للداء الكبدي الكحولي

- التهاب الكبد الكحولي:
  - الورم الحبيبي الشحمي
  - ارتشاح العدلات
  - هيالين مالوري
  - التليف حول الخلوي
- التنكس الشحمي كبير الحويصلات
- التليف والتشمع
- التصلب الهياليني المركزي

22.46 المتلازمات السريرية للداء الكبدي الكحولي

تشحّم الكبد

- التحاليل الكيميائية للكبد غير طبيعية لا عرضية
- كبد طبيعي / متضخم

التهاب الكبد الكحولي

- يرقان
- سوء التغذية
- تضخم الكبد
- سمات ارتفاع توتر وريد الباب (حبن–اعتلال دماغي)

التشمع

- ندبات التشمع المزمن
- حبن/دوالي/اعتلال دماغي
- كبد متضخم، طبيعي، صغير
- كارسينوما الخلايا الكبدية

تم التعرف على ثلاثة أنواع من ALD (**الإطار 22.46**) ولكن هذه الأنواع تتداخل بشكل كبير، كما هو الحال مع التغيرات المرضية التي تظهر في الكبد.

الداء الكبدي الشحمي الكحولي AFLD

يتظاهر الداء الكبدي الشحمي الكحولي (AFLD) عادة بارتفاع الترانس امينار في غياب تضخم الكبد. ويملك إنذارا جيدا وعادة ما يختفي التنكس الدهني بعد 3 أشهر من الامتناع عن تناول الكحول.

التهاب الكبد الكحولي

يظهر مع اليرقان وتضخم الكبد. قد تكون مضاعفات ارتفاع ضغط الدم البابي موجودة أيضاً. تملك إنذارا أسوأ بكثير من AFLD. حوالي ثلث المرضى يموتون في النوبة الحادة، خاصة أولئك الذين يعانون من اعتلال الدماغ الكبدي أو PT متطاول. غالباً ما يتواجد مع تشمّع الكبد. وإذا لم يكن موجوداً، فهذه هي النتيجة المحتملة إذا استمر الشرب. غالباً ما يتدهور التهاب الكبد الكحولي الحاد خلال الأسابيع 1–3 الأولى في المستشفى. حتى إذا امتنعوا عن الشرب، فقد يستغرق الأمر ما يصل إلى 6 أشهر حتى زوال اليرقان. في المرضى الذين يعانون من اليرقان والذين يمتنعون بعد ذلك، تبلغ نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 3 و5 سنوات 70 ٪. في المقابل، تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة 3 سنوات و5 سنوات لدى أولئك الذين يستمرون في الشرب 60٪ و34٪ على التوالي.

تشمع الكبد الكحولي

غالباً ما يصاحب تشمّع الكبد الكحولي مضاعفات خطيرة، مثل نزيف الدوالي أو الحبن، ويبقى نصف هؤلاء المرضى فقط على قيد الحياة لمدة 5 سنوات. ومع ذلك، فإن معظم الذين ينجون من المرض الأولي ويمتنعون عن شرب الكحول سيعيشون لـ 5 سنوات.

الاستقصاءات

تهدف إلى إثبات إساءة استخدام الكحول، واستبعاد الأسباب البديلة أو الإضافية الموافقة لأمراض الكبد، وتقييم شدة تلف الكبد. تُعد القصة السريرية للمريض والأقارب والأصدقاء مهمة

لتحديد مدة وشدة تعاطي الكحول. قد تشير الواسمات البيولوجية، وخاصة كثرة الكريات الكبيرة في غياب فقر الدم، إلى وجود قصة إساءة استخدام الكحول وتدعمه. إن GGT المرتفع ليس مخصصاً لإساءة استخدام الكحول ويمكن أيضاً أن يرتفع في وجود حالات أخرى، بما في ذلك NAFLD. لذلك قد لا يعود المستوى إلى طبيعته مع الامتناع عن شرب الكحول في حالة وجود مرض مزمن في الكبد، ولا ينبغي الاعتماد على GGT كمؤشر على استهلاك الكحول المستمر. قد يشير وجود اليرقان إلى التهاب الكبد الكحولي. غالباً ما يتطلب تحديد مدى تلف الكبد إجراء خزعة من الكبد. في التهاب الكبد الكحولي، يتم استخدام PT والبيليروبين لحساب `` الوظيفة التمييزية " (DF) ، والمعروفة أيضاً باسم درجة Maddrey ، والتي تمكّن الطبيب من تقييم الإنذار (PT = زمن البروثرومبين ؛ البيليروبين المصلي في ميكرولتر / لتر مقسوم على 17 للتحويل إلى mg / dL):

DF = [4.6 ´ Increase in PT (sec)] + Bilirubin (mg/dL)

تُشير القيمة التي تزيد عن 32 إلى وجود مرض كبدي حاد مع إنذار سيّء ويستخدم لتوجيه قرارات العلاج (انظر أدناه). يستخدم نظام التسجيل الثاني، وهو مقياس جلاسكو، العمر وعدد الخلايا البيضاء ووظيفة الكلى، بالإضافة إلى PT والبيليروبين، لتقييم الإنذار وله حد فاصل قدره 9 (الإطار 22.47).

التدبير

التوقف عن استهلاك الكحول هو العامل الوحيد الأكثر أهمية في العلاج والتنبؤ. الامتناع عن الشرب مدى الحياة هو أفضل نصيحة. تتحسن الصحة العامة ومتوسط العمر المتوقع عند حدوث ذلك، بغض النظر عن مرحلة مرض الكبد. حتى أن الامتناع عن الشرب فعّال في منع التقدم، واللامعاوضة الكبدية والوفاة بمجرد وجود تشمّع الكبد. تمت مناقشة علاج إدمان الكحول في الفصل 28. في العرض الحاد لـ ALD، من المهم تحديد وتوقع حدوث انسحاب الكحول واعتلال دماغ فيرنيكه، اللذين يحتاجان العلاج بالتزامن مع أمراض الكبد وأي مضاعفات لتشمّع الكبد.

22.47 كيفية تقييم الإنذار باستخدام مقياس غلاسكو لالتهاب الكبد الحكولي

الدرجة	1	2	3
العمر	50>	50<	
تعداد الكريات البيضاء (×10⁹ /L)	15>	15<	
البولة (ميليمول/ل (BUN ملغ/ديسيلتر))	5> (14)	5< (14)	
نسبة PT	1.5>	2.0−1.5	2.0<
البيليروبين (ميكرومول/ل (مغادل))	125> (7.4)	250−125 (14.8−7.4)	250< (14.8)
ترتبط الدرجة ≤ 9 بالبقاء على قيد الحياة مدة 28 يوم بنسبة 40% مقارنة مع نسبة 80% للمرضى ذووي الدرجة > 9			
BUN=blood urea nitrogen, PT= prothrombin time			

التغذية

التغذية الجيدة مهمة للغاية، وقد تكون هناك حاجة للتغذية المعوية عبر أنبوب أنفي معدي دقيق في المرضى المصابين بأمراض خطيرة.

العلاج الدوائي

كان العلاج الأمثل لالتهاب الكبد الكحولي الحاد (الدرجة التمييزية لمادري> 32) مثارا للجدل لبعض الوقت. كانت دراسة STOPAH عبارة عن تجربة عشوائية كبيرة متعددة المراكز وثنائية التعمية لتقييم المزايا النسبية للجلوكورتيكويدات و / أو عامل مضاد لـ TNF ضعيف (البنتوكسيفيلين)، بمفرده أو معاً. في مجموعة مكونة من 1103 مريضاً، لم يتم تحديد أي فائدة كبيرة من علاج البنتوكسيفيلين، لكن العلاج بالبريدنيزولون (40 ملغ يوميًا لمدة 28 يومًا) أدى إلى انخفاض طفيف في معدل الوفيات على المدى القصير، من 17٪ في المرضى الذين عولجوا بدواء وهمي إلى 14٪ في مجموعة بريدنيزولون. كانت هذه النتائج متوافقة مع الدراسات السابقة حيث لوحظ تحسن في معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 28 يوماً من 52٪ إلى 78٪ عندما يتم إعطاء الجلوكوكورتيكويد لأولئك الذين حصلوا على درجة جلاسكو أكثر من 9.

على أية حال، لم يحسّن الكوتيكوستيرئيد ولا البنتوكسيفيلين من البقيا لمدة 9 أشهر أو سنة. الإنتان هو الأثر الجانبي الرئيسي للستيرويدات القشرية السكرية، والإنتان المرافق ونزيف الدوالي هما الموانع الرئيسية لاستخدامهما. إذا لم ينخفض البيليروبين بعد 7 أيام من بدء استخدام الجلوكوكورتيكويد، فمن غير المرجح أن تقلل الأدوية من معدل الوفيات ويجب إيقافها.

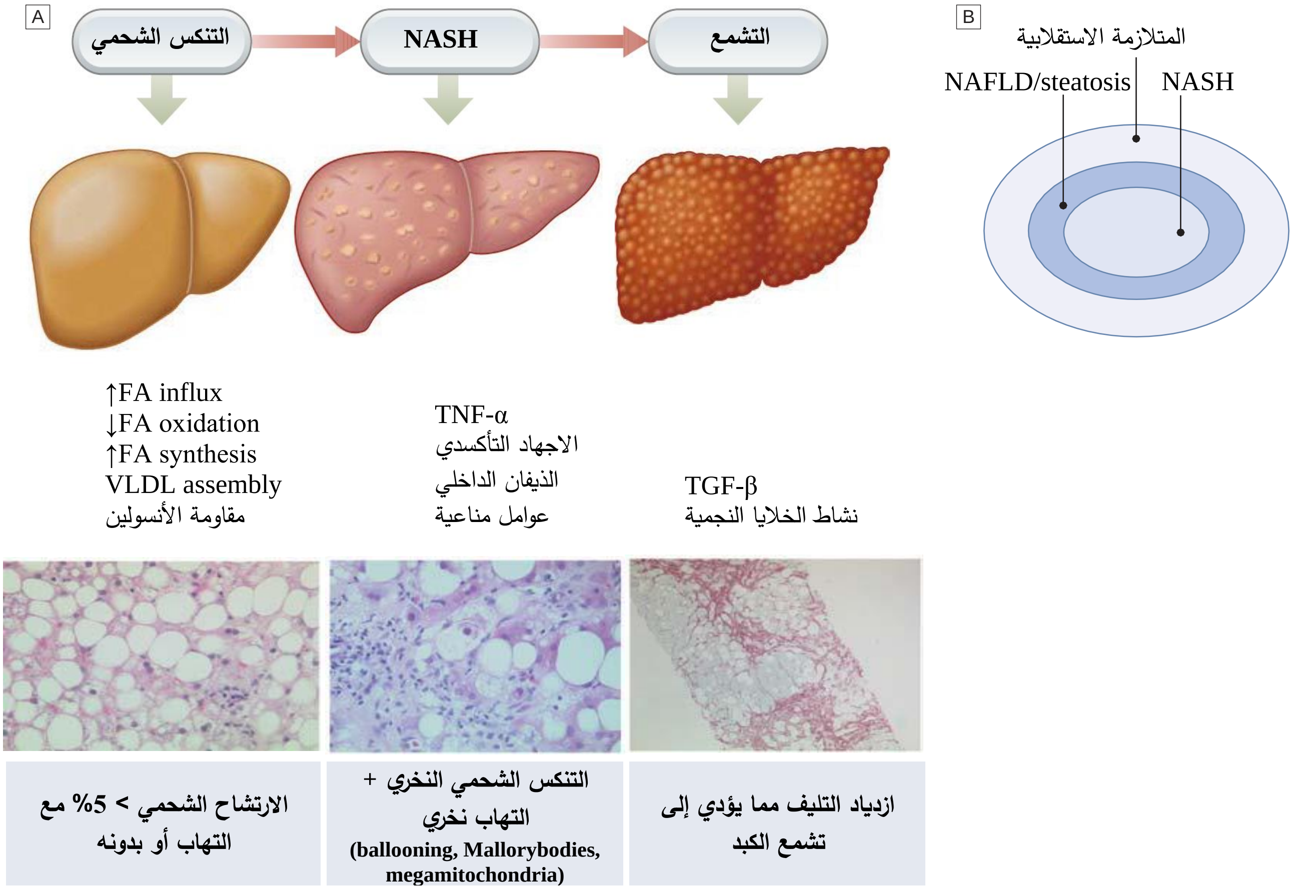
زرع الكبد

لا يزال دور زرع الكبد في تدبير ALD مثيراً للجدل. في العديد من المراكز، يعد ALD مؤشراً شائعاً لزراعة الكبد. يتمثل التحدي في تحديد المرضى الذين يعانون من مخاطر غير مقبولة للعودة إلى تعاطي الكحول على نحو ضار. تتطلب العديد من البرامج فترة 6 أشهر من الامتناع عن تناول الكحول قبل قبول المريض في عملية الزرع. على الرغم من أن هذا يرتبط بشكل ضعيف بحدوث انتكاس العودة للكحول بعد الزرع، فقد تتحسن وظائف الكبد إلى الحد الذي لم يعد فيه الزرع ضرورياً. تكون نتيجة الزرع لـ ALD جيدة وإذا بقي المريض ممتنعاً فلا يوجد خطر من نكس المرض. يعتقد أن زرع الكبد في التهاب الكبد الكحولي له نتائج سيئة ونادراً ما يتم إجراؤه بسبب مخاوف من العودة إلى الشرب؛ الدراسات لتحديد نتائج الزرع لا زالت مستمرة.

الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي

تعني أنماط الحياة الخاملة على نحو متزايد وأنماط النظام الغذائي المتغيرة أن انتشار السمنة ومقاومة الأنسولين قد زاد في جميع أنحاء العالم، وبالتالي فإن تراكم الدهون في الكبد هو اكتشاف شائع أثناء دراسات التصوير في البطن وفي خزعة الكبد. وعند عدم وجود نسبة عالية من استهلاك الكحول (عادةً ما يتم اعتماد عتبة <20 غرام / يوم للنساء و <30 غرام / يوم للرجال)، فان هذا يسمى الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي (NAFLD). شمل NAFLD مجموعة من أمراض الكبد المترقية التي تتراوح من الارتشاح الشحمي البسيط (التنكُّس الدهني steatosis) إلى ارتشاح شحمي مع التهاب (التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي، NASH) وقد يتطور إلى تليف الكبد وسرطان الكبد الأولي (الشكل 22.30B). يعتبر الكثيرين أن الكبد التشحمي غير الكحولي هو المظهر الكبدي لـ "المتلازمة الاستقلابية"، لأنه يرتبط ارتباطاً وثيقًا بالبدانة واضطراب شحوم الدم والسكري من النوع 2 وارتفاع ضغط الدم. تختلف التقديرات بين السكان، على الرغم من أن إحدى الدراسات الأوروبية الكبيرة وجدت أن NAFLD موجود في 94 ٪ من مرضى البدانة (مؤشر كتلة الجسم (BMI)> 30 كغ / م 2)، 67٪ من المرضى الذين يعانون من زيادة الوزن (مؤشر كتلة الجسم> 25 كغ / م^{2}) و25٪ من المرضى ذوي الوزن الطبيعي. يتراوح معدل انتشار NAFLD في مرضى السكري من النوع 2 من 40٪ إلى 70٪. تم اكتشاف التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي النسيجي في 3–16٪ من المتبرعين بالكبد الأحياء الأصحاء ظاهرياً في أوروبا و6–15٪ في الولايات المتحدة الأمريكية.

بشكل عام، تشير التقديرات إلى أن NAFLD يؤثر على 20–30 ٪ من عامة السكان في الدول الغربية و5–18 ٪ في آسيا، مع حوالي 1 من كل 10 حالات NAFLD تظهر NASH. يختلف تواتر التنكس الشحمي باختلاف العرق (45٪ من ذوي الأصول الأسبانية، و33٪ في البيض، و24٪ من السود) والجنس (42٪ من الذكور البيض مقابل 24٪ من الإناث البيض)، لكن قلة فقط من المرضى ستتطور إلى تشمّع الكبد والمرحلة النهائية من الداء الكبدي. ومع ذلك، لأن البدانة شائعة وانتشار NAFLD آخذ في الارتفاع، فهو لا يزال يمثل عدداً كبيراً من المرضى، مما يشكّل عبئاً كبيراً على موارد الرعاية الصحية. خلال فترة متابعة مدتها 12 عاماً في مجموعة مكونة من 619 مريضاً من NAFLD، لوحظ وجود خطر إجمالي بنسبة 33.2 ٪ للوفاة أو زرع الكبد، مع كون الوفيات المرتبطة بالكبد هي السبب الثالث الأكثر شيوعاً للوفاة بعد أمراض القلب والأوعية الدموية والخباثة الكبدية الإضافية. NAFLD هو السبب الرئيسي لاضطراب وظيفة الكبد لدى السكان غير الكحوليين وسلبيي التهاب الكبد الفيروسي في أوروبا وأمريكا الشمالية، ومن المتوقع أن يصبح من الاستطبابات الرئيسية للمرضى الذين يخضعون لعملية زرع الكبد خلال السنوات الخمس المقبلة.


A
التنكس الشحمي
NASH
التشمع
↑FA influx
↓FA oxidation
↑FA synthesis
VLDL assembly
مقاومة الأنسولين
TNF-α
الاجهاد التأكسدي
الذيفان الداخلي
عوامل مناعية
TGF-β
نشاط الخلايا النجمية
الارتشاح الشحمي > 5% مع التهاب أو بدونه
التنكس الشحمي النخري + التهاب نخري (ballooning, Mallorybodies, megamitochondria)
ازدياد التليف مما يؤدي إلى تشمع الكبد
B
المتلازمة الاستقلابية
NAFLD/steatosis
NASH

الشكل 22.30 الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي (NAFLD) والتهاب الكبد التشحمي غير الكحولي (NASH). A العوامل: بيئية (غذائية) وعوامل جينية. B طيف لـ NAFLD. (FA = حمض دهني؛ TGF-β = العامل المحوّل لعامل النمو بيتا؛ TNF-α = العامل المنخر الورم ألفا؛ VLDL = بروتين دهني منخفض الكثافة جداً)

الفيزيولوجيا المرضية

تستند الأحداث الأولية في NAFLD إلى تطور البدانة ومقاومة الأنسولين، مما يؤدي إلى زيادة تدفق الأحماض الدهنية الحرّة للكبد. هذا الاضطراب بين معدل الاستيراد / الاصطناع ومعدل التصدير / تقويض الأحماض الدهنية في الكبد يؤدي إلى تطور التنكس الشحمي steatosis.

قد يكون هذا استجابة تكيفية من خلالها تخزن الخلايا الكبدية الدهون التي يُحتمل أن تكون سامة مثل الدهون الثلاثية الخاملة نسبياً. تم اقتراح فرضية "الضربة المزدوجة" لوصف التسبب في الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي، "الضربة الأولى" التي تسبب تنكس دهني والتي تتطور بعد ذلك إلى NASH إذا حدثت "إصابة ثانية". في الواقع، من المحتمل أن يتبع التقدم إصابة الخلايا الكبدية الناتجة عن مجموعة من "الضربات" المختلفة، بما في ذلك:

- الإجهاد التأكسدي بسبب الجذور الحرة الناتجة أثناء أكسدة الأحماض الدهنية
- السمية الدهنية المباشرة من الأحماض الدهنية والتفاعلات الاستقلابية الأخرى في الكبد
- إجهاد الشبكة الإندوبلازمية
- الذيفان الداخلي المشتق من الأمعاء
- إطلاق السيتوكين (TNF-α وما إلى ذلك) وإصابة الخلايا الكبدية المناعية.

يؤدي التلف الخلوي إلى موت الخلايا والالتهاب، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا النجمية وتطور التليف الكبدي الذي يبلغ ذروته في تشمّع الكبد (الشكل 22.30A). كما هو الحال مع العديد من أمراض الكبد الأخرى، تتداخل الاختلافات الجينية الدقيقة بين المرضى والعوامل البيئية لتحديد تطور المرض. تم التعرف على العديد من المعدِّلات الجينية لشدة المرض،

حيث يعتبر PNPLA3 ومنتجه، adiponutrin، أفضل ما تم التحقق من صحته. لا ينبغي الخلط بين هذا وبين الكبد الشحمي الحاد، والذي يمكن أن يحدث في اعتلالات خلوية في الميتوكوندريا الكبدية، على سبيل المثال الكبد الشحمي الحاد من الحمل (الفصل 30)، أو في حالات أخرى، على سبيل المثال متلازمة راي أو سمية الدواء (فالبروات الصوديوم، التتراسكلين)، أو مع السموم البكتيرية (مثل العصوية الشمعية). في هذه الحالات، تؤدي أكسدة بيتا المتقدرية المعيبة للدهون إلى تراكم قطيرات الدهون في خلايا الكبد وتتكس الحويصلات الدهنية.

المظاهر السريرية

غالباً ما يكون NAFLD بدون أعراض، على الرغم من أنه قد يترافق مع تعب وانزعاج خفيف في الربع العلوي الأيمن للبطن. يتم تحديده بشكل شائع على أنه شذوذ كيميائي حيوي عرضي أثناء اختبارات الدم الروتينية أو كبد شحمي أثناء التصوير بالموجات فوق الصوتية أو الأشعة المقطعية للبطن. بدلاً من ذلك، قد يظهر المرضى المصابون بـ NASH التدريجي في وقت متأخر من التاريخ الطبيعي للمرض مع مضاعفات تشمع كبد وارتفاع ضغط الدم البابي، مثل نزيف الدوالي، أو سرطان الخلايا الكبدية.

متوسط عمر مرضى التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي هو 40–50 سنة (50–60 سنة لمرضى التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي – تشمع كبد). ومع ذلك، فإن وباء بدانة الأطفال الظاهر حديثاً يعني أن NASH موجود في أعداد متزايدة من المرضى الأصغر سناً. عوامل الخطورة المستقلة المعترف بها لتطور المرض هي العمر فوق 45 عاماً، وجود مرض السكري (أو شدة مقاومة الأنسولين)، البدانة (مؤشر كتلة الجسم> 30 كغ / م 2) وارتفاع ضغط الدم. تساعد هذه العوامل في تحديد مجموعات المرضى "عالية الخطورة". يرتبط NAFLD أيضاً بمتلازمة المبيض المتعدد الكيسات وانقطاع التنفس الانسدادي النومي والنمو الزائد للبكتيريا في الأمعاء الدقيقة.

الاستقصاءات

ينبغي توجيه استقصاءات المرضى المشتبه في إصابتهم بـ NAFLD أولاً نحو استبعاد الإفراط في تناول الكحول ونحو أمراض الكبد الأخرى (بما في ذلك الأسباب الفيروسية والمناعة الذاتية والأمراض الأيضية الأخرى) ثم تأكيد وجود NAFLD، وتمييز التنكس الشحمي البسيط من NASH وتحديد مدى وجود تشمع كبدي.

الاختبارات البيوكيميائية

لا يوجد اختبار دموي تشخيصي واحد لـ NAFLD. يوجد ارتفاع معتدل في قيم ALT وAST المصلية، وعادة ما يكون أقل من ضعف الحد الأعلى الطبيعي. تنخفض مستويات ALT مع زيادة التليف الكبدي ونسبة AST: ALT المميزة الأقل من 1 التي تظهر في NASH (AST: ALT> 1) الشديد كمرض متقدم نحو تشمّع الكبد، مما يعني أن التهاب الكبد التشحمي مع المرض المتقدم قد يكون موجوداً حتى في أولئك الذين لديهم قيم ALT طبيعية. تشمل الاضطرابات المخبرية الأخرى التي قد تكون موجودة ارتفاعات غير محددة لل GGT، والأجسام المضادة للنواة ذات العيار المنخفض (ANA) في 20–30 ٪ من المرضى ومستويات مرتفعة من الفيريتين. على الرغم من أن اختبارات الدم الروتينية غير قادرة على تحديد درجة تليف الكبد / تشمع الكبد بدقة، فإن النتائج المحسوبة، مثل NAFLD Fibrosis Score و FIB-4 Score، والتي تستند إلى نتائج اختبارات الدم والقياسات البشرية المتاحة بشكل روتيني، لها نتائج سلبية عالية القيمة التنبؤية للتليف / تليف الكبد المتقدم (الإطار 22.48) وبالتالي يمكن استخدامها لاستبعاد الحالات المتقدمة من التليف في العديد من مرضى NAFLD. هذا يسمح للرعاية بالتركيز على أولئك الذين هم أكثر عرضة للإصابة بمرض متقدم.

التصوير

غالباً ما يتم استخدام التصوير بالموجات فوق الصوتية ويوفر تقييماً نوعياً لمحتوى الدهون في الكبد، حيث يبدو الكبد "مشرقاً" بسبب زيادة الصدوية؛ تكون الحساسية محدودة عندما يكون أقل من 33 ٪ من خلايا الكبد دهنية. يوفر ال CT أو MRI أو MR الطيفي حساسية أكبر للكشف عن درجات أقل من التنكس الدهني، ولكنها مكلفة ولا تستخدم على نطاق واسع. لا توجد طريقة تصوير روتينية يمكنها التمييز بين التنكس الدهني البسيط والتهاب الكبد الدهني أو التحديد الدقيق للتليف الكبدي دون تشمّع.

22.48 درجات بسيطة غير غازية للداء الكبدي التشحمي غير الكحولي (NAFLD) التليف*

الاختبار	الصيغة	القيم الحدية	
		العمر >65 سنة	العمر <65 سنة
درجات تليف NAFLD **NAFLD Fibrosis Score (NFS)**	−1.675 + 0.037 × Age (years) + 0.094 × BMI (kg/m2) + 1.13 × IFG or diabetes (yes = 1, no = 0) + 0.99 × AST/ALT ratio− 0.013 × platelet count (× 109/L) − 0.66 × albumin (g/dL)	High risk (NFS > 0.676) Indeterminate risk (NFS −1.455–0.676) Low risk (NFS < −1.455)	High risk (NFS > 0.676) Indeterminate risk (NFS 0.12–0.676) Low risk (NFS < 0.12)
FIB-4 Score	Age (years) × AST (IU/L)/platelet count (× 109/L) × √ALT (IU/L)	High risk (FIB-4 >2.67) Indeterminate risk (FIB-4 1.30–2.67) Low risk (FIB-4 <1.30)	High risk (FIB-4 > 2.67) Indeterminate risk (2.00–2.67) Low risk (FIB-4 < 2.00)

*توقع التليف المتقدم والتشمع (F3-4). تستند الدرجات البسيطة مثل NFS وFIB-4 إلى نتائج الفحوصات الدموية وقياسات الجسم البشري المتاحة بشكل روتيني. الحسابات على الانترنت متاحة على نطاق واسع.

(ALT = alanine aminotransferase; AST = aspartate aminotransferase; BMI = body mass index; IFG = impaired fasting glucose)

خزعة الكبد

لا تزال خزعة الكبد هي "المعيار الذهبي" في تشخيص وتقييم درجة الالتهاب ومدى تليف الكبد. يعتمد التعريف النسيجي لـ NASH على مجموعة من ثلاث آفات (تنكس دهني وإصابة خلايا الكبد والالتهاب؛ انظر **الشكل 22.30A**) مع توزيع منطقة عنبي 3 مركزي بشكل أساسي. تشمل السمات المحددة تنكس وتضخم الخلايا الكبدية مع أو بدون أجسام أسيودوفيل أو نخر متقطع وارتشاح التهابي خفيف ومختلط. قد تكون مصحوبة بأجسام مالوري دينك (المعروفة أيضاً باسم هيالين مالوري). يُعد التليف حول الجيوب سمة مميزة لـ NASH. تُستخدم أنظمة التقييم النسيجية على نطاق واسع لتقييم شدة المرض تقييما شبه كمي. من المهم أن نلاحظ أن محتوى الشحوم في الكبد يميل إلى التناقص مع تطور تشمع الكبد، وبالتالي من المحتمل ألا يتم تشخيص NASH في حالة الإصابة بأمراض الكبد المتقدمة، حيث يُعتقد أنه السبب الكامن وراء 30–75٪ من الحالات التي لم يتم فيها تحديد مسببات مرضية محددة بسهولة (ما يسمى بـ "تشمّع الكبد مجهول السبب").

التدبير

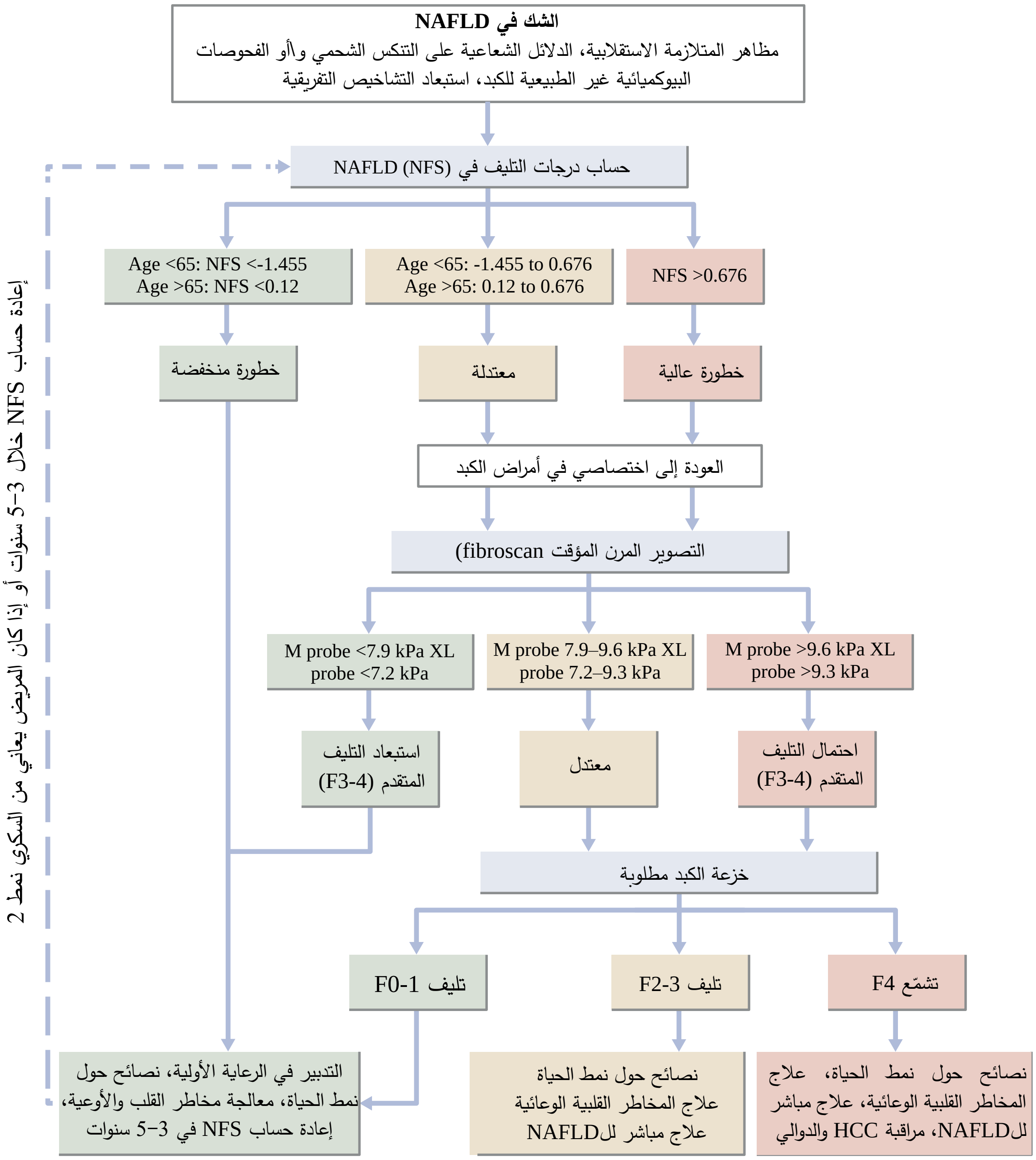
نظرًا لأنها علامة على المتلازمة الاستقلابية، يجب أن يؤدي اكتشاف NAFLD إلى التحري عن عوامل الخطورة القلبية الوعائية وعلاجها في جميع المرضى. من الضروري أيضاً تقييم ما إذا كان المرضى يعانون من مرض مترق وتليف متقدم بحيث يمكن تركيز العلاج الموجه للكبد بشكل خاص على هؤلاء المرضى. في حين أن خزعة الكبد هي الأفضل للقيام بذلك، إلا أنها غازية وغير مناسبة للاستخدام على نطاق واسع خارج إطار الرعاية المتخصصة. ويرد في **الشكل 22.31** مثال على خوارزمية لتقييم وتصنيف المخاطر في المرضى الذين يعانون من NAFLD.

العلاج غير الدوائي

يشمل العلاج الحالي تداخلات على نمط الحياة لتعزيز فقدان الوزن وتحسين حساسية الأنسولين من خلال تغيير الحمية الغذائية وممارسة التمارين الرياضية. يرتبط التخفيض المستمر للوزن بنسبة 7–10٪ بتحسن كبير في شدة التهاب الكبد التشحمي غير الكحولي النسيجي والكيميائي الحيوي.

العلاج الدوائي

لا توجد عوامل دوائية مرخصة حالياً خصيصاً لعلاج NASH. يجب إعطاء العلاج الموجه للاضطرابات الأيضية المصاحبة، مثل اضطراب شحوم الدم وارتفاع ضغط الدم. على الرغم من أن استخدام مثبطات إرجاع HMG-CoA (الستاتينات) لا يحسن NAFLD، لا يبدو أن هناك أي خطر متزايد من السمية الكبدية أو غيرها من الآثار الجانبية من هذه العوامل، وبالتالي


الشك في NAFLD
مظاهر المتلازمة الاستقلابية، الدلائل الشعاعية على التنكس الشحمي و/أو الفحوصات البيوكميائية غير الطبيعية للكبد، استبعاد التشاخيص التفريقية
حساب درجات التليف في NAFLD (NFS)
Age <65: NFS <-1.455
Age >65: NFS <0.12
Age <65: -1.455 to 0.676
Age >65: 0.12 to 0.676
NFS >0.676
خطورة منخفضة
معتدلة
خطورة عالية
العودة إلى اختصاصي في أمراض الكبد
التصوير المرن المؤقت (fibroscan)
M probe <7.9 kPa XL probe <7.2 kPa
M probe 7.9–9.6 kPa XL probe 7.2–9.3 kPa
M probe >9.6 kPa XL probe >9.3 kPa
استبعاد التليف المتقدم (F3-4)
معتدل
احتمال التليف المتقدم (F3-4)
خزعة الكبد مطلوبة
تليف F0-1
تليف F2-3
تشمّع F4
التدبير في الرعاية الأولية، نصائح حول نمط الحياة، معالجة مخاطر القلب والأوعية، إعادة حساب NFS في 3–5 سنوات
نصائح حول نمط الحياة علاج المخاطر القلبية الوعائية علاج مباشر لل NAFLD
نصائح حول نمط الحياة، علاج المخاطر القلبية الوعائية، علاج مباشر لل NAFLD، مراقبة HCC والدوالي
إعادة حساب NFS خلال 3–5 سنوات أو إذا كان المريض يعاني من السكري نمط 2

الشكل 22.31 تقييم وتصنيف المخاطر لمرضى الداء الكبدي التشحمي غير الكحولي (NAFLD). (HCC = سرطان الخلايا الكبدية؛ مسبار M = مسبار متوسط؛ XL = مسبار كبير)

يمكن استخدامها لعلاج اضطراب شحوم الدم. قد تساعد عوامل تحسس الأنسولين المحددة، ولا سيما الغليتازونات، المرضى المختارين، في حين أن النتائج الأخيرة لاستخدام بيزافيبرايت، وهو فيبرات مخفض للدهون، كانت مشجعة. النتائج الإيجابية بجرعات عالية من فيتامين E (800 وحدة / يوم) تم تخفيفها من خلال الدليل على أن الجرعات العالية قد تترافق مع زيادة خطر الإصابة بسرطان البروستات والوفيات لجميع الأسباب، مما حد من استخدامه. توجد العديد من الأدوية الجديدة حالياً في مرحلة التجارب السريرية المتأخرة، وبالتالي من المحتمل أن تكون العلاجات الدوائية الموجهة للكبد متاحة في غضون السنوات القليلة المقبلة.

الداء الكبدي الصفراوي المناعي الذاتي

يعد الكبد هدفاً مهماً للإصابة المناعية الذاتية. الصورة السريرية تُمليها طبيعة عملية المناعة الذاتية، وعلى وجه

الخصوص الخلية المستهدفة للإصابة المناعية. أنماط المرض مميزة تماماً لإصابة الخلايا الكبدية الأولية (في سياق التهاب الكبد المناعي الذاتي) وإصابة الخلايا الصفراوية الظهارية (التهاب الأقنية الصفراوية البدئي والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي).

التهاب الكبد المناعي الذاتي

التهاب الكبد المناعي الذاتي هو مرض يصيب الكبد بوساطة استجابة مناعية شاذة حيث يتميز بوجود الأجسام المضادة في الدم والخلايا اللمفاوية التائية المتفاعلة مع البروتينات الذاتية، وهناك ارتباط قوي بأمراض المناعة الذاتية الأخرى (الإطار 22.49)، ومستويات عالية من الغلوبولين المناعي في الدم – على وجه الخصوص، ارتفاع IgG. على الرغم من أنه أكثر شيوعاً عند النساء، لا سيما في العقدين الثاني والثالث من العمر، إلا أنه يمكن أن يتطور في أي من الجنسين في أي عمر. لا تزال أسباب فشل التحمل المناعي في التهاب الكبد المناعي غير واضحة، على الرغم من التفاعل المتبادل مع فيروسات مثل HAV و EBV في الأفراد المعرضين للمناعة (عادةً أولئك الذين لديهم مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) -DR3 و DR4، وخاصة HLA-DRB3 * 0101 و HLA-DRB1 * 0401) كآلية.

الفيزيولوجيا المرضية

تم اقتراح عدة أنواع فرعية من هذا الاضطراب والتي لها علامات مناعية مختلفة. على الرغم من أن الأنماط المختلفة يمكن أن ترتبط بالاختلاف في جوانب المرض، مثل الاستجابة للعلاج المثبط للمناعة، فإن الأنماط النسيجية متشابهة في التدابير المختلفة والنهج الأساسي للعلاج (السيطرة الكاملة على إصابة الكبد باستخدام الأدوية المثبطة للمناعة والحفاظ عليها بالعلاج المناسب) نفس الشيء. لم يعد التصنيف الرسمي لأنواع الأمراض مفضلاً في السنوات الأخيرة.

أنماط الأجسام المضادة الأكثر مشاهدة هي العيار العالي من الأجسام المضادة للنواة وللعضلات الملساء، والتي ترتبط عادةً بفرط غلوبولين الدم IgG (النوع الأول من التهاب الكبد المناعي الذاتي في التصنيف القديم)، والذي يُلاحظ كثيراً في الإناث البالغات. المرض الذي يتميز بوجود الأجسام المضادة لميكروزومات الكبد والكلى (LKM)، والذي يتعرف على السيتوكروم P450-IID6 المعبر عنه على غشاء خلايا الكبد، يظهر عادةً في مجموعات الأطفال ويمكن أن يكون أكثر مقاومة للعلاج من المرض الإيجابي لـ ANA. يمكن رؤية ظهور مضادات LKM عند البالغين في عدوى HCV المزمنة. تم تصنيف هذا المرض على أنه مرض من النوع الثاني في النظام القديم. في الآونة الأخيرة، تم وصف نمط من تفاعل الجسم المضاد مع مستضد الكبد المضاد للذوبان (anti-SLA) بشكل نموذجي في المرضى البالغين، وغالباً ما يعانون من مرض عدوائي ويفتقرون عادةً إلى الأجسام المضادة الذاتية ذات الخصائص الأخرى.

i 22.49 الشروط المرتبطة بالتهاب الكبد المناعي الذاتي

- التهاب المفاصل المهاجر
- الطفح الجلدي الشروي
- اعتلال العقد اللمفية
- التهاب الغدة الدرقية هاشيموتو
- التسمم الدرقي
- الوذمة المخاطية
- فقر الدم الانحلالي إيجابي كومبس
- ارتشاح رئوي عابر
- التهاب القولون التقرحي
- التهاب الكبيبات الكلوية
- المتلازمة الكلائية
- التهاب الجنبة

المظاهر السريرية

عادة ما تكون البداية خادعة، مع التعب وفقدان الشهية واليرقان في نهاية المطاف. يمكن أن تؤدي الطبيعة المخاتلة للأعراض الباكرة إلى عدم القدرة على التشخيص في مراحل المرض المبكرة. في حوالي ربع المرضى، تكون البداية حادة تشبه التهاب الكبد الفيروسي، لكن لا يحدث الشفاء. يمكن أن يؤدي هذا العرض الحاد إلى تنخّر الكبد وقصوره. وتشمل السمات الأخرى الحمى وآلام المفاصل والبُهاق والرُعاف. يمكن أن يحدث انقطاع الطمث. اليرقان خفيف إلى معتدل أو غائب في بعض الأحيان، ولكن يمكن أن تظهر علامات مرض الكبد المزمن، وخاصة النزوف العنكبوتية وتضخم الكبد والطحال. غالباً ما يترافق بوجود أمراض مناعية ذاتية، مثل

التهاب الغدة الدرقية لهاشيموتو أو التهاب المفاصل الروماتويدي، ويمكنها ان تغير التظاهر السريري.

الاستقصاءات

غالباً ما تكون الاختبارات المصلية للأجسام المضادة الذاتية إيجابية (**الإطار 22.50**)، ولكن تحدث عيارات منخفضة من هذه الأجسام المضادة لدى بعض الأشخاص الأصحاء وفي المرضى المصابين بأمراض الكبد الالتهابية الأخرى. يرتفع ANA أيضاً في أمراض النسيج الضام والأمراض المناعية الذاتية الأخرى (بنمط مماثل من التلوين النووي المتجانس) بينما تم الإبلاغ عن الأجسام المضادة للعضلات الملساء في وحيدات النوى المصابة ومجموعة متنوعة من الأمراض الخبيثة. توجد الأجسام المضادة للميكروزومات (anti-LKM) بشكل خاص عند الأطفال والمراهقين. تعد مستويات IgG المرتفعة في الدم سمة مهمة في التشخيص والاستجابة للعلاج إذا كانت موجودة، لكن التشخيص لا يزال محتملاً عندما تكون مستويات IgG طبيعية. في حالة الاشتباه في تشخيص التهاب الكبد المناعي، يجب إجراء خزعة من الكبد. يظهر عادةً التهاب الكبد السطحي، مع تشمُّع الكبد أو بدونه. تعد أنظمة التقييم، مثل معايير المجموعة الدولية لالتهاب الكبد المناعي الذاتي (IAIHG)، مفيدة للدراسة الوبائية ولتقييم الأهلية للتجربة ولكنها معقدة بالنسبة للممارسة السريرية العادية.

التدبير

العلاج باستخدام الغلوكوكورتيكوئيدات هو علاج منقذ للحياة في التهاب الكبد المناعي الذاتي، خاصة أثناء تفاقم المرض النشط والعرضي. في البداية، يتم إعطاء بريدنيزولون (40 ملغ / يوم) عن طريق الفم؛ ثم يتم تقليل الجرعة تدريجياً مع تحسن المريض وLFTs. يجب تقديم العلاج الوقائي فقط بمجرد أن تصبح LFTs طبيعية (وكذلك IgG إذا كانت مرتفعة). تشمل مناهج الوقاية (المداومة) جرعة مخفضة من بريدنيزولون (بشكل مثالي، أقل من 5–10 ملغ / يوم)، وعادةً عند اعطاء الآزوثيوبرين (1.0–1.5 ملغ / كغ / يوم). يمكن أيضاً استخدام الآزوثيوبرين كعامل وحيد مثبط للمناعة في المرضى الذين يعانون من مرض منخفض النشاط. يتم استخدام عوامل أحدث، مثل mycophenolate mofetil (MMF)، بشكل متزايد ولكن الأدلة الرسمية لدعم الممارسة في هذا المجال غير متوفرة. يجب مراقبة المرضى من أجل التفاقم الحاد (فحص LFT وIgG مع تنبيه المرضى للأعراض المحتملة) ومثل هذه التفاقم يجب أن يُعالج بالغلوكوكورتيكوئيد. على الرغم من أن العلاج يمكن أن يقلل بشكل كبير من معدل التطور إلى تشمع الكبد، إلا أنه يمكن رؤية المرض في المرحلة النهائية في المرضى على الرغم من العلاج.

التهاب الأقنية الصفراوي البدئي Primary biliary cholangitis

التهاب الأقنية الصفراوية البدئي (PBC)، المعروف باسم تشمُّع الكبد الصفراوي البدئي حتى عام 2015، عندما تم تغيير الاسم ليعكس بشكل أكثر دقة المرض الذي شوهد في العصر الحديث) هو مرض كبدي مزمن ركودي صفراوي يصيب النساء في سن 30 وما فوق. يرتبط ارتباطاً وثيقاً بوجود

22.50 تواتر الأجسام المضادة الذاتية في أمراض الكبد غير الفيروسية المزمنة في الأشخاص الأصحاء

المرض	الاضداد المضادة للنواة (%)	الاضداد المضادة للعضلات الملساء (%)	الاضداد المضادة للمتقدرات (%) *
متابعات سليمة	5	1.5	0.01
التهاب الكبد المناعي الذاتي	80	70	15
التهاب الاقنية الصفراوية البدئي	25	35	95
تشمع الكبد مجهول السبب	40	30	15

*المرضى إيجابيي الأجسام المضادة للميتوكوندريا كثيراً ما يخضعون لاختبارات وظائف الكبد الصفراوية وقد يكون لديهم التهاب الأقنية الصفراوية البدئي (انظر للنص).

الأجسام المضادة للميتوكوندريا (AMA)، والتي تعتبر تشخيصية، وتتميز بالتهاب حبيبي في المسالك البابية، مما يؤدي إلى تلف تدريجي وفي النهاية فقدان القنوات الصفراوية الصغيرة والمتوسطة الحجم. وهذا بدوره يؤدي إلى تليّف الكبد وتشمُّعه. يمكن أن تظهر الحالة مع بداية خبيثة من الحكة و / أو التعب؛ قد يتم العثور عليه أيضاً بشكل عرضي كنتيجة لاختبارات الدم الروتينية.

وبائيات المرض

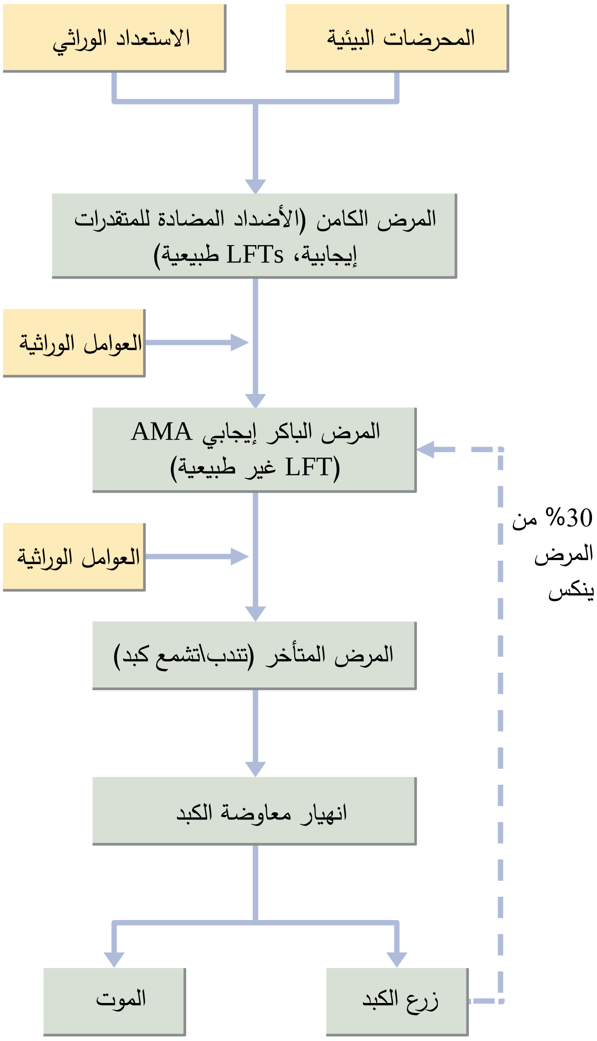
انتشار PBC يختلف في جميع أنحاء العالم. إنه شائع نسبياً في شمال أوروبا وأمريكا الشمالية ولكنه نادر في إفريقيا وآسيا. هناك غلبة قوية من الإناث إلى الذكور تبلغ 9:1؛ كما أنه أكثر شيوعاً بين مدخني السجائر. تم الإبلاغ عن جميع الحالات، مما يشير إلى محفز بيئي لدى الأفراد المعرضين للإصابة.

الفيزيولوجيا المرضية

تشارك آليات المناعة بشكل واضح. ترتبط الحالة ارتباطاً وثيقاً بأمراض المناعة الذاتية غير الكبدية الأخرى، مثل مرض الغدة الدرقية، وهناك ارتباط وراثي مع HLA-DR8، جنباً إلى جنب مع تعدد الأشكال في عدد من الجينات الأخرى التي تنظم طبيعة الاستجابة المناعية (مثل IL-12 ومستقبلاته). يتم توجيه AMA إلى معقد البيروفات ديهيدروجيناز، وهو مركب إنزيم ميتوكوندريا يلعب دورةً رئيسياً في توليد الطاقة الخلوية. الأجسام المضادة للنواة الخاصة بـ PBC (مثل تلك الموجهة لمستضد المسام النووي gp210) لها نمط تلوين مميز في فحوصات التألق المناعي (الارتباط الانتقائي بالحافة النووية أو النقاط النووية)، مما يعني أنه لا ينبغي الخلط بينها وبين التلوين المتجانس الذي شوهد في التهاب الكبد المناعي الذاتي. تكون الزيادات في مستويات الغلوبولين المناعي في الدم متكررة، ولكن على عكس التهاب الكبد المناعي الذاتي، يكون الغلوبولين المناعي مرتفعاً عادةً. من الناحية المرضية، يؤدي الالتهاب الحبيبي المزمن إلى تدمير القنوات الصفراوية بين الفصوص. يتسبب الضرر الالتهابي المتطور بوساطة الخلايا اللمفاوية في حدوث تليف ينتشر من المسالك البابية إلى برانشيم الكبد ويؤدي في النهاية إلى تشمّع الكبد. يظهر نموذج للتسلسل الطبيعي للعملية الامراضية في **الشكل 22.32**.

المظاهر السريرية

الأعراض الجهازية مثل التعب شائعة وقد تسبق التشخيص بسنوات. الحكة، التي يمكن أن تكون سمة من سمات أي مرض ركودة صفراوية، هي شكوى شائعة وقد تسبق اليرقان بشهور أو سنوات. نادراً ما يكون اليرقان ميزة عرضية. عادة ما تكون الحكة أسوأ على الأطراف. على الرغم من أنه قد يكون هناك انزعاج في الجزء العلوي الأيمن من البطن، إلا أن الحمى والعرواءات لا تحدث. نادراً ما ينتج ألم أو كسور في العظام ناتج عن تلين العظام (سوء امتصاص فيتامين قابل


الاستعداد الوراثي
المحرضات البيئية
المرض الكامن (الأضداد المضادة للمتقدرات إيجابية، LFTs طبيعية)
العوامل الوراثية
المرض الباكر إيجابي AMA (LFT غير طبيعية)
%30 من المرض ينكس
العوامل الوراثية
المرض المتأخر (تندب/تشمع كبد)
انهيار معاوضة الكبد
زرع الكبد
الموت

الشكل 22.32 التسلسل الطبيعي لالتهاب الأقنية الصفراوية البدئي. (AMA = الأجسام المضادة للميتوكوندريا؛ LFTs = اختبارات وظائف الكبد)

للذوبان في الدهون) أو بشكل أكثر شيوعاً، بسبب هشاشة العظام (الحثل العظمي الكبدي).

في البداية، يتغذى المرضى بشكل جيد ولكن يمكن أن يحدث فقدان الوزن مع تقدم المرض. يمكن العثور على علامات الخدش (السحجات) في المرضى الذين يعانون من حكة شديدة. لا يظهر اليرقان إلا في وقت متأخر من المرض ويمكن أن يصبح شديداً. تحدث رواسب Xanthomatous في قليل من المرضى، خاصّة حول العينين. يعد تضخم الكبد الخفيف شائعاً ويصبح تضخم الطحال شائعاً بشكل متزايد مع تطور ارتفاع ضغط الدم البابي. قد يحدث قصور كبد.

الأمراض المصاحبة

تحدث أمراض المناعة الذاتية والنسيج الضام بتواتر متزايد في PBC، وخاصة متلازمة السيكا (الفصل 24)، والتصلُّب الجهازي، والداء الزلاقي (الفصل 21) وأمراض الغدة الدرقية. يجب دائماً مراعاة قصور الغدة الدرقية في المرضى الذين يعانون من التعب.

التشخيص والفحوصات

تُظهر LFTs نمطاً من الركود الصفراوي (انظر الإطار 22.2). يعتبر فرط كوليسترول الدم شائعاً ويزداد سوءاً مع تقدم المرض ولكن يبدو أنه لا يرتبط بزيادة مخاطر الإصابة بأمراض القلب. AMA موجود في أكثر من 95٪ من المرضى. في حالة غيابه، لا ينبغي إجراء التشخيص دون الحصول على أدلة نسيجية والنظر في تصوير الأقنية الصفراوية (عادةً MRCP) لاستبعاد أمراض القنوات الصفراوية الأخرى. توجد ANA والأجسام المضادة للعضلات الملساء في حوالي 15٪ من المرضى (انظر للإطار 22.50)؛ قد توجد أيضاً الأجسام المضادة الذاتية الموجودة في الأمراض المصاحبة. لا يظهر الفحص بالموجات فوق الصوتية أي علامة على انسداد القنوات الصفراوية. خزعة الكبد ضرورية فقط في حالة عدم اليقين التشخيصي. ترتبط السمات النسيجية لـ PBC بشكل ضعيف مع السمات السريرية، يمكن أن يتطور ارتفاع ضغط الدم البابي قبل ظهور تليف الكبد النسيجي.

التدبير

حمض يورسوديوكسي كوليك (حمض صفراوي محب للماء) (UDCA)، بجرعة 13–15 ملغ / كغ / يوم، يحسِّن تدفق الصفراء، ويحل محل الأحماض الصفراوية السامة الكارهة للماء في تجمع حمض الصفراء، ويقلل من الموت الخلوي المبرمج للظهارة الصفراوية. سريرياً، يحسِّن UDCA منLFTs، وقد يبطئ التقدم النسيجي وله آثار جانبية قليلة؛ لذلك يستخدم على نطاق واسع في علاج PBC ويجب اعتباره الخط العلاجي الأول الأمثل. يوصى باستخدامه في جميع الإرشادات السريرية. هناك أقلية كبيرة من المرضى إما يفشلون في تسوية LFTs باستخدام UDCA أو يظهرون استجابة غير كافية، وهؤلاء الأفراد لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بالمرض الكبدي في المرحلة النهائية مقارنة بأولئك الذين يُبدون استجابة كاملة.

حمض Obeticholic (OCA) هو علاج من الجيل الثاني لحمض الصفراء الذي يعمل بمثابة ناهض للمستقبل النووي farnesoid X. يقلل من تكوين خلايا الكبد للأحماض الصفراوية وتمت الموافقة عليه في عام 2016 لاستخدامه في المرضى الذين يظهرون استجابة غير كافية لـ UDCA. تم تجربة مثبطات المناعة، مثل الغلوكوكورتيكويد، الآزاثيوبرين، البنسيلامين والسيكلوسبورين، في PBC. ولم يُظهرأي منها فائدة عامة عند إعطائها لمرضى غير مختارين. من غير الواضح ما إذا كانت هذه الأدوية تقدم فائدة لمجموعة فرعية محددة من المرضى الذين لا يستجيبون لـ UDCA ويتطلبون بروتوكول الخط الثاني للعلاج. يجب التفكير في زرع الكبد بمجرد حدوث القصور الكبدي قد تَستطب في المرضى الذين يعانون من حكة مستعصية. يظل البيليروبين المصلي هو العلامة الأكثر موثوقية لتدهور وظائف الكبد. ترتبط عملية الزرع ببقيا ممتازة لمدة 5 سنوات لأكثر من 80 ٪، على الرغم من أن المرض سيتكرر في أكثر من ثلث المرضى في 10 سنوات.

الحكة Pruritus

هي العَرَض الرئيسي الذي يتطلب العلاج. السبب غير معروف، لكن التنظيم الأعلى لمستقبلات الأفيون وزيادة مستويات المواد الأفيونية الذاتية قد يلعب دوراً. الخط الأول للعلاج يكون باستخدام راتينج كوليستيرامين الرابط للشوارد،

والذي ربما يعمل عن طريق ربط المواد المسببة للحساسية في الأمعاء وزيادة طرحها في البراز. يتم استخدام جرعة من 4–16 غ / يوم عن طريق الفم. يخلط المسحوق في عصير البرتقال وتؤخذ الجرعة الرئيسية (8 غ) قبل الإفطار وبعده، عند حدوث أقصى تركيز لحمض الصفراء في الاثني عشر. قد يرتبط الكوليستيرامين مع أدوية أخرى في القناة الهضمية (الأكثر ملاحظةً هو UDCA) ويجب استخدام مسافات كافية بين الأدوية. الكوليستيرامين غير فعال في بعض الأحيان، خاصة في انسداد القنوات الصفراوية بالكامل، وقد يكون من الصعب على بعض المرضى تحمله. تشمل العلاجات البديلة ريفامبيسين (150 ملغ / يوم، معايرة بحد أقصى 600 ملغ / يوم حسب الحاجة ويتوقف على عدم وجود تدهور في LFTs)، النالتريكسون (مضاد أفيوني؛ 25 ملغ / يوم مبدئياً، زيادة تصل إلى 300 ملغ / يوم)، فصادة البلازما وجهاز دعم الكبد (مثل نظام إعادة تدوير الممتزات الجزيئية، MARS).

التعب Fatigue

يؤثر على حوالي ثلث مرضى PBC. السبب غير معروف ولكنه قد يعكس التغيرات داخل الدماغ بسبب الركود الصفراوي. لسوء الحظ، بمجرد استبعاد الاكتئاب وقصور الغدة الدرقية والداء الزلاقي، لا يوجد علاج نوعي حالياً. ويمكن أن يكون التأثير على حياة المرضى كبيراً.

سوء الامتصاص Malabsorption

يرتبط الركود الصفراوي المطوَّل بالإسهال الدهني وسوء امتصاص الفيتامينات التي الذوابة في الدهون، والتي يجب استبدالها عند الضرورة. يجب استبعاد الداء الزلاقي لأن حدوثه يزداد في PBC.

أمراض العظام Bone disease

نقص كثافة العظام Osteopenia وترقق العظام osteoporosis شائعة ويتم تسريع فقدان العظام الطبيعي بعد انقطاع الطمث. يجب قياس كثافة العظام الأساسية (ص 989) والعلاج يبدأ ببدائل الكالسيوم وفيتامين D3. يجب استخدام البايفوسفونيت إذا كان هناك دليل على الإصابة بترقق العظامosteoporosis. تلين العظام أمر نادر الحدوث.

متلازمات التداخل Overlap syndromes

PBC سلبي AMA ("التهاب الأقنية الصفراوية المناعي الذاتي")

يُظهِر عدد قليل من المرضى السمات السريرية والكيميائية الحيوية والنسيجية لـ PBC ولكن ليس لديهم AMA مُكتشف في المصل. تميل الترانس أميناز المصلية ومستويات الغلوبولين المناعي في الدم ومعايرات ANA إلى أن تكون أعلى من تلك الموجودة في PBC إيجابي AMA. ومع ذلك، فإن المسار السريري يعكس PBC الكلاسيكي، ويجب اعتبار هؤلاء المرضى على أنهم يمتلكون متغيراً من PBC.

تداخل PBC / التهاب الكبد المناعي الذاتي

هناك عدد قليل من المرضى مع إيجابية AMA واضطراب ركودي في LFTs ولديهم ترانس أميناز مرتفعة، وغلوبيولين مناعي عالي في الدم والتهاب كبد سطحي بالفحص النسيجي للكبد. في مثل هؤلاء الأفراد، قد تكون تجربة العلاج بالغلوكوكورتيكويد مفيدة.

التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي PSC

التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي (PSC) هو مرض كبدي ركودي صفراوي ناتج عن التهاب وتليف منتشر. يمكن أن يشمل الشجرة الصفراوية بأكملها مما يؤدي إلى المحو التدريجي للقنوات الصفراوية داخل الكبد وخارجه، وفي النهاية حدوث تشمُّع الكبد الصفراوي وارتفاع ضغط الدم البابي والقصور الكبدي. على الرغم من اعتباره أحد أمراض المناعة الذاتية، إلا أن الأدلة ضعيفة على الفيزيولوجيا المرضية للمناعة الذاتية مقارنة ب PBC والتهاب الكبد المناعي. معدل الإصابة حوالي 6.3 / 100000 في القوقازيين. يتطور سرطان الأقنية الصفراوية في حوالي 10–30٪ من المرضى خلال مسار المرض.

PSC أكثر شيوعاً عند الشباب. يتواجد معظم المرضى في سن 25–40 عاماً، على الرغم من أن الحالة يمكن تشخيصها في أي عمر وهي سبب مهم للمرض الكبدي المزمن عند الأطفال. معايير التشخيص المقبولة عموماً هي:

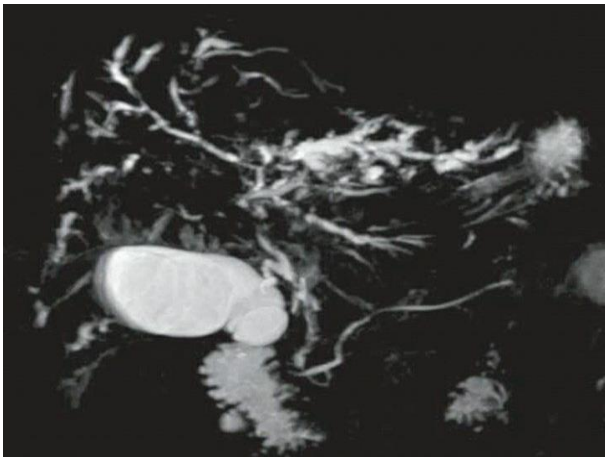
- التحزيز والتضيق المعمم للجهاز الصفراوي في تصوير الأقنية الصفراوية (الشكل 22.33)
- عدم وجود تحصٍ صفراوي (أو قصة جراحة القناة الصفراوية)
- استبعاد سرطان القناة الصفراوية، عن طريق المتابعة المطولة.

يستخدم مصطلح "التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الثانوي" لوصف التغيرات النموذجية الموضحة أعلاه عندما يمكن تحديد عامل مؤهب واضح لتليف القناة. تظهر أسباب التهاب الأقنية الصفراوية المصلب الثانوي في الإطار 22.51.

الفيزيولوجيا المرضية

سبب PSC غير معروف ولكن هناك ارتباط وثيق مع الداء المعوي الالتهابي، وخاصة التهاب القولون التقرحي (الإطار 22.52). يعاني حوالي ثلثي المرضى من التهاب القولون التقرحي المرافق، وPSC هو الشكل الأكثر شيوعاً للداء الكبدي المزمن في التهاب القولون التقرحي. ما بين 3 ٪ و10 ٪ من مرضى التهاب القولون التقرحي يصابون بـ PSC، خاصة أولئك الذين يعانون من التهاب القولون أو التهاب البنكرياس. انتشار PSC أقل في المرضى الذين يعانون من داء كرون (حوالي 1 ٪). المرضى الذين يعانون من PSC والتهاب القولون التقرحي أكثر عرضة للإصابة بأورام القولون والمستقيم من أولئك الذين يعانون من التهاب القولون التقرحي وحده، والأفراد الذين يصابون بأورام القولون والمستقيم معرضون بشكل أكبر لخطر الإصابة بسرطان القنوات الصفراوية. يُعتقد حالياً أن PSC هو مرض مناعي، يتم تفعيله في الأفراد المؤهبين وراثياً بواسطة المواد السامة، أو العوامل المُعدية، والتي قد تصل إلى القناة الصفراوية من خلال القولون المُصاب المسرِّب.

تم تحديد ارتباط وثيق مع النمط الفرداني HLA A1-B8-DR3-DRW52A. يوجد هذا النمط الفرداني بشكل شائع بالاقتران مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى الخاصة بالأعضاء (مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي). تم التأكيد على أهمية العوامل المناعية من خلال التقارير التي تظهر تشوهات خلطية وخلوية في PSC. تم اكتشاف الأجسام المضادة السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCA) في مصل 60-80٪ من المرضى المصابين بالتهاب القولون التقرحي أو بدونه، وفي 30-40٪ من مرضى التهاب القولون التقرحي وحده. لا يقتصر الجسم المضاد على PSC ويوجد في أمراض الكبد المزمنة الأخرى (على سبيل المثال 50٪ من مرضى التهاب الكبد المناعي الذاتي).



الشكل 22.33 تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالرنين المغناطيسي الذي يُظهر التغيرات النموذجية في التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي. هناك تحزز في القناة الصفراوية داخل الكبد، التضيّق والتوسع. كما أن القناة الصفراوية خارج الكبد متضيقة بشكل منتشر . بإذن من *Dr Dilip Patel, Royal Infirmary of Edinburgh*.

22.51 أسباب التهاب الاقنية الصفراوية المصلب الثانوي.

- جراحة القناة الصفراوية السابقة مع تضيق والتهاب الأقنية الصفراوية
- حصوات القناة الصفراوية المسببة لالتهاب الأقنية الصفراوية
- التسريب داخل الكبد من 5-فلورووديوكسيوريدين
- إدخال الفورمالين في الأكياس العدارية الكبدية
- إدخال الكحول في الأورام الكبدية
- الالتهابات الطفيلية (مثل Clonorchis)
- التهاب البنكرياس المناعي / التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط الغلوبولين المناعي G-4
- متلازمة نقص المناعة المكتسب (الإيدز؛ من المحتمل أن تكون خمجية نتيجة للفيروس المضخم للخلايا أو *Cryptosporidium*)

22.52 أمراض مرتبطة بالتهاب الاقنية الصفراوية المصلب البدئي

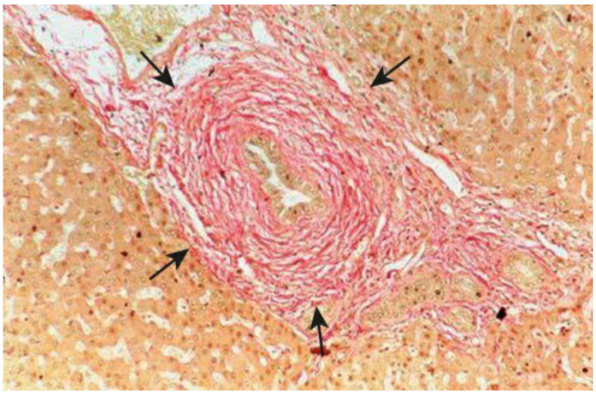
- التهاب القولون التقرحي
- داء كرون
- التهاب البنكرياس المزمن
- التليف خلف البريتوان
- التهاب الغدة الدرقية لريدل
- الأورام خلف الحجاج
- حالات نقص المناعة
- متلازمة جوغرن
- داء النوسجات X
- ورم الغدد اللمفاوية الوعائي المناعي
- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
- التهاب البنكرياس المناعي الذاتي/التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط بالغلوبيولين المناعي G4

المظاهر السريرية

غالباً ما يتم التشخيص بالصدفة عند ملاحظة الارتفاع المستمر لـ ALP المصلي في شخص مصاب بالتهاب القولون التقرحي. تشمل الأعراض الشائعة التعب واليرقان المتقطع وفقدان الوزن وألم بطني في الربع العلوي الأيمن والحكة. نوبات التهاب الأقنية الصفراوية الحاد غير شائعة وعادة ما تتبع التداخل بالادوات على الشجرة الصفراوية. الفحص السريري غير طبيعي في حوالي 50٪ من مرضى العرضيين؛ النتائج الأكثر شيوعاً هي اليرقان وتضخم الكبد/تضخم الطحال. قد ترتبط الحالة بالعديد من الأمراض الأخرى (الإطار 22.52).

الاستقصاءات

يكشف الفحص الكيميائي الحيوي عادة عن نمط ركودي لـ LFTs لكن مستويات ALP والبيليروبين قد تختلف بشكل كبير في المرضى الفرديين خلال مسار المرض. على سبيل المثال، تزيد قيم ALP والبيليروبين أثناء التهاب الأقنية الصفراوية الحاد، وتنخفض بعد العلاج، وتتقلب أحياناً بدون سبب واضح. عادة ما تُلاحظ ارتفاعات متواضعة في ناقلات الأمين في الدم، في حين أن نقص ألبومين الدم واضطرابات التخثُّر تحصل في مرحلة متأخرة فقط. بالإضافة إلى ANCA، يمكن العثور على عيار منخفض من الأجسام المضادة للعضلات الملساء في الدم في PSC ولكن ليس لها أهمية تشخيصية؛ AMA المصلي غائب. الاستقصاء الرئيسي الآن هو MRCP، والذي عادة ما يكون تشخيصياً ويكشف عن تضيق وتوسع غير منتظمين (الشكل 22.33).



الشكل 22.34 التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي. لاحظ تليّف قشر البصل (الأسهم) المحيطة بالقناة الصفراوية.

يجب إجراء ERCP عندما يكون التدخل العلاجي ضرورياً ويجب أن يتبع MRCP.

في خزعة الكبد، فإن السمات المبكرة المميزة لـ PSC هي تليف والتهاب "قشر البصل" حول القناة، مع وذمة بابية وتكاثر الأقنية الصفراوية مما يؤدي إلى توسع المسالك البابية (الشكل 22.34). في وقت لاحق، ينتشر التليف، ويتطور حتماً إلى تشمع الكبد الصفراوي. يؤدي التهاب الأقنية الصفراوية الساد إلى ما يسمى بـ "متلازمة القناة الصفراوية الغائبة vanishing bile duct syndrome".

التدبير

لا يوجد علاج لـ PSC ولكن يستطب تدبير الركودة الصفراوية ومضاعفاتها والعلاج النوعي لسير المرض بأنه محدد. يستخدم UDCA على نطاق واسع، على الرغم من أن الأدلة التي تدعم ذلك محدودة. قد تكون UDCA مفيدة من حيث الحد من مخاطر سرطان القولون. مسار PSC متغير. في المرضى العرضيين، يبلغ متوسط البقيا على قيد الحياة من بدء الظهور حتى الموت أو زرع الكبد حوالي 12 عاماً. يعيش حوالي 75 ٪ من المرضى الذين لا يعانون من أعراض لمدة 15 عاماً أو أكثر. يموت معظم المرضى بسبب قصور الكبد، ويموت حوالي 30٪ من سرطان القناة الصفراوية، ويموت الباقون من سرطان القولون أو مضاعفات التهاب القولون. العوامل المثبطة للمناعة، بما في ذلك بريدنيزولون، آزاثيوبرين،

ميثوتريكسات وسيكلوسبورين تمّت تجربتها؛ كانت النتائج مخيبة للآمال بشكل عام. غالباً ما يعاني المرضى العرضيين من الحكة. التدبير مثل PBC. يبدو أن التعب أقل شيوعاً مما هو عليه في PBC، على الرغم من أنه لا يزال موجوداً في بعض المرضى.

التدبير العلاجي للمضاعفات

يجب إعطاء المضادات الحيوية واسعة الطيف (مثل سيبروفلوكساسين) لهجمات التهاب الأقنية الصفراوية الحادة ولكن ليس لها قيمة مثبتة في منع النوبات. إذا أظهر تصوير الأقنية الصفراوية عائقاً واضحاً للقنوات الصفراوية خارج الكبد ("تضيق مسيطر")، فيمكن الحصول على الإراحة الميكانيكية عن طريق وضع دعامة أو عن طريق التوسيع بالبالون الذي يتم إجراؤه عبر ERCP. من المهم، في هذه الحالة، النظر بشكل فعال في إمكانية الإصابة بسرطان القنوات الصفراوية (التشخيص التفريقي للتضيق خارج الكبد السائد). من الضروري إعطاء بدائل الفيتامينات القابلة للذوبان في الدهون في مرضى اليرقان. الداء العظمي الاستقلابي (عادة ترقّق العظام) هو من المضاعفات الشائعة التي تتطلب العلاج (الفصل 24).

العلاج الجراحي

إن الاستئصال الجراحي للقناة الصفراوية خارج الكبد وإعادة بناء القنوات الصفراوية لهما دور محدود في علاج المرضى غير المصابين بالتشمّع الكبدي والمصابين بمرض خارج الكبد. الزرع سوي الموضع هو الخيار الجراحي الوحيد للمرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المتقدمة. تبلغ نسبة البقيا على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 80–90٪ في معظم المراكز. لسوء الحظ، قد تتكرر الحالة في الكبد المزروع ولا توجد علاجات محددة قادرة على منع ذلك. سرطان القنوات الصفراوية مضاد استطباب للزرع. يمكن زيادة خطر الإصابة بسرطان القولون لدى المرضى بعد الزرع بسبب التأثيرات الجانبية لتثبيط المناعة، وينبغي تعزيز المراقبة.

التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط بـ IgG4

التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط بـ IgG4 يرتبط هذا المرض (بالإضافة إلى تسميته) ارتباطاً وثيقاً بالتهاب البنكرياس المناعي الذاتي (الموجود في أكثر من 90٪ من المرضى). غالباً ما يتظاهر التهاب الأقنية الصفراوية المرتبط بالـ IgG4 باليرقان الانسدادي (إما بسبب التضيق السرّي / التهاب الأقنية الصفراوية المصلب داخل الكبد أو تضيق القناة الصفراوية السفلي)، وتشير مظاهر تصوير الأقنية الصفراوية إلى التهاب الأقنية الصفراوية المصحوب بسرطان الأقنية الصفراوية أو بدونه. غالباً ما يتم ارتفاع IgG4 في الدم وتظهر خزعة الكبد ارتشاحاً لمفاوياً، مع خلايا بلازمية إيجابية IgG4. ملاحظة مهمة هي أنه بالمقارنة مع PSC، يبدو أن IAC يستجيب بشكل جيد للعلاج بالغلوكوكورتيكويد.

الأورام الكبدية والآفات الكبدية البؤرية الأخرى

يعد التعرف على آفة كتلية كبدية أمراً شائعاً، سواء في المرضى الذين يعانون مسبقاً من أمراض كبدية وكعرض أولي. على الرغم من أن الأورام الخبيثة الأولية والثانوية من التشخيصات المحتملة المهمة، فإن الأمراض الحميدة شائعة. عند اكتشاف كتلة كبدية، يتبادر لأذهان المرضى وجود مرض خبيث نقيلي، مما يخلق درجة عالية من القلق، وهو عامل يجب أن يؤخذ في الاعتبار دائماً. الخطوات الحاسمة التي يجب اتخاذها في تشخيص الآفات الكتلية الكبدية هي:

- تحديد وجود وطبيعة وشدة أي مرض كبدي مزمن أساسي، حيث أن التشخيص التفريقي مختلف تماماً في المرضى الذين يعانون من أمراض الكبد المزمنة وأولئك الذين لا يعانون من أمراض الكبد المزمنة
- الاستخدام الأمثل (عادةً ما يكون متعدداً) لطرق التصوير.

الأورام الخبيثة البدئية

سرطان الخلايا الكبدية Hepatocellular carcinoma.

يعدّ سرطان الخلايا الكبدية (HCC) أشيع أورام الكبد البدئية، ويحتل المرتبة السادسة الأكثر شيوعاً للسرطان في جميع أنحاء العالم. يتواجد تشمّع الكبد في 75–90٪ من الأفراد المصابين بسرطان الكبد وهو عامل خطر مهم للمرض. يتراوح الخطر

بين 1٪ و5٪ في تشمع الكبد الناجم عن التهاب الكبد B و C. كما أن هناك خطراً متزايداً للإصابة بتشمع الكبد بسبب ترسب الأصبغة الدموية والكحول وNASH ونقص α1- antitrypsin. في شمال أوروبا، يعاني 90٪ من المصابين بسرطان الكبد (HCC) من تشمّع الكبد، مقارنة بـ 30٪ في تايوان، حيث يعد التهاب الكبد B عامل الخطر الرئيسي. تتراوح معدلات الوقوع المصححة حسب العمر من 28 لكل 100000 في جنوب شرق آسيا (مما يعكس انتشار التهاب الكبد B) إلى 10 لكل 100000 في جنوب أوروبا و5 لكل 100000 في شمال أوروبا. تزيد العدوى المزمنة بالتهاب الكبد B من خطر الإصابة بسرطان الكبد (HCC) بمقدار 100 مرة وهو عامل الخطر الرئيسي في جميع أنحاء العالم. يبلغ خطر الإصابة بسرطان الكبد 0.4٪ سنوياً في حالة عدم وجود تشمع كبد و2–6٪ في حالة تشمّع الكبد. يكون الخطر أعلى بأربع مرات لدى الأفراد المصابين بفيروس HBeAg مقارنة بسلبيي HBeAg. أدى التمنيع ضد التهاب الكبد B إلى انخفاض معدل سرطان الكبد في البلدان التي ينتشر فيها التهاب الكبد B. الخطر أعلى عند الرجال ويزداد مع تقدم العمر. مجهرياً، يظهر الورم عادة ككتلة وحيدة في حال عدم وجود تشمع كبد، أو كعقدة وحيدة أو عقيدات متعددة في وجود تشمع الكبد. يتروى من الشريان الكبدي ويميل إلى الانتشار عن طريق غزو الوريد البابي وفروعه. نقائل العقد اللمفاوية شائعة، في حين أن نقائل الرئة والعظام نادرة. يمكن أن تشبه الأورام جيدة التمايز خلايا الكبد الطبيعية ويمكن أن يكون من الصعب تمييزها عن الكبد الطبيعي.

المظاهر السريرية

يتظاهر مرضى سرطان الكبد بإحدى طريقتين. بشكل عام، تتدهور وظائف الكبد لدى المصابين بتشمع الكبد، مع تفاقم الحبن و/أو اليرقان أو نزيف الدوالي. يمكن أن تشمل الأعراض المميزة الأخرى فقدان الوزن وفقدان الشهية وآلام البطن. ومع ذلك، يمكن أن يكون هذا التدهور السريع في كثير من الأحيان هو الحدث الذي كشف تشمع كبد سابق خفي سريرياً، مما يعني أن عدم وجود تشخيص مؤكد لتشمّع الكبد لا يمنع تشخيص HCC مختلط بالتشمع. قد يكشف الفحص عن تضخم الكبد أو كتلة المراق الأيمن. يمكن أن يؤدي الورم الوعائي إلى سماع نفخة في البطن، وقد يحدث تمزق كبدي مع نزيف داخل البطن. الطبيعة المتقدمة للمرض التي تظهر بهذه الطريقة تجعل العلاج الشافي غير محتمل.

المظهر الثاني هو من خلال فحص المرضى المعرضين لخطر الإصابة بسرطان الكبد. عادة ما يتم اكتشاف المرض في وقت مبكر من تاريخه الطبيعي، مما يزيد بشكل كبير من خيارات العلاج.

الاستقصاءات

الواسمات المصلية

يُنتِج HCC 60% من الواسم الورمي ألفا فيتوبروتين (AFP). تزداد مستوياته مع حجم الورم وغالباً ما تكون طبيعية أو مرتفعة بشكل طفيف في الأورام الصغيرة التي يتم الكشف عنها عن طريق الفحص بالموجات فوق الصوتية. يمكن أن يرتفع AFP المصلي أيضاً عند وجود تكاثر نشط لفيروس التهاب الكبد B وC؛ تُلاحظ مستويات عالية جداً في النخر الكبدي الحاد، مثل تلك التي تلي التسمم بالباراسيتامول. يتم استخدام AFP بالتزامن مع الموجات فوق الصوتية في الفحص، ولكن نظراً لانخفاض الحساسية والنوعية، فإن المستويات تحتاج إلى تفسير دقيق وبحذر. ومع ذلك، في حالة عدم وجود تدهور كبدي ملحوظ للمرض، فإن ارتفاع ضغط الدم بشكل تدريجي أو AFP يزيد عن 400 نانوغرام/مل (330 وحدة دولية/مل؛ الطبيعي <10 نانوغرام / مل (8 وحدة دولية / مل)، يستدعي بحثاً قوياً في مرضى سرطان الكبد (HCC) الذين لديهم مستويات مرتفعة من الـ AFP، يمكن أن تكون القياسات التسلسلية علامة بيولوجية مفيدة لتطور المرض أو الاستجابة للعلاج.

التصوير

التصوير بالأمواج فوق الصوتية (الإيكو) سيكشف آفات الكبد البؤرية التي يصل حجمها إلى 2–3 سم. وقد أدى استخدام عوامل التباين بالموجات فوق الصوتية إلى زيادة الحساسية والنوعية ولكنها تعتمد بشكل كبير على الفاحص. قد تظهر الموجات فوق الصوتية أيضاً دليلًا على إصابة الوريد البابي

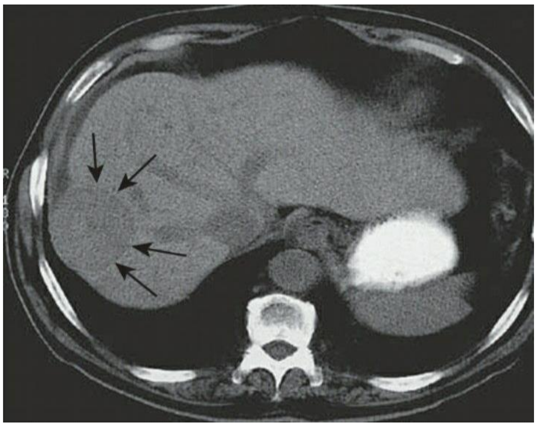
وعلامات على تشمع الكبد المتزامن. التصوير المقطعي متعدد الكاشف CTMD، بعد طور التباين في الوريد، يُحدَّد HCC من خلال مظهره المفرط التوعية الكلاسيكي (الشكل 22.35). من الصعب تمييز الآفات الصغيرة الأقل 2 سم عن العقيدات المفرطة التنسج في تشمّع الكبد. يمكن استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي بدلاً من ذلك. ونادراً ما يتم إجراء تصوير الأوعية الدموية وقد تم استبداله بالتقنيات المذكورة أعلاه. إنَّ استخدام أكثر من استقصاء شعاعي يحدد بدقة التشخيص ومرحلة امتداد الورم، ويوصى باستخدام طريقتين على الأقل (عادةً، CT أو MRI بعد التعرف على كتلة الآفة بالتصوير الأولي بالإيكو).

خزعة الكبد

يُنصح بالتأكيد النسيجي للمرضى الذين يعانون من أورام كبيرة ولا يعانون من تشمع الكبد أو التهاب الكبد B، وذلك لتأكيد التشخيص واستبعاد الورم النقيلي. يجب تجنب الخزعة في المرضى الذين قد يكونون مؤهلين للزرع أو الاستئصال الجراحي لأن هناك خطر ضئيل (<2٪) من نشر الورم على طول مسار الإبرة. في جميع حالات سرطان الكبد (HCC) المحتملة حيث يتم النظر في الخزعة، يجب موازنة تأثير التشخيص المؤكد على العلاج مقابل مخاطر النزيف. إذا لم تغير الخزعة من برتوكول العلاج، فيجب النظر بعناية في مدى ملاءمتها.

دور المسح Screening

يتم التحري عن HCC بالموجات فوق الصوتية وقياسات AFP على فترات 6 أشهر، يُنصح به في المرضى المعرضين لمخاطر عالية والذين سيكونون مناسبين للعلاج إذا تم تشخيصهم بسرطان الكبد. يشمل هؤلاء الأفراد المصابين بتشمع الكبد الناجم عن التهاب الكبد B وC، وداء ترسب الأصبغة الدموية، ومتعاطي الكحول، وNASH ونقص α1-antitrypsin. يمكن أيضاً التحري عند المصابين بالتهاب الكبد B المزمن (الذين لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بسرطان الكبد، حتى في حالة عدم وجود تشمع الكبد). على الرغم من عدم إجراء دراسات منضبطة معشاة للنتائج، إلا أن الفحص يحدد الأورام الأصغر، التي يقل حجمها غالباً عن 3 سم، والتي من المرجح أن يتم علاجها عن طريق الاستئصال الجراحي أو الموضعي أو الزرع. دور الفحص في أشكال أخرى من أمراض الكبد المزمنة، مثل التهاب الكبد المناعي الذاتي وPBC، غير واضح. ومما يضاعف من ذلك حقيقة أن تصنيف المرض بالخزعة لم يعد ممارسة قياسية في ظروف مثل PBC، لذلك نادراً ما يحدث التأكيد الرسمي لوجود تشمع الكبد، والذي قد يكون الدافع لبدء تحري HCC.



الشكل 22.35 يُظهر التصوير المقطعي المحوسب سرطان كبدي HCC كبير (أسهم). بإذن من *Dr D. Redhead, Royal Infirmary of Edinburgh.*

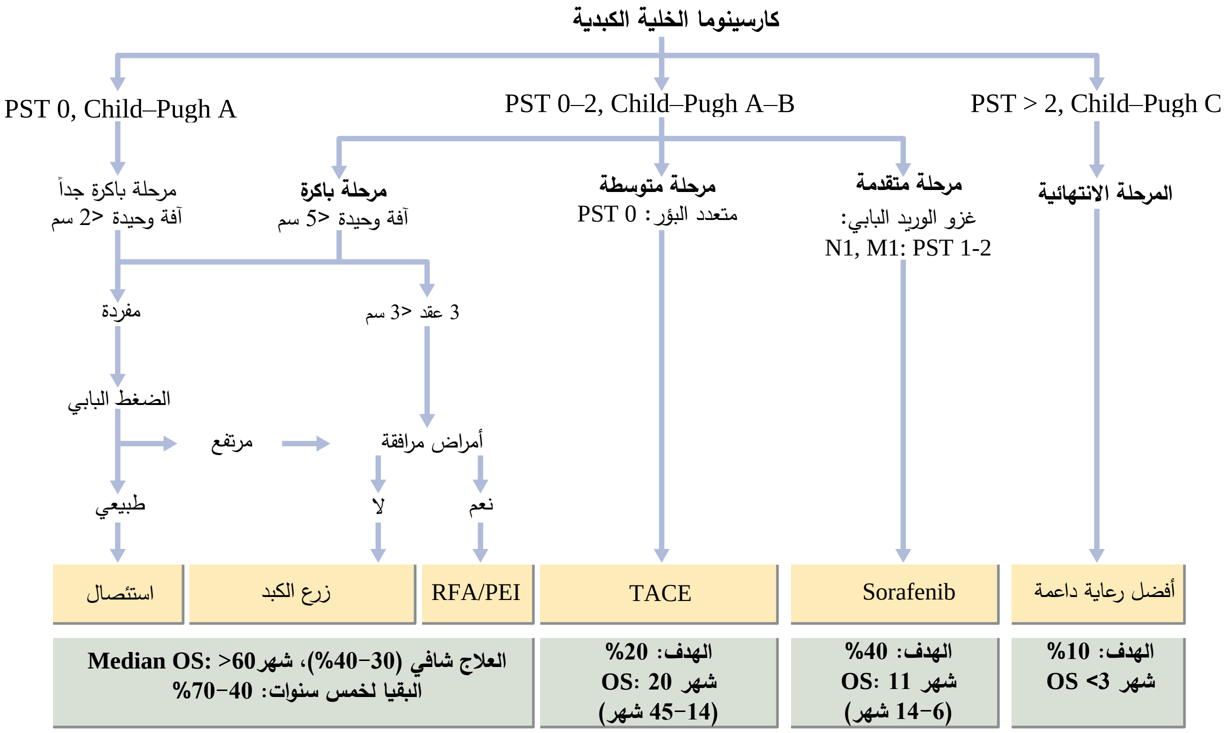
التدبير

يختلف بين مرضى يعانون من تشمع الكبد وبين الذين لا يعانون منه. بوجود تشمع الكبد فإنَّ حجم الورم، وتعدد البؤر، وامتداد المرض الكبدي (مقياس Child–Pugh) وحالة الأداء تملي العلاج. يظهر الشكل 22.36 خوارزمية لتدبير المصابين بتشمع الكبد.

يعتمد الإنذار عند المصابين بتشمع الكبد على حجم الورم ووجود غزو للأوعية الدموية ووظيفة الكبد. أدت المسوحات إلى تحسين التوقعات من خلال الكشف المبكر.

الاستئصال الكبدي Hepatic resection

هذا هو العلاج المفضل لمرضى التشمع الكبدي. تبلغ نسبة البقيا لمدة 5 سنوات في هذه المجموعة حوالي 50٪. ومع ذلك، هناك نكس بنسبة 50٪ خلال 5 سنوات، والذي قد يكون بسبب ورم دي نوفو الثاني second de novo tumour أو نكس


كارسينوما الخلية الكبدية
PST 0, Child–Pugh A
PST 0–2, Child–Pugh A–B
PST > 2, Child–Pugh C
المرحلة الانتهائية
مرحلة متقدمة
غزو الوريد البابي:
N1, M1: PST 1-2
مرحلة متوسطة
متعدد البؤر : PST 0
مرحلة باكرة
آفة وحيدة <5 سم
مرحلة باكرة جداً
آفة وحيدة <2 سم
مفردة
3 عقد <3 سم
الضغط البابي
مرتفع
أمراض مرافقة
طبيعي
لا
نعم
استئصال
زرع الكبد
RFA/PEI
TACE
Sorafenib
أفضل رعاية داعمة
العلاج شافي (30–40%)، Median OS: >60 شهر
البقيا لخمس سنوات: 40–70%
الهدف: 20%
OS: 20 شهر
(14–45 شهر)
الهدف: 40%
OS: 11 شهر
(6–14 شهر)
الهدف: 10%
OS <3 شهر

الشكل 22.36 التدبير العلاجي لـ HCC المختلط بتشمع الكبد. حالة الأداء (PST، انظر الإطار 33.3، ص 1322): 0 = نشط بالكامل، لا توجد أعراض؛ > 2 = رعاية ذاتية محدودة، محصورة في السرير أو الكرسي لمدة 50٪ من ساعات الاستيقاظ. تقييم Child–Pugh: انظر الإطار 22.29، ص. 867. N1، M1: إصابة العقد اللمفاوية و الانتشار (لتصنيف TNM، انظر الإطار 33.4، الصفحة 1322) (OS = البقيا الكلية؛ PEI = حقن الإيثانول عن طريق الجلد؛ RFA = الاستئصال بالأمواج الراديوية؛ TACE = التصميم الكيميائي عبر الشرايين). استناداً إلى الرابطة الأوروبية لدراسة الكبد، المنظمة الأوروبية لأبحاث وعلاج السرطان. إرشادات الممارسة السريرية EASL - EORTC: تدبير كاسينوما الكبد *J Hepatol 2012; 56:908–943*.

الورم الأصلي. قلة من مرضى تشمع الكبد مناسبون للاستئصال الكبدي بسبب ارتفاع مخاطر الإصابة بالقصور الكبدي. ومع ذلك، يتم إجراء الجراحة، خاصة في الشرق الأقصى، لبعض مرضى التشمع الكبدي الذين يعانون من أورام صغيرة ووظيفة كبد جيدة (Child–Pugh A) بدون ارتفاع ضغط الدم البابي).

زرع الكبد

لها فائدة في علاج تشمع الكبد الأساسي وإزالة خطر الإصابة بورم دي نوفو الثاني de novo tumour في المعرضين للخطر. تشكّل مثبطات المناعة الضرورية بعد الزرع مخاطر لإعادة التنشيط، ومع ذلك، في حالة وجود مرض متبقي أو نقيلي، فإنَّ تقييم المرضى لمدى ملاءمتهم لزرع الكبد يركّز على استبعاد المرض خارج الكبدي والغزو الوعائي. تبلغ نسبة البقيا لمدة 5 سنوات بعد زرع الكبد 75٪ للمرضى الذين يعانون من أورام مفردة يقل حجمها عن 5 سم أو ثلاثة أورام أصغر من 3 سم (معايير ميلانو). لسوء الحظ، فإن المرض الكبدي الأساسي، وخاصة التهاب الكبد C، قد ينكس في الكبد المزروع ويمكن أن يؤدي إلى تشمع كبد ناكس الذي يؤدي إلى ظهور خطر الإصابة بسرطان الكبد، والذي أصبح معقداً الآن بسبب وجود مثبطات المناعة.

العلاج عن طريق الجلد PCT

إن حقن الإيثانول عن طريق الجلد في الورم تحت توجيه الموجات فوق الصوتية فعال (معدل الشفاء 80٪) للأورام التي يبلغ طولها 3 سم أو أقل. معدلات النكس (50٪ في 3 سنوات) مماثلة لتلك التي تعقب الاستئصال الجراحي. يعتبر الاستئصال بالأمواج الراديوية، باستخدام قطب كهربائي واحد يتم إدخاله في الورم تحت التوجيه الإشعاعي، بديلاً يستغرق وقتاً أطول في الأداء ولكنه قد يتسبب في نخر الورم بشكل كامل. إن التحسينات في العلاج عن طريق الجلد، التي تضم قلة التأثيرات الجانبية على المريض والفعالية النسبية والقدرة

على تكرار العلاج، تجعل هذه الأساليب جذابة، خاصة عندما تكون الجراحة الكبرى غير مناسبة. لم يتم تحديد دورها في العلاج الأولي كبديل للاستئصال العلاجي أو الزرع.

التصميم الكيميائي عبر الشرايين TACE

السرطانات الكبدية ليست حساسة للإشعاع ومعدل الاستجابة للعلاج الكيميائي بالأدوية، مثل دوكسوروبيسين، حوالي 30٪ فقط. في المقابل، يعتبر التصميم الشرياني الكبدي بمسحوق الجيلاتين القابل للامتصاص (Gelfoam) والدوكسوروبيسين أكثر فاعلية، حيث تبلغ معدلات البقاء على قيد الحياة 60٪ في مرضى التشمع الكبدي الذين يعانون من HCC غير القابل للاستئصال مع وظائف كبد جيدة (مقارنة بـ 20٪ في المرضى غير المعالجين) OGHG SKJDK. لسوء الحظ، يتم فقدان أي فائدة للبقاء على قيد الحياة بعد 4 سنوات. يُمنع الانصمام الكيميائي عبر الشرايين (TACE) في تشمع الكبد غير المعاوض وHCC متعدد البؤر. يتم استخدام TACE الآن بشكل متكرر كتداخل أولي مقبّض ريثما يتم تقييم الورم وتطوير خطة العلاج النهائية.

العلاج الكيميائي

يحسن العلاج الكيميائي Sorafenib البقيا من 7.9 إلى 10.7 أشهر في مرضى التشمع الكبدي. الدواء هو مثبط متعدد الكيناز مع نشاط ضد RAF وعامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) وعامل النمو المشتق من الصفيحات (PDGF)، وهو أول علاج جهازي لإطالة البقيا في HCC. لم يتم بعد تحديد الدور النهائي لسورافينيب في HCC – على وجه الخصوص، متى وكيف يتم استخدامه بشكل أفضل؟

سرطان الخلايا الكبدية الليفي الصفائحي
Fibrolamellar hepatocellular carcinoma

يختلف هذا النوع النادر عن HCC في أنه يحدث عند الشباب، بالتساوي عند الذكور والإناث، في غياب عدوى التهاب الكبد B وتشمع الكبد. غالباً ما تكون الأورام كبيرة وعادة ما يكون الـ AFP طبيعياً. يكشف نسيج الورم خلايا الكبد الخبيثة محاطة بلحمة ليفية كثيفة. العلاج المفضل هو الاستئصال الجراحي. هذا النوع من HCC إنذاره أفضل بعد الجراحة من HCC مماثل بالحجم، ثلثي المرضى يعيشون إلى مابعد 5 سنوات.

الأورام الخبيثة الأولية الأخرى

نادرة ولكنها تشمل الساركوما البطانية الوعائية. عادةً ما يظهر سرطان القنوات الصفراوية (سرطان القناة الصفراوية) مع انسداد القناة الصفراوية بدلاً من آفة كتلية كبدية، على الرغم من أن هذا الأخير يحدث أحياناً.

الأورام الخبيثة الثانوية

شائعة وتنشأ عادة من أورام سرطانية في الرئة أو الثدي أو البطن أو الحوض. قد تكون مفردة أو متعددة. كثيراً ما تؤدي النقائل البريتونية إلى الحبن.

المظاهر السريرية

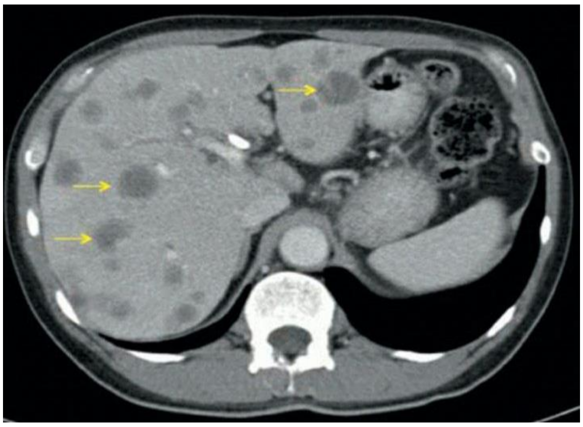
تكون التنشؤات البدئية لا عرضية في 50٪ من المرضى، ويتم اكتشافه إما من خلال الفحص الإشعاعي أو التنظيري أو الفحوصات الدموية. يوجد ضخامة كبدية وفقدان الوزن، وقد نجد اليرقان.

الاستقصاءات

ارتفاع ALP هو الشذوذ الكيميائي الحيوي الأكثر شيوعاً ولكن LFTs قد يكون طبيعياً. يحتوي سائل الحبن، إن وجد، على نسبة عالية من البروتين وقد يكون مُدمًّى؛ وأحياناً قد توجد خلايا خبيثة بالفحص الخلوي. يُظهر التصوير عيوب الامتلاء (الشكل 22.37)؛ قد يكشف تنظير البطن عن الورم ويسهل خزعة الكبد.

التدبير

يمكن أن يحسن استئصال الكبد البقيا في الأورام بطيئة النمو، مثل سرطان القولون، وهي عملية يجب استكشافها بفعالية في المرضى المؤهلين لاستئصال الكبد والذين تم استئصال الورم البدئي لديهم بمجرد استبعاد المرض خارج الكبد. قد يستفيد المرضى المصابون بأورام الغدد الصماء العصبية، مثل أورام الغاسترين والأنسولين والغلوكاغونوما، والذين يعانون من الأورام اللمفاوية من الجراحة أو العلاج الهرموني أو العلاج الكيميائي. لسوء الحظ، فإن العلاج الملطف لتسكين الألم هو الوحيد المتاح لمعظم المرضى؛ قد يشمل ذلك التصميم الشرياني لكتل الورم.



الشكل 22.37 يظهر تصوير CT نقائل كبدية متعددة (أسهم).

الأورام السليمة Benign tumours

أدى الاستخدام المتزايد للمسح بالموجات فوق الصوتية إلى التعرف على آفات الكبد البؤرية السليمة العرضية.

الأورام الغدية الكبدية (Hepatic adenomas)

هي أورام وعائية نادرة قد تظهر على شكل كتلة بطنية أو مصحوبة بألم في البطن أو نزف داخل البريتوان. أكثر شيوعاً عند النساء وقد تنجم عن موانع الحمل الفموية والأندروجينات والقشرانيات السكرية البنائية. يوصى بالاستئصال لتخفيف الأعراض. يمكن أن يزداد حجمها أثناء الحمل. نادراً ما تتمزق الأورام الغدية الكبيرة أو سريعة النمو، مما يسبب نزفاً داخل البريتوان.

الأورام الوعائية Haemangiomas

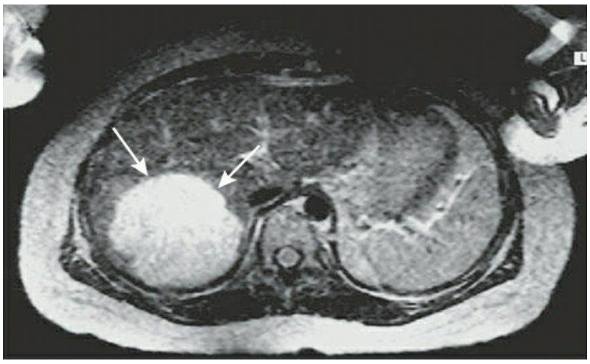
أكثر الأورام الكبدية السليمة شيوعاً، توجد في 1–20٪ من السكان. معظمها أصغر من 5 سم ونادراً ما تكون عرضية (الشكل 22.38). عادة ما يتم التشخيص بالايكو ولكن CT قد يظهر آفة منخفضة الكثافة مع تأخر امتلاء الشرايين. الجراحة مطلوبة فقط للآفات الكبيرة جداً العرضية أو عند الشك بالتشخيص.

فرط التنسّج العقدي البؤري Focal nodular hyperplasia

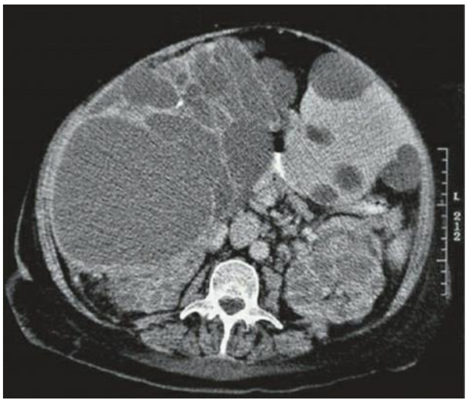
شائع عند النساء تحت سن 40. الآفات عادة ما تكون لاعرضية ولكن يمكن أن يصل قطرها إلى 10 سم. يمكن تمييزها عن الورم الحميد بواسطة ندبة مركزية بؤرية تظهر في CT أو MRI. نسيجياً، تتكون من تجديد عقدي لخلايا الكبد دون تليّف. قد تكون متعددة ولكن نادراً ما تحتاج إلى استئصال.

الداء الكبدي الكيسي وخراج الكبد Cystic liver disease and liver abscess

تعتبر الكيسات المفردة أو المتعددة البسيطة شائعة في الكبد وتكشف عند الفحص بالإيكو. يمكن أن تترافق مع الداء الكلوي متعدد الكيسات (الشكل 22.39). وهي سليمة لا تتطلب علاجاً، إلا في حالات نادرة بسبب التأثير الانضغاطي للكيسات الكبيرة جداً أو المتعددة الذي يسبب إزعاج في البطن. في مثل هذه الحالات، يمكن استئصالها عن طريق الجلد أو الجراحة ولكن النكس شائع. تمت مناقشة خراجات الكبد سابقاً في هذا الفصل.



الشكل 22.38 يُظهر تصوير MRI ورم وعائي دموي (أسهم) في الكبد. بإذن *Dr D. Redhead, Royal Infirmary of Edinburgh.*



الشكل 22.39 يُظهر تصوير CT كيسات متعددة في الكبد والكلى في الداء متعدد الكيسات.

الكبد والأدوية

الكبد هو الموقع الرئيسي لاستقلاب الدواء وهدف مهم للإصابة التي يسببها الدواء. قد تؤثر أذية الكبد الموجود مسبقاً في قدرته على استقلاب الأدوية وقد تحدث سمية غير متوقعة عند إعطاء المرضى المصابين بأمراض الكبد أدوية بجرعات عادية. يُظهر **الإطار 22.53** أيضاً الأدوية التي يجب تجنبها عند مرضى تشمّع الكبد، حيث يمكن أن تؤدي إلى تفاقم المضاعفات المعروفة لتشمّع الكبد. يجب دائماً الأخذ بعين الاعتبار أذية الكبد الأساسية غير المشخصة عند ظهور أعراض غير متوقعة بعد تناول العقاقير.

22.53 الأدوية التي يجب تجنبها في تشمع الكبد

الدواء	المشكلة	السمية
مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية	انخفاض الجريان الدموي الكلوي تقرح الغشاء المخاطي	القصور الكلوي الكبدي نزف الدوالي
مثبطات الانزيم القالب للانجيوتنسين	انخفاض الجريان الدموي الكلوي	القصور الكلوي الكبدي
كودئين	الامساك	الاعتلال الدماغي الكبدي
ناركوتيكسNarcotics المخدرات	الإمساك، تراكم الدواء	الاعتلال الدماغي الكبدي
Anxiolyticsا حالّات القلق	تراكم الدواء	الاعتلال الدماغي الكبدي

الأذية الكبدية الدوائية

تدخل السمية الداوئية دائماً في التشخيص التفريقي للمرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد أو يرقان أو اضطراب وظائف الكبد. تم سرد بعض الأنماط النموذجية للسمية الدوائية في **الإطار 22.54**؛ الصورة الأكثر شيوعاً هي التهاب الكبد الصفراوي المختلط. يشير وجود اليرقان إلى تلف الكبد الأكثر شدة. على الرغم من إمكانية حدوث القصور الكبدي الحاد، فإن معظم تفاعلات الأدوية ذاتية الشفاء وتخرب الكبد المزمن نادر الحدوث. تحتاج LFTs الشاذة أسابيع حتى تعود إلى طبيعتها بعد الإصابة بالتهاب الكبد الدوائي، وقد يستغرق الأمر شهوراً قبل أن تعود إلى طبيعتها بعد الإصابة بالتهاب الكبد الصفراوي. فقدان القناة الصفراوية الدائم (ductopenia) التالي لتفاعل دوائي صفراوي، مثل ذلك الناتج عن co-amoxiclav، يؤدي إلى ركودة صفراوية مزمنة مع أعراض مستمرة مثل الحكة.

إنّ أخذ قصة دوائية مفصلة من المريض هي مفتاح تشخيص الداء الكبدي الدوائي الحاد (**الإطار 22.55**)، والبحث عن العلاقات الزمنية بين أخذ الدواء وظهور الأذية الكبدية (مع الانتباه إلى أن الأذية الكبدية يمكن أن تستغرق أسابيع أو حتى أشهر في كثير من الأحيان لظهور الأعراض الناجمة عن الدواء).

عند الشك بوجود مرض كبدي سابق أو إذا لم تتحسن فحوصات الدم عند سحب الدواء المشتبه به يجب إجراء خزعة كبدية. عند الشك بوجود أذية الكبد دوائية أو عدم القدرة على استبعاد الأذية الدوائية، يجب إيقاف الدواء المشتبه به الا إذا كان إيقافه غير آمن.

أنواع إصابات الكبد

قد تحدث أنماط نسيجية مختلفة للأذية الكبدية الدوائية.

الركود الصفراوية *Cholestasis*

يمكن أن يحدث ركودة صفراوية (تداخل انتقائي مع تدفق الصفراء في حالة عدم وجود إصابة في الكبد) مع الاستروجين. كان هذا شائعاً عند استخدام تركيزات عالية من الاستروجين (50 ميكروغرام/يوم) كموانع للحمل. يمكن استخدام كلّ من حبوب منع الحمل الحالية والعلاج بالهرمونات البديلة بأمان في الداء الكبدي المزمن. الكلوربرومازين والمضادات الحيوية مثل فلوكلوكساسيللين هي أمثلة على الأدوية التي تسبب التهاب كبد صفراوي المتميّز بالتهاب وأذية القناة. Co-amoxiclav هو أكثر المضادات الحيوية شيوعاً التي تسبب اضطراب LFTs، ولكن على عكس المضادات الحيوية الأخرى، قد لا تظهر الأعراض إلا بعد 10–42 يوماً من إيقافها. قد تسبب الغلوكوكورتيكويدات البنائية التي يستخدمها بناة الأجسام أيضاً التهاب الكبد الصفراوي. في

بعض الحالات (مثل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات سيكلو أوكسيجيناز 2 ((COX-2))، هناك تداخل مع الأذية الكبدية الحادة.

تنخّر الخلية الكبدية *Hepatocyte necrosis*

تسبب العديد من الأدوية نخر الخلايا الكبدية الحاد مع تركيزات عالية من ترانس أميناز المصل. الباراسيتامول هو أشهرها. الالتهاب غير موجود دائماً ولكنه يرافق النخر في الأذية الكبدية الناجمة عن الديكلوفيناك (من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية) والإيزونيازيد (دواء مضاد للسل). يمكن رؤية الأورام الحبيبية في أذية الكبد بعد استخدام الالوبيرينول. وُصف النخر الكبدي الحاد أيضاً بعد استخدام العديد من العلاجات العشبية، بما في ذلك نبات الجعدة والسنفيتن و jin bu huan. يمكن للأدوية الترفيهية المنشطة Recreational drugs، بما في ذلك الكوكايين والإكستاسي ecstasy، أن تسبب التهاب الكبد الحاد الوخيم.

22.54 أمثلة على الأسباب الشائعة للتسمم الكبدي الدوائي

نمط الأذية	الدواء
ركودة صفراوية	كلوربرومازين جرعة عالية من الاستروجين
التهاب الكبد الصفراوي	مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية كو-اموكسيكلاف ستاتينات
التهاب الكبد الحاد	ريفامبسين ايزونيازيد
التهاب الكبد التشحمي اللاكحولي	أميودارون
انسداد الجريان الوريدي	بوسولفان ازاتيوبرين
التليف	ميتوتريكسات

22.55 تشخيص الداء الكبدي الدوائي الحاد

- جدولة الأدوية التي تم تناولها:
  الموصوفة والتي يتم تناولها ذاتياً
- تحديد ما إذا كانت السمية الكبدية قد تم الإبلاغ عنها في الأدبيات
- اربط بين وقت تناول الأدوية مع بداية المرض: 4 أيام إلى 8 أسابيع (عادةً)
- تحديد تأثير إيقاف الأدوية على وظائف الكبد:
  اختبارات وظائف الكبد في التهاب الكبد (شهرين)
  اختبارات وظائف الكبد الركودية/المختلطة (6 أشهر)

ملحوظة: يجب تجنب اختبارات التحمل مع الأدوية

- استبعاد الأسباب الأخرى
  التهاب الكبد الفيروسي
  الداء الصفراوي
- إجراء خزعة كبد

التنكس الدهني Steatosis

ينجم عن ترسب حويصلي دقيق للدهون في الخلايا الكبدية، بسبب التأثيرات المباشرة على الأكسدة بيتا في الميتوكوندريا، عند تناول التتراسيكلين وفالبروات الصوديوم. تم وصف ترسب الدهون في الخلايا الكبدية الكبيرة عند تناول التاموكسيفين، ويمكن أن تُنتِج سمية الأميودارون صورة نسيجية مماثلة لـ NASH.

الآفات الوعائية / الجيبية Vascular/sinusoidal lesions

يمكن للأدوية مثل العوامل المؤلكلة المستخدمة في طب الأورام أن تلحق الضرر ببطانة الأوعية الدموية وتؤدي إلى انسداد الوريد الكبدي. يمكن أن تؤدي الجرعة الزائدة المزمنة من فيتامين A إلى إتلاف الجيوب الوريدية وتحفيز التليف الموضعي الذي يمكن أن يؤدي إلى ارتفاع ضغط الدم البابي.

التليف الكبدي Hepatic fibrosis

تسبّب معظم الأدوية أذية كبدية عكوسة والتليف الكبدي نادر. ومع ذلك، فإن الميثوتريكسات، بالإضافة إلى التسبب بأذية كبدية حادة عند البدء به، يمكن أن يؤدي إلى تشمع الكبد عندما يستخدم بجرعات عالية ولفترة طويلة. تشمل عوامل الخطورة للتليف الكبدي الدوائي أمراض الكبد السابقة وتناول كميات كبيرة من الكحول.

أمراض الكبد الوراثية

تعتبر الأمراض الوراثية مجموعة مهمة من أمراض الكبد وقد

يسهل تشخيصها. بالإضافة إلى الظروف المرضية التقليدية "الكلاسيكية"، مثل داء ترسب الأصبغة الدموية ومرض ويلسون، يجب ذكر الدور المهم للكبد في التعبير عن العيوب الخَلقية في الاستقلاب، وكذلك احتمالية التأهب الجيني للركودة الصفراوية داخل الكبد.

داء ترسب الأصبغة الدموية Haemochromatosis

هو حالة تزداد فيها كمية الحديد الكلي في الجسم؛ يترسب الحديد الزائد ويتسبب في تلف العديد من الأعضاء، بما في ذلك الكبد. قد تكون أولية أو ثانوية لأمراض أخرى (الإطار **22.56**).

داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي Hereditary haemochromatosis

في داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (HHC)، يترسب الحديد في جميع أنحاء الجسم وقد يصل إجمالي الحديد في الجسم إلى 20–60 غ (الطبيعي 4 غ). أهم الأعضاء المصابة هي الكبد وجزر البنكرياس والغدد الصماء والمفاصل والقلب. في الكبد، يترسب الحديد أولاً في الخلايا الكبدية حول الباب، ويمتد لاحقاً إلى جميع خلايا الكبد. يؤدي التطور التدريجي للحاجز الليفي إلى تكوين عقيدات غير منتظمة، ويؤدي التجدد الداخلي إلى تشمّع الكبد كبير العقيدات. قد يترسب الحديد في الكبد في تشمّع الكبد الكحولي، لكنه يكون خفيفاً بالمقارنة مع داء ترسب الأصبغة الدموية.

الفيزيولوجيا المرضية

ينتج المرض عن زيادة امتصاص الحديد الغذائي ويورَّث كصفة جسمية متنحية. نجد عند حوالي 90 ٪ من المرضى طفرة نقطية واحدة تؤدي إلى استبدال السيستين بالتيروزين في الموضع 282 (C282Y) في بروتين HFE، الذي له تشابه بنيوي ووظيفي لبروتينات HLA. الآليات التي ينظم بها HFE امتصاص الحديد غير واضحة. ومع ذلك، يُعتقد أن HFE يتفاعل عادةً مع مستقبلات الترانسفيرين في الغشاء القاعدي الجانبي للخلايا الظهارية المعوية. في HHC، يُعتقد أن نقص HFE الوظيفي يسبب خللاً في امتصاص الحديد المرتبط بالترانسفيرين، مما يؤدي إلى زيادة تنظيم ناقلات المعادن ثنائية التكافؤ الخاصة بالحديد المعوي وزيادة امتصاص الحديد. تسبب الطفرة التي تستبدل حمض الهيستيدين بالأسبارتيك في الموضع 63 (H63D) في HFE شكلًا أقل حدة من داء ترسب الأصبغة الدموية والذي يوجد بشكل شائع في المرضى متغايري الزيجوت المركب ويحملون أيضاً أليلاً متحوراً C282Y. أقل من 50٪ من C282Y متجانسة الزيجوت ستطور سمات سريرية للهيموكروماتوز؛ لذلك يجب أن تكون العوامل الأخرى مهمة أيضاً. قد يعزز HHC من تسارع الداء الكبدي في المرضى الذين يعانون من فرط استهلاك الكحول أو عدوى التهاب الكبد C. يمكن أن يؤدي فقدان الحديد في الدورة الشهرية والحمل إلى تأخّر ظهور HHC عند الإناث.

المظاهر السريرية

يتظاهر المرض العرضي عادة عند الذكور بعمر 40 عاماً أو أكثر بأعراض كبدية (خاصةً الضخامة الكبدية) أو داء السكري من النوع 2 أو قصور القلب. يعتبر التعب واعتلال المفاصل من الأعراض المبكرة ولكنها غالباً ما تكون غائبة. يحدث تصبغات الجلد الرمادية الرصاصية بسبب زيادة

22.56 أسباب داء ترسب الاصبغة الدموي

داء ترسب الأصبغة الدموية البدئي

- داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي
- عوز سيرولوبلازمين الدم الخلقي
- فقد الترانسفيرين الخلقي atransferrinaemia (فقدان نقل الحديد الخلقي)

فرط الحديد الثانوي

- فرط تحميل الحديد بالحقن (مثل نقل الدم المتكرر)
- فرط تحميل الحديد لعلاج فقر الدم (الثلاسيميا، فقر الدم الأرومات الحديدي، نقص إنزيم البيروفات الكيناز)
- الداء الكبدي

فرط الحديد المختلط

- داء ترسب الأصبغة الدموية لدى الأطفال
- داء ترسب الأصبغة الدموية الوليدي
- الداء الكبدي الكحولي
- البورفيريا الجلدية المتأخرة
- فرط الحديد الأفريقي (داء بانتو)

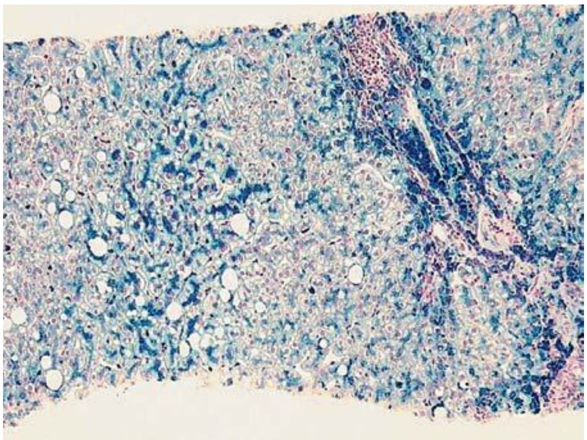
الميلانين، خاصة في الأماكن المكشوفة والإبطين والمنطقة الإربية والتناسلية ومن هنا جاء مصطلح "السكري البرونزي". وغياب هذه العلامة لا ينفي التشخيص. يعتبر الضعف الجنسي وفقدان الرغبة الجنسية وضمور الخصية من المضاعفات المعترف بها، وكذلك التهاب المفاصل العظمي الباكر الذي يستهدف مواقع غير عادية مثل المفاصل السنعية السلامية والتكلس الغضروفي والنقرس الكاذب. قد يحدث قصور قلب أو اضطراب النظم القلبي بسبب ترسب الحديد في القلب.

الاستقصاءات

تظهر دراسات الحديد في الدم زيادة كبيرة في الفيريتين وحديد البلازما مع زيادة إشباع السعة الرابطة للحديد المصلي. يشير إشباع الترانسفيرين الأكثر من 45٪ إلى زيادة الحمل بالحديد. HHC غير خطير في المرضى مع فيريتين أقل من 1000 ميكروغرام / لتر (100 ميكروغرام / ديسيلتر). من التشاخيص التفريقية لارتفاع الفيريتين هي الداء الالتهابي أو زيادة استهلاك الإيثانول وذلك للارتفاعات المتواضعة (<1000 ميكروغرام / لتر (100 ميكروغرام / ديسيلتر)). يمكن ملاحظة ارتفاع الفيريتين النوعي جداً في داء ستيل عند البالغين. فيما يتعلق بتقنيات التصوير، يتميز MRI بنوعية عالية للحِمل الزائد للحديد ولكن حساسيته ضعيفة. تسمح خزعة الكبد بتقييم التليّف وتوزّع الحديد (خصائص الحديد في خلايا الكبد المميزة لداء ترسب الأصبغة الدموية). يوفر مؤشر الحديد الكبدي (HII) قياساً كمياً لحديد الكبد (ميكرومول من الحديد لكل غرام من الوزن الجاف للكبد / العمر بالسنوات). يشير مؤشر HII الذي يزيد عن 1.9 إلى داء ترسب الأصبغة الدموية الوراثي (**الشكل 22.40**). يمكن التعرف على طفرات C282Y و H63D عن طريق الفحوص الجينية، والتي تُستخدم حالياً في الفحوصات السريرية الروتينية.

التدبير

يجرى الفصد الأسبوعي ل 500 مل من الدم (250 ملغ حديد) حتى يصبح الحديد فى الدم طبيعياً. قد يستغرق هذا عامين أو أكثر. الهدف هو تقليل الفيريتين إلى أقل من 50 ميكروغرام / لتر (5 ميكروغرام / ديسيلتر). وبعدها نستمر بالفصادة عند اللزوم للحفاظ على مستوى الفيريتين المصلي ضمن الطبيعي. تتحسن الاضطرابات القلبية والكبدية بعد إزالة الحديد، ولكن تحسن آلام المفاصل أقل قابلية للتنبؤ به ويمكن أن تتحسن أو تزداد سوءاً بعد إزالة الحديد. لكن الداء السكري من النوع 2 لا يتراجع. يشمل العلاج الآخر تدبير تشمّع الكبد والسكري. يجب تحري الإصابة عند أقارب الدرجة الأولى، ويفضل أن يكون ذلك عن طريق الفحص الجيني وأيضاً عن طريق استقصاء فيريتين البلازما والتشبع المرتبط بالحديد. نلجأ إلى خزعة الكبد عند الأقارب اللاعرضيين فقط إذا كانت LFTs غير طبيعية و/أو فيريتين المصل أكبر من 1000 ميكروغرام / لتر (100 ميكروغرام / ديسيلتر) لأن هذه السمات مرتبطة بتليف مهم أو تشمّع كبد. يجب أيضاً علاج الداء اللاعرضي عن طريق الوريد حتى يصبح الفيريتين المصلي طبيعيا. يكون معدل الحياة طبيعياً عند مرضى داء ترسب الأصبغة الوراثي ماقبل التشمع، وحتى مرضى التشمّع الكبدي لديهم تشخيص جيد مقارنة بأشكال تشمّع الكبد الأخرى (ثلاثة أرباع المرضى على قيد الحياة بعد 5 سنوات من التشخيص). قد يكون بسبب الحفاظ على وظائف كبدية جيّدة عند التشخيص مع تحسنها بالعلاج. إن المسح بحثاً عن سرطان الخلية الكبدية إجباري لأنه السبب الرئيسي للوفاة، ويصيب ثلث المرضى المصابين بتشمع الكبد، بغض النظر عن العلاج. تقلل عملية الفصادة



الشكل 22.40 نسيج الكبد في داء ترسب الأصبغة الدموية. يُظهر تلوين بيرلز تراكم الحديد داخل الخلايا الكبدية باللون الأزرق. هناك أيضاً تراكم للكريات الدهنية الكبيرة في بعض الخلايا الكبدية (تنكس دهني كبير الحويصلات). يتراكم الحديد أيضاً في خلايا كوبفر والخلايا الظهارية الصفراوية.

من مخاطر الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية في وجود تشمع كبد ولكنها لا تلغيها.

داء ترسب الأصبغة الدموية الثانوي Secondary haemochromatosis

يصادف مع فرط الحديد في النسج بشكل ثانوي وواسع الانتشار في العديد من الحالات كالاضطرابات الانحلالية المزمنة، وفقر الدم الحديدي الأرومات، والأمراض الأخرى التي تتطلب نقل دم متكرر (أكثر من 50 لتر بشكل عام)، وفي البورفيريا الجلدية المتأخرة، والحمية مفرطة الحديد وأحياناً التشمع الكحولي. تتشابه الملامح السريرية مع تلك الخاصة بداء ترسب الأصبغة الدموية البدئي، لكن القصة والموجودات السريرية تشير إلى التشخيص الصحيح. بعض المرضى متغايري الزيجوت لجين HFE وهذا قد يساهم في تطوّر فرط الحديد.

داء ويلسون Wilson's disease

داء ويلسون (التنكس الكبدي العدسيّ hepatolenticular degeneration)، نادر ولكنه اضطراب وراثي جسمي مقهور مهم في استقلاب النحاس الناجم عن مجموعة متنوعة من الطفرات في جين ATP7B على الصبغي 13. يزداد النحاس الكلي في الجسم، ويترسب الزائد منه في الأعضاء مسبباً تلفها.

الفيزيولوجيا المرضية

يُمتص النحاس الغذائي عادةً من المعدة والأمعاء الدقيقة الدانية ويتم نقله بسرعة للكبد، حيث يتم تخزينه وربطه بإنزيم السيرولوبلازمين، المُفرز في الدم. يُمنَع تراكم النحاس الزائد في الجسم في النهاية عن طريق إفرازه بعدة طرق أهمها الطريق الصفراوي. في داء ويلسون، هناك دائماً فشل في تصنيع إنزيم السيرولوبلازمين. ومع ذلك، فإن حوالي 5٪ من المرضى لديهم تركيز طبيعي من إنزيم السيرولوبلازمين المنتشر وهذا ليس العيب البدئي الممرض. تكون كمية النحاس عند الولادة طبيعية ولكنها تزداد بعد ذلك باطراد؛ الأعضاء الأكثر تضرراً هي الكبد والنوى القاعدية للدماغ والعينين والكلى والهيكل العظمي. يقوم الجين ATP7B بتشفير عضو من عائلة أدينوزين ثلاثي الفوسفاتاز الناقلة للنحاس، والتي تعمل على نقل النحاس من أنواع مختلفة من الخلايا. تم وصف ما لا يقل عن 200 طفرة مختلفة. معظم الحالات متغايرة الزيجوت مع طفرتين مختلفتين في ATP7B. إنّ محاولات ربط النمط الجيني مع الأعراض والسير السريري للمرض لم تُظهر أي أنماط متسقة. إنّ العدد الكبير من الطفرات الجينية، على عكس داء ترسب الأصبغة الدموية، يدل على أن التشخيص الجيني غير روتيني في داء ويلسون، على الرغم من أنه قد يكون له دور في فحص العائلات بعد تحديد النمط الجيني في المريض.

المظاهر السريرية

تظهر الأعراض عادة بين سن 5 و45 سنة. يحدث المرض الكبدي غالباً في مرحلة الطفولة والمراهقة المبكرة، على الرغم من أنه يمكن أن يظهر عند البالغين في الخمسينيات من العمر. يسبب الضرر العصبي متلازمات العقد القاعدية والخرف، والذي يميل إلى الظهور في سن المراهقة المتأخرة. يمكن أن تحدث هذه الأعراض بمفردها أو معاً في آنٍ واحد. تشمل المظاهر الأخرى التخرّب الأنبوبي الكلوي وهشاشة العظام، ولكنها نادرة.

الإصابة الكبدية

يمكن أن تحدث نوبات التهاب كبد حاد، متكررة أحياناً، خاصة عند الأطفال، وقد تتطور إلى قصور كبدي خاطف. يتميز الأخير بتحرير النحاس الحر في مجرى الدم، مما يتسبب في انحلال الدم واعتلال كلوي أنبوبي. يمكن أن يتطور التهاب الكبد المزمن أيضاً بشكل مخاتل ويظهر في النهاية مع تشمّع الكبد؛ قد يحدث قصور كبد وارتفاع ضغط الدم البابي. يجب الشك بالإصابة بداء ويلسون عند أي مريض أقل من 40 عاماً ومصاب بالتهاب الكبد الحاد الناكس أو بالداء الكبدي المزمن مجهول السبب، خاصةً عندما يكون مصحوباً بانحلال الدم.

الإصابة العصبية

تشمل المظاهر السريرية مجموعة متنوعة من الأعراض خارج الهرمية، وخاصة الرعاشtremor، الكنع الرقصي choreoathetosis، وخلل التوتر العضلي dystonia، وباركنسونية والخرف dementia (الفصل 25). قد يكون الخراقة clumsiness الغير متناسبة مع العمر من الأعراض

المبكرة. تتطور الإصابة العصبية عادةً بعد ظهور الإصابة الكبد ويمكن الوقاية منها عن طريق العلاج الفعال الذي يبدأ بعد التشخيص في مرحلة الإصابة الكبدية. هذا يزيد من أهمية التشخيص في المرحلة الكبدية بما يتجاوز مجرد السماح بالتدبير الفعال للداء الكبدي.

حلقات كايزر–فلايشر Kayser – Fleischer

تشكّل أهم دليل سريّري منفرد للتشخيص ويمكن رؤيتها في 60٪ من البالغين المصابين بداء ويلسون (غالباً أقل عند الأطفال لكنها موجودة تقريباً بشكل دائم في داء ويلسون العصبي)، وقد تشاهد فقط عند الفحص بالمصباح الشقي. تتميز حلقات Kayser – Fleischer بتغير لون حواف القرنية إلى البني المخضر والذي يظهر أولاً في الحواف العلوية، تختفي مع العلاج.

الاستقصاءات

إن نقص إنزيم السيرولوبلازمين في الدم هو أفضل دليل فردي للتشخيص. ومع ذلك، يمكن لقصور الكبد المتقدم لأي سبب أن يقلل من إنزيم السيرولوبلازمين في الدم، وفي بعض الأحيان يكون طبيعياً في داء ويلسون. ولذلك ينبغي البحث عن السمات الأخرى لاضطراب استقلاب النحاس؛ وتشمل هذه المستويات تركيزاً عالياً من النحاس المصلي، وزيادة إفراز النحاس في البول أكثر من 0.6 ميكرولتر / 24 ساعة (38 ميكروغرام / 24 ساعة) ومحتوى كبدي مرتفع جداً من النحاس. يعد قياس إفراز النحاس في البول على مدار 24 ساعة أثناء إعطاء D-Penicillamine اختباراً تأكيدياً مفيداً؛ أكثر من 25 ميكرولتر / 24 ساعة مشخص لداء ويلسون.

التدبير

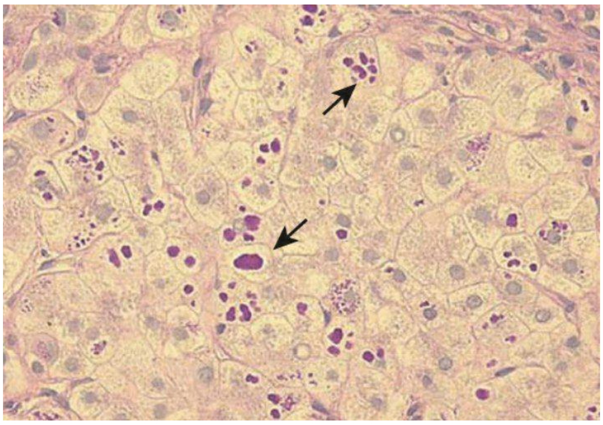
إن البنسيلامين الرابط للنحاس هو الدواء المفضل. يجب أن تكون الجرعة المعطاة كافية لإنقاص النحاس البولي ويحتاج معظم المرضى إلى 1.5 ميكروغرام / يوم (من 1 إلى 4 ميكروغرام). يمكن تقليل الجرعة بمجرد أن يبدأ المرض في الشفاء ولكنه يجب أن يستمر مدى الحياة، حتى خلال فترة الحمل. يجب توخي الحذر لضمان عدم حدوث إعادة تراكم للنحاس. يجب تجنب توقف العلاج المفاجئ لأنه قد يؤدي إلى حدوث قصور كبدي حاد. تحدث التأثيرات السامة في ثلث المرضى وتشمل الطفح الجلدي واعتلال الكلية المضيّع للبروتين (النفروز) والمتلازمة الشبيهة بالذئبة وتثبيط نقي العظم. إذا حدث ذلك، فإن ثلاثي هيدروكلوريد (1.2–2.4 ميكروغرام / يوم) والزنك (50 ملغ 3 مرات يومياً) من البدائل المحتملة. نلجأ لزرع الكبد في قصور الكبد الخاطف أو تشمع الكبد المتقدم مع قصور الكبد. إن فائدة زرع الكبد في داء ويلسون العصبي الحاد غير واضحة. الإنذار ممتاز، بشرط أن يبدأ العلاج قبل حدوث أذية لا يمكن إصلاحها. يجب فحص أشقاء وأطفال مرضى داء ويلسون ويجب تقديم العلاج لجميع الأفراد المصابين، حتى لو لم تظهر عليهم أعراض.

عوز مضاد التربسين ألفا–1 Alpha1-antitrypsin deficiency

Alpha1-antitrypsin (α1-AT) المُنتج من الكبد هو مثبط بروتياز للسيرين (Pi). تتمثل إحدى وظائفه الرئيسية المضادة للبروتياز في تحلل إيلاستاز العدلات. لا يمكن اطراح الشكل الطافر لـ α1-AT (PiZ) للدم من قبل خلايا الكبد لأنه يُحتفَظ به داخل الشبكة الإندوبلازمية للخلايا الكبدية. عند الأفراد متماثلي اللواقح (PiZZ) نجد تراكيز منخفضة من α1-AT المصلي، على الرغم من وجود الكريات الحاوية على α1-AT في الكبد، وقد يطوروا مرضاً كبدياً ورئوياً.

تشمل الاصابة الكبدية اليرقان الركودي عند حديثي الولادة (التهاب الكبد الوليدي)، والذي يُشفى عفوياً. والتهاب الكبد المزمن والتشمّع عند البالغين. وعلى المدى الطويل يحدث HCC. عوز Alpha1-AT عامل شائع لتفاقم الأمراض الكبدية العائدة المسببات المرضية الأخرى، وينبغي النظر في احتمالية الالية المرضية المزدوجة عندما تبدو شدة المرض، مثل ALD، غير متناسبة مع مستوى الإصابة الأساسية.

لا توجد مظاهر سريرية لتمييز عوز مضاد التربسين ألفا–1 عن الأسباب أخرى للمرض الكبدي، ويعتمد التشخيص على انخفاض تركيز α1-AT المصلي والتنميط الجيني لوجود الطفرة. يمكن إظهار الكريات المحتوية على Alpha1-AT في الكبد (الشكل 22.41) لكنه ليس ضرورياً لوضع التشخيص.



الشكل 22.41 نسيج الكبد في عوز α1-antitrypsin. يظهر في هذا المقطع تراكم الحبيبات إيجابية الحمض–شيف (الاسهم) داخل خلايا الكبد الفردية عند مريض عوز α1-AT

من حين لآخر، المرضى الذين يعانون من أمراض كبدية مع انخفاض طفيف في تراكيز α1-AT المصلية لديهم متغيرات α1-AT غير PiZZ، ولكن العلاقة بين هذه الأمراض وأمراض الكبد غير مؤكدة.

لا يوجد علاج محدد. إنَّ خطر حدوث النفاخ الرئوي الحاد والباكر early- onset emphysema يُوجب على المرضى إيقاف التدخين.

متلازمة جيلبرت Gilbert's syndrome

تعد متلازمة جيلبرت إلى حد بعيد أكثر الاضطرابات الوراثية شيوعاً في استقلاب البيليروبين (انظر الإطار 22.17). تُورَّث كخلة جسدية متنحية عندما تحدث بسبب طفرة في منطقة المحرِّض promoter للجين الخاص بإنزيم UDP-glucuronyl transferase (UGT1A1)، مما يؤدي إلى انخفاض التعبير الإنزيمي. يمكن توريثها بطريقة سائدة عندما يكون هناك طفرة مغلّطة في الجين. يؤدي ذبك لانخفاض اقتران البيليروبين، فيتراكم على شكل بيليروبين غير مقترن في الدم. تزداد مستويات البيليروبين غير المقترن أثناء الصيام، حيث يقلل الصيام من مستويات UDP-glucuronyl transferase.

المظاهر السريرية

يتمثل العرض النموذجي في الارتفاع المعزول للبيليروبين، بشكل نموذجي، وإن لم يكن خاصاً، في حالة الإجهاد البدني أو المرض. لا توجد دلائل لأمراض الكبد المزمنة غير اليرقان. يؤدي زيادة إفراز البيليروبين وبالتالي ستيركوبيلينوجين إلى براز داكن اللون أو طبيعي اللون، كما يؤدي زيادة إفراز اليوروبيلينوجين إلى تحول لون البول إلى اللون الداكن عند الوقوف أثناء تكوين اليوروبيلين. عند وجود انحلال دم، عادة نلاحظ الشحوب بسبب فقر الدم وتضخم الطحال بسبب النشاط الشبكي البطاني الزائد.

الاستقصاءات

عادة ما يكون البيليروبين المصلي أقل من 100 ميكرولتر / لتر (~ 6 ملغ / ديسيلتر) وتكون LFTs طبيعية بخلاف ذلك. لا توجد بيلة بيليروبينية لأن فرط بيليروبين الدم غير مقترن في الغالب. الأنسجة الكبدية طبيعية ولا ينصح بأخذ خزعة من الكبد لفحص المرضى الذين يعانون من متلازمة جيلبرت المحتملة. لا ترتبط الحالة بإصابة الكبد وبالتالي لها انذار ممتاز، ولا تحتاج إلى علاج، وهي مهمة سريرياً فقط لأنه قد يتم الخلط بينها وبين أمراض الكبد الأكثر خطورة.

أمراض الكبد الوعائية

من الناحية الاستقلابية، يكون الكبد نشطاً للغاية ولديه احتياجات كبيرة من الأكسجين. هذا يعرّضه لخطر الإصابة الإقفارية في مناطق ضعف التروية. ومع ذلك، يتم تخفيف الخطورة عن طريق التروية المضاعفة للكبد (عبر الوريد البابي والشريان الكبدي)، حيث يمثل الأول نظام نضح منخفض الضغط يوفر الحماية ضد الآثار المتوقعة لانخفاض ضغط الدم الشرياني. إن الجريان عبر الوريد الكبدي ونظام التروية بالضغط المنخفض للوريد البابي وحده يجعل الكبد عرضة للإصابة بنقص التروية الوريدي في سياق متلازمة بود كياري وتخثّر الوريد البابي، على الترتيب.

أمراض الشريان الكبدي

نقص التروية الكبدية Liver ischaemia

تكون الأذية الإقفارية للكبد شائعة نسبياً في حالات هبوط ضغط الدم أو نقص الأكسجة ولا تشخّص بالشكل المطلوب.

الشكل المميز هو ارتفاع أحد قيم ناقلات الامين في الأيام التالية لمثل هذا الحدث (مثل النوبات المطولة). إنَّ الاضطراب الوظيفي للكبد التصنيعي للكبد والاعتلال الدماغي غير شائعين ولكن يمكن أن يحدثا. قصور الكبد نادر جداً. يعتمد التشخيص عادةً على الاشتباه السريري واستبعاد المسببات المرضية المحتملة الأخرى. يهدف العلاج إلى تحسين نضح الكبد وتوصيل الأكسجين. ونتيجة العلاج متعلقة بمعدل المراضة والوفيات المرتبطة بالمرض الأساسي، يمكن أن يحدث نقص التروية الكبدي بشكل متكرر في سياق نقص تروية الأعضاء الأخرى في المرضى المعرضين لمخاطر عالية.

الداء الشرياني الكبدي Liver arterial disease

الداء الشرياني الكبدي نادر الحدوث خارج نطاق زرع الكبد ويصعب تشخيصه. قد يسبب تلفاً واسعاً في الكبد. قد ينجم انسداد الشريان الكبدي عن أذية غير مقصودة أثناء الجراحة على الطرق الصفراوية أو قد ينجم عن الصمات أو التنشؤات أو التهاب الشرايين العقدي أو الرضوض الكليلة أو الإشعاع. يسبب عادة ألماً شديداً في الجزء العلوي من البطن مع أو بدون علامات صدمة دورانية. تُظهر LFTs ارتفاع ناقلات الأمين (AST أو ALT عادة> 1000 U / L)، كما هو الحال في الأسباب الأخرى لأذية الكبد الحادة. يبقى المرضى على قيد الحياة إذا كان الكبد والتزويد الدموي البابي طبيعيان.

تتشكل أمهات الدم في الشريان الكبدي Hepatic artery aneurysms خارج الكبد في ثلاثة أرباع الحالات وداخل الكبد بنسبة الربع. الأسباب الرئيسية هي تصلب الشرايين والتهاب الأوعية الدموية والتهاب الشغاف الجرثومي والرضوض الجراحية أو أثناء أخذ الخزعة. عادة ما تؤدي إلى نزف في الشجرة الصفراوية أو البريتون أو الأمعاء ويتم تشخيصها بشكل أفضل عن طريق تصوير الأوعية. العلاج شعاعي أو جراحي. يمكن أن يؤثر أي من التهابات الأوعية vasculitides على الشريان الكبدي ولكن نادراً ما تكون عرضية.

خثار الشريان الكبدي Hepatic artery thrombosis هو أحد المضاعفات المعترف بها لزرع الكبد ويحدث عادةً في الفترة الباكرة ما بعد الزرع. غالباً ما ترتبط المظاهر السريرية بالقناة الصفراوية بدلاً من نقص تروية الكبد بسبب الدور الأساسي للشريان الكبدي في تروية القناة الصفراوية خارج الكبد. تضم المظاهر قصور تفاغر القناة الصفراوية مع تسرب الصفراء أو تطور متأخّر لتضيق في القناة الصفراوية. إنّ التشخيص والتداخل الأولي شعاعي في المقام الأول، حيث يعتبر ERCP والدعامات الصفراوية النهجين الرئيسيين لعلاج إصابة القناة الصفراوية.

أمراض الوريد البابي Portal venous disease

ارتفاع ضغط الدم البابي Portal hypertension

تمت مناقشته سابقاً في هذا الفصل.

خثار الوريد البابي Portal vein thrombosis

يعد الخثار الوريدي البابي البدئي نادر، ولكنه يمكن أن يحدث في أي حالة مؤهبة للخثار. قد يؤدي أيضاً إلى مفاقمة الأمراض الالتهابية أو الورمية داخل البطن وهو سبب معروف لارتفاع ضغط الدم البابي. يسبب الخثار الوريدي البابي الحاد آلاماً بطنية وإسهالًا، ونادراً ما يؤدي لاحتشاء معوي يتطلب جراحة. يعتمد العلاج بخلاف ذلك على منع تخثر الدم، على الرغم من عدم وجود تجارب عشوائية تثبت فعاليته. يجب استبعاد أهبة التخثر الكامنة. قد يكون الخثار تحت الحاد لا عرضي ولكنه قد يؤدي لاحقاً إلى ارتفاع ضغط الدم البابي خارج الكبد. الحبن غير شائع في ارتفاع ضغط الدم البابي اللاتشمّعي، إلا إذا كان الألبومين منخفضاً بشكل خاص. يمكن أن ينشأ خثار الوريد البابي كحدث ثانوي في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد وارتفاع ضغط الدم البابي، وهو نتيجة معروفة لانكسار المعاوضة في المرضى الذين يعانون من تشمع الكبد المستقر سابقاً. في الأفراد الذين يظهرون مثل هذا المعاوضة، يجب تقييم سالكية الوريد البابي بالإيكو دوبلر. قد يكون خثار الوريد البابي المزمن سبباً لارتفاع ضغط الدم البابي.

المتلازمة الكبدية الرئوية Hepatopulmonary syndrome

تتميز هذه الحالة بنقص أكسجة دموية معنَّد ($PaO_2 < 9.3$ كيلو باسكال (70 ملم زئبق))، وتوسع الأوعية الدموية داخل الرئة

في مرضى تشمع الكبد، وارتفاع ضغط الدم البابي. تشمل السمات السريرية تبقرط الأصابع والزرقة والعناكب الوعائية وانخفاض مميز في الإشباع الأكسجيني عند الوقوف. يعود نقص الأكسجة إلى المفاغرة الرئوية من خلال الاتصالات الشريانية الوريدية المباشرة. قد يكون الإفراط في إنتاج أكسيد النيتريك (NO) مهماً في التسبب في المرض. يمكن علاج المتلازمة الكبدية الرئوية بزرع الكبد، ولكن إذا كانت شديدة (PaO2 <6.7 كيلو باسكال (50 مم زئبق))، فهي مرتبطة بزيادة مخاطر الجراحة.

فرط الضغط البابي الرئوي Portopulmonary hypertension

هذه المضاعفات غير العادية لارتفاع ضغط الدم البابي تشبه "ارتفاع ضغط الدم الرئوي الأولي". يتم تعريفه على أنه ارتفاع ضغط الدم الرئوي مع زيادة مقاومة الوعائية الرئوية وضغط إسفيني رئوي طبيعي عند مريض يعاني من فرط ضغط بابي. وتنجم عن التقبض الوعائي وانسداد الجملة الشريانية الرئوية وتؤدي إلى ضيق التنفس والإرهاق.

أمراض الأوردة الكبدية Hepatic venous disease

يحدث انسداد الجريان الوريدي الكبدي في الأوردة الكبدية المركزية الصغيرة أو الأوردة الكبدية الكبيرة أو الوريد الأجوف السفلي أو القلب (انظر الشكل 22.20). تعتمد المظاهر السريرية على السبب وسرعة حدوث الانسداد، ويمكن أن تحاكي العديد من الأشكال الأخرى لأمراض الكبد المزمنة، مما يؤخّر التشخيص. ومع ذلك، فإن تضخم الكبد الاحتقاني والحبن هما أكثر المظاهر الموافقة مع الحالة. يجب دائماً مراعاة احتمال حدوث انسداد وريدي كبدي في المرضى الذين يعانون من عرض كبدي غير نوعي.

متلازمة بود كياري Budd–Chiari syndrome

تحدث هذه الحالة غير الشائعة بسبب تخثر الأوردة الكبدية الكبيرة وأحياناً الوريد الأجوف السفلي. يعاني العديد من المرضى من اضطرابات دموية مثل تليف النقي، او كثرة الحمر البدئية، او البيلة الخضابية الليلية الانتيابية، أو عوز مضاد الثرومبين III، أو البروتين C أو البروتين S (الفصل 23). الحمل واستخدام موانع الحمل الفموية، والانسداد بسبب الأورام (خاصة سرطان الكبد والكلى أو الغدة الكظرية) والشبكات الوريدية الخلقية وأحياناً تضيق الوريد الأجوف السفلي هي الأسباب الرئيسية الأخرى. لا يمكن تحديد السبب الأساسي في حوالي 50٪ من المرضى، على الرغم من أن هذه النسبة تنخفض لأن أدوات التشخيص الجزيئي (مثل طفرة JAK2 في التليف النقوي) تزيد من قدرتنا على تشخيص اضطرابات الدم الكامنة. إنّ الاحتقان الكبدي الذي يصيب مناطق مركز الفصيص يُتبع بتليفها، وفي النهاية يحدث التشمّع لدى الذين بقوا على قيد الحياة لفترة كافية.

المظاهر السريرية

يسبب الانسداد الوريدي الحاد تطوراً سريعاً لألم أعلى البطن، وحبن ملحوظ، وأحيانًا قصور كبدي حاد. يسبب الانسداد التدريجي حبناً شديداً، وانزعاجاً في الجزء العلوي من البطن. غالباً ما يكون تضخم الكبد، المصحوب بمضض فوق الكبد، موجوداً في الغالبية العظمى من المرضى. تحدث الوذمة المحيطية فقط عندما يكون هناك انسداد في الوريد الأجوف السفلي. تتطور سمات تشمع الكبد وارتفاع ضغط الدم البابي لدى أولئك الذين نجوا من الحدث الحاد.

الاستقصاءات

تختلف LFTs بشكل كبير، باختلاف الصورة السريرية، ويمكن أن تظهر علامات التهاب الكبد الحاد. يُظهر تحليل سائل الحبن تركيز بروتين أعلى من 25 غ / لتر (2.5 غ / ديسيلتر) (سائل نضحيexudate) في المراحل المبكرة؛ والذي يحدث في وقت لاحق من المرض. قد يكشف الإيكو دوبلر عن انسداد وامّحاء في الأوردة الكبدية والتدفق العكسي أو تجلط الدم المرتبط في الوريد البابي. قد يُظهر التصوير المقطعي المحوسب تضخماً في الفص المذنب، حيث يحتوي هذا غالباً على نظام تصريف وريدي منفصل غير مرتبط بالمرض. قد يُظهر التصوير المقطعي والتصوير بالرنين المغناطيسي أيضاً انسداد الأوردة الكبدية والوريد الأجوف السفلي. توضح خزعة الكبد الاحتقان المركزي مع التليف، اعتماداً على مدة المرض. التصوير الوريدي مطلوب فقط إذا كان التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي غير قادرين على

إظهار التشريح الوريدي الكبدي بوضوح.

التدبير

يجب معالجة الأسباب المؤهبة لتدبيرها بقدر الإمكان؛ في حالة الاشتباه في حدوث خثار حديث، يجب تطبيق حالات الخثار باستخدام الستربتوكيناز، متبوعاً بالهيبارين ومضادات تخثر الدم الفموية. يتم علاج الحبن في البداية دوائياً ونجاحه محدود. يمكن علاج التضيقات الوريدية الكبدية القصيرة عن طريق تصنيع الأوعية. في حالة انسداد الوريد الكبدي الأكثر شمولاً، يمكن تدبير العديد من المرضى بنجاح عن طريق إدخال TIPSS، متبوعاً بمضاد تخثر الدم. يتم إجراء التحويلات الجراحية، مثل تحويلات portacaval، بشكل أقل شيوعاً الآن بعد توفر TIPSS. في بعض الأحيان، يمكن استئصال الشبكة أو توسيع تضيق الوريد الأجوف السفلي. يعتبر قصور الكبد التدريجي مؤشراً على الحاجة لزرع الكبد ومضاد تخثر الدم مدى الحياة.

الإنذار بدون زرع أو مفاغرة shunting ضعيف، خاصة بعد التظاهر الحاد بقصور الكبد. تم الإبلاغ عن بقيا لمدة 3 سنوات بنسبة 50 ٪ في أولئك الذين نجوا من الحدث الأولي. تبلغ نسبة البقيا لمدة 1 و10 سنوات بعد زرع الكبد 85٪ و69٪ على التوالي، وهذا يقارن مع بقاء 5 و10 سنوات بنسبة 87٪ و37٪ على التوالي بعد التحويل الجراحي.

متلازمة الانسداد الجيبي (الداء الانسدادي الوريدي) Sinusoidal obstruction syndrome (veno-occlusive disease)

متلازمة الانسداد الجيبي (SOS؛ المعروفة سابقًا باسم مرض الانسداد الوريدي) هي حالة نادرة تتميز بانسداد الأوردة الكبدية المركزية الصغيرة على نطاق واسع. قلويدات بيروليزيدين في نباتات سينيسيو وهليوتروبيوم المستخدمة في صنع الشاي، وكذلك الأدوية السامة للخلايا والتشعيع الكبدي، كلها أسباب معروفة. قد تتطور SOS في 10–20٪ من المرضى بعد زرع الخلايا الجذعية المكونة للدم (عادة في غضون العشرين يوماً الأولى) وتتسبب في وفاة 90٪ في الحالات الشديدة. ينجم المرض عن انسداد وتليف الأوردة الكبدية النهائية بسبب ترسب الكريات الحمراء والبالعات المحملة بالهيموسيدرين وعوامل التخثر. في هذه الحالة، يُعتقد أن SOS مرتبطة بالعلاج الداعم التكيفي بالإشعاع والعلاج الكيميائي السام للخلايا. تتشابه المظاهر السريرية مع تلك الخاصة بمتلازمة بود كياري (انظر أعلاه). تُظهر الاستقصاءات أدلة على انسداد الجريان الوريدي من الناحية النسيجية، ولكن على عكس **Budd-Chiari**، تظهر الأوردة الكبدية الكبيرة سليمة شعاعياً. قد تسهل خزعة الكبد عبر الوداجي (مع قياسات الضغط البابي) التشخيص. قديماً، كان العلاج داعماً ولكن أظهر دواء ديفيبروتيد نجاحاً واعداً (يرتبط الدواء بالخلايا البطانية الوعائية، ويعزز انحلال الفيبرين ومنع التخثر).

الأمراض القلبية Cardiac disease

تنجم الأذية الكبدية في المقام الأول عن الاحتقان الذي يحدث في جميع أشكال قصور القلب الأيمن (ص 461)؛ عادة، المظاهر السريرية المسيطرة قلبية بشكل رئيسي. نادراً ما يسبب القصور القلبي طويل الأمد والاحتقان الكبدي تشمعاً قلبي المنشأ. ضعف البطين الأيسر الحاد هو سبب لالتهاب الكبد الإقفاري. عادة لا يتم تشخيص الأسباب القلبية لأمراض الكبد الحادة والمزمنة. العلاج بشكل أساسي هو علاج أمراض القلب الكامنة مع العلاج الداعم للكبد.

الضخامة الكبدية العقدية التجددية Nodular regenerative hyperplasia of the liver

هي السبب الأكثر شيوعاً لارتفاع ضغط الدم البابي غير التشمعي في البلدان المتقدمة. يتميز بوجود عقيدات كبدية صغيرة في جميع أنحاء الكبد بدون تليّف، مما قد يؤدي إلى انضغاط جيبي. يُعتقد أنه ناتج عن تلف الشرايين الكبدية الصغيرة والأوردة البابية. يصيب كبار السن ويترافق مع العديد من الحالات، بما في ذلك أمراض النسيج الضام وأمراض الدم والأدوية المثبطة للمناعة، مثل الآزوثيوبرين. عادة ما تكون الحالة لاعرضية ولكنها تتظاهر أحياناً بفرط ضغط الدم البابي أو كتلة في البطن. يتم التشخيص عن طريق خزعة الكبد، والتي على عكس تشمع الكبد، تظهر تكوّن العقيدات بغياب الحاجز الليفي. وظائف الكبد جيدة والإنذار جيّد للغاية. يعتمد التدبير على علاج ارتفاع ضغط الدم البابي.

الحمل والكبد

يمكن أن تكون العلاقة المتبادلة بين أمراض الكبد والحمل معقدة ومصدر قلق حقيقي لكل من المريض والطبيب. هناك ثلاث احتمالات يجب أن تؤخذ في الاعتبار عند علاج امرأة حامل مصابة باضطراب في الكبد:

- تفاقم مرض كبدي أو صفراوي مزمن موجود مسبقاً (على الرغم من أن الحمل قد يكون المرة الأولى التي يتم فيها فحص وظائف الكبد لدى المرأة، لذلك لم يتم تشخيصها من قبل).
- ظهور حقيقي لأمراض الكبد غير المرتبطة جوهرياً بالحمل.
- أذية الكبد المرتبطة بالحمل.

من المهم الحصول على معلومات تتعلق بعوامل خطورة الإصابة بأمراض الكبد وعن حالة الكبد قبل الحمل لتحديد ما إذا كان هناك أي خلل موجود قبل الحمل. بشكل عام، كلما ظهر اضطراب في الكبد في وقت مبكر من الحمل، زادت احتمالية كونه مرض كبدي سابق أو مرض كبدي حاد غير مرتبط بالحمل. وبالمثل، فإن النتيجة الأفضل لكل من الأم والطفل تكمن من تحسين الحالة الجسدية للأم، وفي حالات تدهور وظائف الكبد (التي يمكن أن تكون حادة في أواخر الحمل) يجب دائماً مراعاة الولادة المبكرة إذا كان الجنين قادراً على البقاء. إنّ التدبير المشترك بين أطباء الكبد وأطباء التوليد ضرورية.

الداء الكبدي المتداخل والموجود مسبقاً Intercurrent and pre-existing liver disease

يمكن أن يحدث التهاب الكبد الوبائي A الحاد أثناء الحمل ولكن ليس له أي تأثير على الجنين. يتطلب التهاب الكبد B المزمن تحديده أثناء الحمل بسبب الآثار الصحية طويلة المدى للأم وفعالية التطعيم في الفترة المحيطة بالولادة (مع أو بدون علاج مضاد للفيروسات قبل الولادة) في الحد من اكتساب حديثي الولادة لالتهاب الكبد B. يحدث انتقال التهاب الكبد C من الأم في 1٪ من الحالات ولا يوجد دليل مقنع على أن طريقة الولادة تؤثر على ذلك. تم الإبلاغ عن أن التهاب الكبد E يتطور إلى قصور كبدي حاد بشكل أشيع أثناء الحمل، مع معدل وفيات الأمهات بنسبة 20 ٪. قد يرتبط الحمل إما بتدهور أو تحسن التهاب الكبد المناعي الذاتي، على الرغم من أن التحسن أثناء الحمل والانتكاس بعد الولادة هو النمط الأكثر شيوعاً. قد تكون مضاعفات ارتفاع ضغط الدم البابي مشكلة خاصة في الثلث الثاني والثالث من الحمل. تكون حصيات المرارة أكثر شيوعاً أثناء الحمل وقد تتظاهر بالتهاب المرارة أو انسداد القنوات الصفراوية. يمكن التشخيص عادةً باستخدام الموجات فوق الصوتية. في حالة انسداد القنوات الصفراوية بسبب حصيات المرارة، يمكن إجراء ERCP العلاجي بأمان ولكن حماية الجنين باستخدام الوقاية بالرصاص ضرورية ويجب تقليل الفحص بالأشعة السينية إلى الحد الأدنى.

أمراض الكبد المصاحبة للحمل

تحدث العديد من الحالات أثناء الحمل فقط، وقد تتكرر في حالات الحمل اللاحقة وتختفي بعد الولادة، وقد تمت مناقشة هذه الحالات في **الفصل 30**. إنّ أسباب اضطراب LFTs أثناء الحمل، والتي تشمل أمراض الكبد المرتبطة بالحمل، موجودة في **الإطار 22.57**.

زرع الكبد

تحسنت نتائج عمليات زرع الكبد بشكل ملحوظ خلال العقد الماضي بحيث أصبح معدل البقيا للزروع الاختيارية في الأفراد المعرضين لمخاطر منخفضة أكثر من 90٪ وهو علاج فعال للمرض الكبدي في المرحلة النهائية. عدد الإجراءات محدود تبعا لجثث المتبرعين المتاحة، وقد أدى ذلك في مناطق كثيرة من العالم إلى وضع برامج زرع للمتبرعين الأحياء. على الرغم من ذلك، سيموت 10٪ ممن تم إدراجهم في قائمة زرع الكبد أثناء انتظار توفّر المتبرع بالكبد. تتعلق المضاعفات الرئيسية لزرع الكبد بالرفض ومضاعفات التثبيط المناعي على المدى الطويل وتكرار المرض في الكبد المزروع.

22.57 اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية أثناء الحمل

- **اختبارات وظائف الكبد:** تنخفض مستويات الفوسفاتاز القلوي (ALP) والألبومين بشكل طبيعي
- أثناء الحمل. يمكن أن ترتفع مستويات ALP بسبب مساهمة ALP في المشيمة.
- **أمراض الكبد الموجودة سابقاً:** من غير الشائع حدوث حمل في تشمع الكبد لأن التشمع يسبب
- العقم نسبياً. يمكن أن تتضخم الدوالي أثناء الحمل، ويجب علاج الحبن بالأميلورايد بدلاً من السبيرونولاكتون. يجب الاستمرار في تناول البنسيلامين في داء ويلسون والآزاثيوبرين في الداء
- الكبدي المناعي الذاتي أثناء الحمل. يمكن أن يتفاقم الداء الكبد المناعي الذاتي بعد الولادة.
- **العرضية Incidental:** يجب استبعاد التهاب الكبد الفيروسي، والمناعي الذاتي، والتهاب الكبد
- الدوائي في حال وجود ارتفاع في إنزيم الألانين aminotransferase (ALT).
- إنّ الغلوبولين المناعي / التطعيم الذي يُعطى للجنين عند الولادة يمنع انتقال التهاب الكبد B إلى
- الجنين إذا كانت الأم مصابة. تكون حصيات المرارة أكثر شيوعاً في الحمل وبعد الولادة،
- وهي سبب لارتفاع مستوى ALP. يعتبر تصوير الأقنية الصفراوية بالإيكو وتصوير البنكرياس
- بالرنين المغناطيسي آمناً. يمكن إجراء تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية بالتنظير
- بالطريق الراجع لإزالة الحصيات بأمان مع حماية الجنين من الإشعاع.
- **أمراض الكبد المرتبطة بالحمل:** تحدث غالبا في الثلث الثالث من الحمل وتختفي بعد الولادة.
- يتم تقليل وفيات ومراضة الأمهات والجنين عن طريق تسريع الولادة.

الاستطبابات ومضادات الاستطباب Indications and contraindications

في الوقت الحالي يتم إجراء حوالي 9500 عملية زرع كبد في أوروبا والولايات المتحدة سنوياً. يتم إجراء حوالي 10٪ لقصور الكبد الحاد و6٪ للأمراض الاستقلابية و71٪ لتشمع الكبد و11٪ لسرطان الخلايا الكبدية. معظم المرضى تقل أعمارهم عن 60 عاماً و10٪ فقط تتراوح أعمارهم بين 60 و70 عاماً.

تم سرد الاستطبابات لتقييم الزرع الاختياري في الإطار 22.58. في أمريكا الشمالية، الاستطباب الأكثر شيوعاً هو التهاب الكبد C، حوالي 10–20٪ من عمليات الزرع هي لتشمّع الكبد الكحولي (الشكل 22.42). يحتاج مرضى الكبد الكحولي إلى إظهار القدرة على الامتناع عن شرب الكحول.

مضادات الاستطباب الرئيسية للزرع هي إنتان الدم، والأورام الخبيثة خارج الكبد، والكحولية الفعالة أو إساءة استخدام المواد الأخرى، وسوء الوظيفة القلبية التنفسية الملحوظة. يجب مطابقة المرضى للمتبرعين في فصيلة الدم وحجمه دون الحاجة لتطابق HLA، حيث أن الكبد عضو يتمتع بامتياز مناعي نسبياً مقارنة بالقلب أو الكلى. في أجزاء كثيرة من العالم، يُستخدم مقياس MELD (انظر الإطار 22.30) لتحديد المرضى الذين سيتم إجراء الزرع لهم وتحديد أولوياتهم. في المملكة المتحدة، يتم استخدام نظام مشابه يشتمل أيضاً على تركيز الصوديوم المصلي، وهو مقياس المملكة المتحدة للمرض الكبدي في المرحلة النهائية (UKELD)، لتوجيه اختيار الآخذ. لإدراج المريض في قائمة عمليات الزرع الاختيارية (غير العاجلة non-super-urgent) في المملكة المتحدة، يجب أن يكون لدى المرضى نسبة بقيا لمدة 5 سنوات بعد الزرع تزيد عن 50٪ ويجب أن يندرجوا في إحدى الفئات الثلاث:

- **الفئة 1:** معدل الوفيات لمدة عام تقريباً دون زرع كبد أكثر من 9٪ (ما يعادل في مقياس UKELD أكثر من 49 نقطة)
- **الفئة 2:** سرطان الكبد المشخص شعاعياً بطريقتين متوافقتين؛ بناءً على التصوير المقطعي المحوسب، وهي آفة واحدة بقطر أقل من 5 سم كحد أقصى، أو أقل من ثلاث آفات قطرها أقل من 3 سم، دون غزو الأوعية الدموية الكبيرة أو النقائل.
- **الفئة 3:** "المتلازمات المتنوعة"، بما في ذلك الحبن المعند على المدر البولي، والمتلازمة الكبدية الرئوية، والاعتلال الدماغي الكبدي المزمن، والحكة المعندة، والداء النشواني العائلي، وفرط شحوم الدم البدئي، والداء الكبدي المتعدد الكيسات، والتهاب الأقنية الصفراوية الناكس.

يتم تحديد قائمة عاجلة للغاية للمرضى الذين يعانون من قصور كبدي حاد، وفقاً لمعايير محددة.

22.58 استطبابات زرع الكبد عند مريض التشمع

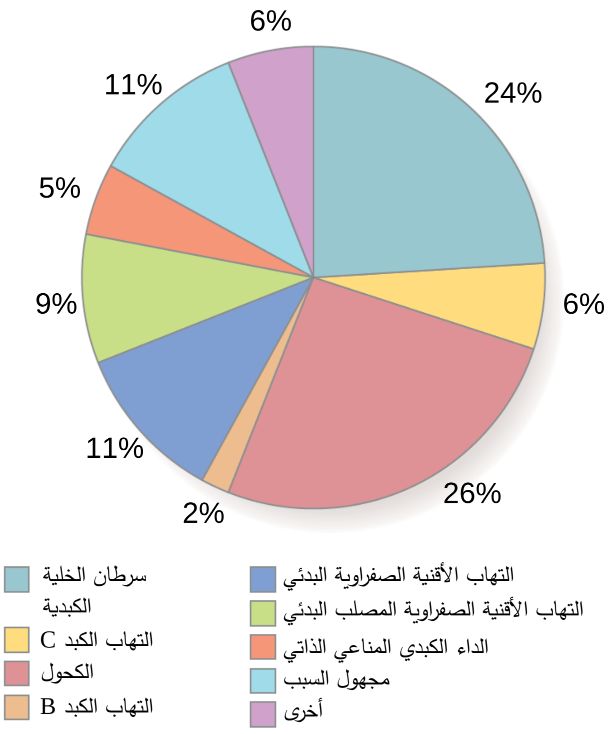
الاختلاطات

- النوبة الأولى من التهاب الصفاق الجرثومي
- الحبن المعند على مدر البول
- نزيف الدوالي المتكرر
- سرطان الخلايا الكبدية <5 سم
- الاعتلال الدماغي الكبدي المستمر

ضعف وظائف الكبد

- البيليروبين> 100 ميكرولتر / لتر (5.8 مجم / ديسيلتر) في التهاب الأقنية الصفراوية الأولي
- MELD> 12 (إطار **22.30**، ص 868)
- Child–Pugh درجة c (إطار **22.29**، ص 867)

(MELD = نموذج للمرض الكبدي في المرحلة النهائية)



الشكل 22.42 استطبابات عملية زرع الكبد الاختيارية للبالغين في المملكة المتحدة، 2016.

يتم استخدام نوعين من الزرع بشكل متزايد بسبب عدم كفاية المتبرعين الجثث:

- **زرع الكبد المنقسم Split liver transplantation**. يمكن تقسيم الكبد المتبرع الرمّيّ إلى قسمين، مع استخدام الفص الأيمن الأكبر في البالغين والفص الأيسر الأصغر المستخدم في الطفل. أدت هذه الممارسة إلى زيادة الإجراءات رغم قلة الأعضاء المانحة.
- **زرع المتبرع الحي Living donor transplantation**. يتم إجراء ذلك عادةً باستخدام الجزء الجانبي الأيسر أو الفص الأيمن. معدل وفيات المتبرعين هام عند 0.5–1٪. يشمل التقييم قبل الجراحة النظر في حجم كبد المتبرع والحالة النفسية.

الاختلاطات Complications

الاختلاطات المبكرة

الطعم غير الوظيفي البدئي primary graft non-function

هذه الحالة ناجمة عن خلل في الخلايا الكبدية بسبب شلل وظيفي جزئي في الكبد، والذي ينتج عن نقص تروية بعد الإزالة من المتبرع وقبل إعادة ضخه في المتلقي. تشمل العوامل التي تزيد من احتمالية الطعم غير الوظيفي البدئي زيادة عمر المتبرع، ودرجة التنكس الدهني في الكبد، وطول مدة نقص تروية الدم. العلاج داعم حتى استعادة الوظيفة. في بعض الأحيان، لا يحدث الشفاء وإعادة الزرع ضرورية.

الاختلاطات التقنية Technical complications

تشمل خثار الشريان الكبدي، والذي قد يستدعي إعادة الزرع. يمكن أن تحدث التضيق الصفراوي التفاغري؛ والتي قد تستجيب للتوسيع بالبالون بالمنظار والدعامات، أو تتطلب رأب جراحي. خثار الوريد البابي نادر الحدوث.

الرفض Rejection

يجب تقليل كبت المناعة بعد زرع الكبد مقارنة بتطعيم الكلى أو القلب / الرئة. عادة ما يكون كبت المناعة الأولي باستعمال تاكروليموس أو سيكلوسبورين، بريدنيزولون وآزاثيوبرين أو

ميكوفينولات. يمكن في النهاية الاعتماد على عامل واحد في بعض المرضى. يحدث الرفض الخلوي الحاد في 60–80٪ من المرضى، عادةً في 5–10 أيام بعد الزرع وعادةً خلال الأسابيع الستة الأولى، ولكن يمكن أن يظهر في أي وقت. يستجيب عادة لـ 3 أيام من جرعة عالية من ميثيل بريدنيزولون الوريدي.

الإنتانات Infections

يمكن أن يحدث الخمج البكتيري، مثل الالتهاب الرئوي والتهابات الجروح، في الأسابيع القليلة الأولى بعد الزرع. إنّ الخمج بالفيروس المضخم للخلايا (الخمج الأولي أو إعادة التنشيط) شائع في الأشهر الثلاثة بعد الزرع ويمكن أن يسبب التهاب الكبد. المرضى الذين لم يسبق لهم الإصابة بعدوى الفيروس المضخم للخلايا ولكن الذين يتلقون كبداً من متبرع تعرض للإصابة هم أكثر عرضة للإصابة بالعدوى وعادة ما يتم إعطاؤهم العلاج الوقائي المضاد للفيروسات، مثل فالغانسيكلوفير. قد يحدث إعادة تنشيط فيروس الهربس البسيط، أو نادراً العدوى الأولية. يتم إعطاء الوقاية للمتلقين الذين سبق لهم التعرض لمرض السل خلال الأشهر الستة الأولى بعد الزرع لمنع إعادة التنشيط.

الاختلاطات المتأخرة

وتشمل تكرار المرض الأولي في الطعم والمضاعفات الناجمة عن العلاج المثبط للمناعة، مثل القصور الكلوي الناتج عن السيكلوسبورين. المتلازمة الاستقلابية شائعة، يتم وصفها في حوالي 50 ٪ من متلقي الزرع في غضون 6 أشهر في الولايات المتحدة الأمريكية. إن الرفض الوعائي المزمن نادر الحدوث، حيث يحدث في 5٪ فقط من الحالات.

الإنذار

النتائج التي تلي الزرع لقصور الكبد الحاد أسوأ من تلك الخاصة بأمراض الكبد المزمنة لأن معظم المرضى يعانون من قصور أعضاء متعدد مرافق. تبلغ نسبة البقيا لمدة عام 65 ٪ وتنخفض قليلاً إلى 59 ٪ في 5 سنوات. تزيد نسبة البقيا لمدة عام لمرضى تشمع الكبد عن 90٪، وتنخفض إلى 70–75٪ بعد 5 سنوات.

22.59 الامراض الكبدية لدى المسنين

- **الداء الكبدي الكحولي:** 10٪ من الحالات تظهر فوق سن 70 سنة، من المتوقع ان يكون المرض شديدا ويكون تشخيصه أسوأ.
- **التهاب الكبد الوبائي A:** يسبب مرضاً أكثر خطورة ويستغرق مساراً أطول.
- **التهاب الأقنية الصفراوية البدئي:** يزيد عمر ثلث الحالات عن 65 عاماً.
- **خراج الكبد:** أكثر من 50٪ من جميع الحالات في المملكة المتحدة تزيد أعمارهم عن 60 عاماً.
- **سرطان الخلايا الكبدية:** ما يقرب من 50٪ من الحالات في المملكة المتحدة موجودة فوق سن 65 عاماً.
- **الجراحة:** يكون كبار السن أقل عرضة للنجاة من جراحة الكبد (بما في ذلك الزرع) لأن الأمراض المصاحبة أكثر انتشاراً.

المرض المراري والركود الصفراوي

يمكن أن تكون مفاهيم هذين المرضين، والفروق المهمة بينهما مصدراً للإرباك. يتعلق الرّكود الصفراوي بشذوذ كيميائي حيويّ (عادةً ما يكون ارتفاع قيمة ALP وكذلك مستويات الحموض الصفراوية والبيليروبين في المصل) ينتج عن خلل في الصفراء. يمكن أن يتراوح السبب من الخلل الوظيفي الموروث أو المكتسب لجزيئات الناقل المسؤول عن إنتاج الصفراء القنوية إلى الانسداد الوظيفي للقناة الصفراوية خارج الكبد. يتعلّق المرض المراري بالإمراضية على أيّ مستوى من القنوات الصفراوية الصغيرة داخل الكبد إلى معصّرة أودي. على الرّغم من وجود تداخل كبير بين الرّكود الصفراوي والمرض المراري، إلّا أنّ هناك حالات يمكن أن يوجد فيها داء الركود الصفراوي بدون مرض مراري (مرض مُستبطن أو داء الركود الصفراوي الصرف النّاجم عن الأدوية) وكذلك من الممكن أن يوجد المرض المراري بدون الركود الصفراوي (عندما لا يؤثّر مرض القناة الصفراوية على تدفق الصفراء). يجب دائماً أن تؤخذ هذهِ الحالات الخاصة بعين الاعتبار، ودائماً ما يتم التّمييز بين داء الرّكود الصفراوي والمرض المراري بشكل فعّال.

الرّكود الصفراوي الكيميائي Chemical cholestasis

يمكن أن يحدث الرّكود الصفراوي الصّرف كحالة موروثة أو نتيجة الاستجابة للأدوية الرّكودية أو كركود صفراوي حاد خلال الحمل (الفصل 30). يحدث الرّكود الصفراوي الكيميائي الحيويّ المكتسب بشكل أكثر تواتراً، لكن أقل شيوعاً، في خمج الدّم ("التهاب الأقنية الصفراوي"). هذه الظاهرة الكيميائية الحيويّة هي أحد أسباب شذوذ LFT في خمج الدّم، ولا تتطلّب علاجاً نوعيّاً، ولها أهميّة تنبؤيّه تكمن من خلال كشف العمليّة الانتانية المستبطنة. الطّفرات في بروتين النّاقل الصفراوي على غشاء القناة الكبدية (الرّكود الصفراوي داخل الكبد1، FIC1)، موضّحة في الشكل 22.7، قد ثبت أنّها تسبّب مرض صفراوي موروث داخل الكبد في مرحلة الطّفولة، يتميّز بارتفاع مستويات ALP وإمكانية التّطور لاحقاً إلى تليّف الكبد الصفراوي. كما أصبح من الواضح بشكل متزايد أنّ هذه البروتينات تساهم في الإصابة بالمرض المراري داخل الكبد في مرحلة البلوغ.

الركود الصفراوي الحميد المتكرر داخل الكبد Benign recurrent intrahepatic cholestasis

عادةً ما تظهر هذه الحالة النادرة في مرحلة المراهقة وتتميّز بنوبات متكررّة من الركود الصفراوي، تستمر من 1 إلى 6 أشهر. ومن المعروف الآن أنه يُتواسط بطفرات في جين ATP8B1، الذي يقع على الكروموسوم 18 ويرمّز إلى FIC1. تبدأ النوبات بالحكّة، بينما يتطور اليرقان غير المؤلم لاحقاً. تظهر LFTs نمطاً ركودياً. تظهر خزعة الكبد الرّكود الصفراوي أثناء النوبة ولكنها تكون طبيعية بين النوبات. يكون العلاج مطلوب لتخفيف أعراض الركود الصفراوي، مثل الحكّة، ويكون الإنذار على المدى الطويل جيد.

المرض الصفراوي داخل الكبد

الأمراض الالتهابية والمناعية

تميل القنوات الصفراوية الصغيرة داخل الكبد لأن تكون معرّضة بشكل خاص للإصابة المناعيّة، ويمكن أن تكون الإصابة القنويّة (متلازمة القناة الصفراوية المضمحلّة) سِمة لعدد من الحالات المزمنة، بما في ذلك داء الطّعم حيال الثويّ graft-versus-host disease (GVHD) والساركوئيد sarcoidosis وفي سياق زراعة الكبد ورفض القناة الكبدية ductopenic rejection. تحدث إصابة القناة الصفراوية الصغيرة داخل الكبد بشكل متكرّر في التهاب الأقنية الصفراوية الأوليّ، وهو مرض ركود صفراوي مناعيّ ذاتيّ، وأقل تواتراً في التهاب الأقنية الصفراوية المصلّب البدئي (الإطار 22.60).

داء كارولي caroli's disease

يتميّز هذا المرض بنطاقات واسعة من الأنسجة الليفيّة التي تربط المسارات البابيّة في الكبد، وتشوّهات في الأقنية الصفراوية بين الفصيصيّة وأحياناً نقص في الوريدات البابيّة.

قد تُظهِر الأنابيب الكلويّة توسّعاً كيسيّاً (الكلى الإسفنجية)، وقد تتطوّر الكيسات الكلويّة في نهاية

22.60 مقارنة بين التهاب الصفراوية الأولي PBC والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب الأولي PSC

	PBC	PSC
الجنس	10:1	1:3
العمر	كبار السن: متوسط العمر بين 50 و55 سنة	الاصغر سناً: متوسط العمر بين 20 و40 سنة
تداعيات المرض	امراض المناعة الذاتية غير العضوية (مثل Sjogren’s syndrome) وامراض الغدة الدرقية والمناعة الذاتية	التهاب القولون التقرحي
هوية الأجسام المضادة	90% AMA +ve	65–85% pANCA +ve (لكنه ليس نوعي او تشخيصي)
اصابة القناة الصفراوية الارجح	داخل الكبد	خارج الكبد > داخل الكبد

(AMA = antimitochondrial antibody; pANCA = perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody)

المطاف. يمكن وراثة هذه الحالة كصفة جسدية متنحيّة. تُسبب اصابة الكبد ارتفاع ضغط الدم البابيّ مع تضخّم الطّحال ونزف من الدّوالي المريئيّة التي تظهر عادةً بسنّ المراهقة أو في بداية سنّ الرّشد. يكون الإنذار جيّد بسبب المحافظة على الوظيفة الكبديّة. قد يكون العلاج مطلوب لنزيف الدوالي وأحياناً لالتهاب الأقنية الصفراوية. يمكن للمرضى أن يصابوا بالفشل الكلوي أثناء الطفولة إذا تأثّرت الكلى بشدّة.

التليّف الكيسي cystic fibrosis

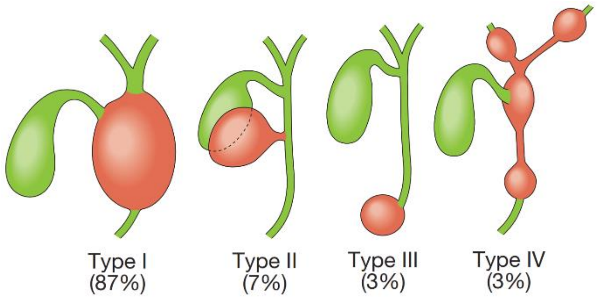
يترافق التليّف الكيسي مع التليّف الصفراوي بحوالي 5% من الأفراد. يعدُّ التّضخم الطحالي وارتفاع ALP مميزاً له. لا تظهر المضاعفات عادةً حتى وقت متأخّر من المراهقة أو في بداية سنّ الرّشد، عندما يحدث نزف بسبب الدوالي. يحسّنUDCA الاختبارات الدمويّة للكبد ولكن من غير المعروف ما إذا كان الدّواء يمكن أن يمنع تطور أمراض الكبد. قد يحتاج نقص الفيتامينات الذّوابة في الدُّسم (A، D، E، K) إلى العلاج في ضوء كلّ من الأمراض الصفراوية والبنكرياسية.

المرض الصفراوي خارج الكبدي Extrahepatic biliary disease

عادةً ما تظهر أمراض الشجرة الصفراوية خارج الكبد مترافقة مع الأعراض السريرية لضعف تدفق الصفراء (اليرقان الانسدادي وسوء امتصاص الدهون). غالباً ما يكون الانسداد ناتج عن التضيّق الذي يسببه مرور الحصيّات المراريّة والالتهاب والعدوى المرتبطة بها أو ما بعد التّداخل الجراحي. غالباً ما ينطوي PSC على الشجرة الصفراوية خارج الكبد وتمايزاتها، ويعدّ مرض IgG4 سبباً مهماً للمرض وقابلاً للعلاج. يجب النّظر في الأمراض الخبيثة (سرطان الأوعية الصفراوية أو سرطان رأس البنكرياس) في جميع المرضى الذين يعانون من انسداد صفراوي خارج الكبد.

الكيسات الصفراوية Choledochal cysts

ينطبق هذا المصطلح على الكيسات في أي مكان من الشجرة الصفراوية (الشكل 22.43). الغالبيّة العظمى تسبّب توسّع شائع وشامل للقنوات الصفراوية (النوع الأول) ولكن البعض الآخر يأخذ شكل الرّتج الصفراوي (النوع الثاني)، وتوسّع القناة الصفراوية داخل الاثني عشر (النوع الثالث) والكيسات الصفراوية المتعدّدة (النوع الرابع). يندمج النوع الأخير مع مرض كارولي (انظر أعلاه). عند حديثي الولادة، قد تتظاهر مترافقة مع اليرقان أو التهاب الصفاق الصفراوي. كما قد ينشأ اليرقان المتكرر وآلام البطن والتهاب الأقنية الصفراوي لدى البالغين مع إمكانية تطوّر خرّاج الكبد وتليّف الكبد الصفراوي وهناك زيادة خطورة حدوث سرطان الأقنية الصفراوية. يعد استئصال الكيس مع فغر الكبد والصّائم العلاج المفضّل.



الشكل 22.43 تصنيف وتواتر الخراجات الصفراوية.

تليّف الكبد الصفراوي الثانوي Secondary biliary cirrhosis

يتطوّر تليّف الكبد الصفراوي الثانوي بعد انسداد القناة الصفراوية الكبيرة لفترة طويلة بسبب الحصيّات المراريّة أو بسبب التضيّقات البسيطة التي تصيب القناة الصفراوية أو التهاب الأقنية الصفراوية المصلّب (انظر أدناه). نادراً ما يسبّب السرطان تليّف الكبد الصفراوي الثانوي لأنّ عدداً قليلاً من المرضى يبقون على قيد الحياة لفترة كافية. الأعراض السريريّة هي تلك النّاجمة عن الركود الصفراوي المزمن المترافق مع نوبات من التهاب الأقنية الصفراوية الصّاعِد أو حتى مع خرّاج الكبد. يُعتبَر كلّ من تليّف الكبد والحبن وارتفاع ضغط الدم البابيّ من العلامات المتأخرة للمرض. قد تتطلب إزالة الانسداد الصفراوي تداخلاً جراحياً أو تنظيرياً. يتطلّب التهاب الأقنية الصفراوية العلاج بالمضادّات الحيويّة دون شك، والتي يمكن إعطاؤها باستمرار إذا تكرّرت الهجمات كثيراً خلال فترات قصيرة.

الحصيّات الصفراوية Gallstones

يُعتبر تَشكّل الحصيّات الصفراوية الاضّطراب الأكثر شيوعاً

في الشجرة الصفراوية، ومن النّادر إصابة المرارة في غياب وجود تلك الحصيّات. في البلدان المتقدّمة، تُصيب الحصيّات الصفراوية 7% من الذكور و 15% من الإناث الذين تتراوح أعمارهم بين 18–65 سنة، مع انتشار إجمالي بنسبة 11% . في الأفراد الذين تقلّ أعمارهم عن40 عام، تَغلب إصابة النساء بنسبة 3:1، بينما تكون النّسبة متساوية تقريباً عند كبار السن. تعتبر الحصيّات المراريّة أقل تواتراً في الهند والشرق الأقصى وأفريقيا. هناك الكثير من الجدل حول دور النّظام الغذائي في إحداث الحصيّات المراريّة الكوليسترولية فمثلاً الزيادة في النظام الغذائي الغني بالكوليسترول والدهون والسعرات الحرارية العالية والكربوهيدرات العديدة أو حتى الحمية قليلة الألياف جميعها تلعب دوراً في تشكيل تلك الحصيات الصفراوية.

الفيزيولوجيا المرضية

تُصنّف حصيّات المرارة إلى حصيّات الكوليسترول أو الحصيات الصّباغية، لكن مُعظمها يكون ذو تركيبة مختلطة. تحتوي الحصيّات المراريّة على كميات مختلفة من أملاح الكالسيوم، بما في ذلك بيليروبينات الكالسيوم والكالسيوم والكربونات والفوسفات والبالميتات، وهي ظليلة شعاعياً. إنّ تَكوّن الحصيّة المرارية متعدّد العوامل، وترتبط هذه العوامل بنوع الحصية المرارية (الإطاران 22.61 و 22.62)

22.61 اليات وعوامل خطورة الحصيات المرارية الكوليسترولية

افراز كوليسترول مرتفع

- الشيخوخة
- الجنس الانثوي
- الحمل
- البدانة
- فقدان الوزن السريع

افراغ المرارة ضعيف

- الحمل
- ركود المرارة
- الصيام
- التغذية الوريدية الكلية
- اصابة الحبل الشوكي

افراز الاملاح الصفراوية منخفض

- الحمل

الحصيات الكوليسترولية Cholesterol gallstones

يُحفظ الكوليسترول في المحلول الصفراوي من خلال ارتباطه بالأحماض الصفراوية والدهون الفوسفورية على شكل مذيّلات وحويصلات. قد يكون للبروتينات الدهنية الصفراوية أيضاً دوراً في ذوبان الكوليسترول. في مرض الحصيات المرارية، يُنتِج الكبد الصفراء التي تحتوي على نسبة عالية من الكولسترول وذلك بسبب وجود إمّا نقصاً نسبياً في أملاح الصفراء أو فائضا نسبياً من الكوليسترول (الصفراء مكوّنة الحصى lithogenic bile). قد تؤدي الشّذوذات في تصنيع الأملاح الصفراوية ودورانها وإفراز الصفراء ووظيفة المرارة إلى زيادة احتمالية إنتاج الصفراء المكوّنة للحصى.

حصيّات الصّباغ Pigment stones

تتشكّل الحصيات البنية الصّباغية المفتتة دائماً نتيجة للعدوى الصفراوية الجرثومية أو الطفيلية. وهي شائعة في الشرق الأقصى، حيث تسمح العدوى للبيتا غلوكورونيداز الجرثومية بتحليل البيلوروبين المقترن إلى شكله الحر، والذي يترسب بعد ذلك على شكل بيليروبينات الكالسيوم. لم يتم شرح آلية تكوين حصيّات المرارة السوداء بشكل ملائم في البلدان المتقدمة. تأتي أهمية انحلال الدم كونه عامل مساهم في تطوّر

تكوين حصيات الصباغ وعوامل الخطورة

اسود	بني
التكوين	
بلمرة بيلوروبين الكالسيوم*	بلورات بيلوروبين الكالسيوم*
البروتين السكري الميوسين	البروتين السكري الميوسين
فوسفات الكالسيوم	الكوليسترول
كربونات الكالسيوم	بالميتات الكالسيوم\اسيترات
الكوليسترول	
عوامل الخطورة	
انحلال الدم	الصفراء المصابة
العمر	الركود
تليف الكبد	
استئصال اللفائفي\اصابة	

*المكوّن الرئيسي

الحصيات الصباغية السوداء التي تحدث في مرض انحلال الدم المزمن.

الطين المراري Biliary sludge

يصف هذا المصطلح الصفراء الهلاميّة التي تحتوي على العديد من الحصيات الصفراوية الدقيقة المكوَّنَة من بيليروبينات الكالسيوم وبلورات الكوليسترول، وكذلك البروتينات السكرية؛ كما أنه يُشكّل طليعة مهمة لتكوين حصيّات المرارة لدى غالبية المرضى. غالباً ما يتشكّل الطين المراري بالحالة الطبيعية، ولكن بعد ذلك إمّا أن يذوب أو تتم إزالته بواسطة المرارة؛ فقط في حوالي 15 % من المرضى يستمر الأمر بتشكيل حصيات الكوليسترول. يرتبط كل من الصيام والتغذية الوريدية والحمل أيضاً بتكوين الطين المراري.

المظاهر السريرية Clinical features

10 % فقط من الأفراد المصابين بالحصيّات المرارية يتطوّر لديهم أعراض سريريّة. حيث تَتظاهر الحصيّات العرضية الموجودة ضمن المرارة (الإطار 22.63) إمّا على أنها ألم مراري (المغص المراري ('biliary colic')) أو التهاب مرارة (انظر أدناه). إذا انحشرت الحصيّة بشدّة في القناة المرارية، فسيعاني المريض من الألم عندها. مصطلح (المغص المراري) هو تسمية خاطئة لأنّ الألم لا يتردد بشكل مُنتظم الشدّة مثل الأشكال الأخرى من المغص. عادةً ما يَظهر الألم فجأة ويستمر لمدة ساعتين تقريباً؛ ولكن إذا استمرّ لأكثر من 6 ساعات، فقد تحدث مضاعفات مثل التهاب المرارة أو التهاب البنكرياس. عادةً ما يتم الشعور بالألم في منطقة الشرسوف (عند70% من المرضى) أو الربع العلوي الأيمن من البطن (20%) وينتشر للمنطقة بين لوحي الكتف أو قمّة الكتف الأيمن، ولكن المواقع الأخرى تَشمل الربع العلوي الأيسر وأسفل الصدر . يمكن للألم أن يقلّد المرض الصدريّ أو التهاب المريء أو احتشاء العضلة القلبية أو حتّى أم دمّ الأبهر المسلّخة.

يُشار لمجموعة الأعراض من عدم تحمّل الطّعام الدهنيّ وعسر الهضم وانتفاخ البطن والتي لا تعزى لأسباب أخرى باسم (عسر الهضم الحصوي). لم يتم التّعرف على هذه الأعراض الآن على أنها ناجمة عن الحصيات المرارية ومن الأفضل اعتبارها عسر هضم وظيفي، وسيرد أدناه وصف لالتهاب المرارة الحاد والمزمن.

قد تتطوّر القيلة المخاطيّة إذا كان هناك تمدّد بطيء للمرارة بسبب الإفراز المستمر للمخاط. فإذا أصيبت هذهِ المادة بالعدوى، فسوف يُتبع بتجمّع القيح (الدُبيلة). قد يُفرز الكالسيوم في تجويف المرارة المُستقيّة، مّما يسبّب ما يُسمى ب "الصفراء الكلسيّة"، وإذا ترسّبت أملاح الكالسيوم على جدار المرارة، فإنَّ المنظر الشعاعي لها سيُظهِر الشّكل البورسلاني.

في 15% من المرضى، تُهاجر الحصيات المرارية (تحصي المرارة) إلى القناة الصفراوية المشتركة (تحصي القناة الصفراوية) وتسبّب المغص المراري. من النّادر أن يتطوّر ناسور بين المرارة والإثني عشر أو القولون أو المعدة. وإن حدث هذا، فسوف تتم رؤية الهواء في الشجرة الصفراوية على الصورة الشعاعية البسيطة للبطن. إذا هاجرت حصاة قطرها أكبر من 2.5سم إلى الأمعاء، فستؤثر إمّا على الدقاق الطرفيّ أو أحياناً على الإثني عشر أو القولون السينيّ. يُمكن أن يُتبع الانسداد المعوي الناتج "بالعلوص الحصوي". قد تُسبّب الحصيّات المرارية المُنحشرة في القناة المراريّة تضيّقاً في القناة الكبديّة المُشتركة وتُظهِر الوصف السريري للأمراض الصفراوية خارج الكبدية ("متلازمة ميريزي"، مع تفريقها المهمّ المتمثّل في تضيّق القناة الصفراوية الخبيث). تعدّ الحصاة التي تَمر من القناة المرارية للقناة الصفراوية المشتركة (تحصي القناة الصفراوية)، والتي قد تؤدي أيضاً إلى التهاب الأقنية الصفراوية أو التهاب البنكرياس الحاد السبب الأكثر شيوعاً لليرقان الحاصل بسبب الحصيات المرارية. عادةً ما تكون الحصيّات الصغيرة جداً هي المسبّب لالتهاب البنكرياس الحاد، ويعود ذلك (كما يُعتقد) إلى الوذمة في الامبولا أثناء مرور الحصاة إلى الاثني عشر) لا تُرى حصاة في القناة الصفراوية في 80% من حالات التهاب البنكرياس الحصوي، مما يُشير لمرورها). المرور الحصوي السابق هو أيضاً السبب المُحتمل لمُعظم حالات التليّف الحليمي الحميد، والذي يَظهر بشكل شائع في المرضى الذين يعانون من مرض حصوي سابق أو حالي (قد يَظهر مع اليرقان وLFTs الانسدادية توسّع صفراوي وألم ما بعد استئصال المرارة أو التهاب البنكرياس الحاد). يتطوّر سرطان المرارة بشكل مُتواتر ولكن في

22.63 المظاهر السريرية ومضاعفات الحصيات المرارية

المظاهر السريرية

- غير عرضي 80%
- مغص مراري
- التهاب مرارة حاد
- التهاب مرارة مزمن

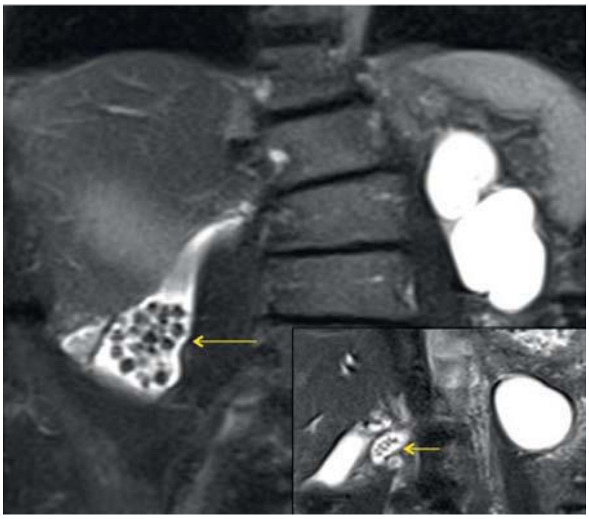
المُضاعفات

- دُبيلة المرارة
- العلوص بالحصيات الصفراوية
- تحص صفراوي
- سرطان المرارة
- التهاب البنكرياس الحاد
- المرارة البورسلانية
- ناسور من المرارة الى الاثني عشر\القولون
- الضغط على\التهاب القناة الكبدية المشتركة عن طريق حصية في القناة المرارية (متلازمة ميريزي)

أكثر من 95% من الحالات يرتبط بوجود حصيّات في المرارة. سابقاً، كان التشخيص يُوضع عادةً كنتيجة نسيجية عرضية تُكتشف بعد استئصال المرارة المصابة بالحصيات. أدَّت زيادة الوعي بخطر الإصابة بسرطان المرارة والدّور الذي تَلعبه الأورام الحميدة في السّوابق الطبيعية للمريض إلى زيادة الفحص وتأكيد التشخيص المُحتمل.

الاستقصاءات

تُعتبر الأمواج فوق الصوتية الإجراء المفضّل لتشخيص الحصيّات المرارية، حيث يتم تشخيص مُعظم الحصيّات عن طريق استخدامها عبر البطن، وقد تصل حساسيتها للحصيات المرارية لأكثر من 92% ونوعيتها 99% (انظر الشكل 22.8). يُعتبر كلّ من CT و MRCP (الشكل 22.44)، وعلى نحو متزايد، EUS وسائل استقصائية ممتازة للكشف عن مضاعفات الحصيات المرارية (حصية القناة الصفراوية القاصية أو دُبَيلة المرارة) ولكنها أقل جودة من الأمواج فوق الصوتية في تحديد وجودها داخل المرارة. عند حدوث هجمات متكررة من التهاب البنكرياس الحاد غير المُفسّر، فقد تكون ناتجة عن "التَحصّي المِكرَويّ" في المرارة أو القناة الصفراوية المشتركة ويتم تقييمها بشكل أفضل عن طريق EUS.



الشكل 22.44 تصوير القنوات الصفراوية والبنكرياس بالرنين المغناطيسي يُظهر حصيات متعددة في المرارة (السهم الطويل) وأيضاً داخل القناة الصفراوية المشتركة البعيدة (inset، السهم)

22.64 علاج الحصيات الصفراوية

الحصيات المرارية

- استئصال المرارة: بالمنظار او الجراحة المفتوحة
- الأحماض الصفراوية الفموية: chenodeoxycholic أو ursodeoxycholic (معدل تفتيت الحصيات منخفض)

حصيات القناة الصفراوية

- تفتيت الحصيات (بالمنظار أو موجة صدمة من خارج الجسم، ESWL)
- بضع المصرة بالتنظير الداخلي واستخراج الحصيات
- استقصاء القناة الصفراوية الجراحي

التدبير العلاجي

لا يجب علاج حصيّات المرارة اللاعرضية والمكتشفة صدفة لأنّ غالبيتها لن تسبب أي أعراض. من الأفضل علاج الحصيّات العرضية جراحياً عن طريق استئصال المرارة بالمنظار، حيث يجب موازنة شدّة الأعراض مع المخاطر الجراحية الفردية للمريض من أجل تحديد ما إذا كانت الجراحة مبررة أم لا. يُمكن استخدام تقنيات مختلفة لعلاج حصيّات القناة الصفراوية المشتركة (الإطار 22.64).

التهاب المرارة

التهاب المرارة الحاد

الفيزيولوجيا المرضية

يَرتبط التهاب المرارة الحادّ في أغلب الحالات بانسداد عنق المرارة أو القناة المرارية بواسطة الحصيّات. في بعض الأحيان، قد يكون الانسداد بسبب المخاط أو الديدان الطفيليّة أو الورم الصفراوي، أو قد يَتبع وضع دعامات القناة الصفراوية عن طريق المنظار. إنّ مسببات المرض غير واضحة ولكن من المحتمل أن يكون الالتهاب الأوليّ مُستحدث كيميائياً. يؤدي هذا الالتهاب إلى تخريب الغشاء المخاطي للمرارة، والذي يَفرِز الفوسفوليباز، ويحوّل الليستين الصفراوي إلى ليزوليستين، وهو ذيفان مخاطي معروف. عند الجراحة، فإنَّ ما يقارب 50% من زروع محتويات المرارة عقيمة. تحدث العدوى في نهاية المطاف، ويمكن أن تسبب العدوى الشديدة بالعضويات المنتجة للغاز عند المرضى المسنين أو المصابين بمرض السكري التهاب المرارة النفاخي. يمكن أن يحدث التهاب المرارة الحاد في العناية المشدّدة وبالاشتراك مع التغذية الوريدية وفقر الدم المنجلي وداء السكري.

المظاهر السريريّة

يعدّ الألم في الربع العلوي الأيمن من البطن المظهر الأساسي ولكن قد يشاهد في الشرسوف أوفي قمة الكتف الأيمن أو في المنطقة بين الكتفين. قد يكون من الصعب التمييز بين المغص المراري والتهاب المرارة الحاد. تشمل الأعراض التي تدلّ على التهاب المرارة كلاًّ من الألم الشديد والمديد والحمى وكثرة الكريات البيض. يُظهِر الفحص إيلام بالمنعكس المراقي الأيمن ويكون ازدياد المقوية العضلية أسوأ عند الشهيق (علامة مورفي) وأحياناً تُجس المرارة (في30% من الحالات). تكون الحمّى موجودة كعَرَض إلّا أنَّ الإرتعاش نادر. يَحدث اليرقان في أقل من 10% من المرضى وعادةً ما يكون السبب هو مرور الحصيات إلى القناة الصفراوية المشتركة أو انضغاط أو حتى تضيّق القناة الصفراوية المشتركة بعد انحشار الحصيّات في القناة المرارية (متلازمة ميريزي). يَحدث انثقاب المرارة في 10–15% من الحالات وقد تنشأ دُبيلة المرارة.

الا3ستقصاءات

من الشائع ملاحظة كِثرة الكريات البيض في الدم المحيطي باستثناء المرضى المسنين الذين قد يبدون علامات التهابية نادرة. قد يلاحظ زيادة ضئيلة في أنزيمات الترانس أميناز والأميلاز. يجب قياس الأميلاز للكشف عن التهاب البنكرياس الحاد، والذي قد يكون أحد المضاعفات الخطيرة المُحتملة للحصيات المرارية. فقط عندما تكون مستويات الأميلاز أعلى من 1000U/L يمكن التأكد أنّ سبب الألم يُعزى إلى التهاب البنكرياس الحاد، حيثُ يمكن أن تُلاحظ مستويات مُعتدلة الارتفاع من الأميلاز مع العديد من الأسباب الأخرى لآلام البطن. قد تُظهر صورة الأشعة السينية البسيطة للبطن والصدر حصيات مرارية ظليلة شعاعياً، ونادراً ما تُشاهد الغازات ضمن القناة الصفراوية بسبب الناسور الناتج عن عبور الحصاة للأمعاء، فهي مهمّة في استبعاد التهاب الفص الرئوي السفلي وانثقاب الأحشاء. يتم الكشف عن الحصيات المرارية وتسمك جدار المرارة الناتج عن الالتهاب بواسطة الأمواج فوق الصوتية، ولكن من الأفضل تقييم الدُبيلة أو انثقاب المرارة بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT.

التدبير العلاجي

دوائياً

يَشمل العلاج كلاً من الراحة في الفراش وتسكين الآلام والمضادات الحيوية والسوائل الوريدية. يمكن علاج الألم متوسط الشدة باستخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية ولكن يجب تدبير الألم الأكثر شدّة باستخدام المواد الأفيونية. السيفالوسبورين (مثل سيفوروكسيم) أو بيبراسيلين/ تازوباكتام هو المضاد الحيوي المُعتاد والمُفضّل، ولكن عادةً ما يُضاف الميترونيدازول لدى المرضى المصابين بأمراض خطيرة وقد تتنوع الوصفات الطبية محلياً. نضطر للرشف الأنفي المعدي فقط في حالة الإقياء المستمر. عادةً ما يزول التهاب المرارة مع العلاج الطبي ولكنه قد يتطور إلى الدُبيلة أو انثقاب والتهاب الصفاق.

جراحياً

تُعتبر الجراحة العاجلة العلاج الأمثل عند تَفاقم التهاب المرارة على الرّغم من العلاج وكذلك عند تطور مضاعفات مثل

الدُبيلة أو الانثقاب. يجب أن يتم العمل الجراحي في غضون 5 أيام من ظهور الأعراض. حيث لم يعد تأخير الجراحة لمدة 2–3 أشهر مفضلاً. عندما يكون من الصعب استئصال المرارة بسبب تَغيّر الحالة الالتهابية وازدياد انتشارها، يُمكن إجراء تصريفها عن طريق الجلد، مع استئصالها لاحقاً بعد 4–6 أسابيع. إذا لم يتم استئصال المرارة فسوف يُواجه المريض حالات متكررة من المغص الصفراوي أو التهاب المرارة.

التهاب المرارة المزمن

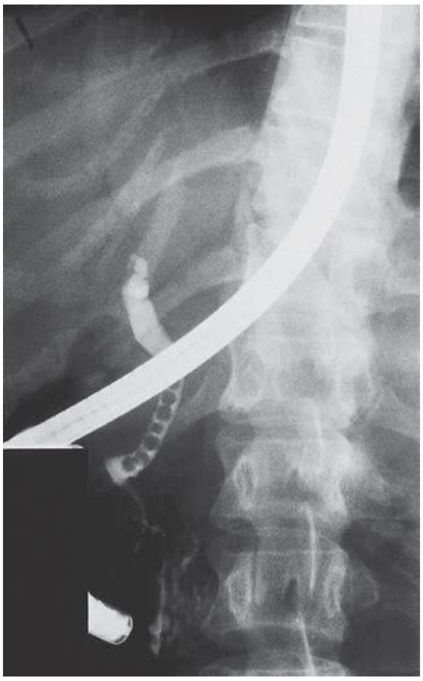
يرتبط التهاب المرارة المزمن غالباً بالحصيات المرارية. الأعراض النموذجية هي تلك التي تُحدِث نوبات متكررة من ألآم البطن العلوية، والليلية غالباً وبعد تناول وجبة ثقيلة. تشبه سماتها السريرية السمات الخاصة بالتهاب المرارة الحصوي الحاد ولكنها أقل شدّة. قد يتعافى المرضى تلقائياً أو بعد التسكين واستخدام المضادات الحيوية. وعادةً ما يُنصح بإجراء استئصال مرارة انتقائي بمنظار البطن.

التهاب الأقنية الصفراوية الحاد

يحدث هذا الالتهاب بسبب إصابة الأقنية الصفراوية بالعدوى الجرثومية ويصيب المرضى الذين لديهم مشاكل صفراوية أخرى، مثل التحصي الصفراوي (انظر أدناه)، أو التضيقات الصفراوية أو الأورام أو بعد اجراء ERCP. تتمثل الأعراض الرئيسية باليرقان والحمى (مع أو بدون رعشة) وألم الربع العلوي الأيمن للبطن (ثلاثي شاركو). أما بالنسبة للعلاج فيتم عن طريق المضادات الحيوية وتخفيف الانسداد الصفراوي وإزالة (إن أمكن) السبب الرئيسي.

تحصّي القناة الصفراوية Choledocholithiasis:

تحدث الحصيات في القناة الصفراوية المشتركة (التحصّي الصفراوي) عند 10- 15% من المرضى المصابين بحصيات مرارية (**الشكل 22.45**)، والتي تنتقل عادة من المرارة. حصوات القناة الصفراوية البدئية نادرة ولكنها يمكن أن تتطور داخل القناة الصفراوية المشتركة بعد سنوات عديدة من استئصال المرارة، وهي ترتبط أحياناً بالطين الصفراوي الناتج عن خلل في العضلة المعصرة لأودي. في بلدان الشرق الأقصى، يُعتقد أن حصيات القناة الصفراوية البدئية الشائعة تتبع العدوى الجرثومية الثانوية للإنتانات الطفيلية بمتفرع الخصية الصيني والصفر الخراطيني والمتورقة الكبدية (**الفصل 11**). يمكن أن تتسبب حصيات القناة الصفراوية الشائعة في انسداد القناة الصفراوية وقد تختلط بالتهاب الأقنية الصفراوية الناتج عن العدوى الجرثومية الثانوية وخراج الكبد، والتضيّق الصفراوي.



الشكل 22.45 تصوير البنكرياس والقنوات الصفراوية الراجع بالمنظار والذي يظهر حصيات القنوات المشتركة (الأسهم).

السمات السريرية

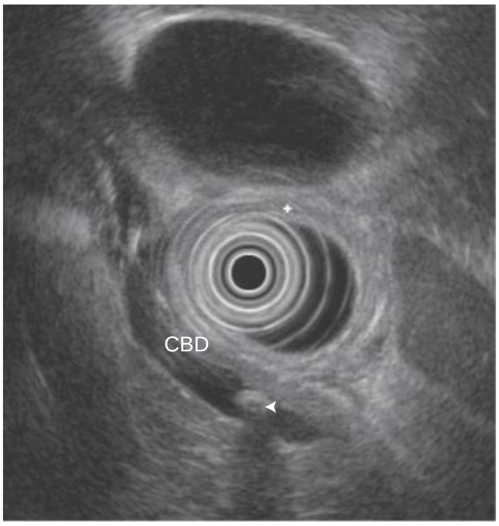
قد يكون تحصّي القناة الصفراوية غير عرضي، ويمكن اكتشافه بالمصادفة عن طريق تصوير الأقنية الصفراوية الجراحي عند استئصال المرارة، أو قد يظهر كألم بطني متكرر مع أو بدون اليرقان. عادة ما يكون الألم في الربع العلوي الأيمن، وقد تظهر الحمى والحكة والبول الداكن. قد تكون الصلابة ميزة؛ اليرقان شائع وعادة ما يرتبط بالألم. قد يظهر الفحص السريري ندبة استئصال المرارة السابقة؛ إذا كانت المرارة موجودة، فإنها عادة ما تكون صغيرة وليفية، وغير مجسوسة.

الاستقصاءات

تظهر LFTs نمط الركودة الصفراوية وهناك بيلة بيليروبينية. إذا كان التهاب الأقنية الصفراوية موجود، فعادة ما يكون لدى المريض زيادة بعدد الكريات البيضاء. الطريقة الأكثر ملاءمة لإظهار انسداد القناة الصفراوية المشتركة هي الامواج فوق الصوتية عبر البطن، والتي تُظهر توسّع القنوات الصفراوية خارج وداخل الكبد، بالتزامن مع حصيات المرارة (الشكل 22.46)، ولكنه لا يكشف دائماً عن سبب الانسداد في القناة الصفراوية المشتركة؛ حيث يتم اغفال 50% من حصيات القناة الصفراوية في الموجات فوق الصوتية، خاصة تلك الموجودة في القناة الصفراوية البعيدة. يعد التصوير التنظيري بالموجات فوق الصوتية دقيق للغاية في تحديد حصيات القناة الصفراوية. MRCP غير جراحي ويشار إليه عندما لا يكون التداخل إلزامياً (على سبيل المثال، المريض المصاب بحصيات القناة الصفراوية مع عدم وجود يرقان أو إنتان دم).

التدبير

يجب علاج التهاب الأقنية الصفراوية من خلال إعطاء مسكنات الألم والسوائل الوريدية والصادات الحيوية واسعة الطيف، مثل السيفوروكسيم والميترونيدازول (قد تختلف ممارسات الوصفات المحلية)؛ يجب زرع الدم قبل إعطاء الصادات الحيوية. يحتاج المرضى أيضاً إلى تخفيف الضغط بشكل عاجل عن الشجرة الصفراوية وإزالة الحصيات. يعتبر ERCP مع بضع المصرة الصفراوية واستخراج الحصيات هو العلاج المختار، حيث يكون ناجح عند حوالي 90% من المرضى. إذا فشل ERCP، فإن الأساليب الأخرى تشمل التصريف داخل الكبد عبر الجلد بالمشاركة مع إجراءات التنظير الداخلي، تفتيت الحصيات بالأمواج الصادمة خارج الجسم (ESWL)، والجراحة. يجب تأكيد تشخيص حصيات القناة الصفراوية عن طريق تصوير الأقنية الصفراوية أثناء العملية. إذا تم العثور على حصيات في المرارة، يتم استكشاف القناة الصفراوية، إما عن طريق القناة الكيسية أو عن طريق فتحها، ويتم بعدها إزالة جميع الحصيات مع فحص التصريف عن طريق تصوير الأقنية الصفراوية أو تنظير القناة الصفراوية، ثم يتم إجراء الإغلاق الأولي للقناة إذا أمكن ذلك. نادراً ما يكون التصريف الخارجي للقناة الصفراوية المشتركة بواسطة أنبوب T مطلوب في الوقت الحاضر. أصبح من الممكن الآن تحقيق هذه الأهداف بالمنظار في المراكز المتخصصة.



الشكل 22.46 صورة بالموجات فوق الصوتية بالمنظار لمريض مصاب بالتهاب الأقنية الصفراوية. تحتوي القناة الصفراوية المشتركة المتوسطة (CBD) على حصاة صغيرة (السهم)، مما يسبب الظل الصوتي.

التهاب الأقنية الصفراوية المقيّح الناكس Recurrent pyogenic cholangitis

يحدث هذا المرض في الغالب في جنوب شرق آسيا. يتراكم الطين الصفراوي والحصيات المكونة من مادة بيليروبينات الكالسيوم في القنوات الصفراوية داخل الكبد، مع حدوث عدوى بكتيرية ثانوية. يتظاهر المرضى بنوبات متكررة من الألم أعلى البطن والحمى واليرقان الركودي. يظهر استقصاء الشجرة الصفراوية أن كلاً من الأجزاء داخل وخارج الكبد مليئة بالطين الصفراوي الناعم. في النهاية، يصبح الكبد متندب وتتطور خراجات الكبد والتشمع الصفراوي الثانوي. من الصعب تدبير الحالة، حيث أنها تتطلب تصريف القناة الصفراوية عن طريق استخراج الحصيات وإعطاء الصادات الحيوية، وعند بعض المرضى، الاستئصال الجزئي للمناطق المتضررة من الكبد.

أورام المرارة والطرق الصفراوية

سرطان المرارة Carcinoma of the gallbladder

هو ورم غير شائع، يحدث في كثير من الأحيان عند الإناث، وعادة فوق سن 70 عام. تكون أكثر من 90% منها عبارة

عن سرطانات غدية؛ أما الباقي فهي أورام كشمية أو أورام حرشفية في حالات نادرة. توجد حصيات المرارة في 70-80% من الحالات ويعتقد أنها مهمة في إمراضية الورم. يتعرض الأفراد الذين لديهم مرارة متكلسة ("المرارة الخزفية") لخطر كبير للإصابة بالتغيرات الخبيثة، وترتبط بوليبات المرارة التي يزيد حجمها عن 1 سم بزيادة خطر الإصابة بالأورام الخبيثة؛ ينبغي النظر في استئصال المرارة الوقائي في مثل هؤلاء المرضى. العدوى المزمنة بالسالمونيلا، خاصة في المناطق التي يتوطن فيها التيفوئيد، هي أيضاً إحدى عوامل الخطر. يمكن تشخيص سرطان المرارة بالصدفة، كما أنه يوجد في 1- 3% من المرارة المستأصلة نتيجة الحصيات. قد يظهر على شكل نوبات متكررة من آلام القناة الصفراوية، وفي وقت لاحق، اليرقان المستمر وفقدان الوزن. قد تكون الكتلة المرارية واضحة في المراق الأيمن. تظهر LFTs ركودة صفراوية، ويمكن مشاهدة المرارة الخزفية على الأشعة السينية. يمكن تشخيص الورم عن طريق الموجات فوق الصوتية وتحديد مراحله عن طريق التصوير المقطعي المحوسب. العلاج هو الاستئصال الجراحي، ولكن الامتداد الموضعي للورم إلى ما بعد جدار المرارة وإلى الكبد والعقد اللمفاوية، والأنسجة المحيطة يكون ثابت وعادة ما يكون التدبير الملطف هي كل ما يمكن تقديمه. معدل البقيا قصير بشكل عام، وعادة ما تحدث الوفاة في غضون عام واحد عند المرضى العرضيين.

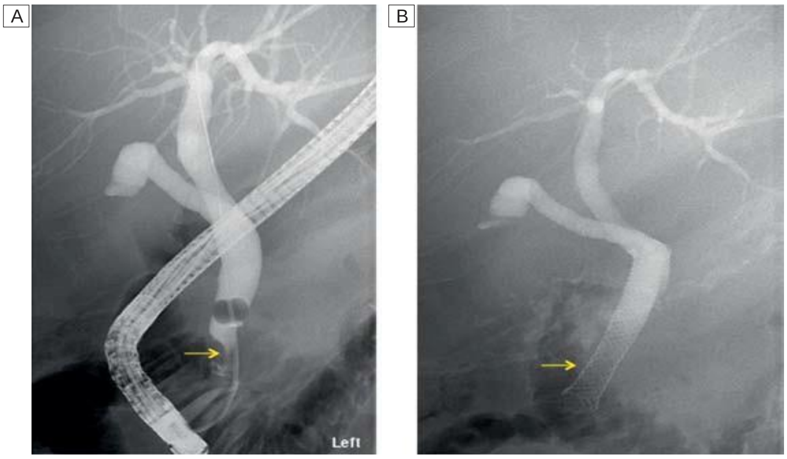
سرطان الأوعية الصفراوية Cholangiocarcinoma

سرطان الأوعية الصفراوية (CCA) هو ورم غير شائع يمكن أن يظهر في أي مكان في الشجرة الصفراوية، من القنوات الصفراوية داخل الكبد (20- 25% من الحالات) والتقاء القنوات الكبدية اليمنى واليسرى عند نقير الكبد (50- 60%) إلى القناة الصفراوية البعيدة (20%). يمثل 1.5% فقط من جميع أنواع السرطان، ولكن معدل الإصابة في ازدياد. السبب غير معروف ولكن الورم مرتبط بحصيات المرارة والتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي والثانوي وداء كارولي والتكيسات الصفراوية (انظر الشكل 22.43). في الشرق الأقصى، ولا سيما شمال تايلندا، يعد الإنتان المزمن بالمثقوبة الكبدية (متفرع الخصية الصيني) أحد عوامل الخطر الرئيسية لتطور CCA عند الرجال. يحمل التهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي خطر مدى الحياة للإصابة بـ CCA بحوالي 20%، على الرغم من أن 5% فقط من CCAs يرتبط بالتهاب الأقنية الصفراوية المصلب البدئي. يبدو أن الالتهاب الصفراوي المزمن هو عامل شائع لتطور خلل التنسج الصفراوي والسرطان الذي تشترك فيه جميع الأسباب المؤهبة.

عادة ما تغزو الأورام الأوعية اللمفاوية والأوعية المجاورة، مع ميل للانتشار داخل الأغماد حول العصب. عادة ما يكون التظاهر مترافق باليرقان الانسدادي. يعاني حوالي 50% من المرضى أيضاً من آلام في الجزء العلوي من البطن ونقص في الوزن. يتم التشخيص بمشاركة التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي (انظر الشكل 22.10)، ولكن قد يكون من الصعب تأكيده عند المرضى الذين يعانون من التهاب الأقنية الصفراوية المصلب. ترتفع المستويات المصلية للواسم الورمي CA19-9 فيما يصل إلى 80% من الحالات، على الرغم من أن هذا قد يحدث في انسداد القنوات الصفراوية لأي سبب. في حالة انسداد القنوات الصفراوية، الموجات فوق الصوتية بالمنظار – الشفط بالإبرة الدقيقة (EUS-FNA) لكتل القناة الصفراوية ممكن في بعض الأحيان، وفي المراكز المتخصصة يتم الآن إجراء تنظير الأقنية الصفراوية مع الخزعة. يمكن علاج CCAs جراحياً عند حوالي 20% من المرضى، مما يحسن البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات من أقل من 5% إلى 20- 40%. تتضمن الجراحة استئصال الشجرة الصفراوية خارج الكبد مع أو بدون استئصال الكبد وإعادة البناء Roux loop. على أية حال، يتم علاج معظم المرضى عن طريق وضع دعامة في التضيق الصفراوي الخبيث، باستخدام تقنيات التنظير الداخلي أو داخل الكبد عبر الجلد (الشكل 22.47). يتم استخدام العلاج الكيميائي المركب بشكل متزايد، كما أن التسكين مع العلاج الضوئي الديناميكي بالتنظير قد وفر نتائج مشجعة.

سرطان مجل فاتر Carcinoma at the ampulla of Vater

حوالي 40% من جميع السرطانات الغدية للأمعاء الدقيقة تنشأ عن أمبولة فاتر وتترافق مع الألم وفقر الدم والإقياء وفقدان



الشكل 22.47 A **سرطان الأوعية الصفراوية.** يُظهر تصوير البنكرياس والطرق الصفراوية الراجع بالتنظير وجود تضيق خبيث في القناة الصفراوية البعيدة (السهم) وقناة متوسعة فوقه. B تم وضع دعامة معدنية ذاتية التوسيع (SEMS) عبر التضيق للتخفيف من اليرقان (السهم).

الوزن؛ قد يكون اليرقان متقطع أو مستمر. يتم التشخيص عن طريق تنظير العفج وأخذ خزعة من الورم، ولكن من الضروري وضع التشخيص بالتصوير المقطعي المحوسب/ التصوير بالرنين المغناطيسي وEUS. يجب التفريق بين السرطان الأمبولي وسرطان رأس البنكرياس، وCCA لأن هاتين الحالتين الأخيرتين لهما إنذار أسوأ. قد يُظهر التصوير "علامة القناة المزدوجة" مع تضيق كل من القناة الصفراوية المشتركة والقناة البنكرياسية عند الأمبولة. يعتبر EUS الطريقة الأكثر حساسية لتقييم وتحديد مراحل الأورام الأمبولية أو حول الأمبولة. يمكن إجراء العلاج الجراحي عن طريق استئصال البنكرياس والعفج، وقد تصل نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات إلى 50%. إذا كان الاستئصال مستحيلاً، فقد تكون المجازة الجراحية الملطفة أو الدعامات ضرورية.

أورام المرارة الحميدة Benign gallbladder tumours:

غير شائعة، غالباً ما تكون غير عرضية، وعادة ما يتم العثور عليها بالصدفة أثناء العملية أو بعد الوفاة. تعتبر بوليبات الكوليسترول، التي ترتبط أحياناً بالداء الكوليسترولي والأورام الحليمية، والأورام الغدية، هي الأنواع الرئيسية.

اضطرابات القنوات الصفراوية المتنوعة

متلازمة ما بعد استئصال المرارة Post-cholecystectomy syndrome

تحدث أعراض عسر الهضم بعد استئصال المرارة (متلازمة ما بعد استئصال المرارة) عند حوالي 30% من المرضى، اعتماداً على كيفية تحديد الحالة ومدى فعالية البحث عن الأعراض، والاستطباب الرئيسي لاستئصال المرارة. تحدث المتلازمة بشكل متكرر عند النساء، عند المرضى الذين عانوا من الأعراض لأكثر من 5 سنوات قبل استئصال المرارة، وفي الحالات التي أجريت فيها العملية لمرض المرارة غير الحصوي. تحدث الزيادة في العادات المعوية الناتجة عن الإسهال الحمضي الصفراوي عند حوالي 5- 10% من المرضى بعد استئصال المرارة وغالباً ما تستجيب للكوليستيرامين (4- 8 غ يومياً). تحدث متلازمة ما بعد استئصال المرارة الشديدة عند 2- 5% فقط من المرضى. تم ذكر الأسباب الرئيسية في **الإطار 22.65**.

تشمل الأعراض الشائعة ألم في الربع العلوي الأيمن وتطبل البطن وعدم تحمل الأطعمة الدهنية، وأحياناً اليرقان والتهاب الأقنية الصفراوية. قد تكون LFTs غير طبيعية وتظهر في بعض الأحيان ركودة صفراوية. يستخدم التصوير بالموجات فوق الصوتية للكشف عن انسداد القنوات الصفراوية، وEUS أو MRCP للبحث عن حصيات القناة الصفراوية المشتركة. إذا تم استبعاد حصيات القناة الصفراوية، فيجب مراعاة خلل وظيفة العضلة المعصرة لأودي (انظر أدناه). تشمل الاستقصاءات الأخرى التي قد تكون مطلوبة تنظير الجهاز الهضمي العلوي وتصوير الأمعاء الدقيقة، واختبارات وظائف البنكرياس. يجب أيضاً النظر في إمكانية الإصابة بمرض وظيفي.

اضطرابات المعصرة الصفراوية الوظيفية ("خلل وظيفة معصرة أودي")

العضلة المعصرة لأودي هي عضلة عاصرة صغيرة ملساء تقع عند تقاطع القناة الصفراوية والقناة البنكرياسية في العفج. يُعتقد أن خلل وظيفة معصرة أودي (SOD) يتميز بزيادة في

22.65 أسباب الأعراض ما بعد استئصال المرارة

فوري بعد الجراحة

- النزف
- التهاب الصفاق الصفراوي
- رض/ قطع القناة الصفراوية
- الخراج
- الناسور

الصفراوي

- حصيات القناة الصفراوية المشتركة
- متلازمة جذع القناة الكيسية
- التضيق الحميد
- الورم
- اضطرابات مجل فاتر (مثل التليف الحليمي الحميد؛ خلل وظيفة معصرة أودي)

خارج الصفراوي

- عسر الهضم الوظيفي
- القلس المعدي المريئي
- القرحة الهضمية
- متلازمة الأمعاء الهيوجة
- مرض البنكرياس
- الألم البطني الوظيفي

الانقباض مما ينتج عنه انسداد غير حصوي حميد لتدفق العصارة الصفراوية أو البنكرياس، مما قد يسبب ألم بنكرياسي صفراوي وخلل LFTs، أو التهاب البنكرياس الناكس. تعد أنظمة التصنيف، بناءً على القصة السريرية والنتائج المخبرية، والنتائج المتعلقة بالاستقصاء والاستجابة للتداخلات، صعبة بسبب الطبيعة المتقلبة للأعراض وتأثير العلاج الوهمي المعروف جيداً. تم تصنيف SOD سابقاً إلى الأنواع من الأول إلى الثالث ولكن تم استبدالها بمصطلحات أحدث (الإطارين 22.66 و 22.67).

الأعراض السريرية

المرضى الذين يعانون من اضطرابات وظيفية في المعصرة الصفراوية، ومعظمهم من الإناث، تظهر عليهم أعراض وعلامات توحي بمرض صفراوي أو بنكرياسي:

- يعاني المرضى المصابون باضطرابات المعصرة الصفراوية من ألم متكرر نوبي من النوع الصفراوي. غالباً ما خضعوا لعملية استئصال المرارة، ولكن المرارة قد تكون سليمة.
- المرضى الذين يعانون من اضطرابات المصرة البنكرياسية عادة ما يصابون بهجمات متكررة غير مفسرة من التهاب البنكرياس.

22.66 خلل وظيفة معصرة أودي الصفراوية (SOD)

تضيق عضوي (SOD من النمط الأول سابقاً)

- ألم القناة الصفراوية
- إنزيمات الكبد غير الطبيعية (ALT / AST < ضعف الطبيعي في مناسبتين أو أكثر)
- القناة الصفراوية المشتركة (> 12 مم)
- تأخر التصريف على ERCP لأكثر من 45 دقيقة

الاضطراب الوظيفي لمعصرة أودي (SOD من النمط الثاني سابقاً)

- ألم القناة الصفراوية مع واحد أو اثنين من المعايير المذكورة أعلاه

ألم وظيفي من النوع الصفراوي (SOD من النمط الثالث سابقاً)

- ألم من النوع الصفراوي مع عدم وجود تشوهات أخرى

22.67 معايير خلل وظيفة معصرة أودي البنكرياسية

- الهجمات المتكررة لالتهاب البنكرياس الحاد – ألم بنكرياسي مع ارتفاع الأميلاز أو الليباز 3 مرات ضعف الطبيعي و/ أو وجود دليل بالتصوير على التهاب البنكرياس الحاد
- استبعاد مسببات التهاب البنكرياس الحاد الأخرى
- البنكرياس الطبيعي بالموجات فوق الصوتية بالمنظار
- قياس ضغط العضلة العاصرة غير الطبيعي

الاستقصاءات

يتم وضع التشخيص من خلال استبعاد حصيات المرارة، بما في ذلك التحصي المكروي، ومن خلال إظهار القناة الصفراوية المتوسعة أو التي تصرف ببطء. المعيار الذهبي للتشخيص هو قياس ضغط العضلة العاصرة لأودي؛ ليس متاح على نطاق واسع، على أية حال، كما أنه يرتبط بارتفاع معدل حدوث التهاب البنكرياس المرتبط بالإجراء. قد يكون للتصوير الومضاني للقنوات الصفراوية (على سبيل المثال حمض أمينوديسيتيك الكبدي الصفراوي) قيمة في استقصاءات الخط الثاني لمتلازمة ما بعد استئصال المرارة.

التدبير

يتم علاج جميع المرضى الذين يعانون من تضيق عضوي عن طريق بضع المعصرة بالمنظار. النتائج جيدة ولكن يجب تحذير المرضى من وجود مخاطر عالية لحدوث المضاعفات،

وخاصة التهاب البنكرياس الحاد. يجب إجراء قياس الضغط بشكل مثالي عند جميع مرضى اضطراب وظيفة معصرة أودي المشتبه بهم ("النوع الثاني")، وتكون نتائج بضع المصرة عند أولئك الذين لديهم ضغوط عالية جيدة، ولكن يجب تجنب ذلك عند المرضى الذين يعانون من آلام وظيفية من النوع الصفراوي (النوع الثالث)، لأنه غير مفيد. يمكن تجربة العلاج الدوائي باستخدام النيفيديبين و/ أو جرعة منخفضة من الأميتريبتيلين. يمكن علاج SOD البنكرياسي عن طريق بضع المصرة الصفراوية، والذي يتم إجراؤه في مراكز متخصصة، ولكن يجب أن يتم ذلك بحذر ودراسة متأنية. يوصى بدلاً من ذلك بالإعطاء الوقائي لـ NSAIDs الشرجية (مثل الديكلوفيناك 100 ملغ)، لأنه يقلل بشكل كبير من خطر التهاب البنكرياس الحاد المرتبط بالإجراء.

الداء الكوليسترولي للمرارة

في هذه الحالة، تظهر رواسب الدهون في الطبقة تحت المخاطية والظهارية على شكل بقع صفراء متعددة على الغشاء المخاطي الوردي، مما أدى إلى ظهور وصف "مرارة الفراولة". عادة ما يكون الداء الكوليسترولي للمرارة غير عرضي، ولكنه قد يتظاهر أحياناً بألم في الربع العلوي الأيمن. قد تظهر عيوب امتلاء صغيرة ثابتة في التصوير بالموجات فوق الصوتية؛ يمكن لطبيب الأشعة التفريق بين حصيات المرارة والداء الكوليسترولي. عادة ما يتم تشخيص الحالة في عملية استئصال المرارة. إذا تم التشخيص شعاعياً، يمكن عندها الإشارة إلى استئصال المرارة، اعتماداً على الأعراض.

الورام العضلي الغدي للمرارة

في هذه الحالة، هناك تضخم في الطبقة العضلية والمخاطية للمرارة. ينتج عن إسقاط أكياس الغشاء المخاطي من خلال نقاط الضعف في الغلاف العضلي جيوب - Rokitansky Aschoff. هناك الكثير من الخلاف حول ما إذا كان الورام العضلي الغدي هو سبب ألم الربع العلوي الأيمن أو أعراض أخرى في الجهاز الهضمي. يتم تشخيصه عن طريق تصوير المرارة الفموي، عندما يمكن رؤية هالة أو حلقة من الرتج المعتم حول المرارة. تشمل المظاهر الأخرى تشوه جسم المرارة أو عدم انتظام ملحوظ في المحيط. يتسبب الورام العضلي الغدي الموضع في منطقة قاع المرارة في ظهور "غطاء فريجيان". يتم علاج معظم المرضى عن طريق استئصال المرارة، ولكن فقط بعد استبعاد الأمراض الأخرى في الجهاز الهضمي العلوي.

22.68 أمراض المرارة عند المسنين.

- حصيات المرارة: بحلول سن السبعين، يبلغ معدل الانتشار حوالي 30% عند النساء و 19% عند الرجال.
- التهاب المرارة الحاد: يميل إلى أن يكون شديد، وقد يكون له بعض العلامات الموضعية ويترافق مع تواتر مرتفع للدبيلة والانثقاب. إذا استمرت هذه المضاعفات، فقد تصل نسبة الوفيات إلى 20%.
- استئصال المرارة: معدل الوفيات بعد الاستئصال العاجل للمرارة من أجل التهاب المرارة الحاد غير المصحوب بمضاعفات ليس أعلى بكثير من المرضى الأصغر سناً.
- استئصال العضلة العاصرة بالمنظار وإزالة حصيات القناة المشتركة: يتحملها المرضى الأكبر سناً بشكل جيد، مع معدل وفيات أقل من الاستكشاف الجراحي للقناة الصفراوية المشتركة.
- سرطان المرارة: مرض الشيخوخة، ويبقى على قيد الحياة لمدة سنة بنسبة 10%.

التهاب الأقنية الصفراوية المترافق بـ IgG4

غالباً ما يصاحب هذا المرض الذي تم الإبلاغ عنه مؤخراً اليرقان الانسدادي وتم وصفه سابقاً في هذا الفصل.

معلومات إضافية

الكتب ومقالات المجلات

Anstee QM, Targher G, Day CP. Progression of NAFLD to diabetes mellitus, cardiovascular disease or cirrhosis. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2013; 10:330–344.

EASL Clinical practice guidelines: Autoimmune hepatitis. J Hepatol 2015; 63:971–1004.

EASL Clinical practice guidelines: Liver transplantation. J Hepatol 2016; 64:433–485.

EASL Recommendations on treatment of hepatitis C 2015. J Hepatol 2015; 63:199–236.

EASL-EASD-EASO Clinical practice guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. J Hepatol 2016; 64:1388–1402. Neuberger J, Gimson A, Davies M, et al. Selection of patients for liver transplantation and allocation of donated livers in the UK. Gut 2008; 57:252–257.

Williams R, Aspinall R, Bellis M, et al. Addressing liver disease in the UK: a blueprint for attaining excellence in health care and reducing premature mortality from lifestyle issues of excess consumption of alcohol, obesity, and viral hepatitis. Lancet 2014; 384:1953–1997.

مواقع الانترنت

aasld.org American Association for the Study of Liver Diseases (guidelines available).

bsg.org.uk British Society of Gastroenterology (guidelines available).

easl.eu European Association for the Study of the Liver (guidelines available).

eltr.org European Liver Transplant Registry.

unos.org United Network for Organ Sharing: US transplant register.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

HG Watson
DJ Culligan
LM Manson

23

طِبُّ الدم وطب نقل الدم

الفحص السريري في أمراض الدم 1490
الفيزيولوجيا والتشريح الوظيفي 1493
تكوّن الدم 1493
خلايا الدم ووظائفها 1495
الإرقاء 1498
استقصاء أمراض الدم 1501
تعداد الدم الكامل 1501
فحص فلم الدم 1502
فحص نقي العظم 1502
استقصاء التخثر 1504
عرض المشاكل في أمراض الدم 1507
ارتفاع الهيموغلوبين 1509
قلّة الكريات البيضاء (تعداد الكريات البيضاء المنخفض) 1509
كثرة الكريات البيضاء (تعداد الكريات البيضاء المرتفع) 1510
تضخّم العقد اللمفية 1512
تضخّم الطحال 1513
النزف 1513
قلّة الصفيحات (انخفاض تعداد الصفيحات) 1515
كثرة الصفيحات (ارتفاع تعداد الصفيحات) 1516
قلّة الكريات الشاملة 1517
الإنتان 1517
مبادئ تدبير أمراض الدم 1517
منتجات الدم ونقل الدم 1517
العلاج الكيميائي 1526
نقل الخلايا الجذعية المكونة للدم 1527
المعالجة بمضادات التخثر ومضادات الصفيحات 1529
فقر الدم 1533
فقر الدم بعوز الحديد 1534
فقر الدم المرافق الأمراض المزمنة 1537
فقر الدم كبير الأرومات 1537
فقر الدم الانحلالي 1542
اعتلالات الخضاب 1550
فقر الدم المنجلي 1551
الخضابات الشاذة الأخرى 1554
التلاسيميا 1554
الخباثات الدموية 1556
الابيضاضات 1556
اللمفومات 1568
نظائر البروتينات الدموية 1575
فقر الدم اللاتنسجي 1579
الأورام التكاثرية النقوية 1580
الاضطرابات النزفية 1582
اضطرابات تخثر الدم الأولي 1582
اضطرابات التخثر 1585
الاضطرابات الخثاريّة 1591
الداء الصُّمّي الخثاريّ الوريديّ (الانصمام الخُثاري الوريدي) 1591
الأُهْبَةُ لِلتَّخَثُّر الموروثة والمكتسبة والحالات الخُثاريّة 1594
للمزيد من المعلومات 1598

الفحص السريري في أمراض الدم

4 الملتحمة

الشحوب

اليرقان

3 الفم

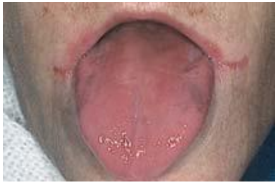
الشفتين: التهاب الفم الزاوي، توسّع الشعيرات

تضخّم اللّثة

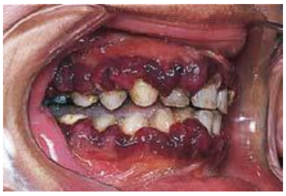
اللسان: اللون، النعومة

مخاطية الشدق: الحبرات

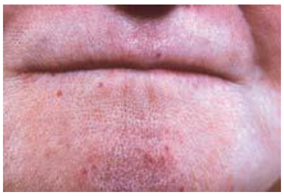
اللوزتين: الحجم



▲ التهاب اللسان والتهاب الفم الزاوي في عوز الحديد



▲ تضخّم اللّثة في ابيضاض الدم النقويّ الحاد



▲ توسّع الشعيرات النزفي الوراثي

2 النبض

المعدل

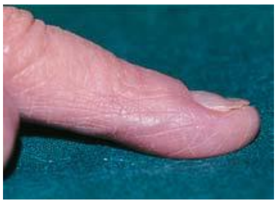
1 اليدين

التروية

توسع الشعيرات

شحوب تغضنات الجلد

تقعّر الأظافر



▲ تقعّر الأظافر في عوز الحديد

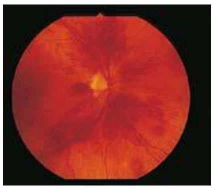
5 قاع العين

فرط اللزوجة

الأوردة المحتقنة

الوذمة الحليمية

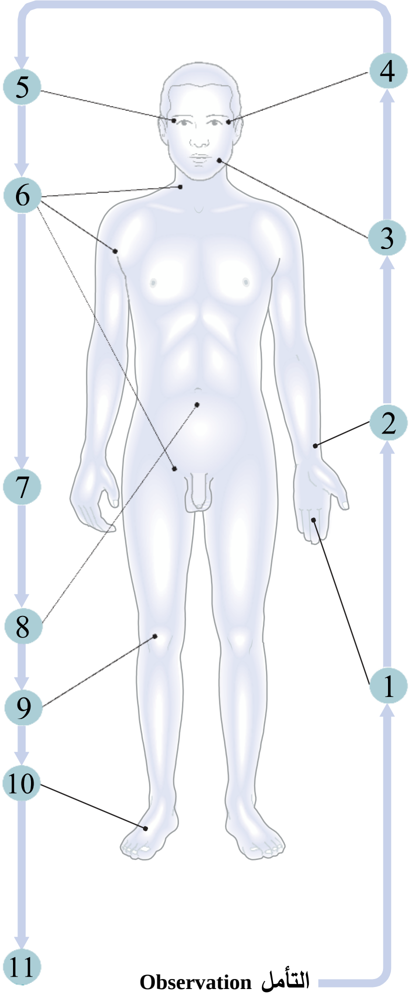
النزف



▲ النزف القاعي في قلّة الصفيحات

6 العقد اللمفية

(انظر لاحقاً)



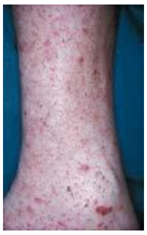
التأمل Observation

- هل يبدو المريض بصحة جيدة؟
- اللون: الشحوب، الإحمرار
- ضيق التنفس

7 الجلد

الفرفريات

الكدمات



▲ الفرفريات/ النمشات في قلة الصفيحات

8 البطن

الكتل

الحبن

ضخامة الكبد

ضخامة الطحال

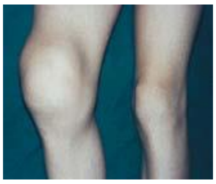
العقد اللمفاوية الإربية والفخذية

9 المفاصل

التشوّه

التورّم

تحدّد الحركة

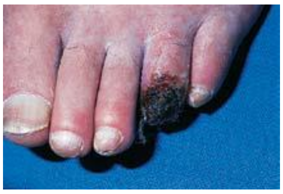


▲ تورّم المفصل في الناعور

10 الأقدام

الدوران المحيطي

الأباخس: الغنغرينا



▲ الإصبع الغنغريني في كثرة الصفيحات

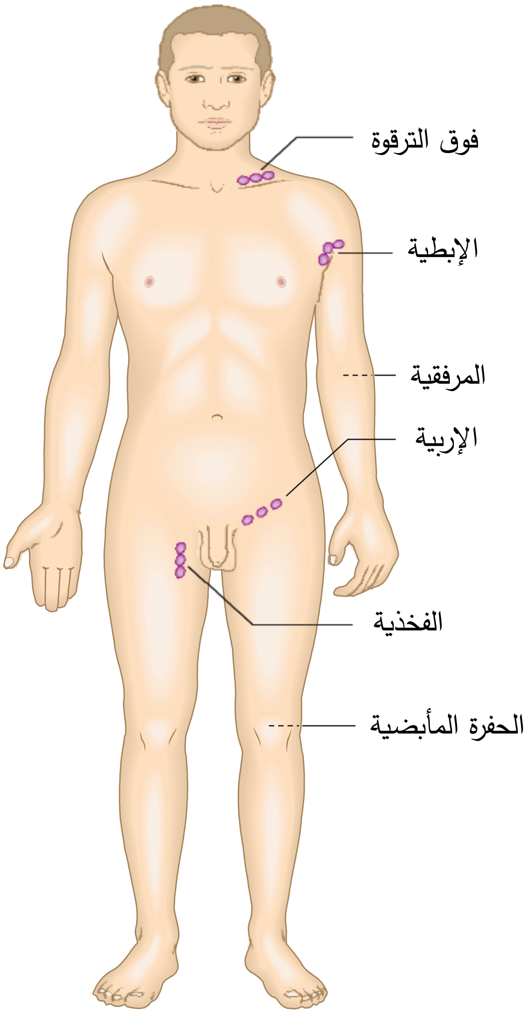
11 تحليل البول

الدم

اليوروبيلينوجين

6 اعتلال العقد اللمفيّة Lymphadenopathy

يمكن أن يَحدث اعتلال العقد اللمفية نتيجة مرض حميد أو خبيث. يُظهر الإطار التالي النقاط السريرية التي يجب توضيحها.


فوق الترقوة
الإبطية
المرفقية
الإربية
الفخذية
الحفرة المأبضية

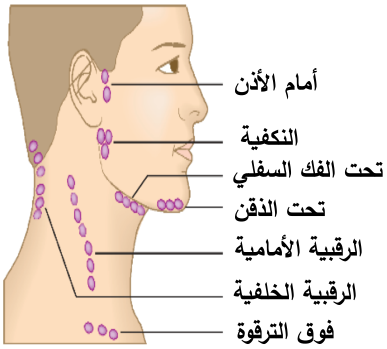
اعتلال العقد اللمفية Lymphadenopathy

القصة

- سرعة البدء، معدل التضخّم
- مؤلم أو غير مؤلم
- الأعراض المُصاحبة: فقدان الوزن، التعرّق اللّيلي، الحكّة

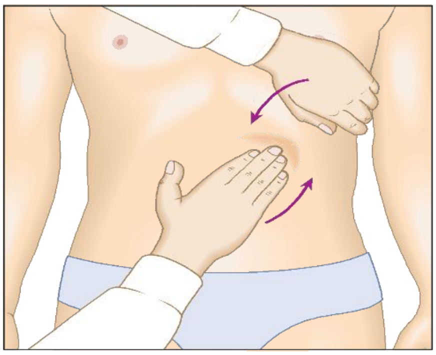
الفحص

- المواقع: موضّعة، معممة
- الحجم (سم)
- الصفة: صلبة، ناعمة، مطاطية
- ثابتة، متحركة
- فحص المنطقة التي تصرفها العقدة بحثاً عن الاضطرابات (مثل الخراج السني)
- فحوصات عامة أخرى (مثل المفاصل، الطفح الجلدي، تبقرط الأصابع)


أمام الأذن
النكفية
تحت الفك السفلي
تحت الذقن
الرقبية الأمامية
الرقبية الخلفية
فوق الترقوة

8 فحص الطحال

- حرك يدك لأعلى الحفرة الحرقفية اليمنى، باتجاه الربع العلوي الأيسر عند الزفير.
- حافظ على ثبات يدك واطلب من المريض أن يأخذ نفس عميق من خلال الفم لتحسس بحافة الطحال وهي تنزاح نحو الأسفل.
- ضع يدك اليسرى حول الأضلاع السفلية للمريض واقترب من الحافة الضلعية لسحب الطحال نحو الأمام.
- للمساعدة على جس الطحال الصغير، قم بتدوير المريض إلى الجانب الأيمن وفحصه مثل السابق.



خصائص الطحال Characteristics of the spleen

- ثلمي
- سطحي
- كليل بالقرع
- لا يمكن وضع يد الفاحص بين الأضلاع والطحال
- يتحرك بشكل جيد مع التنفس

لا تنتج الشذوذات المُكتشفة في الدم فقط عن الأمراض البدئية في الدم والجهاز اللمفاوي ولكنها تنتج أيضاً بسبب الأمراض التي تُصيب أجهزة الجسم الأخرى. يجب أن يتضمّن التقييم السريري للمرضى الذين لديهم شذوذات دمويّة أخذ قصة مرضيّة وإجراء فحص سريري شامل، بالإضافة إلى البحث عن أعراض وعلامات شذوذات الكريات الحمراء والكريات البيضاء والصُفيحات الدمويّة وأنظمة الإرقاء والعقد اللمفاوية والأنسجة اللمفاوية الشبكية.

فقر الدم Anaemia

تُساعد الأعراض والعلامات في تحديد الشدّة السريرية لفقر الدم. هناك حاجة إلى أخذ قصة مرضية وإجراء فحص سريري شامل.

فقر الدم

الأعراض غير النوعية

- التعب
- الشعور بخفة الرأس
- ضيق التنفس
- تطوّر / تفاقم الأعراض الإقفارية، على سبيل المثال الذبحة الصدرية أو العرج

العلامات غير النوعيّة

- شحوب الأغشية المخاطية
- تسرّع التنفس
- ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي
- عدم انتظام دقات القلب
- نفخات التدفّق
- تسرّع القلب
- وذمة الكاحل
- هبوط الضغط الانتصابي

النزف (Bleeding)

يمكن أن يَحدث النزف بسبب وجود شذوذات خلقيّة أو مكتسبة في نظام التخثّر. تُساعد القصة المرضية والفحص السريري في توضيح شدّة المشكلة النزفية والسبب الكامن وراءها.

النزف

القصة

- موقع النزف
- مدّة النزف
- الأسباب المؤهبة، بما في ذلك الرّض أو الجراحة السابقة
- القصة العائلية
- القصة الدوائية
- العمر عند التظاهر
- حالات طبيّة أخرى، على سبيل المثال المرض الكبدي

الفحص

هناك نمطين رئيسين للنزف:

1. نزف الغشاء المخاطي:

انخفاض عدد أو وظيفة الصفيحات الدمويّة (مثل قصور نقي العظم أو الأسبرين) أو عامل فون ويلبراند (مثل داء فون ويلبراند)

الجلد: الحبرات، الكدمات

نزف اللّثة والغشاء المخاطي

نزف قاع العين

النزف التالي للجراحة

2. عوز عامل التخثر (مثل الهيموفيليا أو الوارفارين/ مضادّات التخثّر)

النزف في المفاصل (تدمّي المفصل) أو العضلات

النزف في الأنسجة الرخوة

النزف خلف الصفاق

النزف داخل الجمجمة

النزف التالي للجراحة.

تَشمل اضطرابات الدم مجموعة واسعة من الأمراض، تتراوح من بعض الاضطرابات الأكثر شيوعاً التي تصيب الإنسان (فقر الدم) إلى حالات نادرة نسبياً مثل الابيضاضات واضطرابات التخثّر الخلقيّة. على الرّغم من أن هذه الأخيرة غير شائعة، إلّا أن التقدّم في البيولوجيا الخلوية والجزيئية كان له تأثيرات كبيرة على التشخيص والعلاج والإنذار. تَحدث التغيرات الدموية نتيجة للأمراض التي تصيب أي جهاز، وهي تعطي معلومات مهمة في تشخيص ومراقبة العديد من الحالات.

الفيزيولوجيا والتشريح الوظيفي

يتدفّق الدم في جميع أنحاء الجسم من خلال الجهاز الوعائي، وهو يتكوّن من:

- الكريات الحمراء: تَنقل الأكسجين من الرئتين إلى الأنسجة.
- الكريات البيضاء: تَحمي من الإنتانات.
- الصُفيحات الدموية: تتفاعل مع الأوعية الدموية وعوامل التخثّر للحفاظ على سلامة الأوعية ولمنع النزف.
- البلازما: تحتوي على بروتينات متعدّدة الوظائف، منها الأجسام المضادّة وعوامل التخثّر.

تَكوّن الدم (Haematopoiesis)

يصف تكوّن الدم تَشكل الخلايا الدموية، وهي عملية نشطة يجب أن تُحافظ على الأعداد الطبيعية للخلايا الجائلة وتكون قادرة على الاستجابة بسرعة للطلبات المتزايدة مثل النزف أو الإنتان. أثناء التطوّر، يحدث تَكوّن الدم في الكيس المحي والكبد والطحال ولاحقاً في نقي العظم الأحمر في التجويف المركزي لجميع العظام. في مرحلة الطفولة، يتم استبدال النقي الأحمر تدريجياً بالدهن (النقي الأصفر) بحيث يقتصر تَكوّن الدم الطبيعي عند البالغين على الفقرات والحوض والقص والأضلاع والترقوة والجمجمة والعضد العلوي والقسم الداني من الفخذ. على أيّة حال، يمكن أن يتوسّع النقي الأحمر استجابة لزيادة الطلب على خلايا الدم. يحتوي نقي العظم على مجموعة من السلائف المكونة للدم غير الناضجة وتجمعات من الخلايا الناضجة يتم تحريرها عند زيادة الطلب. تتفاعل الخلايا المكوّنة للدم بشكل وثيق مع سدى النسيج الضام المُحيط، المُكوَّن من الخلايا الشبكيّة والبالعات الكبيرة والخلايا الدهنية والأوعية الدموية والألياف العصبية (الشكل 23.1). في النقي الطبيعي، تتجمّع أعشاش سلائف الخلايا الحمراء حول البلاعم المركزيّة، والتي توفّر الحديد وتقوم ببلعمة نوى الخلايا الحمراء قبل إطلاقها إلى الدوران. تُعتبر النواءات خلايا كبيرة تُنتِج وتُحرّر الصُفيحات الدمويّة في الجيوب الوعائية. تتجمّع سلائف الخلايا البيضاء بجانب الترابيق العظميّة؛ تُهاجر الخلايا الناضجة إلى المسافات النقوية باتجاه الجيوب الوعائية. تُعتبر الخلايا البلازمية خلايا B ناضجة تفرز الأجسام المضادّة، وهي تشكّل عادةً أقل من 5% من عناصر النقي وتنتشر في جميع أنحاء المسافات بين الترابيق.

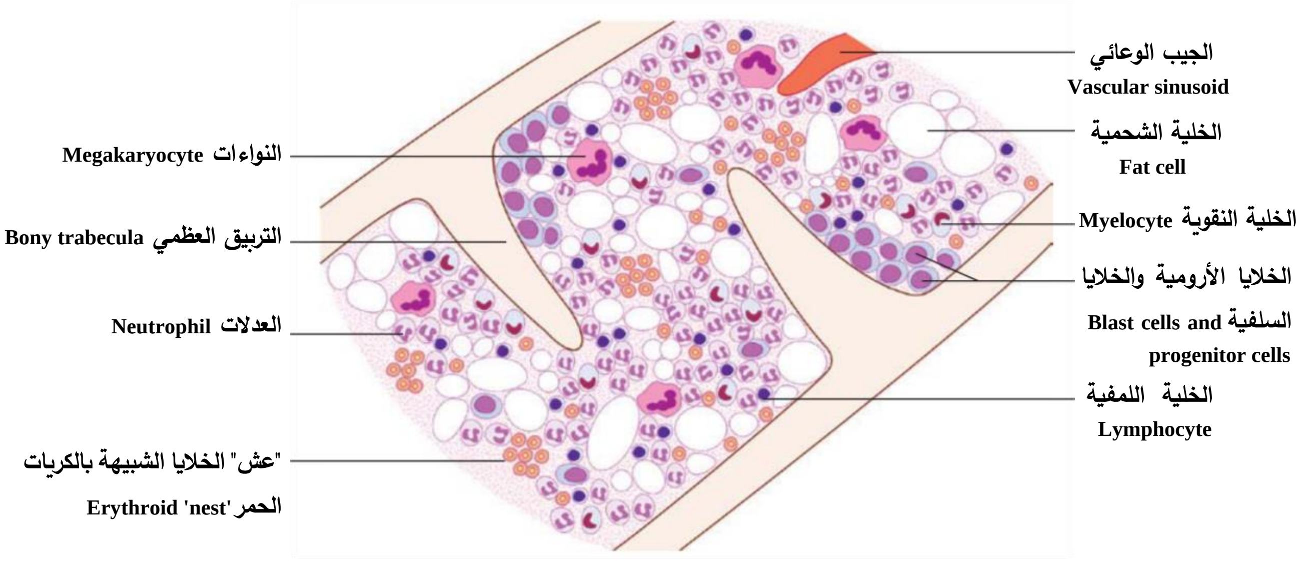
الخلايا الجذعية (Stem cells)

جميع خلايا الدم مُشتقة من الخلايا الجذعية المكوّنة للدم متعدّدة القدرات. تُشكل هذه الخلايا 0.01% فقط من إجمالي خلايا النقي، لكنها يُمكن أن تتجدد ذاتياً (أي إنتاج المزيد من الخلايا الجذعية) أو تَتمايز لإنتاج تَسلسل هرمي من الخلايا السليفة اللمفاويّة. لا يُمكن تَمييز الخلايا السليفة البدائية الناتجة من الناحية الشكلية، لذلك يتم تسميتها وفقاً لأنواع الخلية (أو المستعمرة) التي تتشكل أثناء تجارب زرع الخلايا.

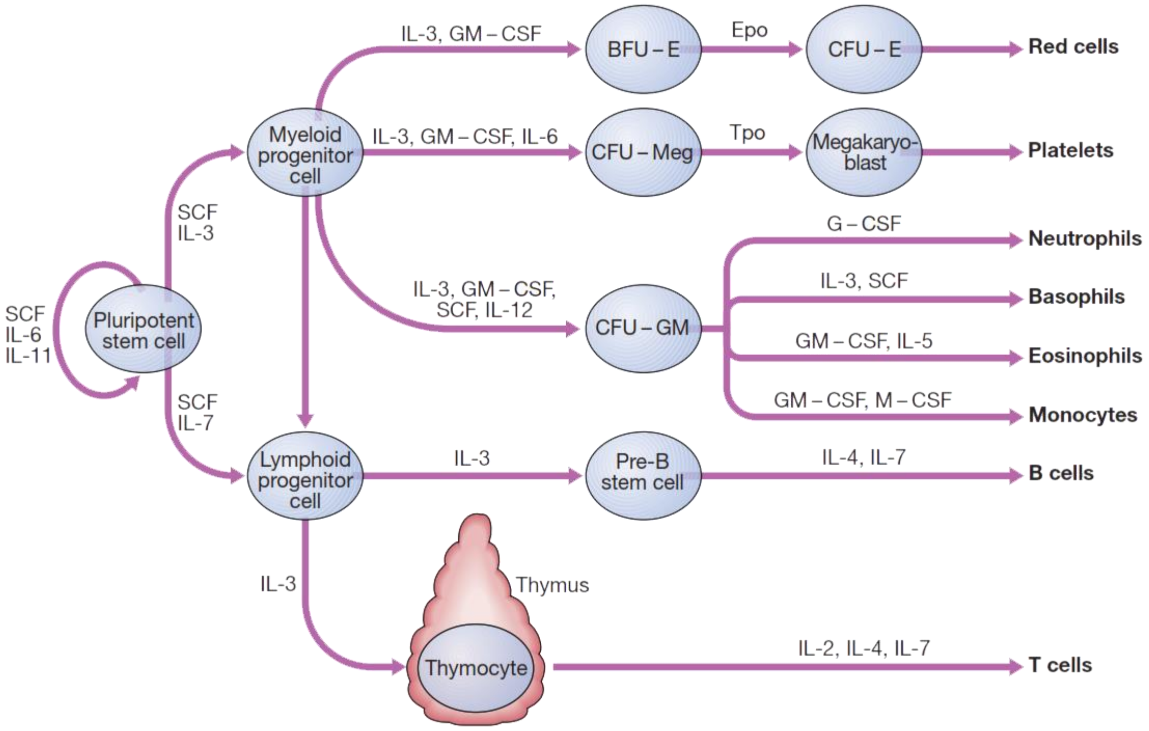
تُعتبر CFU-GM (وحدة تشكيل مستعمرة الخلية المحبّبة، الخلية الوحيدة) خلية سليفة تُنتج خلايا محببة وخلايا وحيدة، تُنتِج CFU-E الخلايا المُحمرة، وتنتج CFU-Meg (وحدة تشكيل مستعمرة النواءات) النواءات الكبيرة وفي النهاية الصفيحات الدموية (الشكل 23.2).

تتحكم عوامل النمو، التي يتم إنتاجها في الخلايا السدويّة لنقي العظم وفي أماكن أخرى، في بقاء وتكاثر وتمايز ووظيفة وذريّة الخلايا الجذعية. البَعض، مثل، الأنترلوكين 3 (IL-3)، عامل الخلية الجذعية (SCF)، وعامل تنبيه مستعمرة المحببات والوحيدات (GM-CSF)، تعمل على عدد كبير من أنواع الخلايا في مراحل مختلفة من التمايز.

البعض الآخر، مثل الإريثروبويتين، عامل تنبيه مستعمرات المحببات (G - CSF) والثرومبوبويتين (Tpo)، تكون نوعية للسلالة. يتم الآن تصنيع العديد من عوامل النمو هذه عن طريق تقنية DNA المأشوب واستخدامها كعلاجات: على سبيل المثال، الإرثروبويتين لتصحيح فقر الدم الكلويّ


الجيب الوعائي
Vascular sinusoid
الخلية الشحمية
Fat cell
الخلية النقوية Myelocyte
الخلايا الأرومية والخلايا السلفية Blast cells and progenitor cells
الخلية اللمفية
Lymphocyte
النواءات Megakaryocyte
التربيق العظمي Bony trabecula
العدلات Neutrophil
"عش" الخلايا الشبيهة بالكريات الحمر Erythroid 'nest'

الشكل 23.1 التنظيم البنيوي لنقي العظم الطبيعي.


IL-3, GM – CSF
BFU – E
Epo
CFU – E
Red cells
Myeloid progenitor cell
IL-3, GM – CSF, IL-6
CFU – Meg
Tpo
Megakaryo-blast
Platelets
SCF
IL-3
G – CSF
Neutrophils
IL-3, SCF
Basophils
SCF
IL-6
IL-11
Pluripotent stem cell
IL-3, GM – CSF, SCF, IL-12
CFU – GM
GM – CSF, IL-5
Eosinophils
GM – CSF, M – CSF
Monocytes
SCF
IL-7
Lymphoid progenitor cell
IL-3
Pre-B stem cell
IL-4, IL-7
B cells
IL-3
Thymus
Thymocyte
IL-2, IL-4, IL-7
T cells

الشكل 23.2 الخلايا الجذعية وعوامل النمو في تطور الخلايا المكونة للدم. (BFU - E = وحدة تشكيل التدفق– المُحمّرة؛ CFU - E = وحدة تشكيل المستعمرة – المُحمّرة؛ CFU - GM = وحدة تشكيل مستعمرة الخلية المحبّبة، الخلية الوحيدة؛ CFU - Meg = وحدة تشكيل مستعمرة النواءات؛ Epo = الإرثروبويتين؛ G - CSF = العامل المنبّه لمستعمرة المحبّبات؛ GM - CSF = العامل المنبّه لمُستعمرة المحببات، البلاعم؛ IL = الأنترلوكّين؛ M - CSF = العامل المنبّه لمستعمرة البلاعم؛ SCF = عامل الخلية الجذعية؛ Tpo = الثرومبوبويتين).

وG-CSF لتسريع استعادة العدلات بعد العلاج الكيميائي.

يحتوي نقي العظم أيضاً على خلايا جذعية يمكن أن تتمايز إلى خلايا غير دموية. تتمايز الخلايا الجذعية المتوسطية إلى الخلايا العضلية الهيكلية والغضروفية والعضلية القلبية والدهنية بينما يتمايز البعض الآخر إلى الخلايا العصبية والكبدية والبطانية الوعائية. تسمى هذه الخاصية ليونة الخلايا الجذعية، وقد يكون لها تطبيقات سريرية مثيرة في المستقبل (الفصل 3).

خلايا الدم ووظائفها Blood cells and their functions

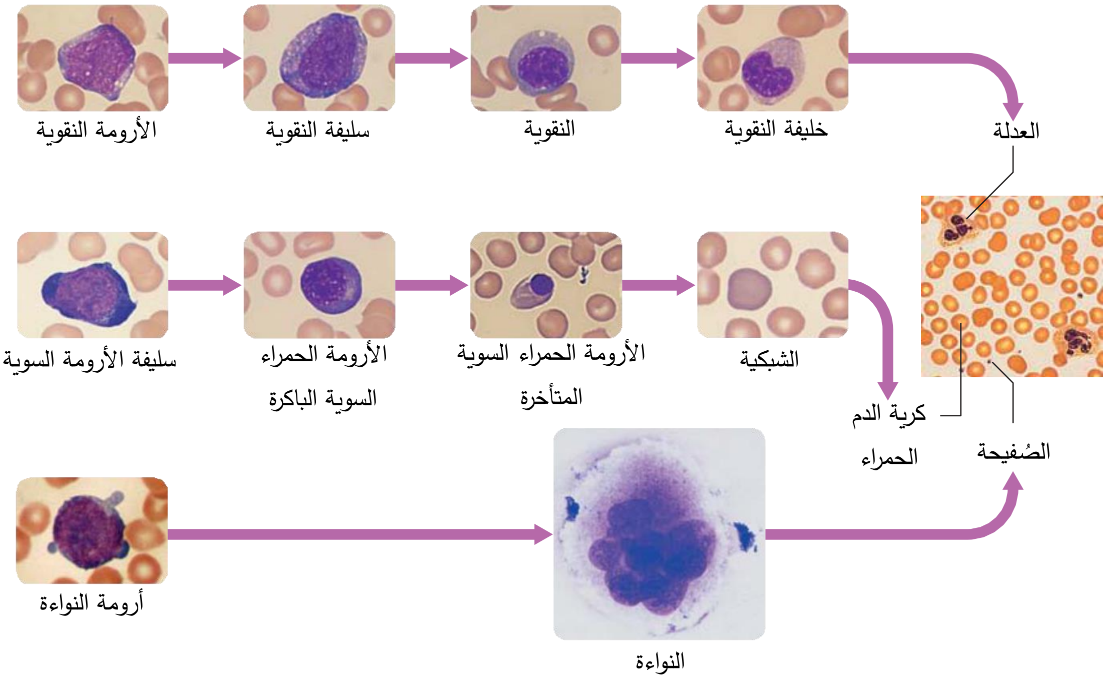
الخلايا الحمراء Red cells

تسمى سلائف الخلية الحمراء التي تَشكلت في نقي العظم من الخلايا السليفة المُحمرة (CFU - E) الأرومات الحمراء أو الأرومات السَويّة (**الشكل 23.3**)، والتي تقتسم وتكتسب الهيموغلوبين، الذي يحوّل السيتوبلازما إلى اللّون الوردي؛ تتكثف النواة وتنبثق من الخلية. أول خلية حمراء غير منواة هي الخليّة الشبكيّة، والتي لا تزال تحتوي على مادة ريبوزومية في السيتوبلازما، مما يعطي هذه الخلايا الكبيرة لون أزرق باهت (" تعدّد التلوّن (polychromasia) "). تفقد الخلايا الشبكية مادتها الريبوزومية وتنضج خلال 3 أيام، وخلال هذه الفترة يتم إطلاقها إلى الدوران. تَعكس زيادة عدد الخلايا الشبكية الجائلة (كثرة الشبكيّات) زيادة تكوّن الكريات الحمر. يتم تحفيز تكاثر وتمايز سلائف الخلايا الحمراء بواسطة الإرثروبويتين، وهو هرمون عديد الببتيد ينتج عن الخلايا الخلالية الكلوية المحيطة بالنبيبات استجابة لنقص الأكسجة. يؤدي فشل إنتاج الإرثروبويتين عند المرضى المصابين بالفشل الكلوي إلى حدوث فقر الدم، والذي يمكن علاجه بالإريثروبويتين خارجي المنشأ أو عوامل دوائية مماثلة تسمى العوامل المنبّهة لتكوّن الكريات الحمر، على سبيل المثال الداربيبويتين (darbepoetin).

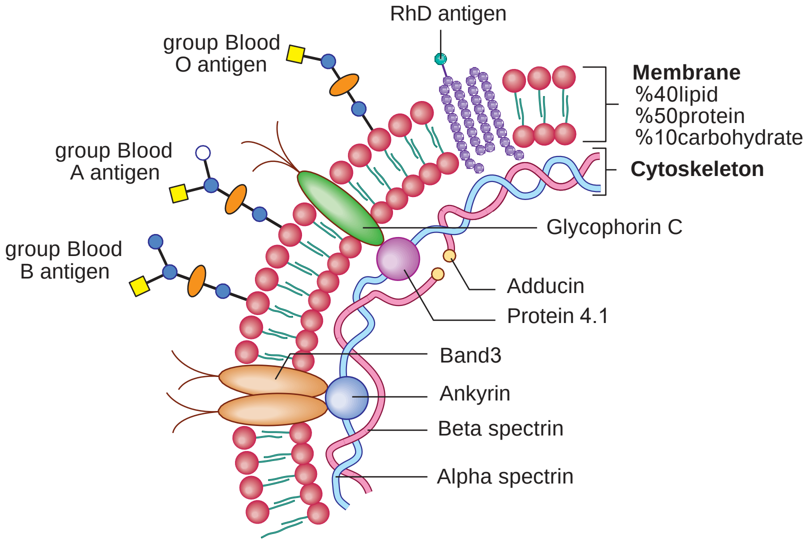
تَجول الخلايا الحمراء الطبيعية الناضجة لمدة 120 يوم تقريباً، وهي عبارة عن أقراص مقعرة الوجهين بحجم 8 ميكرومتر تفتقر إلى النواة ولكنها مليئة بالهيموغلوبين الذي يوفّر الأكسجين للأنسجة. من أجل المرور عبر أصغر الشعيرات الدموية، يكون غشاء الكرية الحمراء قابل للطي، مع دهون ثنائية الطبقة ترتبط ب "هيكل" البروتينات الخيطية عبر بروتينات ربط خاصة (**الشكل 23.4**). تؤدي التشوهات الوراثيّة لأيّ من هذه البروتينات إلى فقدان الغشاء أثناء مرور الخلايا عبر الطحال، وتشكيل خلايا حمراء شاذة شكلياً تسمى الخلايا الكرويّة أو الخلايا الإهليلجيّة (انظر **الشكل 23.8 D**). تتعرّض الخلايا الحمراء للتوتّر التناضحي في الدوران الرئوي والكلوي. من أجل الحفاظ على الاستتباب، يحتوي الغشاء على مضخّات أيونيّة تتحكّم في المستويات داخل الخلوية للصوديوم والبوتاسيوم والكلوريد والبيكربونات. في حالة غياب المتقدرات، يتم توفير الطاقة لهذه الوظائف من خلال تحلل السكر اللّاهوائي وسبيل فوسفات البنتوز في العُصارة الخلويّة. تُشكل البروتينات السكريّة الغشائية التي تَدخل في الطبقة الدهنية الثنائية أيضاً المستضدات التي تمّ التعرف عليها عن طريق تعيين الزمرة الدموية (انظر **الشكل 23.4**). تُعتبر أنظمة ABO والريزيوس هي الأكثر شيوعاً، على الرّغم من وصف أكثر من 400 مستضد للزمرة الدموية.

الهيموغلوبين Haemoglobin

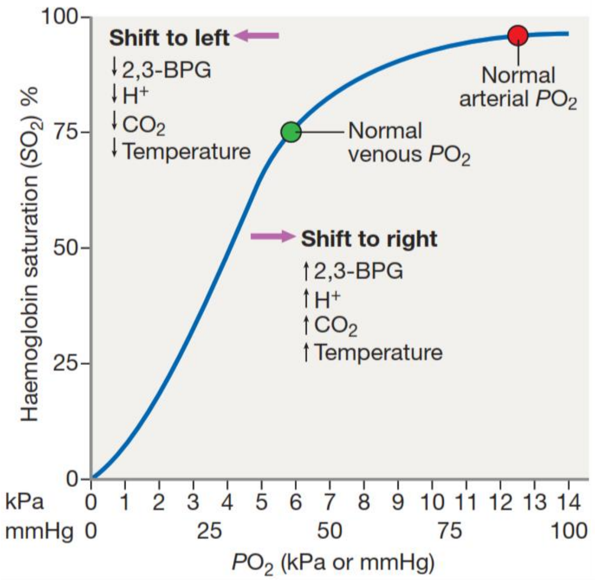
الهيموغلوبين هو بروتين مُكيّف خصيصاً لنقل الأكسجين، وهو يتألف من أربع سلاسل غلوبين، كل منها يحيط بجزيء صبغة البورفيرين المحتوي على الحديد "الهيم". سلاسل الغلوبين هي عبارة عن اجتماع سلسلتين ألفا وسلسلتين غير ألفا؛ يمثل الهيموغلوبين A (αα / ββ)) أكثر من 90% من هيموغلوبين البالغ، بينما يكون الهيموغلوبين F (αα / γγ) هو النوع السائد عند الجنين. يحتوي كل جزيء هيم على أيون حديدي (Fe2) يرتبط بشكل عكسي مع الأكسجين؛ تزداد الألفة للأكسجين مع الربط المتتالي لجزيئات الأكسجين. عندما يرتبط الأكسجين، فإن سلاسل بيتا "تتعلق" مع بعضها البعض؛ وتتحرك بشكل منفرد عند فقد الأكسجين. في حالة نزع الأكسجين "المفتوح" يرتبط 2،3− بيسفوسفوغليسيرات -2,3 bisphosphoglycerate (2,3−BPG)، وهو منتج لاستقلاب الخلية الحمراء، بجزيء الهيموغلوبين ويقلّل من الفته للأكسجين. تنتج هذه التفاعلات المعقدة الشكل السيني لمنحنى تفكك الأكسجين (**الشكل 23.5**). يعتمد موضع هذا المنحنى على تراكيز 2,3−BPG، وأيونات H، وCO2؛ تؤدي المستويات المتزايدة إلى انحراف المنحنى إلى اليمين وإطلاق الأكسجين بسهولة أكبر، على سبيل المثال عندما تصل الخلايا الحمراء إلى الأنسجة ناقصة التأكسج. إنَّ الهيموغلوبين F غير قادر على ربط 2,3−BPG وله منحنى تفكك أكسجين منزاح نحو اليسار، مما يضمن الأكسجة الجنينية؛ إلى جانب انخفاض pH دم الجنين.


الأرومة النقوية
سليفة النقوية
النقوية
خليفة النقوية
العدلة
سليفة الأرومة السوية
الأرومة الحمراء السوية الباكرة
الأرومة الحمراء السوية المتأخرة
الشبكية
كرية الدم الحمراء
الصُفيحة
أرومة النواءة
النواءة

الشكل 23.3 **مسار نضج الخلايا الحمراء، المُحببات، والصفيحات الدموية**. الصورة على اليمين هي فلم دم طبيعي.


RhD antigen
group Blood O antigen
group Blood A antigen
group Blood B antigen
Membrane
%40lipid
%50protein
%10carbohydrate
Cytoskeleton
Glycophorin C
Adducin
Protein 4.1
Band3
Ankyrin
Beta spectrin
Alpha spectrin

الشكل 23.4 التركيب الطبيعي لغشاء الخلية الحمراء. يتم منح مرونة غشاء الخلية الحمراء عن طريق ربط بروتينات الهيكل الخلوي. تشمل البروتينات الهامة عبر الغشاء الشريط 3 (قناة نقل الأيون) و glycophorin C (تشارك في ربط الهيكل الخلوي وتبادل الغازات، ومستقبل المتصورة المنجلية في الملاريا). تُحدد المستضدات الموجودة في خلايا الدم الحمراء فصيلة دم الشخص. يوجد حوالي 22 نظام لفصيلة الدم (مجموعات من مستضدات الكربوهيدرات أو البروتين يتحكم فيها جين واحد أو عدة مواضع مرتبطة ارتباطاً وثيقاً)؛ أهمها سريرياً هي أنظمة ABO والريزيوس (الصفحة. 931). يحتوي الموضع الوراثي ABO على ثلاثة أشكال أليلية رئيسية: A، B، و O. تقوم الأليلات A و B بتشفير ناقلة الغليكوزيل التي تقدم N-acetylgalactosamine (الدائرة المفتوحة) و D-galactose (الدائرة زرقاء)، على التوالي، إلى جزيئات الكربوهيدرات المستضدية على سطح الغشاء. ينتج الأشخاص الذين لديهم أليل O مستضد O، والذي يفتقر إلى أي من مجموعات السكر المضافة هذه. مستضدات Rh هي عبارة عن بروتينات عبر الغشاء.



الشكل 23.5 منحنى تفكك الهيموغلوبين والأكسجين. يتم ذكر العوامل التي تحول المنحنى إلى اليمين (تحرير كمية أكبر من الأكسجين إلى الدم) وإلى اليسار (تحرير كمية أقل من الأكسجين) عند PO2 معين. لتحويل الكيلو باسكال إلى مم زئبقي، اضرب في 7.5. (2,3 -– 2,3 = BPG bisphosphoglycerate)

يُمكن للعوامل المؤكسدة القوية، مثل الدابسون (dapsone)، تحويل أيونات الحديدي في الهيموغلوبين إلى حالته الحديدية (Fe3 +). يمتلك الميثيموغلوبين methaemoglobinالناتج أيضاً منحنى تفكك أكسجين منزاح نحو اليسار، مما قد يؤدي إلى نقص أكسجة النسج.

تؤدي الطفرات الجينية التي تؤثر على جيوب سلاسل الغلوبين المرتبطة بالهيم أو التفاعلات "المفصليّة" بين سلاسل الغلوبين إلى اعتلالات الهيموغلوبين أو الهيموغلوبين غير المستقر. يتم إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا بواسطة جينين على الكروموسوم 16، وسلاسل الغلوبين بيتا بواسطة جين واحد على الكروموسوم 11؛ يؤدي عدم التوازن في إنتاج سلاسل الغلوبين إلى الإصابة بالتلاسيميا، بينما تؤدي عيوب تركيب الهيم إلى حدوث البورفيريا (الفصل 14).

الهدم Destruction

يتم بلعمة الخلايا الحمراء في نهاية عمرها الافتراضي الذي يُقارب 120 يوم بواسطة الجهاز الشبكي البطاني. يتم إعادة تدوير الأحماض الأمينية من سلاسل الغلوبين وإزالة الحديد من الهيم لإعادة استخدامه في تركيب الهيموغلوبين. تتحلّل بنية الهيم المتبقية إلى بيليروبين يقترن مع حمض الغلوكورونيك قبل أن يتم إطراحه في الصفراء. في الأمعاء الدقيقة، يتحول البيليروبين إلى ستيركوبيلين؛ يُطرح معظمه، على الرغم من إعادة امتصاص كمية صغيرة وإفرازها بواسطة الكلية على شكل يوروبيلينوجين. تؤدي زيادة تخريب الخلايا الحمراء نتيجة انحلال الدم أو عمليّة تكوّن الدم غير الفعالة إلى حدوث اليرقان وزيادة اليوروبيلينوجين البولي. يُعتبر الهيموغلوبين الحرّ داخل الأوعية مادة سامة ترتبط عادةً بالهابتوجلوبين؛ وهو عبارة عن بروتينات بلازمية يُنتجها الكبد.

الخلايا البيضاء White cells

تتكوّن الخلايا البيضاء أو الكريات البيضاء في الدم من الخلايا المحبّبة (العدلات، الحمضات، الأسسات) والوحيدات واللمفاويات (انظر الشكل 23.12). تتشكّل الوحيدات واللمفاويات من الخلايا السليفة CFU-GM لنقي العظم أثناء تكوّن النقويات. أوّل خلية محبّبة يمكن التعرّف عليها في النقي هي الأرومة النقوية، وهي عبارة عن خلية كبيرة تحتوي على كمية صغيرة من السيتوبلازما القاعدية ونواة بدائية مع كروماتين مفتوح ونويات. عندما تنقسم الخلايا وتنضج، تكتسب قطع النواة والسيتوبلازما حبيبات نوعية للعدلات والحمضات، أو الأسسات (انظر الشكل 23.3)؛ يستغرق هذا الأمر حوالي 14 يوم. تُشارك السيتوكينات G-CSF وGM-CSF، وM-CSF في إنتاج الخلايا النقوية، ويمكن استخدام G-CSF سريرياً لتسريع استعادة عدد العدلات في الدم بعد العلاج الكيميائي. غالباً ما توجد الخلايا النقوية أو سليفة النقوية بشكل طبيعي فقط في النقي، ولكنها قد تَظهر في الدوران في حالات الإنتان أو التسمم. غالباً ما يترافق ظهور السلائف النقوية الأكثر بدائية في الدم بوجود خلايا حمراء منواة "كثرة أرومات البيض والحمر"؛ تشير هذه الحالة إلى وجود اضطراب خطير في وظيفة النقي.

العدلات Neutrophils

العدلات، أكثر خلايا الدم البيضاء شيوعاً عند البالغين، يبلغ قطرها 10–14 ميكرومتر، وتمتلك نواة متعددة الفصوص

تحتوي على 2–5 أجزاء وحبيبات سيتوبلازمية. تتمثل مهمتها الرئيسية في التعرف على الجسيمات والكائنات الدقيقة الغريبة وابتلاعها، وتدميرها. توجد مجموعة تخزين كبيرة من العدلات الناضجة في نقي العظم. كل يوم، يدخل حوالي 1011 من العدلات إلى الدوران، حيث يمكن أن تجول الخلايا بحرية أو تلتصق بالبطانة في التجمع الهامشي. هذان التجمعان متساويان في الحجم؛ هناك عوامل مثل التمارين أو الكاتيكولامينات تزيد من عدد الخلايا المتدفقة في الدم. تقضي العدلات من 6 إلى 10 ساعات في الدوران قبل أن تتم إزالتها، بشكل أساسي عن طريق الطحال. بدلاً من ذلك، تنتقل إلى الأنسجة ويتم استهلاكها في العملية الالتهابية أو تخضع للموت الخلوي المبرمج والبلعمة بواسطة البلاعم.

الحمضات Eosinophils

تُمثّل الحمضات 1–6% من الخلايا البيضاء الجائلة، وهي بحجم مماثل للعدلات ولكنها تمتلك نواة ثنائية الفصوص وحبيبات برتقالية بارزة على صبغة Romanowsky. تُعتبر الحمضات خلايا بالعة وتحتوي حبيباتها على بيروكسيداز قادر على توليد أنواع الأكسجين التفاعلية والبروتينات التي تُشارك في القتل داخل الخلوي للطفيليات والديدان الطفيلية (الفصل **11**)، كما أنها تُشارك أيضاً في التفاعلات التأتبية (مثل الربو التأتبي. الفصل **17**؛ انظر أيضاً الفصل **4**).

الأسسات Basophils

هذه الخلايا أقل شيوعاً من الحمضات، حيث تُشكّل أقل من 1% من الخلايا البيضاء الجائلة. تحتوي على حبيبات سوداء كثيفة تحجب النواة، تُشبه الخلايا البدينة (توجد فقط في الأنسجة)، وتُشارك في تفاعلات فرط الحساسية.

الوحيدات Monocytes

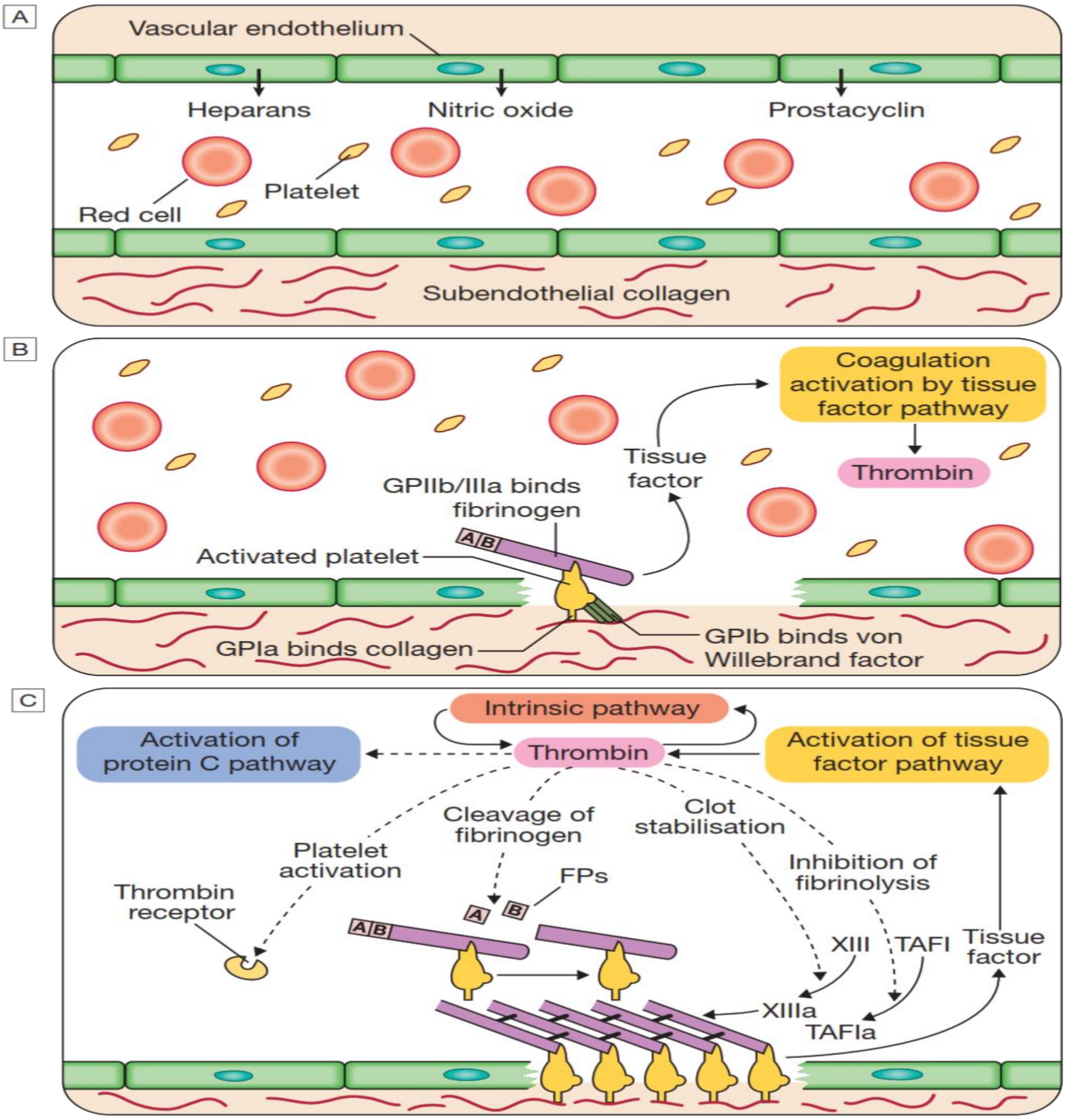
هي أكبر الخلايا البيضاء، يبلغ قطرها من 12 إلى 20 ميكرومتر، وتحتوي على نواة غير منتظمة في السيتوبلازما الزرقاء الشاحبة الغزيرة التي تحتوي على فجوات سيتوبلازمية متباعدة. تدور هذه الخلايا لبضع ساعات ثم تُهاجر إلى الأنسجة، حيث تصبح بلاعم أو خلايا كوبفر، أو خلايا متغصّنة مُقدّمة للمستضد. الحطام البلعمي السابق هو خلايا الموت الخلوي المبرمج، والكائنات الحية الدقيقة (انظر الإطار **4.1**).

اللمفاويات Lymphocytes

يتم اشتقاق الخلايا اللمفاوية من الخلايا النقوية المكونة للدم متعددة القدرات في نقي العظم. هناك نوعان رئيسيان: الخلايا التائية (التي تتواسط المناعة الخلوية) والخلايا البائية (التي تتواسط المناعة الخلطية). تتطوّر الخلايا اللمفاوية التي تُهاجر إلى التيموس إلى الخلايا التائية، بينما تتطوّر الخلايا البائية في نقي العظام. إنّ الغالبية العظمى (حوالي 80%) من الخلايا اللمفاوية في الدوران هي عبارة عن خلايا تائية. الخلايا اللمفاوية غير مُتجانسة، أصغرها يشابه حجماً الخلايا الحمراء وأكبرها بحجم العدلات. تكون الخلايا اللمفاوية الصغيرة دائرية الشكل مع سيتوبلازما زهيدة، بينما تكون الخلايا الأكبر غير منتظمة مع سيتوبلازما زرقاء غزيرة. تمتلك الأنواع الفرعيّة للخلايا اللمفاوية وظائف نوعيّة ويتراوح عمرها من بضعة أيام إلى عدّة سنوات. تستخدم مستضدات سطح الخلية (مستضدات 'مجموعة التمايز' (CD))، والتي تظهر في مراحل مختلفة من نضج الخلايا اللمفاوية وتُشير إلى سلالة الخلية ونضجها في تصنيف اللمفومات وابيضاضات الدم اللمفاوية.

الإرقاء Haemostasis

يجب الحفاظ على الدم بحالة سائلة لكي يعمل كجهاز نقل، ولكن يجب أن يكون قادر على التصلّب لتشكيل خثرة بعد الإصابة الوعائية لمنع حدوث النزف المُفرِط، تُعرف هذه العملية باسم الإرقاء. يتوضّع الإرقاء الناجح في منطقة الأذية النسيجية ويَتبع ذلك إزالة الخثرة وإصلاح الأنسجة من خلال التفاعلات المعقّدة بين البطانة الوعائية والصفيحات الدموية وعامل فون ويلبراند وعوامل التخثر ومضادات التخثر الطبيعية، والأنزيمات الحالة للفيبرين (الشكل **23.6**). قد يؤدي الخلل الوظيفي في أي من هذه المكونات إلى حدوث نزف أو تخثر.


A
Vascular endothelium
Heparans
Nitric oxide
Prostacyclin
Platelet
Red cell
Subendothelial collagen
B
Coagulation activation by tissue factor pathway
Tissue factor
Thrombin
GPIIb/IIIa binds fibrinogen
A B
Activated platelet
GPIa binds collagen
GPIb binds von Willebrand factor
C
Intrinsic pathway
Activation of protein C pathway
Thrombin
Activation of tissue factor pathway
Cleavage of fibrinogen
Clot stabilisation
Platelet activation
Inhibition of fibrinolysis
Thrombin receptor
FPs
A
B
A B
XIII
TAFI
Tissue factor
XIIIa
TAFIa

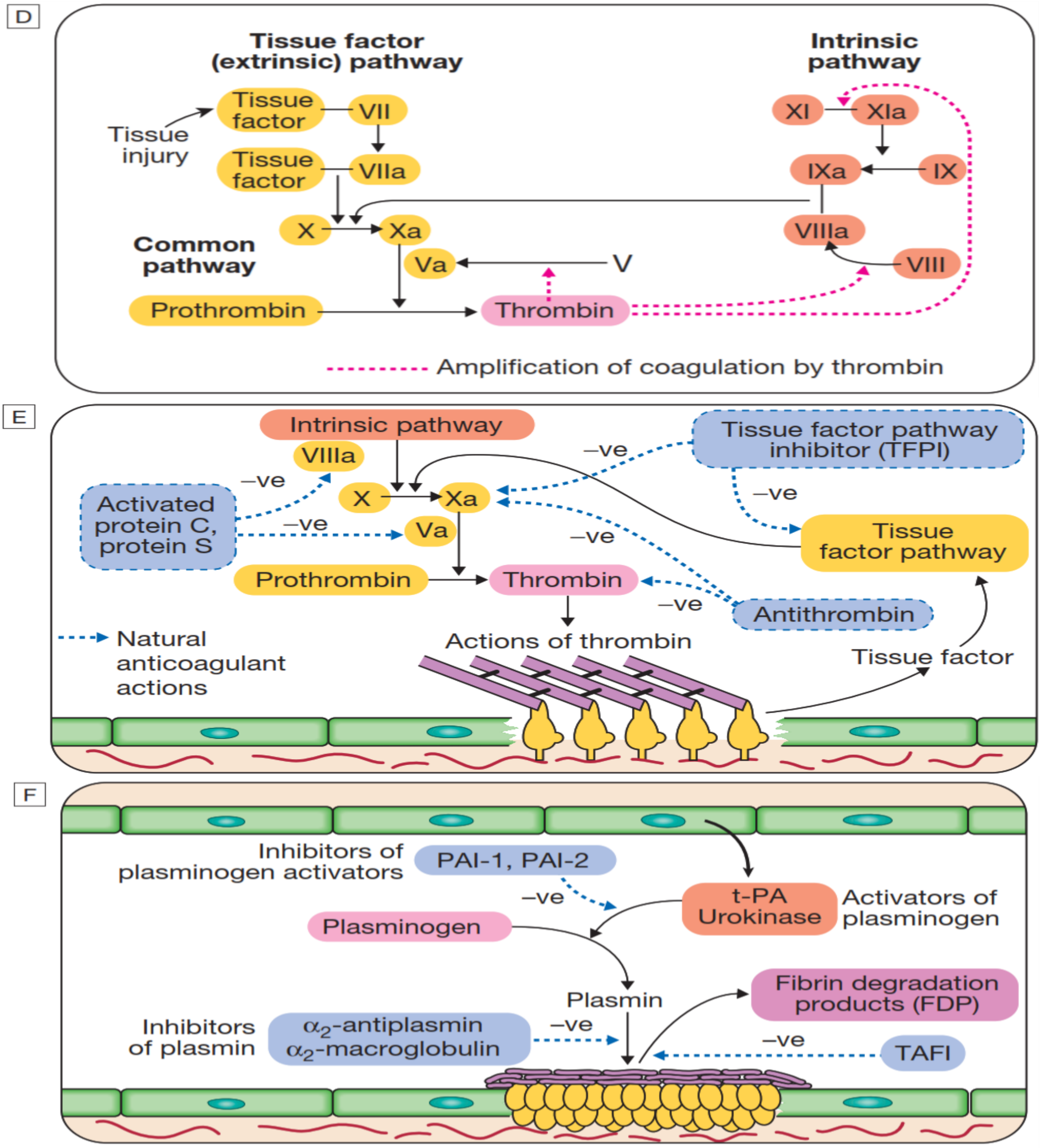
الشكل 23.6 مراحل الإرقاء الطبيعي.

A المرحلة 1. ظروف ما قبل الإصابة تُشجّع الجريان. تُنتج البطانة الوعائية مواد (بما في ذلك أكسيد النيتريك، البروستاسكلين، والهيباران) لمنع التصاق الصفيحات الدموية والخلايا البيضاء بجدار الوعاء الدموي. تَجول الصفيحات الدموية وعوامل التخثر وهي بحالة عدم تنشيط.

B المرحلة 2: الاستجابة المبكرة للإرقاء: تلتصق الصفيحات الدموية؛ يتم تنشيط التخثير. يتم اختراق البطانة في موقع الإصابة، مما يؤدي إلى تعريض الكولاجين تحت البطاني. يتم إطلاق كميات صغيرة من العامل النسيجي (TF). ترتبط الصفيحات الدموية بالكولاجين عن طريق مستقبل نوعي، البروتين السكري Ia (GPIa)، مما يؤدي إلى تغيير شكل الصفيحات والتصاقها بمنطقة الأذية من خلال ارتباط مستقبلات أخرى (GPIb و GPIIb / IIIa) بعامل فون ويلبراند وعامل الفيبرينوجين، على التوالي. يتم تنشيط التخثر عن طريق سبيل (خارجي المنشأ) العامل النسيجي، مما ينتج عنه كميات صغيرة من الثرومبين.

C و D المرحلة 3. تشكيل خثرة الفيبرين: تتنشط وتتجمع الصفيحات الدموية؛ يتم دعم تشكل الفيبرين بواسطة غشاء الصفيحات الدموية؛ ويتم تشكيل خثرة ثابتة في الفيبرين. يتم تنشيط الصفيحات الدموية الملتصقة من خلال العديد من السبل، بما في ذلك ارتباط ثنائي فوسفات الأدينوزين (ADP) والكولاجين والثرومبين والأدرينالين (الإبينفرين) بالمستقبلات السطحية. يحوّل سبيل السيكلو أوكسيجيناز حمض الأراشيدونيك من غشاء الصفيحات إلى الثرومبوكسان A2، والذي يؤدي إلى تراكم الصفيحات. يؤدي تنشيط الصفيحات الدموية إلى إطلاق محتويات الحبيبات، مما يعزّز التخثر بشكل أكبر (انظر الشكل 23.7). يلعب الثرومبين دور رئيسي في التحكّم بالتخثّر: الكمية الصغيرة الناتجة عبر سبيل TF تعمل على تضخيم إنتاجها بشكل كبير؛ يتم تنشيط السبيل "داخلي المنشأ" مع إنتاج كميات كبيرة من الثرومبين. يؤدّي الثرومبين إلى تشكيل الخثرة بشكل مباشر عن طريق شق الفيبرينوببتيدات (FPs) من الفيبرينوجين لإنتاج

الفيبرين. ترتبط موحودات الفيبرين بالعامل XIII، والذي يتم تنشيطه أيضاً بواسطة الثرومبين. بعد أن كان له دور رئيسي في تشكيل الخثرة وتثبيتها، يبدأ الثرومبين بعد ذلك في تنظيم تكوين الخثرة بطريقتين رئيسيتين: (a) تنشيط مسار البروتين C (PC) (مضاد طبيعي للتخثر)، مما يقلل من زيادة التخثر؛ (b) تنشيط مثبط انحلال الفيبرين المُنشط بالثرومبين (TAFI)، والذي يثبط انحلال الفيبرين (انظر E و F).


D
Tissue factor (extrinsic) pathway
Intrinsic pathway
Tissue injury
Tissue factor
VII
Tissue factor
VIIa
XI
XIa
IXa
IX
X
Xa
VIIIa
VIII
Common pathway
Va
V
Prothrombin
Thrombin
Amplification of coagulation by thrombin
E
Intrinsic pathway
VIIIa
Tissue factor pathway inhibitor (TFPI)
−ve
Activated protein C, protein S
X
Xa
Va
Tissue factor pathway
Prothrombin
Thrombin
Antithrombin
Natural anticoagulant actions
Actions of thrombin
Tissue factor
F
Inhibitors of plasminogen activators
PAI-1, PAI-2
t-PA Urokinase
Activators of plasminogen
Plasminogen
Plasmin
Fibrin degradation products (FDP)
Inhibitors of plasmin
α2-antiplasmin
α2-macroglobulin
TAFI

E المرحلة 4. الحد من تشكيل الخثرة: تُعاكس مضادات التخثر الطبيعية عملية تنشيط عوامل التخثر. بمجرّد أن يتم تأمين التخثر، يتم الحد من انتشار الخثرة بواسطة مضادات التخثر. يُعتبر مضاد الثرومبين مثبّط لبروتياز السيرين الذي يصنعه الكبد، والذي يخرّب العوامل المُنشّطة مثل XIa ت، Xa، والثرومبين (IIa). يتم تعزيز نشاطه الرئيسي ضد الثرومبين و Xa بواسطة الهيبارين والفونداباريونكس fondaparinux، مما يفسّر تأثيرها المضاد للتخثر. يربط مثبط سبيل العامل النسيجي (TFPI) بـ VIIa و Xa ويعطلهما. يحدث تنشيط PC بعد ارتباط الثرومبين بالثرومبومودولين المغلف بالغشاء؛ يرتبط البروتين المنشط C (aPC) بعامله المساعد، البروتين S (PS)، ويقوم بفصل Va و VIIIa. يعتمد كل من PC و PS على الفيتامين K ويتم استنفادهما بواسطة مضادات التخثر الكومارينية مثل الوارفارين.

F المرحلة 5. انحلال الفيبرين: يحلّل البلازمين الفيبرين للسماح بإعادة فتح الأوعية وإصلاح الأنسجة. يجب تحطيم الخثرة غير القابلة للذوبان لإعادة فتح الأوعية. يتم إنتاج البلازمين، وهو الأنزيم الرئيسي لتحلّل الفيبرين، عند تنشيط البلازمينوجين، على سبيل المثال بواسطة منشّط البلازمينوجين النسيجي (t-PA)

أو اليوروكيناز في الخثرة. يقوم البلازمين بحلمهة خثرة الفيبرين، مما يؤدي لإنتاج منتجات تحلّل الفيبرين، بما في ذلك D-dimer. هذه العملية مُنظّمة للغاية؛ يتم التحكم في منشّطات البلازمينوجين بواسطة مثبّط يسمى مثبّط منشط البلازمينوجين (PAI)، يتم تثبيط نشاط البلازمين بواسطة α2-antiplasmin و α2-macroglobulin، ويتم تثبيط انحلال الفيبرين بواسطة TAFI المنشط للثرومبين.

الصُفيحات الدموية Platelets

تتشكّل الصُفيحات الدمويّة في نقي العظم من النواءات. تَنقسم الخلايا سليفة النواءات (CFU-Meg) لتشكيل أرومة النواءات، والتي تخضع لعملية تسمى "التضاعف الفتيلي". يحدث في هذه العملية انقسام للنواة وليس لكل الخلية، مما يؤدي إلى تكوين نواءات ناضجة وخلايا كبيرة تمتلك عدة نوى وسيتوبلازما تحتوي على حبيبات صفيحية، ثم تتبذ أعداد كبيرة من الصفيحات الدموية من كل النواءات إلى الدوران. يتم تحفيز تشكيل ونضج النواءات بواسطة الثرومبوبويتين المُنتج في الكبد. تنتشر الصفيحات الدموية لمدة 8–10 أيام قبل أن يتم تدميرها في الجهاز الشبكي البطاني؛ حوالي 30% من الصفيحات المحيطية تتجمع عادة في الطحال ولا تجول في الدوران.

في الظروف الطبيعية، تكون الصفيحات الدموية قرصية الشكل بقطر يبلغ 2–4 ميكرومتر (الشكل 23.7). ينطوي الغشاء السطحي لتشكيل شبكة أنبوبية والجهاز القنيوي والذي يوفر قناة لتصريف محتوى الحبيبات بعد تنشيط الصفيحات. تشمل الأدوية التي تُثبط التخثّر ووظيفة الصفيحات الأسبرين (مثبط السيكلو أوكسيجيناز) والكلوبيدوغريل (clopidogrel) والبراسوغريل (prasugrel) والتيكاغريلور (ticagrelor) (مثبطات تنشيط الأدينوزين ثنائي الفوسفات [ADP]) والديبيريدامول (dipyridamole) (مثبط الفوسفوديستيراز)، ومثبطات الغليكوبروتين IIb / III مثل abciximab، tirofiban، و eptifibatide (الذي يمنع ارتباط الفيبرينوجين).

عوامل التخثّر Clotting factors

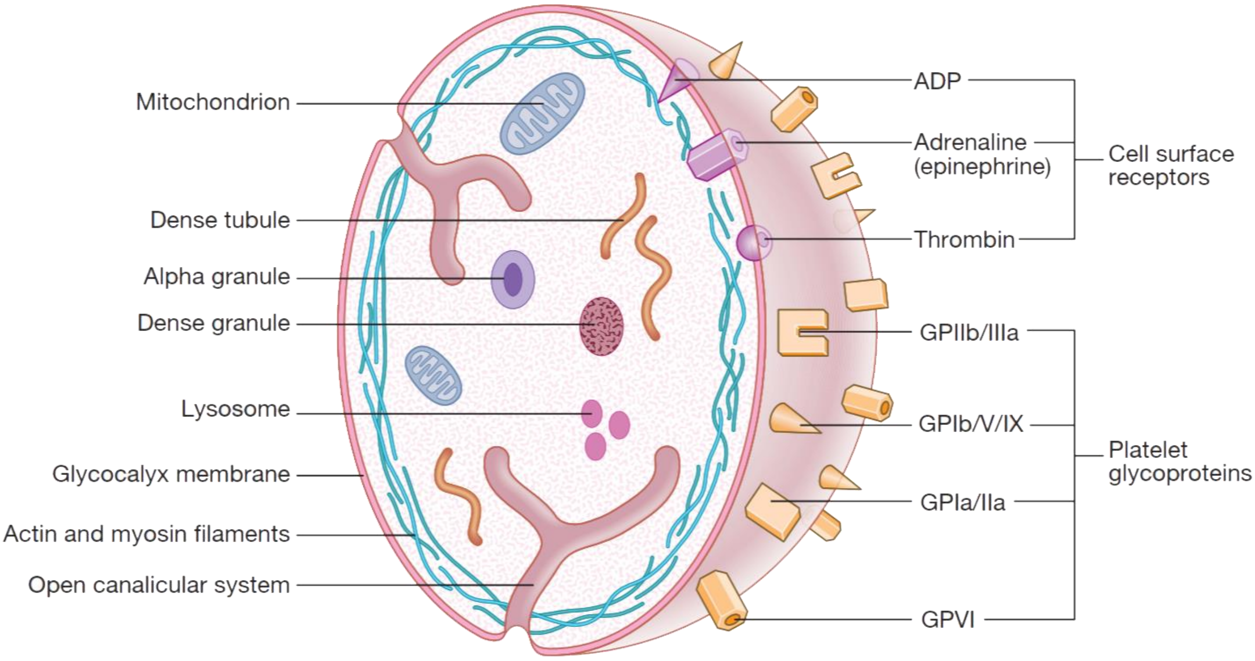
يتكون جهاز التخثّر من شلال من بروتينات الزيموجين غير النشطة القابلة للذوبان والمحددة بالأرقام الرومانية. عند انشطارها وتنشيطها بروتينياً، يكون كل منها قادر على تنشيط واحد أو أكثر من مكونات الشلال. يتم تحديد العوامل المُفعلة بواسطة اللاحقة "a". تتطلب بعض هذه التفاعلات وجود الفوسفوليبيد والكالسيوم. يحدث التخثر من خلال سبيلين: يبدأ عن طريق السبيل خارجي المنشأ (أو العامل النسيجي) ويتم تضخيمه بواسطة "السبيل داخلي المنشأ" (انظر الشكل 23.6 D).

يتم تصنيع عوامل التخثر بواسطة الكبد، على الرغم من أن العامل الخامس ينتج أيضاً عن طريق الصفيحات الدموية والخلايا البطانية. تتطلب كل من العوامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر الكربلة التالية للترجمة للسماح لهم بالمشاركة في التخثر. يعتمد أنزيم الكربوكسيلاز المسؤول عن ذلك في الكبد على الفيتامين K الذي يتم تحويله إلى إيبوكسيد في هذا التفاعل، والذي يجب اختزاله إلى شكله النشط بواسطة أنزيم الريدوكتاز. يقوم الوارفارين بتثبيط هذا الاختزال، وهو أساس التأثير المضاد للتخثر للكومارين. تترافق الأسباب الخلقية (مثل الهيموفيليا) والمكتسبة (مثل قصور الكبد) لعوز عوامل التخثر بحدوث النزف.

استقصاء أمراض الدم

تعداد الدم الكامل The full blood count

للحصول على تعداد الدم الكامل (FBC)، تتم معالجة الدم المُسال من خلال أجهزة تحليل الدم الآلية التي تستخدم مجموعة متنوعة من التقنيات (قياس الجسيمات، الترددات الراديوية، وأجهزة الليزر) لقياس المناسب الدموية. يتضمن ذلك عدد الخلايا الجائلة، والنسبة من حجم الدم الكامل التي تشغلها الخلايا الحمراء (الهيماتوكريت، HCT)، ومؤشرات الخلايا الحمراء التي تُعطي معلومات حول حجمها (متوسط حجم الخلية، MCV) وكمية الهيموغلوبين الموجود فيها


Mitochondrion
Dense tubule
Alpha granule
Dense granule
Lysosome
Glycocalyx membrane
Actin and myosin filaments
Open canalicular system
ADP
Adrenaline (epinephrine)
Thrombin
Cell surface receptors
GPIIb/IIIa
GPIb/V/IX
GPIa/IIa
GPVI
Platelet glycoproteins

الشكل 23.7 بنية الصفيحات الدموية الطبيعية. يمتلئ سطح الصفيحات بالبروتينات السكرية التي ترتبط بالبنى الأساسية مثل عامل الفيبرينوجين، الكولاجين، عامل فون ويلبراند ومستقبلات سطح الخلية للثرومبين، ADP، الأدرينالين (الإبينفرين). من خلال سبل الإشارات الداخلية، ينتج عن تنشيط الصفيحات الدموية انحلال الحبيبات ألفا والحبيبات الكثيفة، مما يؤدي في النهاية إلى تراكمها. يشكل حصار هذه المسارات بواسطة الأدوية مثل الأسبرين، الكلوبيدوغريل، التيكاغريلور، التيروفيبان، والأبسيكساماب أساس العلاج المضاد للصفيحات. (ADP = ثنائي فوسفات الأدينوزين؛ GP = بروتين سكري).

(متوسط حجم الخلية، MCV) وكمية الهيموغلوبين الموجود فيها (متوسط هيموغلوبين الخلية، MCH). يمكن لمحللي الدم التفريق بين أنواع خلايا الدم البيضاء وإعطاء عدد آلي للعدلات واللمفاويات والوحيدات والحمضات والأسسات. من المهم أن ندرك أن هناك عدد من الحالات التي قد تؤدي إلى إعطاء نتائج زائفة (الإطار 23.1). النطاقات المرجعية لعدد من مناسب الدم الشائعة لدى البالغين مذكورة في الفصل 35.

فحص فلم الدم Blood film examination

على الرغم من أن التطورات التقنية في أجهزة تحليل تعداد الدم الكامل أدّت إلى تقليل عيّنات الدم التي تتطلّب فحص يدوي، إلّا أنّ فحص مكونات الدم المحضّرة على شريحة مجهرية ("فيلم الدم") غالباً ما ينتج عنه معلومات قيّمة (الإطار 23.2 والشكل 23.8). لا يستطيع المحلّلون تحديد الشذوذات في شكل ومحتوى الخلايا الحمراء (على سبيل المثال، أجسام Howell-Jolly، التَرقّط القاعدي، أو طفيليات الملاريا) أو تحديد الخلايا البيضاء غير الطبيعية تماماً مثل الأرومات.

23.1 نتائج تعداد الدم الكامل الكاذبة لأجهزة التحليل الآلية.

النتيجة	الشرح
زيادة الهيموغلوبين	زيادة شحوم الدم، اليرقان، الارتفاع الكبير بعدد الكريات البيضاء
نقص الهيموغلوبين	الخلط غير السليم للعينة، سحب الدم من الوريد الذي يتدفق إليه التسريب الوريدي
زيادة حجم الخلايا الحمراء (متوسط حجم الكرية، MCV)	الراصات الباردة، فرط الأسمولية غير الكيتوني
زيادة عدد الخلايا البيضاء	وجود الخلايا الحمراء المنواة
انخفاض عدد الصفيحات الدموية	وجود خثرة في العينة، تكدس الصفيحات

فحص نقي العظم Bone marrow examination

عند البالغين، يتم عادة الحصول على نقي العظم من العرف الحرقفي الخلفي. يمكن شفط النقي من المسافة اللّبية وصَبغهُ، وفحصه تحت المجهر (رشف نقي العظم) بعد التخدير

23.2 كيفية تفسير مظاهر الكريات الحمراء.

صغر الكريات الحمراء (انخفاض متوسّط حجم الكرية، MCV <76 fL) A

- عوز الحديد
- الثلاسيميا
- فقر الدم بالأرومات الحديدية

كبر الكريات الحمراء (زيادة متوسط حجم الكرية، MCV > 100 fL) B

- عوز الفيتامين B12 أو حمض الفوليك
- أمراض الكبد، الكحول
- قصور الغدة الدرقية
- متلازمة خلل التنسج النقوي
- الأدوية (مثل الزيدوفودين، التريميثوبريم، الفينيتوين، الميثوتريكسات، الهيدروكسي كاربامايد)

الخلايا الهدفية Target cells (المنطقة المركزيّة من الهيموجلوبين) C

- أمراض الكبد
- الثلاسيميا
- بعد استئصال الطحال
- مرض الهيموجلوبين C

الخلايا الكروية Spherocytes (خلايا كثيفة، لا توجد منطقة شحوب مركزي) D

- فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
- بعد استئصال الطحال
- كثرة الكريات الحمر الكروية الوراثي

الكريات الحمراء المنواة (الأرومات السوية) F

- ارتشاح النقي
- انحلال الدم الشديد
- تليّف النقي
- النزف الحاد

أجسام Howell – Jolly (بقايا نووية دائرية صغيرة) G

- قصور الطحال
- بعد استئصال الطحال
- خلل تكون الدم

تعدّد التلوّن Polychromasia (كريات حمراء فتيّة – وجود الخلايا الشبكيّة) H

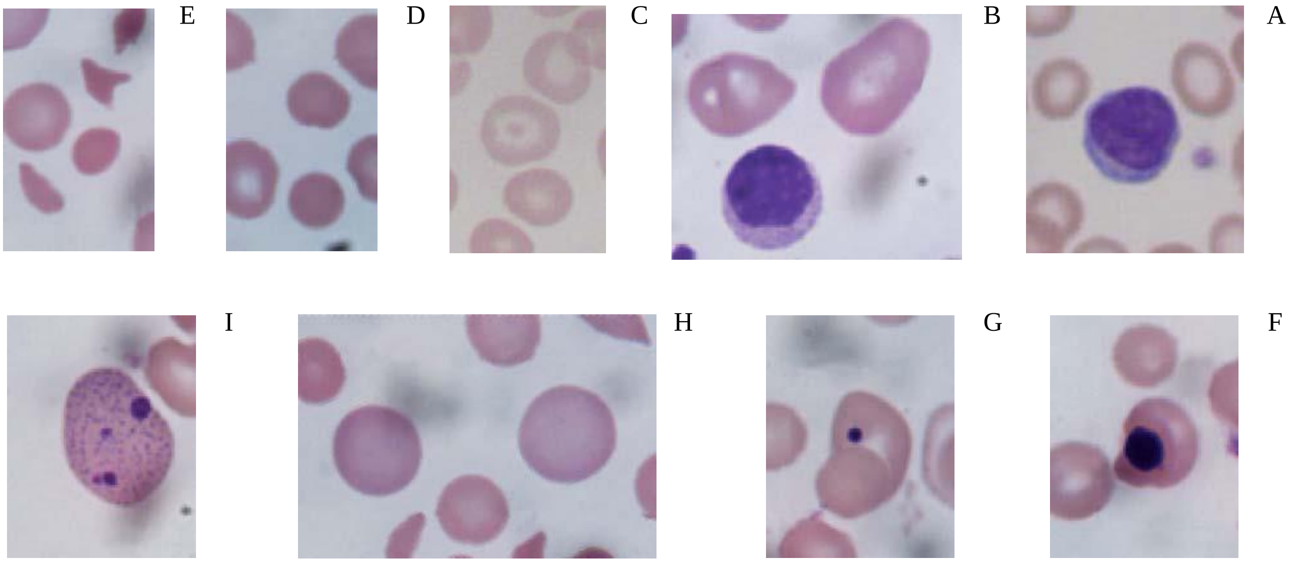
- انحلال الدم، النزف الحاد.
- زيادة معدل دوران الكريات الحمراء

التَرقُّط القاعدي Basophilic stippling (يظهر RNA الريبوسومي غير الطبيعي كنقاط زرقاء) I

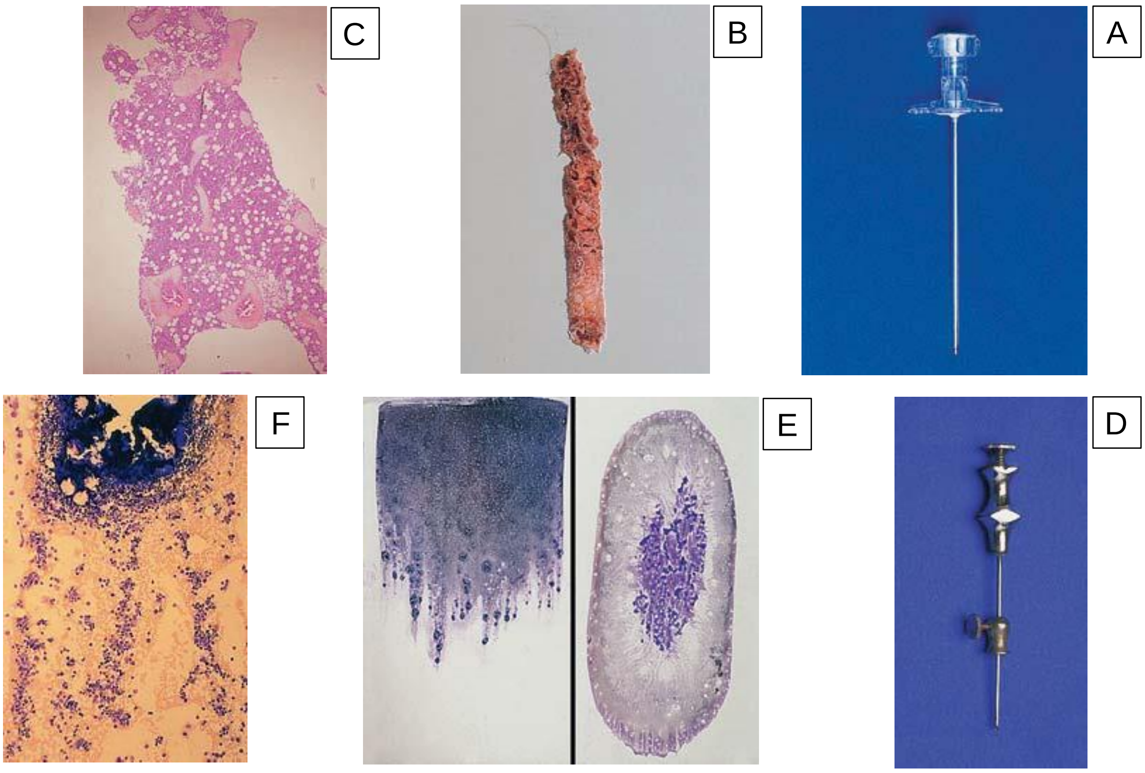
- خلل تكوّن الدم
- التسمّم بالرصاص

تشظي الكريات الحمراء Red cell fragments (انحلال الدم داخل الوعائي) E

- انحلال الدم باعتلال الأوعية الدقيقة، على سبيل المثال المتلازمة اليورميائية الانحلالية (HUS)، فرفرية نقص الصفيحات الدموية (TTP)
- التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)



الشكل 23.8 مظاهر الكريات الحمراء. A صغر الكريات. B كبر الكريات. C الخلايا الهدفية. D الخلايا الكروية. E تشظي الكريات. F الكريات الحمراء المنواة. G أجسام هاول – جولي. H تعدد التلون. I التَرقّط القاعدي.



الشكل 23.9 رشف نقي العظم والتريفين. A إبرة خزعة التريفين. B مظهر عياني لخزعة التريفين. C مظهر مجهري لمقطع ملون للترفين. D إبرة رشف نقي العظم. E مظهر مجهري ملون لرشف النقي: المسحة (اليسار) و التهريس (اليمين). F مظهر مجهري لجسيمات النقي الملونة و آثار الخلايا المكونة للدم.

الموضعي. بالإضافة إلى ذلك، يمكن إزالة لبّ العظم (خزعة trephine) وتثبيته وإزالة التكلّس قبل قطع المقاطع للتلوين (الشكل 23.9). يتم استخدام رشف نقي العظم لتقييم تكوين وتشكّل الخلايا المكوّنة للدم أو الارتشاح غير الطبيعي. يمكن إجراء مزيد من الاستقصاءات، مثل تحليل واسمات سطح الخليّة (التنميط المناعي)، الدراسات الصبغيّة والجزيئيّة لتقييم المرض الخبيث، أو زرع النقي عند الاشتباه بالسل. تُعتبر خزعة trephine متفوقة في تقييم خلوية النقي، تليّف النقي، والارتشاح بالخلايا غير الطبيعية مثل السرطان النقيلي.

استقصاء التخثر Investigation of coagulation

اضطرابات النزف Bleeding disorders

هناك اختبارات تحرّي موصى بها (الإطار 23.3) عند المرضى الذين لديهم دليل سريري على وجود اضطراب نزفي. غالباً ما يتم التنشيط الفيزيولوجي للتخثّر بواسطة العامل النسيجي، مع تضخيم العملية بكميات صغيرة من الثرومبين المتكونة نتيجة لذلك. لتسهيل الوصف، لا تزال مصطلحات السبل الخارجية والداخلية والمشتركة مستخدمة (انظر الشكل D23.6). تقيس اختبارات التخثر الزمن اللازم لتشكيل الخثرة بالمختبر في عينة البلازما بعد بدء عملية التخثر بواسطة المنشّطات والكالسيوم. تتم مقارنة نتيجة عيّنة الاختبار مع الشواهد العادية. يتم تقييم سبيل العامل النسيجي ("الخارجي") (انظر الشكل D23.6) من خلال زمن البروثرومبين (PT)، والسبيل "الداخلي" بواسطة زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط (APTT)، والذي يُعرف أحياناً باسم زمن الثرومبوبلاستين الجزئي مع الكاولين kaolin(PTTK). يتأخّر التخثّر بسبب نقص عوامل التخثر ووجود مثبطات التخثر، مثل الهيبّارين. المجالات المرجعية التقريبية وأسباب الشذوذات موضّحة في الإطار 23.3. يشير تطاول كل من PT و APTT إما إلى عوز أو تثبيط السبيل المشترك النهائي (الذي يشمل العوامل X والبروثرومبين و V والفيبرينوجين) أو عوز عوامل

التخثر الشامل الذي يشمل أكثر من عامل واحد، كما يحدث في التخثّر المُنتشر داخل الأوعية (DIC، **الفصل 10** ولاحقاً في هذا الفصل أيضاً). يمكن إجراء المزيد من الاختبارات النوعية بناءً على تفسير السيناريو السريري ونتائج اختبارات الفحص هذه. يسمح اختبار المزج مع البلازما الطبيعية بالتمييز بين عوز عامل التخثّر (تصحيح الزمن المتطاول) ووجود مثبّط للتخثّر (الزمن المُتطاول غير مُصحّح)؛ قد يكون الأخير مادة كيميائية (هيبارين) أو جسم مضاد (غالباً مضاد تخثّر الذئبة ولكن في بعض الأحيان مثبّط نوعي لأحد عوامل التخثر، عادةً العامل الثامن). قد يكون APTT طبيعي في داء فون ويلبراند؛ تم تفصيل المزيد من الاستقصاءات في الحالات المُشتبه بها لاحقاً في هذا الفصل.

تم تقييم وظيفة الصُفيحات الدموية تاريخياً من خلال زمن النزف ويقاس زمن توقف النزف بعد إجراء شق معياري. على أية حال، تخلّت معظم المراكز عن استخدام هذا الاختبار. يمكن تقييم وظيفة الصُفيحات الدمويّة في المختبر عن طريق قياس التكدّس استجابة لمنبّهات مختلفة، مثل الأدرينالين (الأدرينالين) والكولّاجين والثرومبين وحمض الأراشيدونيك و ADPوالتّراص استجابة للريستوسيتين أو عن طريق قياس مكونات الحبيبات داخل الخلايا، على سبيل المثال ثلاثي فوسفات الأدينوزين، ثنائي فوسفات الأدينوزين ونسبتهما لبعضهما البعض (ATP / ADP).

يتم أيضاً إجراء اختبارات تحرّي التخثّر عند المرضى الذين يُشتبه بإصابتهم بـ DIC، عند استهلاك عوامل التخثر والصفيحات الدموية، والذي يؤدي إلى قلّة الصفيحات الدموية وتطاول PT وAPTT. بالإضافة إلى ذلك، هناك دليل على التخثّر النشط من خلال استهلاك الفيبرينوجين وتوليد منتجات تحلل الفيبرين (D-dimers). لاحظ أنّ الفيبرينوجين هو بروتين طور حاد قد يكون مرتفع أيضاً في المرض الالتهابي (**الفصل 4**).

مُراقبة العلاج المضاد للتخثر Monitoring anticoagulant therapy

يتم التحقّق من صحة النسبة المعيارية الدولية (INR) فقط لتقييم التأثير العلاجي لمانعات التخثر الكومارينية، بما في ذلك الوارفارين. هناك دليل على وجود تخثّر نشط مع الوارفارين. يتم حساب INR من خلال نسبة PT المريض على PT الشاهد الطبيعي، وترفع إلى قوة مؤشر الحساسية الدولي للثرومبوبلاستين المستخدم في الاختبار (ISI، مشتق من المقارنة مع مادة قياسية مرجعية دولية). لا يمكن تقييم تراكيز مانعات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) بدقّة من خلال PT أو APTT، حيث أن لها ارتباط متغيّر وضعيف بشكل عام. إنَّ مراقبة العلاج بالهيبارين، بشكل عام، مطلوب فقط في حالة استخدام الهيبارين غير المجزّأ. تُطيل مانعات التخثّر العلاجية الـ APTT بالنسبة لعيّنة الشاهد بنسبة 1.5 –2.5 تقريباً. يمتلك الهيبارين مُنخفض الوزن الجزيئي استجابة يمكن التنبّؤ بها بحيث لا يتطلب مُراقبة التأثير المانع للتخثّر، إلّا عند المرضى الذين لديهم قصور كلوي (معدل الترشيح الكبيبي أقل من 30 مل/ دقيقة). عند استطباب المراقبة، يجب استخدام اختبار نشاط مضاد الـ Xa بدلاً من APTT.

23.3 اختبارات فحص التخثر.

الاستقصاء	المجال المرجعي	الحالات التي قد تكون فيها الاختبارات غير طبيعية
تعداد الصفيحات	150–400 $\times 10^9$/L	قلّة الصفيحات
زمن البروترومبين (PT)	9–12 secs	أعواز العوامل الثاني أو الخامس أو السابع أو العاشر عوز الفيبرينوجين الشديد
زمن الثرومبوبلاستين الجزئي الفعّال (APTT)	26–36 secs	أعواز العوامل II و V و VIII وIX و X وXI وXII عوز الفيبرينوجين الشديد العلاج بالهيبارين غير المجزأ الأجسام المضادة لعوامل التخثر مضاد التخثر الذئبي عوز العوامل المتعدد (مثل، DIC)
تركيز الفيبرونوجين	1.5–4.0 g/L	نقص فيبرينوجين الدم، على سبيل المثال قصور الكبد، DIC

[1] ملاحظة. تُستخدم النسبة المعيارية الدولية (INR) فقط لمراقبة العلاج بالكومارين وليس كاختبار تحري للتخثر. [2] تكون المجالات تقريبية وقد تختلف بين المختبرات.

(DIC = التخثر المنتشر داخل الأوعية).

الاضطرّابات الخثارية Thrombotic disorders

يُعدّ قياس المستويات البلازمية لـ D-dimers المشتقّة من تحلل الفيبرين مفيد في استبعاد تشخيص الخثار الوريدي الفعّال عند بعض المرضى (انظر الشكل 10.6). توجد مجموعة متنوّعة من الاختبارات التي قد تُساعد في تفسير السبب المُستبطن للتخثّر، وخاصة الانصمام الخثاري الوريدي (أهبة التخثر) (الإطار 23.4). يتم ذكر أمثلة على الاستطبابات المُحتملة للاختبار في الإطار 23.5.

23.4 استقصاء الأهبة المحتملة للتخثر.

تعداد الدم الكامل

المستويات البلازمية

- مضاد الثرومبين
- البروتين C
- البروتين S (الحر)
- أضداد مضادات الفوسفوليبيد، مضاد التخثر الذئبي، أضداد مضادات الكارديوليبين/ مضاد β2GP1

زمن الترومبين/ reptilase (خلل فيبرينوجين الدم)

الاختبار الجيني

- العامل V لايدن
- البروترومبين G20210A
- طفرة JAK-2 V617F
- طفرات CALR

قياس التدفق الخلوي

- تحري بروتينات سطح الخلية المرتبطة بـ GPI (CD14، 16، 55، و59)، والتي تكون ناقصة في بيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية

(CD = مجموعة التمايز؛ GP1 = البروتين السكري 1؛ GPI = جلسرين فوسفاتيديل إينوزيتول)

عند معظم المرضى، لا تؤثر النتائج على التدبير السريري ولكنها قد تؤثر على مدّة منع التخثّر (مثل أضداد مضادّات الفوسفوليبيد) وتُبرّر تحري الأسرة في الأهبة للتخثر الوراثي، أو تقترح استراتيجيات تدبير إضافية للحدّ من مخاطر تخثّر الدم (على سبيل المثال في متلازمة التكاثر النقوي والبيلة الخضابية الانتيابية الليلية. يمكن أن تتداخل مانعات التخثر مع بعض هذه المقاييس؛ على سبيل المثال، يقلّل الوارفارين من مستويات البروتين C و S ويؤثر على قياس اختبار الذئبة المضادّة للتخثر، بينما يتداخل الهيبارين مع مضادّ الثرومبين واختبار الذئبة المضادّة للتخثر. لذلك، يجب إجراء هذه الاختبارات، عند الضرورة، عندما يقوم المريض بإيقاف مانعات التخثر.

23.5 الاستطبابات المحتملة لاختبار الأهبة للتخثر *

- الخثار الوريدي بعمر > 45 سنة
- الخثار الوريدي الناكس
- القصة العائلية للخثار الوريدي غير المفسر أو الناكس
- الخثار الشرياني والوريدي المشترك
- الخثار الوريدي في مكان غير شائع:
  - الخثار الوريدي الدماغي
  - الوريد الكبدي (متلازمة بود كياري)
  - الوريد البابي، الوريد المساريقي

*يجب البحث عن أضداد مضادات الفوسفوليبيد عند استيفاء المعايير السريرية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبيد (APS). قد يفسر اختبار الأهبة للتخثر التشخيص دون التأثير بالضرورة على التدبير، مما يحد من قيمته السريرية.

23.6 الاستقصاءات الدموية عند المسنين.

- مكونات فلم الدم وتعداد الكريات الحمراء: لا تتغير بشكل عام بالشيخوخة وحدها، على الرغم من أن تراكيز الهيموغلوبين تنخفض مع تقدم العمر.
- نسبة خلايا نقي العظم إلى دهون النقي: تنخفض.
- العدلات: يتم الحفاظ عليها طوال الحياة، على الرغم من أن تعبئة الكريات البيضاء قد تكون أقل عند الغزو الجرثومي في سن الشيخوخة.
- الخلايا اللمفاوية: تنقص وظيفتها مع تقدم العمر بسبب عيب مرتبط بالخلايا التائية في المناعة الخلوية.
- عوامل التخثر: لا توجد تغييرات كبيرة، على الرغم من أن العيوب الخلقية الخفيفة يمكن ملاحظتها لأول مرة في الشيخوخة.
- سرعة تثفل الكريات الحمراء (ESR): ترتفع فوق النطاق المرجعي لكنها عادة ما تكون مترافقة مع مرض مزمن أو تحت حاد. عند كبار السن الأصحاء، يكون مجال ESR مشابه جداً للمجال الموجود عند الأشخاص الأصغر سناً.

عرض المشاكل في أمراض الدم

يُشير فقر الدم إلى الحالة التي يكون فيها مستوى الهيموغلوبين في الدم أقل من النطاق المرجعي المناسب للعمر والجنس. هناك عوامل أخرى، بما في ذلك الحمل والمرتفعات، تؤثر أيضاً على مستويات الهيموغلوبين ويجب أخذها بعين الاعتبار عند التفكير فيما إذا كان الفرد مصاب بفقر الدم. تعكس المظاهر السريرية لفقر الدم نقص إمداد الأنسجة بالأكسجين (الصفحة. 912). يتسبّب الظهور السريع لفقر الدم (على سبيل المثال بسبب فقدان الدم) في ظهور أعراض أشد مما هو عليه عند حدوث فقر الدم المتطوّر بشكل تدريجي. يُعتبر الأفراد المصابون بأمراض قلبية وتنفسية هم الأكثر عرضة لظهور أعراض فقر الدم. يجب أن يقيس التقييم والاستقصاء السريري لفقر الدم شدته ويحدد السبب الكامن وراءه (الإطار **23.7**).

23.7 أسباب فقر الدم.

انخفاض أو عدم فعالية إنتاج النقي

- نقص الحديد، الفيتامين B12، أو حمض الفوليك
- نقص تنسج / خلل تنسج النقي
- غزو الخلايا الخبيثة
- القصور الكلوي
- فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة

إنتاج النقي الطبيعي ولكن هناك زيادة بزوال الخلايا

- فقدان الدم
- فرط نشاط الطحال
- انحلال الدم

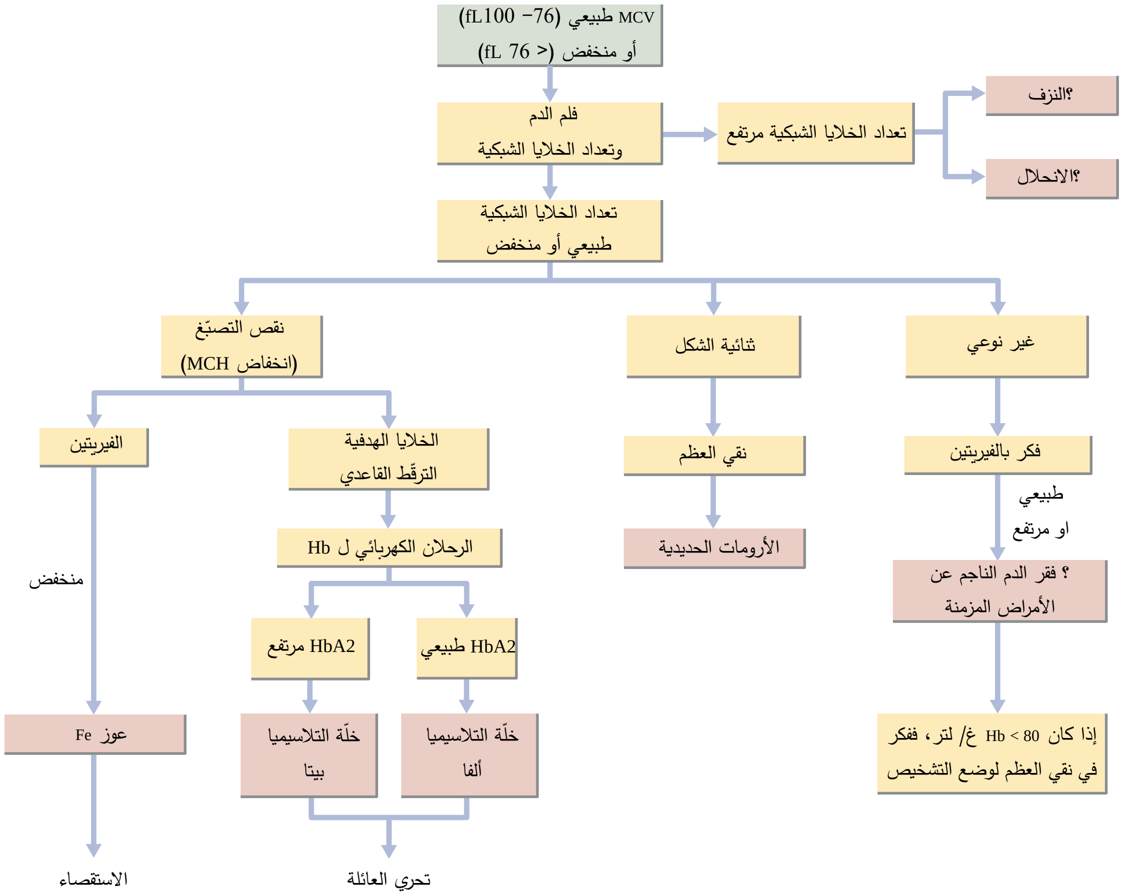
التقييم السريري

- فقر الدم بعوز الحديد هو أكثر أنواع فقر الدم شيوعاً في جميع أنحاء العالم. من المهم أخذ قصة شاملة للجهاز الهضمي مع البحث بشكل خاص عن أعراض فقدان الدم. تعد غزارة الطمث سبب شائع لفقر الدم عند الإناث في فترة ما قبل انقطاع الطمث. لذلك، يجب دائماً سؤال النساء عن الدورة الطمثية.
- يجب أن تُقيِّم القصة الغذائية تناول الحديد وحمض الفوليك، واللذان قد ينقصان مقارنة بالاحتياجات (على سبيل المثال أثناء الحمل أو أثناء فترات النمو السريع؛ **الفصل 19** و**الفصل 30**).
- قد تكشف القصة الطبية السابقة عن وجود مرض يترافق بشكل شائع مع فقر الدم، مثل التهاب المفاصل الروماتوئيدي (فقر الدم الناجم عن مرض مزمن)، أو الجراحة السابقة (مثل استئصال المعدة أو الأمعاء الدقيقة، واللذان قد يؤديان إلى سوء امتصاص الحديد و/ أو الفيتامين B12).
- قد تثير القصة العائلية والخلفية العرقية الاشتباه بوجود فقر الدم الانحلالي، مثل اعتلال الهيموغلوبين وكثرة الكريات الحمر الوراثي. قد ينتشر فقر الدم الوبيل أيضاً في العائلات ولكنه غير مرتبط بنمط وراثة مندلي واضح.
- قد تكشف القصة الدوائية عن تناول الأدوية التي تسبب فقدان الدم (مثل الأسبرين والأدوية المضادة للالتهاب)، انحلال الدم (مثل السلفوناميدات)، أو عدم التنسج (مثل الكلورامفينيكول).

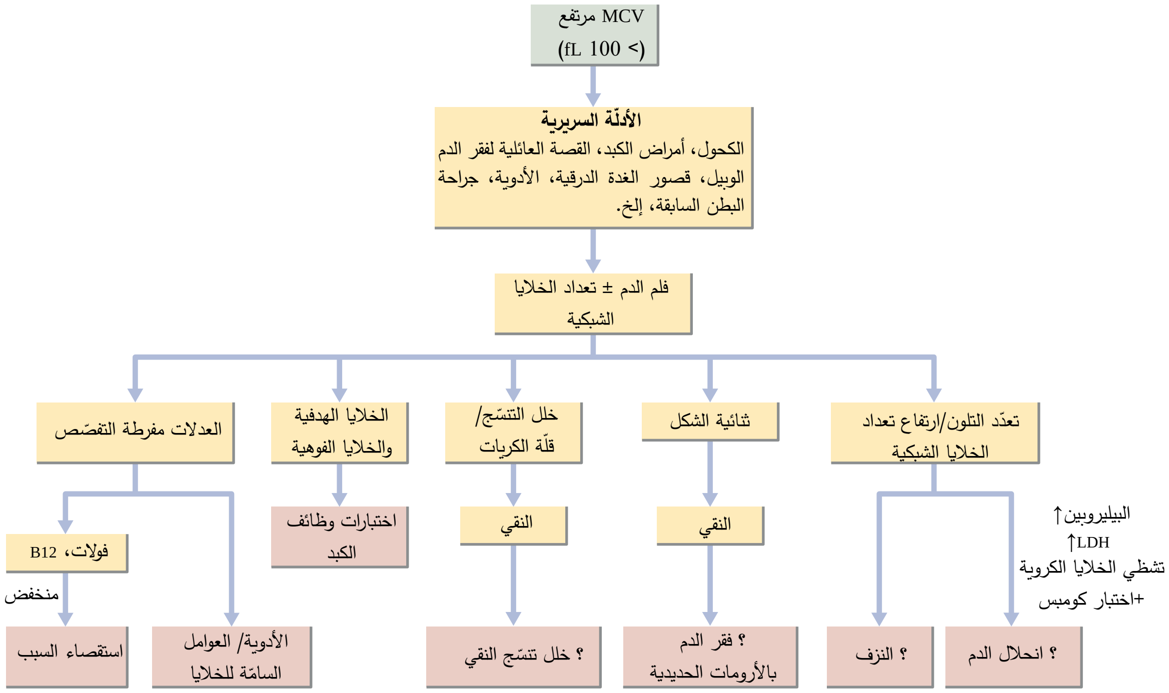
عند الفحص، بالإضافة إلى الموجودات الجسدية العامة لفقر الدم الموضحة في بداية الفصل، قد تكون هناك موجودات نوعية تتعلق بمسببات فقر الدم؛ على سبيل المثال، قد يكون لدى المريض كتلة في الحفرة الحرقفية اليمنى ناتجة عن سرطان أعور مستبطن. يمكن أن يسبّب فقر الدم الانحلالي اليرقان. قد يترافق عوز الفيتامين B12 مع علامات عصبية، تتضمّن الاعتلال العصبي المحيطي، الخرف، وعلامات التنكّس المشترك تحت الحاد للحبل الشوكي (انظر **الفصل 25**). قد يؤدي فقر الدم المنجلي إلى ظهور تقرّحات في الساق أو سكتة دماغية أو سمات ارتفاع التوتر الرئوي. قد يكون فقر الدم متعدّد العوامل، لذلك فإن غياب الأعراض والعلامات النوعية لا يستبعد وجود أسباب كامنة.

الاستقصاءات

غالباً ما تعتمد مخططات استقصاء فقر الدم على حجم الكريات الحمراء، والذي يتم تحديده بدقة بواسطة MCV في FBC. بشكل عام، في وجود فقر الدم:


MCV طبيعي (76- 100fL)
أو منخفض (< 76 fL)
فلم الدم
وتعداد الخلايا الشبكية
تعداد الخلايا الشبكية مرتفع
النزف؟
الانحلال؟
تعداد الخلايا الشبكية
طبيعي أو منخفض
غير نوعي
ثنائية الشكل
نقص التصبّغ
(انخفاض MCH)
فكر بالفيريتين
طبيعي
او مرتفع
؟ فقر الدم الناجم عن
الأمراض المزمنة
إذا كان Hb < 80 غ/ لتر، ففكر
في نقي العظم لوضع التشخيص
نقي العظم
الأرومات الحديدية
الخلايا الهدفية
الترقّط القاعدي
الفيريتين
منخفض
الرحلان الكهربائي ل Hb
HbA2 مرتفع
HbA2 طبيعي
خلّة التلاسيما
بيتا
خلّة التلاسيما
ألفا
عوز Fe
الاستقصاء
تحري العائلة

الشكل 23.10 **استقصاء فقر الدم بحجم كرية وسطي (MCV) طبيعي أو منخفض.** (Hb = خضاب الدم؛ MCH = متوسط هيموغلوبين الكرية)


MCV مرتفع
(> 100 fL)
الأدلّة السريرية
الكحول، أمراض الكبد، القصة العائلية لفقر الدم
الوبيل، قصور الغدة الدرقية، الأدوية، جراحة
البطن السابقة، إلخ.
فلم الدم ± تعداد الخلايا
الشبكية
تعدّد التلون/ارتفاع تعداد
الخلايا الشبكية
ثنائية الشكل
خلل التنسّج/
قلّة الكريات
الخلايا الهدفية
والخلايا الفوهية
العدلات مفرطة التفصّص
↑البيليروبين
↑LDH
تشظي الخلايا الكروية
+اختبار كومبس
النقي
النقي
اختبارات وظائف
الكبد
فولات، B12
منخفض
؟ انحلال الدم
؟ النزف
؟ فقر الدم
بالأرومات الحديدية
؟ خلل تنسّج النقي
الأدوية/ العوامل
السامّة للخلايا
استقصاء السبب

الشكل 23.11 استقصاء فقر الدم بحجم كرية وسطي مرتفع (MCV). (LDH = نازعة هيدروجين اللاكتات)

- يُشير MCV الطبيعي (فقر الدم سوي الكريات) إمّا إلى فقدان الدم الحاد أو إلى فقر الدم الناجم عن مرض مزمن، المعروف أيضاً باسم فقر الدم الالتهابي (ACD / AI) (**الشكل 23.10**).
- يشير MCV المنخفض (فقر الدم صغير الكريات) إلى عوز الحديد أو التلاسيميا أو أحياناً ACD / AI (**الشكل23.10**).
- يشير MCV المرتفع (فقر الدم كبير الكريات) إلى عوز الفيتامين B12 أو حمض الفوليك أو خلل تنسج النقي (**الشكل 23.11**).

يتم وصف أنواع معينة من فقر الدم وكيفية تدبيرها لاحقاً في هذا الفصل.

ارتفاع الهيموغلوبين High haemoglobin

يجب فحص المرضى الذين لديهم هيماتوكريت مرتفع بشكل مستمر (> 0.52 ذكور، > 0.48 إناث) لأكثر من شهرين. تُشير كثرة الحمر "الحقيقية" (أو كثرة الكريات الحمراء المُطلقة) إلى زيادة عدد الخلايا الحمراء، بينما تشير كثرة الحمر "النسبية" أو "الظاهرة"، أو "منخفضة الحجم" إلى انخفاض حجم البلازما. ذُكرت أسباب كثرة الحمر **في الإطار 23.8**، وهي تشمل زيادة تكوّن الكريات الحمراء في نقي العظم إمّا بسبب الزيادة البدئية في نشاط النقي، أو استجابة لزيادة مستويات الإرثروبويتين (Epo) في نقص تأكسج الدم المُزمن، أو بسبب الإفراز غير المناسب ل Epo؛ من المعروف أن الرياضيين الذين يسعون إلى زيادة القدرة على حمل الأكسجين يستخدمون Epo لتحقيق ذلك. قد تترافق كثرة الحمر الظاهرة مع Hct المرتفع وكتلة الكريات الحمراء الطبيعية (RCM) وانخفاض حجم البلازما مع ارتفاع ضغط الدم، والتدخين والكحول، واستخدام المدرّات (متلازمة Gaisböck).

الاستقصاءات والتقييم السريري

يمكن افتراض أنّ الذكور والإناث الذين لديهم قيم Hct تزيد عن 0.60 وعن 0.56، على التوالي، لديهم كثرة الكريات الحمراء المُطلقة. ستحدّد القصة المرضية والفحص السريري معظم المرضى المصابين بكثرة الحمر الثانوية لنقص الأكسجة. يتوافق وجود ارتفاع ضغط الدم والتدخين واستهلاك الكحول المفرط، و/أو استخدام المدرات مع كثرة الحمر منخفضة الحجم (متلازمة Gaisböck). تم العثور على طفرة في الكيناز JAK-2 V617F، في أكثر من 90% من حالات كثرة الحمر الحقيقية (PRV). يعاني مرضى PRV من زيادة خطر الإصابة بالخثارات الشريانية (خاصة السكتة الدماغية والانصمام الخثاري الوريدي)، كما قد يكون لديهم أيضاً حكّة مائية (حكّة بعد التعرّض للماء)، ضخامة كبدية طحالية، ونقرس (بسبب ارتفاع معدل دوران الكريات الحمراء). إذا كانت طفرة JAK-2 غائبة ولا يوجد سبب ثانوي واضح، فيجب قياس كتلة الكريات الحمراء لتأكيد كثرة الكريات الحمر المُطلقة، يليها إجراء المزيد من الاستقصاءات لاستبعاد نقص الأكسجة وأسباب الإفراز غير المناسب للإرثروبويتين.

قلّة الكريات البيضاء Leucopenia (تعداد الكريات البيضاء المنخفض)

يسمى انخفاض العدد الإجمالي للكريات البيضاء الجائلة بقلة الكريات البيضاء **Leucopenia**. قد يحدث الانخفاض في جميع أنواع الكريات البيضاء أو في أنواع محددة (عادةً العدلات أو اللّمفاويات)، كما قد تحدث قلّة الكريات البيضاء بشكل منعزل أو كجزء من الانخفاض في جميع السلالات الدموية الثلاثة (قلة الكريات الشاملة).

قلّة العدلات Neutropenia

يسمى الانخفاض في تعداد العدلات (عادة < 1.5 × 10^{+9}/ لتر، ولكنه يعتمد على العمر والعرق) قلة العدلات **Neutropenia**. تم ذكر الأسباب الرئيسية في **الإطار 23.9** و**الشكل 23.12**؛ قلّة العدلات المحرّضة بالأدوية غير شائعة (**الإطار 23.10**). تتراوح المظاهر السريرية من غياب الأعراض إلى إنتان الدّم الصّاعق. يرتبط خطر الإنتان الجرثومي بدرجة قلّة العدلات؛ يُعتبر التعداد < 0.5 × 10^{+9}/ لتر منخفض للغاية. الحمّى هي المظهر الأول والوحيد للإنتان في كثير من الأحيان، كما قد يكون هناك التهاب في الحلق وألم حول الشرج، أو التهاب في الجلد. يؤدي نقص العدلات إلى حدوث إنتان دموي وصدمة خلال ساعات إذا لم يبدأ العلاج الفوري بالصّادات الحيوية. تمت مناقشة التدبير في **الفصل 11**.

23.8 تصنيف وأسباب كثرة الكريات الحمراء.

	كثرة الحمر المطلقة	كثرة الحمر النسبية (بنقص الحجم)
الهيماتوكريت	مرتفع	مرتفع
كتلة الكريات الحمراء	مرتفع	طبيعي
حجم البلازما	طبيعي	منخفض
الأسباب	**البدئية:** اضّطراب التكاثر النقوي كثرة الحمر الحقيقية (كثرة الحمر التكاثرية البدئية) **الثانوية:** ارتفاع الإرثروبويتين بسبب نقص أكسجة الأنسجة: المرتفعات العالية مرض تنفسي قلبي الهيموغلوبينات عالية الإلفة الإفراز غير المناسب للإرثروبويتين: مرض كلوي (استسقاء الكلية، الخرّاجات، السرطان) أورام أخرى (الورم الكبدي، سرطان القصبات، الورم الليفي الرحمي، ورم القواتم، الورم الأرومي الدموي الدماغي). العلاج بالتستيسترون خارجي المنشأ إعطاء الإرثروبويتين خارجي المنشأ: تناول الأدوية المعزّزة للأداء عند الرياضيين	المدرّات التدخين السمنة فرط الكحول متلازمة Gaisböck

قلّة اللّمفاويات Lymphopenia

يكون فيها تعداد اللّمفاويات المطلق $<1\times 10^{+9}$ / لتر. تم ذكر الأسباب في **الإطار 23.9**. على الرغم من أنّ الانخفاضات الخفيفة قد تكون غير عرضية، إلّا أنّ أعواز المناعة الخلوية قد تؤدي إلى حدوث إنتانات (بكائنات مثل الفطور والفيروسات والجراثيم والمتفطّرات) وأورام لمفاوية، وأورام خبيثة أخرى (خاصة تلك المرتبطة بالإنتان الفيروسي مثل فيروس إبشتاين بار [EBV]، الفيروس الحليمي البشري [HPV] وفيروس الهربس البشري 8 [HHV-8]). تُعتبر قلة اللّمفاويات مجهولة السبب شائعة الحدوث مع تقدم العمر.

كثرة الكريات البيضاء Leucocytosis (تعداد الكريات البيضاء المرتفع)

تسمى الزيادة في العدد الكلي للكريات البيضاء الجائلة بكثرة الكريات البيضاء Leucocytosis ، وهي تحدث عادةً نتيجة زيادة نوع معين من الخلايا (انظر **الإطار 23.9**). من المهم أن ندرك أن الزيادة في نوع واحد من الكريات (على سبيل المثال الحمضات أو الوحيدات) قد لا تزيد من إجمالي عدد الكريات البيضاء (WCC) فوق الحد الأعلى الطبيعي وستظهر فقط عند إجراء "صيغة تفصيلية" لتعداد الكريات.

كثرة العدلات Neutrophilia

تسمى الزيادة في عدد العدلات الجائلة بكثرة العدلات أو كثرة الكريات البيضاء المعتدلة، وهي تنتج إمّا عن زيادة إنتاج الخلايا من نقي العظم أو إعادة التوزيع من التجمّع الهامشي. يعتمد عدد العدلات الطبيعي على العمر والعرق وبعض المعايير الفيزولوجية. خلال فترة الحمل، لا توجد زيادة في العدلات فحسب، بل توجد أيضاً أشكال باكرة، مثل سلائف النقويات، في الدم. تظهر أسباب كثرة العدلات في **الإطار 23.9**.

23.9 كيفية تفسير نتائج كريات الدم البيضاء

العدلات Neutrophils A

كثرة العدلات Neutrophilia

- الإنتان: الجرثومي، الفطري
- الرّض: الجراحة، الحروق
- الاحتشاء: احتشاء العضلة القلبية، الصمّة الرئوية، أزمة الخلايا المنجلية
- الالتهاب: النقرس، التهاب المفاصل الروماتوئيدي، التهاب القولون التقرّحي، داء كرون
- الأورام الخبيثة: الأورام الصلبة، لمفوما هودجكين
- متلازمة التكاثر النقوي: كثرة الحمر، ابيضاض الدم النقوي المزمن
- الفيزيولوجية: التمارين، الحمل

قلّة العدلات Neutropenia

- الإنتان: الفيروسي، الجرثومي (مثل السالمونيلا)، والأوالي (مثل الملاريا)
- الأدوية: انظر الإطار 23.10
- المناعة الذاتية: مرض النسيج الضام
- الكحول
- ارتشاح نقي العظم: اللوكيميا، خلل تنسّج النقي
- خلقي: متلازمة كوستمان
- العرقي: الأفرو-كاريبي والأصل الشرق أوسطي

الحمضات Eosinophils B

كثرة الحمضات Eosinophilia

- الحساسية: حمى القش، الربو، والأكزيما
- الإنتان: الطفيلي
- فرط الحساسية الدوائية: على سبيل المثال الذهب والسلفوناميدات
- التهاب الأوعية: على سبيل المثال الورم الحبيبي الأيوزيني مع التهاب الأوعية العديد (متلازمة Churg–Strauss)، الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية العديد (متلازمة Wegener)
- مرض النسيج الضام: التهاب الشرايين العقدي
- الأورام الخبيثة: الأورام الصلبة، اللمفومات
- اضطرابات نقي العظم البدئية: اضطرابات التكاثر النقوي، متلازمة فرط الحمضات (HES)، اللوكيميا النقوية الحادة

الأسسات Basophils C

كثرة الأسسات Basophilia

- مرض التكاثر النقوي: كثرة الحمر، ابيضاض الدم النقوي المزمن
- الالتهاب: فرط الحساسية الحادة، التهاب القولون التقرّحي، داء كرون
- عوز الحديد

الوحيدات Monocytes D

كثرة الوحيدات Monocytosis

- الإنتان: الجرثومي (مثل السل)
- الالتهاب: مرض النسيج الضام، التهاب القولون التقرحي، داء كرون

الأورام الخبيثة: الأورام الصلبة، ابيضاض الدم النقوي المزمن

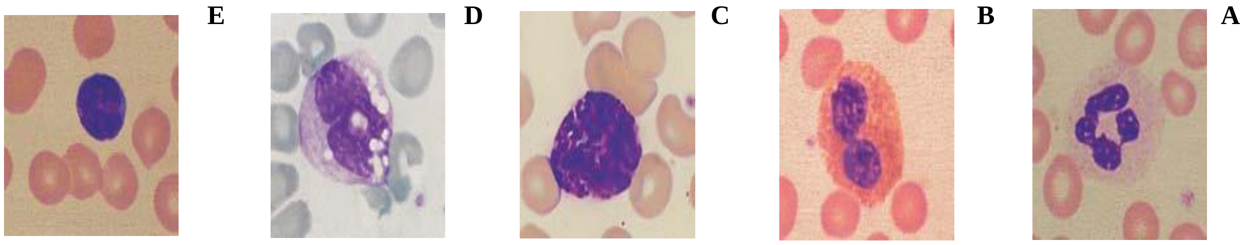
اللمفاويات Lymphocytes E

كثرة اللمفاويات Lymphocytosis

- الإنتان: الفيروسي والجرثومي (مثل البورديتيلا الشاهوقية)
- المرض التكاثري اللمفاوي: ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن، اللمفوما
- بعد استئصال الطحال

قلة اللمفاويات Lymphopenia

- الالتهاب: مرض النسيج الضام
- اللمفوما
- الفشل الكلوي
- الساركوئيد
- الأدوية: القشرانيات السكرية، المواد السامة للخلايا
- الخلقية: نقص المناعة المشترك الشديد
- الإنتان ب HIV



الشكل 23.12 أشكال كريات الدم البيضاء. A العدلات. B الحمضات. C الأسسات. D الوحيدات. E اللمفاويات.

23.10 الأدوية التي يمكن أن تحرض قلة العدلات *

المجموعة	أمثلة
المسكّنات/ العوامل المضادّة للالتهاب	Gold, penicillamine, naproxen
الأدوية المضادّة للدرق	Carbimazole, propylthiouracil
مضادّات اضطراب النظم	Quinidine, procainamide
خافضات الضغط الشرياني	Captopril, enalapril, nifedipine
مضادّات الاكتئاب/ نفسية التأثير	Amitriptyline, dosulepin, mianserin
مضادّات الملاريا	Pyrimethamine, dapsone, sulfadoxine, chloroquine
مضادّات الاختلاج	Phenytoin, sodium valproate, carbamazepine
الصّادات الحيوية	Sulphonamides, penicillins, cephalosporins
متنوّعة	Cimetidine, ranitidine, chlorpropamide, Zidovudine

* العديد من الأدوية يمكن أن تُحرّض قلّة الكريات البيض. في الحالات المشتبه فيها تحقق من الخلاصة الدوائية لخصائص المنتج.

كثرة الحمضات Eosinophilia

غالباً ما يكون تعداد الحمضات المرتفع الذي يزيد عن $0.5 \times 10^{+9}$/ لتر ثانوي للإنتان (خاصة الطفيليّات؛ **الفصل 11**) والحساسية (مثل الأكزيما، الربو، الارتكاسات الدوائية؛ **الفصل 4**) والاضطرابات المناعية (مثل التهاب الشرايين العديد والساركوئيد) والأورام الخبيثة (مثل اللمفوما) (انظر **الإطار 23.9**). غالباً ما تكون كثرة الحمضات قصيرة الأجل.

هناك كثرة حمضات (غالباً نسيلية) مرتفعة باستمرار في الاضطرابات البدئية النادرة، على سبيل المثال، في اضطرابات تكاثر النقي والأنواع الفرعية لابيضاض الدم النقوي الحاد ومتلازمة فرط الحمضات مجهولة السبب (HES). في الآونة الأخيرة، تم العثور على طفرات نوعية في جينات مستقبلات التيروزين كيناز في بعض أنواع كثرة الحمضات البدئية (مثل التسبّب في إعادة ترتيب مستقبلات عامل النمو المشتق من الصفيحات α و β أو c-kit)، والتي تسمح بالتشخيص والعلاج (في بعض الحالات) النوعي باستخدام مثبّطات التيروزين كيناز مثل الإيماتينيب (imatinib).

يمكن أن يؤدي ارتشاح الحمضات إلى أذيّة العديد من الأعضاء (مثل القلب والرئتين والجهاز الهضمي والجلد والجهاز العضلي الهيكلي)؛ لذلك فإن تقييم فرط الحمضات لا يشمل فقط تحديد السبب الأساسي وعلاجه المناسب، بل يشمل أيضاً تقييم وجود أي أذية في بقية الأعضاء.

كثرة اللمفاويات Lymphocytosis

هي زيادة عدد الخلايا اللمفاوية الجائلة فوق الحد المتوقع بالنسبة لعمر المريض. تكون هذه الزيادة $> 3.5 \times 10^{+9}$/ لتر عند البالغين، بينما تكون أعلى عند الأطفال والرضّع؛ يجب مراجعة النطاقات المرجعية المتعلقة بالعمر. تمَّ ذكر الأسباب في **الإطار 23.9**؛ السبب الأكثر شيوعاً هو الإنتان الفيروسي.

تضخّم العقد اللمفية Lymphadenopathy

قد يكون تضخّم العقد اللمفية مؤشّر مهم لوجود مرض دموي، ولكنه يكون شائع في الارتكاس تجاه الإنتان أو الالتهاب (**الإطار 23.11**). تمَّ توضيح مواقع مجموعات العقد اللمفاوية والأعراض والعلامات التي قد تساعد في توضيح السبب الأساسي في بداية هذا الفصل. غالباً ما تتوسع العقد التي تتضخم استجابة للإنتان أو الالتهاب الموضعي ("العقد الارتكاسية") بسرعة وتكون مؤلمة، في حين أن العُقد التي تتضخم استجابة لمرض دموي تكون غير مؤلمة في كثير من الأحيان.

يجب أن يدفع تضخم العقد اللمفية الموضّع إلى البحث عن التهاب أو ورم خبيث بدئي في منطقة التصريف المناسبة:

- الفروة، الأذن، الفم والحلق، الوجه، الأسنان، أو الغدة الدرقية للعقد الرقبية.
- الثدي للعقد الإبطية.
- العجان أو الأعضاء التناسلية الخارجية للعقد الإربية.

قد يكون تضخّم العقد اللّمفية المعمّم ثانوي لإنتان (غالباً فيروسي) أو مرض النسيج الضام، أو مرض جلدي واسع النطاق (تضخّم العقد اللمفية بالاعتلال الجلدي)، ولكن من المرجّح أن يشير إلى وجود ورم خبيث دموي مُستبطَن. يرتبط

فقدان الوزن والتعرق اللّيلي الغزير الذي قد يتطلب تغيير ملابس النوم بأورام الدم الخبيثة، وخاصة اللمفوما.

تشمل الاستقصاءات الأوليّة في تضخّم العقد اللّمفية FBC (للكشف عن قلة العدلات في الإنتان أو لإيجاد دليل على وجود مرض دموي)، قياس سرعة تثفّل الكريات الحمراء (ESR)، والأشعة السينية للصدر (للكشف عن تضخّم العقد اللّمفية المنصفية). يُستطب استخدام إبرة القطع أو الخزعة الاستئصالية لعقدة حارسة للحصول على التشخيص النسيجي إذا كانت النتائج تقترح وجود ورم خبيث.

23.11 أسباب تضخّم العقد اللمفية

الإنتانات:

- الجرثومية: المكوّرات العقدية، السل، داء البروسيلات
- الفيروسية: فيروس إبشتاين – بار (EBV)، فيروس نقص المناعة البشري (HIV)
- الأوالي: داء المقوّسات
- الفطور: داء النوسجات، الفطار الكرواني

التنشؤات:

- الأولية: اللمفومات، الابيضاضات
- الثانوية: الرئة، الثدي، الدرق، المعدة، الميلانوما

اضطرابات النسيج الضام:

- التهاب المفاصل الروماتوئيدي
- الذئبة الحمامية الجهازية (SLE)

الساركوئيد

الداء النشواني

الأدوية:

- الفينيتوئين

تضخّم الطحال Splenomegaly

قد يتضخّم الطحال بسبب الإصابة بمرض التكاثر اللّمفاوي أو استمرار تكوّن الدم خارج النقي في مرض التكاثر النقوي أو تعزيز النشاط الشبكي البطاني في انحلال الدم المناعي الذاتي أو تضخّم النسيج اللمفاوي استجابة للإنتانات أو الاحتقان الوعائي نتيجة لارتفاع توتّر وريد الباب (الإطار 23.12). تُشير الضخامة الكبدية الطحالية إلى الإصابة بمرض التكاثر اللمفاوي أو النقوي، المرض أو الارتشاح الكبدي (على سبيل المثال بالنشواني)، كما يُشير تضخّم العقد اللمفية المرافق إلى الإصابة بمرض التكاثر اللمفاوي. قد يُسبّب الطحال المتضخّم انزعاج بطني مترافق مع ألم في الظهر وانتفاخ في البطن، وشبع باكر نتيجة انضغاط المعدة. ينتج عن احتشاء الطحال آلام شديدة في البطن تمتد إلى قمة الكتف الأيسر. نادراً، ما يحدث تمزق ونزف عفوي أو رضي.

يجب أن يركّز الاستقصاء على البحث عن السبب المُشتبه به. يكشف تصوير الطحال بالأمواج فوق الصوتية أو CT عن وجود اختلافات في كثافة الطحال، والتي قد تكون سِمَة من سمات مرض التكاثر اللمفاوي؛ كما يسمح بتصوير الكبد والعقد اللمفاوية البطنية. قد توفّر الخزعة من العقد اللمفاوية البطنية أو السطحية المتضخّمة التشخيص، وكذلك خزعة نقي العظم في اللمفومات الطحالية. يكشف تصوير الصدر بالأشعة السينية أو CT عن اعتلال العقد اللمفية المنصفية. قد يُظهر FBC قلّة الكريات الشاملة الثانوية لفرط نشاط الطحال، عندما يصبح الطحال المتضخّم مفرط النشاط، ويدمر خلايا الدم قبل الأوان. يجب إجراء فحص لنقي العظم في حالة وجود شذوذات أخرى، مثل الخلايا اللمفاوية غير الطبيعية. قد يكون من المناسب تحرّي الأمراض الإنتانية أو الكبدية (الفصل 22). إذا كانت جميع الاستقصاءات غير مفيدة، فقد يكون استئصال الطحال إجراء مُشخّص ونادراً ما يتم إجراؤه في هذه الظروف.

النزف Bleeding

يظهر النزف الطبيعي بعد الجراحة والرّض، بينما يحدث النزف المرضي عند تمزق الأوعية غير الطبيعية أو عندما يتم اختراق وعاء في ظل وجود عيب في الإرقاء نتيجة عوز أو خلل وظيفة الصفيحات الدموية أو عوامل التخثر أو عامل فون ويلبراند، أو في بعض الأحيان فرط انحلال الفيبرين، والذي يتم ملاحظته بشكل شائع بعد انحلال الخثرة العلاجي (الفصل 16).

23.12 أسباب ضخامة الطحال.

الاحتقانية

ارتفاع توتر وريد الباب

- التشمع
- تخثر وريد الباب
- انسداد الوريد الكبدي
- تضيق أو تشوه الوريد الباب أو الطحالي

القلبية

- قصور القلب الاحتقاني المزمن
- التهاب التامور الحاصر

الإنتانية

الجرثومية

- التهاب الشغاف
- الحمى المالطية
- إنتان الدم
- السالمونيلا
- السل

الفيروسية

- التهاب الكبد
- الفيروس المضخم للخلايا
- إبشتاين بار

الأوالي

- الملاريا*
- داء المثقبيات
- اللشمانيا (الكالازار)

الفطور

- **داء النوسجات**

الاضطرابات الالتهابية/ الحبيبومية

- متلازمة فيلتي في التهاب المفاصل الروماتوئيدي
- الساركوئيد
- الذئبة الحمامية الجهازية

الدموية

اضطرابات الكرية الحمراء

- فقر الدم بالأرومات العرطلة
- كثرة الكريات الحمر الوراثي
- اعتلالات الهيموغلوبين

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي

اضطرابات التكاثر النقوية

- ابيضاض الدم النقوي المزمن*
- التليف النقوي*
- كثرة الصفيحات الأساسية
- كثرة الحمر الحقيقية

التنشؤية

- اللوكيميا، بما في ذلك ابيضاض الدم النقوي المزمن*
- اللمفومات

الخباثات الأخرى

النقائل السرطانية – نادر

أمراض الخزن الليزوزومية

- داء غوشر
- مرض نيما بيك

مختلفة

- الخراجات، النشواني، الانسمام الدرقي، متلازمات البلعمة الدموية

*أسباب ضخامة الطحال العرطلة

التقييم السريري

لا تكشف اختبارات الدم "الماسحة" (انظر الإطار 23.3) بشكل موثوق عن جميع أسباب النزف المرضي (مثل داء فون ويلبراند، الأسقربوط، بعض الأدوية المضادّة للتخثر، وأسباب الفرفرية المدرجة في الإطار 23.13). وبالتالي، يجب عدم استخدامها بشكل عشوائي. يُعتبر التقييم السريري الدقيق مفتاح تشخيص اضطرابات النزف. من المهم مراعاة ما يلي:

- موقع النزف: يُشير النزف المتوضّع في العضلات والمفاصل، إلى جانب النزف خلف الصفاق وداخل القحف، إلى وجود عيب مُحتمل في عوامل التخثّر. من المُحتمل أن تحدث الفرفرية أو النزف المطوّل من الجروح السطحية أو الرعاف أو النزف المعدي المعوي أو غزارة الطمث نتيجة قلّة الصفيحات أو اضطراب وظيفة الصفيحات أو داء فون ويلبراند. يشير النزف المتكرّر في موقع واحد إلى وجود خلل بنيوي موضّع بدلاً من وجود عيب في التخثر.
- مدّة القصة: قد يكون من الممكن تقييم ما إذا كان الاضطراب خلقي أم مكتسب.
- أسباب مُهيّئة: يُشير النزف العفوي إلى وجود عيب أكثر خطورة من النزف الذي يحدث فقط بعد الرض.
- الجراحة: اسأل عن العمليات. يُعتبر قلع الأسنان واستئصال اللوزتين، والختان من العمليات المجهدة لجهاز الإرقاء. يشير النزيف الفوري التالي للجراحة إلى خلل في تكوين سدادة الصفيحات والإرقاء الأولي لكن النزف المتأخر أكثر دلالة على وجود عيب في التخثر. على أية حال، عند المرضى بعد الجراحة، من المرجّح أن يُشير النزف المستمر من موقع واحد إلى النزف الجراحي أكثر من اضطراب النزف.
- القصة العائلية: على الرغم من أن القصة العائلية الإيجابية قد تكون موجودة عند المرضى الذين لديهم اضطرابات وراثية، إلا أن عدم وجود أقارب مصابين لا يستبعد الأهبة الوراثية للنزف؛ حوالي ثلث حالات الناعور تظهر عند الأفراد الذين ليس لديهم قصة عائلية، حيث تكون أعواز العوامل السابع، العاشر، والثالث عشر موروثة بشكل

متنحي. تعتبر الاضطرابات المتنحية أكثر شيوعاً في الثقافات التي يوجد فيها زواج الأقارب.

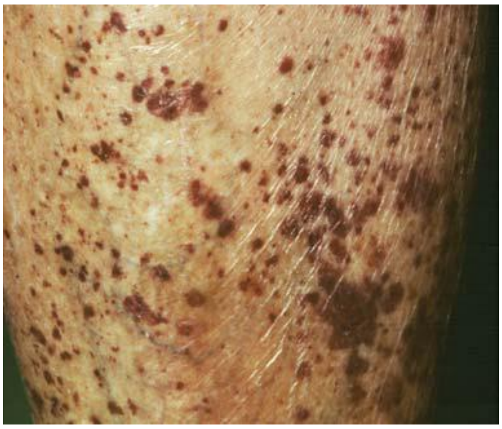
- الأدوية: يجب استخدام مضادّات التخثر، مانعات التخثر، والأدوية الحالة للفيبرين. يجب التفكير بالتفاعلات الدوائية مع الوارفارين وبنقص الصفيحات المحرّض بالأدوية. قد تؤهّب بعض العلاجات "العشبية" لحدوث النزف.

قد يكشف الفحص السريري عن أنماط مختلفة من النزف الجلدي. تحدث الفرفريّة الحبرية نتيجة وجود نزف خفيف في الأدمة، وتكون مسطّحة وغير شاحبة بالضغط (الشكل 23.13). توجد الحبرات عادةً عند المرضى الذين يعانون من قلّة الصفيحات أو خلل وظيفة الصفيحات.

تحدث الفرفرية المجسوسة في التهاب الأوعية. الكدمات (أو التكدّم) هي عبارة عن نزف أكثر انتشاراً في الطبقات العميقة من الجلد حيث تكون الآفات في البداية حمراء داكنة أو أرجوانية ولكنها تصبح صفراء مع تنكس الهيموغلوبين.

23.13 أسباب الفرفرية غير قليلة الصفيحات

- فرفرية الشيخوخة
- الفرفرية المفتعلة
- فرفرية هينوخ شونلاين
- التهاب الأوعية
- Paraproteinaemias
- الفرفرية الخاطفة، على سبيل المثال في التخثر المنتشر داخل الأوعية الثانوي للإنتان



الشكل 23.13 الفرفرية الحبرية.

يتظاهر النزف خلف الصفاق بشكل ورم دموي في الخاصرة أو حول السرة. يشير توسّع الشعيرات في الشفتين واللسان إلى توسع الشعيرات النزفي الوراثي. يجب فحص المفاصل بحثاً عن دليل على حدوث نزف مفصلي. يعدّ الفحص الكامل أمر مُهمّ، لأنه قد يعطي أدلّة على وجود مرض جهازي مرتبط مثل أمراض الدم أو الأورام الخبيثة الأخرى وأمراض الكبد والقصور الكلوي وأمراض النسيج الضام والأسباب المحتملة الأخرى لتضخم الطحال.

الاستقصاءات

تم وصف وتفسير استقصاءات الفحص سابقاً في هذا الفصل. يجب إجراء الاستقصاءات الإضافية، مثل قياس عامل فون ويلبراند وتقييم وظيفة الصفيحات، إذا كان لدى المريض قصة تشير بشدّة إلى وجود اضطراب نزفي وكانت نتائج جميع اختبارات الفحص الأولية طبيعية.

قلّة الصفيحات Thrombocytopenia (انخفاض تعداد الصفيحات)

قد يحدث انخفاض تعداد الصفيحات الدموية بإحدى الآليتين:

- انخفاض أو إنتاج غير طبيعي (فشل نقي العظم واعتلال الصفيحات الوراثي)
- زيادة الاستهلاك التالي لإطلاقها في الدوران (متواسط بالمناعة، DIC، أو الحجز).

لا يحدث النزف العفوي عادةً حتى يقلّ عدد الصفيحات عن $20 \times 10^{+9}$/ لتر، إلّا إذا تعرّضت وظيفتها للخطر أيضاً. الفرفرية والكدمات العفويّة مميزة، ولكن قد يكون هناك أيضاً نزف فموي أو أنفي أو معدي معوي، أو بولي تناسلي. قد تؤدي قلّة الصفيحات الشديدة (أقل من $10 \times 10^{+9}$/ لتر) إلى حدوث نزف في الشبكية ونزف قاتل مُحتمل داخل الجمجمة؛ نادر الحدوث.

يتم توجيه الاستقصاءات إلى الأسباب المحتملة المذكورة في الإطار 23.14. يُعتبر فلم الدم هو الاستقصاء الأولي الأكثر فائدة. قد يكشف فحص نقي العظم عن زيادة عدد النواءات في الأسباب الاستهلاكية لنقص الصفيحات، أو السبب الكامن وراء فشل نقي العظم في اللوكيميا أو فقر الدم بعسر التنسج،

أو عسر التنسج النقوي. يعتمد العلاج (إذا لزم الأمر) على السبب الأساسي. نادراً ما يكون نقل الصفيحات مطلوب، ويقتصر عادة على المرضى الذين لديهم فشل نقي العظم مع تعداد أقل من 10 × 10^{+9}/ لتر، أو على الحالات السريرية المترافقة مع نزف خطير حقيقي أو متوقع.

الجدول 23.14 أسباب قلّة الصفيحات.

نقص الإنتاج

نقص تنسّج النقي

- متلازمات فشل نقي العظم الطفليّة، على سبيل المثال فقر الدم لفانكوني، عسر التقرّن الخلقي، قلّة الصفيحات النوائية
- فقر الدم اللاتنسجي مجهول السبب
- المحرّض بالأدوية: السمّية الخلوية، مضادّات الاستقلاب
- النقل المترافق مع داء الطعم مقابل المضيف

ارتشاح النقي

- اللوكيميا
- تليّف النقي
- الورم النقوي
- تصلّب العظم
- الكارسينوما (نادر)
- اضطرابات الخزن الليزوزومية، على سبيل المثال داء غوشر

أعواز مقويّات الدم

- عوز الفيتامين B12 و/أو حمض الفوليك

اعتلالات الصفيحات العائلية

- شذوذ الميوسين ثقيل السلسلة، على سبيل المثال متلازمة ألبورت، متلازمة فيشتنر .
- متلازمة برنارد سولير
- متلازمة مونتريال
- متلازمة ويسكوت – ألدريش (الصفيحات الصغيرة).
- اعتلال الصفيحات الكبيرة في منطقة البحر الأبيض المتوسط

زيادة الاستهلاك

الآليات المناعية

- فرفرية نقص الصفيحات مجهول السبب *
- الفرفرية التالية لنقل الدم
- قلة الصفيحات الخيفية لحديثي الولادة
- المرتبطة بالأدوية، وخاصة الكينين، الفانكومايسين، والهيبارين

تنشيط التخثر

- التخثر المنتشر داخل الأوعية (انظر الإطار 23.68)

التجميع الميكانيكي

فرط نشاط الطحال

اعتلالات الأوعية الصغيرة الخثارية

- المتلازمة الانحلالية اليورميائية (HUS) و HUS الغير نموذجي
- قبل الارتعاج
- أمراض الكبد
- فرفرية نقص الصفيحات الخثارية

أخرى

- قلّة الصفيحات الحملية
- داء فون ويلبراند من النوع B2

*تشمل الحالات المرافقة أمراض الأوعية الدموية الكولاجينية (خاصة الذئبة الحمامية الجهازية) وأورام الخلايا البائية الخبيثة وعدوى فيروس نقص المناعة البشري ومتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية

كثرة الصفيحات Thrombocytosis (ارتفاع تعداد الصفيحات)

السبب الأكثر شيوعاً لإرتفاع تعداد الصفيحات هو الإرتكاس لعملية أخرى، مثل الإنتان و الالتهاب أو مرض النسيج الضام أو الأورام الخبيثة أو عوز الحديد أو انحلال الدم الحاد، أو النزف الهضمي (الإطار 23.15). غالباً ما تكون التظاهرات السريرية هي تلك الخاصة بالاضطراب الأساسي (نادراً ما يتأثّر الإرقاء). تتميز كثرة الصفيحات الارتكاسية عن اضطرابات التكاثر النقوي بوجود صفيحات صغيرة متجانسة ونقص تضخم الطحال ووجود اضطراب مرتبط. مفتاح التشخيص هو القصة المرضية والفحص السريري، جنباً إلى جنب مع مراقبة تعداد الصفيحات بمرور الوقت (تتحسن كثرة الصفيحات الارتكاسية بزوال السبب الأساسي).

تكون الصفيحات الدموية نتاج استنساخ غير طبيعي للخلايا

23.15 أسباب ارتفاع تعداد الصفيحات

كثرة الصفيحات الارتكاسية

- الإنتان
- الأمراض الخبيثة
- أذيّة النسيج
- فقر الدم الانحلالي
- ما بعد استئصال الطحال
- ما بعد النزيف

كثرة الصفيحات النسيليّة

- متلازمات خلل التنسّج النقوي (MDS؛ فقر الدم المعنّد مع الأرومات الحديديّة الحلقية وكثرة الصفيحات (RARS-T)، MDS مع الحذف المعزول لـ q5)
- ابيضاض الدم النقوي المزمن
- تليّف النقي
- كثرة الصفيحات البدئية
- كثرة الحمر الحقيقية

في اضطرابات التكاثر النقوية وابيضاض الدم النقوي المزمن وبعض أشكال خلل التنسّج النقوي. كما هو الحال مع PRV، قد يتظاهر المرضى الذين يعانون من كثرة الصفيحات الأساسية بتخثّر الدم أو النزف (في حالات نادرة)، السكتة الدماغية، النوبات الإقفارية العابرة، الكمنة العابرة، الإقفار الإصبعي أو الغرغرينا، الحكّة المائية، تضخّم الطحال، والاضطراب الجهازي. قد يتظاهر المرضى الذين يعانون من اضطرابات التكاثر النقوية بتظاهرات مثل الحكّة المائية، تضخّم الطحال، والاضطراب الجهازي.

قلّة الكريات الشاملة Pancytopenia

تُشير قلّة الكريات الشاملة إلى مزيج من فقر الدم وقلّة الكريات البيض وقلّة الصفيحات. قد تحدث بسبب انخفاض إنتاج خلايا الدم نتيجة لتثبيط أو ارتشاح نقي العظم، أو قد يكون هناك تخريب محيطي أو تجميع الطحال للخلايا الناضجة. تم عرض الأسباب في **الإطار 23.16**. غالباً ما يكون رشف نقي العظم مطلوب لوضع التشخيص.

الجدول 23.16 أسباب قلة الكريات الشاملة.

فشل نقي العظم

- فقر الدم ناقص التنسج/ اللاتنسجي: الموروث، مجهول السبب، الفيروسي، الدوائي

ارتشاح نقي العظم

- ابيضاض الدم الحاد
- الورم النقوي
- اللمفوما
- الكارسينوما
- متلازمة البلعمة الدموية
- متلازمات عسر التنسج النقوي

تكوّن الحمر غير الفعال

- فقر الدم بالأرومات العرطلة
- متلازمة عوز المناعة المكتسب (الإيدز)

التخريب/ التجميع المحيطي

- فرط نشاط الطحال: ارتفاع التوتر البابي، متلازمة فيلتي، الملاريا، تليّف النقي
- الذئبة الحمامية الجهازية

الإنتان Infection

يعدّ الإنتان من المضاعفات الرئيسية لاضطرابات الدم، وهو يتعلّق بالعجز المناعي الناجم عن المرض نفسه، أو علاجه بالعلاج الكيميائي و/أو العلاج المناعي (**الفصل 11** وسابقاً في هذا الفصل).

مبادئ تدبير أمراض الدم

منتجات الدم ونقل الدم Blood products and transfusion

يحمل نقل الدّم من متبرع غيري إلى المتلقّي بعض المخاطر، بما في ذلك التفاعلات المناعية العكسية بين المضيف والدم المنقول، وانتقال العوامل الإنتانية. على الرغم من وجود العديد من الاستطبابات السريرية الإجبارية لنقل مكونات الدم، إلّا أن هناك أيضاً العديد من الحالات السريرية التي يكون فيها نقل الدم أمر تقليدي والأدلة على فعاليته محدودة. في هذه الحالات، يمكن تجنّب نقل الدم الخيفي بإتباع البروتوكولات التي توصي باستخدام عتبات الهيموغلوبين المنخفضة لنقل الكريات الحمراء وتأمين الدم حول الجراحة والأدوية المضادّة للفيبرين.

منتجات الدم Blood products

يتم تحضير مكونات الدم من الدم الكامل أو مكوّنات الدم المحددة التي يتم جمعها من المتبرعين الأفراد، وهي تشمل الكريات الحمراء والصفيحات الدموية والبلازما، والرسابة القرّية (**الإطار 23.17**).

مشتقّات البلازما هي عبارة عن منتجات دوائية مرخّصة يتم إنتاجها بشكل صناعي من كميات كبيرة من البلازما البشرية التي تم الحصول عليها من العديد من الأشخاص ومعالجتها لإزالة الإنتانات المعدية. من الأمثلة على ذلك:

- عوامل التخثر: تُستخدم ركائز العوامل الثامن والتاسع لعلاج حالات مثل الناعور A والناعور B وداء فون ويلبراند. يتم الآن تفضيل عوامل التخثر المُنتجة بواسطة تقنية DNA المأشوب بسبب الغياب الملحوظ لخطر الإنتان لكن لا تزال المنتجات المشتقة من البلازما مستخدمة في العديد من البلدان.

23.17 المركبات الدموية واستخداماتها.

المركب	النزوف الكبرى	بقية الاستطبابات
ركازة الكريات الحمراء		
تتم إزالة معظم البلازما واستبدالها بمحلول الغلوكوز والأدينين في محلول ملحي للحفاظ على عيوشية الكريات الحمراء يتوافق ABO مع المتلقي الأساسي	تعويض فقدان الدم الحاد: زيادة كتلة الخلايا الحمراء الجائلة لتخفيف المظاهر السريرية الناتجة عن عدم كفاية توصيل الأكسجين. اطلب 4-6 وحدة مبدئياً لتحقيق نسبة عالية من الكريات الحمراء إلى FFP (على الأقل) 2:1	فقر الدم الشديد: إذا لم يكن هناك مرض قلبي وعائي، قم بنقل الدم للحفاظ على Hb عند 70 غ/ لتر حافظ على Hb عند 90 غ/ لتر إذا كان معروف أو من المحتمل أن يكون مصاب بأمراض قلبية وعائية
ركازة الصفيحات		
جرعة واحدة للبالغين مكوّنة من أربع تبرعات من الدم الكامل، أو من تبرع واحد لفصادة الصفائح يتوافق ABO مع المتلقي المفضّل	الحفاظ على عدد الصفيحات > 50 × 10^{9+}/ لتر، أو في إصابة الجهاز العصبي المركزي أو العديدة > 100 × 10^{9+}/ لتر. في حالة استمرار النزف، اطلب عندما تكون الصفيحات أقل من 100 × 10^{9+}/ لتر للسماح بزمن توصيل كل جرعة بالغين تحتوي2.4 × 10^{11+}صفيحة على الأقل، مما يرفع عدد الصفيحات بمقدار 40 × 10^{9+}/ لتر ما لم يكن هناك اعتلال تخثر استهلاكي، على سبيل المثال التخثر المنتشر داخل الأوعية	قلّة الصفيحات، على سبيل المثال في ابيضاض الدم الحاد – الحفاظ على عدد الصفيحات > 10 × 10^{9+}/ لتر إذا لم يكن هناك نزف – الحفاظ على عدد الصفيحات > 20 × 10^{9+}/ لتر إذا كان النزف خفيف أو معرّض للخطر (إنتان الدم، الاستخدام المتزامن للصادات الحيوية، والتخثر غير الطبيعي) زيادة عدد الصفيحات > 50 × 10^{9+}/ لتر للإجراءات قليلة البضع (مثل البزل القطني، تنظير وخزعة المعدة، خزعة الكبد، وبضع البطن) أو في حالات فقدان الدم الحاد زيادة عدد الصفيحات > 100 × 10^{9+}/ لتر للعمليات في المواقع الحرجة مثل الدماغ أو العين
البلازما الطازجة المجمدة		
150 –300 مل بلازما من تبرع واحد من الدم الكامل يتوافق ABO مع المتلقي الموصى به	من المحتمل حدوث اعتلال تخثر مخفّف مع تطاول PT > 50% بعد تعويض 1–1.5 لتر من حجم الدم بركائز الكريات الحمراء؛ اطلب 15– 20 مل/ كغ. جرعات إضافية فقط في حالة استمرار النزف مع توجيهها بواسطة PT و APTT	تعويض عوز عوامل التخثر في حالة عدم توفر منتج مأشوب أو معطل فيروسياً فرفرية نقص الصفيحات التخثرية تعويض البلازما (باستخدام بلازما معطلة فيروسياً إذا كانت متاحة) فعال في كثير من الأحيان
الرسابة القرية الفيبرينوجين وعامل التخثر المركّز من البلازما عن طريق الذوبان المتحكّم فيه تحتوي العبوة 10– 20 مل على: الفيبرينوجين 150–300 مغ العامل الثامن 80–120 وحدة عامل فون ويلبراند 80–120 وحدة في المملكة المتحدة يتم توفيره كتجمعات من 5 وحدات	اهدف إلى الحفاظ على الفيبرينوجين > 1.5 غ/ لتر. الوحدات المجمعة (من 10 تبرعات) سترفع الفيبرينوجين بمقدار 1 غ/ لتر	داء فون ويلبراند والناعور في حالة عدم توفر المنتجات المعطلة فيروسياً أو المأشوبة

[1] الدم الكامل هو بديل لتركيز الكريات الحمراء. توافق ABO مع المتلقي الأساسي. [2] يمكن معالجة البلازما المجمّعة بالمذيبات والمنظفات أو استخدام وحدات مفردة مُعالجة بالميثيلين الأزرق كخطوة إضافية لتثبيط الفيروس. تُستطب البلازما المعطّلة بالفيروس في الحالات الكبيرة، كما هو الحال في علاج فرفرية نقص الصفيحات الخثارية، ولعلاج الأطفال في المملكة المتحدة الذين ولدوا بعد عام 1995.

(APTT = زمن الثرومبوبلاستين الجزئي الفعال؛ FFP = البلازما الطازجة المجمدة؛ Hb= الهيموغلوبين؛ PT = زمن البروثرومبين)

- الغلوبولينات المناعية: يتم إعطاء الغلوبولين المناعي الوريدي G (IVIgG) كعلاج بديل منتظم لتقليل المضاعفات الإنتانية عند المرضى الذين يعانون من نقص المناعة الأوّلي والثانوي. قد يكون شوط قصير عالي الجرعة من IVIgG فعّالاً أيضاً في بعض الاضطرابات المناعيّة، بما في ذلك قلّة الصفيحات المناعية ومتلازمة غيلان باريه (الفصل 25). يمكن أن يؤدي IVIgG إلى حدوث ارتكاسات حادة ويجب تسريبهُ بدقة وفقاً لتعليمات المنتج الخاصة بالشركة المصنّعة. يوجد خطر حدوث قصور كلوي عند المرضى المعرّضين للإصابة، وفي هذه الحالات، يُفضّل استخدام منتجات الغلوبولين المناعي التي تحتوي على سكروز منخفض أو معدوم. يلعب الغلوبولين المناعي المضادّ للحلأ النطّاقي دور في الوقاية من الحماق النطاقي (الفصل 11). يتم استخدام الغلوبولين المناعي D المضاد للريزيوس أثناء الحمل للوقاية من انحلال الدم عند الوليد (انظر الإطار 23.19 أدناه).
- الألبومين البشري: يتمتّع بميزتين رئيسيتين، يمكن استخدام محلول 5% كسائل إنعاش غرواني؛ لكنه ليس أكثر فعالية وهو أغلى من المحاليل البلورية. يستخدم محلول الألبومين البشري 20% في تدبير وذمة نقص بروتينات الدم في المتلازمة النفروزية (الفصل 15) والاستسقاء في أمراض الكبد المزمنة (الفصل 22). يعتبر هذا المنتج مفرط الضغط الجرمي، وهو يزيد حجم البلازما بأكثر من الكمية التي يتم تسريبها.

يتم تلخيص مكونات الدم واستخداماتها في الإطار 23.17.

التبرّع بالدم Blood donation

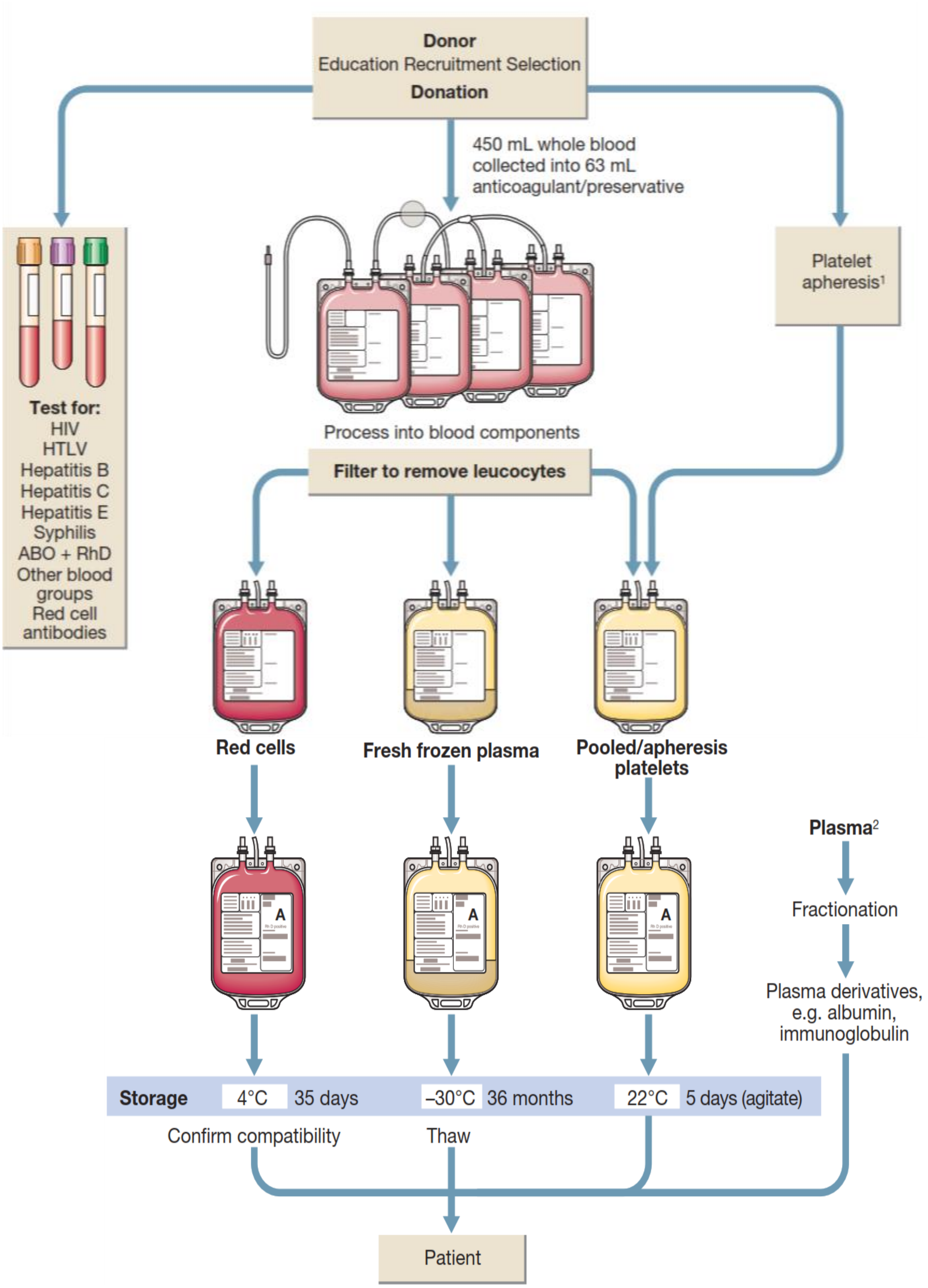
يعتمد التزويد الآمن لمكوّنات الدم على نظام جيّد التنظيم مع التبرع المنتظم من قبل الأفراد الأصحاء الذين ليس لديهم مخاطر زائدة للإصابة بالإنتانات التي تنتقل عن طريق الدم (الشكل 23.14). يتم الحصول على التبرّعات الدموية إمّا عن طريق فصد وحدة من الدم الكامل أو جمع مكوّن معيّن، مثل الصفيحات الدموية، عن طريق الفصادة. أثناء الفصادة، يتم سحب دم المتبرع عبر نظام مغلق إلى جهاز يفصل المكونات عن طريق الطرد المركزي ويجمع الجزء المطلوب في كيس، ويُعيد باقي الدم إلى المتبرع. يجب اختبار كل تبرع بحثاً عن فيروس التهاب الكبد B (HBV) وفيروس التهاب الكبد C (HCV) وفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، والحمض النووي و/أو أضداد HTLV. يمكن اختبار ركائز الصفيحات الدموية بحثاً عن التلوث الجرثومي. تعتمد الحاجة إلى إجراء اختبارات بيولوجية دقيقة أخرى على الوبائيات المحلية. على سبيل المثال، يعد اختبار المثقبية الكروزية (داء شاغاس، الفصل 11) ضروري في مناطق أمريكا الجنوبية والولايات المتحدة الأمريكية حيث تنتشر العدوى. كانت اختبارات فيروس غرب النيل مطلوبة في الولايات المتحدة الأمريكية منذ انتشار هذا العامل. يتم تحضير المكونات للاستخدام عند مجموعات محددة من المرضى من متبرعين سلبيي فيروس التهاب الكبد E في المملكة المتحدة، ولا يتم استخدام البلازما المُتبرَع بها في المملكة المتحدة في الوقت الحالي لإنتاج مشتقات البلازما المجمعة في ضوء المخاوف بشأن انتقال متغيّر مرض كروتزفيلد جاكوب (vCJD)؛ الفصل 25).

التأثيرات الضارّة للنقل Adverse effects of transfusion

إن الوفاة التي تُعزى مباشرة إلى نقل الدم نادرة الحدوث، حيث تقلّ عن 0.3 لكل 100000 عملية نقل دم. تحدث أعراض بسيطة نسبياً كارتكاس لنقل الدم (حمّى، حكّة أو شرى) في حوالي 3% من عمليات النقل، وغالباً ما تكون عند المرضى الذين خضعوا لعمليات نقل دم متكررة. يجب أن تؤخذ أي أعراض أو علامات تظهر أثناء عملية نقل الدم على محمل الجد، لأنها قد تكون التحذيرات الأولية لارتكاس خطير. يوضح (الشكل 23.16) أدناه أعراض وعلامات وتدبير واستقصاء الارتكاسات الحادة لمكونات الدم.

تنافر الكريات الحمراء Red cell incompatibility

تحتوي أغشية الكريات الحمراء على العديد من الجزيئات السطحية التي من المحتمل أن تكون مستضدية (انظر الشكل 23.4). المستضدات ABO والريزيوس D هي الأكثر أهمية في نقل الدم الروتيني والممارسة ما قبل الولادة.


Donor
Education Recruitment Selection
Donation
450 mL whole blood collected into 63 mL anticoagulant/preservative
Test for:
HIV
HTLV
Hepatitis B
Hepatitis C
Hepatitis E
Syphilis
ABO + RhD
Other blood groups
Red cell antibodies
Platelet apheresis¹
Process into blood components
Filter to remove leucocytes
Red cells
Fresh frozen plasma
Pooled/apheresis platelets
A
A
A
Plasma²
Fractionation
Plasma derivatives, e.g. albumin, immunoglobulin
Storage
4°C
35 days
–30°C
36 months
22°C
5 days (agitate)
Confirm compatibility
Thaw
Patient

الشكل 23.14 التبرّع بالدم ومعالجته وتخزينه. [1]تتضمن فصادة الصفيحات تدوير دم المتبرع من خلال فاصل الخلايا لإزالة الصفيحات قبل إعادة مكونات الدم الأخرى إلى المتبرع. [2] في المملكة المتحدة، يتم استيراد البلازما للتجزيء كإجراء وقائي ضد vCJD. (vCJD = متغير مرض كروتزفيلد جاكوب؛ HIV = فيروس نقص المناعة البشرية؛ HTLV = فيروس الخلايا اللمفاوية التائية البشرية).

الزمر الدموية ABO:

يختلف تواتر مستضدات ABO باختلاف المجموعات السكانية. مستضدات الزمر الدم ABO هي عبارة عن سلاسل قليلة السكاريد تبرز من سطح الكرية الحمراء وترتبط بالبروتينات والدهون الموجودة في غشاء الكرية. يقوم جين ABO بتشفير أنزيم ناقلة الغليكوزيل الذي يحفّز الخطوة الأخيرة في تركيب السلسلة، والتي تحتوي على ثلاثة أليلات شائعة: A و B و O. يشفر أليل O أنزيم غير نشط، تاركاً طليعة مستضد ABO (يسمى مستضد H) دون تعديل. تقوم الأليلات A و B بتشفير الأنزيمات التي تختلف بأربعة أحماض أمينية. وبالتالي، تعلق سكريات مختلفة بنهاية السلسلة. يتحمّل الأفراد مستضدات ABO الخاصة بهم، لكنهم لا يمنعون استنساخ الخلايا B التي تنتج أضداد ضد مستضدات ABO التي لا يحملونها في كرياتهم (الإطار 23.18). وبالتالي، فهي قادرة على تكوين استجابة مناعية خطلية لهذه المستضدات "الأجنبية".

نقل الكريات الحمراء غير متوافقة ABO:

إذا تم نقل الكريات الحمراء غير متوافقة ABO (خاصة إذا تم نقل الزمرة O مع الكريات الحمراء من الزمر A، B، أو AB)، فإن IgM المضاد لـ A، B، أو AB يرتبط بالكريات الحمراء المنقولة. هذا الأمر ينشّط سبيل المتممة، مما يخلق مسام في غشاء الكرية الحمراء ويدمّر الخلايا الحمراء المنقولة في الدوران (انحلال الدم داخل الوعائي). تتحرر الذيفانات التأقية C3a وC5a، التي يتم إطلاقها عن طريق تنشيط المتممة، والسيتوكينات مثل عامل النخر الورمي (TNF) والأنترلوكين-1 IL-1 و IL-8 وتحفز إزالة تحبّب الخلايا البدينة مع إطلاق الوسائط الفعّالة وعائيّاً. كل هذه المواد قد تؤدي إلى الالتهاب وزيادة نفاذيّة الأوعية الدموية، وانخفاض ضغط الدم، مما قد يؤدي بدوره إلى حدوث صدمة وفشل كلوي. يمكن للوسائط الالتهابية أيضاً أن تؤدي إلى تراكم الصفيحات الدموية واحداث وذمة حول القصبات الرئوية وتقلّص العضلات الملساء. حوالي 20–30% من عمليات نقل الدم غير متوافقة ABO تسبب درجة معينة من المراضة، و5–10% تسبّب أو تساهم في وفاة المريض. السبب الرئيسي لهذه المراضة المنخفضة نسبياً هو نقص فعالية الأجسام المضادة ABO في المجموعة A أو B. حتى لو كان المتلقي من المجموعة O، فعادة ما يكون لدى الصغار أو كبار السن أجسام مضادة أضعف لا تؤدي إلى تنشيط كميات كبيرة من المتممة.

23.18 مستضدات وأضداد الزمر الدموية ABO

الزمرة الدموية ABO	**مستضدات الكرية الحمراء A و B**	**الأضداد في البلازما**	**التواتر في UK (%)**
O	لا يوجد	Anti-A و anti-B	46
A	A	anti-B	42
B	B	Anti-A	9
AB	A و B	لا يوجد	3

الزمرة الدموية سلبية الريزيوس وانحلال الدم عند الوليد The Rhesus D blood group and haemolytic disease of the newborn:

حوالي 15% من القوقازيين هم من سلبيي الريزيوس: أي أنهم يفتقرون إلى المستضد السطحي للكرية الحمراء (RhD) (انظر الشكل 23.4). في مجموعات سكانية أخرى (على سبيل المثال في الصينيين والبنغال)، 1–5% فقط هم من سلبيي الريزيوس. لا ينتج الأفراد ذوو العامل سلبي الريزيوس عادةً كميات كبيرة من أضداد anti-RhD. ومع ذلك، يتم إنتاج الأضداد IgG إذا دخلت الخلايا الحمراء إيجابية الريزيوس إلى الدورة الدموية لفرد سلبي الريزيوس. يمكن أن تحدث هذه الحالة أثناء الحمل إذا تعرضت الأم لخلايا جنينية عبر نزف الجنين أو بعد نقل الدم. إذا كانت المرأة حساسة للغاية، فيمكن لأضداد anti-RhD عبور المشيمة أثناء الحمل التالي؛ إذا كان الجنين إيجابي RhD، يمكن أن يحدث انحلال دم مع فقر دم جنيني شديد وفرط بيليروبين الدم. وبالتالي، قد تحدث أذية عصبية شديدة أو الوفاة بسبب انحلال الدم عند حديثي الولادة (HDN). لذلك، لا ينبغي أبداً نقل دم إيجابي RhD لأنثى سلبية RhD قد تحمل فيما بعد.

عند المرأة سلبية RhD، يمكن أن يؤدي إعطاء الغلوبولين المناعي anti-RhD في فترة ما حول الولادة إلى منع الاستجابة

المناعية لمستضد RhD على الخلايا الجنينية وهو المنتج الوحيد الفعال لمنع تطور أضداد الريزيوس (الإطار 23.19). يمكن أن يحدث HDN أيضاً بسبب الأضداد الأخرى ضد مستضدات الكريات الحمراء، عادة بعد حالات الحمل السابقة أو عمليات نقل الدم. تشمل هذه المستضدات أنظمة مستضدات Rhc، وRhC، وRhE، وRhe، وKell، وKidd، وDuffy. يمكن أن يحدث HDN أيضاً في حالة عدم توافق ABO الجنيني، وهو أكثر شيوعاً في الزمرة الدموية O للأم مع الزمرة الدموية A للجنين. يتأثر الجنين عموماً بشكل أقل حدة بعدم توافق ABO من عدم تطابق مستضد RhD، Rhc، أو Kell، وغالباً ما يتم اكتشاف عدم التوافق بالصدفة بعد الولادة.

بقية المضاعفات المناعية لنقل الدم
Other immunological complications of transfusion

تشمل المضاعفات النادرة والخطيرة إصابة الرئة المرتبطة بنقل الدم (TRALI) وداء الطعم مقابل المضيف المرتبط بنقل الدم (TA GVHD). يحدث هذا الأخير عندما يكون هناك مشاركة في النمط الفرداني لمستضد الكريات البيضاء البشرية (HLA) بين المتبرع والمتلقي، والذي يسمح للخلايا اللمفاوية المنقولة بالتطعيم والتكاثر والتعرف على المتلقي على أنه أجنبي، مما يؤدي إلى حدوث GVHD الحاد (ص. 937). تتم الوقاية من خلال تشعيع مكونات الدم بأشعة جاما أو الأشعة السينية قبل إعطائها لمنع تكاثر الخلايا اللمفاوية. يشمل الأشخاص المعرّضون لخطر الإصابة بـ TA GVHD، و الذين يجب أن يتلقّوا مكونات الدم المشعّعة والمرضى الذين يعانون من الأعواز المناعية الخلقية للخلايا التائية أو لمفوما هودجكين و المرضى المصابين بفقر الدم اللاتنسجي الذين يتلقون علاج مثبط للمناعة مع الغلوبيولين المضاد لخلايا الدم (ATG)، أو المرضى الذين يتلقون الخلايا الجذعية المكونة للدم أو الدم من أحد أفراد الأسرة و حديثي الولادة الذين أجري لديهم نقل الدم داخل الرحم، و المرضى الذين يتناولون الأدوية المثبطة للخلايا اللمفاوية التائية، مثل الفلودارابين و نظائر البيورين الأخرى.

23.19 الزمر الدموية D في الحمل.

- انحلال الدم عند حديثي الولادة (HDN): يحدث عندما يكون لدى الأم أضداد لمضاد الغلوبيولين المناعي للكريات الحمراء G (IgG) تعبر المشيمة تحلل الكريات الحمراء الجنينية.
- تحرّي HDN أثناء الحمل: في وقت الحجز (12–16 أسبوع) ومرة أخرى في الأسبوع 28–34 من الحمل، يجب إرسال عينة دم لكل امرأة حامل لتحديد زمرة ABO والريزيوس D والأضداد الخيفية للكريات الحمراء التي قد تكون موجهة ضد مستضدات الزمرة الدموية للأم الموجودة على الكريات الحمراء الجنينية.
- الوقاية بمضاد الغلوبولين المناعي D عند المرأة الحامل سلبية الريزيوس: يتم تقديم العلاج الوقائي بمضادات D قبل الولادة في الفترة من 28 إلى 34 أسبوع للمرأة الحامل سلبية RhD التي ليس لديها دليل على وجود anti-D، مما يمنع تكوين الأضداد التي يمكن أن تسبب HDN. بعد ولادة طفل إيجابي الريزيوس، تُعطى الأم مزيد من anti-D خلال 72 ساعة؛ يتم فحص عينة من الأمهات لمعرفة ما تبقى من الكريات الحمراء الجنينية مع إعطاء anti-D إضافي إذا لزم الأمر. يتم أيضاً إعطاء anti-D إضافي بعد أحداث التحسس المحتملة في الوريد (مثل النزف المبكر). تختلف الجرعات وفقاً للتوصيات الوطنية.

الإنتان المنقول بنقل الدم Transfusion-transmitted infection

على مدار الثلاثين عام الماضية، تم تحديد فيروس التهاب الكبد B وفيروس نقص المناعة البشرية -1، وفيروس التهاب الكبد C، كما تم إدخال اختبارات فعّالة لاكتشاف التبرعات المصابة واستبعادها. عندما يكون الدم من متبرعين "آمنين" ويتم فحصه بشكل صحيح، يكون الخطر الحالي لإصابة الوحدة المتبرع بها بالإنتان ضئيل للغاية. بحلول عام 2013 في المملكة المتحدة، كانت الاحتمالية المقدرة لأن تنقل وحدة دم من متبرع "آمن" أحد الفيروسات 1 من 6.6 مليون وحدة لـ HIV-1، 1 من 51.5 مليون لـ HCV، و1 من 2.6 مليون لـ HBV. على أية حال، فإن بعض المرضى الذين أجري لديهم نقل دم قبل توفر هذه الاختبارات عانوا من نتائج خطيرة نتيجة الإنتان؛ هذا الأمر بمثابة تذكير لتجنب نقل الدم غير الضروري، لأنه من المستحيل استبعاد ظهور إنتان جديد أو غير معترف بها حالياً. لا تنقل مشتقات البلازما المرخصة التي تم تعطيل نشاط الفيروس فيها ال HIV، أو HTLV، أو HBV، أو HCV، أو CMV، أو فيروسات أخرى مغلفة بالدهون.

متغير CJD هو مرض بريوني بشري مرتبط بالتهاب الدماغ الإسفنجي البقري (BSE، الفصل 25). إن خطر حصول المتلقي على عامل vCJD من عملية نقل الدم غير مؤكد، ولكن من بين 16 متلقي للدم من متبرعين أصيبوا بالمرض فيما بعد، مات 3 منهم بسبب داء كروتزفيلد جاكوب السريري. يعد التلوث الجرثومي لأحد مكونات الدم – عادة الصفيحات الدموية – نادر للغاية (حالة واحدة مؤكدة في المملكة المتحدة في عام 2015)، ولكن يمكن أن يؤدي إلى تجرثم الدم الشديد / إنتان الدم لدى المتلقي.

إجراءات النقل الآمن Safe transfusion procedures

يجب مناقشة نقل الدم المقترح وبقية البدائل مع المريض، أو مع أحد الأقارب، إذا لم يكن ذلك ممكن، مع توثيق ذلك في سجل الحالة. بعض المرضى، على سبيل المثال شهود يهوهJehovah's Witnesses، قد يرفضون نقل الدم ويحتاجون إلى تدبير مخصص لفقر الدم الشديد بعد فقدان الدم.

الفحص قبل النقل Pre-transfusion testing

للتأكد من أن الكريات الحمراء متوافقة مع المتلقي المقصود، سيقوم مختبر نقل الدم إما بإجراء "زمرة وتحري" أو "التطابق المتصالب". في إجراء زمرة وتحري، يتم اختبار الكريات الحمراء من عينة دم المريض لتحديد نوع ABO وRhD، كما يتم أيضاً اختبار مصل المريض مقابل مجموعة من الكريات الحمراء التي تعبّر عن أهم المستضدات للكشف عن وجود أي أضداد للكرية الحمراء. يمكن تحديد أي ضدّ تم اكتشافه عن طريق إجراء المزيد من الاختبارات، بحيث يمكن اختيار وحدات الكريات الحمراء التي تفتقر إلى المستضد المقابل. يمكن الاحتفاظ بعينة المريض في المختبر لمدة تصل إلى أسبوع، بحيث يمكن لبنك الدم بالمستشفى تحضير دم متوافق بسرعة دون الحاجة إلى أخذ عينة أخرى من المريض. يشمل اختبار التطابق المتصالب التقليدي تحري الزمرة الدموية والأضداد، متبوع بتأكيد مباشر لتوافق الوحدات الفردية للكريات الحمراء مع مصل المريض. يستغرق التطابق المتصالب الكامل حوالي 45 دقيقة في حالة عدم وجود أضداد للكريات الحمراء، ولكنه قد يتطلب ساعات إذا كان لدى المريض العديد من الأضداد. يمكن توفير الدم من خلال "إصدار إلكتروني"، دون الحاجة إلى إجراء التطابق المتصالب، إذا أظهر نظام الكمبيوتر في المختبر أنه تم تحديد زمر ABO وRhD الخاصة بالمريض وتأكيدها في مناسبتين منفصلتين وكانت شاشة الأضداد سلبية. يسمح ذلك بإصدار الوحدات الخاصة بالزمرة بسرعة وأمان، من أجل إجراء النقل الطارئ والانتقائي.

الإجراءات جانب السرير للنقل الآمن Bedside procedures for safe transfusion

الأخطاء التي تؤدي إلى تلقي المرضى للدم الخاطئ هي سبب مهم يمكن تجنبه للمراضة والوفيات. تنتج معظم عمليات النقل غير المتوافقة عن عدم الالتزام بالإجراءات المعيارية لأخذ عينات الدم الموصوفة بشكل صحيح من المريض والتأكد من نقل الحزمة الصحيحة من مكونات الدم إلى المريض المقصود. في المملكة المتحدة في عام 2015، كان هناك 280 تقرير عن نقل مكون دم غير صحيح (11 لكل 100000 وحدة منقولة). يجب أن يكون لكل مستشفى يتم فيها نقل الدم سياسة نقل دم مكتوبة يستخدمها جميع الموظفين الذين يطلبون منتجات الدم، يفحصونها، أو يقدمونها (الشكل 23.15). يظهر تدبير ارتكاسات نقل الدم المشتبه بها في الشكل 23.16.

نقل الدم في النزف الكبير Transfusion in major haemorrhage

يتطلب التدبير الناجح للمريض المصاب بنزف حاد تدريب طاقم طبي في الخطوط الأمامية على التعرف على فقد الدم الكبير بشكل مبكر والتداخل قبل حدوث الصدمة. يجب أن يكون لدى المستشفيات بروتوكولات للنزف الكبير الموضع ويجب أن يكون جميع الطاقم الطبي على دراية بمحتواها. إن العمل الجماعي الجيد والتواصل ضروريان لمنع النتائج السريرية السيئة وإجراء نقل الدم دون المستوى الأمثل أو غير المناسب، وإهدار المكونات. يجب إعطاء البلازما الطازجة المجمدة (FFP) كجزء من الإنعاش الأولي (على الأقل) بنسبة 1: 2 مع ركازة الكريات الحمراء (RCC) حتى تتوفر نتائج التخثر. إذا كان المريض ينزف، يجب إعطاء FFP إلى RCC بنسبة تبلغ 1:1 حتى تتوفر النتائج المخبرية مع التفكير باستخدام الرسابة القرية. بمجرد أن يصبح النزف تحت السيطرة، يجب توجيه المزيد من عمليات نقل FFP من خلال

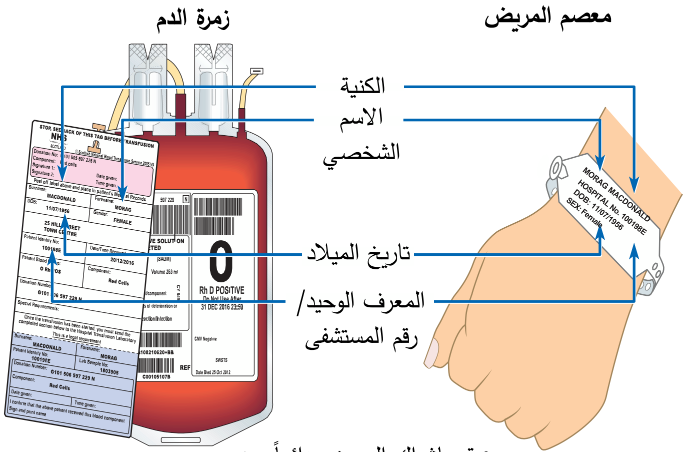
أخذ الدم لاختباره قبل النقل

- تحديد المريض بطريقة إيجابية وهو على سريره
- ضع علامة على أنبوب العينة وأكمل نموذج الطلب بوضوح ودقة بعد تحديد المريض
- لا تكتب النماذج والملصقات مسبقاً

إدارة الدم

- تحديد المريض بشكل إيجابي على جانب السرير
- التأكد من أن تعريف كل كيس دم يتطابق مع هوية المريض
- تحقق من أن زمرتي ABO و RhD لكل كيس متوافقة مع المريض
- تحقق من كل كيس بحثاً عن وجود دليل على التلف
- إذا كان لديك شك، لا تستخدم الكيس وقم بإعادته إلى بنك الدم
- أكمل النماذج التي توثق نقل الدم لكل كيس

- تحقق من ملصق التوافق الموجود على الكيس مقابل رباط معصم المريض



- قم بإشراك المريض دائماً عن طريق مطالبته بذكر اسمه وتاريخ ميلاده، كلما أمكن ذلك

حفظ السجلات

- سجل في ملاحظات المريض سبب نقل الدم والمنتج المعطى والجرعة وأي آثار جانبية والاستجابات السريرية

المراقبات

- يجب إجراء عمليات نقل الدم فقط عندما يمكن مراقبة المريض
- يجب مراقبة ضغط الدم والنبض و درجة الحرارة قبل و بعد 15 دقيقة من بدء نقل كل كيس
- عند المرضى الواعين، هناك حاجة إلى القيام بالمزيد من المراقبة فقط إذا كان المريض لديه أعراض أو علامات ارتكاسية
- عند المرضى فاقدي الوعي، افحص النبض ودرجة الحرارة على فترات أثناء نقل الدم
- قد تكون علامات النزف غير الطبيعي أثناء نقل الدم ناتجة عن تخثر الدم داخل الأوعية الناتج عن ارتكاس انحلالي حاد

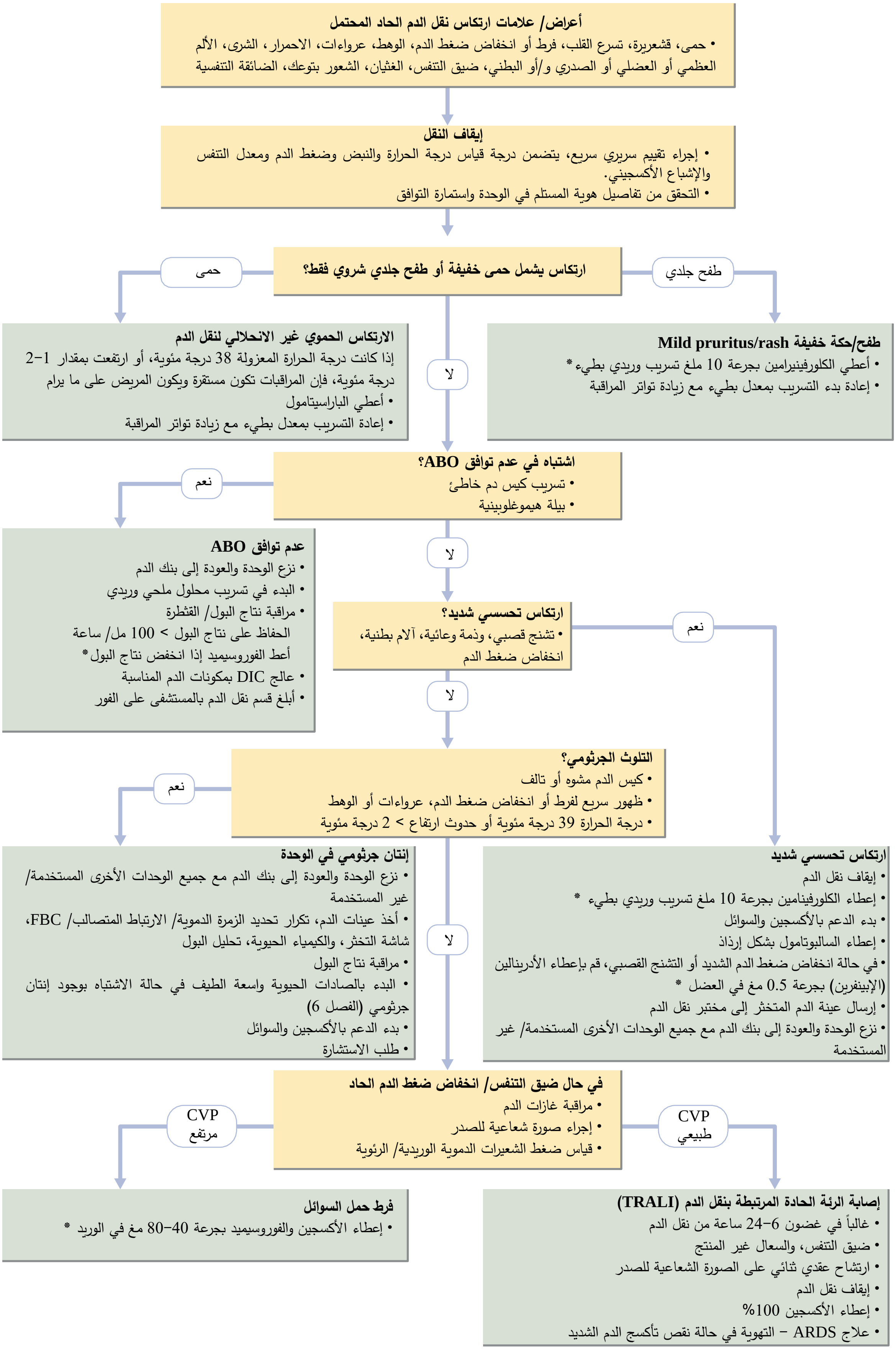
الشكل 23.15 الإجراءات جانب السرير للنقل الآمن. تعتمد سلامة المريض على الالتزام بالإجراءات القياسية لأخذ العينات لاختبار التوافق وإدارة الدم وحفظ السجلات، والمراقبات.

النتائج المخبرية بحيث يكون PT و/أو APTT أعلى من 1 إلى 5 مرات من المعدل الطبيعي للجرعة قياسية ل FFP (15- 20 مل/ كغ). يجب إعطاء الرسابة القرية إذا انخفض مستوى الفيبرينوجين إلى أقل من 1.5 غ/ لتر. يجب أن تبقى الصفيحات الدموية أعلى من 50 × 109/ لتر؛ لمراعاة زمن التوصيل، يجب طلب الصفيحات الدموية إذا كان هناك نزف مستمر مع انخفاض عدد الصفيحات إلى أقل من 100× 109 / لتر. تم تلخيص استخدام مكونات الدم في حالات النزف الكبير في الإطار 23.17 والنقاط الرئيسية في طب نقل الدم في الإطار 23.20.

الجدول 23.20 النقاط الرئيسية في طب نقل الدم

- تعتبر الإستراتيجية المتشددة في نقل الكريات الحمراء (Hb < 70 غ/ لتر) فعالة على الأقل مثل الإستراتيجية الليبرالية (> 100 غ/ لتر). غالبية التقارير في أنظمة التنبيه الدموية مثل SHOT تتعلق بأخطاء في عملية نقل الدم.
- على الرغم من أن العدوى المنقولة عن طريق نقل الدم تشكل مصدر قلق كبير للمرضى الذين يتلقون عمليات نقل الدم، إلا أنها نادرة الحدوث.
- عند مرضى الرضوض أو الحروق أو أولئك الذين خضعوا لعملية جراحية، لا يوجد دليل على أن الإنعاش باستخدام الألبومين أو المحاليل الغروانية الأخرى يقلل من خطر الوفاة مقارنة بالإنعاش باستخدام المحاليل البلورية.
- من المستحسن أن يتم نقل الدم في الليل فقط في الحالات الحتمية.

SHOT=serious hazards of transfusion مخاطر نقل الدم



أعراض/ علامات ارتكاس نقل الدم الحاد المحتمل

- حمى، قشعريرة، تسرع القلب، فرط أو انخفاض ضغط الدم، الوهط، عرواءات، الاحمرار، الشرى، الألم العظمي أو العضلي أو الصدري و/أو البطني، ضيق التنفس، الغثيان، الشعور بتوعك، الضائقة التنفسية

إيقاف النقل

- إجراء تقييم سريري سريع، يتضمن درجة قياس درجة الحرارة والنبض وضغط الدم ومعدل التنفس والإشباع الأكسجيني.
- التحقق من تفاصيل هوية المستلم في الوحدة واستمارة التوافق

ارتكاس يشمل حمى خفيفة أو طفح جلدي شروي فقط؟

طفح/حكة خفيفة Mild pruritus/rash

- أعطي الكلورفينيرامين بجرعة 10 ملغ تسريب وريدي بطيء *
- إعادة بدء التسريب بمعدل بطيء مع زيادة تواتر المراقبة

الارتكاس الحموي غير الانحلالي لنقل الدم

إذا كانت درجة الحرارة المعزولة 38 درجة مئوية، أو ارتفعت بمقدار 1–2 درجة مئوية، فإن المراقبات تكون مستقرة ويكون المريض على ما يرام

- أعطي الباراسيتامول
- إعادة التسريب بمعدل بطيء مع زيادة تواتر المراقبة

اشتباه في عدم توافق ABO؟

- تسريب كيس دم خاطئ
- بيلة هيموغلوبينية

عدم توافق ABO

- نزع الوحدة والعودة إلى بنك الدم
- البدء في تسريب محلول ملحي وريدي
- مراقبة نتاج البول/ القثطرة
  الحفاظ على نتاج البول > 100 مل/ ساعة
  أعط الفوروسيميد إذا انخفض نتاج البول*
- عالج DIC بمكونات الدم المناسبة
- أبلغ قسم نقل الدم بالمستشفى على الفور

ارتكاس تحسسي شديد؟

- تشنج قصبي، وذمة وعائية، آلام بطنية، انخفاض ضغط الدم

ارتكاس تحسسي شديد

- إيقاف نقل الدم
- إعطاء الكلورفينامين بجرعة 10 ملغ تسريب وريدي بطيء *
- بدء الدعم بالأكسجين والسوائل
- إعطاء السالبوتامول بشكل إرذاذ
- في حالة انخفاض ضغط الدم الشديد أو التشنج القصبي، قم بإعطاء الأدرينالين (الإبينفرين) بجرعة 0.5 مغ في العضل *
- إرسال عينة الدم المتخثر إلى مختبر نقل الدم
- نزع الوحدة والعودة إلى بنك الدم مع جميع الوحدات الأخرى المستخدمة/ غير المستخدمة

التلوث الجرثومي؟

- كيس الدم مشوه أو تالف
- ظهور سريع لفرط أو انخفاض ضغط الدم، عرواءات أو الوهط
- درجة الحرارة 39 درجة مئوية أو حدوث ارتفاع > 2 درجة مئوية

إنتان جرثومي في الوحدة

- نزع الوحدة والعودة إلى بنك الدم مع جميع الوحدات الأخرى المستخدمة/ غير المستخدمة
- أخذ عينات الدم، تكرار تحديد الزمرة الدموية/ الارتباط المتصالب/ FBC، شاشة التخثر، والكيمياء الحيوية، تحليل البول
- مراقبة نتاج البول
- البدء بالصادات الحيوية واسعة الطيف في حالة الاشتباه بوجود إنتان جرثومي (الفصل 6)
- بدء الدعم بالأكسجين والسوائل
- طلب الاستشارة

في حال ضيق التنفس/ انخفاض ضغط الدم الحاد

- مراقبة غازات الدم
- إجراء صورة شعاعية للصدر
- قياس ضغط الشعيرات الدموية الوريدية/ الرئوية

إصابة الرئة الحادة المرتبطة بنقل الدم (TRALI)

- غالباً في غضون 6–24 ساعة من نقل الدم
- ضيق التنفس، والسعال غير المنتج
- ارتشاح عقدي ثنائي على الصورة الشعاعية للصدر
- إيقاف نقل الدم
- إعطاء الأكسجين 100%
- علاج ARDS – التهوية في حالة نقص تأكسج الدم الشديد

فرط حمل السوائل

- إعطاء الأكسجين والفوروسيميد بجرعة 40–80 مغ في الوريد *

الشكل 23.16 استقصاء وتدبير ارتكاسات نقل الدم الحادة. * استخدم الجرعة المناسبة للحجم عند الأطفال. (ARDS = متلازمة الضائقة التنفسية الحادة؛ BP = ضغط الدم؛ CVP = الضغط الوريدي المركزي؛ DIC = التخثر المنتشر داخل الأوعية؛ FBC = تعداد الدم الكامل؛ IV = عبر الوريد)

العلاج الكيميائي Chemotherapy

يشير العلاج الكيميائي إلى استخدام الأدوية لعلاج السرطان (الإطار 23.21؛ انظر أيضاً الشكل 33.2، الفصل 33). العديد من أورام الدم الخبيثة حساسة لتأثيرات الأدوية الكيميائية، وعلى هذا النحو، فإن العلاج الكيميائي هو الدعامة الأساسية لعلاج معظم سرطانات الدم. هناك مجموعة واسعة من الأدوية المتاحة التي تعمل عن طريق تعطيل DNA أو الاستقلاب الخلوي، بحيث يتم تنشيط آليات الموت الخلوي المبرمج الطبيعية، مثل TP53، وبالتالي تموت الخلية. على الرغم من أن الخلايا السرطانية أكثر حساسية، إلا أن العلاج الكيميائي غير نوعي إلى حد كبير ويقتل بعض الخلايا الطبيعية وكذلك الخلايا السرطانية، مما يؤدي إلى حدوث آثار جانبية شائعة للعلاج، مثل قصور النقي العابر والتهاب الغشاء المخاطي، والعقم. تُعتبر الرعاية الداعمة للمرضى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي أمر بالغ الأهمية في التغلب على هذه الآثار الجانبية. هذه الرعاية الداعمة التي تشمل الدعم بمنتجات الدم والصادات الحيوية ومضادات الفطور وعوامل النمو ومضادات الإقياء، هي التي سمحت للوحدات الدموية النوعية بتحقيق أفضل النتائج الممكنة للعلاج الكيميائي المكثف: على سبيل المثال، عند علاج ابيضاض الدم الحاد. تشمل المبادئ الأساسية للعلاج الكيميائي الجمع بين العديد من الأدوية غير المتفاعلة في نظام يقتل نسبة ثابتة من الخلايا السرطانية بجرعة معينة. يتم إعطاء عدة أشواط من المشاركة لتحقيق التخفيض التدريجي لعبء الورم وتحريض الهدأة، وفي بعض الحالات، لتحقيق الشفاء (الفصل 33). في السنوات الأخيرة، تم تحسين العلاج الكيميائي من خلال إضافة علاجات أكثر استهدافاً للخلية السرطانية، و خاصة الأجسام المضادة أحادية النسيلة؛ على سبيل المثال، تمت إضافة الريتوكسيماب (مضاد لـ CD20) إلى CHOP (السيكلوفوسفاميد، الدوكسوروبيسين، الفينكريستين، والبريدنيزولون) و أنظمة أخرى، مما يحسن النتائج بشكل كبير في مجموعة من لمفومات الخلايا B إيجابية CD20، بما في ذلك لمفوما الخلية البائية الكبيرة المنتشر و اللمفوما الجريبية، ولمفوما الخلية المعطفية. يمكن أيضاً ربط أدوية العلاج الكيميائي بجسم مضاد أحادي النسيلة للسماح باستهداف الدواء الكيميائي لخلية سرطانية معينة. تتضمن أمثلة اتحادات الأدوية والأجسام المضادة (ADCs) ربط المضاد الحيوي الكاليكاميسين بمضاد CD33 (gemtuzumab ozogamicin) لعلاج ابيضاض الدم النقوي الحاد، ومضاد CD22 (ozogamicin inotuzumab) لعلاج ابيضاض الدم اللمفاوي الحاد. تحل الجزيئات الصغيرة التي تستهدف الآليات المسببة للسرطان محل العلاج الكيميائي في بعض حالات المرض، مثل مثبطات التيروزين كيناز في سرطان الدم النقوي المزمن ومثبطات إشارات الخلايا البائية في ابيضاض الدم اللمفاوي المزمن الناكس واللمفومات. مزيد من التفاصيل عن علاجات كيميائية نوعية ترد لاحقاً في هذا الفصل.

الجدول 23.21 أمثلة على مجموعات أدوية السرطان شائعة الاستخدام في أمراض الدم.

العوامل المؤلكلة

- DNA معياري مزدوج الربط المتصالب عن طريق إضافة مجموعة ألكيل، على سبيل المثال السيكلوفوسفاميد، الملفلان، الكلورامبيوسيل

الأنثراسكلينات

- تدخل بين الأزواج القاعدية في جزيء DNA، على سبيل المثال الروبيسين، الدوكسوروبيسين، الإيداروبيسين

مضادات الاستقلاب

- منع تخليق DNA و RNA، على سبيل المثال السيتوزين أرابينوسايد، الفلودارابين، الميثوتريكسات

قلوانيات الفينكا

- تسبب اضطراب التوبولين، على سبيل المثال الفينكريستين، الفينبلاستين

مثبطات Topoisomerase II:

- منع إصلاح DNA، على سبيل المثال الإيتوبوسيد، الدونوروبيسين، الميتوكسانترون

مثال على نظام مشاركة شائع هو CHOP، المستخدم في اللمفوما: السيكلوفوسفاميد، الهيدروكسيدونوروبيسين (الدوكسوروبيسين)، الأونكوفين (الفينكريستين)، والبريدنيزولون، يُعطى كل 21 يوم لستة أشواط

نقل الخلايا الجذعية المكونة للدم Haematopoietic stem cell transplantation

قدمت زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم (HSCT) الأمل الوحيد "للشفاء" في مجموعة متنوعة من الاضطرابات الدموية وغير الدموية (الإطار 23.22). مع تحسن العلاج القياسي، يتم تحسين وتوسيع استطبابات HSCT، على الرغم من أن استخدامه لا يزال أكثر شيوعاً في أورام الدم الخبيثة. يتم تحديد نوع HSCT وفقاً للمتبرع ومصدر الخلايا الجذعية:

- في HSCT الخيفي، تأتي الخلايا الجذعية من متبرع – إما من متبرع ذي صلة (عادةً شقيق مطابق لـ HLA) أو متطوع متطابق مع HLA بشكل وثيق (VUD).
- في HSCT الذاتي، يتم جمع الخلايا الجذعية من المريض وتخزينها ببخار النيتروجين السائل لحين الحاجة. يمكن جمع الخلايا الجذعية من نقي العظم أو من الدم.

الجدول 23.22 استطبابات الزرع الخيفي للخلايا الجذعية المكونة للدم.

- اضطرابات الأورام التي تؤثر على أحياز الخلايا الجذعية (مثل اللوكيميا)
- فشل تكوين الدم (مثل فقر الدم اللاتنسجي)
- عيوب وراثية كبيرة في إنتاج خلايا الدم (مثل الثلاسيميا وأمراض عوز المناعة)
- أخطاء وراثية في الاستقلاب مع فقدان الأنزيمات أو الخطوط الخلوية

زرع الخلايا الجذعية الدموية الخَيْفِيّ Allogeneic HSCT

يتم تسريب نقي العظم السليم أو الخلايا الجذعية الدموية وريدياً من المتبرع إلى المتلقي، الذي تمت تهيئته بصورة مناسبة. العلاجُ الذي يحقق التهيئة (العلاج الكيماوي مع أو بدون العلاج الشعاعي) ’ استئصالُ النقي‘ أو على نحو متزايد ’ دون استئصال النقي‘. تدمر التهيئة عبر استئصال نقي الخلايا الخبيثة وتكبت المناعة لدى المتلقي، بالإضافة إلى استئصال الأنسجة المكونة للدم عند المتلقي. تعتمد التهيئة منخفضة الشدة (دون استئصال النقي) على الكبت المناعي الشديد لتوفير ’مساحة مناعية‘ لزرع الخلايا الجذعية. تستوطن خلايا المتبرع المتسربة النقي وتمارس عملية التطعيم وتنتج ما يكفي من كريات الدم الحمراء، والمحببات والصفيحات لحاجات المريض بعد حوالي 3–4 أسابيع. أثناء فترة اللاتنسج، فإن المرضى معرضون لخطر العدوى والنزف، ويحتاجون إلى رعاية داعمة مكثفة كما تم وصفها في. قد يستغرق الأمر عدة سنوات لاستعادة الوظيفة المناعية الطبيعية ويبقى المريض في خطر من الأخماج الانتهازية، خاصةً في السنة الأولى.

تتمثلُ إحدى فوائد تلقّي خلايا جذعية مانحة خيفية بأن الجهاز المناعي للمتبرع يمكن أن يتعرف على خلايا المتلقي الخبيثة المبتقية ويدمرها. هذا التأثير المناعي ’الطعم مقابل المرض‘ وسيلة قوية ضد العديد من الأورام الدموية ويمكن تعزيزها بعد الزرع عبر تسريب الخلايا T التي تم أخذها من المتبرع، والتي تُدعى بتسريب لمفاويات المتبرع (DLI).

يرتبط زرع الخلايا الجذعية الدموية الخَيْفِيّ HSCT مع معدل مهم للمراضة والوفيات. يتم تحقيق أفضل النتائج عند المرضى المصابين بمرض متبقي صِغْرِيّ، وعند أولئك الذين تقل أعمارهم عن 20 عام، ولديهم متبرع شقيق مماثل بـ HLA. تجعل التهيئة منخفضة الشدة العلاج ممكناً عند المرضى كبار السن أو الأقل لياقةً. في هذا الشكل من الزرع، بدلاً من استخدام التهيئة الشديدة جداً عبر استئصال النقي، الذي يسبب المراضة بسبب تأذي أعضاء الجسم، يتم استخدام جرعات منخفضة نسبياً من عقاقير العلاج الكيماوي، مثل fludarabine و cyclophosphamide أو busulfan، بالمشاركة مع أضداد مثل alemtuzumab (الذي يستهدف CD52 على الخلايا اللمفاوية الناضجة) أو الغلوبيولين المضاد للخلايا التوتية (ATG) لتثبيط المناعة عند المتلقي والسماح بتطعيم الخلايا الجذعية للمتبرع. يتخلص الجهاز المناعي الناشئ لدى المتبرع فيما بعد من الخلايا الخبيثة عبر تأثير ’الطعم مقابل المرض‘، الذي يمكن تعزيزه عبر الاستخدام الاختياري لتسريب الخلايا T للمتبرع بعد الزرع. أدت عمليات الزرع هذه إلى الهجوع على المدى الطويل عند بعض مرضى ابيضاض الدم الحاد

ومتلازمات عسر تصنع النقي الذين تتراوح أعمارهم بين 40-65 عام، والذين لم يتم أخذهم سابقاً بعين الاعتبار للطعم الخيفي المقلل لنشاط النقي.

المُضاعفات

تم توضيح ذلك في الإطارات 23.23 و23.24. تعتمد مخاطر ونتائج الزرع على العديد من العوامل المرتبطة بالمرض والمريض. بشكل عام، يموت 25% بسبب الاختلاطات المتعلقة بالعملية مثل الخمج وGVHD، ولا يزال هناك خطرٌ كبيرٌ لانتكاس أورام الدم الخبيثة. معدل البقيا على المدى الطويل عند المرضى الخاضعين لزرع الخلايا الجذعية الخيفي allogeneic HSCT في حالة ابيضاض الدم الحاد هو 50%.

داء الطعم مقابل الثوي: Graft-versus-host disease

ينجم GVHD عن النشاط السام للخلايا اللمفاوية التائية للمتبرع التي تصبح حساسة تجاه مضيفهم الجديد، معتبرين أنه غريب. ربما يسبب ذلك إما الشكل الحاد أو المزمن من GVHD. يحدث GVHD الحاد في أول 100 يوم بعد الزرع عند حوالي ثلث المرضى. يمكن أن يؤثر على الجلد، مسبباً طفح جلدي، وعلى الكبد، مسبباً اليرقان، وعلى المعي، مسبباً الإسهال، وقد يتنوع من خفيف إلى مميت. تشمل الوقاية توافُقَ HLA عند المتبرع، والعقاقير الكابتة للمناعة، التي تشمل methotrexate أو ciclosporinأو alemtuzumabأو ATG. يصعُب جداً السيطرة على التظاهرات الشديدة، رغم القشرانيات السكرية بالجرعة العالية، وربما تؤدي إلى الموت.

23.23 مُضاعفات زرع الخلايا الجذعية الخيفية المكوِّنة للدم

المبكرة

- فقر الدم
- الأخماج
- النزف
- GVHD الحاد
- التهاب المخاطيات-الألم، والغثيان، والإسهال
- داء الانسداد الوريدي في الكبد

المتأخرة

- GVHD المزمن
- العقم
- الساد
- الخباثة الثانوية

(GVHD = graft-versus-host disease)

23.24 الأخماج أثناء التعافي من زرع الخلايا الجذعية المكوِّنة للدم (HSCT)

الخمج	الوقت بعد HSCT	التدبير
الهربس البسيط (الفصل 11)	0-4 أسابيع (طور عدم التنسج)	Aciclovir للوقاية والعلاج
الجرثومي، الفطري	0-4 أسابيع (طور عدم التنسج)	كما بالنسبة للابيضاض الحاد = المضاد الحيوي- ومضاد الفطور للوقاية والعلاج
الفيروس المضخم للخلايا (الفصل 11)	5-21 أسابيع (نقص المناعة المتواسط بالخلايا)	فحص المستضد في الدم (PCR) والعلاج التداخلي (على سبيل المثال ganciclovir)
الفيروس النطاقي الحماقي (الفصل 11)	بعد 3 أسابيع	Aciclovir للوقاية والعلاج
المتكيسة الرئوية الجيروفيسية (الفصل 12)	8-26 أسابيع	Co-trimoxazole
الجراثيم الممحفظة	8 أسابيع إلى سنوات (نقص الغلوبيولين المناعي، لمدة طويلة مع GVHD)	للوقاية وإعادة التطعيم

(GVHD = graft-versus-host disease; PCR = polymerase chain reaction)

قد يلي GVHD المزمنُ GVHD الحادَّ أو ينشأ بشكل مستقل؛ يحدث متأخراً بوقت أكبر من GVHD الحاد. يشبه غالباً اضطرابَ النسيج الضام، على الرغم من أنه في الحالات الخفيفة ربما يكون الطفحُ هو التظاهرَ الوحيدَ. يُعالَجُ GVHD المزمن عادةً باستخدام القشرانيات السكرية، وكبت المناعة لفترات طويلة باستخدام ciclosporin. يؤدي GVHD المزمن عادةً إلى زيادة خطر الخمج. ومع ذلك، يترافق GVHD المزمن بتأثير الطعم مقابل الداء مع معدل الانتكاس الأقل للخباثة المستبطنة.

زرع الخلايا الجذعية الذاتي Autologous HSCT

ربما يُستخدم هذا الإجراء في الخباثات الدموية. يتم الحصول على الخلايا الجذعية الخاصة بالمريض من الدم أو النقي أولاً وتجميدها. بعد العلاج الذي يحقق التهيئة المقلة لنشاط النقي، يُعاد تسريب الخلايا الجذعية الذاتية إلى مجرى الدم من أجل إنقاذ المريض من أذية النقي وعدم التصنع الناجمين عن العلاج الكيماوي. قد يُستخدم زرع الخلايا الجذعية الذاتي Autologous HSCT للاضطرابات التي لا تشمل في الأصل النسج المكونة للدم، أو المرضى الذين نجح لديهم الهجوع بشكل جيد جداً. الاستطبابات الأكثر شيوعاً هي اللمفوما والورم النقوي. إن المصدرَ المفضلَ للخلايا الجذعية للطعوم الذاتية الدمُ المحيطي (PBSCT). يتم تطعيم هذه الخلايا الجذعية بسرعة أكبر، ويحدث شفاء النقي في غضون 2–3 أسابيع. لا توجد مخاطر لـ GVHD ولا حاجة لكبت المناعة. وبالتالي ينطوي زرع الخلايا الجذعية الذاتي على معدل وفيات مرتبط بالإجراء أقل من HSCT الخيفي بحوالي 5%، لكن هناك معدل أعلى لتكرار الخباثة نظراً لأن التأثير المضاد للخباثة يعتمد فقط على العلاج الكيماوي الذي يحقق التهيئة مع عدم وجود تأثير الطعم حيال الثوي.

المعالجة بمضادات التخثر ومضادات الصفيحات Anticoagulant and antithrombotic therapy

هناك العديد من الاستطبابات لاستخدام الأدوية المضادة للتخثر والمضادة للصفيحات (الإطار 23.25). تم تحديد المبادئ الموجِّهة هنا لكن تمت مناقشة التدبير في استطبابات محددة في مكان آخر في الكتاب. بشكل عام، الأدوية المضادة للصفيحات لها فعالية أكبر في الوقاية من الخثار الشرياني وذات قيمة أقل في الوقاية من الانصمام الخثاري الوريدي (VTE). وهكذا، فإن العوامل المضادة للصفيحات، مثل الأسبرين وكلوبيدوغريل و ticagrelor على نحو متزايد هي العقاقير المفضلة في الحوادث الإكليلية الحادة (الفصل 16) والمرض الدماغي الوعائي الإقفاري، بينما الوارفارين ومضادات التخثر هي المُفضلة في VTE وتدبير الرجفان الأذيني (الفصل 16). في بعض الحالات الخثارية الشديدة، كدعامة الشريان الإكليلي. يتم استخدام مشاركة من العقاقير المضادة للتخثر والمضادة للصفيحات (الفصل 16).

23.25 استطبابات مضادات التخثر

الهيبارين/Fondaparinux/LMWH

- للعلاج والوقاية من VTE
- التداخل الإكليلي عن طريق الجلد
- ما بعد انحلال الخثرة بالنسبة لاحتشاء العضلة القلبي
- خناق الصدر غير المستقر
- احتشاء العضلة القلبية بغياب الموجة Q
- الانسداد الشرياني المحيطي الحاد
- المجازة القلبية الرئوية
- التحال الدموي وترشيح الدم

الكومارينات (الوارفارين،..الخ)

- للعلاج والوقاية من VTE
- الانصمام الشرياني
- الرجفان الأذيني مع عوامل خطر نوعية للسكتة (الفصل 16)
- الخثرة الجدارية المتحركة بعد احتشاء العضلة القلبية
- احتشاء العضلة القلبية الأمامي الشامل
- اعتلال العضلة القلبية التوسعي
- تقويم نظم القلب
- السكتة الإقفارية في متلازمة أضداد الفوسفوليبيدات
- التضيق التاجي والقلس التاجي مع رجفان أذيني

INR 2.5 العلاجي

- الخثار الوريدي المتكرر خلال العلاج بالوارفارين
- الصمامات القلبية الميكانيكية البديلة

INR 3.5

Rivaroxaban

- للعلاج والوقاية من VTE
- الرجفان الأذيني مع عوامل خطر السكتة

Dabigatran etexilate

- للوقاية من VTE
- الرجفان الأذيني مع عوامل خطر السكتة

Apixaban

- للوقاية من VTE
- الرجفان الأذيني مع عوامل خطر السكتة

Edoxaban

- علاج VTE
- الرجفان الأذيني مع عوامل خطر السكتة

(INR = international normalised ratio; LMWH = low-molecular-weight heparin; MI = myocardial infarction; VTE = venous thromboembolism)

تُستخدم مجموعة واسعة من أدوية مضادات التخثر ومضادات الصفيحات في الممارسة السريرية. تم تقديم هذه الأدوية وأنماط عملها في **الإطار 23.26**. تسمح العوامل الأحدث بإمكانية التنبؤ بمضادات التخثر بدون الحاجة لتكرار المراقبة ومعايرة الجرعة. على الرغم من أن الوارفارين عماد مضادات التخثر الفموية، فإن مضادات التخثر الفموية الأحدث (dabigatran، rivaroxaban، edoxaban، apixaban)، التي يمكن تناولها في جرعات ثابتة مع تأثيرات يمكن التنبؤ بها ودون الحاجة للمراقبة، قد تمت الموافقة عليها للوقاية من VTE قبل العملية الجراحية، وعلاج VTE المُثبت والوقاية من السكتة الصمية القلبية عند مرضى الرجفان الأذيني.

الهيبارين Heparins

يعمل الهيبارين غير المجزأ (UFH) والهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWHs) عن طريق الارتباط عبر سكاريد خماسي محدد في جزيء الهيبارين إلى مضاد الثرومبين. Fondaparinux هو سكاريد خماسي اصطناعي، يرتبط أيضاً بمضاد الثرومبين ولديه خصائص مشابهة لـ LMWH. تُعزز هذه العواملُ النشاطَ الطبيعي المضاد للتخثر لمضاد الثرومبين (انظر **الشكل 23.6E**). يُعتبر ازديادُ تشطر البروتياز الفعال، خاصةً العامل Xa والثرومبين (IIa)، تأثير مضاد التخثر. تزيد LMWHs بشكل تفضيلي النشاط المضاد للثرومبين ضد العامل Xa. بالنسبة للاستطبابات المصرَّح بها، LMWHs على الأقل لها نفس فعالية UFH لكن يوجد العديد من الفوائد:

- تتوافر LMWHs بيولوجياً بنسبة 100% تقريباً وبالتالي تؤدي إلى منع تخثر معتمد على الجرعة.
- لا تتطلب LMWHs مراقبة تأثيرات مضادات التخثر الخاصة بها (ربما باستثناء المرضى الذين يكون وزن الجسم لديهم منخفض جداً ومعدل الرشح الكبيبي لديهم دون 30 mL/min).
- تتمتع LMWHs بنصف عمر حوالي 4 ساعات عندما يُعطى تحت الجلد بالمقارنة مع ساعة واحدة بالنسبة لـ UFH. يسمح ذلك بجرعة واحدة يومياً بالطريق تحت الجلد، بدلاً من الحاجة لإعطاء UFH عن طريق التسريب داخل الوريدي المستمر العلاجي أو مرتين يومياً تحت الجلد.

23.26 أنماط تأثير العقاقير المضادة للتخثر والمضادة للصفيحات

نمط التأثير	العقار
العقاقير المضادة للصفيحات	
تثبيط السيكلو أوكسيجيناز (COX)	Aspirin
تثبيط مستقبل الأدينوزين ثنائي الفوسفات (ADP)	Clopidogrel Prasugrel Ticagrelor
تثبيط البروتين السكري IIb/IIIa	Abciximab Tirofiban Eptifibatide
تثبيط فوسفوديايستراز	Dipyridamole
مضادات التخثر الفموية	
ضوادّ فيتامين K	Warfarin/coumarins
التثبيط المباشر للثرومبين	Dabigatran
التثبيط المباشر لـ Xa	Rivaroxaban Apixaban Edoxaban
مضادات التخثر القابلة للحقن	
التثبيط المعتمد على مضاد الثرومبين للثرومبين وXa	Heparin LMWH
التثبيط المعتمد على مضاد الثرومبين لـ Xa	Fondaparinux Danaparoid
التثبيط المباشر للثرومبين	Argatroban Bivalirudin

- في حين أن معدلات النزف متشابهة بين المُنتَجَين، فإن خطَر تخلخل العظام وقلة الصفيحات التي يسببها الهيبارين أقلُّ بكثير لدى استخدام LMWH.

ومع ذلك، يمكن معاكسة UFH بشكل تام عبر كبريتات البروتامين في حالة النزف وفي نهاية المجازة القلبية الرئوية، ومن أجل ذلك لا يزال UFH الدواء المفضل (**الإطار 23.27**). تُستخدم LMWHs على نطاق واسع للوقاية وللعلاج من VTE ولتدبير المتلازمات الإكليلية الحادة ولمعظم السيناريوهات المدرجة في **الإطار 23.25**. في بعض الحالات، لا يزال UFH مفضلاً من قبل بعض الأطباء، على الرغم من أن هناك دليل ضئيل على أنه مفيد، إلا عندما تكون قابليةُ العكس بسرعة مطلوبةً. UFH مفيدٌ عند المرضى المعرضين لخطر عالٍ للنزف، مثل أولئك الذين يعانون من تقرح هضمي

أو الذين ربما يحتاجون جراحة مستعجلة. يُفضل هذا العقار أيضاً في علاج الانصمام الخثاري المهدد للحياة، مثل الانصمام الرئوي الكبير مع نقص تأكسج هام للدم وهبوط الضغط وإجهاد القلب على الجانب الأيمن. في هذه الحالة، يتم البدء بـ UFH بجرعة تحميل داخل الوريد حوالي 80 وحدة/كغ، يُتبع بتسريب مستمر بمقدار 18 وحدة/كغ/ساعة بداية. يجب تقييم مستوى الحالة المضادة التخثر عبر APTT بعد 6 ساعات وإذا كان ذلك مُرضياً، يتم إعطاؤه بعد ذلك مرتين يومياً. من المعتاد أن الهدف جعلُ APTT لدى المريض 1.5–2.5 مرة من زمن الشاهد بالاختبار. لا تخلُ مراقبة علاج UFH عبر APTT من الصعوباتِ وربما تقدِّم الفحوصاتُ الأخرى، مثل المقايسة النوعية لمضاد Xa، إرشاداتٍ أكثر دقةً.

قلة الصفيحات التي يسببها الهيبارين Heparin-induced thrombocytopenia

تُعد قلة الصفيحات التي يسببها الهيبارين (HIT) اختلاطاً نادراً للعلاج بالهيبارين، تنجم عن تحريض الأضداد المضادة للهيبارين/أضداد PF4 التي ترتبط إلى الصفيحات وتنشِّطها عبر المستقبل FC. يؤدي هذا الأمر إلى تنشيط الصفيحات وتحريض التخثّر. HIT أكثر شيوعاً عند المريض الجراحي من المريض الطبي (خصوصاً مرضى جراحة تقويم العظام أو أمراض القلب)، ومع استخدام UFH أكثر من LMWH، ومع جرعات أعلى من الهيبارين.

23.27 علاجات الحالات الإسعافية في ممارسة أمراض الدم

- مجابهة النزف الذي يهدد الحياة والأطراف عند المرضى المعالجين بمضادات التخثر:

  الوارفارين: ركازة مركب البروثرومبين وفيتامين K_1 داخل الوريد

  الهيبارين غير المُجزّأ: سلفات البروتامين

  Dabigatran: idarucizumab
- التعرُّف على الفرفرية قليلة الصفيحات الخثارية وعلاجها بتبديل البلازما
- التعرُّف على الاعتلال الخثاري المرتبط مع ابيضاض السلائف النقوية الحاد وعلاجه بحمض الريتينويك المفروق وإعاضة الفبرينوجين
- التعرُّف على المتلازمة الصدرية والسكتة عند مرضى فقر الدم المنجلي ونقل الكريات الحمراء أو تبديل الدم
- التعرُف على الإنتان الناجم عن قلة العدلات عند المرضى الذين تلقوا معالجة كيميائية والعلاج المبكر بالمضادات الحيوية واسعة الطيف التجريبية

الملامح السريرية:

يعاني المرضى عادةً بعد حوالي 5–14 يوم من البدء بالعلاج بالهيبارين، من انخفاض في تعداد الصفيحات لأكثر من 30% من القيمة الأساسية. قد يبقى التعداد في المجال المرجعي. ربما يكون المريض غير عرضي، أو يتطور لديه خثار شرياني أو وريدي وآفات جلدية، تشمل نخر جلدي واضح. قد يشكو المرضى المتأثرين من ألم أو حكة في مواقع الحقن وأعرض جهازية، مثل الارتعاش، بعد حقن الهيبارين. ربما تتطور لدى المرضى الذين تلقوا الهيبارين في الـ 100 يوم السابق والذين لديهم أضداد مكونة سابقاً أعراضٌ جهازيةٌ حادةٌ وانخفاضٌ مفاجئٌ في تعداد الصفيحات في أول 24 ساعة بعد تكرار التعرض.

الاستقصاءات:

يتم تقييم احتمالية الاختبار السابق للتشخيص باستخدام نظام التسجيل 4Ts. يتم تحديد الدرجة بناءً على:

- قلة الصفيحات the **t**hrombocytopenia
- توقيت الهبوط في تعداد الصفيحات the **t**iming of the fall in platelet count
- وجود خثار حديث the presence of new **t**hrombosis
- احتمالية سبب آخر لقلة الصفيحات the likelihood of another cause for the **t**hrombocytopenia

لا يحتاج الأفرادُ ذوو الخطر المنخفض اختباراً إضافياً. يجب تأكيد التشخيص أو دحضه لدى أولئك الذين تكون لديهم درجات الاحتمالية متوسطة وعالية باستخدام مقايسة الممتزّ المناعي المرتبط بمضاد–الإنزيم PF4 (ELISA).

التدبير:

يجب إيقاف الهيبارين حالما يتم تشخيص HIT ويجب استبداله بمضاد التخثر البديل الذي لا يتفاعل بشكل متصالب مع الأضداد. Argatroban (مثبط الثرومبين المباشر) وdanaparoid (نظير الهيبارين) مرخّصان للاستخدام في المملكة المتحدة UK. عند المرضى غير العرضيين المصابين

بـ HIT والذين لا يتلقون مضاد تخثر بديل، سيحدث خثار لدى حوالي 50% منهم في الـ 30 يوم التالية. يسوء الإنذار عند المرضى الذين يعانون من تخثر مُثبت.

الكومارينات Coumarins

على الرغم من استخدام العديد من مضادات التخثر الكومارينية حول العالم، إلا أن الوارفارين هو الأكثر شيوعاً.

تُثبط الكومارينات فيتامين K المعتمد على إضافة الكربوكسيل التالية للترجمة للعوامل II (البروثرومبين)، وVII، وIX، وX في الكبد (انظر **الشكل 23.6D**). يؤدي ذلك إلى منع تخثر الدم نظراً للنقص الفعلي لهذه العوامل. تتم مراقبة ذلك عبر INR، وهو اختبار موحّد يعتمد على قياس زمن البروثرومبين. تم تقديم قيم INR المستهدفة الموصى بها لاستطبابات محددة في **الإطار 23.25**.

عادةً ما يستغرق مضاد التخثر الوارفارين أكثر من 3–5 أيام ليظهر تأثيره، حتى باستخدام جرعات التحميل. ربما يتلقى المرضى الذين يحتاجون إلى بدء سريع للعلاج في البداية جرعات أعلى من الوارفارين. تتمثل الحمية النموذجية في هذه الحالة بتناول 10 ملغ من الوارفارين في اليومين الأول والثاني مع 5 ملغ في اليوم الثالث، تُعاير الجرعات اللاحقة مقابل INR. المرضى الذين ليس لديهم حاجة ملحة لمضادات التخثر (مثل الرجفان الأذيني) يمكن تقديم الوارفارين لهم ببطء باستخدام جرعات أقل. ترتبط البرامج منخفضة الجرعة مع خطر أقل عند المريض لتطور INR فوق علاجي، ومن ثم خطر نزف أقل. تعتمد فترة العلاج بالوارفارين على الاستطباب السريري، وفي حين أن علاج الخثار الوريدي العميق (DVT) أو التحضير لتقويم نظم القلب ربما يتطلب فترة محدودة، فإن منعَ التخثر للوقاية من السكتة الصمية القلبية في الرجفان الأذيني أو من أمراض صمامات القلب يستغرق وقتاً طويلاً.

المشاكل الكبيرة المرافقة للوارفارين هي:

- نافذة علاجية ضيقة
- يتأثر الاستقلاب بالعديد من العوامل
- العديد من التداخلات الدوائية

التداخلات الدوائية شائعةٌ من خلال الارتباط بالبروتين والاستقلاب بواسطة نظام السيتوكروم P450. الاختلافات بين الأفراد في جرعات الوارفارين المطلوبة لتحقيق INR علاجي يُفسرها في معظم الأحيان تعددُ الأشكال الذي يحدث بشكل طبيعي في الجينات *CYP2C9* و*VKORC1*(الذي يتنبأ باستقلاب ووظيفة الوارفارين، على التوالي) وتناولُ فيتامين K في النظام الغذائي.

النزف الكبير أكثرُ التأثيرات الجانبية خطورةً للوارفارين ويحدث عند 1–2% من المرضى كل سنة. يحدث النزف المميت، والذي يكون داخل القحف بشكل أكثر شيوعاً، عند حوالي 0.2% سنوياً. هناك أنظمة درجات تنبؤ بخطر النزف السنوي ويمكن أن تُستخدم للمساعدة في مقارنة فوائد ومخاطر الوارفارين عند المريض (**الإطار 23.28**). هنالك أيضاً بعض مضادات الاستطباب المحددة لموانع التخثر (**الإطار 23.28**). يشمل تدبيرُ الوارفارين استراتيجيات لفرط حالة منع التخثر وللنزف:

- في حال كان INR أعلى من المستوى العلاجي، يجب منع استخدام الوارفارين أو إنقاص الجرعة. في حال كان المريض لا ينزف، فإنه من المناسب إعطاء المريض جرعة صغيرة من فيتامين K إما فموياً أو داخل الوريد (1–2.5 ملغ)، خاصةً إذا كان INR أكبر من 8.
- في حالة النزف، يُمنع استعمال الوارفارين. يمكن علاج النزف الصغير بـ 1–2.5 ملغ من فيتامين K وريدياً، أما النزف الكبير ينبغي علاجه كحالة إسعافية عبر 5–10 ملغ من فيتامين K وريدياً وببطء بالمشاركة مع إعاضة عوامل التخثر (انظر **الإطار 23.27**). وهذا يتم بصورة مثالية عند إعطاء رُكازة معقد البروثرومبين (30–50 وحدة/كغ) والتي تتضمن العوامل II، وVII، وIX، وX. إذا لم تكن الركازة متوافرة، يجب إعطاء البلازما المتجمدة الطازجة (15–30 مل/كغ).

مضادات التخثر الفموية المباشرة Direct oral anticoagulants

مضادات التخثر الفموية المباشرة (DOACs) تقدم بديلاً عن الكومارينات في تدبير VTE والوقاية من السكتة والانصمام الجهازي عند مرضى الرجفان الأذيني. DOACs هي مثبطات نوعية مباشرة للبروتياز الرئيسي في السبيل المشترك. Dabigatran يُثبط الثرومبين بينما rivaroxaban، وapixaban، وedoxaban تُثبط Xa. المظاهر الأساسية لهذه العقاقير تشمل

23.28 كيف يتم تقييم مخاطر مضادات التخثر

مضادات الاستطباب

- الجراحة الحديثة، وخاصةً في العين أو الجهاز العصبي المركزي
- حالة نزفية موجودة مسبقاً، مثل المرض الكبدي المتقدم، والناعور، وقلة الصفيحات
- آفات بنيوية موجودة مسبقاً، مثل القرحة الهضمية
- نزف معدي معوي أو مخي حديث
- ارتفاع ضغط الدم غير المضبوط
- اعتلال معرفي
- كثرة السقوط

درجة خطر النزف

- توجد العديد من درجات خطر النزف بالنسبة للاستطبابات المختلفة لمضادات التخثر
- كان توثيق صحة معظم درجات خطر النزف ضعيفاً
- العديد من عوامل خطر الخثار هي أيضاً عوامل خطر للنزف
- بعد النزف المرتبط بعوامل التخثر، فإنه يُستطب تقييم خطر الخثار والنزف
- في العديد من الحالات، يستفيد المرضى من استئناف مضادات التخثر بعد النزف

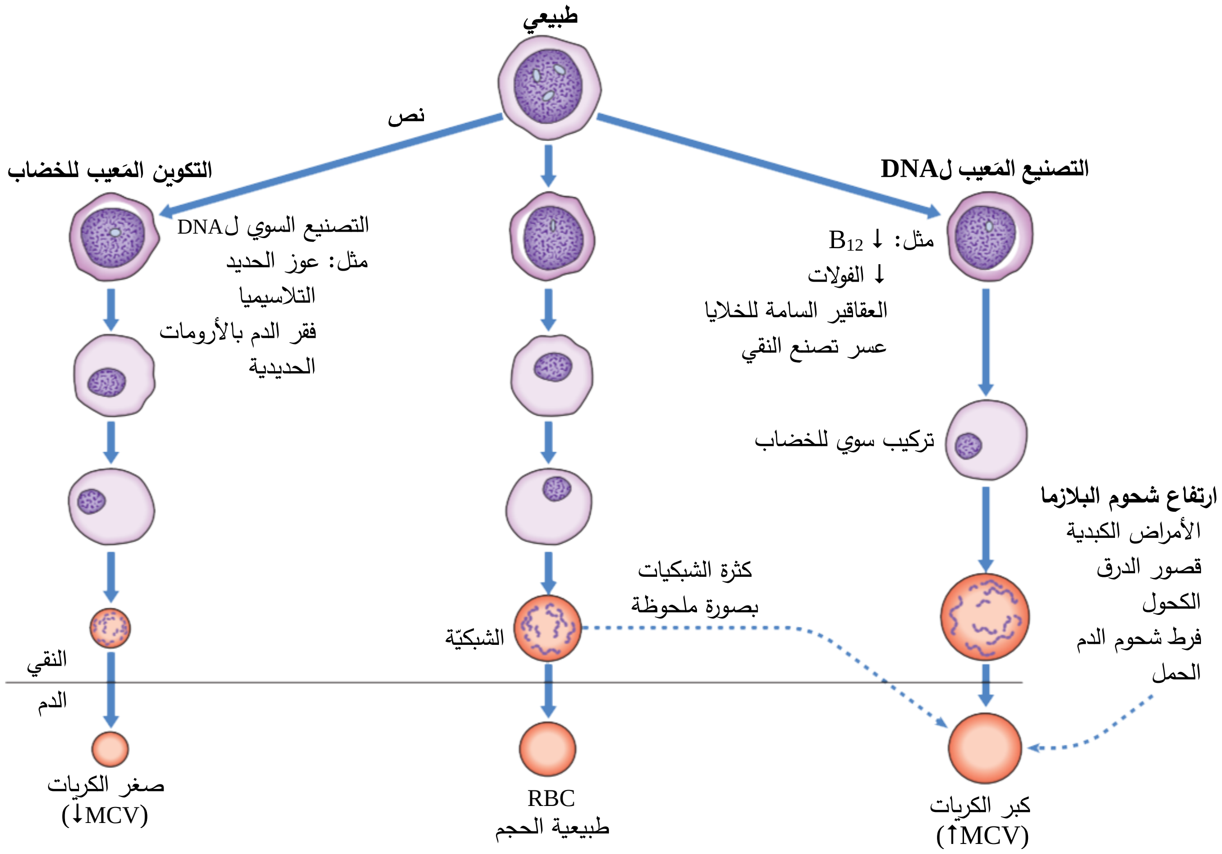
حقيقة أنها فعالة في الجرعات الفموية الثابتة، وأن لها نصف عمر قصير يبلغ حوالي 10 ساعات، لتحقيق ذروة مستويات البلازما بعد تناولها عن طريق الفم بحوالي 2–4 ساعات، وأن لها تداخلات دوائية ضئيلة جداً وكلها تعتمد بشكل معتدل على الوظيفة الكلوية لإفرازها. كان العائق المُلاحظ في البداية هو عدم وجود عوامل معاكسة نوعية لهذه العقاقير لكن darucizumab هو ضد أحادي النسيلة متوافر حالياً لعكس dabigatran، و andexanet alfa، وهو الجزيء Xa المُعطل في الموقع، وهو على وشك نيل الترخيص لعكس تأثير apixaban، و rivaroxaban (انظر **الإطار 23.27**).

DOACs حالياً مُصرّح بها للوقاية من VTE بعد جراحة في العظام عالية الخطورة (باستثناء edoxaban)، وللتدبير الحاد وللوقاية من VTE الناكس، وللوقاية من السكتة والصمة الجهازية عند مرضى الرجفان الأذيني مع وجود عوامل خطر. الإدراك العام في الوقت الحاضر أنه في هذه الاستطبابات لها نفس فعالية الكومارين معدَّل الجرعة على الأقل ومن المحتمل أنها ترتبط مع نزف أقل أهمية من الناحية السريرية.

فقر الدم

حوالي 30% من إجمالي سكان العالم مصابون بفقر دم ونصف هؤلاء، أي حوالي 600 مليون، يعانون من نقص الحديد. تصنيف فقر الدم حسب حجم الكريات الدم الحمراء (MCV) يشير إلى السبب المحتمل (انظر **الأشكال 23.10** و**23.11**). تحصل الكريات الحمراء في نقي العظم على مستوى أقل من الهيموغلوبين قبل إطلاقه في مجرى الدم (**الشكل 23.17**). بينما في حيز النقي، تخضع سلائف الكريات الحمراء لانقسام خلوي، مدفوعاً بالإريثروبيوتين. إذا لم تحصل الكريات الحمراء على الهيموغلوبين بالمعدل الطبيعي، فإنها تخضع لانقسامات أكثر من الطبيعي وسيكون MCV منخفضاً عندما تتحرر أخيراً في الدم. MCV منخفض بسبب الأجزاء المكونة لجزيء الهيموغلوبين التي لا تكون متوافرة بشكل كامل: والتي هي، الحديد في عوز الحديد، وسلاسل الغلوبين في التلاسيميا، وحلقة الهيم في فقر الدم الحديدي الأرومات الخلقي، أحياناً، الاستخدام الزهيد للحديد في فقر الدم الناجم عن مرض مزمن/فقر الدم الناجم عن الالتهاب.

في فقر الدم ضخم الأرومات، النتيجة البيولوجية الكيميائية لعوز الفولات أو فيتامين B12 هي عدم القدرة على تركيب أسس جديدة لصنع DNA. يُشاهد خلل مماثل لانقسام الخلايا في وجود عقاقير سامة للخلايا أو مرض معوي في العظم، مثل خلل تنسج النقي. في هذه الحالات، يكون هيموغلوبين الخلايا طبيعي لكن تخضع لانقسامات خلوية أقل، مما يؤدي إلى كريات حمر جوالة في الدوران مع MCV مرتفع. يتكون غشاء الكرية الحمراء من طبقة دسمة ثنائية تتبادل بحرية مع تجميعة البلازما من الدسم. إنّ حالاتٍ مثل المرض الكبدي، وقصور الدرق، وفرط شحميات الدم والحمل تكون مرتبطة مع ارتفاع الشحوم وربما أيضاً تسبب ارتفاع MCV. الخلايا الشبكية أكبر من الكريات الحمراء الناضجة، لذلك عندما يرتفع تعداد الخلايا الشبكية–كما في انحلال الدم–قد يزيد هذا أيضاً MCV.


طبيعي
نص
التكوين المَعيب للخضاب
التصنيع المَعيب لـDNA
التصنيع السوي لـDNA
مثل: عوز الحديد
التلاسيميا
فقر الدم بالأرومات
الحديدية
مثل: ↓ B_{12}
↓ الفولات
العقاقير السامة للخلايا
عسر تصنع النقي
تركيب سوي للخضاب
ارتفاع شحوم البلازما
الأمراض الكبدية
قصور الدرق
الكحول
فرط شحوم الدم
الحمل
كثرة الشبكيات
بصورة ملحوظة
الشبكيّة
النقي
الدم
صغر الكريات
(↓MCV)
RBC
طبيعية الحجم
كبر الكريات
(↑MCV)

الشكل 23.17. العوامل التي تؤثر على حجم الكريات الحمر في فقر الدم. في صِغَر الكريات، MCV <76 فيمتولتر. في كِبَر الكريات، MCV >100 فيمتولتر. (MCV = mean cell volume; RBC = red blood cell)

فقر الدم بعوز الحديد Iron deficiency anaemia

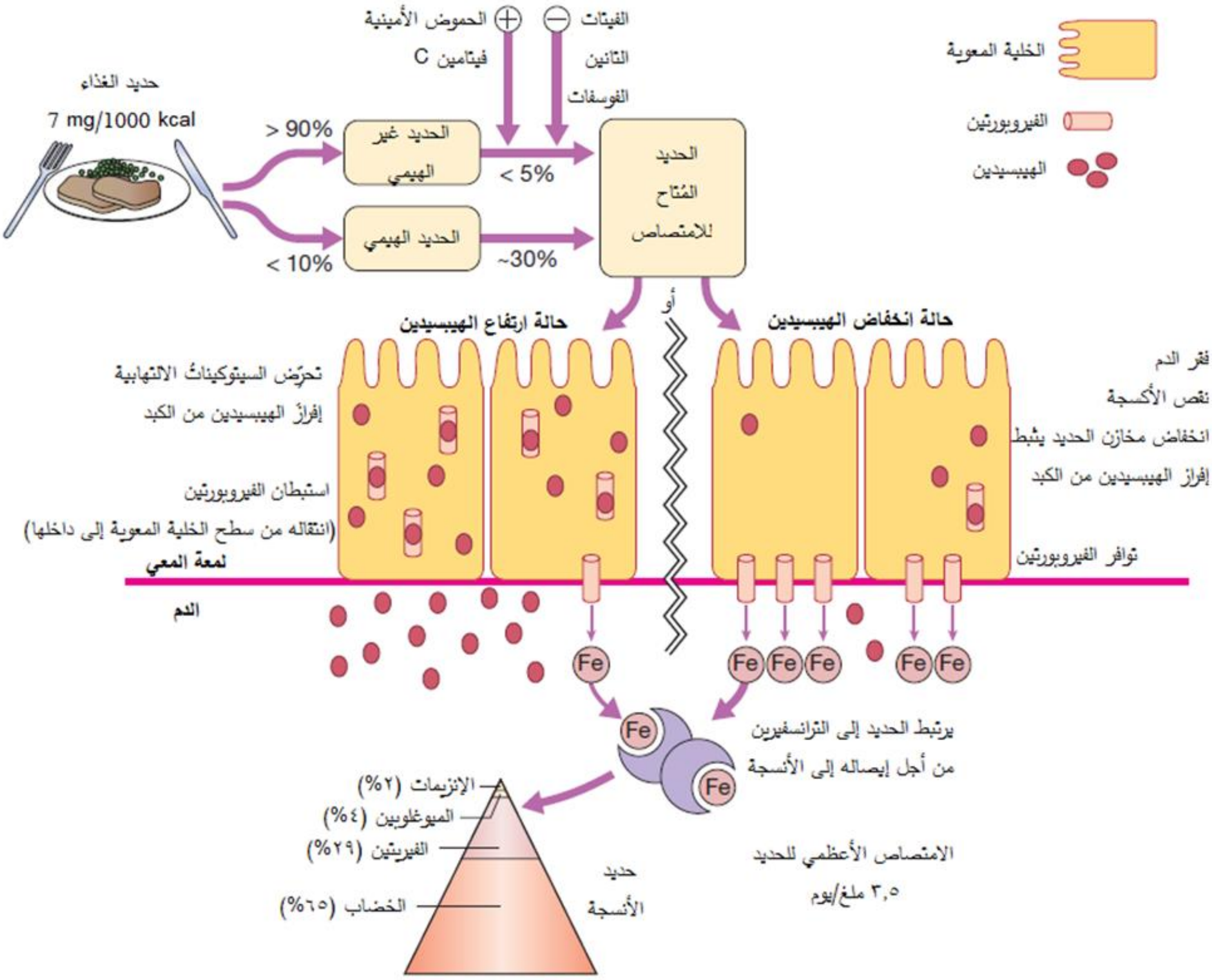
يحدث عند خسارة الحديد أو عندما تتجاوز المتطلبات الفيزيولوجية كمية الامتصاص.

فقدان الدم Blood loss:

التفسير الأكثر شيوعاً عند الرجال والنساء بعد سن الضهي هو فقدان الدم المعدي المعوي (الفصل 21). قد ينجم هذا عن ورم خبيث قولوني مستقيمي أو معدي خفي، والتهاب المعدة، والقرحة الهضمية، والداء المعوي الالتهابي، والتهاب الرتوج، والسلائل وآفات خلل التنسج الوعائي. في جميع أنحاء العالم، وتعدُّ الديدان الشصّية والبلهارسيا الأسباب الأكثر شيوعاً لفقدان الدم في الأمعاء (الفصل 11). قد يتفاقم فقدان الدم المعدي المعوي عن طريق الاستخدام المزمن للأسبرين أو الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية (NSAIDs)، التي تسبب تآكلات معوية وتُضعف وظيفة الصفيحات. عند النساء في سن الإنجاب، يساهم فقدان الدم الحيضي، والحمل، والإرضاع في نقص الحديد عن طريق استنزاف مخازن الحديد، في الدول المتقدمة، لدى ثلث النساء في فترة ما قبل سن الضهي مخازن منخفضة من الحديد لكن يتعرض فقط 3% لتكون دم ناقص الحديد. قد يسبب نفث الدم المزمن أو البيلة الدموية عوز حديد.

سوء الامتصاص Malabsorption:

يجب إجراء تقييم غذائي عند كل المرضى للتأكُّد من المقدار المأخوذ من الحديد (الفصل 19). الحمض المعدي ضروري لتحرر الحديد من الغذاء ويساعد في الحفاظ على الحديد في حالة الحديدي القابل للذوبان (الشكل 23.18). ربما تساهم اللاهيدروكلورية عند المسنين أو تلك الناجمة عن العقاقير مثل مثبطات مضخة البروتون في تقليل الحديد


الخلية المعوية
الفيروبورتين
الهيبسيدين
حديد الغذاء
7 mg/1000 kcal
> 90%
< 10%
الحموض الأمينية
فيتامين C
الفيتات
التانين
الفوسفات
الحديد غير الهيمي
الحديد الهيمي
< 5%
~30%
الحديد المُتاح للامتصاص
أو
حالة ارتفاع الهيبسيدين
حالة انخفاض الهيبسيدين
تحرّض السيتوكيناتُ الالتهابية
إفرازَ الهيبسيدين من الكبد
استبطان الفيروبورتين
(انتقاله من سطح الخلية المعوية إلى داخلها)
لمعة المعي
الدم
فقر الدم
نقص الأكسجة
انخفاض مخازن الحديد يثبط
إفراز الهيبسيدين من الكبد
توافر الفيروبورتين
Fe
يرتبط الحديد إلى الترانسفيرين
من أجل إيصاله إلى الأنسجة
الإنزيمات (٢%)
الميوغلوبين (٤%)
الفيريتين (٢٩%)
الخضاب (٦٥%)
حديد الأنسجة
الامتصاص الأعظمي للحديد
٣,٥ ملغ/يوم

الشكل 23.18 تنظيم امتصاص الحديد وقبطه وتوزيعه في الجسم. يتم تنظيم نقل الحديد بطريقة مشابهة لما يحدث في الخلايا المعوية في الخلايا الأخرى التي تقوم بنقل الحديد مثل البلاعم.

المتوافر من الغذاء، كما هو الحال في الجراحة المَعِدية السابقة. يتم امتصاص الحديد بشكل فعال في الجزء العلوي من المعي الدقيق وبالتالي فإنه يمكن أن يتأثر في الداء الزلاقي (الفصل 21).

المتطلبات الفيزيولوجية:

في أوقات النمو السريع، مثل الطفولة والبلوغ، تزداد متطلبات الحديد وربما تفوق الامتصاص. في الحمل، يتم تحويل الحديد إلى الجنين، والمشيمة وكتلة كريات الدم الحمراء الأمومية المتزايدة، ويتم فقدانه عند النزف عند الولادة (الإطار 23.29).

الاستقصاءات

تأكيد نقص الحديد:

فيرتين المصل هو مقياس لمخازن الحديد في النسج وهو أفضل اختبار منفرد لتأكيد نقص الحديد (الإطار 23.30). إنه اختبار نوعي للغاية، ينجم المستوى دون الطبيعي عن نقص الحديد أو بشكل نادر جداً، قصور الدرق أو نقص فيتامين C. قد ترتفع مستويات الفيرتين في المرض الكبدي وفي استجابة المرحلة الحادة، في هذه الحالات، قد يظل مستوى الفيرتين الذي يصل إلى 100 µg/L متوافقاً مع انخفاض مخازن الحديد في نقي العظم.

حديد البلازما والسعة الكلية الرابطة للحديد (TIBC) هي مقاييس توافر الحديد، وبالتالي فإنها تتأثر بالعديد من العوامل بالإضافة إلى مخازن الحديد. حديد المصل لديه تنوع ملحوظ خلال النهار من يوم إلى آخر ويصبح منخفضاً جداً أثناء استجابة الطور الحاد لكنه يرتفع في المرض الكبدي وانحلال الدم. مستويات الترانسفيرين، وهو البروتين الرابط للحديد، قد ينخفض عبر سوء التغذية وأمراض الكبد، واستجابة الطور الحاد، والمتلازمة الكلائية، لكنه يرتفع عبر الحمل وحبوب منع

23.29 الفيزيولوجيا الدموية الحيوية عند الحامل

- **تعداد الدم الكامل:** زيادة حجم البلازما (40%) يُخفض المستوى الطبيعي للهيموغلوبين (المجال المرجعي ينخفض إلى < 105 g/L في الأسبوع 28). حجم الخلية الوسطي (MCV) قد يزداد حوالي 5 fL. قد تحدث كثرة عدلات مترقية. قلة الصفيحات الحملية (نادراً أقل من $60 \times 10^9/L$) هي ظاهرة حميدة.
- **نفاد مخازن الحديد:** نقص الحديد هو سبب شائع لفقر الدم عند الحامل، وفي حال كان موجوداً، فإنه يجب أن يُعالج بمكملات الحديد الفموية.
- **فيتامين B_{12}:** تكون مستوياته في المصل منخفضة بشكل فيزيولوجي عند الحامل لكن حدوث النقص غير شائع.
- **الفولات:** قد تنفد المخازن في الأنسجة، ويُنصح بالفولات الإضافية عند كل الحوامل (انظر **الإطار 19.29**).
- **عوامل التخثر:** من الثلث الثاني تزداد العوامل المحفزة للتخثر ثلاث أضعاف تقريباً، وخاصةً الفبرينوجين، وعامل فون ويلبراند والعامل VIII. هذا يسبب مقاومة للبروتين C النشط وتناقص زمن الثرومبوبلاستين الجزئي النشط (APTT)، ويساهم بحدوث حالة قبل خثارية.
- **مضادات التخثر:** تزداد مستويات البروتين C من الثلث الثاني، بينما تهبط مستويات بروتين S الحر نظراً لازدياد البروتين الرابط لـ C4b.

الحمل الفموية. يكون إشباع الترانسفيرين (الحديد/ TIBC x 100) الأقل من 16% متوافق مع نقص الحديد لكنه أقل نوعيةً من مقاييس الفيريتين.

تعبِّر جميع الخلايا المتكاثرة عن مستقبلات الترانسفيرين الغشائية للحصول على الحديد، حيث تسقط كمية صغيرة من هذا المستقبل إلى الدم، حيث يمكن اكتشافه في شكل حر قابل للذوبان. في أوقات فقر مخازن الحديد، تنظِّم الخلايا التعبير عن مستقبل الترانسفيرين وتزداد مستويات مستقبل الترانسفيرين في المصل القابل للذوبان. يمكن قياسها الآن عن طريق المقايسة المناعية وتُستخدم لتمييز استنفاذ مخازن الحديد في وجود استجابة المرحلة الحادة أو المرض الكبدي، عندما يشير المستوى المرتفع إلى نقص الحديد. في الحالات الصعبة، قد لا يزال من الضروري فحص رشافة نقي العظم لأجل مخازن الحديد.

استقصاء السبب:

يعتمد هذا على عمر وجنس المريض، بالإضافة إلى القصة والموجودات السريرية. عند الرجال والنساء بعد سن الضهي مع نظام غذائي طبيعي، يجب فحص السبيل المعدي المعوي العلوي والسفلي عن طريق الدراسات الشعاعية أو التنظير الداخلي. تُستطب الأضداد المضادة لناقلة الغلوتامين في المصل وربما العفج (**الفصل 21**) للكشف عن الداء الزلاقي. تقترح الدلائل الإرشادية الحالية استبعاد الداء الزلاقي عبر فحص الأضداد في المرحلة المبكرة من الاستقصاء. في المناطق الاستوائية، يجب فحص البول والبراز بحثاً عن الطفيليات (**الفصل 11**).

التدبير:

مالم يكن المريض يعاني من خنّاق، أو فشل قلبي أو لديه دليل على نقص تأكسج مخي، فإن نقل الدم ليس ضروري ومن المناسب الاستبدال بالحديد الفموي.

23.30 الاستقصاءات لتمييز فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة عن فقر الدم بعوز الحديد

من مقاييس الفيريتين.	الفيريتين	الحديد	TIBC	إشباع الترانسفيرين	مستقبل الترانسفيرين الذوّاب
فقر الدم بعوز الحديد	↓	↓	↑	↓	↑
فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة	↑/طبيعي	↓	↓	↓	↓/طبيعي

(TIBC = total iron binding capacity)

إن كبريتات الحديد 200 mg ثلاث مرات يومياً (195 mg من عنصر الحديد كل يوم) كافٍ ويجب أن يستمر لـ3–6 أشهر لإشباع مخازن الحديد. يعاني العديد من المرضى من التأثيرات الجانبية المعدية المعوية مع كبريتات الحديد، والتي تشمل عسر الهضم وتبدل عادات الأمعاء. عندما يحدث هذا، يجب محاولة إنقاص الجرعة إلى 200 mg مرتين يومياً أو التحول إلى غلوكونات الحديد 300 mg مرتين يومياً (70 mg من عنصر الحديد) أو تجربة مستحضر فموي بديل آخر. المستحضرات المتأخرة التحرر غير مفيدة، لأنها تُحرر الحديد إلى ما بعد الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة، حيث لا يمكن أن يتم امتصاصه.

يجب أن يرتفع الهيموغلوبين بحوالي 10 g/L كل 7–10 أيام وستكون استجابة الخلايا الشبكية واضحة خلال أسبوع. فشل الاستجابة بالشكل الكافي قد ينجم عن عدم الالتزام، وفقدان الدم المستمر، وسوء الامتصاص، أو التشخيص غير الصحيح. المرضى الذين يعانون من سوء امتصاص أو مرض معوي مزمن أو ليس لديهم قدرة على تحمل أي مستحضر فموي قد يحتاجون إلى علاج بالحديد بالحقن. سابقاً، كان يستخدم دكستران الحديد أو سكروز الحديد. لكن المستحضرات الجديدة من إيزومالتوز الحديد والكربوكسي مالتوز الحديد لها تأثيرات حساسية أقل وتُفضل. يمكن حساب الجرعات المطلوبة بناءً على هيموغلوبين البداية عند المريض ووزن الجسم. يُوصى بمراقبة التأق بعد جرعة الاختبار الأولية.

فقر الدم المرافق الأمراض المزمنة Anaemia of chronic disease

فقر الدم المرافق للأمراض المزمنة (ACD)، أيضاً يُعرف باسم فقر الدم الالتهابي (AI)، هو نمط شائع من فقر الدم، خاصةً عند مرض المشافي. يحدث في حالة العدوى المزمنة، أو الالتهاب المزمن أو الورم. وهو دم ليس له علاقة بالنزف، أو انحلال الدم أو ارتشاح النقي، يكون خفيفاً ويترافق مع هيموغلوبين يتراوح بين 85–115 g/L، وعادةً يترافق مع MCV طبيعي (سوي الكريات، سوي الصباغ)، على الرغم من ذلك فإنه قد ينخفض في الالتهاب طويل الأمد. قد ينخفض حديد المصل لكن مخازن الحديد تكون طبيعية أو تزداد، كما يُظهر الفيريتين أو حديد النقي القابل للتلوين.

الإمراضية

لقد أصبح من الواضح مؤخراً أن البروتين التنظيمي الأساسي الذي يفسر الموجودات المميزة ل ACD/AI هو hepcidin، الذي ينتجه الكبد (انظر الشكل 23.18). يتم تحفيز إنتاج الهيبسدين عن طريق سيتوكينات طليعة الالتهاب، ولاسيما IL-6. يرتبط الهيبسدين بالبروتين الحديدي على غشاء الخلايا المصدرة للحديد، مثل البلاعم والخلايا المعوية للأمعاء الدقيقة، مما أدى إلى استبطان الفيروبرتين ferroportin وبالتالي تثبيط إصدار الحديد من هذه الخلايا إلى الدم. يبقى الحديد محبوساً داخل الخلايا على شكل فيرتين، وبالتالي مستوياته طبيعية أو مرتفعة في وجه فقر الدم الهام. تثبيط أو حصار الهيبسدين هو الهدف الكامن لعلاج هذا الشكل من فقر الدم.

التشخيص والتدبير

غالباً ما يكون من الصعب تمييز ACD المترافق مع MCV منخفض عن نقص الحديد. يُلخص الإطار 23.30 الاستقصاءات والنتائج. قد يكون هناك حاجة لفحص النقي في النهاية لتقييم مخازن الحديد مباشرةً. يمكن تقديم تجربة الحديد الفموي في الحالات الصعبة. تحدث الاستجابة الإيجابية في نقص الحديد الحقيقي ولكن ليس في ACD. تُساعد التدابير التي تقلل شدة الاضطراب المستبطن بشكل عام في تحسين ACD. تجارب الجرعات العالية من الحديد داخل الوريد في طريقها للتجربة لتجاوز الحصار الناجم عن الهيبسدين.

فقر الدم كبير الأرومات Megaloblastic anaemia

ينجم عن نقص فيتامين B_{12} أو حمض الفوليك، أو من اضطرابات في استقلاب حمض الفوليك. الفولات هو ركيزة مهمة، وفيتامين B_{12} عامل مساعد، لإنتاج الميثيونين الحمض الأميني الأساسي من homocysteine. يُنتج هذا التفاعل رباعي الهيدروفولات، الذي يتم تحويله إلى أحادي فوسفات الثيميدين لتضمينه في DNA. نقص أي من فيتامينB_{12} أو

الفولات في المصل وسينتج عنه مستويات بلازمية عالية من الهيموسيستين واضطراب تصنيع DNA.

النتيجة النهائية هي توقف النضج النهائي للخلايا لكن التطور الهيولي طبيعي، هذا يُسمى فقد التزامن النووي الهيولي. سوف تُظهر جميع الخلايا المتكاثرة وجود الأرومات الكبيرة في النقي ومن ثم ستكون التغيرات واضحة في المخاطية الشدقية، واللسان، والأمعاء الدقيقة، وعنق الرحم، والمهبل، والرحم. سيؤدي ارتفاع معدل تكاثر نقي العظم إلى تغيرات بارزة في الجهاز المكون للدم في فقر الدم كبير الأرومات. تتوقف الخلايا عن التطور وتموت داخل النقي، تؤدي الكريات الحمراء غير الفعالة إلى نقي مفرط الخلوية منتشر. تكون تغيرات كِبَر الأرومات أكثر وضوحاً في سلائف الكريات الحمراء المنواة المبكرة، يؤدي انحلال الدم داخل النقي إلى ارتفاع البيلروبين ونازعة هيدروجين اللاكتات (LDH)، لكن بدون سمة كثرة الشبكيات بالنسبة للأشكال الأخرى من انحلال الدم. عادةً ما ترتفع مخازن الحديد. إن الكريات الحمراء الناضجة كبيرة وبيضاوية، لكن أحياناً تحتوي على بقايا نووية. تُشاهد التغيرات النووية في سلائف المحببات غير الناضجة والمظهر المميز هو أن خليفة النقوية عملاقة ولها نواة كبيرة لها شكل نقانق'. تُظهر العدلات الناضجة فرط تقطع نواتها، حيث تحتوي الخلايا على ستة أو أكثر من الفصوص النووية. إن كان شديداً، فقد يكون هناك قلة كريات شامل في الدم المحيطي.

إن نقص فيتامين B12، وليس نقص الفولات، يرتبط مع مرض عصبي عند ما يصل إلى 40% من الحالات، على الرغم من أن المرض العصبي المتقدم الناجم عن نقص فيتامين B12 أصبح الآن غير شائع في العالم المتطور. النتيجة المرضية الأساسية هي أن إزالة الميالين البؤري تؤثر على الحبل الشوكي والأعصاب المحيطية، والأعصاب البصرية والمخ. المظاهر الأكثر شيوعاً هي الحسية، تترافق مع مذل محيطي ورنح المشي. تم تلخيص المظاهر التشخيصية والسريرية لفقر الدم كبير الأرومات في **الإطارات 23.31** و **23.32**، والمظاهر العصبية لنقص B12 في **الإطار 23.33**.

23.31 المظاهر السريرية لفقر الدم كبير الأرومات

الأعراض

- التوعك (90%)
- عسر التنفس (50%)
- المذل (80%)
- فم حارق (20%)
- فقدان وزن
- عنانة
- ضعف الذاكرة
- الاكتئاب
- تغير الشخصية
- الإهلاس
- الاضطرابات البصرية

العلامات

- لسان أملس
- تشقق الشفة الزاوي
- البهاق
- تصبغ الجلد
- فشل القلب
- الحمى

23.32 الاستقصاءات في فقر الدم كبير الأرومات

الاستقصاء	النتيجة
الهيموغلوبين	غالباً ما ينخفض، قد يكون منخفضاً جداً
حجم الخلية الوسطي	عادةً ما يرتفع، عادة > 120 fL
تعداد الكريات الحمراء	منخفض لدرجة حدوث فقر الدم
فيلم الدم	كبر الكريات البيضوي، وجود الكريات البكيلة، تشدُّف الكريات الحمراء، فرط تقطُّع العدلات
تعداد الشبكيات	منخفض لدرجة حدوث فقر الدم
تعداد الكريات البيض	منخفض أو طبيعي
تعداد الصفيحات	منخفض أو طبيعي
نقي العظم	زيادة الخلوية، التغيرات الأرومية العرطلة في السلسلة الحمراء، خليفة النقوية العملاقة، النوّاءات المُصابة بعسر التصنع، زيادة الحديد في المخازن، الأرومات الحديدية المرضية غير الخلقية
فيريتين المصل	مرتفع
نازعة هيدروجين اللاكتات في البلازما	مرتفع، بشكل ملحوظ في كثير من الأحيان

فيتامين B12

امتصاص فيتامين B_{12}

يحتوي وَسطيّ النظام الغذائي اليومي على 5–30 μg من فيتامين B_{12}، وبشكل أساسي في اللحوم، والأسماك، والحليب_ ما يزيد عن 1 μg من الحاجات اليومية. في المعدة، تُحرر الأنزيمات المَعدية فيتامين B_{12} من الطعام ويربطه ال pH المَعدي بالبروتين الحامل الذي يُدعى البروتين R. تنتج الخلايا الجدارية المعدية العامل الداخلي، يرتبط البروتين الرابط لفيتامين B_{12} بفيتامين B_{12} على نحوٍ أمثل عندما تكون pH8. عندما يحدث الإفراغ المعدي، يرفع الإفراز البنكرياسي pH وفيتامين B_{12} الذي يتحرر من الغذاء لينتقل من البروتين R إلى العامل الداخلي. تحتوي أيضاً الصفراء على فيتامين B_{12} والذي يكون متوافراً لإعادة الامتصاص في الأمعاء. يرتبط معقد فيتامين B_{12}_العامل الدخلي بمستقبلات محددة في اللفائفي النهائي، ويتم انتقال فيتامين B_{12} بشكل فعال عبر الخلايا المعوية إلى البلازما، حيث يرتبط ب transcobalamin II، وهو بروتين ناقل ينتجه الكبد، والذي يحمله إلى النسج لأجل الاستعمال. يُخزن الكبد ما يكفي من فيتامين B_{12} لمدة 3 سنوات وهذا، بالإضافة إلى الدوران المعوي الكبدي يعني أنه يستغرق نقص فيتامين B_{12} سنوات حتى يظهر. حتى ولو توقف كل المدخول الغذائي أو تلاه سوء امتصاص شديد لفيتامين B_{12}.

توفر مستويات فيتامين B_{12} (الكوبالامين) في الدم مؤشر معقول عن مخازن النسج، عادةً ما تكون مشخِّصة للنقص ولاتزال اختبارات النمط الأول بالنسبة لمعظم المختبرات. يتم تقييم اختبارات إضافية، والتي تشمل قياس مستويات حمض methylmalonic، وholotranscobalamin، وhomocysteine في المصل. لكن لا تضيف الكثير في معظم الحالات السريرية. تهبط مستويات الكوبالامين في الحمل الطبيعي. تتنوع المجالات المرجعية بين المختبرات لكن المستويات الأقل من 150 ng/L و، في الأشهر الثلاث الأخيرة، و5–10% من النساء لديهن مستويات أقل من 100 ng/L. تحدث قيم B_{12} المنخفضة بشكل كاذب عند النساء اللواتي يتناولن حبوب منع الحمل الفموية وعند مرضى الورم النقوي، حيث يمكن أن تتداخل نظائر البروتينات مع مقايسات فيتامين B_{12}.

i 23.33 الموجودات العصبية في نقص فيتامين B_{12}

الأعصاب المحيطية

- مذل قفازي وجوربي التوزع
- فقدان منعكسات الكاحل

الحبل الشوكي

- التنكس المشترك تحت الحاد للأعمدة الخلفية للحبل الشوكي–تناقص حس الاهتزاز واستقبال الحس العميق
- السبل القشرية الشوكية–علامات العصبون المحرك العلوي

المخ

- الخرف
- ضمور القرص البصري

اعتلال عصبي ذاتي

أسباب نقص فيتامين B12

النقص الغذائي:

هذا يحدث فقط عند النباتيين بشكل صارم لكن يمكن أن تبدأ المظاهر السريرية في أي عمر بين 10 و80 عام. النباتيين الأقل تشدداً غالباً ما تكون لديهم مستويات فيتامين B12 منخفضة قليلاً ولكن لا يكون لديهم نقص فيتامين B12 في النسيج.

إمراضية المَعدة:

يتطلب تَحرر فيتامين B12 من الطعام الحمض المعدي الطبيعي وإفراز الأنزيم، وهذا قد يفشل بسبب نقص الهيدروكلورية عند المرضى المسنين أو بعد الجراحة المَعدية. يؤدي استئصال المعدة الكلي إلى نقص فيتامين B12 في غضون خمس سنوات، وغالباً ما يجتمع مع نقص الحديد، يحتاج أولئك المرضى حقن من فيتامين B12 كل ثلاث أشهر مدى الحياة. بعد استئصال المعدة الجزئي، يتطور نقص فيتامين B12 فقط عند 10–20% من المرضى بعمر الخمس سنوات. يجب أن تَمنَع الحقنة السنوية من فيتامين B12 من حدوث النقص عند هذه المجموعة.

فقر الدم الوبيل Pernicious anaemia

اضطراب مناعي ذاتي نوعي للعضو حيث تضمر المخاطية المعدية، مع فقدان الخلايا الجدارية مما يسبب نقص العامل الداخلي. في ظل غياب العامل الداخلي، يتم امتصاص أقل من 1% من فيتامين B_{12} المرتبط بالغذاء. فقر الدم الوبيل له نسبة حدوث حوالي 25/10000 من السكان الذين تزيد أعمارهم عن 40 عام في الدول المتطورة، لكن متوسط العمر الذي يبدأ به هو 60 عام. إنه أكثر شيوعاً عند الأفراد المصابين بأمراض مناعية ذاتية (التهاب الدرق هاشيموتو، وداء غريفز، والبهاق أو داء أديسون، الفصل 18) أو قصة عائلية لهذه الاضطرابات أو لِفقر دم وبيل. اكتشاف الأضداد المضادة للعامل الداخلي في سياق نقص B_{12} مُشخِّص لفقر الدم الوبيل بدون استقصاءات إضافية. توجد الأضداد المضادة للخلايا الجدارية عند أكثر من 90% من الحالات لكن أيضاً توجد عند 20% من النساء الطبيعيات اللواتي تزيد أعمارهن عن 60 عام، تجعل النتيجة السلبية احتمالية فقر الدم الوبيل أقل لكن النتيجة الإيجابية ليست مُشخصة. اختبار شيلينغ، والذي يشمل قياس امتصاص B_{12} الموسوم شعاعياً بعد إعطائه فموياً قبل وبعد استبدال العامل الداخلي، قد انحسر نظراً لتوافر اختبارات الأضداد الذاتية، ولضرورة الحذر من استخدام النظائر المشعة، والتوافر المحدود للعامل الداخلي.

باثولوجيا الأمعاء الدقيقة:

يفشل لدى ثلث المرضى المصابين بقصور بنكرياسي خارجي الإفراز نقل فيتامين B_{12} الغذائي من بروتين R إلى العامل الداخلي. يؤدي هذا عادةً إلى انخفاض قيم B_{12} قليلاً لكن ليس هناك دليل نسيجي على نقص فيتامين B_{12}.

يمكن أن تؤدي الاضطرابات الحركية أو نقص غاما غلوبيولين الدم إلى فرط نمو جرثومي، و يمكن أن يؤدي التنافس الذي يتلو ذلك للحصول على فيتامين B_{12} حر إلى النقص. تم تصحيح هذا إلى حد ما عن طريق المضادات الحيوية المناسبة.

يمكن أن يتطور عند عدد قليل من الأشخاص المصابين بشدة بشريطية السمك (العوساء العريضة) (الفصل 11) نقص في فيتامين B_{12}.

المرض الالتهابي في اللفائفي النهائي، على سبيل المثال داء كرون، قد يفشل في امتصاص معقد فيتامين B_{12}–العامل الداخلي، كما في حالة الجراحة على جزء من الأمعاء.

الفولات Folate

امتصاص الفولات

يتم إنتاج الفولات عن طريق النباتات والجراثيم، لذا فإنَّ الخضار الورقية الغذائية (السبانخ، البروكلي، الخس)، والفواكه (موز، البطيخ) أو البروتين الحيواني (الكلية، الكبد) هي مصادر غنية. يحتوي متوسط النظام الغذائي الغربي على أكثر من الحد الأدنى من المدخول اليومي 50 μg لكن الطهي الزائد يدمر الفولات. تتواجد معظم الفولات الغذائية على شكل غلوتامات متعددة، يتم تحويلها إلى أحادي الغلوتامات في الجزء العلوي من الأمعاء الدقيقة وينتقل بشكل فعال إلى البلازما. يرتبط فولات البلازما على نحو حر مع بروتينات البلازما مثل الألبومين وهناك دوران معوي كبدي. إن مخازن الجسم الكلية من الفولات ضئيلة وقد يحدث نقص في المادة لأسابيع.

نقص الفولات

تم عرض الأسباب والمظاهر التشخيصية لنقص الفولات في الإطارات 23.34 و23.35. كبار السن عديمي الأسنان أو المرضى النفسيين معرَضون بشكل خاص لنقص التغذية وهذا يتفاقم بوجود أمراض في المعي أو خباثة. نقص الفولات الناجم عن الحمل هو السبب الأكثر شيوعاً لوجود الأرومات الكبيرة في النقي في جميع أنحاء العالم وهو محتمل بشكل أكثر في سياق حالات الحمل بتوأم وتعدد الأجنة، والقيء المفرط الحملي. يُعتبر قياس الفولات في المصل حساساً جداً للمدخول الغذائي، يمكن لوجبة واحدة غنية بالفولات أن تجعله طبيعياً عند مريض لديه نقص فولات حقيقي، في حين أن يمكن أن يقلله فقدان الشهية، والكحول والعلاج بمضادات الاختلاج في سياق عدم وجود أرومات كبيرة في النقي. لهذا السبب مستويات الفولات في الكريات الحمر هي المؤشر الأكثر دقةً لمخازن الفولات ونقص الفولات في الأنسجة.

23.34 أسباب نقص الفولات

النظام الغذائي

- قلة تناول الخضراوات

سوء الامتصاص

- مثل الداء الزلاقي والجراحة على الأمعاء الدقيقة

الطلب المتزايد

- تكاثر الخلايا مثل انحلال الدم
- الحمل

الأدوية*

- مضادات الاختلاجات (مثل فينيتوئين)
- حبوب منع الحمل
- بعض الأدوية السامة للخلايا (مثل الميثوتريكسات)

*عادةً ما تحدث مشكلة فقط عند المرضى الذين يعانون من نقص في حمض الفوليك لسبب آخر

23.35 استقصاءات عوز حمض الفوليك

الموجودات التشخيصية

- مستويات الفولات في المصل منخفضة لكن من الصعب تفسير ذلك
- تشير مستويات الفولات المنخفضة في الكريات الحمراء إلى عوز فولات مطوّل وهي على الأرجح أكثر مقياس مناسب.

الموجودات المؤكدة

- صورة دم توحي بخلل تنسج كبير الكريات.
- النقي كبير الأرومات.

تدبير فقر الدم كبير الأرومات Management of megaloblastic anaemia

في حال كان مريض فقر الدم كبير الأرومات مريضاً بشدة وكان من الضروري البدء بالعلاج قبل أن تتوافر نتائج فيتامين B_{12} والفولات في الكريات الحمراء، فإنه يجب دائماً أن يشمل العلاج كلاً من حمض الفوليك وفيتامين B_{12}. يمكن أن يؤدي استخدام حمض الفوليك لوحده في ظل وجود عوز فيتامين B_{12} إلى تدهور المظاهر العصبية.

بشكل نادر، في حال كان هناك خناق شديد أو فشل قلبي، فإنه يمكن استخدام نقل الدم في فقر الدم كبير الأرومات. يتكيف الجهاز القلبي الوعائي مع فقر الدم المزمن الموجود في حال وجود أرومات كبيرة في النقي والحمل الحجمي الذي فرضه نقل الدم يمكن أن يؤدي إلى انهيار المعاوضة وفشل قلبي شديد. في مثل هذه الحالات، ربما يجب تبديل الدم أو الإعطاء البطيء ل U 1 من الكريات الحمراء مع التغطية بمدر بولي.

نقص فيتامين B_{12}

يُعالج نقص فيتامين B_{12} بهيدروكسي كوبالامين، في حالات النقص غير المترافق بمضاعفات، يُوصى بـ 1000 µg حقناً عضلياً على 6 جرعات لمدة يومين أو 3 أيام بعيداً عن بعضهم البعض، يُتبع بعلاج صيانة حوالي 1000 µg كل ثلاث أشهر مدى الحياة، في ظل وجود إصابة عصبية، يُوصى بجرعة حوالي 1000 µg في أيام متعاقبة حينَ لا يحدث تحسن إضافي. يُتبع بالصيانة كما في الأعلى. سوف يصل تعداد الخلايا الشبكية لذروته بحلول اليوم 5–10 بعد البدء بالمعالجة بالاستعاضة. سيرتفع الهيموغلوبين بحوالي 10 g/L كل أسبوع إلى أن يصبح طبيعياً. ترتبط استجابة النقي مع انخفاض في مستويات البوتاسيوم في المصل والنفاذ السريع لمخازن الحديد. في حال عدم الحفاظ على الاستجابة الأولية واللطاخة الدموية ثنائية الشكل (تُظهر مزيجاً من الخلايا كبيرة الكريات وصغيرة الكريات)، فربما يحتاج المريض إلى علاج إضافي بالحديد. ربما يستغرق الاعتلال العصبي الحسي 6–12 أشهر ليتم تصحيحه، ربما تتحسن الإصابة العصبية على المدى الطويل.

نقص الفولات

حمض الفوليك عن طريق الفم (5 ملغ يومياً لمدة ثلاث أسابيع) يعالج النقص الحاد و mg5 مرة يومياً هو العلاج الصائن الكافي. حمض الفوليك الوقائي عند الحامل يمنع وجود أرومات كبيرة في النقي عند النساء المعرضات للخطر، ويقلل خطر عيوب الأنبوب العصبي عند الجنين (الفصل 19). يتم إعطاء مكملات وقائية أيضاً في أمراض الدم المزمنة المرتبطة مع انخفاض عمر الكريات الحمر (مثل فقر الدم الانحلالي). هناك بعض الأدلة على أنه يمكن أن تقلل المكملات فوق الفيزيولوجية (400 µg/day) خطر المرض

الدماغي الوعائي والإكليلي عن طريق تقليل مستويات homocysteine في المصل. وقد أدى هذا في إدارة الأغذية والأدوية في الولايات المتحدة لإدخال الخبز، والدقيق، والرز الغنيين بحمض الفوليك.

فقر الدم الانحلالي Haemolytic anaemia

يشير انحلال الدم إلى قصر عمر الكريات الحمراء الطبيعية عن 120 يوم. هناك العديد من الحالات، كما يظهر في الشكل 23.19. للتعويض، يمكن لنقي العظم أن يزيد من نتاج الكريات الحمراء من ستة إلى ثمانية أضعاف عن طريق زيادة نسبة الكريات الحمراء المنتجة، ومضاعفة حجم النقي الفعال، وتحرير الخلايا الشبكية قبل أوانه. يحدث فقر الدم فقط إذا تجاوز معدل التخريب معدل الإنتاج المتزايد هذا.

هناك بعض المظاهر العامة لانحلال الدم والمظاهر النوعية الأخرى التي تساعد في تحديد سبب انحلال الدم. نتائج الاستقصاءات التي تثبت وجود انحلال الدم موضحة في الإطار 23.36. يؤدي تدمير الكريات الحمراء إلى تحميل مفرط على سبل تحطُّم الهيموغلوبين في الكبد (الفصل 22)، مما يؤدي إلى ارتفاع ضئيل في البيلروبين غير المقترن في الدم ويرقان خفيف. تؤدي إعادة الامتصاص المتزايدة لليوروبيلينوجين من المعي إلى زيادة اليوروبيلينوجين في البول (الفصل 11 وسابقاً في هذا الفصل).

يُحرر تدمير الكريات الحمراء LDH في المصل. تؤدي معاوضة نقي العظم إلى كثرة الشبكيات، وأحياناً تظهر سلائف الكريات الحمراء المُنواة في الدم. قد تؤدي زيادة تكاثر نقي العظم إلى كثرة الصفيحات، وكثرة العدلات وإذا تمت ملاحظة وجود المحببات غير الناضجة في الدم، فإنه يمكن أن يظهر فلم الدم كثرة الأرومات البيض والحمر. قد تعطي مظاهر كريات الدم الحمراء مؤشراً عن السبب المحتمل لانحلال الدم:

- الكريات الحمراء الكروية، وهي خلايا حمراء معتمة توحي بانحلال دموي مناعي ذاتي أو كثرة الكريات الحمراء الكروية الوراثي.
- توحي الخلايا المنجلية بداء الكريات المنجلية
- تشير شدف الكريات الحمراء إلى انحلال دم ذي اعتلال الأوعية الدقيقة
- توحي الخلايا المقضومة (خلايا حمراء ذات شكل طبيعي تبدو كما لو تم تناولها جزئياً) بانحلال دم تأكسدي

23.36 نتائج الاستقصاء التي تشير إلى انحلال دم فعال

السمات المميزة لانحلال الدم

- الهيموغلوبين↓
- البيلروبين غير المقترن↑
- نازعة هيدروجين اللاكتات↑
- الشبكيات↑
- اليوروبيلينوجين في البول↑

المظاهر الإضافية لانحلال دم داخل وعائي

- الهابتوغلوبين↓
- الميتهيموغلوبين↑
- الهيموسيديرين الإيجابي في البول
- البيلة الهيموغلوبينية

قد يؤدي فرط التنسج المُعاوض في السلسلة الحمراء إلى نقص الفولات، مع مظاهر دموية لفقر الدم كبير الأرومات.

يتم وضع التشخيص التفريقي لانحلال الدم عن طريق السيناريو السريري بالمشاركة مع نتائج فحص اللطاخة الدموية واختبار كومبس للأضداد الموجهة ضد الكريات الحمراء (انظر في الأسفل والشكل 23.19).

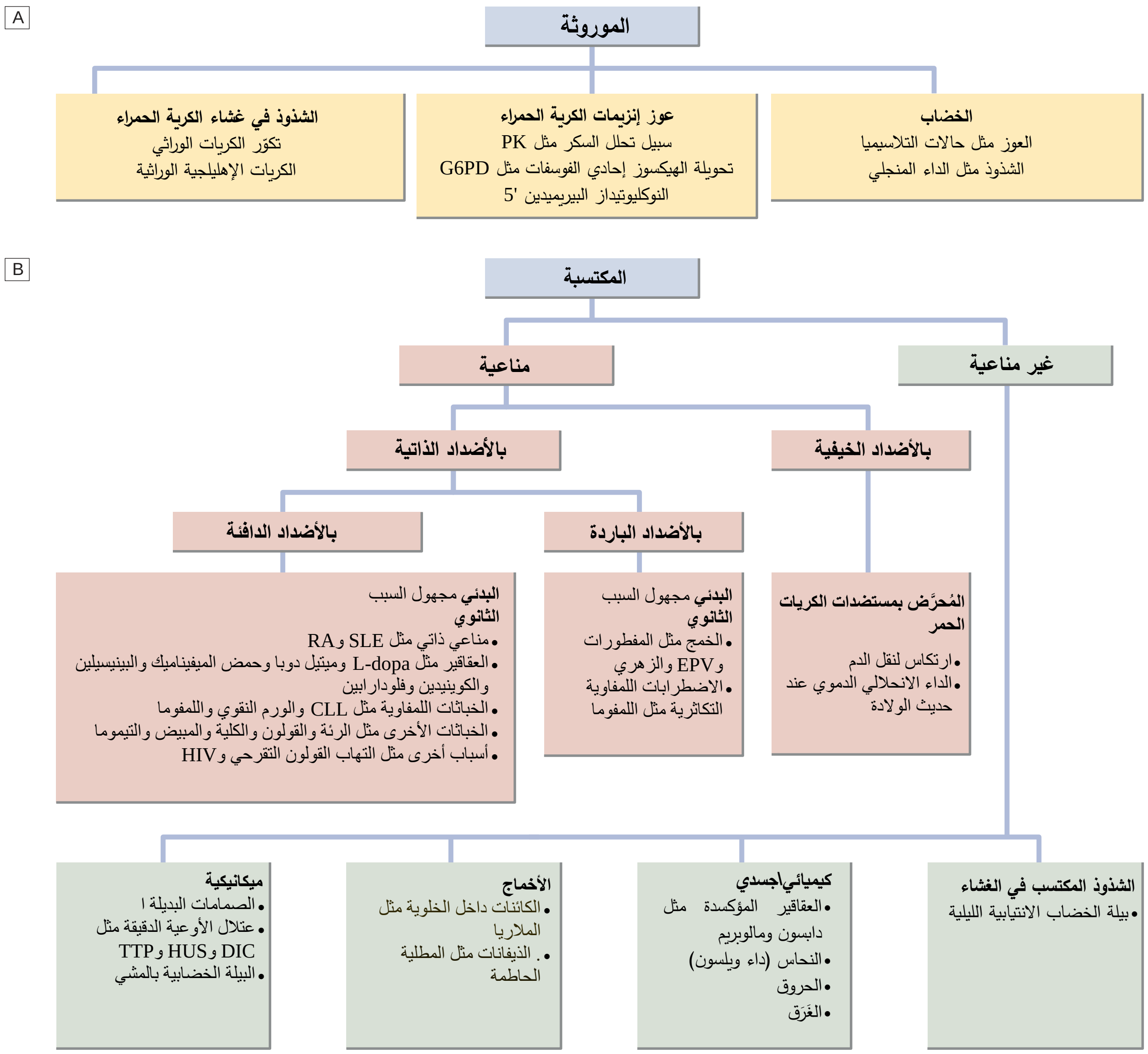
انحلال الدم خارج الوعائي Extravascular haemolysis

يحدث تدمير الكريات الحمراء الفيزيولوجي في الخلايا الشبكية البطانية في الكبد أو الطحال، لذا لا نجد الهيموغلوبين الحر في البلازما. في معظم الحالات الانحلالية، يكون انحلال الدم خارج الوعائي هو السائد.

لتأكيد انحلال الدم، يمكن وسم الكريات الحمراء عند المريض بالكروم. عند إعادة حقنها، فإنه يمكن استخدامها لتحديد بقاء الكريات الحمراء، عندما تجتمع مع تعداد النشاط الإشعاعي لسطح الجسم، ربما يشير هذا الاختبار إلى ما إذا كان الكبد أو الطحال هو المصدر الأساسي لتدمير الكريات الحمراء. ومع ذلك، نادراً ما يتم إجراؤه في الممارسة السريرية.

انحلال الدم داخل الوعائي Intravascular haemolysis

بشكل أقل شيوعاً، يحدث انحلال الكريات الحمراء داخل مجرى الدم بسبب أذية الغشاء عن طريق المتممة (تفاعلات نقل الدم


A
الموروثة
الخضاب
العوز مثل حالات التلاسيميا
الشذوذ مثل الداء المنجلي
عوز إنزيمات الكرية الحمراء
سبيل تحلل السكر مثل PK
تحويلة الهيكسوز إحادي الفوسفات مثل G6PD
النوكليوتيداز البيريميدين '5
الشذوذ في غشاء الكرية الحمراء
تكوّر الكريات الوراثي
الكريات الإهليلجية الوراثية
B
المكتسبة
غير مناعية
مناعية
بالأضداد الخيفية
بالأضداد الذاتية
بالأضداد الباردة
بالأضداد الدافئة
المُحرَّض بمستضدات الكريات الحمر
ارتكاس لنقل الدم
الداء الانحلالي الدموي عند حديث الولادة
البدئي مجهول السبب
الثانوي
الخمج مثل المفطورات وEPV والزهري
الاضطرابات اللمفاوية التكاثرية مثل اللمفوما
البدئي مجهول السبب
الثانوي
مناعي ذاتي مثل SLE وRA
العقاقير مثل L-dopa وميتيل دوبا وحمض الميفيناميك والبينيسيلين والكوينيدين وفلودارابين
الخباثات اللمفاوية مثل CLL والورم النقوي واللمفوما
الخباثات الأخرى مثل الرئة والقولون والكلية والمبيض والتيموما
أسباب أخرى مثل التهاب القولون التقرحي وHIV
الشذوذ المكتسب في الغشاء
بيلة الخضاب الانتيابية الليلية
كيميائي\جسدي
العقاقير المؤكسدة مثل دابسون ومالوبريم
النحاس (داء ويلسون)
الحروق
الغَرَق
الأخماج
الكائنات داخل الخلوية مثل الملاريا
الذيفانات مثل المطلية الحاطمة
ميكانيكية
الصمامات البديلة ا
عتلال الأوعية الدقيقة مثل DIC وHUS وTTP
البيلة الخضابية بالمشي

الشكل 23.19 أسباب وتصنيف انحلال الدم. **A** الحالات الموروثة. **B** الحالات المكتسبة.

(CLL = chronic lymphocytic leukaemia; DIC = disseminated intravascular coagulation; EBV = Epstein–Barr virus; G6PD = glucose-6-phosphate dehydrogenase; HUS = haemolytic uraemic syndrome; PK = pyruvate kinase; RA = rheumatoid arthritis; SLE = systemic lupus erythematosus; TTP = thrombotic thrombocytopenic purpura)

ABO، والبيلة الهيموغلوبينية الليلية الانتيابية)، والأمراض المُعدية (الملاريا، المطثية الحاطمة)، والرض الميكانيكي (الدسامات القلبية، DIC) أو الأذية التأكسدية (اعتلال أنزيمي مثل عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز_6_فوسفات، والذي قد يحدث عن طريق الأدوية مثل dapsone وmaloprim). عندما يحدث تدمير الكريات الحمراء داخل الوعائي، يتحرر الهيموغلوبين الحر إلى البلازما. الهيموغلوبين الحر يكون سام بالنسبة للخلايا ويتطور ارتباطه بالبروتينات لتقليل هذه المخاطر. الهابتوغلوبين هو الغلوبين-$\alpha 2$ يتم إنتاجه من قبل الكبد، والذي يرتبط بالهيموغلوبين الحر، مما يؤدي إلى انخفاض في مستوياته أثناء انحلال الدم الفعال. حالما يتم إشباع الهابتوغلوبينات، يتم أكسدة الهيموغلوبين الحر ليشكل الميتهيموغلوبين، والذي يرتبط بالألبومين، والذي بدوره يُشكل الميتهيموغلوبين، الذي يمكن الكشف عنه عن طريق قياس الطيف الضوئي في اختبار شوم. يتدرك الميتهيموغلوبين ويرتبط أي هيم حر مع البروتين الرابط الثاني الذي يُدعى هيموبكسين. في حال تم إشباع كل الآليات الوقائية، فإنه قد يظهر الهيموغلوبين الحر في البول (البيلة الهيموغلوبينية).

عندما يكون خاطف، فإنه هذا قد يؤدي إلى حدوث بول أسود، كما هو الحال في العدوى الشديدة بالملاريا المنجلية (الفصل 11). بكميات أصغر، تمتص الخلايا الأنبوبية الكلوية الهيموغلوبين، تُحلله وتخزن الحديد على شكل هيموسيدرين. عندما تُطرح الخلايا الأنبوبية بعد ذلك في البول، فإنها قد تؤدي إلى حدوث بيلة هيموسيدرينية، والتي تدل دائماً على انحلال دم داخل وعائي (الإطار 23.36).

أسباب فقر الدم الانحلالي

يمكن تصنيفها على أنها وراثية أو مكتسبة (الشكل 23.16)

- تؤدي شذوذات الكريات الحمراء الوراثية إلى فقر الدم انحلالي مزمن قد ينجم عن أمراض في غشاء الكريات (كثرة الكريات الحمراء الكروية الوراثية أو كثرة الكريات الإهليليجية)، والهيموغلوبين (اعتلال هيموغلوبيني)، أو الأنزيمات الوقائية التي تمنع الأذية التأكسدية الخلوية، مثل نازعة هيدروجين الغلوكوز_6_فوسفات (G6PD).
- تشمل الأسباب المكتسبة تدمير الكريات الحمراء المتواسط بالأضداد الخيفية والذاتية والميكانيكية الأخرى، مثل الأسباب السّامة والمُعدية.

عيوب غشاء الكريات الحمراء Red cell membrane defects

تظهر بنية الكريات الحمراء في الشكل 23.4. البنية الأساسية هي الهيكل الخلوي 'المتثبت' على الطبقة الدسمة الثنائية عبر المعقدات البروتينية المحددة. تضمن هذه البنية قابلية تغير شكل كبيرة ومرونة، قطر الكريات الحمراء هو 8 ميكرومتر لكن تكون الأنابيب الشعرية الأضيق في الدوران في الطحال، إذ يقيس القطر 2 ميكرومتر. عندما تضطرب بنية غشاء الكريات الحمراء الطبيعية، عادةً عن طريق نقص كمي أو وظيفي لواحد أو أكثر من البروتينات في الهيكل الخلوي، تفقد الخلايا مرونتها. في كل مرة تمر فيه مثل هذه الخلايا عبر الطحال، فإنها تفقد الغشاء بالنسبة لحجم خلاياها. هذا يؤدي إلى زيادة في تركيز هيموغلوبين الخلية الوسطي (MCHC). وشكل غير طبيعي للخلية (انظر الإطار 23.2) ونقص في معدل بقيا الكريات الحمراء ناجم عن انحلال دم خارج وعائي.

كثرة كريات الدم الحمراء الكروية الوراثية Hereditary spherocytosis

عادةً ما تُورث على أنها حالة جسدية سائدة، على الرغم من أن 25% من الحالات ليس لها قصة عائلية وتمثل طفرات جديدة. معدل الحدوث تقريباً هو 1:5000 في الدول المتطورة لكن قد يكون هذا أقل من التقدير، بما أنه قد يتظاهر المرض من جديد عند المرضى الذين تتجاوز أعمارهم 65 عام وغالباً ما يتم اكتشافه صدفةً عند تعداد الدم. أكثر الشذوذات شيوعاً هي نقص beta spectrin أو anxyrin (انظر الشكل 23.4). تتنوع شدة انحلال الدم التلقائي. إن العديد من الحالات مرتبطة مع حالة انحلال دم مزمن مُعاوض غير عرضي مع وجود كريات حمراء كروية في اللطاخة الدموية، وكثرة الشبكيات وفرط بيليروبين الدم الخفيف. توجد الحصيات الصفراوية الصباغية عند ما يصل إلى 50% من المرضى وربما تسبب التهاب مرارة عرضي. الحالات العارضة مرتبطة مع انحلال دم أكثر شدةً، قد ينجم هذا عن تعدد الأشكال متوافق في alpha spectrin أو الوراثة المشاركة لعيب ثاني يشمل بروتين مختلف. هذه الحالات تميل إلى أن تتظاهر بشكل أبكر في الحياة مترافقة مع أعراض، أحياناً نقل الدم يعتمد على فقر الدم.

قد يختلط السير السريري بنوبات:

- تحدث نوبات انحلال الدم عندما تزداد شدة انحلال الدم، يكون هذا نادر، وعادةً ترتبط مع عدوى.
- تُتبع نوبة تضخم الأرومات بتطور نقص الفولات، قد يحدث هذا كأول عرض للمرض في الحمل.
- تحدث نوبة عدم التنسج بالمشاركة مع العدوى بالفيروسة الصغيرة (الفصل 11). تسبب الفيروسة الصغيرة طفحاً شائعاً عند الأطفال، لكن إذا أصبح الأفراد المصابون بانحلال دم مزمن مُعديين، فإن الفيروس يغزو مباشرةً سلائف الكريات الدم الحمراء ويعطل إنتاج الكريات الحمراء مؤقتاً. يعاني المرضى من فقر دم شديد وانخفاض تعداد الشبكيات.

الاستقصاءات

يجب فحص المريض وأفراد العائلة بحثاً عن مظاهر انحلال

الدم المُعاوض (انظر الإطار 23.36). قد يكون هذا كل ما هو مطلوب لتأكيد التشخيص. إن مستويات الهيموغلوبين متغيرة، بناءً على درجة المُعاوضة. ستُظهر اللطاخة الدموية كريات حمراء كروية لكن اختبار كومبس المباشر (الشكل 23.20) سلبي، باستثناء انحلال الدم المناعي. سيُظهر اختبار الهشاشة الحلولية زيادة الحساسية للانحلال في المحاليل الملحية ناقصة التواتر ولكنه يكون محدوداً بسبب نقص الحساسية والنوعية. يُوصى بالمزيد من اختبارات تعداد الكريات الجريان النوعية، لاكتشاف ارتباط eosin-5-maleimide بالكريات الحمراء في الحالات الحرجة.

التدبير

يجب أن يُعطى حمض الفوليك الوقائي، حوالي 5 mg يومياً، مدى الحياة. في الحالات الشديدة، يجب أخذ استئصال الطحال بعين الاعتبار، الذي يُحسن بقاء كريات الدم الحمراء لكن لا يجعله طبيعياً. تشمل الاستطبابات المحتملة لاستئصال الطحال انحلال الدم المعتدل إلى الشديد مع مضاعفات (فقر الدم والحصيات الصفراوية)، على الرغم من أنه يجب تأخير استئصال الطحال قدر الإمكان لما بعد عمر ال6 سنوات نظراً لخطر الإنتان. توجد الدلائل الإرشادية لتدبير المرضى بعد استئصال الطحال في الإطار 23.37.

تتطلب نوبات انحلال الدم الحادة الشديدة دعم بنقل الدم، لكن يجب أن يتم إجراء اختبار التوافق للدم بشكل دقيق ونقله ببطء لأنه قد تحدث تفاعلات نقل الدم الانحلالية الحالة للدم (الشكل 23.16).

كثرة الكريات الإهليلجية الوراثية Hereditary elliptocytosis

يشير هذا المصطلح إلى مجموعة متغايرة من الاضطرابات التي تؤدي إلى زيادة في الكريات الحمراء الإهليلجية في اللطاخة الدموية ودرجة متغيرة من انحلال الدم. ينجم هذا عن شذوذ وظيفي في واحد أو أكثر من البروتينات المُثبتة في غشاء الكريات الحمراء، مثل alpha spectrin أو البروتين 4.1 (انظر الشكل 23.4). قد تكون الوراثة جسدية سائدة أو متنحية. كثرة الكريات الإهليلجية الوراثي أقل شيوعاً من كثرة الكريات الحمراء الكروية الوراثي في الدول الغربية، مع معدل حدوث حوالي 1/10000، لكنه أكثر شيوعاً في افريقيا الاستوائية وأجزاء من جنوب شرق آسيا. السير السريري متغير ويعتمد على درجة خلل وظيفة الغشاء الناجم عن العيوب الجزيئية الوراثية، تتظاهر معظم الحالات على شكل شذوذ غير عرضي في اللطاخة الدموية لكن تؤدي الحالات العارضة إلى انحلال دم وليدي أو حالة انحلال دم معاوض مزمن. تدبير هذا الأخير هو ذاته بالنسبة لكثرة الكريات الكروية الوراثي.

23.37 تدبير مريض استئصال الطحال

- يُلقح المرضى بلقاحات المكورات الرئوية، والمستدميات النزلية النمط B، والمكورات السحائية المجموعة C والانفلونزا في غضون 2–3 أسابيع على الأقل قبل استئصال الطحال الاختياري. يجب إعطاء التلقيح بعد الجراحة الإسعافية لكن قد يكون أقل فعالية.
- يجب إعادة التمنيع ضد المكورات الرئوية كل 5 سنوات على الأقل وضد الإنفلونزا كل سنة. يجب توثيق حالة التلقيح.
- يوصى بالبنسلين V بشكل وقائي مدى الحياة (500mg مرتين يومياً). بالنسبة للمرضى الذين لديهم حساسية من البنسلين، يجب وضع الماكروليدات بعين الاعتبار.
- يجب توعية المرضى فيما يتعلق بمخاطر العدوى وطرق الوقاية.
- يجب حمل بطاقة أو سوار لتنبيه المهنيين الصحيين حول خطر الإنتان الساحق.
- في حالة الإنتان، يجب إنعاش المرضى وإعطاؤهم مضادات حيوية داخل الوريد لتغطية المكورات الرئوية، والمستدميات والمكورات السحائية، وفقاً للأنواع المقاومة المحلية.
- يزداد خطر الملاريا المخية في حالة الإنتان.
- يجب معالجة عضات الحيوانات على الفور بالتطهير الموضعي والمضادات الحيوية، لمنع عدوى الأنسجة الرخوة الخطيرة والإنتان.

يحدث المتغير المميز لكثرة الكريات الإهليلجية في جنوب شرق آسيا، خاصةً ماليزيا وبابو غينيا الجديدة، يترافق مع كثرة الكريات المفوهة ووجود الإهليلجيات في الدم. له معدل انتشار يصل إلى 30% في بعض المجتمعات لأنه يوفر حماية نسبية من الملاريا وبالتالي يؤكد ارتفاع تكرار الجين. اللطاخة الدموية غالباً شاذة جداً ويكون التشخيص التفريقي الفوري الواسع.

أ. اختبار الأضداد المباشر (DAT) (اختبار كومبس)

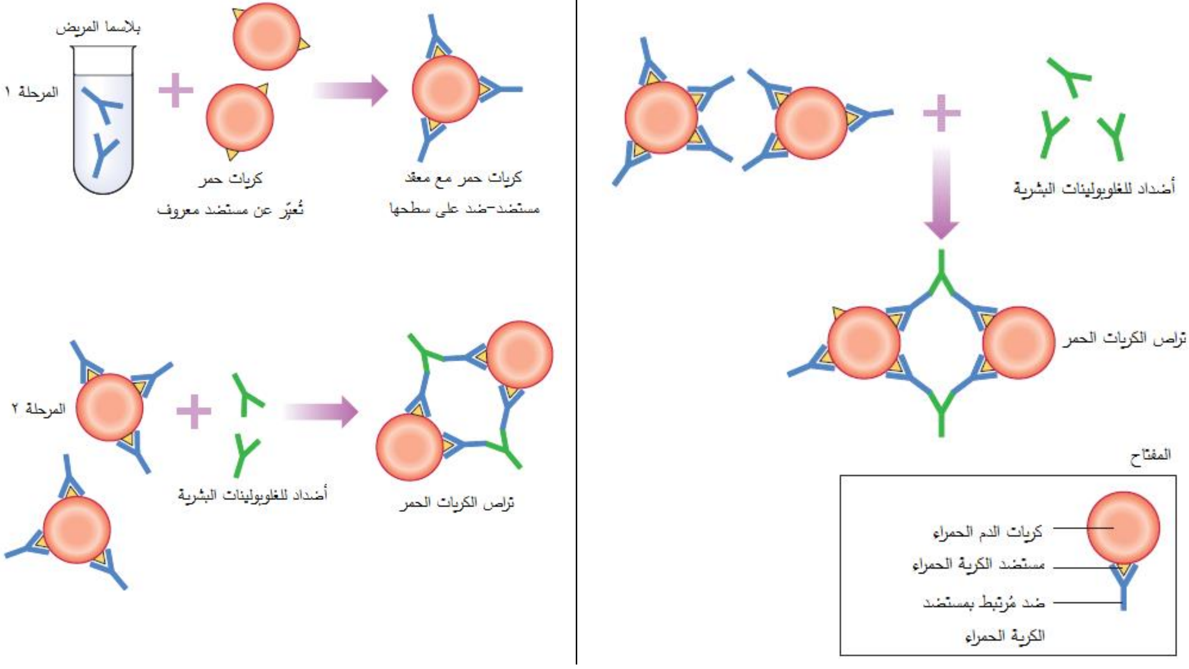
يكتشف وجود الأضداد المُرتبطة بسطح الكريات الحمر مثل

1. فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي
2. الداء الانحلالي الدموي عند حديث الولادة
3. ارتكاسات نقل الدم

ب. اختبار الأضداد غير المباشر (IAT) (اختبار كومبس غير المباشر)

يكتشف الأضداد في البلاسما مثل

1. التحري عن الأضداد في فحوصات ما قبل نقل الدم
2. التحري خلال الحمل عن الأضداد التي ربما تسبب الداء الانحلالي الدموي عند حديث الولادة


أضداد للغلوبولينات البشرية
تراص الكريات الحمر
المفتاح
كريات الدم الحمراء
مستضد الكرية الحمراء
ضد مُرتبط بمستضد الكرية الحمراء
بلاسما المريض
المرحلة ١
كريات حمر تُعبّر عن مستضد معروف
كريات حمر مع معقد مستضد-ضد على سطحها
المرحلة ٢
أضداد للغلوبولينات البشرية
تراص الكريات الحمر

الشكل 23.20 اختبارات الأضداد المباشر وغير المباشر.

اعتلال أنزيمات الكريات الحمراء Red cell enzymopathies

يجب أن تُنتج الكريات الحمراء الطاقة عن طريق ATP لتحافظ على بنية داخلية طبيعية وحجم خلوي بينما تحمي نفسها من الإجهاد التأكسدي الناتج عن نقل الأوكسجين. يتم توليد ATP عن طريق تحلل السكر، بينما تنتج تحويلة أحادي فوسفات الهكسوز مركب فوسفات ثنائي نوكليوتيد الأدنين النيكوتيناميد (NADPH) والغلوتاثيون للحماية ضد الإجهاد التأكسدي، يعتمد تأثير العيوب الكمية أو الوظيفية في الأنزيمات في السبل على أهمية الخطوات المصابة ووجود السبل البديلة. بشكل عام، تؤدي العيوب في سبيل تحويلة أحادي فوسفات الهكسوز إلى انحلال دم دوري ناتج عن إجهاد تأكسدي نوبي، بينما ينتج عن تلك في سبيل تحلل السكر تقاصر بقيا الكريات الحمراء وانحلال دم مزمن.

عوز نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات

أنزيم نازعة هيدروجين الغلوكوز-6-فوسفات بالغ الأهمية في سبيل تحويلة أحادي فوسفات الهكسوز. يؤدي النقص إلى اعتلال الأنزيم البشري الأكثر شيوعاً، مما يؤثر على 10% من سكان العالم، مع توزع جغرافي يطابق حزام الملاريا لأن الزيجوت متغاير الألائل محمي من طفيلي الملاريا. الأنزيم هو بنية مغايرة التغصن تتألف من وحدات فرعية تحفيزية يتم ترميزها بواسطة جين على الصبغي X. لذلك فإن النقص يصيب الذكور ونادراً الإناث بزيجوت متماثل الألائل لكنه ينتقل عن طريق الإناث. الإناث الحاملات لزيجوت متماثل الألائل عادةً فقط ما يُصبن خلال مرحلة الوليدية أو في وجود انحراف تعطيل الصبغي X.

تم وصف أكثر من 400 نوع فرعي من G6PD. الأنواع الأكثر شيوعاً المرتبطة مع نشاط طبيعي هي أنزيم B+

الموجود عند معظم القوقازيين و70% من الأفرو كاريبين، والمتغير +A يوجد عند 20% من الأفرو كاريبين. المتغيران الشائعان المرتبطان مع نشاط منخفض هما تنوع -A عند 10% تقريباً من الأفرو كاريبين، والبحر الأبيض المتوسط أو تنوع -B عند القوقازيين. في شرق وغرب افريقيا، يُصاب ما يصل إلى 20% من الرجال، و4% من النساء (زيجوت متماثل الألائل) وتكون مستويات الأنزيمات لديهم حوالي 15% من الطبيعي. إن النقص عند شعوب شرق آسيا والقوقازيين أكثر شدةً، مع مستويات أنزيم منخفضة تصل إلى 1%.

المظاهر السريرية ونتائج الاستقصاء تظهر في الإطار 23.38.

يهدف التدبير لإيقاف تناول أي أطعمة أو أي أدوية مؤهبة وعلاج أي عدوى مستبطنة. يصف الفوال الناجم عن استهلاك حبوب الفول عادةً تسرع انحلال الدم عند مرضى نقص G6PD. قد يكون الدعم بنقل الدم الحاد منقذاً للحياة.

عوز كيناز البيروفات Pyruvate kinase deficiency

إنه ثاني أكثر عيوب الأنزيمات الكريات الحمراء شيوعاً. يؤدي إلى نقص إنتاج ATP وفقر دم انحلالي مزمن. تُورَّث كصفة جسمية متنحية. إن مدى فقر الدم متغير، تُظهر اللطاخة الدموية سمات ‘خلايا بيك’ التي تشبه أوراق الإيلكس. إن النشاط الأنزيمي فقد 5–20% من الطبيعي. قد يكون الدعم بنقل الدم طبيعي أثناء فترات انحلال الدم.

عوز نوكليوتيداز البيريميدين 5′
Pyrimidine 5′ nucleotidase deficiency

يحفز أنزيم نوكليوتيداز البيريميدين 5′ نزع الفوسفات من أحادي فوسفات النوكليوزيد ويكون مهماً أثناء تدرك ال RNA في الخلايا الشبكية. تُورَّث كصفة جسمية متنحية وهو شائع مثل عوز كيناز البيروفات عند سكان البحر الأبيض المتوسط والأفارقة واليهود. يؤدي تراكم البروتينات النووية الريبوزية المفرط إلى تقرط قعدي خشن (انظر الإطار 23.2)، مرتبط مع حالة انحلالية مزمنة. يكون الأنزيم حساساً جداً للتثبيط بالرصاص ويفسر هذا السبب أن الترقط القعدي هو مظهر من مظاهر تسمم الرصاص.

23.38 عوز نازعة هيدروجين غلوكوز-6-فوسفات

المظاهر السريرية

- انحلال الدم الحاد الناجم عن الدواء (على سبيل المثال):
  المسكنات: aspirin, phenacetin
  مضادات الملاريا: primaquine, quinine, chloroquine, pyrimethamine
  المضادات الحيوية: sulphonamides, nitrofurantoin, ciprofloxacin
  مجموعات متنوعة: quinidine, probenecid, vitamin K, dapsone
- انحلال دم المعاوض المزمن
- مرض حاد أو معدي
- يرقان وليدي: قد يكون مظهر من مظاهر أنزيم-B
- الفوال، أي انحلال الدم الحاد بعد تناول الفول الأخضر (الفول)

المظاهر المخبرية

انحلال دم داخل وعائي بدون وجود كريات حمراء كروية أثناء النوبة

سوف تُظهر اللطاخة الدموية:

- خلايا مقضومة (كريات حمراء مع ‘عضة’ على الغشاء المفقود)
- الخلايا المنفطة (كريات حمراء مع ظهور نفاطات على سطح الغشاء)
- كريات صغيرة لها شكل غير منتظم
- تعدد التلون الذي يعكس كثرة الشبكيات
- الهيموغلوبين المتمسخ المرئي كأجسام هينز داخل هيولى الكريات الحمراء مع تلوين فوق حيوي مثل بنفسجي الميثيل.

مستوى G6PD

- يمكن تقييمه بشكل غير مباشر عن طريق طرق الفحوص التي تعتمد عادةً على انخفاض القدرة على تقليل الصبغة.
- تم إجراء التقييم المباشر لـ G6PD عند أولئك الذين تكون لديهم قيم الفحص منخفضة.
- يجب توخي الحذر بشكل شديد في النوبة الانحلالية الحادة وذلك لأن الخلايا الشبكية قد تحتوي على مستويات أنزيمية أعلى وهذا قد يؤدي إلى نتيجة طبيعية خاطئة.

فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي Autoimmune haemolytic anaemia

ينتج عن زيادة تدمير الكريات الحمراء الناجم عن الأضداد الذاتية للكريات الحمراء. قد تكون الأضداد IgG أو IgM، أو بشكل نادر أكثر IgE أو IgA. في حال قام الضد بتثبيت المتممة بشكل شديد، فإنه سوف يسبب انحلال دم داخل

وعائي، لكن إذا كان تفعيل المتممة ضعيف، فإن انحلال الدم سوف يكون خارج وعائي (في الجهاز الشبكي البطاني). تفقد الكريات الحمراء المُغلفة بالأضداد الغشاء للبلاعم في الطحال ولهذا السبب توجد الكريات الحمراء الكروية في الدم. درجة الحرارة المُثلى التي يكون فيها الضد نشيط (نوعية حرارية) تُستخدم لتصنيف انحلال الدم المناعي:

- ترتبط الأضداد الحارة بشكل أفضل في درجة الحرارة °C 37 ويُمثل حوالي 80% من الحالات. الغالبية هي IgG وغالباً تتفاعل ضد المستضد الريزوسي.
- ترتبط الأضداد الباردة بشكل أفضل في درجة الحرارة °C 4 لكن يمكن أن يرتبط حتى في درجة الحرارة °C 37 في بعض الحالات. عادةً ما تكون IgM وترتبط بالمتممة. لكي تكون مناسبة سريرياً، فإنها يجب أن تنحل ضمن نطاق درجات حرارة الجسم الطبيعية. تمثل حوالي 20% الأخرى من الحالات.

انحلال الدم المناعي الذاتي بالأضداد الحارة Warm autoimmune haemolysis

معدل حدوث انحلال الدم المناعي الذاتي بالأضداد الحالرة هو تقريباً 1/100000 من عموم السكان كل سنة، يحدث في كل الأعمار ولكنه أكثر شيوعاً في منتصف العمر عند النساء. لا يمكن تحديد سبب رئيسي عندما يصل إلى 50% من الحالات. الباقي ثانوي لمجموعة متنوعة من الحالات الأخرى (انظر الشكل 23.19B).

الاستقصاءات

هناك دليل على انحلال الدم، ووجود كريات حمراء كروية، وتعدد التلون في اللطاخة الدموية. يتم تأكيد التشخيص عن طريق اختبار كومبس المباشر أو ضد الغلوبولين (انظر الشكل 23.20). يتم خلط كريات الدم الحمراء لدى المريض مع كاشف كومبس، الذي يحتوي على أضداد ضد المتممة IgG/IgM لدى الإنسان. في حال كانت كريات الدم الحمراء مغلفة بالضد في المختبر، فإن كاشف كومبس سيحفز تراصها ويمكن اكتشاف ذلك بالعين المجردة. يمكن استخلاص الضد المناسب من سطح الكريات الحمراء واختباره ضد مجموعة من الكريات الحمراء المحددة لتحديد ضد أي مستضد كريات حمراء يكون موجه. إن النوعية الأكثر شيوعاً بالنسبة لمستضدات الريزوس وغالباً ما تكون anti-e، والذي يكون مفيداً عندما يتم اختيار الدم لاختبار التوافق. قد يكون اختبار كومبس المباشر سلبي بوجود انحلال دم سريع. يتطلب الاختبار الإيجابي حوالي 200 جزيء من الضد لربط كل كرية حمراء، مع الضد المثبت بالمتممة بشكل شديد قد يحدث انحلال الدم بأقل مستويات من الأضداد المرتبطة. قد يفقد كاشف كومبس المعياري الأضداد IgA وIgE. حوالي 10% من بين كل أنواع فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي الدافئ يكون اختبار كومبس فيها سلبي.

التدبير

في حال كان انحلال الدم ثانوي لسبب أساسي، فإنه يجب علاج وإيقاف أي أدوية متورطة.

عادةً ما يتم معالجة المرضى في البداية بالبريدنيزولون (1 mg/kg عن طريق الفم). شوهدت استجابة عند 70–80% من الحالات لكنها قد تستغرق 3 أسابيع، تنسجم مع ارتفاع في الهيموغلوبين بجانب الانخفاض في مستويات البيلروبين، وLDH، والخلايا الشبكية. بمجرد جعل الهيموغلوبين طبيعي وعلاج كثرة الشبكيات، فإنه يمكن تقليل جرعة القشرانيات السكرية ببطء على مدى عدة أسابيع. من المحتمل أن تعمل القشرانيات السكرية عبر تقليل تدمير البلاعم للكريات الحمراء المُغلفة بالضد وتقليل إنتاج الضد.

قد تكون هناك حاجة للدعم بنقل الدم بالنسبة للمشاكل المهددة للحياة، مثل تطور الفشل القلبي أو الهبوط السريع في الهيموغلوبين دون انقطاع. يجب استخدام أقل دم متنافر لكن مع ذلك فإنه قد يؤدي إلى حدوث تفاعلات نقل الدم أو تطور الأضداد الخيفية.

في حال فشل انحلال الدم بالاستجابة للقشرانيات السكرية أو كان مستجيباً فقط بجرعات كبيرة، فإنه بعد ذلك يجب أخذ علاجات الخط الثاني بعين الاعتبار. والتي تشمل التعديل المناعي/ الكبت واستئصال الطحال. حالياً، هناك عدد أقل من عمليات استئصال الطحال مما هو في السابق وعقار الخط

الثاني المفضل في الوقت الحالي في توجيه المملكة المتحدة هو rituximab ضد أحادي النسيلة موجه ضدَّ–CD20. يرتبط استئصال الطحال مع استجابة جيدة في 50–60% من الحالات. يجب إجراء العملية عن طريق الجراحة بتنظير البطن وتترافق مع انخفاض المراضة. في حال كان استئصال الطحال غير مناسب، فإنه يجب أخذ العلاج الكابت للمناعة البديل بعين الاعتبار بـazathioprine، وciclosporin، وmycophenolate أو cyclophosphamide. هناك بعض المخاوف حول كل طرق علاج الخط الثاني، لأن كبت المناعة على المدى الطويل يحمل خطر الخباثة، في حين أنه يرتبط استئصال الطحال مع زيادة في العدوى الشديدة بسبب الكائنات المحفظية المكورات الرئوية والمكورات السحائية (انظر **الإطار 23.40**).

داء الراصات الباردة Cold agglutinin disease

يتواسط ذلك الأضداد، عادةً IgM، الذي يرتبط بالكريات الحمراء في درجات الحرارة المنخفضة وتسبب تراصها. قد يسبب انحلال دم داخل وعائي في حال حدث تثبيت المتممة. قد يكون مزمناً في حال كان الضد أحادي النسيلة أو حاداً أو عابراً في حال كان الضد متعدد النسيلة.

داء الراصات الباردة المزمن Chronic cold agglutinin disease

يؤثر عادةً على المرضى المسنين وقد يكون مترافقاً مع لمفوما الخلايا البائية B منخفضة الدرجة المستبطنة. يُسبِّب انحلال الدم داخل وعائي منخفض الدرجة يترافق مع أنف أو أذنين، أو أصابع قدم أو أصابع يد مؤلمة، وباردة، وغالباً زرقاء (وهذا يُدعى زراق الأطراف). ينجم هذا الأخير عن تراص الكريات الحمراء في الأوعية الصغيرة في هذه المناطق الممرضة والباردة. أظهرت اللطاخة الدموية تراص الكريات الحمراء وقد يكون MCV مرتفعاً بشكل كاذب لأن المُحلل الآلي يكشف تكدس الكريات الحمراء كخلايا مفردة. IgM أحادي النسيلة عادةً ما يحتوي على مضاد–i أو مضاد–I الأقل نوعيةً. العلاج في المقام الأول عن طريق الدعم بنقل الدم لكنه أيضاً قد يكون موجه لأي لمفوما مستبطنة. يجب على المرضى الحفاظ على أطرافهم دافئة، خاصةً في الشتاء. يستجيب بعض المرضى للعلاج بالقشرانيات السكرية وrituximab. الاثنين من الاعتبارات لنقل الدم للمرضى هي وضع عينة اختبار التوافق في حوجلة النقل في درجة الحرارة 37°C وإعطاء الدم عن طريق مسخّن الدم. يجب أن يتلقى كل المرضى مُكملات حمض الفوليك.

أسباب أخرى للتراص البارد

قد يحدث التراص البردي بالمشاركة مع المفطورة الرئوية أو كثرة الوحيدات العدوائية. البيلة الهيموغلوبينية البردية الانتيابية هي سبب نادر للمشاهدة جداً عند الأطفال، بالمشاركة مع العدوى الجرثومية أو الفيروسية. يرتبط الضد IgG بالكريات الحمراء في الدوران المحيطي لكن يحدث الانحلال في الدوران المركزي عندما يحدث تثبيت المتممة. يُسمى هذا الضد ب ضد دونات_لاندشتاينر ولديه نوعية ضد المستضد P على الكريات الحمراء.

فقر الدم الانحلالي المَنيع للمستضد الخيفي Alloimmune haemolytic anaemia

ينجم فقر الدم الانحلالي المنيع للمستضد الخيفي عن الأضداد الموجهة للكريات الحمراء غير الذاتية. له سببان رئيسيان، إذ يحدث بعد:

- نقل دم غير متوافق.
- التحسس الأمومي للمستضدات الأبوية على الخلايا الجنينية (الداء الانحلالي عند الولدان).

فقر الدم الانحلالي غير المناعي Non-immune haemolytic anaemia

الأذية البطانية Endothelial damage

قد يحدث تمزق غشاء الكريات الحمراء في عدد من الحالات وتتميز بوجود شدف الكريات الحمراء في اللطاخة الدموية وعلامات انحلال دم داخل وعائي:

- الصمامات القلبية الميكانيكية. الجريان المرتفع من خلال صمامات قاصرة أو التسرب حول الأعضاء الصناعية من خلال حلقة الخياطة التي تحمل صماماً في مكانها، إذ يؤديان إلى ضرر بإجهاد القص.

- البيلة الهيوغلوبينية السيرية. التمرين القوي، مثل السير الطويل أو الركض في الماراثون، يمكن أن تسبب أذية في الكريات الحمراء في الأوعية الشعرية في القدم.
- الإصابة الحرارية. تسبب الحروق الشديدة إصابة حرارية للكريات الحمراء، تتميز بتشدف ووجود كريات حمراء كروية صغيرة في الدم.
- فقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الشعيرات. يمكن أن يسبب ترسب الفبرين في الأوعية الشعرية تمزقاً شديداً في الكريات الحمراء. قد يحدث عند مجموعة متنوعة من الحالات، الداء السرطاني المنتشر، أو الخبيث أو فرط الضغط الناجم عن الحمل، ومتلازمة انحلال الدم اليوريمية (الفصل 15)، والفرفرية قليلة الصفيحات الخثارية والتخثر المنتشر داخل الأوعية.

العدوى

قد تترافق الملاريا التي تسببها المتصورة المنجلية (الفصل 11) مع انحلال دم داخل وعائي، عندما يكون شديداً، فإنه يسمى بحمى البيلة السوداء لأنه يترافق مع بيلة هيموغلوبينية. الإنتان بالمطثية الحاطمة (الفصل 11)، عادةً في سياق التهاب الأقنية الصفراوية الصاعد أو التهاب اللفافة الناخر، قد يسبب انحلال دم داخل وعائي شديد مع كثرة كريات حمر كروية ملحوظ بسبب إنتاج الجراثيم ليسيتيناز والذي يدمر غشاء الكريات الحمراء.

المواد الكيماوية أو العقاقير

يسبب الدابسون والسلفاسالازين انحلالاً دموياً عبر التمسيخ التأكسدي للخضاب. يشكل الخضابُ الممسوخُ أجسامَ هينز في الكريات الحمر، وهي مرئية بالتلوين فوق الحيوي بزرقة الكريزيل اللامعة. ربما يسبب غاز الأرسينيك والنحاس ومركبات الكلورات والنتريت ومشتقات النتروبنزين جميعاً انحلالاً دموياً.

بيلة الخضاب الانتيابية الليلية Paroxysmal nocturnal haemoglobinuria

تُعدّ بيلةُ الخضاب الانتيابية الليلية (PNH) توسُّعاً نسيلياً نادراً مُكتسباً غير خبيث لخلايا جذعية مكوِّنة للدم فيها عوز إلى البروتين المُثبِّت غليكوزيل فوسفاتيديل إينوزيتول (يُعرف اختصاراً GPI). يثبِّت GPI جزيئاتٍ رئيسية عديدة إلى الخلايا ويؤدي غيابه إلى نتائج سريرية تعكس ذلك، مما يسبب انحلالاً دموياً داخل الأوعية وفقرَ دم بسبب ازدياد حساسية الكريات الحمر للانحلال بالمتممة. يحدث هذا الأمر لأن الآليات الدفاعية الرئيسية التي تحمي الخلايا من الانحلال المُتواسط بالمتممة (CD55 وCD59) يتم تثبيتها عبر GPI إلى الكريات الحمر في الظروف الطبيعية. تؤدي نوبات الانحلال الدموي داخل الأوعية إلى البيلة الخضابية، وأكثر ما يمكن مُلاحظتها في بول الصباح الباكر، ذي اللون البني المُحمَر المميّز. يرتبط هذا المرض مع خطر متزايد للخثار الوريدي والشرياني في مواقع غير اعتيادية، مثل الكبد أو البطن. ترتبط نسائل PNH أيضاً مع قصور نقي العظم ناقص التصنُّع وفقر الدم غير المُصنّعِ ومتلازمة عسر تصنع النقي. التدبيرُ داعمٌ عبر نقل الدم ومكمِّلات الفولات والوقاية أو العلاج للخثار. تتضمن العنايةُ المعياريةُ حالياً الضدَّ وحيدَ النسيلة المُوجه ضِدَّ– المتممة C5، وهو eculizumab. يُظهِر هذا الإجراءُ فعاليةً في تقليل الانحلال الدموي والحاجة لنقل الدم وخطر حدوث الخثار. يحمل eculizumab خطرَ حدوث الخمج، خاصةً بالنيسيريات السحائية، ويجب تلقيح كل المرضى المُعالجين به ضد هذا الكائن.

اعتلالات الخضاب

تسبب هذه الأمراضَ طفراتٌ تؤثر على الجينات التي تشفِّر سلاسل الغلوبين لجزيء الخضاب (الهيموغلوبين). يتألف الهيموغلوبين السوي من سلسلتي غلوبين نوع ألفا وسلسلتي غلوبين نوع غير ألفا. يتم إنتاج سلاسل الغلوبين ألفا طُوال الحياة، بما فيها عند الجنين، لذلك ربما تسبب الطفراتُ الشديدةُ الموتَ داخل الرحم. إن إنتاج السلاسل غير ألفا يتغيّر مع العُمر؛ الخضاب الجنيني (HbF-αα/γγ) له سلسلتا غاما، بينما الخضاب السائد عند البالغ (HbA-αα/ββ) له سلسلتا بيتا. وبالتالي، لا تتظاهر الاضطرابات التي تؤثر على سلاسل بيتا حتى بَعد 6 أشهر من العُمر. تتم صناعة كمية صغيرة ثابتة

من الخضاب A_2 (HbA_2-αα/δδ، عادةً أقل من 2%) منذ الولادة.

يَظهر التوزّع الجغرافي لاعتلالات الخضاب الشائعة في الشكل 23.21. يمكن تصنيف اعتلالات الخضاب إلى شذوذات كيفيّة أو كميّة.

الشذوذات الكيفيّة – الخضابات الشّاذّة

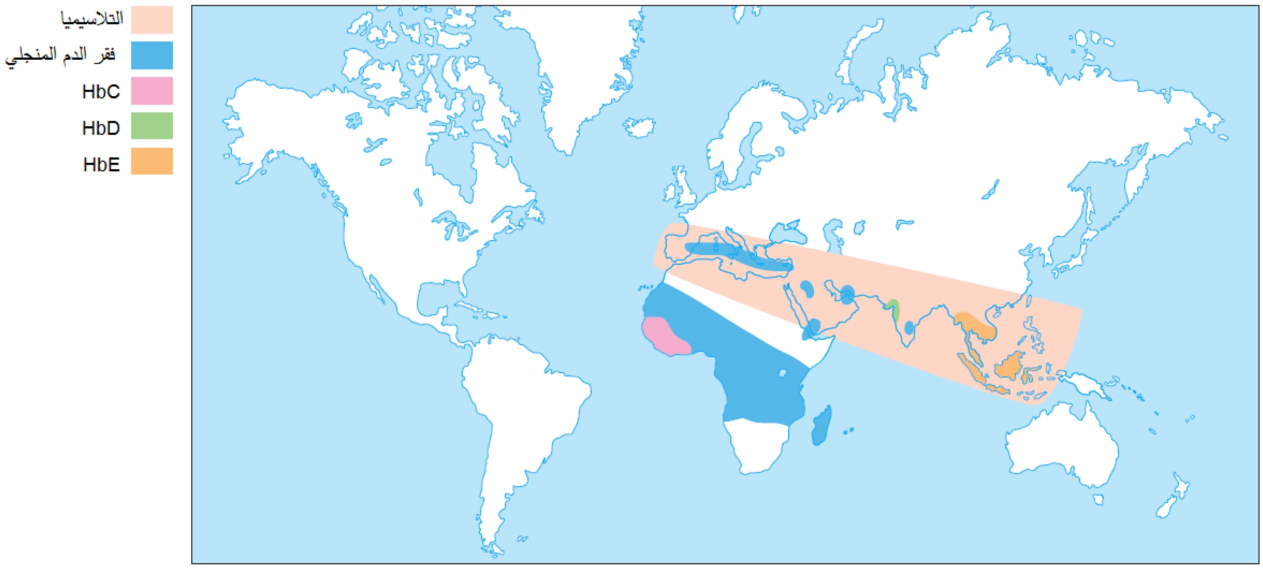
في الشذوذات الكيفيّة (تُدعى الخضابات الشّاذّة)، هناك تبدُّل هام وظيفياً في بنية الحموض الأمينية لسلاسل عديد البيبتيد من سلاسل الغلوبين. عدة مئات من هذه المُتَخالِفات معروفة؛ كان يُرمز لها بالأصل بحروف الأبجدية، مثل S أو C أو D أو E، لكن المتخالفات الموصوفة في الفترة الأحدث تُعرَف بأسماء تُؤخَذ عادةً من البلدة أو المقاطعة التي تم وصفها فيها أولاً. المثال المعروف بالصورة الأفضل الخضاب S، الموجود في فقر الدم المنجلي. تجعل الطفراتُ حول الجيب الرابط للهيم حلقةَ الهيم تخرج من البنية وتنتج خضاباً غير مستقر. تُغيّر هذه الاستبدالات غالباً شحنة سلاسل الغلوبين، وتنتج حركيّة مختلفة على الرحلان الكهربائي، وهذا يشكِّل أساس الاستخدام التشخيصي للرحلان الكهربائي للخضاب من أجل تحديد اعتلالات الخضاب.

الشذوذات الكميّة – التلاسيميا

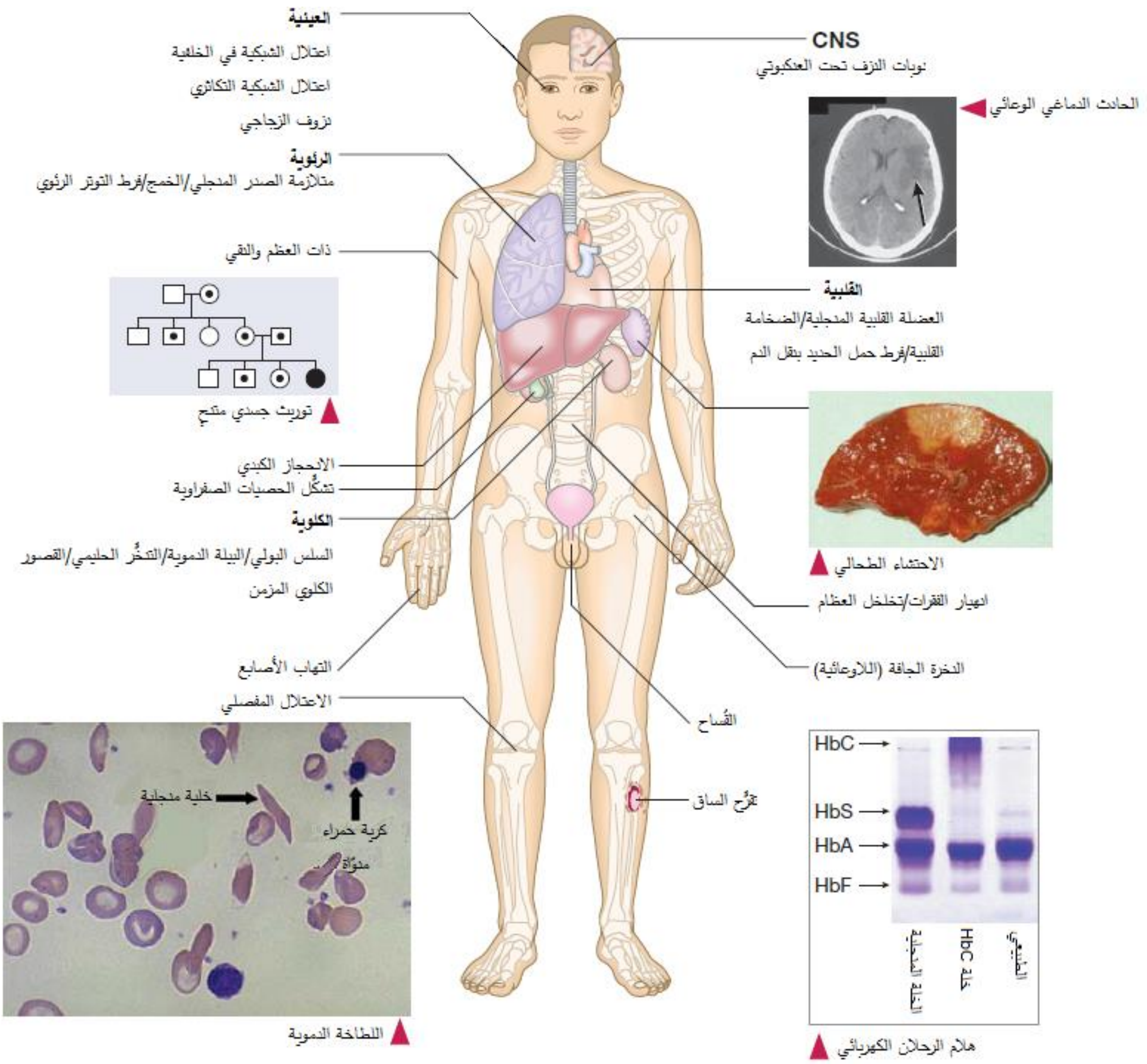
في الشذوذات الكميّة (التلاسيميا)، هناك طفرات تسبب تناقص معدل الإنتاج لأحد أو آخرين من سلاسل الغلوبين، وتبدِّل نسبة السلاسل ألفا إلى غير ألفا. في التلاسيميا ألفا توجد سلاسل بيتا زائدة، بينما توجد في التلاسيميا بيتا سلاسل ألفا زائدة. تترسب السلاسل الزائدة، مسببةً ضرراً لغشاء الكريات الحمر وتناقُص البقيا للكريات الحمر بسبب انحلال الدم.

فقر الدم المنجلي Sickle-cell anaemia

ينتج الداء المنجلي من استبدال حمض غلوتاميك مفرد إلى الفالين في الموقع 6 من سلسلة عديد البيبتيد للغلوبين بيتا. إنّه يُورَّث كـ'خَلَّة' جسدية متنحية. يُنتج متماثلو اللواقح فقط سلاسل بيتا شاذة تنتج الخضاب S (HbS، يُصطلح على الحالة SS)، وهذا يؤدي إلى المتلازمة السريرية للداء المنجلي. يُنتج متخالفو اللواقح مزيجاً من سلاسل بيتا السوية والشاذة والتي تنتج خضاب HbA سوي وخضاب HbS (يُصطلح على الحالة AS)، ويؤدي ذلك إلى الخلة المنجلية؛ رغم أنها كانت تُعتبَر سابقاً غير عَرضية، ربما ترتبط مع خطر متزايد للموت المُفاجئ والقلبي الوعائي.



الشكل 23.21 التوزّع الجغرافي لاعتلالات الخضاب.


العينية
اعتلال الشبكية في الخلفية
اعتلال الشبكية التكاثري
نزوف الزجاجي
الرئوية
متلازمة الصدر المنجلي/الخمج/فرط التوتر الرئوي
ذات العظم والنقي
توريث جسدي متنحٍ
الانحجاز الكبدي
تشكُّل الحصيات الصفراوية
الكلوية
السلس البولي/البيلة الدموية/التنخُّر الحليمي/القصور الكلوي المزمن
التهاب الأصابع
الاعتلال المفصلي
خلية منجلية
كرية حمراء
منوّاة
اللطاخة الدموية
CNS
نوبات النزف تحت العنكبوتي
الحادث الدماغي الوعائي
القلبية
العضلة القلبية المنجلية/الضخامة القلبية/فرط حمل الحديد بنقل الدم
الاحتشاء الطحالي
انهيار الفقرات/تخلخل العظام
النخرة الجافة (اللاوعائية)
القُساح
تقرُّح الساق
HbC
HbS
HbA
HbF
الخلة المنجلية
خلة HbC
الطبيعي
هلام الرحلان الكهربائي

الشكل 23.22 الملامح السريرية والمخبرية للداء المنجلي.

الوبائيات

إن تواترَ متخالفي اللواقح أكثرُ من 20% في إفريقيا المدارية (انظر الشكل 23.21). عند السكان الأمريكيين السود، الخَلَّة المنجلية لها تواتر يعادل 8%. الأفراد ذوو الخلة المنجلية مُقاومون نسبياً للتأثيرات القاتلة للملاريا المنجلية في الطفولة الباكرة؛ يمكن تفسير الانتشار العالي في إفريقيا الاستوائية عبر ميزة البقيا التي تمنحها (الخلة المنجلية) في المناطق حيث تكون الملاريا المنجلية مستوطنة. على أية حال، ليس لدى المرضى متماثلي اللواقح ذوي فقر الدم المنجلي مُقاومةٌ أكبر بصورة متناسبة للملاريا المنجلية.

الآلية الإمراضية

عندما يكون الخضاب S منزوع الأوكسجين، تتبلمر جزيئات الخضاب لتشكِّل بنى بلورية كاذبة تُعرف بـ'tactoids'.تَفتُل هذه البنى غشاء الكرية الحمراء وتنتج خلايا مميّزة بشكل المِنجل (الشكل 23.22). التبلمر عكوسٌ عندما تحدث إعادة الأكسجة. إن انفتال غشاء الكرية الحمراء، مع ذلك، ربما يصبح دائماً وتصير الكرية الحمراء منجلية بشكل غير عكوس. كلما كان تركيز خضاب الخلية المنجلية في الخلية المفردة أكبر، كان تشكل بنى tactoids أكثر سهولةً، لكنَّ ربما تتعزز هذه الحدثية أو تتأخر بوجود الخضابات الأخرى.

وبالتالي يسهم المتخالف الشاذ للخضاب C في التبلمر بسهولة أكبر من الخضاب A، بينما يثبط الخضاب F التبلمر بصورة قوية.

المظاهر السريرية

يتم حثّ التمنجل عبر نقص الأكسجة، والحُماض، والجفاف، والخمج. الخلايا المنجلية بشكل غير عكوس لها بقيا قصيرة وتسدّ الأوعية في الدوران الشعري. يؤدي ذلك إلى عدد من المتلازمات الحادة، يُصطلح عليها ’نوبات‘، وضرر مزمن في الأعضاء (الشكل 23.22):

- نوبة مؤلمة من الانسداد الوعائي. يُحدِث سَدَّ الأوعية الصغيرة في العظم ألماً عظمياً شديداً حاداً. يؤثر هذا الأمر على مناطق من النقي النشيط: اليدين والقدمين عند الأطفال (ما يُدعى التهاب الأصابع)، أو الفخذين والعضدين والأضلاع والحوض والفقرات عند البالغين. المرضى عادةً لديهم استجابة جهازية عبر تسرُّع القلب، والتعرّق، والحمى. هذا هو الشكل الأشيع من النوبة.
- السكتة. إن العاقبة الأكثر تدميراً بمفردها للداء المنجلي هي السكتة. تحدث السكتة أو السكتة الصامتة عند 10–15% من الأطفال ذوي الداء المنجلي. يمكن التعرُّف على الأطفال العُرضة لخطر السكتة عبر المسح بالأمواج فوق الصوتية الدوبلرية عبر القحف، حيث يرتبط الجريان السريع مع خطر متزايد للسكتة. ربما تُعرَض على هؤلاء الأطفال خططٌ مثل نقل الدم أو العلاج بالهيدروكسي كارباميد لتقليل خطر السكتة.
- متلازمة الصدر المنجلي. ربما تتبع هذه الحالةُ نوبةَ الانسداد الوعائي وتكون السبب الأشيع للموت في الداء المنجلي عند البالغين. يؤدي احتشاء نقي العظم إلى صمات شحمية إلى الرئتين، تسبب تمنجلاً واحتشاءً إضافيين، مما يؤدي إلى قصور التهوية إذا لم يُعالَج.
- نوبة الانحجاز. إن خُثار التدفق الوريدي من أحد الأعضاء يسبب فقدان الوظيفة وتضخُّماً مؤلماً حاداً. عند الأطفال، الطحال هو الموقع الأكثر شيوعاً. ربما تؤدي الضخامة الطحالية العرطلة إلى فقر دم شديد، ووهط دوراني، وموت. يؤدي التمنجل المتكرر في الطحال في الطفولة إلى الاحتشاء وربما لا يوجد لدى البالغين طحالٌ وظيفيٌّ. عند البالغين، ربما يخضع الكبد للانحجاز مع ألم شديد بسبب تمطُّط المحفظة. القُساح هو اختلاط يُرى عند الرجال المُصابين.
- نوبة اللاتصنُّع. إن خمج المريض المنجلي البالغ بفيروس البارفو B19 البَشَري (الفيروس الأحمر erythrovirus) ربما يؤدي إلى عدم تصنُّع شديد للكريات الحمر لكن محدد لذاته. يؤدي ذلك إلى فقر دم عميق، ربما يسبب قصور القلب. بخلاف ما يحدث في كل النوبات المنجلية الأخرى، تعداد الشبكيات منخفضٌ.
- الحمل. يتطلب الحمل في الداء المنجلي التخطيط والتدبير متعدد الاختصاصات. النساء ذات الداء المنجلي لديهنَّ مِراضة متزايدة مرتبطة بالحمل، تتضمن النوبات المؤلمة، والقصور المشيمي، والخُثار (الإطار 23.39).

الاستقصاءات

مرضى الداء المنجلي لديهم فقر دم مُعاوِض، عادةً حوالي 60–80 غ/ل. تُظهِر اللطاخة الدموية خلايا منجلية، وخلايا هدفية، ومظاهر قصور الطحال من عُمر فَتِيّ. توجد كثرةُ الشبكيات. إن وجود HbS يمكن أن يتوضَّح عبر تعريض الكريات الحمر لعامل مُخفِّض مثل ثنائي ثيونيت الصوديوم؛ يعطي HbA محلولاً صافياً، بينما يتبلمر HbS لينتج محلولاً عَكِراً. يشكّل ذلك أساسَ اختبارات المسح الطارِئة قبل الجراحة عند المجموعات العِرقية المُلائمة لكن لا يمكنه التمييز بين الخلة المنجلية والداء المنجلي. يتطلب التشخيص النهائي الرحلان الكهربائي للخضاب لإثبات غياب HbA، ونسبة HbF 2–20%، وسيطرة HbS. سيكون لدى كلا الوالدَين للفرد المُصاب الخلة المنجلية.

التدبير

ينبغي أن يتلقّى كلُّ المرضى ذوي الداء المنجلي الوقايةَ عبر حمض الفوليك اليومي، والتدبيرَ المناسبَ لحالة قصور الطحال التي توجد بصورة مُوَحَّدة عند هؤلاء المرضى منذ عُمر مبكر (انظر الإطار 23.37). يُنصَح أيضاً باللقاحات الموسمية ضد الإنفلونزا عند هؤلاء المرضى.

23.39 الداء المنجلي في الحمل

- **الاستشارة قبل الحمل:** ينبغي تقديم النُّصح حول تأثير الداء المنجلي على الحمل، والعكس.
- **حالة اللقاحات:** ينبغي تحديثها قبل الحمل.
- **فحص الشريك:** يُنصَح بالفحص بحثاً عن حالات اعتلال الخضاب.
- **حمض الفوليك:** ينبغي تناوله بجرعة عالية (5 ملغ يومياً) قبل وخلال الحمل.
- **هيدروكسي كارباميد:** ينبغي إيقافه قبل الحمل بثلاثة أشهر.
- **مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE):** ينبغي إيقافه قبل الحمل.
- **فرط التوتر الرئوي:** ينبغي استبعاده قبل الحمل.
- **القصور المشيمي:** النساء ذات الداء المنجلي لديهنَّ معدلات متزايدة، تؤدي إلى ما قبل الارتعاج وتأخُّر النمو داخل الرحم.
- **الأسبرين 75 ملغ:** ينبغي إعطاؤه خلال الحمل.
- **الوقاية من الخثار بعد الولادة:** ينبغي أن تتلقَّى كلُّ النساء ذات الداء المنجلي وقايةً من الخثار عبر الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي لمدة أقلُّها 10 أيام بعد الولادة المهبلية ولمدة 6 أسابيع بعد القيصرية. ينبغي أخذ الوقاية من الخثار ما قبل الولادة بالاعتبار للنساء ذات عوامل الخطر الإضافية للانصمام الخثاري الوريدي (انظر **الإطار 23.65**).
- **نقل الدم:** ينبغي تقديم الدم المُوسَّع المُوافِق بالنسبة لنظامَي الريزوس وكيل. ينبغي للدم أن يكون سلبي الفيروس المُضخِّم للخلايا.

يتم تدبير نوبات الانسداد الوعائي عبر التعويض الهجومي للسوائل، والعلاج بالأوكسجين، والتسكين الكافي (الذي يتطلب غالباً الأفيونيّات)، والمضادات الحيوية. ينبغي أن يتم نقل الدم عبر دم بنمط جيني مُطابق كاملاً حيثما أمكن ذلك. ربما يتم استخدام نقل الدم البسيط بطريقة Top-up في نوبة الانحجاز أو اللاتصنُّع. ربما يُستطب برنامج النقل المنتظم من أجل تثبيط إنتاج HbS والحفاظ على مستوى HbS تحت 30% عند المرضى ذوي الاختلاطات الشديدة المتكررة، مثل الحوادث الدماغية الوعائية عند الأطفال أو متلازمات الصدر عند البالغين. قد يتم تبديل الدم، والذي فيه يُجرى للمريض فصد دمه ونقل الدم إليه بصورة متزامنة من أجل استبدال HbS بـHbA، في النوبات المهددة للحياة أو لتحضير المرضى للجراحة.

يثبط المستوى العالي لـHbF تبلمر HbS ويقلل التمنجل. المرضى ذوو الداءِ المنجلي والمستوياتِ العالية من HbF لديهم سَيْر سريري خفيف مع نوبات قليلة. بعض العوامل لها قدرة على زيادة تصنيع HbF وبات ذلك يُستخدم لتقليل تواتر النوبات الشديدة. لقد ظهر أن العاملَ الفموي السام للخلايا هيدروكسي كارباميد ذو فائدةٍ سريريةٍ مع آثار جانبية مقبولة عند الأطفال والبالغين الذين لديهم نوبات شديدة متكررة.

يتم إجراء عدد قليل نسبياً من الطعوم الخيفية للخلايا الجذعية من أشقاء موافقين بـHLA لكن يبدو أن هذا الإجراء يحمل إمكانية الشفاء.

الإنذار

في إفريقيا، تبقى قلة من الأطفال ذوي فقر الدم المنجلي على قيد الحياة حتى مرحلة البلوغ adult بدون الاهتمام الطبي. حتى مع الرعاية الطبية المعيارية، يموت تقريباً 15% بحلول عُمر 20 سنة و50% بحلول عُمر 40 سنة.

الخضابات الشاذة الأخرى Other abnormal haemoglobins

اعتلال الخضاب الآخر للسلسلة بيتا، داء الخضاب C ‏(HbC)، صامتٌ سريرياً لكنه يرتبط مع صغر الكريات الحمر والخلايا الهدفية على الفلم الدموي. متخالفو اللواقح المركبة الذين يرِثُون من والديهم جينة واحدة لـHbS وجينة واحدة لـHbC لديهم داء الخضاب SC، والذي يتصرف مثل شكل خفيف من الداء المنجلي. يرتبط الداء SC مع تواتر متناقص للنوبات لكن لا يرتبط بصورة استثنائية مع الاختلاطات في الحمل واعتلال الشبكية.

التلاسيميا Thalassaemias

التلاسيميا خلل موروث في إنتاج الخضاب، يوجد فيه فشل جزئي أو كلي في تصنيع نوع معين من سلسلة الغلوبين. قد يحدث في التلاسيميا ألفا، خلل في أحد أو كلا الألائل على الصبغي 16، مع إنتاج البعض أو عدم إنتاج أي من سلاسل الغلوبين ألفا. في التلاسيميا بيتا، ينتج الإنتاج المَعيب عادةً من طفرات نُقطية مُعيقة تسبب إنتاجاً معدوماً (β^0) أو متناقصاً (β^-) في سلاسل بيتا.

التلاسيميا بيتا Beta-thalassaemia

يُعد الفشلُ في تصنيع سلاسل بيتا (التلاسيميا بيتا) النَّمطَ الأشيعَ من التلاسيميا، والأكثرَ انتشاراً في منطقة البحر المتوسط. متخالفو اللواقح لديهم تلاسيميا صغرى، وهي حالة يوجد فيها عادةً فقرُ دم خفيف صغير الكريات وعجزٌ سريريٌّ طفيف أو معدوم، قد تُكتشف هذه الحالة فقط عندما يفشل العلاج بالحديد في حالة فقر دم خفيف صغير الكريات. متماثلو اللواقح (التلاسيميا الكبرى) إما هم عاجزين عن تصنيع الخضاب A، أو في أحسن الأحوال، ينتجون مقداراً ضئيلاً جداً؛ بعد الأشهر 4–6 الأولى من الحياة، يطوِّرون فقر دم عميق ناقص الصباغ مُعتمد على نقل الدم. تم تلخيص السمات التشخيصية في **الإطار 23.40**. توجد درجات متوسطة من الشدة.

التدبير والوقاية

انظر **الإطار 23.41**. الشفاءُ ممكنٌ الآن لأطفال مُنتخَبين، عبر HSCT الخيفي.

يُمكن تحديد الجنين ذي التلاسيميا بيتا متماثلة اللواقح عبر الحصول على خزعة الزغابات الكوريونية من أجل تحليل DNA في فترة مبكرة بصورة كافية من الحمل مما يسمح بإنهائه. هذا الفحص ملائماً فقط إذا كان معروفاً بأن كلا الوالدَين حاملٌ (التلاسيميا بيتا الصغرى) وسوف يقبلان بإنهاء الحمل.

23.40 السمات التشخيصية للتلاسيميا

التلاسيميا الكبرى (متماثلو اللواقح)

- فقر دم بالغ ناقص الصباغ
- دليل على عسر تصنُّع شديد للكريات الحمر
- كثرة الأرومات الحمر
- الغياب أو النقص الجَسيم في كمية الخضاب A.
- المستويات المرتفعة من الخضاب F.
- الدليل أن كلا الوالدَين لديهما التلاسيميا الصغرى.

التلاسيميا الصغرى (متخالفو اللواقح)

- فقر دم خفيف
- كريات حمر ناقصة الصباغ صغيرة الحجم (ليست ناقصة الحديد)
- بعض الخلايا الهدفية
- كثرة القعدات المنقطة
- ارتفاع نسبة الخضاب A_2.

التلاسيميا ألفا Alpha-thalassaemia

إن تناقصَ أو غيابَ تصنيع السلاسل ألفا شائعٌ في جنوب شرق آسيا. توجد جينتان لألفا تتوضعان على الصبغي 16 وبالتالي كل فرد يحمل 4 ألائل لجينة ألفا.

- إذا تم حذف واحدة، لا يوجد أي تأثير سريري.
- إذا تم حذف اثنتين، قد يوجد فقر دم خفيف ناقص الصباغ.
- إذا تم حذف ثلاث، المريض لديه داء الخضاب H.
- إذا تم حذف كل الأربع، يكون الوليد مَليصاً stillborn (الخزب الجنيني).

الخضاب H هو رباعي قسيمات للسلاسل بيتا، يتشكل من فرط السلاسل بيتا، والذي يكون عديم الفائدة وظيفياً، لذلك يعتمد المرضى على المستويات المنخفضة من HbA عندهم لنقل الأوكسجين. علاج داء الخضاب H مشابهٌ لذلك الذي للتلاسيميا بيتا ذات الشدة المتوسطة، ويتضمن مكملات حمض الفوليك، ونقل الدم عند الحاجة، وتجنب العلاج بالحديد.

23.41 علاج التلاسيميا بيتا الكبرى

المشكلة	التدبير
القصور في تكوُّن الكريات الحمر	HSCT الخيفي من شقيق مُوافِق بـHLA نقل الدم للحفاظ على Hb>100 g/L حمض الفوليك 5 ملغ يومياً
فرط حمل الحديد	يشكل مضاد استطباب للعلاج بالحديد العلاج الخالب للحديد
الضخامة الطحالية التي تسبِّب مشاكل ميكانيكية، الحاجة المُفرطة لنقل الدم	استئصال الطحال؛ انظر **الإطار 23.37**.

(Hb = haemoglobin; HLA = human leucocyte antigen; HSCT = haematopoietic stem cell transplantation)

23.42 فقر الدم في الأعمار المتقدمة

- **متوسط الخضاب:** يهبط مع العُمر عند كلا الجنسين لكن يبقى جيّداً ضمن المجال المرجعي. عندما تحدث حالة انخفاض الخضاب، السببُ مَرضيٌّ عموماً.
- **لا يمكن إطلاقاً اعتبار فقر الدم 'طبيعياً' في الأعمار المتقدمة.**
- **الأعراض:** قد تكون ماكرة ومُخاتِلة. تميل المظاهر القلبية الوعائية مثل الزلة التنفسية والوذمة، والمظاهر الدماغية مثل الدوخة والخمول، للسيطرة.
- **الفيريتين:** إذا انخفض أكثر من 45 ميكروغرام/ل عند المسنين، يُنبئ بصورة عالية بعوز الحديد. وبالعكس، ربما يرتفع الفيريتين في المرض المزمن ولذلك لا يستبعد الفيريتين الطبيعي عوز الحديد.
- **الحديد والترانسفيرين في المصل:** يهبطان مع العُمر بسبب انتشار الاضطرابات الأخرى، وليسا مشعرات موثوقة للعوز.
- **السبب الأشيع لعوز الحديد:** خسارة الدم عبر السبيل المعدي المعوي.
- **السبب الأشيع لعوز فيتامين B12:** فقر الدم الوبيل، لأن انتشار التهاب المعدة الضموري المزمن يرتفع عند الأعمار المتقدمة.
- **الأعراض العصبية النفسية المرتبطة بعوز فيتامين B12:** الارتباط مُثبت بصورة أكيدة لكنّ العلاقة السببية لمّا تتجلى بصورة واضحة. يندر الخرف المرتبط بعوز فيتامين B12 في غياب الشذوذات الدموية.
- **فقر الدم في المرض المزمن:** متكرر في الأعمار المتقدمة بسبب الانتشار المرتفع للأمراض التي تثبّط نقل الحديد.

الخباثات الدموية

تنشأ الخباثات الدموية عندما تَفْسَد العمليات التي تتحكم بالتكاثر أو الموت الخلوي المبرمج في خلايا الدم بسبب طفرات مكتسبة في جينات منظِّمة رئيسية. إذا أُصيبت الخلايا المتمايزة الناضجة، سوف تكون الخلايا ذات نسبة نمو منخفضة وسوف تُنتِج تنشؤات بطيئة التنامي، مثل اللمفومات منخفضة الدرجة أو الابيضاضات المزمنة، حيث يكون للمريض بُقيا مُتوقَّع بعدة سنوات. في المُقابل، إذا أُصيب المزيد من الخلايا الجذعية البدئية أو السليفة، يمكن أن تكون الخلايا ذات نسب النمو الأعلى من كل التنشؤات البَشَرية، مُنتجة أمراضاً مترقية بسرعة ومهددة للحياة مثل الابيضاضات الحادة أو اللمفومات عالية الدرجة. إن إصابة الخلايا الجذعية كثيرة القدرات تنتج الابيضاضات الحادة الأكثر عدوانية. في العموم، تُعد التنشؤاتُ الدمويةُ أمراضاً تصيب المسنين، الاستثناءات هي الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية، الذي يؤثر على الأطفال بشكل سائد، ولمفوما هودجكن، التي تؤثر على الناس بأعمار 20–40 سنة. إن تدبير المرضى الشباب ذوي الخباثة الدموية يمثل بصورة خاصة تحدِّياً (الإطار 23.43).

الابيضاضات Leukaemias

الابيضاضاتُ اضطراباتٌ خبيثةٌ تصيب حيز الخلايا الجذعية المُكوِّنة للدم، ترتبط بشكل مميَّز مع ازدياد أعداد الكريات البيض في نقي العظم و/أو الدم المحيطي. ربما يتفاوت سير الابيضاض من أيام أو أسابيع قليلة إلى سنوات عديدة، بالاعتماد على النمط.

الوبائيات والسببيات

إن حدوث الابيضاض بكل أنماطه عند عموم السكان تقريباً 10/100000 سنوياً، فقط أقل من نصفها هي حالات

23.43 عواقب الخباثة الدموية عند المراهقين

- **البروتوكولات المُفضَّلة للتدبير:** تختلف البرامج العلاجية الأكثر فعالية للابيضاض واللمفوما بين الأطفال والبالغين. ربما يتم تدبير المرضى المراهقين بالشكل الأنسب في مراكز اختصاصية.
- **التأثيرات النفسية الاجتماعية:** قد يُعاني المراهقون الذين يخضعون للعلاج من الخباثة الدموية من عواقب مهمة في تطوُّرهم المدرسي والاجتماعي، ويتطلبون دعماً من فريق متعدد الاختصاصات.
- **'التأثيرات المتأخرة':** ربما يكون المراهقون الذين تمت معالجتهم عبر العلاج الكيماوي و/أو العلاج الشعاعي في الطفولة عُرضةً لخطر مجال واسع من الاختلاطات، بالاعتماد على المنطقة التي تم تشعيعها، وجرعة الإشعاع، والعقاقير المستعملة. تتضمن الاختلاطات ذات الصلة خاصةً في هذه المجموعة العُمرية القامة القصيرة، وعوز هرمون النمو، والبلوغ المتأخر، والاختلال الوظيفي المعرفي الذي يؤثر على التحصيل المدرسي (بعد تشعيع القحف). يُعهَد بالمراقبة مدى الحياة غالباً من أجل اكتشاف وتدبير هذه التأثيرات المتأخرة ومن أجل التعامل مع العواقب مثل العُقم والخباثة الثانوية.

ابيضاض حاد. يتأثر الذكور بشكل أكثر تواتراً من الإناث، النسبة حوالي 3:2 في الابيضاض الحاد، و2:1 في الابيضاض اللمفاوي المزمن و1.3:1 في الابيضاض النقوي المزمن. يوجد تفاوت جغرافي في الحدوث، الأكثر لفتاً للنظر ندرةُ الابيضاض اللمفاوي المزمن عند الصينيين والأعراق المرتبطة بهم. يحدث الابيضاض الحاد في كل الأعمار. يبدي الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية ذروة حدوث عند الأطفال بعمر 1–5 سنوات. كل أشكال الابيضاض النقوي الحاد لها حدوثها الأدنى في حياة البالغ الشاب وهناك ارتفاع مُلفت للنظر بعد عُمر 50. تحدث الابيضاضات المزمنة بشكل رئيسي في الأعمار المتوسطة والمتقدمة.

إن سبب الابيضاض غير معروف عند أغلبية المرضى. لقد تم تحديد عوامل خطر عديدة (**الإطار 23.44**).

23.44 عوامل الخطر للابيضاض

الإشعاع المؤيّن

- بعد القصف بالقنابل الذرية على المدن اليابانية (الابيضاض النقوي)
- العلاج الشعاعي
- الأشعة السينية التشخيصية للجنين في الحمل

العقاقير السامة للخلايا

- خاصةً العوامل المؤلكلة (الابيضاض النقوي، عادةً بعد فترة كامنة من عدة سنوات)
- التعرُّض للبنزن في الصناعة.

الفيروسات القهقرية

- حالة ابيضاض/لمفوما الخلايا T عند البالغين (ATLL) التي يسببها الفيروس المنمي للمفاويات التائية البشرية (HTLV-1)، الأكثر انتشاراً في اليابان، ومنطقة البحر الكاريبي، وبعض المناطق من وسط وجنوب قارة أمريكا وإفريقيا.

الوراثية

- التوأم الحقيقي للمرضى المُصابين بالابيضاض.
- متلازمة داون واضطرابات وراثية معينة أخرى.

المناعة

- حالات العوز المناعي (مثل نقص غاما غلوبولين الدم).

الاصطلاح والتصنيف

يتم تصنيف الابيضاضات تقليدياً إلى أربع مجموعات رئيسية:

- الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية (ALL)
- الابيضاض النقوي الحاد (AML)
- الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL)
- الابيضاض النقوي المزمن (CML)

في الابيضاض الحاد، يوجد تكاثر للخلايا الجذعية البدئية، مع تمايز محدود مرافق، يؤدي إلى تراكم الأرومات، في نقي العظم بصورة سائدة، الأمر الذي يسبب قصور نقي العظم. في الابيضاض المزمن، النسيلة الخبيثة قادرة على التمايز، يؤدي ذلك إلى تراكم خلايا أكثر نضجاً. الخلايا اللمفاوية والأرومية اللمفاوية هي تلك المُشتقَّة من الخلية الجذعية اللمفاوية (الخلايا B والخلايا T). يشير مصطلح النقوية إلى السلالات الأخرى: وهم، طلائع الكريات الحمر، والمحببات، والوحيدات، والصفيحات (انظر **الشكل 23.2**).

يُشتبه بتشخيص الابيضاض عادةً من تعداد شاذّ للدم، غالباً تعداد مرتفع للبيض، ويتم إثباته عبر فحص نقي العظم. يتضمن هذا الفحص أشكال الخلايا الشاذة، وتحليل الواسمات على سطح الخلايا (التنميط الظاهري المناعي)، والشذوذات الصبغية النوعية للنسيلة، والتغيُّرات الجزيئية. يتم إدخال هذه النتائج في تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لأورام الأنسجة المكونة للدم واللمفاوية؛ يَظهر التصنيف الفرعي للابيضاضات الحادة في **الإطار 23.45**. لا تُقدِّم المظاهرُ في نقي العظم تشخيصاً دقيقاً فحسب لكن أيضاً تعطي معلومات إنذارية قيّمة، تسمح بصورة متزايدة بتفصيل العلاج على ما يُناسب الحالة المرضية للمريض.

الابيضاض الحاد Acute leukaemia

يوجد فشل في نضج الخلايا في الابيضاض الحاد. يؤدي تكاثر الخلايا التي لا تنضج إلى تراكم الخلايا البدئية التي تأخذ المزيد والمزيد من مساحة النقي على حساب العناصر الطبيعية المكونة للدم. في النهاية، يتسرَّب هذا التكاثر إلى الدم. الابيضاض النقوي الحاد (AML) أشيع بحوالي أربع مرات من الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية (ALL) عند

23.45 تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) للابيضاض الحاد*

الابيضاض النقوي الحاد (AML) مع شذوذات وراثية متكررة

- AML مع إزفاء (8؛21)(q22؛q22.1)، الناتج الجيني RUNX1-RUNX1T1
- AML مع انقلاب (16)(p13.1؛q22)، الناتج الجيني CBFB-MYHL1
- الابيضاض الحاد بالسلائف النقوية إزفاء (15؛17)، الناتج الجيني PML-RARA
- AML مع إزفاء (9؛11)(p21.3؛q23.3)، الناتج الجيني MLLT3-KMT2A
- AML مع إزفاء (6؛9)(p23؛q34)، الناتج الجيني DEK-NUP214
- AML مع انقلاب (3)(q21.3؛q26.2) أو إزفاء (3؛3)(q21.3؛q26.2)، النواتج الجينية GATA2 وMECOM
- AML (بالأرومات النوّاء) مع إزفاء (1؛22)(p13.3؛q13.3)، الناتج الجيني RBM15-MKL1
- AML مع NPM1 مُطَفَّرة
- AML مع طفرات ثنائية الأليل في CEBPA

الابيضاض النقوي الحاد مع تغيُّرات مرتبطة بعسر تصنُّع النقي

- مثل الحالة التالية لمتلازمة عسر تصنُّع النقي

التنشؤات النقوية المرتبطة بالعلاج

- مثل عامل مؤلكل أو مثبط توبوإيزوميراز II

الساركوما النقوية

التكاثرات النقوية المرتبطة بمتلازمة داون

الابيضاض النقوي الحاد الذي لا يمكن تعيينه بطريقة أخرى

- مثل AML مع أو بدون التمايز، الابيضاض الحاد النقوي الوُحيدي، الابيضاض الاحمراري، الابيضاض بالأرومات النوّاء

الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية (ALL)

- الابيضاض/اللمفوما بالأرومات اللمفاوية B
- الابيضاض/اللمفوما بالأرومات اللمفاوية T

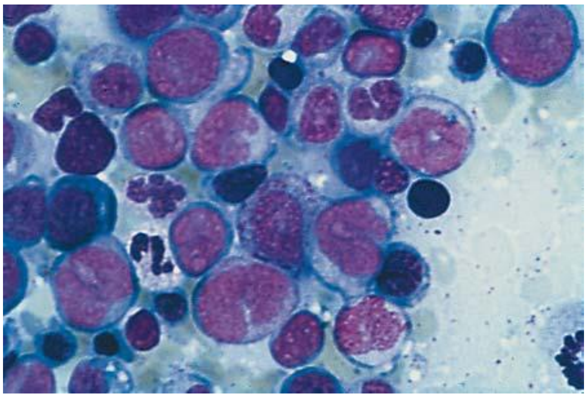
البالغين. عند الأطفال، النسب معكوسة، المجموعة المُتعلقة بالأرومات اللمفاوية أشيع. الملامح السريرية عادةً هي تلك التي لقصور نقي العظم (فقر الدم أو النزف أو الخمج).

الاستقصاءات

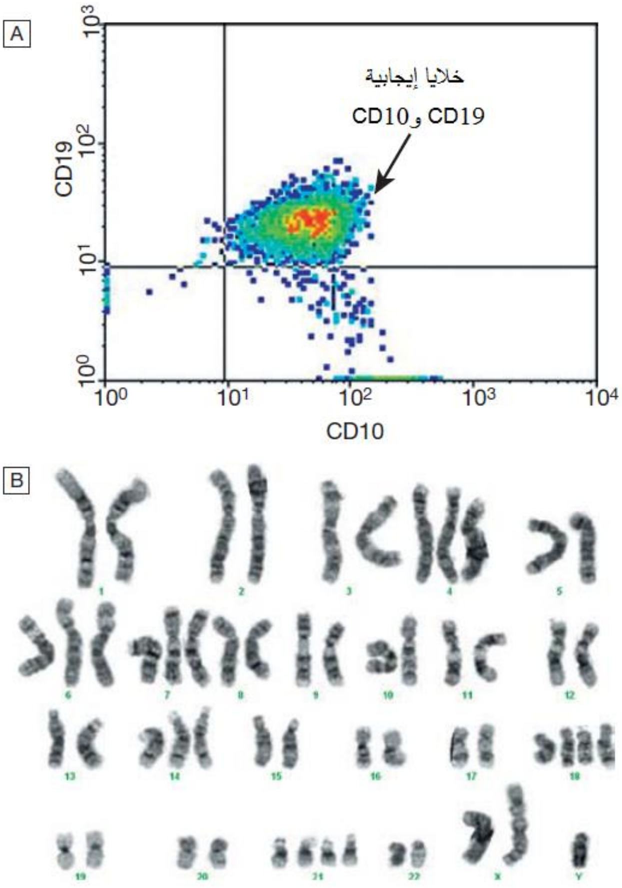
يُظهر فحص الدم عادةً فقرَ دم ذا MCV سوية أو مرتفعة. ربما يتفاوت تعداد البيض من مستوى متدنٍ يساوي 1×10^{9}/ل إلى مستوى مرتفع يساوي 500×10^{9}/ل أو أكثر. عند أغلبية المرضى، التعداد تحت 100×10^{9}/ل. نقص الصفيحات الشديد اعتيادي لكن ليس ثابتاً. بصورة متكررة، تُرى الخلايا الأرومية في اللطاخة الدموية لكن ربما تكون أحياناً نادرة أو غائبة. سوف يُثبت فحص نقي العظم التشخيصَ. نقي العظم عادةً مفرط الخلوية، مع استبدال العناصر الطبيعية بالخلايا الأرومية الابيضاضية بدرجات متفاوتة (لكن أكثر من 20% من الخلايا) (الشكل 23.23). يشير وجود عُصيات آور Auer rods في هيولى الخلايا الأرومية إلى النمط الأرومي النقوي للابيضاض. يتم تحديد التصنيف والإنذار عبر التنميط الظاهري المناعي والتحليل الصبغي والجزيئي، كما يَظهر في الشكل 23.24.

التدبير

يجب أن يكون القرار الأول فيما إذا سنعطي علاجاً نوعياً أو لا من أجل محاولة تحقيق الهجوع. إنه عموماً هجومي، وله آثار جانبية عديدة، وربما ليس مناسباً للمتقدمين جداً في العُمر أو للمرضى ذوي الأمراض المُرافقة الخطيرة (الفصلين 32 و33). عند هؤلاء المرضى، يمكن للعلاج الداعم أن يحقّق تحسناً هاماً على مستوى العافية. يتم استخدام العلاج الكيماوي منخفض الشدة، مثل الجرعة المنخفضة من السيتوزين أرابينوزيد أو حديثاً الأزاسيتيدين، بصورة متكررة عند المرضى المسنين والأضعف لكنه يحرِض الهجوع عند أقل من 20% فقط من المرضى.



الشكل 23.23 الابيضاض النقوي الحاد. تُظهر رُشافة نقي العظم الارتشاحَ بخلايا أرومية كبيرة، تبدي تضاعفاً نووياً ونويات بارزة.



الشكل 3.24. استقصاء الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية (ALL). **A** تحليل قياس الجريان الخلوي للأرومات الموسومة بالأضداد المتألقة ضد-CD19 (المحور y) وضد-CD10 (المحور x). أرومات ALL إيجابية لكلا CD19 و CD10 (السهم). **B** يُظهِر التحليل الصبغي (النمط النووي) للأرومات الصبغيات الإضافية X و 4 و 6 و 7 و 14 و 18 و 21.

العلاج النوعي

بصورة مثالية، متى أمكن ذلك، تنبغي معالجة المرضى ذوي الابيضاض الحاد ضمن تجربة سريرية. إذا تم اتّخاذ القرار بالشروع بالعلاج النوعي، ينبغي تحضير المريض كما هو مُوصى في **الإطار 23.46**. إنه من غير الحكمة أن تجرِّب التدبير الهجومي للابيضاض الحاد ما لم تتوفر الخدمات الكافية لتأمين احتياط من العلاج الداعم.

إن هدفَ العلاج تدميرُ النسيلة الابيضاضية من الخلايا دون تدمير الحيِّز السوي المُتبقي من الخلايا الجذعية الذي سوف تحدث من خلاله إعادةُ توطين الأنسجة المكوِّنة للدم.

توجد ثلاثة أطوار:

- *تحريض الهجوع*. في هذا الطور، يتم تدمير جزء من الورم عبر المشاركة بين المعالجات الكيماوية. يمر المريض بفترة من نقص التصنُّع الشديد لنقي العظم يستمر 3–4 أسابيع ويتطلب المريضُ الدعمَ المُركَّز ورعاية المريض الداخلي من فريق متعدد الاختصاصات مُدرَّب خصيصاً لذلك. الهدفُ تحقيقُ الهجوع، وهي حالة تعود فيها تعدادات الدم إلى المستوى السوي ويكون فيها تعداد أرومات النقي أقل من 5%. تعتمد نوعية الحياة بشكل كبير على تحقيق الهجوع.
- *تدعيم الهجوع*. إذا تم تحقيق الهجوع، تتم مهاجمة المرض المتبقي عبر العلاج خلال طور التدعيم. يتألف من عدد من أشواط العلاج الكيماوي، مُؤدياً ثانيةً إلى فترات من نقص تصنُّع النقي. في حالة الابيضاض ذي الإنذار السيِّئ، ربما يتضمن الأمرُ HSCT الخيفي.
- *إدامة الهجوع*. إذا المريض ما يزال في حالة الهجوع بعد طور التدعيم بالنسبة لـALL ، تُعطى فترة من العلاج الذي يحقق الإدامة، فيه يُعامَل الفرد كمريض خارجي ويتألف العلاج من دورة تكرارية من إعطاء الأدوية. ربما يمتد لما يصل إلى 3 سنوات إذا لم يحدث النكس.

i 23.46 التحضير للعلاج النوعي في الابيضاض الحاد

- يتم التعرُّف على الأخماج القائمة وعلاجها (مثل خمج السبيل البولي، داء المبيضات الفموي، الأخماج السنية واللثوية والجلدية)
- يتم تصحيح فقر الدم عبر نقل ركازات الكريات الحمر.
- يتم ضبط النزف الناتج عن نقص الصفيحات عبر نقل الصفيحات.
- إذا أمكن تركيب قثطرة وريدية مركزية (مثل خط هيكمان)، يتم ذلك لتسهيل الوصول للدوران من أجل إيصال العلاج الكيماوي، والسوائل، ومنتجات الدم، والعقاقير الداعمة الأخرى.
- يتم تقييم خطر انحلال الورم ويتم البدء بالوقاية: السوائل مع الألوبورينول أو rasburicase
- يتم شرح النظام العلاجي بعناية للمريض ويتم الحصول على الموافقة المسبقة.
- يتم أخذ الدخول في تجربة سريرية بعين الاعتبار.

عند المرضى ذوي ALL، إنه من الضروري إعطاء علاج وقائي للجهاز العصبي المركزي، لأنه موقع مُحرَّم لا يخترقه العلاج المعياري. يتألف هذا العلاج عادةً من مشاركة بين تشعيع القحف، والعلاج الكيماوي داخل القِراب، والجرعة العالية من الميثوتريكسات التي تعبر الحاجز الدماغي الدموي.

بعد ذلك، يتم إيقاف العلاج النوعي وتتم مراقبة المريض.

23.47 العقاقير المُستخدمة بصورة شائعة في علاج الابيضاض الحاد

الطور	الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية	الابيضاض النقوي الحاد
التحريض	فينكريستين (وريدياً) بريدنيزولون (فموياً) الأسباراجيناز–L (عضلياً) داونوروبيسين (وريدياً) الميثوتريكسات (داخل القِراب) إيماتينيب (فموياً)*	داونوروبيسين (وريدياً) سيتارابين (وريدياً) Etoposide (وريدياً أو فموياً) Gentuzumab ozogamicin (وريدياً) حمض الريتينوئيك المفروق جميعاً (ATRA) (فموياً) ثلاثي أوكسيد الأرسينيك (ATO)
التدعيم	داونوروبيسين (وريدياً) سيتارابين (وريدياً) Etoposide (وريدياً) الميثوتريكسات (وريدياً) إيماتينيب (فموياً)*	سيتارابين (وريدياً) أمساكرين (وريدياً) Mitoxantrone (وريدياً)
الإدامة	بريدنيزولون (فموياً) فينكريستين (وريدياً) ميركابتوبورين (فموياً) الميثوتريكسات (فموياً) إيماتينيب (فموياً)*	
النكس	فلودارابين سيتارابين إيداروبيسين	فلودارابين سيتارابين ثلاثي أوكسيد الأرسينيك (ATO) إيداروبيسين

*إذا كان إيجابي الصبغي فيلادلفيا

يمكن إيجاد تفاصيل البرامج لهذه العلاجات في الكتب الاختصاصية. تم إدراج قائمة بالعقاقير الأشيع من حيث الاستخدام في الإطار 23.47. عموماً، إذا فشل المريض في الدخول في الهجوع عبر العلاج التحريضي، ربما تتم تجربة مشاركات دوائية بديلة، لكنّ التوقعات ضعيفة ما لم يمكن تحقيق الهجوع. يحمل المرضُ الذي ينكس خلال العلاج أو عاجلاً بعد نهاية العلاج إنذاراً سيّئاً ويصعُب علاجه. كلما طالت المدة التي يحدث فيها النكس بعد نهاية العلاج، كان من المرجح أكثر أن العلاجَ الإضافي سيكون فعالاً.

عند بعض المرضى، ربما يتم استخدام العلاج الكيماوي الملطف البديل، الذي ليس مصمماً لتحقيق الهجوع، لكبح التكاثر المفرط للكريات البيض. تشمل العقاقيرُ المُستخدمةُ لهذا الغرض هيدروكسي كارباميد وميركابتوبورين. الهدفُ تقليلُ تعداد الأرومات بدون تحريض قصور نقي العظم.

العلاج الداعم

لن يكون العلاجُ الهجومي وذو إمكانية الشفاء، الذي يتضمن فترات من القصور الشديد لنقي العظم، ممكناً بدون الرعاية الداعمة المناسبة. تنشأ بصورة شائعة المشاكل التالية.

فقر الدم تتم معالجة فقر الدم عبر نقل ركازات الكريات الحمر.

النزف يتطلب النزفُ الناتج عن نقص الصفيحات نقلَ الصفيحات، ما لم يكن النزف قليل الأهمية. أثبتت التجارب الحديثة أنه ينبغي في الابيضاض الحاد النقلُ الوقائي للصفيحات للحفاظ على تعداد الصفيحات فوق 10×10^9/ل. تحدث الاضطرابات التخثرية وتحتاج تشخيصاً وعلاجاً دقيقَين (انظر "اضطرابات التخثر" لاحقاً في هذا الفصل).

الخمج تشير الحمى (أكبر من 38°C) التي تستمر أكثر من ساعة واحدة عند مريض مُصاب بنقص العدلات إلى إمكانية الإنتان sepsis (انظر أيضاً الفصل 11). العلاج بالمضادات الحيوية واسعة الطيف عبر الوريد ضروريٌّ. يُعطى العلاج التجريبي تبعاً للأنماط المحلية للمقاومة الجرثومية، مثل عبر المشاركة بين أحد الأمينوغليكوزيدات (مثل الجينتاميسين) وبينيسيلين واسع الطيف (مثل بيبيراسيلين/تازوباكتام) أو عامل مفرد من البيتالاكتام (مثل ميروبينيم). تتمثَّل الكائناتُ الأشيعُ

من حيث الارتباط مع الإنتان sepsis الشديد بنقص العدلات بالجراثيم إيجابية الغرام، مثل المكورات العنقودية المذهبة والمكورات العنقودية البشروية، التي توجد على الجلد وتكسَب مدخلاً عبر القُنيَّات cannulae والخطوط المركزية. تنشأ الأخماج سلبية الغرام غالباً من السبيل المعدي المعوي، الذي يتأثر بالتهاب المخاطيات المُحرَّض بالعلاج الكيماوي؛ يُرجح أن الكائنات مثل الإشريكية القولونية والزوائف وأنواع الكليبسيلا تسبب تدهوراً سريرياً سريعاً ويجب تغطيتها عبر العلاج بالمضادات الحيوية التجريبية بدايةً. ربما يتطلب الخمجُ بإيجابيات الغرام العلاجَ بالفانكوميسين أو التيكوبلانين. إذا لم تتلاشى الحمى بعد 3–5 أيام ووُجد دليل على المسح بـCT أو الاختبارات الدموية الحسَّاسة لخمج فطري منتشر، تتم إضافة العلاج بمضادات الفطريات التجريبية (مثل مستحضر الأمفوتيريسين B الجسيمي الشحمي أو الفوريكونازول أو الكاسبوفونجين).

المرضى المُصابون بـALL على استعداد للخمج بالمتكيِّسة الرئوية الجيروفيسية (الفصل 12)، التي تسبب ذات رئة شديدة. تُعطى الوقاية عبر الكوتريموكسازول خلال العلاج الكيماوي. ربما يتطلب التشخيص إما القشع المُحرَّض، أو الغَسْل القصبي السنخي، أو الخزعة الرئوية المفتوحة. يتم العلاج عبر الجرعة العالية من الكوتريموكسازول، بدايةً وريدياً، تتغير إلى العلاج الفموي في أقرب وقت ممكن.

الخمجُ الفموي والبلعومي بالمبيضات شائعٌ. الفلوكونازول فعالٌ لعلاج الخمج الموضعي المُثبت وللوقاية من إصابة الدم الجهازية بالمبيضات candidaemia. إن الوقايةَ من الأخماج الفطرية الجهازية الأخرى، التي تتضمن الرشاشيات، باستخدام الإتراكونازول أو البوزاكونازول، على سبيل المثال، ممارسةٌ اعتياديةٌ خلال العلاج الكيماوي المُكثَّف عالي الخطر. يتم استخدامها غالباً بالمشاركة مع واسمات حسَّاسة للخمج الفطري الباكر لتوجيه العلاج الابتدائي (‘مقاربة استباقية’).

بالنسبة للأخماج الفطرية الجهازية بالمبيضات أو الرشاشيات، يُطلَب الأمفوتيريسين الجسيمي الشحمي الوريدي، أو الكاسبوفونجين، أو الفوريكونازول لمدة ثلاثة أسابيع على الأقل. تنبغي إزالة القثاطر الوريدية في الخمج الجهازي بالمبيضات.

تحدث إعادة تنشيط الخمج بالهربس البسيط (الفصل 11) بصورة متكررة حول الشفاه والأنف خلال العلاج الاقتطاعي للابيضاض الحاد، وتتم معالجتها عبر الأسيكلوفير. ربما يتم وصفه أيضاً كوقاية للمرضى ذوي قصة قرحات البرد أو العيارات المرتفعة من أضداد الهربس البسيط. ينبغي علاج الهربس النُّطاقي الذي يتظاهر بالحماق، أو بعد إعادة التنشيط بالهربس النُّطاقي shingles (الفصل 11)، في المرحلة المبكرة عبر الأسيكلوفير بجرعة عالية، لأنه يمكن أن يكون قاتلاً عند المرضى منقوصي المناعة.

إن قيمةَ مَرافق العزل، مثل حجرات التدفق الصفائحي، مُختلَف عليها لكن ربما تسهم في توعية طاقم العاملين حول الممارسة التمريضية التحصينية العكسية الحريصة. يمكن للعزل أن يكون مُجهداً للمريض على المستوى النفسي.

المشكلات الاستقلابية إن المراقبةَ المتكررةَ لتوازن السوائل والوظيفة الكلوية والكبدية والاستتبابية ضرورةٌ. المرضى غالباً مُصابون بالقهم بشكل شديد والإسهالُ شائعٌ كنتيجة للآثار الجانبية للعلاج؛ ربما يجدون الشُّربَ صعباً ولذلك يتطلب أمرُهم السوائلَ والشواردَ الوريدية. تحدث السمية الكلوية مع بعض المضادات الحيوية (مثل الأمينوغليكوزيدات) والعوامل المضادة للفطريات (الأمفوتيريسين). يُطلق الانهيارُ الخلوي خلال العلاج التحريضي (متلازمة انحلال الورم؛ الفصل 33) الأيوناتِ داخل الخلوية ومنتجاتِ تحطم الحموض النووية، مسبباً فرط بوتاسيوم الدم، وفرط حمض البول في الدم، وفرط فوسفات الدم، ونقص كالسيوم الدم. ربما يؤدي ذلك إلى القصور الكلوي. يتم إعطاء الألوبورينول والإماهة الوريدية في محاولة لمنع ذلك. عند المرضى الواقعين في الخطر العالي لمتلازمة انحلال الورم، يتم استخدام الدواء الوقائي rasburicase (إنزيم مأشوب من أوكسيداز يورات). في أحيانٍ قليلةٍ، ربما يتطلب الأمرُ التحالَ.

المشكلات النفسية الدعمُ النفسي سمةٌ رئيسيةٌ في الرعاية. ينبغي أن يبقى المرضى على دراية، وأن يُجاب على أسئلتهم،

وأن تُهدَّأ مخاوفهم لأقصى ما يمكن ذلك. تتضمن المقاربةُ متعددة الاختصاصات في رعاية المريض مُدخلاتٍ من أقسام عديدة، من ضمنها علم النفس. يشمل الأعضاءُ الرئيسيون للفريق ممرضين متخصصين بأمراض الدم، هم غالباً النقطة المركزية في التواصل مع المرضى وعائلاتهم خلال المرض.

زرع الخلايا الجذعية المكوّنة للدم (HSCT):

لقد تم وصفه سابقاً في هذا الفصل. عند المرضى ذوي الابيضاض الحاد عالي الخطر، يمكن أن يحسّن HSCT الخيفي البقيا لـ5 سنوات من 20% إلى حوالي 50%. لقد سمح التكييف منخفض الشدة بأن يصل HSCT إلى نسبة أعلى من المرضى ذوي الابيضاض الحاد، ما يصل إلى سن بحدود 65 سنة.

الإنذار

بدون علاج، متوسط البقيا للمرضى ذوي الابيضاض الحاد حوالي 5 أسابيع. ربما يمتد ذلك حتى عدد من الشهور مع العلاج الداعم. المرضى الذين حققوا الهجوع عبر العلاج النوعي لديهم أُفق أفضل. حوالي 80% من المرضى البالغين تحت 60 سنة من العمُر والمُصابين بـALL أو AML يحققون الهجوع، رغم أن معدلاتِ الهجوع أقلُّ بالنسبة للمرضى الأكبر سناً. ومع ذلك، يستمر ارتفاع معدل النكس. يُظهِر **الإطار 23.48** البقيا في ALL وAML وتأثيرَ السمات الإنذارية. إن مستوى الخلايا الابيضاضية القابلة للاكتشاف، ويدعى المرض المتبقي الأصغري (MRD)، والذي يُقاس بعد العلاج التحريضي في ALL عبر تقنيات مخبرية حسَّاسة، يبدو أداةً إنذاريةً قويةً يتم استخدامها الآن بصورة روتينية لتوجيه العلاج التدعيمي اللاحق.

لقد أدت التطورات في العلاج إلى تحسُّن وطيد في النجاة من الابيضاض. تشمل التطوراتُ إدخالَ عقاقير مثل حمض الريتينوئيك المفروق جميعاً all-trans (ATRA) وثلاثي أوكسيد الأرسينيك (ATO) في الابيضاض الحاد بالسلائف النقوية، الأمر الذي قلل بصورة جليلة الوفياتِ المُحدَثة بسبب النزف في هذا الابيضاض ذي الخطر الجيد. لقد أنتج برنامجٌ لـATRA وATO خالٍ من العلاج الكيماوي حديثاً معدلاتٍ علاجية تعادل 90% عند المرضى ذوي الابيضاض الحاد بالسلائف النقوية منخفض الخطر. تهدف التجارب الحالية إلى تحسين البقيا، خاصةً في المرض سيِّئ الخطر والمعياري، عبر خطط تشمل الاستخدامَ الأفضل لـHSCT الخيفي والعلاجاتِ الهدفيةَ مثل الأضداد وحيدة النسيلة ضِدَّ–CD33 (Mylotarg) ومثبطات FLT3. FLT3 هو مستقبل للسيتوكين يُعبَّر عنه غالباً على الخلايا الأرومية لـAML ويرتبط التعبير عنه مع إنذار أسوأ.

i 23.48 النتائج في الابيضاض الحاد عند البالغين

المرض/الخطر	عوامل الخطر	البقيا الإجمالية لـ5 سنوات
الابيضاض النقوي الحاد (AML)		
الخطر الجيد	الابيضاض بالسلائف النقوية إزفاء (15؛17)	90%
	إزفاء (8؛21)	65%
	انقلاب 16 أو إزفاء (16؛16)	70%
الخطر السيِّئ	الشذوذات الصبغية حذف 5، حذف 7، حذف 5q، شذوذ (3q)، المركبة (>5)	21%
الخطر المتوسط	AML دون أي مما ذُكر في الأعلى	48%
الابيضاض الحاد بالأرومات اللمفاوية (ALL)		
الخطر السيِّئ	صبغي فيلادلفيا تعداد عالٍ للبيض >109×100/ل الذراع القصير الشاذ للصبغي 11 إزفاء (1؛19)	20%
المعياري	ALL دون أي مما ذُكر في الأعلى	37%

الابيضاض النقوي المزمن Chronic myeloid leukaemia

الابيضاض النقوي المزمن (CML) اضطرابٌ نقويٌّ تكاثريٌّ للخلايا الجذعية يؤدي إلى حدوث التكاثر في كل السلالات

المكوِّنة للدم لكنه يتظاهر في السلسلة المحببة بصورة سائدة. يستمر نضج الخلايا بشكل سوي تماماً. يحدث المرض بشكل رئيسي بين الأعمار 30 و80 سنة، مع ذروة حدوث في عُمر 55 سنة. إنه نادرٌ، مع حدوث سنوي في المملكة المتحدة يعادل 100000/1.8، ويشكِّل 20% من كل الابيضاضات. يوجد في كل الأعراق.

تتمثّل الميزة المُعرِّفة لـCML بالشذوذ الصبغي المعروف بصبغي فيلادلفيا (Ph). إنه صبغيّ 22 مُتقصِّر ناتج عن إزفاء مُتبادَل للمادة مع الصبغي 9. يحدث التكسُّر في الصبغي 22 في منطقة عناقيد نقاط التوقُّف (BCR). تحمل الشدفةُ من الصبغي 9 التي تنضم لـBCR الجينةَ الورميةَ abl، التي تشكِّل جينة اندماجية مع بقايا BCR. ترمِّز هذه الجينة الاندماجية BCR ABL بروتيناً بوزن 210 كيلو دالتون ذا نشاط التيروزين كيناز، الذي يلعب دوراً سببياً في المرض كجينة ورمية (الفصل 33)، مُؤثراً على التكاثر الخلوي، والتمايز، والبقيا. عند بعض المرضى الذين لا يكتشِف التحليلُ الصبغيُّ التقليديُّ عندهم الصبغيَّ Ph، الناتجُ الجينيُّ BCR ABL قابلٌ للاكتشاف عبر التقنيات الجزيئية.

السير الطبيعي

المرض له ثلاثة أطوار:

- طور مزمن، يستجيب فيه المرض للعلاج وتتم السيطرة عليه بسهولة، ومن المُعتاد أنه يستمر 3–5 سنوات. مع إدخال العلاج بإيماتينيب، تطاول هذا الطور ليحقق مأمول حياة طبيعية عند العديد من المرضى.
- طور مُتسارع (لا يُرى دائماً)، تصبح فيه السيطرة على المرض أصعب.
- النوبة الأرومية، يتحول فيها المرض إلى ابيضاض حاد، إما بالأرومات النقوية (70%) أو بالأرومات اللمفاوية (30%)، وهو معنّد على العلاج نسبياً. يُعد ذلك سببَ الموت عند أغلبية المرضى؛ ولذلك يفرض البقيا توقيتُ النوبة الأرومية، والذي لا يمكن التنبؤ به. قبل العلاج بالإيماتينيب (انظر في الأسفل)، كان المرض يتحول لدى 10% تقريباً من المرضى كل سنة. عند أولئك المُعالَجين بالإيماتينيب لمدة تصل إلى 10 سنوات، تحوَّل المرض لدى فقط ما بين 0.5 و2.5% كل سنة.

المظاهر السريرية

قد تشمل الأعراضُ عند حضور المريض النُّوامَ، وفقدان الوزن، والانزعاج البطني، والنِّقرِس، والتعرُّق، لكنْ حوالي 25% من المرضى غيرُ عرضيين عند التشخيص. توجد الضخامة الطحالية عند 90%؛ عند حوالي 10% الضخامةُ عرطلةٌ، تمتد لما يزيد عن 15 سم تحت الحافة الضلعية. ربما يُسمع احتكاكٌ في حالات الاحتشاء الطحالي. تحدث الضخامة الكبدية عند حوالي 50%. اعتلالُ العقد اللمفاوية غيرُ اعتيادي.

الاستقصاءات

تتفاوت نتائج تعداد الدم الكامل (FBC) بين المرضى. يوجد عادةً فقر دم سوي الصباغ سوي الكريات. يمكن أن يتفاوت تعداد البيض من 10 إلى 600×10^9/ل. عند حوالي ثلث المرضى، يوجد تعدادٌ مرتفعٌ جداً للصفيحات، أحياناً بارتفاع يساوي 2000×10^9/ل. في اللطاخة الدموية، يُرى المجال الكامل لطلائع المحببات، من الأرومات النقوية إلى العدلات الناضجة، لكنّ الخلايا السائدةَ العدلاتُ والنقوياتُ (انظر الشكل 23.3). تشكِّل الأرومات النقوية عادةً أقل من 10% من كل الكريات البيض. يوجد غالباً زيادة مطلقة في الحمضات والقعدات، وتشيع الكرياتُ الحمرُ المنوّاة. إذا ترقى المرض مارًّا بطور متسارع، تزداد النسبة المئوية للمزيد من الخلايا البدئية. يتميَّز التحول الأرومي بزيادة درامية في عدد الأرومات الجائلة في الدوران. عند المرضى ذوي كثرة الصفيحات، ربما يستمر التعداد العالي جداً للصفيحات خلال العلاج، في كلا الطورين المزمن والمتسارع، لكن يهبط عادةً بشكل درامي في التحول الأرومي. تميل نسبة القعدات للزيادة مع ترقّي المرض.

ينبغي الحصول على نقي العظم من أجل إثبات التشخيص والطور المَرضي عبر الدراسة الشكلية، والتحليل الصبغي من أجل إثبات وجود الصبغي Ph، وتحليل RNA من أجل إثبات وجود الناتج الجيني BCR ABL. ترتفع المستويات الدموية

لـLDH وربما يرتفع مستوى حمض البول بسبب زيادة التقلُّب الخلوي.

التدبير

الطور المزمن

توجد الآن خمسة من مثبطات التيروزين كيناز (TKIs) مُتاحة من أجل علاج CML (الإطار 23.49). تثبط هذه المواد بصورة نوعية نشاط التيروزين كيناز لـBCR ABL. يُوصى بإيماتينيب ونيلوتينيب ودازاتينيب كخط أول للعلاج في الطور المزمن من CML؛ يُعيدون عادةً تعداد الدم للصورة السويّة خلال شهر، وخلال 3–6 أشهر يُنتجون استجابة صبغية كاملة (زوال الصبغي Ph) عند حوالي 90% من المرضى. يتم أخذ عينة من نقي العظم بعد 6 أشهر لإثبات الاستجابة الصبغية الكاملة، وتتم مراقبة المرضى لاحقاً عبر تفاعل البوليميراز التسلسلي (PCR) الكمّي في الزمن الحقيقي كل 3 أشهر لتحري نُسَخ mRNA لـBCR ABL في الدم. يتمثل الهدف بتقليل مستويات نُسَخ BCR ABL بمقدار 3–5 لوغاريتمات من الخط القاعدي ويُدعى ذلك الاستجابة الجزيئية الرئيسية (MR3-MR5). تحقق نسبةٌ من المرضى استجابةً جزيئيةً كاملةً حيث تصبح النسخُ غيرَ قابلة للاكتشاف عبر PCR. ربما يمكن للمرضى ذوي الاستجابة الجزيئية الكاملة أو الرئيسية أن يوقفوا العلاج بمثبطات التيروزين كيناز ويجري استقصاء هذا الأمر في التجارب السريرية. بالنسبة لأولئك الذين يفشلون في الاستجابة أو الذين يفقدون استجابتهم وتحسُّنهم على الخط الأول للعلاج، تتضمن الخياراتُ التحولَ إلى دواء آخر من مثبطات التيروزين كيناز (الإطار 23.49). يطوِّر بعضُ المرضى طفراتٍ قابلة للاكتشاف في الجينة BCR ABL، ما يجعلهم مقاومين لواحد أو أكثر من مثبطات التيروزين كيناز. الطفرةُ T315I معضلةٌ بصورة خاصة، لأنها تقدم مقاومةً واسعة المدى. ومع ذلك، يبقى المثبط من الجيل الثالث للتيروزين كيناز بوناتينيب فعالاً. يتم ادّخار HSCT الخيفي حالياً للمرضى الذين يفشل العلاج بمثبطات التيروزين كيناز عندهم. لقد تم سابقاً استخدام هيدروكسي كاربامايد والإنترفيرون من أجل السيطرة على المرض. ما يزال هيدروكسي كاربامايد مفيداً في الحالات التلطيفية ويُستخدم الإنترفيرون عند النساء اللواتي يخططن للحمل.

23.49 تثبيط التيروزين كيناز في الابيضاض النقوي المزمن

العوامل

الخط الأول

- إيماتينيب
- نيلوتينيب
- دازاتينيب

الخط الثاني

- إيماتينيب
- نيلوتينيب
- دازاتينيب
- بوزوتينيب
- بوناتينيب*

النتائج

- 90% يحققون استجابة صبغية كاملة
- الاستجابة أسرع عبر نيلوتينيب ودازاتينيب
- متوسط البقيا مماثل للسكان الطبيعيين

*في حالة المرضى ذوي الطفرات بنطاق الكيناز T315I استخدم بوناتينيب

الطور المتسارع والنوبة الأرومية

التدبيرُ أصعبُ. بالنسبة للمرضى في الطور المتسارع، يُستطب العلاج بمثبطات التيروزين كيناز، بالشكل الأشيع عبر نيلوتينيب أو دازاتينيب. عندما يحدث التحول الأرومي، ينبغي تحديد نمط الخلية الأرومية. إن الاستجابة إلى العلاج المناسب للابيضاض الحاد (انظر الإطار 23.49) أفضلُ إذا كان المرض بالأرومات اللمفاوية مما إذا بالأرومات النقوية. يُستخدم الجيل الثاني أو الثالث من مثبطات التيروزين كيناز مثل دازاتينيب بالمشاركة مع العلاج الكيماوي لمحاولة تحقيق الهجوع. عند المرضى الأصغر سناً والأكثر لياقةً، HSCT الخيفي علاجٌ مناسبٌ إذا تم تحقيق العودة إلى الطور المزمن. يمكن أن يكون هيدروكسي كاربامايد عاملاً فعالاً بمفرده، كذلك يمكن أن يُستخدم السيتارابين بجرعة منخفضة بشكل تلطيفي عند المرضى الأكبر سناً.

الابيضاض اللمفاوي المزمن Chronic lymphocytic leukaemia

يمثِّل الابيضاض اللمفاوي المزمن (CLL) المجموعةَ الأشيع من الابيضاض، يشكل 30% من الحالات. نسبة الذكر–إلى–الأنثى 2:1 ومتوسط العُمر عند التظاهر 65–70 سنة. في هذا المرض، تفشل اللمفاويات البائية، التي تستجيب بصورة طبيعية للمستضدات عبر التحوُّل وتشكيل الأضداد، في فعل ذلك. تتجمع كتلة مُتكاثرة بشكل غير مسبوق من الخلايا غير المؤهلة مناعياً، مُحدثةً الضرر بالوظيفة المناعية والعملية الطبيعية لتكوُّن الدم في نقي العظم.

المظاهر السريرية

البدءُ مخاتلٌ عادةً. وبالفعل، عند حوالي 70% من المرضى، يتم التشخيص صدفةً عند تعداد دم كامل روتيني. ربما تكون المشاكلُ التي يتظاهر بها المرضُ فقرَ الدم، والأخماج، واعتلال العقد اللمفاوية غير المؤلم، والأعراض الجهازية مثل التعرق الليلي أو فقدان الوزن؛ تحدث هذه الأعراض في كثيرٍ من الأحيان بشكل متأخر خلال سير المرض.

الاستقصاءات

يعتمد التشخيص على دلائل الدم المحيطي لكثرة اللمفاويات الناضجة (أكثر من 5×10^9/ل) مع مظاهر شكلية وواسمات على سطح الخلايا تميز تلك الحالة. يُبدي التنميط الظاهري المناعي أنّ اللمفاوياتِ خلايا بائيةٌ وحيدةُ النسيلة تعبر عن مستضدات الخلايا البائية CD19 وCD23، مع سلاسل خفيفة للغلوبولينات المناعية إما كابا أو لمدا، وبصورة مميَّزة مستضد زائغ للخلايا التائية CD5. على مقياس التدفق الخلوي، يَظهر لدى بعض الناس خلايا لـCLL في الدوران عند مستوى أقل من 5×10^9/ل. يُعرَف هذا الأمر بكثرة اللمفاويات البائية وحيدة النسيلة ذات الدلالة غير الأكيدة.

تتضمن الاستقصاءاتُ الأخرى المفيدة في CLL تعدادَ الشبكيات واختبارَ كومبس المباشر، لأنه ربما يحدث فقر دم انحلالي مناعي ذاتي. ينبغي تقدير المستويات المصلية للغلوبولينات المناعية لإثبات درجة نقص غاما غلوبولين الدم، الذي يكون شائعاً ومترقياً. ليس فحصُ نقي العظم عبر الرُّشافة والمِنقَب أساسياً لتشخيص CLL، لكنْ ربما يفيد في الحالات الصعبة، وللإنذار (المرضى ذوو الإصابة المنتشرة للنقي لديهم إنذار أسوأ)، ولمراقبة الاستجابة على العلاج. يتمثل العاملُ الإنذاري الرئيسي بمرحلة المرض (**الإطار 23.50**)؛ ومع ذلك، فقدان الذراع الصبغية 17p أو الطفرة في الجينة TP53، التي تبقى في هذا الموضع الجيني، واسمٌ إنذاري قوي ومُنبئ بالاستجابة على العلاج. توجد طفرةٌ في TP53 عند <10% من المرضى عند التظاهر لكن ترتفع النسبة حتى 30% من الحالات عند النكس. ينبغي إجراء هذا الاختبار عند كل المرضى قبل البدء بالعلاج.

التدبير

لا يُطلب علاج نوعي لمعظم مرضى المرحلة السريرية A، ما لم يحدث الترقي. مأمولُ الحياة طبيعيٌّ عادةً عند المرضى الأكبر سناً. ينبغي أن تُقدَّم للمريض معلومات واضحة حول CLL وأن يُطمأَن بخصوص الطبيعة بطيئة التنامي للمرض، لأن تشخيص الابيضاض يسبب حتماً القلق.

يُطلب العلاج فقط إذا وُجد دليلٌ على قصور نقي العظم، أو اعتلال العقد اللمفاوية أو الضخامة الطحالية العرطل منهما أو المترقي، أو الأعراض الجهازية مثل فقدان الوزن أو التعرق الليلي، أو التعداد المتزايد بسرعة للمفاويات، أو فقر الدم الانحلالي المناعي الذاتي، أو نقص الصفيحات. يعتمد العلاج البدئي بالنسبة لأولئك الذين يتطلبون المعالجة (المرحلة المترقية لـA والمراحل B وC) على العُمر واللياقة البدنية

23.50 تحديد المرحلة في الابيضاض اللمفاوي المزمن

المرحلة السريرية A (60% من المرضى)

- لا وجود لفقر الدم أو نقص الصفيحات، وهناك أقل من 3 مناطق من الضخامات اللمفاوية

المرحلة السريرية B (30% من المرضى)

- لا وجود لفقر الدم أو نقص الصفيحات، مع ثلاث أو أكثر من المناطق المُصابة بالضخامة اللمفاوية

المرحلة السريرية C (10% من المرضى)

- هناك فقر دم و/أو نقص صفيحات، بغض النظر عن عدد مناطق الضخامة اللمفاوية

للمريض وحالة الطفرة في TP53. بالنسبة للمرضى تحت 70 سنة، ذوي اللياقة الجيدة وسلبية الطفرة TP53، تتمثل الرعاية المعيارية بفلودارابين بالمشاركة مع العامل المؤلكل السيكلوفوسفاميد والضد وحيد النسيلة المُوجَّه ضِدَّ–CD20 ريتوكسيماب (يُعرف العلاج اختصاراً بـFCR). بالنسبة للمرضى الأكبر سناً والأقل لياقةً، تتم مشاركة الريتوكسيماب مع علاج كيماوي ألطف: البينداموستين أو الكلورامبوسيل الفموي. حديثاً، يتوفر ضدٌّ مُوجه ضِدَّ–CD20 من النمط الثاني ذو قدرة أكبر، obinutuzumab، وينتج استجابة أفضل بالمشاركة مع الكلورامبوسيل من الريتوكسيماب.

تعتمد خلايا CLL على إرسال الإشارات الشاذة والمستمرة من خلال سبيل مستقبلات الخلايا البائية (BCR). تتوفر الآن عقاقير تستطيع تثبيط هذا السبيل وتُظهِر بشائر جليلة. يثبط إبروتينيبُ التيروزينَ كيناز لبروتون Bruton's tyrosine kinase كما يثبط إيديلاليزيب PI3 كيناز، كلاهما مكوّنان لسبيل BCR. لقد تم الترخيص للإبروتينيب وإيديلاليزيب من أجل CLL الناكس لكنهما بصورة حاسمة مُرخَّصان وفعالان في المرض ذي الطفرة TP53 في كل مراحله ويصبحان سريعاً الرعاية المعيارية في CLL ذي الطفرة TP53. ربما يستجيب قصور نقي العظم أو النقص الخلوي المناعي الذاتي للعلاج بالقشرانيات السكرية.

تُطلب الرعاية الداعمة بصورة متزايدة في المرض المترقي، مثل نقل الدم لأجل فقر الدم العَرضي أو نقص الصفيحات، وللعلاج الفوري للأخماج، وبالنسبة لبعض المرضى ذوي نقص غاما غلوبولين الدم لإعاضة الغلوبولينات المناعية. ربما يُستخدم العلاج الشعاعي لأجل اعتلال العقد اللمفاوية الذي يسبب الانزعاج أو الانسداد الموضعي، ولأجل الضخامة الطحالية العَرضية. ربما يُطلب استئصال الطحال لتحسين التعداد الدموي المنخفض بسبب التخريب المناعي الذاتي أو فرط الطحالية، ويمكن لذلك أن يُريح المريض من الضخامة الطحالية العرطلة.

الإنذار

أغلبية مرضى المرحلة السريرية A لديهم مأمول حياة طبيعي لكنْ من المُرجح بشكل أكبر أن المرضى ذوي CLL المتقدِّم يموتون من مرضهم أو الاختلاطات الخمجية. تتأثر البقيا بالسمات الإنذارية للابيضاض، بشكل خاص حالة الطفرة في TP53، وفيما إذا يمكن للمرضى التحمُّل والاستجابة على العلاج القائم على الفلودارابين. عند أولئك القادرين أنْ يُعالجوا عبر العلاج الكيماوي والريتوكسيماب، يبقى 90% منهم على قيد الحياة لبعد 4 سنوات. نادراً ما يتحول CLL إلى لمفوما عدوانية عالية الدرجة، تدعى تحوُّل ريختر.

الابيضاض بسلائف اللمفاوية Prolymphocytic leukaemia

يُعد الابيضاض بالسلائف اللمفاوية (PLL) نوعاً من الابيضاض اللمفاوي المزمن يوجد بصورة رئيسية عند الذكور فوق عُمر 60 سنة؛ 25% من الحالات ذات مجموعة الخلايا التائية. يوجد بصورة نموذجية ضخامةٌ طحاليةٌ عرطلةٌ مع اعتلال عقد لمفاوية ضئيل وتعداد عالٍ جداً للكريات البيض، غالباً ما يزيد على 400×10^9/ل. تتمثل الخلية المميّزة بلمفاوية كبيرة ذات نوية مُسيطرة. العلاج عموماً غيرُ ناجح والإنذار سيِّئ جداً. ربما يُجرَّب فصد الكريات البيض واستئصال الطحال والعلاج الكيماوي. لقد أحدث الضدُّ المُوجه ضدَّ–CD52 alemtuzumab، عندما يُعطى وريدياً، استجابة عند حوالي 90% من المرضى ذوي T-PLL.

الابيضاض بالخلايا المُشعِرة Hairy cell leukaemia

إنه اضطراب تكاثري لمفاوي مزمن نادر للخلايا البائية. نسبة الذكر–إلى–الأنثى 6:1 ومتوسط العُمر عند التشخيص 50 سنة. تتمثل الأعراض التي يتظاهر بها المرض باعتلال الصحة العامة والأخماج المتكررة. تحدث الضخامة الطحالية عند 90% لكنّ ضخامةَ العقد اللمفاوية غيرُ اعتيادية.

إن نقصَ العدلات الشديد ونقصَ الوحيدات ووجودَ الخلايا المشعرة المميِّزة في الدم ونقي العظم نموذجيةٌ. هذه الخلايا عادةً لها النمط المناعي للمفاويات B لكنها أيضاً تعبر بصورة مميِّزة عن CD25 وCD103. حديثاً، وُجد أنه لدى كل المرضى ذوي الابيضاض بالخلايا المشعرة توجد طفرةٌ في الجينة BRAF.

خلال السنوات الأخيرة، بدا أن عدداً من العلاجات، تتضمن الكلادريبين والديوكسي كوفورمايسين، تنتج هجوعاً طويل الأمد.

متلازمات عسر تصنُّع النقي Myelodysplastic syndromes

تشكل متلازماتُ عسر تصنُّع النقي (MDSs) مجموعةً من الاضطرابات النسيلية لتكوُّن الدم مع سمات مشتركة تتمثل بالإنتاج غير الفعال لخلايا الدم والميل للترقي إلى AML. وعلى هذا النحو، إنهم حالة ما قبل ابيضاضية ويمثِّلون تدرُّجاً وراثياً في تطور الابيضاض. لقد تم تحديدُ هذه الشذوذات الوراثية، وتتظاهر بتكوُّن الدم النسيلي عند حوالي 3% من المرضى فوق عُمر 80، في الوقت الذي يكون تعداد الدم فيه طبيعياً (تكوُّن الدم النسيلي ذو القدرات الكامنة غير المحدودة، CHIP). تتظاهر MDS بنتائج قصور نقي العظم (فقر الدم أو الأخماج المتكررة أو النزف)، عادةً عند الأشخاص الأكبر سناً (متوسط العُمر عند التشخيص 73 سنة). الحدوثُ الإجماليُّ 4/100000 عند عموم السكان، يرتفع إلى أكثر من 30/100000 عند مَنْ تجاوزوا السبعينات. تتميز اللطاخة الدموية بنقص خلايا الدم والمظهر الشاذ (عسر التصنع) للخلايا، يتضمن ذلك الكرياتِ الحمر الكبيرة والعدلاتِ ناقصة التحبب ذات النواة مفرطة أو ناقصة التفصص. نقي العظم مُفرط الخلوية، مع تغيرات عسر تصنعية في 10% على الأقل من الخلايا لواحد أو أكثر من الخطوط الخلوية. ربما تزداد الخلايا الأرومية لكن لا تصل لمستوى 20% الذي يشير للابيضاض الحاد. يُظهِر التحليلُ الصبغيُّ بصورة متكررة شذوذاتٍ، بصورة خاصة للصبغي 5 أو 7. يَظهَر تصنيف منظمة الصحة العالمية (WHO) لـMDS في **الإطار 23.51**.

23.51 تصنيف منظمة الصحة العالمية لمتلازمات خلل التنسج النقوي (MDSs)

المرض	موجودات نقي العظم
MDS مع خلل التنسج أحادي النسيلة	<5٪ ارومات وخلل تنسج وحيد النسيلة فقط
MDS مع الأرومات الحديدية الحلقية (MDS-RS)	> 15٪ أرومات حديدية حلقية، أو 6–14٪ ووجود جين SF3B1
MDS مع خلل التنسج المتعدد	<5٪ أرومات وخلل التنسج في اثنتين أو أكثر من النسائل
MDS مع زيادة أرومات	5–19% أرومات
MDS مع del(5q) المعزول	متلازمة خلل التنسج النقوي المرتبطة بخلل وراثي خلوي del(5q) <5٪ من الأرومات غالباً عدد الصفائح الدموية طبيعي أو متزايد
MDS، غير قابل للتصنيف	لا شيء مما ورد أعلاه أو مادة غير كافية

23.52 نظام التقييم الإنذاري الدولي المعدل والنتائج في خلل التنسج النقوي*

درجة الخطورة	النتيجة النهائية	متوسط البقاء على قيد الحياة (سنوات)	25٪ يتقدم إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد (سنوات)
منخفض جداً	≤ 1.5	8.8	ليس في المتناول
منخفض	> 1.5–3	5.3	10.8
متوسط	> 3–4.5	3.0	3.2
مرتفع	> 4.5–6	1.6	1.4
مرتفع جداً	> 6	0.8	0.73

*يعتمد IPSS-R على ثلاثة عوامل إنذارية: نسبة الأرومات في نقي العظم. النمط النووي. وعدد ودرجة قلة الكريات الدموية. حسب النتيجة التي يمكن من خلالها تقسيم المرضى إلى خمس فئات خطورة من حيث تأثير البقيا والإستحالة إلى ابيضاض الدم.

الإنذار

السوابق الطبيعية لمتلازمة خلل التنسج النمائي هي تفاقم تدريجي لخلل التنسج يقود إلى فشل نقي العظم المميت أو التطور إلى ابيضاض الدم النقوي الحاد AML في30٪ من الحالات. يختلف وقت التقدم (من أشهر إلى سنوات) بالنسبة للنوع الفرعي من MDS، حيث يكون أبطأ في MDS بالأرومة الحديدية الحلقية وخلل التنسج أحادي النسيلة وأكثر سرعة في MDS بالأرومات الزائدة. يتنبأ نظام التقييم الإنذاري الدولي المُعدل (IPSS-R) بالنتائج السريرية بناءً على النمط النووي وقلة الكريات في الدم، وكذلك النسبة المئوية لأرومات نقي العظم (**الإطار 23.52**). هناك خمس مجموعات إنذارية. متوسط البقاء على قيد الحياة للمرضى منخفضي الخطورة

(IPSS-R منخفض جدا ومنخفض) هو 5–9 سنوات، وبالنسبة للمجموعة المتوسطة هو 3 سنوات وبالنسبة للمرضى المعرضين لمخاطر عالية (IPSS-R مرتفع ومرتفع جدًا) 1 – 1.5 سنة.

التدبير

بالنسبة للغالبية العظمى من المرضى المسنين، المرض لا أمل من علاجه، والرعاية الداعمة بعمليات نقل الكريات الحمراء والصفائح الدموية هي الدعامة الأساسية للعلاج. يوصى بتجربة العوامل المحفزة لتكون الكريات الحمر (ESA) والعامل المنبه للخلايا المحببة المستعمرة (G – CSF) في بعض المرضى الذين يعانون من MDSالمنخفض الخطورة (IPSS-R منخفض جدًا ومنخفض ومتوسط) لتحسين تعداد الهيموغلوبين أوالعدلات. يستجيب النوع الفرعي النادر الذي يسمى MDS ب (del5q) المعزول بشكل جيد لدواء ليناليدوميد المنظم مناعياً، حيث أصبح ثلثا مرضى فقر الدم غير معتمدين على نقل الدم لأكثر من عامين. قد يوفر زرع الخلية الجذعية الخَيْفِيّ العلاج في المرضى الذين يعانون من حالة أدائية جيدة ويستخدم في المرضى المعرضين لمخاطر عالية (IPSS-R مرتفع ومرتفع جدًا) وبعض المرضى منخفضي الخطورة. في الآونة الأخيرة، حسّن العامل الممثل أزاسيتيدين البقاء على قيد الحياة بمتوسط 9 أشهر للمرضى المعرضين لمخاطر عالية، وفي المملكة المتحدة هو معيار موصى به لرعاية أولئك غير المؤهلين للزرع.

Lymphomas اللمفومات

تنشأ هذه الأورام من الأنسجة اللمفاوية، ويتم تشخيصها من النتائج المرضية بالاعتماد على الخزعة مثل لمفوما هودجكن أو لاهودجكن. إن الغالبية أصلها من الخلية البائية. تصنف لمفوما لا هودجكن على أنها أورام منخفضة أو عالية الدرجة على أساس معدل انتشارها. تم استعراض التصميم الطبيعي للعقدة الليمفاوية في الشكل 23.25.

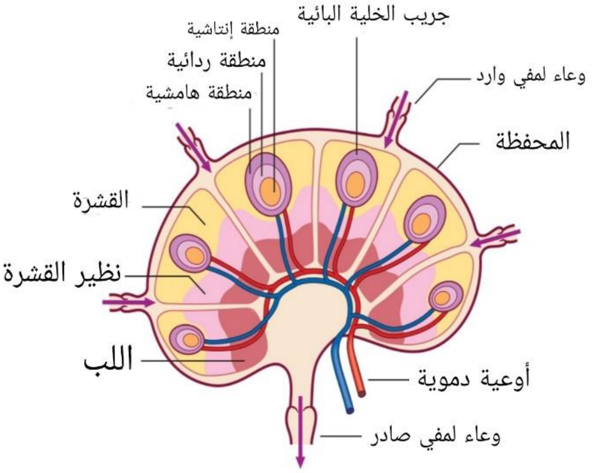
- تنقسم الأورام عالية الدرجة بسرعة، وعادة ما تكون موجودة قبل التشخيص بأسابيع، وقد تكون مهددة للحياة مع خطر متكرر للتدخل الخارجي.
- تنقسم الأورام منخفضة الدرجة ببطء، وقد تكون موجودة لعدة أشهر قبل التشخيص، وعادة ما تسلك شكل بطيء التنامي.

لمفوما هودجكن Hodgkin lymphoma

السمة النسيجية المميزة للمفوما هودجكن (HL) هي وجود خلايا ريد–ستيرنبرج Reed–Sternberg: كبيرة وخلايا لمفية خبيثة من خلية بائية الأصل (الشكل 23.26). غالبًا ما تكون موجودة فقط بأعداد صغيرة ولكنها محاطة بأعداد كبيرة من الخلايا التائية غير الخبيثة التفاعلية وخلايا البلازما والحمضات.

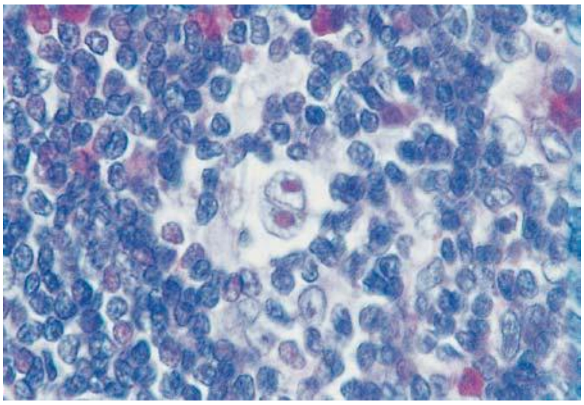
يتم عرض وبائيات لمفوما هودجكن HL في الإطار 23.53 وتصنيف منظمة الصحة العالمية النسيجي لها في الإطار 23.54.

لمفوما هودجكن HL العقيدية اللمفاوية السائدة بطيئة النمو، متمركزة ونادراً ما تكون قاتلة. لها سمات بيولوجية، مثل خلايا هودجكن إيجابية CD20، وسمات سريرية تجعلها أقرب إلى لمفوما لا هودجكن منخفض الدرجة للخلية البائية. تنقسم لمفوما هودجكن الكلاسيكية HL إلى أربعة أنواع فرعية نسيجية



الشكل 23.25 مخطط تصميم العقدة اللمفاوية. تعيش مجموعات الخلايا الليمفاوية المختلفة في مناطق مختلفة من العقدة: الخلايا البائية في الجريبات، والخلايا التائية في القشرة المجاورة وخلايا البلازما في اللب. يتم اختيار الخلايا البائية للمستضد في مركز الجريب. تؤدي الأخطاء خلال هذه العملية إلى الإصابة بأورام الغدد الليمفاوية في الخلايا البائية، وهي النوع الأكثر شيوعًا إلى حد بعيد.

عبر مظهر خلايا Reed-Sternberg والخلايا التفاعلية المحيطة. النمط المُصلب العقيدي أكثر شيوعًا عند المرضى الصغار والنساء. الخلوية المختلطة أكثر شيوعًا عند كبار السن. تظهر لمفوما هودجكن HL الغنية بالخلايا اللمفاوية عادة في الرجال. لمفوما هودجكن HL المستهلكة للخلايا الليمفاوية أمر نادر الحدوث وربما يمثل لمفوما لاهودجكن ذات الخلايا الكبيرة أو الكشمية.



الشكل 23.26 لمفوما هودجكن. توجد في وسط خزعة العقدة اللمفاوية خلية نموذجية كبيرة Reed-Sternberg بها نواتان تحتويان على نُوَيَّة حمضية بارزة.

23.53 علم الأوبئة ومسببات لمفوما هودجكن

الحدوث

- ما يقرب من 4 حالات جديدة / 100000 نسمة / سنة

نسبة الجنس

- زيادة طفيفة في الذكور (1.5 :1)

العمر

- متوسط العمر 31 سنة. الذروة الأولى في 20–35 سنة والثانية في 50–70 سنة

المسببات المرضية

- مجهول
- أكثر شيوعًا في المرضى من العائلات ذات الخلفيات المتعلمة جيدًا والصغيرة
- احتمال أكبر بثلاث مرات مع وجود تاريخ سابق للإصابة بكثرة الوحيدات المعدية ولكن لا توجد صلة سببية محددة لعدوى فيروس ابشتاين بار المثبتة

المظاهر السريرية

يوجد تضخم عقد لمفية مطاطي غير مؤلم، وعادة ما يكون في الرقبة أو الحُفر فوق الترقوة. قد تختلف مقاسات الغدد الليمفاوية. قد يعاني المرضى الصغار المصابون بمرض التصلب العقدي من كتل منصفية كبيرة لا تظهر عليها أعراض مفاجئة ولكنها قد تسبب سعالًا جافًا والقليل من ضيق التنفس. تظهر العقد تحت الحجاب الحاجز المعزولة في أقل من 10٪ عند التشخيص. قد يوجد تضخم الكبد والطحال ولكن لا يشير دائمًا إلى المرض في تلك الأعضاء. يتم الانتشار المتجاور من عقدة إلى الأخرى، والمرض الخارجي، مثل العظام، إصابة الدماغ أو الجلد نادرة.

الاستقصاءات

يعتمد علاج لمفوما هودجكن HL على المرحلة عند ظهور المرض؛ لذلك لا تهدف الاستقصاءات فقط إلى تشخيص اللمفوما ولكن أيضًا لتحديد مدى انتشار المرض (الإطار 23.55).

- قد يكون FBC طبيعيًا. إذا وجد فقر دم سوي الصباغ، سوي الكريات أو قلة لمفاويات، فهوَ عامل إنذاري سيء. قد يتواجد فرط الحمضات أو العدلات.
- قد ترتفع ESR.
- اختبارات وظائف الكلى مطلوبة للتأكد من الوظيفة الطبيعية قبل العلاج.

23.54 تصنيف منظمة الصحة العالمية المرضي لمرض لمفوما هودجكن (HL)

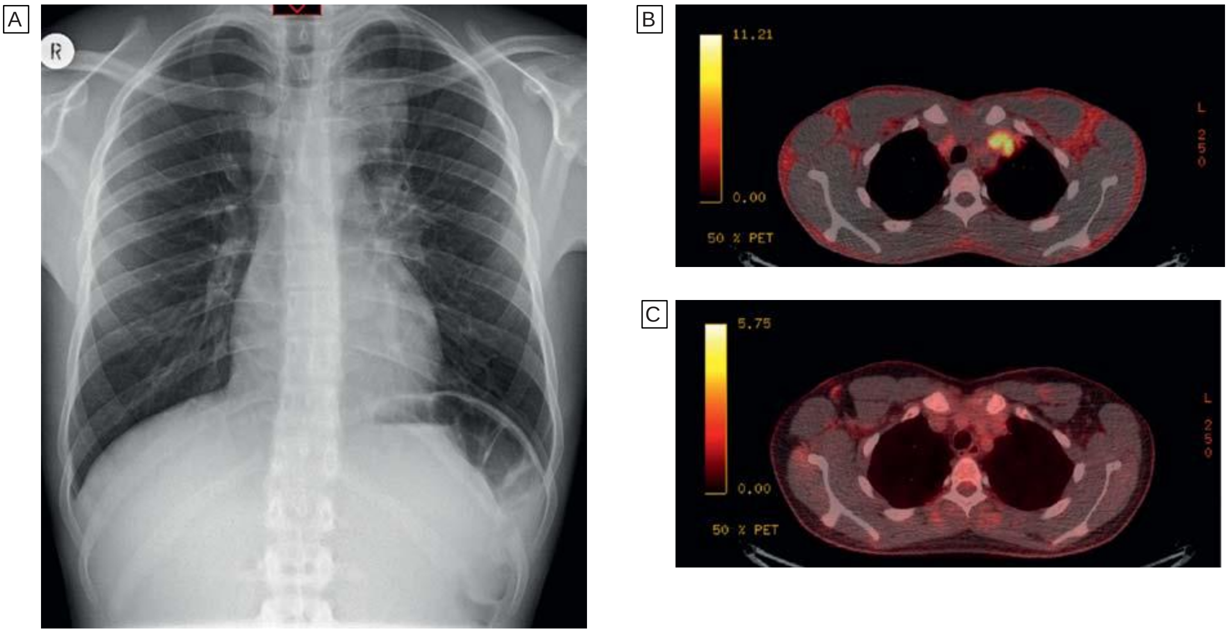
النمط	التصنيف النسيجي	نسبة HL
لمفوما هودجكن HL للخلايا الليمفاوية العقيدية_السائدة		%5
لمفوما هودجكن التقليدية	تصلب عقدي	%70
	الخلوية المختلطة	%20
	غنية بالخلايا الليمفاوية	%5
	نضوب الخلايا الليمفاوية	نادر

- قد تكون وظائف الكبد غير طبيعية في حالة عدم وجود مرض أو قد يعكس الارتشاح الكبدي. قد يكون نمط الانسداد ناتج عن عُقد في باب الكبد.
- تظهر قياسات LDH المستويات المرتفعة التي تعتبر عامل إنذاري ضار.
- قد تظهر الأشعة السينية للصدر وجود كتلة منصف.
- يسمح الفحص بالطبقي المحوري للصدر والبطن والحوض بتحديد مراحل المرض. المرض الضخم (< 10 سم في كتلة عقدة واحدة) هو تظاهر إنذاري ضار.
- يحدد التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) العقد المصابة بلمفوما هودجكن HL، وهي ^{18}فلورو ديوكسي جلوكوز (FDG) –شره، وهذا يسمح بتصنيف مرحليّ أكثر دقة ورصد للاستجابة (الشكل 23.27).
- يمكن إجراء خزعة العقدة الليمفاوية جراحيًا أو عن طريق خزعة بالإبرة عن طريق الجلد تحت توجيه شعاعي (الشكل 23.28).

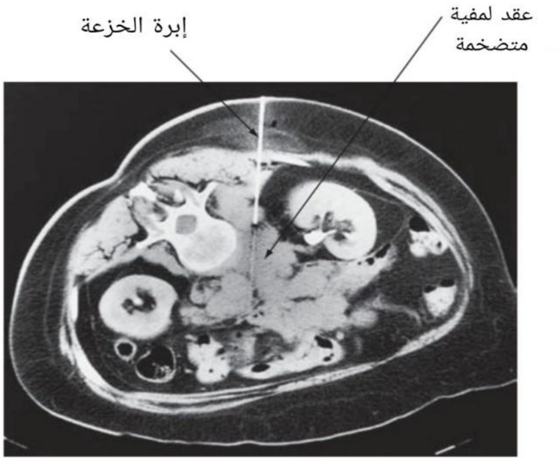
التدبير

أظهرت التجارب السريرية أن مرضى المرحلة المبكرة من المرض (المراحل IA وIIA) لها نتائج أفضل إذا تم الجمع بين الدورات المحدودة للعلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي بدلاً من استخدام العلاج الإشعاعي وحده.

يستخدم نظام ABVD (دوكسوروبيسين، بليوميسين، فينبلاستين وداكاربازين) على نطاق واسع في المملكة المتحدة. العلاج المعياري لمرضى المرحلة المبكرة بدون عوامل خطر إضافية، مثل المرض الكتلي أو ESR المرتفعة، عبارة عن دورتين من ABVD مع 20 Gy العلاج الإشعاعي لمواقع المرض المصابة. العلاج المعياري للمرضى في المراحل المبكرة مع عوامل خطر إضافية أربع دورات من ABVD مع 30 Gy علاج إشعاعي. يجب التخطيط الدقيق للعلاج الإشعاعي للحد من الجرعات التي يتم إعطاءها إلى الأنسجة الطبيعية وتستمر تقنيات التخطيط الجديدة في تحسين استهداف العلاج الإشعاعي. ومع ذلك، فإن المخاطر على المدى الطويل للسرطانات الثانوية وأمراض القلب والرئة ضمن



الشكل 23.27 **التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) يمسح في لمفوما هودجكن، يثبت الاستجابة للعلاج.** A صورة بالأشعة السينية للصدر من شاب مصاب بلمفوما هودجكن في بدايتها، تُظهر كتلة منصف الجانب الأيسر الأمامي العلوي مع انحراف القصبة الهوائية إلى اليمين. B تظهر صورة PET-CT المندمجة بامتصاص مكثف للفلورودوكسي جلوكوز (FDG) (طهارة) في الكتلة عند بداية المرض. C صورة PET-CT مندمجة لا تظهر أي امتصاص لـ FDG (سلبية PET)، مما يمثل استجابة كاملة في نهاية العلاج.



الشكل 23.28 خزعة بإبرة عن طريق الجلد موجهة بالتصوير المقطعي المحوسب من عقد خلف الصفاق مصابة باللمفوما.

مجالات الإشعاع لا تزال مصدر قلق، خاصة بالنسبة للشباب الذين لديهم معدل شفاء مرتفع وتنتظرهم عقود من العمر. اقترحت بيانات تجربة عشوائية حديثة من دراسة المملكة المتحدة RAPID أن مرضى المرحلة المبكرة الذين لا يعانون من مرض جلدي والذين لديهم فحص PET سلبي بعد ثلاث دورات من ABVD يمكن حذف العلاج الإشعاعي بأمان. النساء الشابات اللواتي يتلقين تشعيع الثدي أثناء علاج مرض الصدر لديهم مخاطر متزايدة للإصابة بسرطان الثدي ويجب عليهم المشاركة في برنامج التحرّي. المرضى المستمرون بالتدخين بعد تشعيع الرئة معرضون لخطر الإصابة بسرطان الرئة بشكل خاص.

يمكن أن يسبب العلاج الكيميائي ABVD تسمم القلب والرئتين، بسبب الدوكسوروبيسين والبليوميسين، على التوالي. إن الإصابة بالعقم وخلل التنسج النقوي الثانوي / AML منخفضة مع هذا التدبير.

يتم تدبير المرضى الذين يعانون من مرض في مرحلة متقدمة بشكل أكثر شيوعًا بالعلاج الكيميائي وحده. العلاج المعياري في المملكة المتحدة 6–8 دورات ABVD، يليه تقييم الإستجابة. أكدت تجربة UK RATHL البيانات السابقة التي تُظهر أن تحقيق استجابة سلبية PET بعد دورتان من ABVD (استجابة PET-2 المؤقتة) تتنبأ نتيجة جيدة جداً من الاستمرار مع ما يصل إلى ست دورات من ABVD.

في الواقع، يمكن تحقيق نفس النتيجة عن طريق حذف البليوميسين من الدورات الأربع الماضية وباستخدام AVD فقط، وبالتالي تقليل مخاطر تسمم الرئة. مع ذلك، المرضى إيجابيي ال PET بعد دورتين، يكون لديهم خطر انتكاس كبير جداً إذا تابعوا مع ABVD، فقط 13٪ من الأطفال خاليين من الانتكاس في عمر السنتين. وقد أثبتت RATHL ودراسات أخرى أن هذا التغيير إلى نظام أكثر كثافة، BEACOPP (بليوميسين، إيتوبوسيد، أدرياميسين، سيكلوفوسفاميد، فينكريستين (أونكوفين)، بروكاربازين، بريدنيزولون)، يحسن في البقاء على قيد الحياة في هؤلاء المرضى خاليِيْن من الانتكاس إلى ما يقرب من 65٪.

يجب أن يخضع مرضى الانتكاس الذين يستجيبون للعلاج الكيميائي الإنقاذي ومن الناحية المثالية سلبية PET لزرع الخلايا الجذعية الذاتية.

قد يستفيد المصابون بمرض مقاوم من زراعة الخلايا الجذعية الخيفية. Brentuximab vedotin هو دواء ضد متقارن موجه ضد CD30 على سطح خلية ريد–ستيرنبرغ. يسلم هذا الجسم المضاد الذيفان المضاد للتنقل monomethyl auristatin E لخلايا هودجكن ويمكنه كعامل منفرد أن ينتج استجابات جيدة في المرضى الذين فشلوا أو لم يفشلوا بعملية الزرع الذاتي ويمكن أن تكون بمثابة "جسر" لزرع خيفي.

الإنذار

يحقق أكثر من 90٪ من مرضى لمفوما هودجكن HL في مراحله المبكرة هجوع كامل عندما يُعالَجون بالعلاج الكيميائي المتبوع بالعلاج الإشعاعي المخصص، ويتم شفاء الغالبية العظمى. التحدي الأساسي هو كيفية تقليل شِدة العلاج، وبالتالي السمية طويلة الأمد، دون التقليل من معدلات الشفاء الممتازة في هذه المجموعة. يأخذ إغفال العلاج الإشعاعي في غالبية المرضى سلبيي حالات الPET درجة رئيسية من المراعاة.

تاريخيًا، تم علاج ما بين 50 و70٪ ممن بلغوا مرحلة متقدمة من لمفوما هودجكن HL. يمكن أن يكون مؤشر Hasenclever (**الإطار 23.56**) مفيدًا في تحديد فرص تقريبية

23.56 مؤشر Hasenclever الإنذاري للمفوما هودجكن المتقدمة

النتيجة 1 لكل من عوامل الخطر التالية الموجودة عند التشخيص:

- العمر > 45 سنة
- الجنس ذكر
- ألبومين المصل <40 غ/ لتر
- Hb <10.5 غ / لتر
- المرحلة الرابعة للمرض
- عدد خلايا الدم البيضاء> 15 × 10^9 / لتر
- قلة اللمفاويات <0.6 × 10^9 / لتر

النتيجة	معدل توقف تقدم المرض لمدة 5 سنوات (٪)	معدل البقاء الكلي لمدة 5 سنوات (٪)
1−0	79	90
2<	60	74
3<	55	70
4<	47	59

للعلاج عند مناقشة خطط العلاج مع المرضى. تقترح أحدث البيانات باستخدام PET الماسح الضوئي للعلاج المباشر إلى أن البقاء على المدى الطويل يتحسن إلى ما بعد 80٪. يملك المرضى الذين يفشلون في الاستجابة للعلاج الكيميائي البدئي أو ينتكسون في غضون عام من العلاج البدئي سوء تشخيص ولكن قد يحقق البعض البقاء على المدى الطويل بعد زراعة الخلية الجذعية HSCT الخيفي. قد يحقق المرضى الذين يعانون من الانتكاس بعد 1 سنة عليها البقاء على قيد الحياة على المدى الطويل مع مزيد من العلاج الكيميائي لوحده، ولكن المرضى كثيرا ما ينتقلون إلى زراعة الخلية الجذعية HSCT الخيفي.

لمفوما لاهودجكن Non-Hodgkin lymphoma

لمفوما لاهودجكن (NHL) هي تكاثر وحيد النسيلة للخلايا اللمفاوية للخلية البائية (90٪) أو الخلية التائية (10٪) أصولاً. تزداد الإصابة بهذه الأورام مع تقدم العمر 62.8 / مليون نسمة سنويًا عند عمر 75 عامًا، ويتزايد المعدل العام بنحو 3٪ سنويا.

يتم عرض وبائيات لمفوما لاهودجكن NHL في الإطار 23.57. استندت التصنيفات السابقة بشكل أساسي على المظاهر النسيجية. تصنيف منظمة الصحة العالمية الحالي مقسم إلى طبقات وفقًا لسلالة الخلية (الخلايا التائية أو البائية) وتتضمن المظاهر السريرية، النسيجية، تشوهات الصبغيات والمفاهيم المتعلقة بالبيولوجيا الخاصة باللمفوما. سريرياً، أهم عامل هو الدرجة، وهو انعكاس لمعدل الانتشار. تملك لمفوما لاهودجكن NHL عالية الدرجة معدلات انتشار عالية، تظهر الأعراض بسرعة، مميتة إذا لم تُعالَج، لكن يحتمل أن يكون قابلاً للشفاء. تملك لمفوما لاهودجكن NHL منخفضة الدرجة معدلات انتشار منخفضة، قد تكون بدون أعراض لعدة أشهر أو حتى قبل سنوات من تجلّي المرض، تجري دورة بطيئة،

23.57 الوبائيات ومسببات لمفوما لاهودجكن

الحدوث

- 12 حالة جديدة / 100000 شخص / سنة

نسبة الجنس

- زيادة طفيفة في الذكور

العمر

متوسط العمر 65–70 سنة

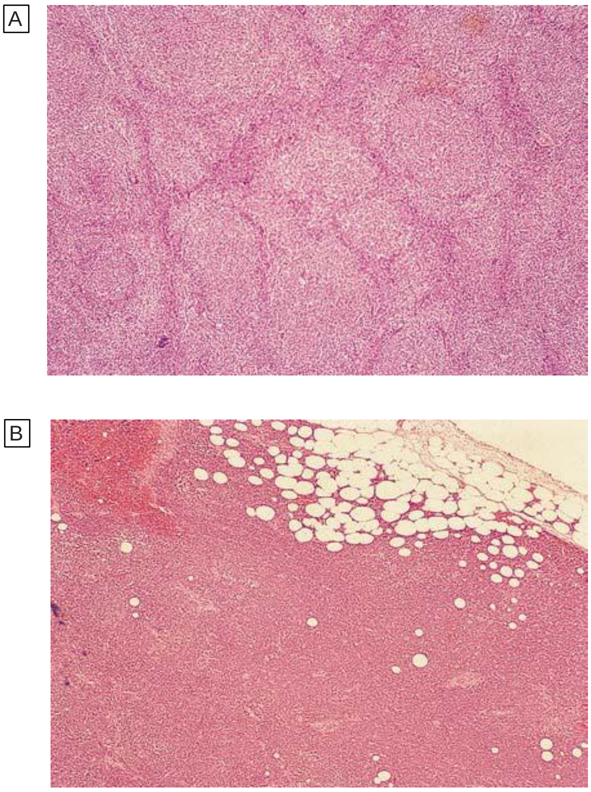
- **المسببات المرضية**

- لم يتم وصف شذوذ سببي واحد
- اللمفوما هي مظهر متأخر لعدوى فيروس نقص المناعة البشرية (الفصل 12)
- ترتبط أنواع معينة من الأورام اللمفاوية بالفيروسات:
- على سبيل المثال فيروس إبشتاين بار (EBV) مع NHL بعد الزرع، فيروس الهربس البشري 8 (HHV8) مع لمفوما الانصباب الأولية، والفيروس الليمفاوي للخلايا التائية البشرية (HTLV-1) مع اللمفوما الإبيضاضية للخلايا التائية البالغة
- يمكن أن تترافق اللمفوما في المعدة مع الخمج بالملوية البوابية
- ترتبط بعض اللمفومات بإزفاء صبغيات معينة:
- ينتج عن t (14:18) في اللمفوما الجريبية خلل في التعبير عن منتج الجين BCL-2، الذي يثبط موت الخلايا المبرمج
- تم العثور على (8:14) t في لمفوما Burkitt و t (11:14) في لمفوما خلية الوشاح يغير وظيفة c-myc و cyclin D1، على التوالي، مما أدى إلى انتشار خبيث
- يحدث سرطان الغدد الليمفاوية في حالات نقص المناعة الخلقي وفي المرضى الذين يعانون من كبت المناعة بعد زراعة الأعضاء

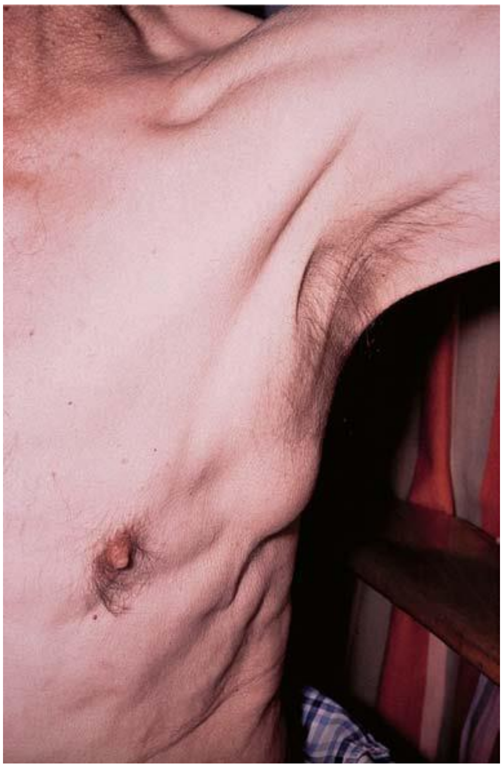
ولكن لا يمكن علاجه بالعلاج التقليدي. من جميع حالات NHL في العالم المتقدم، أكثر من ثلثيهم إما من لمفوما لاهودجكن NHL للخلايا البائية الكبيرة المنتشرة (عالية الدرجة) أو لمفوما لاهودكن NHL الجريبية (منخفضة الدرجة) (الشكل 23.29). أشكال آخرى من NHL، بما في ذلك لمفوما بوركيت Burkitt، لمفوما خلية الوشاح، لمفومات الأنسجة اللمفاوية المرتبطة بالمخاطيّة (MALT) ولمفوما الخلايا التائية تكون أقل شيوعًا.

المظاهر السريرية

على عكس لمفوما هودجكن، غالبًا ما يتم انتشار لمفوما لاهودجكن NHL على نطاق واسع في بداية ظهور المرض، بما في ذلك في المواقع الخارجية. يتظاهر المرضى بتضخم العقدة الليمفاوية (الشكل 23.30)، والتي قد تترافق مع اضطراب جهازي: فقدان الوزن، والتعرق، والحمى والحكة. قد يكون تضخم الكبد والطحال موجودًا. تشمل الإصابة مواقع خارجية متضمنة نقي العظم، والأمعاء، والغدة الدرقية، والرئة، والجلد، الخصى والدماغ وفي حالات نادرة العظام. إصابة نخاع العظام أكثر شيوعًا في مرض الدرجة المنخفضة (50–60٪) من الدرجة العالية (10٪). قد تحدث متلازمات الانضغاط، بما في ذلك انسداد القناة الهضمية والحَبَنْ وانسداد الوريد الأجوف العلوي وانضغاط الحبل الشوكي.



شكل 23.29 علم الأنسجة للمفوما لاهودجكن. A (درجة منخفضة) نمط جرابي أو عقدي. B (درجة عالية) نمط منتشر.



الشكل 23.30 تضخم العقد اللمفية الإبطية مع انتفاخ الأوردة السطحية في مريض مصاب بلمفوما عالية الدرجة. Howard MR, Hamilton PJ. Haematology. أمراض الدم: نص ملون مصور، الطبعة الرابعة. Edinburgh: Elsevier Ltd ؛ 2013.

يتم استخدام نفس نظام التصنيف المرحليّ (انظر الإطار 23.55) لكليهما HL و NHL، ولكن من المرجح أن تكون NHL في المرحلة الثالثة أو الرابعة في بداية المرض.

الاستقصاءات

نفسها للمفوما هودجكن HL، ولكن بالإضافة إلى ذلك، يجب إجراء ما يلي:

- رشف نقي العظم ونقبةُ للتعرف على اندخال نقي العظم.
- التنميط المناعي للمستضدات السطحية لتمييز أورام الخلايا التائية من الخلايا البائية. قد يتم ذلك على الدم، النقي أو مادة عقدية.

- التحليل الوراثي الخلوي للكشف عن الانتقال الصبغي والاختبار الجزيئي لمستقبل الخلايا التائية أو إعادة ترتيب جين الغلوبولين المناعي.
- تحديد الغلوبولين المناعي. بعض الأورام اللمفاوية المرتبطة بنظائر البروتينات IgG أو IgM، والتي تكون بمثابة استهلال العلامات للاستجابة العلاجية.
- قياس مستويات حمض البول. ترتبط بعض اللمفومات اللاهودجكنية NHLs عالية الدرجة العدوانية جداً بمستويات مرتفعة جدًا من اليورات، والتي يمكن أن تؤدي إلى الفشل الكلوي عند بدء العلاج.
- اختبار فيروس نقص المناعة البشريةHIV. فيروس نقص المناعة البشرية HIV هو عامل خطر لبعض اللمفومات ويؤثر على القرارات العلاجية.
- فحص التهاب الكبد B و C. يجب أن يتم ذلك قبل العلاج بالريتوكسيماب.

التدبير

لمفوما لاهودجكن NHL منخفضة الدرجة

يمر غالبية المرضى (80٪) بمرحلة متقدمة من المرض ويبدون مسار استحالة وانتكاس على مدى عدة سنوات. قد لا يحتاج المرضى الغير عرضيين إلى علاج ويتم تدبيرهم من خلال "المراقبة والانتظار". تشمل مؤشرات العلاج أعراض جهازية ملحوظة، تضخم العقد اللمفية الذي يسبب الإزعاج أو التشوه وفشل نقي العظم أو ملازمات الانضغاط. في اللمفوما الجريبية، الخيارات:

- العلاج الإشعاعي. يمكن استخدامه لمرض المرحلة الأولى الموّضَّع والذي يكون نادراً.
- العلاج الكيميائي. سيستجيب معظم المرضى للعلاج عن طريق الفم بالكلورامبوسيل، وهو جيد التحمل ولكنه غير شافٍ. يُنتِج المزيد من العلاج الكيميائي الوريدي المكثف في المرضى الأصغر سنًا نوعية حياة أفضل ولكن لا توجد فائدة للبقاء على قيد الحياة.
- العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة. يمكن استخدام الأجسام المضادة أحادية النسيلة الإنسانية ("العلاج البيولوجي") لاستهداف المستضدات السطحية على خلايا الورم والحث على موت الخلايا المبرمج للورم مباشرةً. لقد ثبت أن الجسم المضاد لـ CD20 ريتوكسيماب يحث على الاستجابات السريرية المحتملة إلى أكثر من 60٪ من المرضى عند إعطائه بمفرده، ويعمل بشكل تآزري عند إعطائه مع العلاج الكيميائي. يستخدم الريتوكسيماب (R) بالاشتراك مع سيكلوفوسفاميد، فينكريستين وبريدنيزولون (R-CVP)، سيكلوفوسفاميد، دوكسوروبيسين، فينكريستين، بريدنيزولون (R-CHOP) أو (R-bendamustine بشكل شائع كعلاج خط أول. كما أكدت التجارب العشوائية أن عامين من العلاج الوقائي بعامل واحد كالريتوكسيماب، متبوعة بتحقيق استجابة أولية أو ثانوية وتأخير الانتكاس ووقت العلاج التالي. حتى الآن، ومع ذلك، لم تظهر صيانة ريتوكسيماب فائدة في البقاء على قيد الحياة. وكما يجري تطوير ضد أحادي النسيلة جديد وأكثر فاعلية وتم الانتهاء من التجارب على الأجسام المضادة obinutuzumab.
- مثبطات كيناز. تمت الموافقة على Idelalisib للمفوما الجريبة المنتكسة وتمت الموافقة على ibrutinib من أجل لمفوما خلية الوشاح المنتكسة، اللمفوما فقيرة إنذاريا منخفضة الدرجة نسيجياً ولكن السلوك السريري عدواني. من المرجح أن تستخدم هذه العلاجات المستهدفة على نطاق أوسع في الأورام اللمفاوية منخفضة الدرجة في المستقبل القريب.
- الزرع. يمكن أن تنتج جرعة عالية من العلاج الكيميائي وزراعة الخلية الجذعية HSCT الذاتي فترات هجوع طويلة في المرضى الذين يعانون من المرض الناكس. تعقدت القرارات بشأن توقيت هذا العلاج في سياق صيانة ريتوكسيماب وأحدث العلاجات المستهدفة. ومع ذلك، فإن المرضى الأصغر سناً ذوي فترات الهجوع الأولى أو الثانية القصيرة أو ينبغي النظر في أمر الذين ينتكسون أثناء صيانة ريتوكسيماب.

لمفوما لا هودجكن عالية الدرجة High-grade NHL

يحتاج المرضى الذين يعانون من لمفوما لا هودجكن NHL للخلايا البائية الكبيرة المنتشرة إلى العلاج في بداية تقدم المرض:

- العلاج الكيميائي. يتم علاج الغالبية (> 90٪) معالجة كيميائية مركبة في الوريد، بطريقة متميزة بواسطة نظام CHOP (سيكلوفوسفاميد cyclophosphamide، دوكسوروبيسين doxorubicin، فينكريستين vincristine وبريدنيزولون prednisolone).
- العلاج بالأجسام المضادة وحيدة النسيلة. عندما يتشارك مع العلاج الكيميائي CHOP، يزيد الريتوكسيماب rituximab (R)من معدلات الاستجابة المكتملة ويحسن البقاء على قيد الحياة بشكل عام. يوصى بR-CHOP حاليًا كخط علاجي أول لمن هم من المرحلة الثانية أو أعلى من لمفوما الخلايا البائية الكبيرة المنتشرة.
- العلاج الإشعاعي. تتم معالجة مرضى المرحلة الأولى بدون مرض ضخم بأربع دورات من CHOP أو
- R-CHOP، متبوعة بالعلاج الشعاعي الموضعي. يستطب العلاج الشعاعي لمرض ضخم متبقي في موضع معين بعد العلاج الكيميائي ومن أجل الحبل الشوكي ومتلازمات الانضغاط الأخرى.
- زراعة نقي العظم HSCT. زراعة نقي العظم الذاتي HSCT Autologous يفيد المرضى ذوي المرض المنتكس الحساس للمعالجة المناعية الكيميائية الإنقاذية. كما هو الحال مع لمفوما هودجكن HL، يعد تحقيق سلبية PET قبل الزرع الذاتي أمر مرغوب فيه.

الإنذار

تَجرِّي لمفوما لا هودجكن NHL منخفضة الدرجة دورة نكس وإحالة بطيئة، بمتوسط بقاء إجمالي يبلغ 12 عامًا. يحدث التحول إلى لمفوما لا هودجكن عالية الدرجة high-gradeNHL بنسبة 3 ٪ سنويًا ويرتبط مع نسبة بقيا قليلة جداً.

في لمفوما لا هودجكن NHL للخلايا البائية الكبيرة المنتشرة المعالجة بـ R-CHOP، يستجيب حوالي 75٪ من المرضى للعلاج بشكل عام مبدئيًا وسيبقى 50٪ منهم على قيد الحياة خالياً من الأمراض خلال 5 سنوات. يتم إنذار المرضى الذين يعانون من NHL بشكل أكبر وفقًا للفهرس الإنذاري الدولي (IPI). بالنسبة إلى لمفوما لا هودجكن NHL عالية الدرجة، تتراوح نسبة البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات من 75٪ لدى الأشخاص الذين تعرضوا لدرجات منخفضة من الخطر (العمر < 60 عامًا، المرحلة الأولى أو الثانية، موقع خارجي واحد أو أقل، LDH طبيعي والحالة جيدة التقدم) إلى 25٪ في أولئك الذين تعرضوا لدرجات عالية من الخطر (العمر المتقدم، المرحلة المتقدمة، الأمراض المرافقة و LDH مرتفع).

يرتبط الانتكاس باستجابة ضعيفة لمزيد من العلاج الكيميائي (<10٪ 5 سنوات من البقاء على قيد الحياة)، ولكن في المرضى دون 65 عامًا فإن زراعة نقي العظمHSCT تُحسن البقاء على قيد الحياة.

نظائر البروتينات الدموية Paraproteinaemias

يشير الاعتلال الغامائي إلى الإفراط في إنتاج واحدة أو أكثر من أصناف الغلوبولين المناعي. قد يكون متعدد النسيلة بالاشتراك مع الالتهاب الحاد أو المزمن مثل العدوى، الساركوئيد، اضطرابات المناعة الذاتية أو بعض الخباثات. بدلا من ذلك، قد تَحدث وحيدة النسيلة زيادة في صنف واحد من الغلوبولين المناعي مرتبطة مع مستويات منخفضة أو طبيعية من الغلوبولينات المناعية الأخرى. هذه البروتينات وحيدة النسيلة (وتسمى أيضًا بروتينات M، نظائر البروتينات أو اعتلال غاما أحادي النسيلة) تحدث كسمة للورم النقوي، اللمفوما والداء النشواني، وفي أمراض النسيج الضام مثل التهاب المفاصل الروماتوئيدي أو ألم العضلات الروماتيزمي، في العدوى مثل فيروس نقص المناعة البشرية، والأورام الصلبة. بالإضافة إلى ذلك، قد تتقدم الحالة مع عدم وجود مرض مستبطن. تم الكشف عن الاعتلال الغامائي بواسطة الرحلان الكهربي المناعي للبلازما.

الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة Monoclonal gammopathy of uncertain significance

في الاعتلال الغامائي وحيد النسيلة غير مؤكد الأهمية (MGUS، يُعرف أيضًا باسم الاعتلال الغامائي الحميد أحادي النسيلة)، يتواجد نظير البروتين في الدم ولكن لا توجد سمات أخرى للورم النقوي، وجود الغلوبولين الكبروي لوالدنستروم في الدم Waldenström macroglobulinaemia (انظر أدناه)،

اللمفوما أو الأمراض ذات الصلة. إنها حالة شائعة مرتبطة بالعمر المتزايد ويمكن العثور على نظير البروتين في 1 ٪ من السكان الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا، وترتفع إلى 5٪ في الأعمار فوق 80 عامًا.

المظاهر السريرية والاستقصاءات

عادة ما يكون المرضى غير عرضيين، ويتم العثور على نظير البروتين عند فحص الدم لأسباب أخرى. تعداد الدم الروتيني والكيمياء الحيوية طبيعيان، عادة ما يكون نظير البروتين موجودًا بكميات صغيرة مع عدم وجود شلل جزئي مناعي مرتبط، ولا توجد آفات عظمية حالّة. قد يملك نقي العظم زيادة في خلايا البلازما ولكنها عادة ما تشكل أقل من 10٪ من الخلايا المنواة.

الإنذار

بعد متابعة لمدة 20 عامًا، سوف تتقدم ربع الحالات فقط لورم نقوي أو اضطراب مرتبط به (أي حوالي 1٪ سنويًا). لا توجد طريقة معينة للتنبؤ بتقدم المرض في الفرد المريض. ومع ذلك، هناك نسبة غير طبيعية من السلاسل الخفيفة كابا إلى لامدا (نسبة السلسلة الخفيفة الغير موجودة في المصل، SFLR) تزيد من مخاطر تقدم الإصابة. يجب مراقبة المرضى الذين يعانون من نسبة غير طبيعية للتقدم على أساس سنوي.

وجود الغلوبولين الكبروي لوالدنستروم في الدم Waldenström macroglobulinaemia

هذا هو لمفوما الخلايا البلازمية اللمفاوية منخفضة الدرجة المرتبطة مع نظير البروتين IgM، التي تسبب مظاهر سريرية لمتلازمة فرط اللزوجة. وهو ورم نادر يصيب كبار السن وعادة ما يصيب الذكور بشكل أكثر شيوعاً.

يتواجد المرضى بشكل كلاسيكي مع سمات فرط اللزوجة، مثل الرعاف، الكدمات، الهذيان والاضطراب البصري. ومع ذلك، قد يكون العَرض مصحوبًا بفقر الدم، وأعراض جهازية، تضخم الطحال أو تضخم العقد اللمفية، أو قد يكون عديم الأعراض، ويكتشف نظير البروتين IgM في الفحص الروتيني. يتم ايجاد المرضى عند التحقق أنه لديهم نظير بروتين IgM مرتبط بزيادة لزوجة البلازما. يملك نخاع العظم مظهراً مميزاً، وانسلال الخلايا الليمفاوية والخلايا البلازمية والخلايا البدينة البارزة في بعض الأحيان. نسبة عالية من المرضى لديهم طفرة في جين MYD88.

التدبير

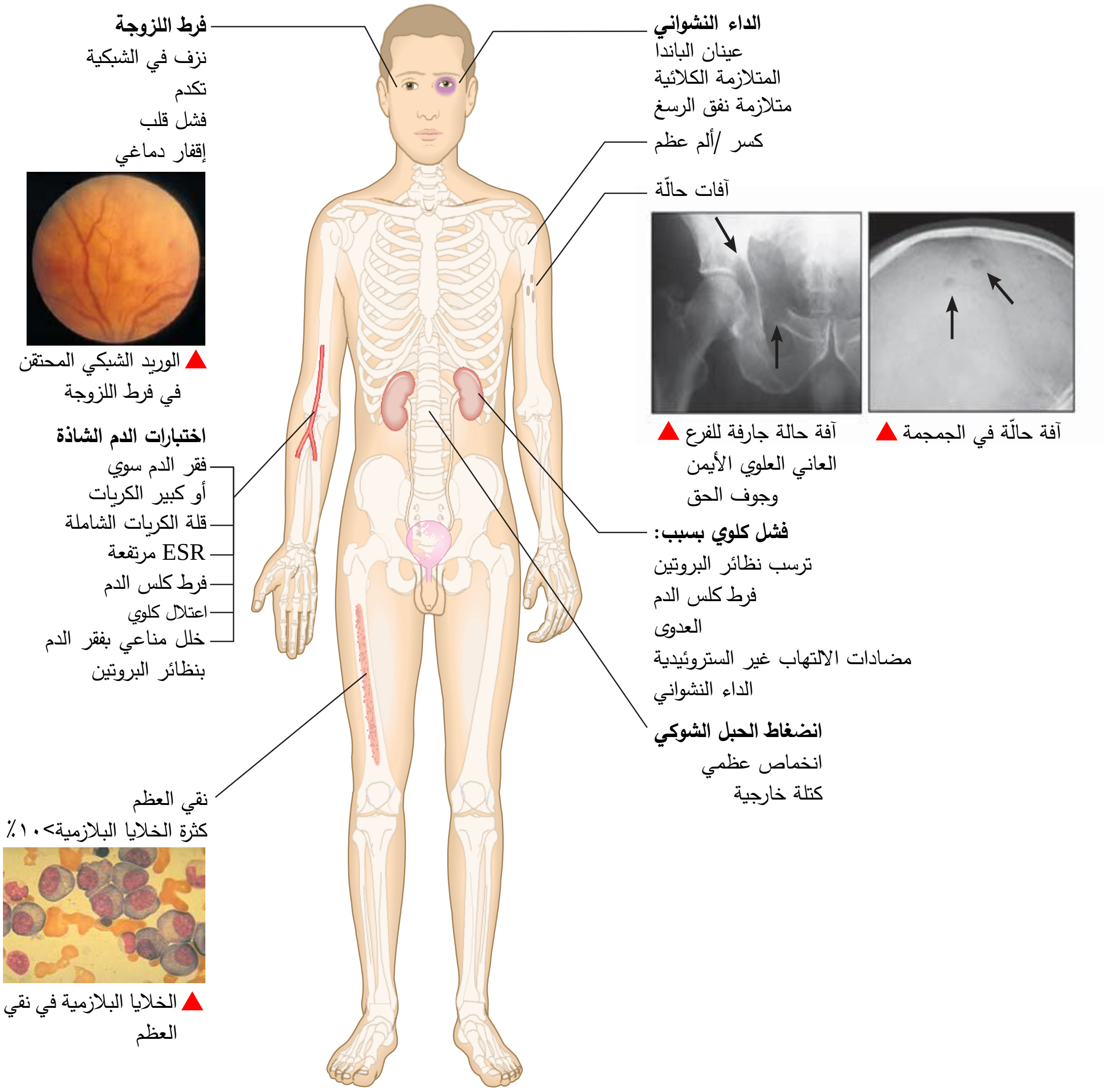
إذا ظهرت على المرضى أعراض فرط اللزوجة وفقر الدم، يجب إجراء فصادة البلازما لإزالة IgM وجعل نقل الدم ممكناً. العلاج الكيميائي بعوامل مؤلكلة، مثل الكلورامبوسيل، كان الدعامة الأساسية للعلاج والسيطرة على المرض في أكثر من 50٪. قد يكون Fludarabine أكثر فعالية في هذا المرض ولكن له آثار جانبية أكثر. ريتوكسيماب المركب مع العلاج الكيميائي هو الأكثر استخدامًا؛ ibrutinib فعال جداً وقد تم ترخيصه مؤخرًا للاستخدام. يمكن أن يسبب ريتوكسيماب لوحده إطلاقًا سريعًا لـ IgM وزيادة في اللزوجة. متوسط البقاء على قيد الحياة هو 5 سنوات.

الورم النقوي المتعدد Multiple myeloma

تكاثر خبيث للخلايا البلازمية. تُشتق الخلايا البلازمية الطبيعية من الخلايا البائية وتنتج الغلوبولينات المناعية التي تحتوي على سلاسل ثقيلة وخفيفة. إن الغلوبولينات المناعية الطبيعية متعددة النسائل، مما يعني أنه يتم إنتاج مجموعة متنوعة من السلاسل الثقيلة ويمكن أن يكون كل منها من نوع سلسلة خفيفة من كابا أو لامدا(الفصل 4). في الورم النقوي، تنتج الخلايا البلازمية الغلوبولين المناعي من سلسلة واحدة ثقيلة وخفيفة، وهي بروتين أحادي النسيلة شائع يشار إليه بنظير البروتين. في معظم الحالات يتم إنتاج فائض من السلاسل الخفيفة، وفي بعض الحالات يتم إنتاج سلسلة خفيفة واحدة فقط.

يظهر هذا في البول على شكل بيلة بروتين بنس جونز ويقاس في البول أو المصل كسلسلة خفيفة حرة. إن تواتر الأنماط الإسوية المختلفة من البروتين أحادي النسيلة في الورم النقوي يظهر في **الإطار 23.58**.

على الرغم من وجود عدد قليل من الخلايا البلازمية الخبيثة في الدورة الدموية، تتواجد الغالبية في نقي العظم. تنتج الخلايا البلازمية الخبيثة السيتوكينات التي تحفز ناقضات العظم


فرط اللزوجة
نزف في الشبكية
تكدم
فشل قلب
إقفار دماغي
▲ الوريد الشبكي المحتقن في فرط اللزوجة
اختبارات الدم الشاذة
فقر الدم سوي أو كبير الكريات
قلة الكريات الشاملة
ESR مرتفعة
فرط كلس الدم
اعتلال كلوي
خلل مناعي بفقر الدم بنظائر البروتين
نقي العظم
كثرة الخلايا البلازمية>١٠٪
▲ الخلايا البلازمية في نقي العظم
الداء النشواني
عينان الباندا
المتلازمة الكلائية
متلازمة نفق الرسغ
كسر/ ألم عظم
آفات حالّة
▲ آفة حالّة جارفة للفرع العاني العلوي الأيمن وجوف الحق
▲ آفة حالّة في الجمجمة
فشل كلوي بسبب:
ترسب نظائر البروتين
فرط كلس الدم
العدوى
مضادات الالتهاب غير الستروئيدية
الداء النشواني
انضغاط الحبل الشوكي
انخماص عظمي
كتلة خارجية

الشكل 23.31 السمات السريرية والمخبرية للورم النقوي المتعدد. (ESR =سرعة تثقيل كرات الدم الحمراء؛ NSAIDs =الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيرويدية)

وتؤدي إلى إعادة امتصاص العظم الصافي. بالنتيجة تسبب الآفات الحَالّة ألم العظم وكسور وفرط كالسيوم الدم. يمكن أن يؤدي اكتناف النقي إلى فقر الدم أو قلة الكريات الشاملة.

المظاهر السريرية والاستقصاءات

معدل حدوث الورم النقوي هو 100000/4 حالة جديدة سنويًا، مع نسبة ذكر إلى أنثى 2: 1. متوسط العمر عند التشخيص هو 60–70 سنة والمرض أكثر شيوعًا عند الأفارقة الكاريبيين.

تظهر السمات السريرية في الشكل 23.31.

i 23.58 تصنيف الورم النقوي المتعدد

نوع البروتين أحادي النسيلة (M)	التردد النسبي (٪)
IgG	55
IgA	21
سلسلة خفيفة فقط	22
آخرون (D، E، غير إفرازي)	2

يتطلب تشخيص الورم النقوي اثنين من المعايير التالية التي ينبغي استقصاءها:

- زيادة خلايا البلازما الخبيثة في نقي العظم
- بروتين M البولي و / أو المصلي.
- الآفات الهيكلية الحالّة.

يلزم إجراء رشف النقي العظمي والرحلان الكهربائي للبلازما والبول، ومسح للهيكل العظمي. مستويات الغلوبولين المناعي الطبيعية، أي عدم وجود الخزل المناعي، يجب أن تلقي بظلال من الشك على التشخيص. يمكن أن تسبب نظائر بروتينات الدم ارتفاعاً في ESR لكن هذا الاختبار غير محددٍ؛ فقط ما يقرب 5٪ من المرضى الذين يعانون من ارتفاع ESR باستمرار فوق 100 مم / ساعة لديهم الورم النقوي الكامن.

التدبير

إذا كان المرضى غير عرضيين مع عدم وجود دليل على ضرر العضو نهائياً (على سبيل المثال في الكلى أو نخاع العظام أو العظام)، فالعلاج قد يكون غير مطلوب. يجب أن نراقب بعناية ما يسمى بالورم النقوي غير المترافق مع أعراض لأنه قد يتطور إلى تلف الأعضاء النهائي.

دعم فوري

- كثرة تناول السوائل لعلاج القصور الكلوي وفرط كالسيوم الدم (الفصل **18**).
- تسكين آلام العظام.
- البايفوسفونيت لفرط كالسيوم الدم ولتأخير الأحداث المتعلقة بالهيكل العظمي (الفصل **24**).
- الوبيورينول لمنع اعتلال الكلية باليورات.
- فصادة البلازما، إذا لزم الأمر، من أجل فرط اللزوجة.

العلاج الكيميائي مع أو بدون HSCT

تحسن علاج الورم النقوي بإضافة عوامل جديدة، في البداية الثاليدومايد ومؤخرًا مثبط البروتوزوم البورتيزوميب والجيل الثاني من الأدوية المعدلة للمناعة الليناليدوميد. الخط الأول للعلاج في المرضى الأكبر سنًا، الثاليدومايد جنبا إلى جنب مع عامل مؤلكل الملفالان والبريدنيزولون (MPT) زاد متوسط البقاء الكلي إلى أكثر من 4 سنوات. تمت الموافقة على Lenalidomide في الخط الأول العلاجي للمرضى غير المؤهلين للزرع والذين لا يتحملون، أو لا يناسبهم الثاليدومايد. كلاً من الثاليدومايد والليناليدوميد له تأثيرات مضادة لتكوين الأوعية الدموية ضد أوعية الأورام الدموية وتأثيرات مناعية. كلاهما يمكن أن يسبب النعاس، الإمساك والاعتلال العصبي المحيطي والخثار، رغم ليناليدوميد لديه آثار جانبية أخف. من الضروري استخدام وسائل منع الحمل المناسبة عند الإناث في سن الإنجاب، لأن الثاليدوماید ولیناليدوميد لهما تأثيرات ماسخة.

تستمر المعالجة حتى تتوقف مستويات نظائر البروتين عن الانخفاض. وهذا ما يسمى ب "طور الهضبة" ويمكن أن يستمر لأسابيع أو سنوات.

في المرضى الأصغر سنًا والأكثر لياقة، يشمل العلاج المعياري معالجات الخط الأول، مثل سيكلوفوسفاميد، ثاليدوماید وديكساميثازون (CTD) أو بورتيزوميب (Velcade)، ثاليدوماید وديكساميثازون (VTD) لأقصى استجابة، وبعد ذلك يتم إجراء زراعة نقي العظم HSCT الذاتي، مما يحسن نوعية الحياة ويطيل البقاء على قيد الحياة ولكنه لا يعالج الورم النقوي. في جميع المرضى الذين تحققت لديهم استجابة قصوى، تُظهر صيانةَ lenalidomide إطالة أمد الاستجابة.

عندما يتطور الورم النقوي، يتم إعطاء العلاج للحث على طور هضبة آخر. في المملكة المتحدة، تم استخدام مثبط البروتينات البورتيزوميب والليناليدوميد على أنهما الخط الثاني والثالث للعلاج، حسب الاقتضاء. كما تم استخدامها أكثر بشكل متكرر في الخط العلاجي الأول أو الثاني مع فائدة إنذارية، ومع ذلك، إن الانتكاسات اللاحقة أكثر صعوبة في العلاج. تُظهر مثبطات البروتوزوم من الجيل الثاني، carfilzomib، والجسم المضاد daratumumab المضاد لـ CD38 مظهراً واعدًا في الانتكاس / مرض حَرون. قد يستفيد المرضى المستجيبون منزراعة نقي العظم HSCT الذاتي الثانوي.

العلاج الشعاعي

فعال لألم العظام الموضعي الذي لا يستجيب للتسكين البسيط وللكسور المرضية. كما أنه مفيد في العلاج الطارئ

لمضاعفات أورام البلازما خارج الجافية كانضغاط الحبل الشوكي.

البايفوسفونيت Bisphosphonates

يقلل العلاج طويل الأمد بالبيسفوسفونات من آلام العظام وأحداث الهيكل العظمي. تحمي الأدوية العظام (الفصل 24) وربما تسبب الموت المبرمج للخلايا البلازمية الخبيثة. هناك دليل أن الزوليدرونات في الوريد المتوالفة مع مضاد الورم النقوي تمنح العلاج ميزة البقاء على قيد الحياة أكثر من البايفوسفونيت الفموي.

قد يترافق تنخر عظم الفك مع الاستخدام طويل الأمد أوالصحة الفموية السيئة وانتانات اللثة؛ فمن المهم إجراء المتابعة السنية المنتظمة، بما في ذلك الفحص قبل بدء العلاج.

الإنذار

يحدد النظام المرحلي الدولي (ISS) ميزات ضعف الإنذار، بما في ذلك ارتفاع β2 ميكروغلوبولين وانخفاض الألبومين في التشخيص (ISS المرحلة 3، متوسط البقاء على قيد الحياة 29 شهرًا). هذا بالنسبة للذين يملكون ألبومين طبيعي و2–ميكروغلوبولين منخفض (ISS المرحلة 1) متوسط البقاء على قيد الحياة 62 شهرًا. بشكل متزايد، يستخدم التحليل الخلوي الوراثي لتحديد المرضى ذوي الخطورة المنخفضة، على سبيل(del(17/17p) t (4;14)،t (14;16)، t (14;20)(، غير مفرطة الصيغة الصبغية وكسب (q1).

23.59 الخباثة الدموية في الشيخوخة

- **متوسط العمر**: 70 سنة تقريباً لمعظم الخباثات الدموية.
- **السمات البيولوجية ضعيفة الخطورة**: الوراثة الخلوية الضارة أو وجود النمط الظاهري لمقاومة الأدوية المتعددة أكثر شيوعًا.
- **الإنذار**: تقدم العمر هو متغير سلبي مستقل في ابيضاض الدم الحاد واللمفوما العدوانية.
- **العلاج الكيميائي**: قد يكون أقل قدرة على التحمل. كبار السن هم أكثر المحتملون أن يكون لديهم مشاكل قلبية أو رئوية أو استقلابية سابقة، يتحمل العدوى الجهازية بشكل أقل الى حد بعيد ويستقلب الأدوية السامة للخلايا
- بشكل مختلف.
- **معدلات الشفاء**: مماثلة لتلك الموجودة في المرضى الأصغر سنا، في أولئك الذين يجرون العلاج المُحتمل.
- **قرار العلاج**: يجب أن يستند إلى الحالة البيولوجية للفرد ومستوى الدعم الاجتماعي المتاح ورغبات المريض وأفراد العائلة المباشرة، ولكن ليس حسب العمر الزمني وحده.

إن استخدام زراعة نقي العظم HSCT الذاتي والتطورات في العلاج الدوائي مع العوامل الجديدة زادت من فرصة البقاء على قيد الحياة. يعيش أكثر من ثلث المرضى الآن لمدة 5 سنوات، مقارنة بربع واحد فقط منذ 10 سنوات. قد تتحسن التوقعات بشكل أكبر مع الأدوية الجديدة والمجموعات العلاجية.

فقر الدم اللاتنسجي Aplastic anaemias

فقر الدم اللاتنسجي المكتسب الأولي مجهول السبب
Primary idiopathic acquired aplastic anaemia

اضطراب نادر في أوروبا وأمريكا الشمالية بنسبة 2–4 حالات جديدة لكل مليون نسمة سنويًا. يعد المرض أكثر شيوعًا في أجزاء معينة أخرى من العالم، على سبيل المثال شرق اسيا. المشكلة الأساسية هي فشل الخلايا الجذعية متعددة القدرات بسبب مهاجمة المناعة الذاتية، مما ينتج عنه نقص تنسج نقي العظم مع قلة الكريات الشاملة في الدم. يعتمد التشخيص على استبعاد الأسباب الأخرى لفقر الدم اللاتنسجي الثانوي (انظر أدناه) والأسباب الخلقية النادرة، مثل فقر الدم فانكوني.

المظاهر السريرية والاستقصاءات

المرضى الذين يعانون من أعراض فشل نقي العظام، عادة فقر الدم أو النزيف، وبشكل أقل شيوعاً من العدوى. يوضح FBC قلة الكريات الشاملة، وانخفاض الخلايا الشبكية وغالبا كبر حجم الكريات. يكشف رشف النخاع العظمي والمقراض عن نقص الخلايا. تُصنف شدة فقر الدم اللاتنسجي وفقًا لمعايير Camitta (الإطار 23.60).

التدبير

سيحتاج جميع المرضى إلى دعم عبر منتجات الدم والتدبير الهجومي للعدوى. إن تدبير تشخيص فقر الدم اللاتنسجي

23.60 معايير Camitta

فقر الدم اللاتنسجي الشديد (SAA)

- خلوية النقي <25٪ (أو 25–50٪ مع أقل من 30٪ الخلايا المكونة للدم المتبقية)، بالإضافة إلى اثنين على الأقل من:
  العدلات <0.5 × 109 / لتر
  الصفائح الدموية <20 × 109 / لتر
  عدد الخلايا الشبكية <20 × 109 / لتر

فقر الدم اللا تنسجي الشديد جداً (VSAA)

- مشابه لـSAA ولكن العدلات <0.2 × 109 / لتر

فقر الدم اللاتنسجي الغير شديد (NSAA)

- فقر الدم اللاتنسجي لا يفي بمعايير SAA أو VSAA

الشديد بالعلاج الداعم فقط يكون ضعيفًا وأكثر من 50٪ من المرضى يموتون في السنة الأولى عادةً. العلاج الشافي للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 35 عامًا والذين يعانون من فقر الدم اللاتنسجي مجهول السبب هو زراعة نقي العظم HSCT الخيفي إذا كان هناك شقيق متبرع متوافق. قد يكون المرضى الأكبر سنًا (35–50) مرشحين إذا كانوا ليس لديهم أمراض مرافقة. يجب أن يبدأ المتبرع بعملية الزرع في أسرع وقت ممكن عند أولئك الذين لديهم أخ متوافق؛ لديهم فرصة 75–90٪ من العلاج طويل الامد. في المرضى الأكبر سناً وأولئك الذين ليس لديهم متبرع مناسب، العلاج المثبط للمناعة (IST) مع الغلوبيولين المضاد للخلية التوتية (ATG) والسيكلوسبورين هو العلاج المختار ويعطي معدلات بقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات 75٪. يعتبر الطعم الخيفي من المتبرع غير المرتبط مناسب للمرضى الذين فشلوا بالعلاج المثبط للمناعة IST. أنتج ناهض مستقبلات الثرومبوبويتين eltrombopag استجابات لا تنسجية trilineage في المرضى الذين فشلوا بالعلاج المثبط للمناعة ISTوهو مُجاز لهذا الغرض. قد يتطور الانتكاس عند المرضى غير المعرضين للزرع أو الاضطرابات النسيلية الأخرى في تكون الدم، مثل البيلة الهيموغلوبينية الانتيابية الليلية، متلازمة خلل التنسج النقوي والابيضاض النقوي الحاد AML. يجب متابعة مرضى فقر الدم اللاتنسجي على المدى الطويل.

فقر الدم اللاتنسجي الثانوي Secondary aplastic anaemia

تم إدراج أسباب هذه الحالة في **الإطار 23.61**. إنه من غير العملي إدراج جميع الأدوية التي يشتبه تسببها في عدم التنسج. من المهم التحقق من الآثار الجانبية المبلغ عنها لجميع الأدوية التي تم تناولها خلال الأشهر السابقة. في بعض الحالات، تكون قلة الكريات أكثر انتقائية وتؤثر على خط خلوي واحد فقط، وغالبًا ما يكون العدلات. هذه نتيجة عرضية، مع عدم وجود اعتلال في الصحة في كثير من الأحيان. من المحتمل أن يكون له أساس مناعي ولكن من الصعب إثباته.

إن السمات السريرية وطرق التشخيص هي نفسها كما في فقر الدم اللاتنسجي الأولي مجهول السبب. يجب معالجة السبب الأساسي أو إزالته، ولكن بخلاف ذلك يكون التدبير نفسه بالنسبة للشكل مجهول السبب.

23.61 أسباب فقر الدم اللاتنسجي الثانوي

- الأدوية:
  الأدوية السامة للخلايا
  المضادات الحيوية – الكلورامفينيكول والسلفوناميدات
  العوامل المضادة للروماتيزم – البنسيلامين، الذهب، فينيل بوتازون، إندوميتاسين
  الأدوية المضادة للغدة الدرقية – كاربيمازول، بروبيل ثيوراسيل
  مضادات الاختلاج
  مثبطات المناعة – الآزوثيوبرين
- مواد كيميائية:
  البنزين، إساءة استخدام مذيب التولوين – شم الغراء
  المبيدات الحشرية – الهيدروكربونات المكلورة (DDT)، الفوسفات العضوية والكربامات
- الإشعاع
- التهاب الكبد الفيروسي

الأوراق التكاثرية النقوية

تشكل مجموعة من الحالات المزمنة التي تتظاهر بتكاثر نسيلي لخلايا نقي العظم الطليعية. كثرة الكريات الحمراء

rubra vera (PRV) وكثرة الصفيحات الأساسية والتليف النقوي (تليف نقي العظم) هي الأورام التكاثرية النقوية غير اللوكيميا. بالرغم من أن غالبية المرضى مصنفون على أنهم مصابون بواحد من هذه الاضطرابات، وبعضها له سمات متداخلة والتي في كثير من الأحيان تتوالى من شخص إلى آخر، على سبيل المثال PRV بالنسبة الى التليف النقوي (تليف نقي العظم). سوف يؤدي الاكتشاف الأخير للأساس الجزيئي لهذه الاضطرابات إلى تغييرات في التصنيف والعلاج؛ تم العثور على طفرة في الجين الموجود على الكروموسوم 9 الذي يشفر نقل الإشارة على جزيء JAK-2 في أكثر من 90٪ من حالات كثرة الحمر PRV و50٪ من المصابين بكثرة الصفيحات الأساسية وتليف النقي. تم العثور على الطفرات على جين الكالريتيكولين (CALR) والتي تنتج بروتين مرافق يحمي البروتينات التي تنتقل من الشبكية الإندوبلازمية إلى السيتوبلازما في أكثر من 25٪ من المرضى الذين يعانون من كثرة الصفيحات الأساسية. يمكن الكشف عن الطفرات في جين مستقبلات الثرومبوبويتين MPL بشكل أقل شيوعاً.

التليف النقوي Myelofibrosis

في التليف النقوي (تليف نقي العظم)، يكون النقي مفرط الخلوية في البداية، مع وجود فائض من خلايا النواء غير الطبيعية التي تطلق عوامل النمو، مثل عامل النمو المشتق الصفيحي، إلى البيئة الدقيقة للنخاع، مما يؤدي إلى تكاثر تفاعلي للأرومات الليفية. يصبح النخاع متليفًا كلما تقدم المرض.

يعاني معظم المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا، من الإنهاك، فقدان الوزن والتعرق الليلي. يمكن أن يكون الطحال متضخماً بشكل هائل بسبب تكون الدم خارج النقي (تشكيل خلايا الدم خارج نقي العظم) وقد يحدث احتشاء طحال مؤلم.

الصورة الدموية المميزة هي فقر الدم بالأرومات البيض، مع كريات الدم الحمراء الجائلة غير الناضجة (زيادة الخلايا الشبكية وخلايا الدم الحمراء ذات النواة) وسلائف الخلايا الحبيبية (الخلايا النقوية). قد نشاهد تشكل الخلايا الحمراء على شكل قطرات دمعية (كرية بكيلة دمعية) وصفائح دموية عملاقة في الدم. يختلف تعداد البيض من منخفض إلى مرتفع نسبيًا وقد يكون تعداد الصفائح الدموية مرتفعًا أو طبيعيًا أو منخفضًا. قد تكون مستويات اليورات مرتفعة بسبب زيادة انهيار الخلايا، ونقص حمض الفوليك يكون شائعاً. غالبًا ما يكون من الصعب رشف النقي وتظهر خزعة النقي وجود فائض من خلايا النواء وزيادة الريتيكولين واستبدال الأنسجة الليفية. إن وجود طفرة JAK-2 يدعم التشخيص.

التدبير والإنذار

متوسط البقاء على قيد الحياة هو 4 سنوات من التشخيص، لكنه يتراوح من 1 سنة لأكثر من 20 عامًا. العلاج موجه للسيطرة على الأعراض، على سبيل المثال عمليات نقل الكريات الحمراء من أجل فقر الدم. يجب إعطاء حمض الفوليك لمنع النقص. قد يساعد العلاج السام للخلايا بهيدروكسي كارباميد بالتحكم في حجم الطحال أو تعداد الكريات البيضاء أو الأعراض الجهازية. قد تكون هناك حاجة لاستئصال الطحال بسبب التضخم الطحالي الفظيع أو قلة الكريات الشاملة المصحوبة العرضيّة الثانوية لتجمع خلايا الطحال وفرط نشاط الطحال. يمكن التفكير بزرع نقي العظم HSCT للمرضى الأصغر سنًا. Ruxolitinib، مثبط لـ JAK-2، هو الآن مُجاز في التليف النقوي (تليف نقي العظم) وهو فعال في التقليل من الأعراض الجهازية وتضخم الطحال.

كثرة الصفيحات الأساسية Essential thrombocythaemia

يؤدي التكاثر المُطلَق لخلايا النواء إلى ارتفاع مستوى الصفائح الدموية الجائلة والتي غالبًا ما تكون غير وظيفية. بشكل مسبق لتشخيص كثرة الصفيحات الأساسية الذي يتم إجراؤه، يجب استبعاد الأسباب التفاعلية لكثرة الصفيحات (انظر **الإطار 23.15**). يدعم وجود طفرة JAK-2 أو CALR أو نادرًا طفرة MPL التشخيص ولكن ليس بشكل عام. المرضى المقدمون في متوسط العمر 60 عامًا ولديهم انسداد أو نزيف في الأوعية الدموية، أو لديهم ارتفاع عدد الصفائح الدموية المعزول الغير عرضي. ستتحول نسبة صغيرة منهم (حوالي 5٪) إلى ابيضاض دم حاد والبعض الآخر للتليف النقوي (تليف نقي العظم).

من المحتمل أن يستفيد معظم المرضى الذين يعانون من كثرة

الصفيحات الأساسية على جرعة منخفضة من الأسبرين لتقليل خطر أحداث انسداد الأوعية الدموية. المرضى ذوي الخطورة المنخفضة (أقل من 40 سنة، عدد الصفائح الدموية <1500 × 10^9/ لتر ولا يوجد نزيف أو تجلط (قد لا تتطلب علاج لتقليل عدد الصفائح الدموية. بالنسبة لأولئك الذين يعانون من تعداد صفائح دموية أعلى من 1500 × 10^9 / لتر، مع ظهور الأعراض، أو مع عوامل خطورة أخرى لخثار الدم مثل السكري أو ارتفاع ضغط الدم ويجب إعطاء العلاج للسيطرة على عدد الصفائح الدموية. تتضمن العوامل هيدروكسي كارباميد الفموي أو أناجريليد، مثبط إنضاج خلايا النواء. قد يكون الفوسفور المشع في الوريد (^{32}P) مفيداً في الشيخوخة ويملك الانترفيرون ألفا دوراً في المرضى الأصغر سنًا.

كثرة الكريات الحمراء Polycythaemia rubra vera

يحدث PRV بشكل رئيسي في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 40 عامًا ويقدم إما نتيجة عرضية لارتفاع الهيموغلوبين، أو مع أعراض فرط اللزوجة، مثل الإنهاك وفقدان التركيز، صداع، دوار، غشي، حكة ورعاف. يتظاهر بعض المرضى بمظاهر شريانية محيطية أو مرض دماغي وعائي. قد يحدث الانصمام الخثاري الوريدي أيضاً. التقرح الهضمي شائع، وأحيانًا يكون معقدًا بسبب النزيف. غالبًا ما يكون المرضى ممتلئين ويملك العديد منهم طحال مجسوس عند التشخيص.

تمت مناقشة استقصاء كثرة الحمر سابقاً في هذا الفصل. يستند تشخيص PRV الآن على إيضاح ارتفاع الهيماتوكريت ووجود طفرة JAK-2 V617F (إيجابية في 95٪ من الحالات). في بعض الأحيان JAK-2تكون سلبية، يجب إثبات ارتفاع كتلة كريات حمراء وغياب أسباب كثرة الكريات الحمر الثانوية. قد يتضخم الطحال وترتفع بشكل متكرر العدلات وتعداد الصفائح الدموية، يمكن العثور على نمط نووي غير طبيعي في النقي، ويمكن استخدام زرع النقي في المختبر لتوضيح النمو المستقل في غياب عوامل النمو المضافة.

التدبير والإنذار

يقلل الأسبرين من خطر الخثار. تعطي الفصادة تخفيف فوري لأعراض اللزوجة. ويتم إزالة بين 400 و500 مل من الدم (أقل إذا كان المريض كبير في السن) ويتم تكرار الفصادة كل 5–7 أيام حتى ينخفض الهيماتوكريت إلى أقل من 45٪. لكن بشكل أقل تواتراً ستحافظ الفصادة المنتظمة على هذا المستوى حتى يظل الهيموغلوبين منخفضًا بسبب نقص الحديد.

قد يقلل كبت تكاثر النقي باستخدام هيدروكسي كارباميد أو الإنترفيرون ألفا من خطر الانسداد الوعائي، يضبط حجم الطحال ويقلل الاستحالة إلى التليف النقوي. ^{32}P عن طريق الوريد، والذي يكون محجوز للمرضى الأكبر سنًا لأنه يزيد خطر الاستحالة إلى ابيضاض الدم الحاد بنسبة 6–10 أضعاف، تستخدم نادراً الآن في أوروبا وأمريكا الشمالية.

يتجاوز متوسط البقاء على قيد الحياة بعد التشخيص في المرضى المعالجين ال 10 سنوات. يعيش بعض المرضى أكثر من 20 عامًا؛ لكن، تحدث الأحداث الوعائية الدماغية أو التاجية لدى ما يصل إلى 60٪ من المرضى. قد يتحول المرض إلى اضطراب تكاثري نقوي آخر، مع حوالي 15٪ يتطور لديهم ابيضاض الدم الحاد أو التليف النقوي (تليف نقي العظم).

الاضطرابات النزفية

اضطرابات تخثر الدم الأولي Disorders of primary haemostasis

قد يفشل التشكيل الأولي لسدادة الصفائح الدموية (انظر الشكل 23.6A، ص 918؛ المعروف أيضًا باسم "تخثر الدم الأولي") في قلة الصفيحات ، ومرض فون ويلبراند، وكذلك في الصفائح الدموية وأيضاً في الاضطرابات الوظيفية والأمراض التي تصيب جدار الوعاء الدموي.

تشوهات جدار الوعاء Vessel wall abnormalities

قد تكون تشوهات جدار الوعاء:

- خلقية، مثل توسع الشعيرات النزفي الوراثي
- مكتسبة، كما في التهاب الأوعية الدموية (الفصل 24) أو الاسقربوط.

توسع الشعيرات النزفي الوراثي Hereditary haemorrhagic telangiectasia

توسع الشعيرات النزفي الوراثي (HHT) هو في الغالب حالة وراثية ناتجة عن طفرات في ترميز الجينات الإندوغلين والكيناز الشبيه بمستقبلات أكتيفين، وهما مستقبلات الخلايا البطانية لتحويل عامل النمو بيتا (TGF-β)، السيتوكينات الوعائية المنشأ القوية. يتواجد توسع الشعيرات وأمهات الدم الوعائية الصغيرة في أطراف الأصابع والوجه واللسان والممرات الأنفية والرئة والسبيل الهضمي. تطور نسبة محددة من هؤلاء المرضى التشوهات الشريانية الوريدية الرئوية الأكبر (PAVMs) التي تسبب نقص تأكسج الدم الشرياني بسبب تحويلة من اليمين إلى اليسار. هذه تهيئ للانصمام التناقضي، مما يؤدي إلى سكتة أو خراج دماغي. يجب فحص جميع مرضى HHT من أجل PAVMs؛ إذا تم العثور عليها، ينبغي النظر بالاجتثاث بواسطة التصميم عن طريق الجلد.

المرضى الذين يعانون إما من نزيف متكرر، على وجه الخصوص رعاف، أو لديهم نقص حديد بسبب نزيف هضمي خفي. يمكن أن يكون العلاج صعبًا بسبب نقاط النزيف المتعددة ولكن يسمح العلاج المنتظم بالحديد غالباً للنقي أن يعاوض عن فقدان الدم. قد يمنع الكي الموضعي أو العلاج بالليزر الآفات المفردة من النزيف. تمت تجربة مجموعة متنوعة من العلاجات الطبية ولكن لم يكن أي منها فعالاً بشكل عام.

داء اهلرز دانلوس Ehlers–Danlos disease

متلازمة إهلرز دانلوس الوعائية (النوع 4) هي اضطراب سائد وراثي جسمي نادر (1/100000) ناتج عن عيب في النوع الكولاجين 3 الذي ينتج عنه هشاشة الأوعية الدموية وأغشية الأعضاء والذي يقود إلى النزيف وتمزق الأعضاء. يقتصر غالبًا فرط حركة المفصل الكلاسيكي (الفصل 24) في هذا الشكل من المرض ولكن تكون التغيرات الجلدية ومظهر الوجه نموذجية. يجب النظر في التشخيص عندما يكون هناك تاريخ نزفي مع فحوصات مخبرية عادية.

الاسقربوط Scurvy

يؤثر نقص فيتامين c على التخليق الطبيعي للكولاجين وينتج عنه اضطراب نزفي يتميز بالحويصلة الجريبية والنزف الحَبَرِيّ والكدمات والنزف تحت السمحاق. مفتاح التشخيص هو التاريخ الغذائي (الفصل 19).

اضطرابات وظائف الصفائح الدموية Platelet function disorders

قد ينجم النزيف عن قلة الصفيحات (انظر الإطار 23.14) أو من تشوهات خلقية أو مكتسبة في وظيفة الصفائح الدموية. الاضطرابات المكتسبة الأكثر شيوعًا هي علاجية المنشأ، الناتجة عن استخدام الأسبرين، كلوبيدوغرل، تيكاغريلور، ديبيريدامول ومثبطات البروتين السكري IIb / IIIa للوقاية من الخثار الشرياني (انظر الإطار 23.26). تشوهات الصفائح الدموية الوظيفة الموروثة نادرة نسبيًا. قد تحدث التشوهات الخلقية بسبب نقص البروتينات السكرية الغشائية، على سبيل المثال وهن غلانزمان الصفيحي (IIb / IIIa) أو متلازمة برنارد سوليير (Ib)، أو بسبب وجود خلل في حبيبات الصفائح الدموية، على سبيل المثال نقص حبيبات الأجسام الكثيفة (دلتا) (انظر الشكل 23.7) مما يؤدي إلى اضطرابات جمعية الإختزان. تتميز اعتلالات الصفيحات الكبيرة الخلقية الناتجة عن طفرات في الجين ثقيل السلسلة للميوسين MYH-9 بالصفائح الدموية الكبيرة، المُشْتَمَلات في العدلات (أجسام Döhle) ومجموعة متنوعة من السمات الأخرى، بما في ذلك الصمم الحسي العصبي والتشوه الكلوي. إن اعتلالات الصفيحات العائلية الأخرى مهمة، لأنها يمكن أن ترتبط بسمات جسدية، وبعضها مرتبط بالميل لفشل نمو نقي العظم أو خلل التنسج (مثل قلة الصفيحات المرتبطة بـ RUNX-1). منفصلاً عن وهن غلانزمان الصفيحي، فإن هذه الحالات هي اضطرابات خفيفة، مع حدوث نزيف بعد الصدمة أو الجراحة عادةً، ولكن نادرا ما تكون عفوية. وهن غلانزمان الصفيحي هي حالة وراثية متنحية صبغية جسدية مرتبطة بمتغير ولكن غالبا ما يكون اضطراب النزف الحاد. تُواجَه هذه الحالة عادة من خلال التدابير الميكانيكية الموضعية، ولكن مضادات الفبرين، مثل حمض الترانيكساميك، قد يكون مفيدًا، وفي حالات النزيف الحاد، قد تكون هناك حاجة لنقل الصفائح الدموية. VIIa المأشوب مُجاز لعلاج النزيف المقاوم في وهن

غلانزمان الصفيحي.

قلة الصفيحات Thrombocytopenia

تحدث قلة الصفيحات في العديد من العمليات المرضية، كما هو مذكور في **الإطار 23.14**، تمت مناقشة الكثير منها في مكان آخر في هذا الفصل.

فرفرية نقص الصفيحات الأساسية Idiopathic thrombocytopenic purpura

فرفرية نقص الصفيحات المجهولة السبب (ITP) متواسطة مناعياً مع إشراك الأجسام المضادة الذاتية، وتتوجه أغلب الأحيان ضد البروتين السكري الغشائي الصفيحي IIb / IIIa، والذي يحسس الصفائح الدموية، مما يؤدي إلى إزالة مبكرة من الدوران عن طريق خلايا الجهاز البطاني الشبكي. إنه ليس اضطرابًا واحدًا، تحدث بعض الحالات بشكل معزول بينما يرتبط البعض الآخر بخلل الجهاز المناعي الكامن في هذه الحالة مثل أمراض الأنسجة الضامة، عدوى فيروس نقص المناعة البشرية، الأورام الخبيثة للخلايا البائية، الحمل وبعض العلاجات الدوائية. إن الأعراض السريرية والإمراضية متشابهة، مهما كان سبب ITP.

المظاهر السريرية والاستقصاءات

تعتمد أعراض المرض على درجة قلة الصفيحات. يحدث النزيف العفوي عادةً فقط عندما يكون عدد الصفائح الدموية أقل من 20×10^9 / لتر. في التعداد الأعلى، يمكن أن يشكو للمريض من كدمات خفيفة أو أحيانًا رعاف أو غزارة الطمث. اكتشفت العديد من الحالات التي يزيد تعدادها عن 50×10^9 / لتر عن طريق الصدفة.

في البالغين، يؤثر ITP بشكل أكثر شيوعًا على الإناث وقد يحدث ببداية مخاتلة. على عكس ITP عند الأطفال، من غير المعتاد وجوده أن يكون سابقاً لعدوى فيروسية سابقة. قد تظهر أعراض أو علامات مرض النسيج الضام عند بداية تقدم المرض أو تظهر للعيان بعد عدة سنوات. يجب أن نأخذ بعين الاعتبار عند المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا فحص نقي العظام للبحث عن خباثة الخلايا البائية المرافقة، ويتم إجراء اختبار الأجسام المضادة الملائمة إذا كان تشخيص مرض النسيج الضام محتملاً. ينبغي النظر في اختبار فيروس نقص المناعة البشرية لأن النتيجة الإيجابية سيكون لها آثار كبيرة على العلاج الملائم. فيلم الدم المحيطي طبيعي، بصرف النظر عن الانخفاض الكبير بعدد الصفائح الدموية، بينما يظهر نخاع العظم زيادة واضحة في خلايا النواء.

التدبير

العديد من المرضى الذين يعانون من ITP المعاوض المستقر وتعداد الصفائح الدموية الأكثر من 30×10^9 / لتر لا يحتاجون إلى علاج لرفع تعداد الصفيحات الدموية، إلا في أوقات زيادة خطر النزف، مثل الجراحة والخزعة. إن علاج الخط الأول لمرضى النزيف التلقائي يتم بجرعات عالية من القشرانيات السكرية، إما بريدنيزولون (1 ملغ / كجم يومياً) أو ديكساميثازون (40 ملغ، يوميا لمدة 4 أيام)، لقمع إنتاج الأجسام المضادة وتثبيط بلعمة الصفائح الدموية الحساسة بواسطة الخلايا الشبكية البطانية.

يمكن أن يؤدي إعطاء الغلوبولين المناعي في الوريد إلى ارتفاع تعداد الصفائح الدموية عن طريق تثبيط مستقبلات الأجسام المضادة على الخلايا البطانية الشبكية، ويتم دمجه مع العلاج بالقشرانيات السكرية إذا كان هناك فشل تخثر دم شديد، خاصة مع وجود دليل على وجود نزف مخاطية كبير أو استجابة بطيئة للقشرانيات السكرية وحدها. يجب أن يُعالَج النزف المهدد للحياة المحتمل والمُستديم بنقل الصفائح الدموية بالإضافة إلى المعالجات الأخرى.

قد تصبح الحالة مزمنة، مع الهجوع والانتكاسات. يجب معالجة الانتكاسات عن طريق إعادة تقديم القشرانيات السكرية. إذا كان المريض يعاني من انتكاستين أو أمراض مقاومة أولية، يجب التفكير بعلاجات الخط الثاني. تشمل خيارات علاجات الخط الثاني ناهضات مستقبلات الثرومبوبويتين (TPO-RA) الترومبوباج وromiplostim، استئصال الطحال وكبت المناعة. حيث يجب أخذ استئصال الطحال بعين الاعتبار، يجب استخدام الاحتياطات الموضحة في **الإطار 23.40** بمكانها الصحيح. ينتج عن استئصال الطحال هجوع كامل في حوالي 70٪ من المرضى وتحسن في 20–25٪ أخرى في الحالات المواتية. تحفز TPO-RAs الاستجابة في حوالي

75٪ من الحالات، عادة في غضون 10–14 يومًا. قد ينتج عن العلاج بجرعة منخفضة من القشرانيات السكرية ومثبطات المناعة مثل ريتوكسيماب، سيكلوسبورين، mycophenolate و tacrolimus أيضًا فترة هجوع. الترتيب الذي يجب أن تستخدم به العلاجات غير واضح تمامًا، على الرغم من أن TPO-RAs مُجازاً بهذه الحالة بينما العوامل المثبطة للمناعة ليست كذلك.

اضطرابات التخثر Coagulation disorders

تم توضيح التخثر الطبيعي في الشكل 23.6. قد يكون نقص عامل التخثر خلقيًا أو مكتسبًا، وقد تؤثر على واحد أو أكثر من عوامل التخثر (الإطار 23.62). ترتبط الاضطرابات الوراثية بشكل موحد تقريبًا بالتخليق المنخفض، نتيجة لطفرة في الجين المشفرة للبروتين الرئيسي في التخثر. مرض فون ويلبراند هو اضطراب النزف الوراثي الأكثر شيوعاً. الناعور A و B هو أكثر أوجه القصور في عامل التخثر شيوعًا ولكن تُشاهَد العيوب الموروثة لجميع عوامل التخثر الأخرى. قد تكون الاضطرابات المكتسبة ناتجة عن نقص الإنتاج (على سبيل المثال: في فشل الكبد)، زيادة الاستهلاك (على سبيل المثال في التخثر المنتشر داخل الأوعية) أو تثبيط وظيفة عوامل التخثر (مثل علاج الهيبارين أو مثبطات التخثر المناعية، على سبيل المثال الناعور A المكتسب).

الناعور A Haemophilia

يؤثر نقص العامل الثامن الناتج عن الناعور A في 10000/1 من الأفراد. وهو أكثر عوامل التخثر الخلقي شيوعًا بالنقص. يتم تصنيع العامل الثامن في المقام الأول عن طريق الكبد والخلايا البطانية وله عمر نصف حوالي 12 ساعة. إنه محمي من تحلل البروتين في الدورة الدموية عن طريق الارتباط بعامل فون ويلبراند (vWF).

علم الوراثة Genetics

يقع جين العامل الثامن على الصبغي X. يرتبط الناعور بمجموعة من الطفرات في جين العامل الثامن؛ ويشمل هذا الانقلابات الرئيسية، والحَبْن الكبير والمغالطة، الهراء وتشوهات موقع اللصق. كما أن جين العامل الثامن على الصبغي X، الناعور A هو اضطراب مرتبط بالجنس. وهكذا فإن جميع بنات مريض الناعور هن حوامل

23.62 أسباب تجلط الدم

خلقي

مرتبط بـ X

- الناعور A و B

جسمية

- مرض فون ويلبراند
- أوجه القصور في العامل الثاني، الخامس، السابع، العاشر، الحادي عشر، الثالث عشر
- النقص العامل الثاني والسابع والتاسع والعاشر المتحد
- الجمع بين نقص العامل الخامس والثامن
- نقص فيبرينوجين الدم
- خلل فيبرينوجين الدم

مكتسب

قيد الإنتاج

- فشل كبدي
- نقص فيتامين ك

زيادة الاستهلاك

- تنشيط التخثر:
  التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC)
- المتواسطة بالمناعة:
  الناعور المكتسب ومرض فون ويلبراند
- آخرون:
  نقص العامل X المكتسب (في الأميلويد)
  مرض فون ويلبراند المكتسب في ورم ويلمز
  النقص المكتسب في العامل السابع في الإنتان

دواء يُحرض

- تثبيط الوظيفة:
  الهيبارين
  أرغاتروبان
  بيفاليرودين
  فونداباrينوكس
  ريفاروكسابان
  ابيكسابان
  دابيغاتران
  إدوكسابان
- منع التعديل اللاحق للترجمة:
  الوارفارين

إجبارية، بدورها، فرصة 1 من 4 لكل حمل منها ينتج عنه ولادة طفل مصاب، طفل ذكر عادي، أنثى حاملة أو أنثى عادية. إن التشخيص قبل الولادة عن طريق أخذ عينات الزغابات المشيمية ممكن في العائلات المصابة بطفرة معروفة. الناعور "يتناسل" داخل الأسرة؛ كل الأعضاء لديهم الطفرة الجينية نفسها للعامل الثامن ونمط ظاهري شديد مماثل أو خفيف. قد تملك النساء الحاملات للناعور مستويات منخفضة من العامل الثامن بسبب التعطيل العشوائي للصبغي X الطبيعي في الجنين النامي (الفصل 3). يمكن أن يؤدي هذا الى اضطراب نزفي خفيف. وبالتالي يجب قياس مستوى العامل الثامن لدى جميع الحاملين المعروفين أو المشتبه بهم بالناعور A.

المظاهر السريرية

يرتبط مدى وأنماط النزف ارتباطًا وثيقًا بمستويات العامل الثامن الثمالية (الإطار 23.63). يعاني المرضى المصابون بالناعور الشديد (مستويات العامل الثامن أقل من 0.01 وحدة / مل) من نزيف تلقائي في الجلد والعضلات والمفاصل. يعد النزف خلف الصفاق وداخل الجمجمة أيضا ميزة. يملك الأطفال المصابون بالناعور الشديد خطر متزايد لحدوث النزف داخل القحف، بالرغم من عدم وجود دليل كاف للتوصية بعملية قيصرية روتينية بالنسبة لهذه الولادات، من المناسب تجنب صدمة الرأس وإجراء تصوير لحديثي الولادة خلال الـ 24 ساعة الأولى من الحياة. يظهر الأفراد المصابون بالناعور المعتدل والخفيف (مستويات العامل الثامن 0.01−0.4 وحدة / مل) نفس نمط النزيف ولكن عادة بعد الصدمة أو الجراحة، عندها يكون النزيف غير متناسب مع وخامة الأذية.

23.63 شدة الناعور (معايير ISTH)

الوخامة	مستوى العامل الثامن أو التاسع	العرض السريري
شديد	> U/mL 0.01	داء مفصلي عفوي وأورام دموية في العضلات
معتدل	U/mL 0.05–0.01	صدمة خفيفة أو جراحة تسبب النزيف
خفيف	> U/mL 0.4–0.05	إصابة كبيرة أو جراحة تتسبب في النزيف الزائد

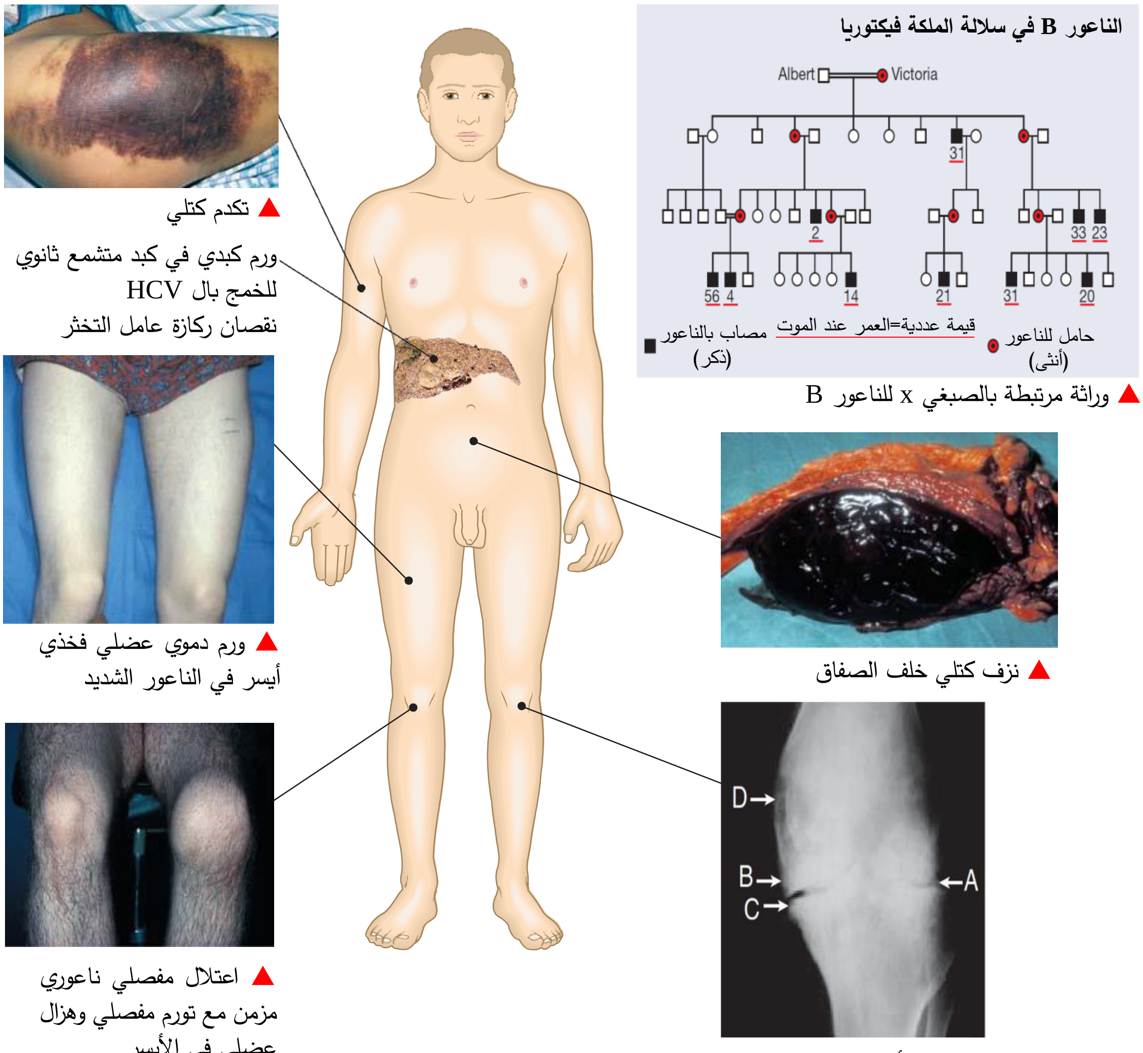
(ISTH = International Society on Thrombosis and Haemostasis)

المراضة الرئيسية للنزيف المتكرر في الناعور الحاد هي الجهاز العضلي الهيكلي. عادة ما يكون النزيف في المفاصل الكبيرة، خاصةً الركبتين والمرفقين والكاحلين والوركين. الأورام الدموية العضلية مميزة أيضًا، والأكثر شيوعًا في عضلات ربلة الساق والعضلات القطنية. إذا لم يتم إعطاء علاج مبكر لوقف النزيف، سوف يظهر مفصل حار، متورم ومؤلم جداً أو ورم دموي في العضلات. يؤدي النزيف المتكرر في المفاصل إلى تضخم الغشاء المفصلي وتخريب الغضروف واعتلال المفاصل الناعوري المزمن (الشكل 23.32).

تعتمد مضاعفات الأورام الدموية العضلية على موقعها. قد يمتد النزيف القطني الكبير ليضغط العصب الفخذي. قد تزيد الأورام الدموية في ربلة الساق من الضغط داخل الغمد اللفافي غير المرن، مما يسبب متلازمة الحيز مع نقص التروية الدموية، نخر، تليف وتقلص لاحق وقصور في وتر العرقوب.

التدبير

مفتاح تدبير الناعور الشديد A (وB) في البلدان الأكثر ثراء هو استبدال عامل التخثر الوقائي. الهدف من هذا العلاج هو الحفاظ على المستويات المنخفضة من العامل الثامن (أو التاسع في حالة الناعور B) أعلى من 0.02 وحدة / مل. يؤدي القيام بذلك إلى تقليل عدد نوبات النزيف للرجال الذين يعانون من الناعور الشديد وبالتالي يقلل من معدل تدهور المفاصل، والذي هو المراضة الرئيسية طويلة الأمد. يمكن توفير الوقاية بعدة طرق مختلفة: يوميًا، في أيام بديلة، أو بناءً على معلومات من دراسات الحرائك الدوائية التي تُعلِم عن أفضل طريقة لجدولة العلاج الوقائي. الممارسة في الناعور A وB في طور التغيير إلى حد ما بسبب إدخال مجموعة متنوعة من ركائز العامل المأشوب التي تم التلاعب بها لتبديل عمر النصف. بالإضافة إلى العامل الثامن المأشوب ذو العمر النصفي المعياري، هناك منتجات جديدة ينتجها Fc المندمج ومديد التأثير / glycopegylation الذي يعمل على إطالة عمر النصف للعامل الثامن إلى درجة أنه يمكن استخدامه لتبديل جداول الجرعات للوقاية.



▲ وراثة مرتبطة بالصبغي x للناعور B

▲ تكدم كتلي

ورم كبدي في كبد متشمع ثانوي للخمج بال HCV
نقصان ركازة عامل التخثر

▲ نزف كتلي خلف الصفاق

▲ ورم دموي عضلي فخذي أيسر في الناعور الشديد

▲ اعتلال مفصلي ناعوري مزمن مع تورم مفصلي وهزال عضلي في الأيسر

▲ صورة أشعة سينية للاعتلال المفصلي المتقدم

الشكل 23.32 المظاهر السريرية للناعور. في الأشعة السينية للركبة، أدى النزيف المتكرر إلى اتساع اللقيمة الفخذية، ولا يوجد غضروف هناك، كما يتضح من قرب عظم الفخذ والساق (أ)؛ التصلب (B)، النابتة العظمية (C) والكيسة العظمية (D) موجودة. (HCV = فيروس التهاب الكبد الوبائي c) داخلي (كدمات شديدة) من Hoffbrand VA. أطلس الألوان لأمراض الدم السريرية، الطبعة الثالثة. فيلادلفيا: Mosby، 2000 Elsevier Inc.

الأسلوب البديل، الذي لا يزال بحاجة لاستخدامه في الدول الأقل غنىً، هو المعالجة عند الطلب. في الناعور الشديد A، يجب معالجة نوبات النزف برفع مستوى العامل الثامن، عادة عن طريق التسريب الوريدي لركازة العامل الثامن. يتم تجفيف ركائز العامل الثامن بالتجميد وثباتها عند 4 درجات مئوية وبالتالي يمكن تخزينها في الثلاجات المنزلية، مما يسمح بمعالجة المرضى أنفسهم في المنزل في أقرب ظهور ممكن للنزيف. يمكن تهيأة ركازة العامل الثامن من بلازما متبرع بالدم تم فحصها للتو بحثاً عن HBV وHCV وHIV ويخضع لعمليتان منفصلتان لتعطيل نشاط الفيروس أثناء التصنيع؛ هذه المستحضرات لها سجل سلامة جيد. ومع ذلك، يتم تحضير ركائز العامل بالتقنية المأشوبة المتاحة على نطاق واسع الآن، وعلى الرغم من أنها باهظة الثمن، إلا أنها تعتبر كونها أكثر أمانًا من تلك المستمدة من البلازما البشرية فيما يتعلق بخطر العدوى. بالإضافة إلى زيادة ركائز العامل الثامن، تقلل إراحة موقع النزيف إما بالراحة في الفراش أو الجبيرة من النزف المستمر. بمجرد أن يهدأ النزيف، يجب تجهيز المريض وعلاجه فيزيائياً من أجل استعادة القوة للعضلات المحيطة.

يجب أن يُقدم لقاح التهاب الكبد A وB لجميع المتلقين المحتملين غير الممنعين لمنتجات الدم المجمعة.

يرفع ناهض مستقبلات الفازوبريسين الديزموبريسين مستويات vWF والعامل الثامن 3–4 أضعاف، وهو أمر مفيد في إيقاف النزيف في المرضى الذين يعانون من الناعور A الخفيف أو المعتدل. الجرعة المطلوبة لهذا الغرض أعلى من تلك المستخدمة في السكري الكاذب، عادة 0.3 ميكروغرام / كغ، ويعطى عن طريق الوريد أو تحت الجلد. بدلا من ذلك، يمكن تحقيق نفس التأثير عن طريق الأنف ب 300 ميكروغرام. بعد تكرار إعطاء الديسموبريسين، يحتاج المرضى إلى المراقبة للحصول على دليل على احتباس الماء، والذي يمكن أن يؤدي إلى نقص صوديوم الدم بنسبة كبيرة. الديزموبريسين مضاد استطباب للمرضى مع أمراض الشرايين الشديدة السابقة بسبب الميل لإثارة حدث الخثار، وفي الأطفال الصغار يمكن أن تؤدي النوبات إلى نقص صوديوم الدم.

مضاعفات علاج عامل التخثر Complications of coagulation factor therapy

قبل عام 1986، لم يتم تثبيط ركائز عامل التخثر المأخوذة من البلازما البشرية فيروسيًا وأصبح العديد من المرضى مصابون بفيروس نقص المناعة البشرية وHBV / HCV. في مرضى الناعور المعالجون بركائز مجمعة غير معطلة فيروسياً قبل عام 1988، إن الإصابة بفيروس التهاب الكبد C شاملة تقريبًا، و80–90 ٪ لديهم دليل على التعرض لفيروس التهاب الكبد B، و60 ٪ أصيبوا بفيروس نقص المناعة البشرية.

تم وصف التدبير في الفصلين 22 و12.

القلق من أنه قد ينتقل العامل المعدي الذي يسبب داء كروتزفيلد جاكوب vCJD (الفصل 25) عن طريق الدم ومنتجاته وقد تم تأكيد ذلك في المتلقون لنقل الخلايا الحمراء، وفي متلقي واحد للعامل الثامن. منتجات البلازما المجمعة، بما في ذلك ركيزة العامل الثامن، يتم تصنيعها الآن من البلازما المجموعة في البلدان ذات معدل الإصابة المنخفض للاعتلال الدماغي الإسفنجي البقري.

المضاعفات الخطيرة الأخرى لتسريب العامل الثامن هي تطوير الأجسام المضادة للعامل الثامن، والتي تظهر في حوالي 20٪ من المصابين بالناعور الشديد. مثل التسريب العلاجي المحدد السريع للأجسام المضادة، مما يجعل العلاج غير فعال نسبيًا. تسريب عوامل التخثر المنشطة، على سبيل المثال السابع a أو النشاط الجانبي المثبط للعامل الثامن (FEIBA)، قد يوقف النزيف.

الناعور B (مرض الكريسماس) Haemophilia B (Christmas disease)

إن انحرافات جين العامل التاسع الموجود أيضًا على الصبغي X تؤدي إلى تقليل مستوى العامل التاسع البلازمي، الذي يؤدي إلى الناعورB. لا يمكن تمييز هذا الاضطراب سريريًا عن الناعور A ولكنه أقل شيوعًا.

يرتبط تواتر نوبات النزيف بشدّةِ نَقْص مستوى العامل IX في البلازما. يتم العلاج باستخدام مركّز العامل IX، الذي يستخدم بذات الطريقة التي يُستخدَم بها العامل VIII في حالة الناعور A. توفّر منتجات العامل IX المأشوب الجديد ذات العمر النصفي الطويل والمصنّع بواسطة إدغام Fc وإدغام الألبومين والربط، إمكانية العلاج الوقائي مرّة واحدة في الأسبوع أو حتى مرّتين أسبوعياً. على الرغم من أنّ مركّزات العامل IX تشارك في مشاكل انتقال الفيروس المشاهدة مع العامل VIII، إلّا أنّها لا تحفّز عادة الأضداد المثبطة (<1% من المرضى)؛ عندما يحدث ذلك–على أيّة حال–فقد يُنذِر بتطوّر رد فعل تحسسيّ شديد.

داء فون ويلبراند

يُعتبر داء فون ويلبراند اضطراباً نزفياً شائعاً ولكنّ من المعتاد أن يكون خفيفاً ناجماً عن عوز كمّيّ (النوعان 1 و3) أو نوعيّ (النوع 2) لعامل فون ويلبراند (vWF). يتم تصنيع هذا البروتين عن طريق الخلايا البطانيّة وخلايا النَّوَّاء megakaryocytes، ويشارك في كل من وظيفة الصفيحات الدمويّة والتخثّر. عادة ما ينتَظِم ببنية متعددة القُسيمات والتي تكون ضرورية من أجل تفاعله مع الكولاجين تحت البطاني والصفيحات الدمويّة (انظر الشكل 23.7). يعمل عامل فون ويلبراند vWF كبروتين ناقل للعامل الثامن –عندما يكون غير مُرتبط تساهميّاً– عوز عامل فون ويلبراند vWF يُخفِّض مستوى العامل VIII في البلازما. يشكّل عامل فون ويلبراند vWF أيضاً جسوراً بين الصفيحات الدمويّة والمكونات تحت البطانيّة

(مثل الكولاجين؛ انظر **الشكل B23.6**)، مما يسمح للصفيحات الدمويّة بالالتصاق بجدران الأوعية الدموية التالفة؛ لذلك يؤدي عوز عامل فون ويلبراند vWF إلى ضَعف تكوين السدادة الصُفيحيّة. يتم التعبير عن مستضدات الزمرة الدمويّة (A و B) على عامل فون ويلبراند vWF، ممّا يقلّل من قابليته للتحلل البروتيني؛ لِذا، تكون المستويات الدورانيّة لِعامل فون ويلبراند vWF لدى الأشخاص الذين يمتلكون الزمرة الدمويّة O أقل مقارنة مع الأفراد الذين يملكون زمراً دموية مختلفة عن الزمرة O. يجب أن يُؤخذ ذلك بعين الاعتبار عند تشخيص داء فون ويلبراند.

يعاني معظم مرضى داء فون ويلبراند من اضطراب من النمط 1، الذي يتميّز بتناقص كمّي في بروتين وظيفيّ طبيعيّ. المرضى الذين يعانون من اضطرابات النمط 2 يَرِثون جزيئات عامل فون ويلبراند vWF شاذّة وظيفياً. يعتمد نمط الشذوذ على موقع الطفرة في جين vWD وكيفية التأثير على الارتباط بالصفيحات الدمويّة والكولاجين والعامل الثامن VIII. المرضى –الذين يعانون من النمط A2 من الداء– لديهم شذوذ في التصاق الصفيحات المُعتمد على عامل فون ويلبراند vWF. أولئك الذين لديهم طفرات في موقع ارتباط البروتين السكري Ib بالصُفيحات الدموية، ممّا يؤدي لِزيادة أُلفَة البروتين السكري b1، ويكون لديهم النمط B2 من الداء؛ أمّا الذين لديهم طفرات في موقع ارتباط العامل VIII لديهم النمط N2 من الداء؛ وأولئك الذين لديهم تشوهات أخرى في ارتباط الصفيحات الدمويّة ولكن مع بنية –عامل فون ويلبراند vWF–متعددة القُسيمات طبيعية يمتلكون النمط M2 من الداء. تم وصف نماذج الشذوذات المخبريّة المرافقة لهذه الأنواع في **الإطار 23.64**. يقع جين عامل فون ويلبراند vWF على الصبغي 12 وعادة ما يكون المرض موروثاً بنمط جسديّ سائد، باستثناء النوع N2 والنوع 3، حيث يكون نمط الوراثة متنحياً.

المظاهر السريرية

يأتي المرضى بتظاهرات نزفية مشابهة لتلك التي تحدث لدى الأفراد الذين يعانون من ضعف في وظيفة الصفيحات الدموية. تُعدّ الكدمات السطحية والرعاف وغزارة الطمث والنزف المعدي المعوي من الأمور الشائعة. عادة ما تكون نوبات النزيف ذات معدل تكرار أقل بكثير من الناعور الشديد، ويمكن ملاحظة النزف المُفرط فقط بعد الرض أو الجراحة. داخل الأسرة الواحدة، يمتلك المرض نفاذيّة متغيرة، لذا قد يعاني بعض الأفراد من نزيف حاد ومتكرر بالفعل، في حين أنّ البعض الآخر يكون لا عرضي نسبياً.

23.64 تصنيف داء فون ويلبراند

النمط	العيب	الوراثة	الاستقصاءات/الأنماط
1	كمّي جزئي	جسديّة سائدة AD	انخفاض متوازي في مستضد عامل فون ويلبراند وRiCoF والعامل VIII:c
2A	نوعي	جسديّة سائدة AD	غياب الجزيئات متعددة القسيمات ذات الوزن المرتفع HWM من عامل فون ويلبراند vWF معدّل فعالية عامل فون ويلبراند vWF تجاه المستضد > 0.7
2B	نوعي	جسديّة سائدة AD	تناقص الجزيئات متعددة القسيمات ذات الوزن المرتفع HWM من عامل فون ويلبراند vWF تعزيز التصاق الصُفيحات (RIPA)
2M	نوعي	جسديّة سائدة AD	معدّل فعالية عامل فون ويلبراند vWF تجاه المستضد >> 0.7 جزيئات عامل فون ويلبراند vWF متعددة القُسيمات طبيعيّة تفاعلات شاذّة ما بين عامل فون ويلبراند والصُفيحات
2N	نوعي	جسديّة متنحيّة AR	ربط معيب لعامل فون ويلبراند vWF بالعامل VIII انخفاض العامل VIII
3	كمي شديد	جسديّة متنحيّة AR أو زَيْجوتٌ مُتَغَايِرَةٌ مُرَكَّبَة CH	انخفاض شديد بفعاليّة عامل فون ويلبراند vWF والعامل VIII:c غياب الجزيئات متعددة القُسيمات

AD = جسديّة سائدة AR = جسدية متنحية CH = زيجوت مُتغايرة مُركبة HWM = الجزيئات متعددة القسيمات ذات الوزن المرتفع من عامل فون ويلبراند vWF RiCoF = التميم الأنزيمي ريستُوسيتِين RIPA = التصاق الصُفيحات المُحرَّض بالريستُوسيتِين ristocetin VII:c = فعاليّة عامل التخثر الثامن VIII بالمعايرة الوظيفية vWF = عامل فون ويلبراند vWF:Ag = مستضد عامل فون ويلبراند مُقاس بواسطة الإليزا ELISA)

الاستقصاءات

يتميز الاضطراب بانخفاض فعاليّة عامل فون ويلبراند vWF والعامل XIII. يمكن تصنيف المرض باستخدام مجموعة من الفحوصات التي تتضمن مقاييس وظيفيّة ومُستضديّة لعامل فون ويلبراند vWF، كالتحليل متعدد القُسيمات للبروتين، واختبارات نوعيّة للوظيفة لتحديد القدرة على الارتباط ببروتين الصفيحات الدموية السكريّ Ib (RIPA) والعامل XIII (الإطار 23.64). علاوة على ذلك، فإن تحليل الطفرات في جين عامل فون ويلبراند vWF مفيد في معظم الحالات.

التدبير

يمكن معالجة العديد من نوبات النزف الخفيفة بنجاح بواسطة الوسائل المحليّة أو باستخدام الديسموبريسين Desmopressin –ممّا يرفع مستوى vWF–ممّا يؤدي لِزيادة ثانويّة في العامل XIII. قد يكون حمض الترانيكساميك Tranexamic acid مفيداً في نزوف الأغشية المخاطيّة. بالنسبة للنزف الأكثر خطورةً أو استمراراً، يمكن تحقيق الإرقاء haemostasis باستخدام مُركزات العامل XII الانتقائية، والتي تحتوي على كميات كبيرة من vWF بالإضافة إلى العامل XIII. يجب ألّا يتلقى الأطفال الصغار والمرضى –الذين يعانون من مرض شرياني حاد– الديسموبريسين desmopressin والمرضى الذين يعانون من النمط B2 من الداء والذين يطورون قِلّةَ صُفَيحات thrombocytopenia لأنّها قد تكون مُزعجة بعد الديزموبريسين desmopressin. لا يستجيب النزف في مرضى النمط الثالث إلّا لمركّز عامل فون ويلبراند/ العامل XIII.

الاضطرابات النزفيّة الموروثة النادرة

تحدث الأعواز الشديدة لِلعامل VII والعامل X والعامل XII كاضطرابات جسمية متنحية. تعتبر اضطرابات نادرة ولكنها مترافقة بنزف شديد. تتضمن المظاهر النموذجية النزف من الجذع السري والنزف داخل القحف. عادة ما يرتبط عوز العامل XII لدى النساء –بشكل نموذجيّ–بفقدان الأجنّة المتكرر. قد يحدث عوز العامل XI لدى الأفراد متخالفي أو متماثلي اللواقح. النزف متبدّل للغاية ولا يمكن التنبؤ به بدقّة من خلال مستويات عوامل التخثر. بوجه عام، يقتصر النزف الشديد على المرضى مع مستويات أقل من 15% من المستوى الطبيعي.

الاضطرابات النزفيّة المكتسبة

يُعتبر التخثّر المُنتشر داخل الأوعية DIC سبباً مهمّاً للنزف الذي يبدأ بتخثّر مُبالغ فيه وغير مُلائِم داخل الأوعية الدمويّة. تمّت مناقشتها لاحقاً تحت عنوان الداء الخثاري.

الداء الكبدي

رغم أنّه يتم وصف الداء الكبدي البرانشيمي الحاد severe parenchymal liver disease (الفصل 22) –تقليدياً–على أنّه حالة مرتبطة بزيادة في النزف، إلا أنّه من الواضح الآن أن هؤلاء المرضى معرّضون أيضاً لمخاطر متزايدة لحدوث الخُثار الوريديّ. على الرغم من وجود نَقص في التصنيع الكبدي للعوامل المحفّزة للتخثّر procoagulant factors، إلّا أنه يتم موازنة هذا النقص إلى حد ما، من خلال خفض إنتاج البروتينات الطبيعية المضادة للتخثر وانخفاض فعالية تحلّل الفبرين في المرضى الذين يعانون من داء كبدي متقدم.

في الداء الكبدي البرانشيمي الحاد، قد ينتج النزف عن عدّة أسباب مُختلفة. تعتبر المصادر المرضيّة للنزف الخطير المحتمل –كدوالي المريء أو القرحة الهضمية–شائعة. هناك تصنيع كبدي منخفض –على سبيل المثال–للعوامل V وVII وVIII وIX وX وXI والبروثرومبين ومولّد الفيبرين fibrinogen. تكون عمليّة تصفية منشّط مولّد البلازمين منخفضة. قد تحدث قلّة صُفيحات ثانويّة لفرط الطُحاليّة في ارتفاع توتر وريد الباب. يحدث انخفاض في امتصاص فيتامين K لدى مرضى اليرقان الركودي cholestatic jaundice، ممّا يؤدي إلى نقص العوامل II وVII وIX وX، ليس فحسب وإنّما يؤدي لِنقص في البروتينات C وS أيضاً. يجب الاحتفاظ بالعلاج بواسطة منتجات البلازما أو نقل الصُفيحات الدمويّة للنزف الحاد أو لتغطية الإجراءات التداخليّة كَخزعة الكبد. يمكن تصحيح عوز فيتامين K بسهولة عن طريق إعطاء فيتامين K حقناً.

القصور الكلوي

شدة الحالة النزفية لدى مرضى القصور الكلوي تتناسب مع تركيز البولة urea البلازمي. التظاهرات النزفيّة هي ذاتها أعراض سوء وظيفة الصُفيحات الدمويّة، مع كون النزف الهضمي شائع بشكل خاص. الأسباب (الأمراض المسببة)

متعدّدة العوامل وتشمَل فقر الدم وقلّة الصُفيحات الخفيفة وتراكم الفضلات ذات الوزن الجزيئي المنخفض –والتي تُفرز بشكل اعتيادي من الكلى–ممّا يثبّط وظيفة الصُفيحات الدمويّة. يتم العلاج عن طريق التحال dialysis لِتقليل تركيز البولة. يوصّى بشكل نادر –في حالات النزيف الشديدة أو المستمرة–بتسريب مُركزات الصُفيحات الدموية ونقل كريات الدم الحمراء. قد تؤدي زيادة تركيز عامل فون ويلبراند vWF –إمّا عن طريق المرسّبات القريّة أو الديسموبريسين desmopressin–إلى تحفيز الإرقاء.

الاضطرابات الخثاريّة

الداء الصُّمّي الخثاريّ الوريديّ (الانصمام الخُثاري الوريدي)

في حين أنّ التظاهرات الأكثر شيوعاً للانصمام الخُثاري الوريدي Venous Thromboembolism (VTE) تضمّ التخثّر الوريدي العميق deep vein thrombosis (DVT) في الساق (الفصل 10) و/أو الصمّة الرئويّة pulmonary embolism (PE؛ انظر الفصل 17)، تُطبّق مبادئ تدبيريّة مُشابهة على التظاهرات الأندر كَخُثار الوريد الوداجي وخُثار الأوردة العميقة DVT في الأطراف العلوية وخُثار الجيوب المخيّة (الفصل 25) والخُثار الوريدي داخل البطن (كَمتلازمة بود كياري Budd– Chiari syndrome، الفصل 22).

يبلغ معدّل الحدوث السنوي للانصمام الخثاري الوريدي VTE حوالي 1: 1000 في السكان الغربيين. يبلغ معدّل الحدوث النسبيّ لِلخُثار الوريدي العميق DVT مقابل الصمة الرئويّة PE حوالي 2: 1. يبلغ معدّل الوفيات بعد 30 يوماً من الإصابة بالخُثار الوريدي العميق DVT حوالي 10%، مقارنة بـ 15% بالنسبة لِصمة الرئويّة PE. تشيع جميع أشكال الداء الصمّي الخثاري الوريدي VTE بشكل متزايد مع تقدم العمر وترتبط العديد من الوفيات بحالات طبية مُصاحبة –كالسرطان أو النَشط أو الأمراض الالتهابيّة– ممّا يجعل المريض عُرضة للتخثر في المقام الأول. غالباً ما تكون عوامل الخطر الخاصة بـ VTE موجودة (الإطار 23.65) ومن المُلائم التحرّي عن

23.65 العوامل المؤهبة للخُثار الوريدي

عوامل متعلّقة بالمريض

- التقدم في العمر
- السمنة
- الدوالي
- التخثُّر الوريدي العميق السابق
- القصّة العائلي، خاصّةً الانصمام الخُثاري الوريدي غير المبرر عند الشباب
- عوامل الخطر الإضافية العابرة:
  الحمل/النفاس
  موانع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين والعلاج بالهرمونات المعيضة
  عدم الحركة (السكون)، على سبيل المثال السفر لمسافات طويلة (> 4 ساعات)
  تعاطي المخدرات عن طريق الوريد بما في ذلك الوريد الفخذي الجراحة (انظر أدناه)
  عِلل/أدواء طبية (انظر أدناه)

حالات جراحيّة

- الجراحات الكبرى، خاصّة إذا كانت مُدَّتها أكثر من 30 دقيقة
- جراحة بطنيّة أو حوضيّة، وخاصّة للسرطان
- جراحة عظميّة كُبرى على الأطراف السفليّة، على سبيل المثال جراحة استبدال مفصل وكسر الوَرِك

حالات طبيّة

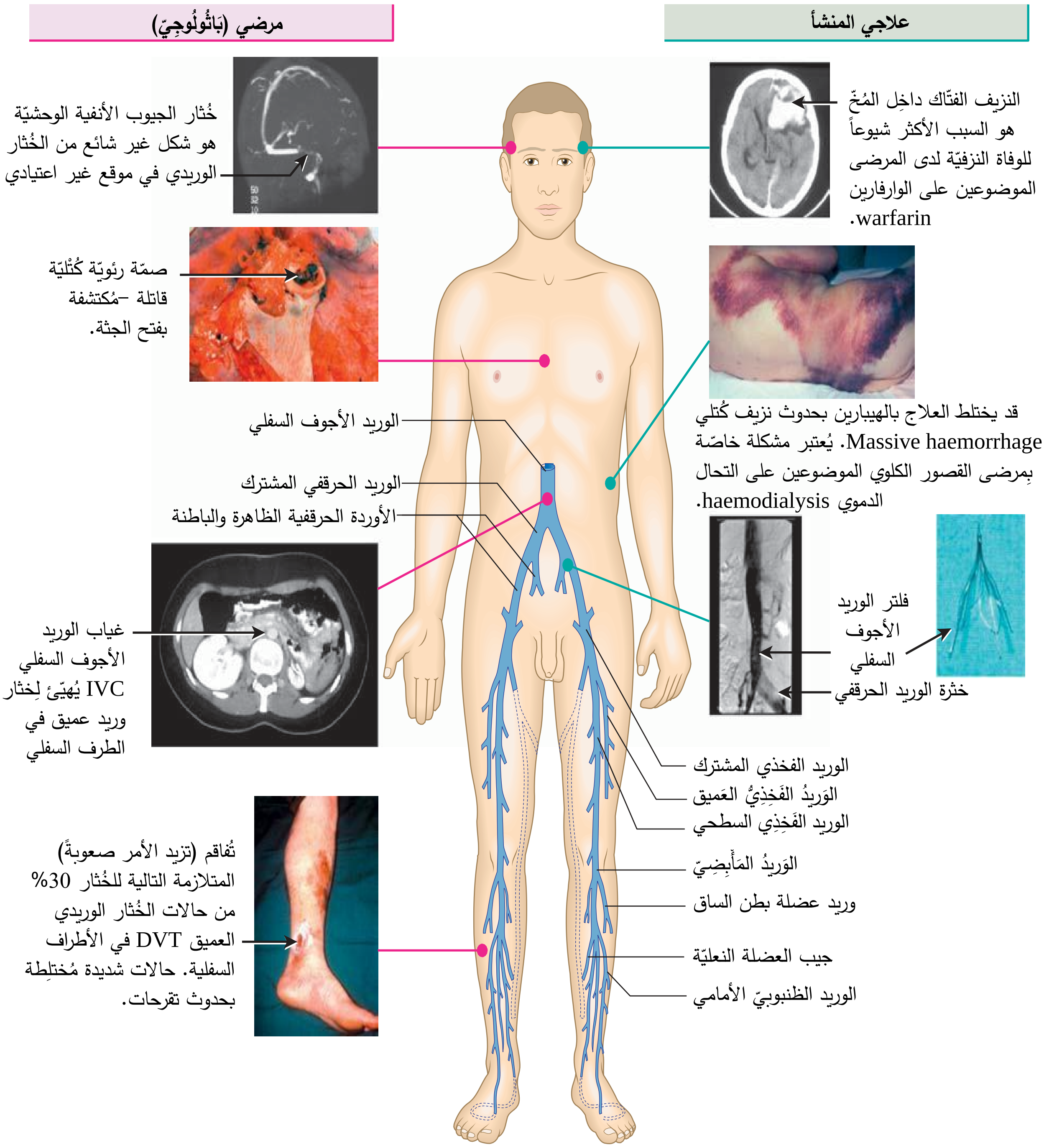
- احتشاء عضلة القلب/قصور القلب
- الداء المعوي الالتهابي
- الخباثات (يزيد العلاج الكيميائي المضاد للسرطان من خطر الإصابة بالانصمام الخُثاري الوريدي مقارنة بالسرطان وحده)
- المتلازمة الكلائيّة
- الداء الرئوي الانسداد المزمن
- ذات رئة
- الحالات العصبية المرتبطة بعدم الحركة، على سبيل المثال السكتة الدماغية، الشلل النصفي، متلازمة غيلان باريه Guillain–Barré syndrome
- أي قبول عالي التبعيّة في المشفى

اضطرابات دمويّة

- كثرة الحمر الحقيقيّة
- كثرة الصفيحات الأساسية
- عوز مضادات التخثر الطبيعية: مضاد الثرومبين، بروتين C، بروتين S.
- البيلة الهيموغلوبين الليلية الانتيابية
- الطفرات–اكتساب الوظيفة–الخثارية: العامل الخامس لايدن، جين البروثرومبين G20210A
- تكهف النخاع

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد

أدلّة تشير لِعوامل الخطر لِتحديد استراتيجية التدبير طويل الأمد. يوضّح الشكل 23.33 بعض أسباب وتبِعات الداء الصمّي الخثاريّ VTE. تمت مناقشة تشخيص الخُثار الوريدي العميق DVT والصمّة الرئويّة PE في الفصلين 10 و17، على التوالي.


علاجي المنشأ
مرضي (بَاثُولُوجِيّ)
الوريد الأجوف السفلي
الوريد الحرقفي المشترك
الأوردة الحرقفية الظاهرة والباطنة
فلتر الوريد الأجوف السفلي
خثرة الوريد الحرقفي
الوريد الفخذي المشترك
الوَريدُ الفَخِذِيُّ العَميق
الوريد الفَخِذِي السطحي
الوَريدُ المَأبِضِيّ
وريد عضلة بطن الساق
جيب العضلة النعليّة
الوريد الظنبوبيّ الأمامي

النزيف الفتّاك داخِل المُخّ هو السبب الأكثر شيوعاً للوفاة النزفيّة لدى المرضى الموضوعين على الوارفارين warfarin.

قد يختلط العلاج بالهيبارين بحدوث نزيف كُتلي Massive haemorrhage. يُعتبر مشكلة خاصّة بِمرضى القصور الكلوي الموضوعين على التحال الدموي haemodialysis.

خُثار الجيوب الأنفية الوحشيّة هو شكل غير شائع من الخُثار الوريدي في موقع غير اعتيادي

صمّة رئويّة كُتْليّة قاتلة –مُكتشفة بفتح الجثة.

غياب الوريد الأجوف السفلي IVC يُهيّئ لِخثار وريد عميق في الطرف السفلي

تُفاقم (تزيد الأمر صعوبةً) المتلازمة التالية للخُثار 30% من حالات الخُثار الوريدي العميق DVT في الأطراف السفلية. حالات شديدة مُختلِطة بحدوث تقرحات.

الشكل 23.33 أسباب وعواقب داء الانصمام الخُثاري وعلاجه. (DVT = الخُثار الوريدي العميق؛ IVC = الوريد الأجوف السفلي)

تدبير الداء الصُّمّي الخثاريّ الوريدي VTE

الدعامة الأساسية لعلاج جميع أشكال الداء الصُّمّي الخثاريّ الوريدي VTE هي منع التخثّر الدم anticoagulation. يمكن تحقيق ذلك بعدّة طُرق. أحد الخيارات هو استخدام الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH متبوعاً بمضاد تخثُّر كوماريني، كَالوارفارين Warfarin. يجب أن يستمر علاج الداء الصمي الخثاري الوريدي الحاد VTE بواسطة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH لمدّة 5 أيام على الأقل. المرضى المعالجين بواسطة الوارفارين warfarin يجب أن تَصِل قيمة INR لديهم للقيمة المَرجُوة 2.5 (المجال 2–3) مع الاستمرار بالهيبارين منخفض الوزن الجُزيئي LMWH حتى تُصبح قيمة الـ INR أعلى من الـ 2. كبديل، يمكن أن يُعالج المرضى بواسطة مضادات التخثر الفموية المباشرة DOAC. يمكن استخدام دواء الريفاروكسيبان Rivaroxaban والأبيكسيبان apixaban فَور التشخيص دون الحاجة لِلهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH، بينما تتضمن رُخص استخدام الدابيغيتران dabigatran والإندوكسابان edoxaban، معالجة مبدئيّة باستخدام الهيبارين منخفض الوزن الجُزيئي LMWH لِمدة لا تقل عن 5 أيام قبل البدء بمضادات التخثّر الفمويّة المباشرة DOAC. بالنسبة لِلمرضى الذين يعانون من السرطان النشط والداء الصُّمّي الخُثاري الوريدي VTE، يُوجد دليل على أن علاج الصيانة لِمنع التخثّر بواسطة الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH يرتبط بمُعدّل نكس أقل مقارنة مع الوارفارين warfarin. المرضى المصابين بالداء الصُّمّي الخُثاري الوريدي VTE ولديهم مُضادات استطباب قويّة لِلعلاج المضاد لِلتخثّر وأولئك الذين ما يزالون يعانون من صمّات رئويّة جديدة على الرغم من منع التخثّر العلاجي therapeutic anticoagulation يجب أن يتم وضع مُرشّح (فلتر) للوريد الأجوف السفلي (IVC) لمنع الصمات الرئويّة PE المُهدّدة للحياة.

تتراوح الفترة الأوليّة المُثلى لِلعلاج المانع لِلتخثّر ما بين 6 أسابيع و6 أشهر. يمكن علاج المرضى الذين يعانون من الداء الصُّمّيّ الخُثاري الوريدي VTE المُحرَّض بوجود عامل خطورة مُؤقت –والذي تتم إزالته بعدئذٍ–لِفترات قصيرة (على سبيل المثال 3 أشهر)، وفي حقيقة الأمر، لا يُغيّر منع التخثُّر –لِأكثر من 6 أشهر–مُعدّل النكس التالي لِإيقاف العلاج. إذا كان هناك عوامل خطورة مستمرة لا يمكن تلطيفها –كَالسرطان النشط–يُوصى عادةً بمضادات التخثّر طويلة الأمد، بشرط ألّا تكون خطورة النزيف شديدة. بالنسبة للمرضى الذين يعانون من الداء الصُّمّي الخُثاري الوريدي العفوي (غير المُحرَّض) unprovoked VTE، قد يكون من الصعب تحديد المدّة المُثلى لمنع التخثّر. يبلغ معدّل تكرار الداء الصُّمّي الخُثاري الوريدي VTE حوالي 2–3% سنوياً لدى المرضى الذين لديهم عامل خطورة طبيّ مؤقت عند ظهور المرض وحوالي 7–10% سنوياً في أولئك الذين يعانون من الداء الصُّمّي الخثاريّ غير المُحرَّض unprovoked VTE ظاهريّاً. تستقر هذه (الأمراض) عند معدّل نكس حوالي 30–40% لمدّة 5سنوات. على هذا النحو، فإنّ العديد من المرضى الذين عانوا من نوبات من الداء الصُّمّي الخُثاري غير المُحرّض unprovoked VTE سيستفيدون من منع التخثُّر طويل الأمد. تتنبأ عدّة عوامل بخطر النكس بعد نوبة من الداء الصُّمي الخثاري غير المّحرض unprovoked VTE. أقوى مؤشرات النكس هي الجنس الذكري وإيجابية مُعايرة D-dimer المُجراة بعد شهر واحد من إيقاف العلاج المضاد للتخثُّر. يتم دمج هذه العوامل في أنظمة التسجيل للتنبؤ بالنكس كمقياس DASH ونموذج فيينا لِلتنبأ Vienna prediction model.

يجب أن يشمل تدبير الخُثار الوريدي العميق في الساق DVT الرفع والتسكين أيضاً –في حالة الخُثار الوريدي العميق المُهدّد للطرف limb-threatening DVT، يمكن أن يكون حل الخثرة thrombolysis خياراً مُعتبراً أيضاً. تمت مناقشة حل الخثرة thrombolysis من أجل الصمة الرئويّة PE في الفصل 11. المتلازمة التالية للخُثار Post-thrombotic syndrome ناجمة عن تلف الصمامات الوريدية بواسطة الخثرة thrombus. تحدث (المتلازمة السابقة) في حوالي 30 % من المرضى الذين يعانون من الخثار الوريدي العميق VTE في القسم الداني من الأطراف السفلية وينتج عنها تورّم دائم في الساق وثِقل وتغير/فقدان اللون. أخطر مضاعفات هذه المتلازمة هو التقرح حول الكعب الإنسي (الشكل 23.33). تقترح أدلة التجارب الحديثة أنّ استخدام الجوارب الضاغطة

المرنة بعد الإصابة بالخُثار الوريدي العميق VTE لا يقل من حدوث المتلازمة التالية للخُثار Post-thrombotic syndrome.

الوقاية من الخُثار الوريدي العميق VTE

يجب تقييم جميع المرضى المقبولين في المشفى لمعرفة خطر تطوّر خُثار وريدي عميق لديهم كما يجب اتخاذ التدابير الوقائيّة المُلائمة. يقع كل من المرضى الطبيين والجراحيين في خطر متزايد. هناك مُلخّص لِفئات الخطر في الإطار 23.66. إنّ التحريك المبكر Early mobilisation للمرضى ضروري لِلوقاية من الخُثار الوريدي العميق، ويحتاج الأشخاص المعرّضون لِخطر متوسّط أو عالي إلى تدابير إضافيّة مضادة للتخثّر؛ قد تكون دوائية أو ميكانيكية. هناك أدلّة متزايدة في المجموعات عالية الخطورة –كالمرضى الذين خضعوا لجراحة عظمية (تقويم العظام) كبرى في الأطراف السفليّة وعلمية جراحية لِسرطان بطني أو حوضي–من أجل الوقاية الخُثاريّة المطوّلة لِمدّة تصل إلى 30 يوماً أو ما نحو ذلك بعد العمليّة. يجب توخي الحذر بشكل خاص عند استخدام الوقاية الدوائيّة في المرضى ذوي الخطورة العالية للنزيف أو أولئك الذين لديهم مخاطر واضحة للنزيف المرتبط بموقع العملية الجراحية أو باستخدام التخدير النخاعي أو التخدير فوق الجافية.

الأُهبَة لِلتَّخَثُّر الموروثة والمكتسبة والحالات الخُثاريّة

العديد من الحالات الموروثة تُهيِّئ للانصمام الخثاري الوريدي VTE (انظر الإطار 23.65)، وتشترك هذه الحالات بِعدّة نقاط جديرة بالملاحظة:

- لا يرتبط أي منها بقوّة بالخُثار الشرياني.
- ترتبط جميعها بزيادة طفيفة في حدوث نتائج وخيمة للحمل، بما في ذلك فقدان الجنين المبكر المتكرر ولكن لا توجد بيانات تشير إلى أي مداخلة نوعية بإمكانها تغيير هذه النتيجة.
- بمعزل عن عوز مضاد الثرومبين antithrombin deficiency وطفرة لايدن للعامل V متماثلة اللواقح، فإن معظم حاملي هذه الجينات لن يصابوا أبداً بنوبة من الانصمام الخثاري الوريدي VTE؛ في حال حدث ذلك لديهم، فسيكون مرتبطاً بوجود عامل خطر إضافي مؤقت.
- هناك القليل من الأدلة التي تدعم أنّ الكشف عن هذه الشذوذات يُنبِّئ بتكرار حدوث الانصمام الخثاري الوريدي VTE.

23.66 الوقاية المضادة لِلتخثر

الاستطبابات

يجب أخذ مرضى الفئات التالية بعين الاعتبار من أجل الوقاية النوعيّة بِمضادات التخثّر:

خطر معتدل للإصابة بالخُثار الوريدي العميق

- جراحة كبرى:
  لدى المرضى >40 عام أو الذين لديهم عامل خطورة آخر لِلإصابة بالانصمام الخُثاري الوريدي
- مرض طبّيّ خطير، على سبيل المثال
  قصور القلب
  احتشاء العضلة القلبيّة مع مُضاعفات
  إنتان الدم
  الحالات الالتهابيّة، بما فيها الداء المعوي الالتهابي
  الخباثات النشطة
  المتلازمة الكلائيّة
  السكتة الدماغية وغيرها من الحالات التي تؤدي إلى شلل الأطراف السفليّ

خطر مرتفع للإصابة بالخُثار الوريدي العميق

- جراحة كبرى على البطن أو الحوض للأورام الخبيثة أو مع قصة خُثار وريدي عميق سابق أو أُهْبَة خُثاريّة معروفة/مشخَّصة (انظر لِلإطار 23.4)
- جراحة كُبرى على الورك أو الركبة
- جراحة المخ والأعصاب

طرق الوقاية من الانصمام الخُثاري الوريدي VTE

ميكانيكيّة

- الضغط الهوائي المُتقطّع
- مضخات القدم الميكانيكيّة
- جوارب الضغط المُتدرجة

دوائيّة

- الهيبارين منخفض LMWHs الوز الجُزيئي
- الهيبارين غير المجزأ
- فوندابارينوكس Fondaparinux
- ريفاروكسيبان Rivaroxaban
- أبيكسابان Apixaban
- الوارفرينWarfarin
- دابيغتران Dabigatran

(DVT = الخُثار الوريدي العميق; VTE = الانصمام الخُثاري الوريدي)

- لا تتطلب أي من هذه الحالات في حد ذاتها العلاج بمضادات التخثر.

المرضى الذين يعانون من تخثُّر الدّم يجب أن يتلقوا العلاج بمضادات التخثر، كما تمّت مناقشته سابقاً. يجب على المرضى الذين لديهم خطورة عالية للتخثّر –كأولئك الذين يعانون من عوز مضاد الثرومبين AT أثناء الحمل– أن يتلقوا العلاج أو الجرعات الوقائية من الهيبارين Heparins لتغطية فترة الخطر فقط.

عوز مضاد الثرومبين Antithrombin deficiency

مضاد الثرومبين (AT) هو مثبط بروتياز سيرين (SERPIN) الذي يُعطّل عوامل التخثر المنشّطة IIa وIXa وXa وXIa. يحقّق الهيبارين والفونداباريتوكس fondaparinux تأثيرهما العلاجي من خلال تحفيز نشاط AT. يُورث العوز العائلي لِـ AT بسمة جسديّة سائدة؛ لا تتوافق الزيجوت متماثلة الألائل بالنسبة للألائل الطافرة مع الحياة. سيصاب حوالي 70% من الأفراد المتأثرين بنوبة من الانصمام الخثاري الوريدي VTE قبل سن 60 عاماً ويبلغ الخطر النسبي للتخثّر لديهم –مقارنةً بالسكان الأساسيين–10–20. الحمل هو فترة عالية الخطورة بالنسبة للانصمام الخثاري الوريدي VTE وهذا يتطلب تدبير هجومي بعض الشيء مع جرعات من الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي LMWH أكبر من الجرعات الوقائية المعتادة (≤ 100 U/kg/day). يتوفر مُركّز العامل المضاد للثرومبين AT (إمّا مُشتق من البلازما أو مأشوب)، ويُطلب من أجل إجراء المجازة القلبية الرئوية ويمكن استخدامه كعامل مساعد للهيبارين في الوقاية الجراحية وفي الفترة حول الولادة.

أعواز البروتين C وS

يعتبر البروتين C والعامل المساعد له "البروتين S" عبارة عن مضادات تخثُّر طبيعية معتمدة على الفيتامين K وتشارك في إيقاف تنشيط عوامل التخثُّر (العوامل Va وVIIIa) وتوليد الثرومبين (انظر **الشكل F23.6**). يؤدي أعواز البروتين C أو البروتين S الوراثيّة إلى حالة خُثاريّة مع خطر نسبي للإصابة بالانصمام الخثاري الوريدي VTE مضاعف خمس مرّات مقارنةً بالسكان الأصليين.

العامل الخامس لايدن Factor V Leiden

ينتج العامل الخامس لايدن Factor V Leiden عن طفرة – كسب وظيفة–في زوج أسس وحيد تمنع الانشطار وبالتالي تعطيل العامل V المُنشَّط. ينجم عن ذلك خطر نسبيّ لِحدوث التخثُّر الوريدي بنسبة 5 في الزيجوت متغايرة الألائل و50 أو أكثر في الزيجوت المتماثلة الألائل والتي تعد حالة نادرة. تمّ العثور على الطفرة في حوالي 5% من الأوربيين الشماليين و2% من ذوي الأصول الأسبانية و1.2% من الأمريكيين الأفارقة و0.5% من الأمريكيين الآسيويين و1.25% من الأمريكيين الأصليين وتندر هذه الطفرة لدى الصينيين والماليزيين.

البروثرومبين G20210A

ترتبط طفرة اكتساب الوظيفة هذه –التي تحدث في النهاية '3 غير المُرمِّزة لجين البروثرومبين–بزيادة مستوى البروثرومبين في البلازما. توجد لدى حوالي 2 % من أوروبيّ الشمال ولكنّها نادرة في السكان الأصليين لكوريا والصين والهند وأفريقيا. في حالة الزيجوت متخالفة الألائل، ترتبط –الطفرة السابقة–بزيادة خطر الإصابة بالانصمام الخُثاري الوريدي VTE بمقدار 2–3 أضعاف مقارنة بالسكان الأصليين.

متلازمة أضداد الفوسفوليبد Antiphospholipid syndrome

متلازمة أضداد الفوسفوليبد Antiphospholipid (APS) هي كينونة سريريّة مرضيّة (باثولوجيّة) تضُم مجموعة من الحالات السريرية –مفردة أو مجتمعة–بالاقتران مع إيجابيّة اختبار الجسم المضاد للفوسفوليبيد بشكل مستمر. تتصف الأجسام المضادة للفوسفوليبيد بأنّها غير متجانسة وعادة ما تكون موجهة ضد البروتينات التي ترتبط بالفوسفوليبيد (الإطار **23.67**). على الرغم من أنّه تم اقتراح الأدوار السببية لهذه الأجسام المضادة إلّا أن الآليات الكامنة وراء السمات السريريّة لِمتلازمة أضداد الفوسفوليبد APS ليست واضحة. في الممارسة السريريّة –يتم استخدام نوعين من الاختبارات–والتي تكتشف:

- الأجسام المضادة التي ترتبط بالفوسفوليبيد سالب الشحنة على لوحة ELISA (يدعى اختبار الجسم المضاد

للكارديوليبين). تحتوي هذه الفحوص عادة على β2-غليكو بروتين 1 (β2 -GP1)

- وتلك التي تتداخل مع اختبارات التخثر المعتمدة على الفوسفوليبيد كَزمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط APTT أو زمن زُعَافُ أَفْعَى راسل المُوهَن (DRVVT؛ يُدعى اختبار مضاد التخثُّر الذئبي).

يشمل مصطلح الجسم المضاد للفوسفوليبيد كلاً من مضاد التخثّر الذئبي والجسم المضاد للكارديوليبين/مضاد β2-غليكو بروتين 1 (β2-GP 1)؛ من الممكن أن يكون الأفراد إيجابيين بالنسبة لِواحد أو اثنين أو جميع هذه الاختبارات الثلاثة. لقد ثبت أن المرضى الذين لديهم "إيجابية ثُلاثيّة" لديهم احتمالية متزايدة للأحداث الخُثاريّة.

السمات السريرية والتدبير

قد تظهر متلازمة أضداد الفوسفوليبيد APS بشكل منفصل (APS الأوليّة) أو بالاقتران مع أحد الشروط الموضحة في **الإطار 23.67**، غالباً الذئبة الحمامية الجهازية (APS الثانوية). يتظاهر معظم المرضى بمظهر مفرد ويتم تشخيص متلازمة الأضداد الفوسفوليبد APS الآن بشكل متكرر عند النساء اللواتي لديهن نتائج وخيمة للحمل. من المهم للغاية وضع التشخيص لدى مرضى متلازمة أضداد الفوسفوليبد APS -مهما كان التظاهر- لأنها تؤثّر على تشخيص وتدبير الخُثار الشرياني والانصمام الخثاري الوريدي VTE والحمل.

من المحتمل أن يُعالج الخثار الشرياني -عادةً السكتة الدماغية- المرتبط بمتلازمة أضداد الفوسفوليبد APS باستخدام الوارفارين، بدلاً من الأسبرين. الانصمام الخُثاري الوريدي VTE المرتبط بمتلازمة أضداد الفوسفوليبد APS؛ هو أحد الحالات التي يكون فيها معدل النكس المتوقع مرتفعاً بما يكفي للإشارة إلى مُعالَجَةٍ مُضادَّةٍ للتَّخَثُّر طويلة الأمد بعد الحدث الأول. في النساء اللواتي لديهن تظاهرات توليدية لمتلازمة أضداد الفوسفوليبد APS، يتم وصف (بوصفة طبيّة) التدخل باستخدام الهيبارين والأسبرين بشكل روتيني تقريباً، على الرغم من وجود القليل من الأدلة المستوحاة من التجارب السريرية على أنّه علاج فعّال في زيادة فرصة الحصول على حصيلة حملية ناجحة.

23.67 متلازمة أضداد الفوسفوليبيد (APS)

أعراض المتلازمة

- حصيلة الحمل السلبيّة
    - الإجهاض المتكرر في الثلث الأول (≤ 3)
    - وفاة الجنين -الطبيعي شكليّاَ- غير المبررَّة بعد الأسبوع 10 من العمر الحملي
    - مقدمة الارتعاج الشديدة المبكرة
- الصمات الخُثاريّة الوريدية
- الصمات الخثاريّة الشريانية
- تَرَرُّقٌ شَبَكِيّ، متلازمة أضداد الفوسفولبيد APS الكارثيّة، التهاب النخاع المستعرض، تنخر الجلد، داء الرقص

الحالات المرتبطة بمتلازمة أضداد الفوسفولبيد APS الثانويّة

- الذئبة الحمامية الجهازية SLE
- التهاب المفصل الروماتوئيدي
- التصلُّب المجموعي Systemic sclerosis
- داء بهجت Behçet’s disease
- التهاب الشريان الصدغي
- متلازمة جوغرن Sjögren’s syndrome

أهداف الأجسام المضادة للشحوم الفوسفوريّة

- β2- غليكوبروتين 1
- البروتين C
- بروتين Annexin V
- البروثرومبين (قد ينجم عنه تظاهُر نزفيّ)

التخثُّر المنتشر داخل الأوعية

قد يُفاقم التخثر المنتشر داخل الأوعية (DIC) مجموعة من الأمراض (**الإطار 23.68**). يتميَّز بالتفعيل الجهازي للسُبُل المشاركة في التخثُّر وتنظيمها. قد ينجم عن ذلك نشوء جلطات فيبرينيّة داخل الأوعية ممّا يؤدي إلى فشل أعضاء متعدد multi-organ failure، مع استهلاك متزامن لِعوامل التخثُّر والصفيحات الدمويّة، ممّا يؤدي لِحدوث نزيف. يتم تنشيط التخثُّر الجهازي إمّا من خلال مسارات السيتوكين -والتي يتم تنشيطها كجزء من الاستجابة الالتهابيّة الجهازيّة أو عن طريق إطلاق مواد مُحَفِّزة لِلتخثُّر كالعامل النسيجي. بالإضافة إلى ذلك، تساهم الوظيفة دون المُثلى لِلمسارات الطبيعيّة المضادة لِلتخثُّر وانحلال الفبرين غير المُنتظم (المُختل) بحدوث التخثُّر المنتشر داخل الأوعية DIC. هناك استهلاك للصفيحات الدمويّة وعوامل التَّخَثُّر (لاسيَّما العاملان V و VIII) ومولد الفيبرين fibrinogen. تؤدي عملية تحلُّل جلطة الفيبرين لِتوليد نواتج تحطُّم الفبرين (FDPs)، بما في ذلك D-dimers.

23.68 التخثُّر المنتشر داخل الأوعية (DIC)

الحالات المُستبطنة/الكامنة

- الخمج/ إنتان الدم
- الرض
- توليديّة، كَالانصِمامٌ بالسَّائِلِ السَّلَوِيّ وانفصال المشيمة ومقدمة الارتعاج
- القصور الكبدي الحاد
- الخباثات، كالأورام الصلبة والابيضاضات
- تَلَف الأنسجة، كَالتهاب البنكرياس والحروق
- الشذوذات الوعائيّة، كأمهات الدم الوعائيّة والأورام الدمويّة في الكبد
- سميّة/مناعيّة، كَتنافر زمر ABO ولدغات الثعابين والعقاقير الترويحيَّة

نظام التصنيف ISTH لتشخيص الخُثار الوريدي العميق DIC

وجود اضطراب مصاحب	المبادئ
الصُفيحات (10 ⁹/L)	< 100 = 0 > 100 = 1 > 50 = 2
ارتفاع نواتج تحطُّم الفبرين	لا ارتفاع = 0 متوسط = 2 شديد = 3
تطاول زمن البروثرومبين	3> ثانية = 0 3< ثانية ولكن 6> ثانية = 1 6< ثانية = 2
مولّد الفبرين (الفبرينوجين)	1< غ/ل = 0 1> غ/ل = 1

مجموع النقاط

5≤ = يتوافق مع DIC صريح

5> = يجب تكرار المراقبة على مدى 1–2 يوم

(ISTH = International Society for Thrombosis and Haemostasis–ISTH الجمعيّة الدُّوليّة للتَّخثر والإرقاء)

الاستقصاءات

يجب الاشتباه بالتخثُّر المنتشر داخل الأوعية DIC عند استيفاء أي من الشروط المُدرجَة في **الإطار 23.68**. يساعد قياس أزمنة التخثُّر (زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشط APTT وزمن البروثرومبين PT)، إلى جانب الفيبرينوجين وتعداد الصفيحات الدمويّة ونواتج تحطُّم FDPs، في تقييم الإنذار ويساعد في اتِّخَاذ القرارات السريريّة فيما يتعلق بكل من النزيف والمضاعفات الخُثاريّة.

23.69 الإرقاء والخُثار في الشيخوخة

- **قلّة الصُفيحات:** ليس أمراً غير شائع بسبب الانتشار المُتزايد للاضطرابات التي قد تكون (قلّة الصُفيحات) سمة ثانويّة فيها، وبسبب زيادة استخدام الأدوية –التي يمكن أن تسبّبها– أيضاً.
- **فرفرية "الشيخوخة":** يُفترض أنَّها ناجمة عن فقدان –الدهون والدعم الكولاجيني للأوعية الدموية الصغيرة–المُرتبط بالعمر، ممّا يجعلها أكثر عُرضة للضرر الناجم عن الرضوض الطفيفة.
- **الخُثار:** يزداد معدّل وقوع الداء الصِمّي الخُثاري مع تقدّم العمر. قد يعود ذلك للثبات (الركودة) والأمراض المتزامنة –التي يكون كبار السن عرضة لها–تُظهر بعض الدراسات زيادة في تكدُّس الصُفيحات الدمويّة مع تقدُّم العمر، بينما تُظهر دراسات أُخرى فرط نشاط جهاز الإرقاء المُرتبط بالعمر، والذي يُمكنه أن يُساهم في الحالة الخُثاريّة.
- **الوقاية الخُثاريّة:** يجب أن تُؤخذ بعين الاعتبار عند جميع المرضى –الأكبر سنّاً–عديمي الحركة نتيجةً لِلمرض الحاد. الوقاية (الخُثاريّة) غير مطلوبة في حالة عدم الحركة المزمنة بدون سبب طبي، حيث لا توجد زيادة مصاحبة في الانصمام الخُثاري.
- **منع تخثُّر الدّم:** المرضى الأكبر سناً أكثر حساسيّة لِتأثيرات الوارفارين warfarin المضادة لِلتخثُّر، ويعود ذلك –بشكل جزئي– لِلاستخدام المتزامن لأدوية أُخرى ووجود إمراضيات أخرى. يُعتبر النزيف المُميت أو المُهدِّد لِلحياة الناجم عن الوارفارين أكثر شيوعاً –بشكل ملحوظ–لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 80 عاماً.

التدبير

يتوجَّه العلاج بالدرجة الأولى لِلسبب المستبطن. غالباً ما يحتاج هؤلاء المرضى إلى عناية مُركزة للتعامُل مع المشاكل المرافقة، كالحُماض والجفاف والقصور الكلوي ونقص الأكسجة. يجب التزويد بالعلاج بمكوّنات الدم–كالبلازما الطازجة المجمَّدة والرُسابة القريّة والصُفيحات الدمويّة–في حال كان المريض ينزف أو لِتغطية التداخلات التي تنطوي على مخاطر عالية للنزف، ولكن لا ينبغي وصفها بشكل روتيني بناءً على اختبارات التخثر وتعداد الصُفيحات الدمويّة وحدها. يجب إعطاء جرعات وقائيّة من الهيبارين، ما لم يكن هناك مضادات استطباب واضحة. يجب علاج الخثرة المُثبتة بحذر بواسطة جرعات علاجيّة من الهيبارين غير المُجزَّأ، ما لم يكن مُضاد استطباب واضح. المرضى الذين يعانون من التخثُّر المنتشر داخل الأوعية DIC لا ينبغي –عموماً– أن يُعالجوا

بمضادات تحلُّل الفبرين، على سبيل المثال حمض الترانيكساميك tranexamic acid.

فرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP

كالتخثُّر المنتشر داخل الأوعية DIC وكذلك قلّة الصُفيحات التي يسببها الهيبارين، فرفرية نقص الصفيحات الخُثاريّة (TTP) هي اضطراب يترافق فيه تخثُّر الدم مع قلة الصفيحات تناقضيّة/شاذّة. تتميَّز فرفرية نقص الصُفيحات الخُثاريّة TTP بخماسية من الموجودات، على الرغم من قلّة المرضى الذين لديهم جميع المكوِّنات الخمسة:

- قلّة الصفيحات
- فقر دم باعتلال الأوعية الدموية الدقيقة
- عقابيل عصبيّة
- حمّى
- ضعف/عطب كلوي

هي عبارة عن اضطراب مناعي ذاتي حاد تتوسطه الأضداد الموجهة ضد الأنزيم ADAMTS-13 (ديس إنتغرين disintegrin وبروتيناز metalloproteinaseمعدني مع ثرومبوسبوندين thrombospondin نمط 1).

عادةً ما يقوم ذلك الإنزيم بشطر عامل فون ويلبراند مُتَعَدِّدُ القُسَيْمَات vWF لِإنتاج وحدات وظيفية طبيعية، وينجم عن عوزه تراكم جزيئات كبيرة من عامل فون ويلبراند –متعدِّد القُسيمات–ترتبط بشكل متصالب مع الصفيحات الدمويّة. تحدث المظاهر (السريريّة) نتيجة لِانسداد الأوعية الدمويّة الدقيقة بواسطة الخثرات الصُفيحيّة ممّا يؤثّر على الأعضاء الرئيسيّة، وخاصّة الدماغ والكلى. تتصف بأنّها اضطراب نادر (1 من 750.000 سنوياً)، قد تحدث بمفردها أو بالترافق مع الأدوية (تيكلوبيدين ticlopidine وسيكلوسبورين ciclosporin) وفيروس نقص المناعة البشري HIV وذيفان الشيغا shiga toxin والخباثات. يجب مُعالجتها عن طريق تبديل البلازما الإسعافي. كما تلعب الستيروئيدات القشرية السكريّة والأسبرين aspirin والريتوكسيماب Rituximab دوراً في التدبير. تبلغ معدّلات الوفيات غير المعالجة 90% في الأيام العشرة الأولى –حتى مع العلاج المناسب–فإن معدَّل الوفيات هو 20–30% خلال 6 أشهر.

للمزيد من المعلومات

Websites

bcshguidelines.com British Committee for Standards in Haematology guidelines. cibmtr.org International Bone Marrow Transplant Registry. transfusionguidelines.org.uk Contains the UK Transfusion Services’ Handbook of Transfusion Medicine and links to other relevant sites. ukhcdo.org UK Haemophilia Centre Doctors’ Organisation.

GPR Clunie
SH Ralston

24

الأمراض الرثوية وأمراض العظام

الفحص السريري للجهاز العضلي الهيكلي 1600
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 1602
العظام 1602
المفاصل 1606
العضلات الهيكليَّة 1607
استقصاء الأمراض العضليَّة الهيكليَّة 1608
بزل المفصل 1608
التَّصوير 1608
الاختبارات الدَّمويّة 1612
خزعة الأنسجة 1616
تخطيط كهربيَّة العضل 1616
المشاكل المستعلنة في الأمراض العضليَّة الهيكليَّة 1617
التهاب المفصل الأحادي الحاد 1617
التهاب المفاصل المتعدد 1618
الكسر 1620
الآلام العضليَّة الهيكليَّة المُعممة 1621
ألم الظهر 1622
الألم العضليّ الهيكليّ الناحيّ 1625
ألم وضعف العضلات 1629
مبادئ التدبير 1630
التَّوعية وتداخلات نمط الحياة 1631
التَّداخلات غير الدوائيّة 1632
العلاج الدَّوائيّ 1635
التهاب العظم والمفصل/الفصال العظميّ 1645
التهاب المفصل المحرّض بالبلورات 1654
الاعتلال العضلي الليفي 1662
أخماج العظام والمفاصل 1664
الداء الرثياني 1667
التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب 1673
اعتلالات الفقار 1676
اعتلال الفقار المحوري 1677
التهاب المفاصل الارتكاسي 1682
التهاب المفاصل الصدفي 1684
التهاب المفاصل الفقاري المعوي 1687
أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية 1687
التهاب الاوعية 1697
أمراض العظم 1703
هشاشة العظام 1703
تلين العظام، الرخد ونقص فيتامين د 1712
داء باجيت العظام 1719
أمراض العظام الأخرى 1721
أورام المفاصل والعظام 1724
الإصابات المفصلية المرافقة لأمراض أخرى 1725
حالات مختلفة 1726

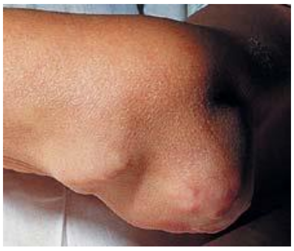
الفحص السريري للجهاز العضلي الهيكلي

2 الأسطح الباسطة

العقيدات الروماتيزميّة

تورم الكيس المصلي

طفح الصدفية



▲ العقيدات الروماتوئيديّة

1 اليدين

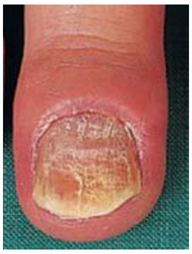
تورُّم

تشوّه

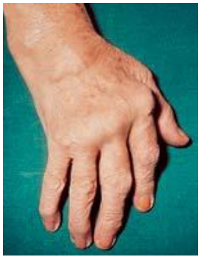
تبدُّلات الأظافر

تُوَف (لآلئ نقرسيّة) Tophi

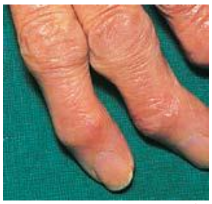
رينود Raynaud's



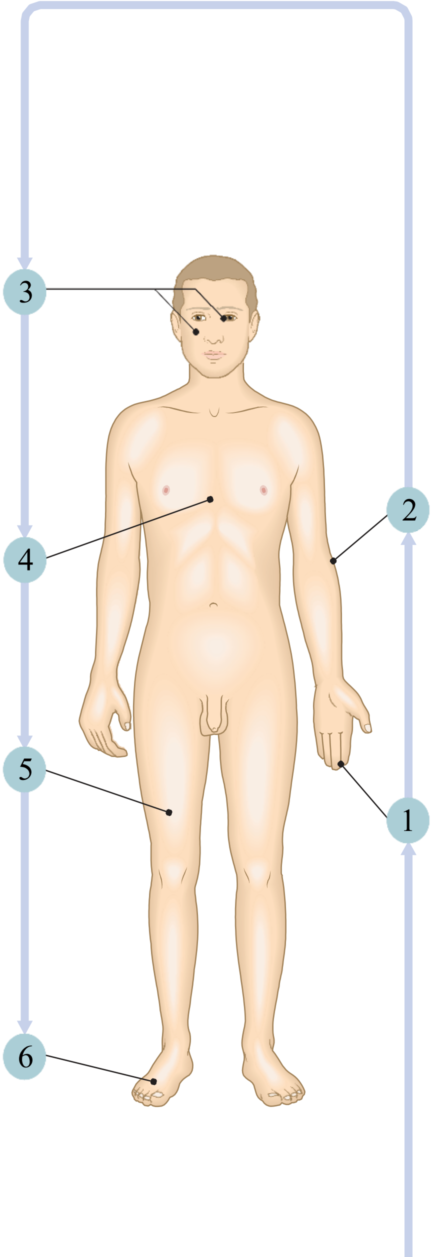
▲ حثل الأظافر في التهاب المفاصل الصُدافي



▲ التهاب الغشاء الزليل والتشوُّه في التهاب المفاصل الروماتوئيدي



▲ عقد هيبردين وبوشارد في الفُصَالّ العَظْمِيّ



التأمل

- المظهر العام
- المشية
- التشوُّه
- التورُّم
- الاحمرار
- الطفح

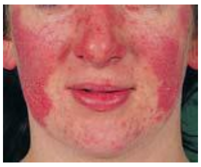
3 الوجه

طفح

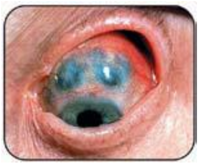
ثعلبة

تقرحات فمويّة

العينين



▲ طفح الفراشة في الذئبة الحمامية الجهازية SLE



▲ التهاب الصلبة في التهاب المفاصل الروماتوئيدي

4 الجذع

الجنف

الحداب

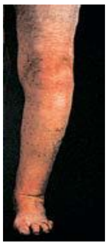
البقع المؤلمة (الاعتلال العضلي الليفي fibromyalgia، التهاب المُرتكزات)

5 الساقين

التشوُّه

التورُّم

تقيُّد الحركة



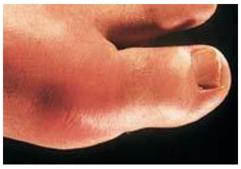
▲ التشوُّه العظمي في داء باجيت

6 القدمين

التشوُّه

التورُّم (النقرس والتهاب الأصابع)

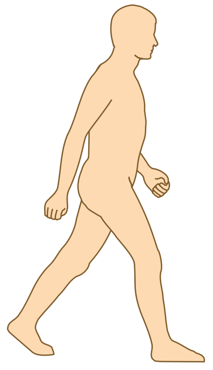
الاحمرار



▲ النقرس الحاد Acute gout

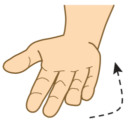
التقييم العام لِلجهاز الحركي (GALS) واختبار شوبر Schöber's tes

1 المشي

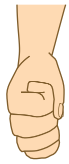


اطلب من المريض المشي بضع خطوات ثم العودة. ابحث عن الألم أو العرج

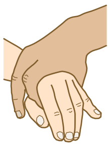
2 الذراعين



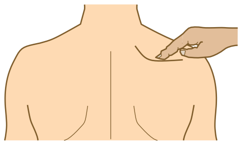
تفحَّص اليدين بحثاً عن أي تورُّم أو تشوُّه



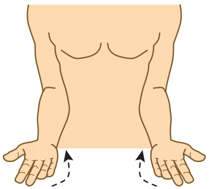
اطلب من المريض أن يصنع قبضة بيده وأن يقوم بفتح وإغلاق الأصابع (اختبارات وظيفة اليد)



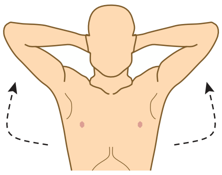
اضغط/اعصر العظام السنعيّة (اختبارات الالتهاب)



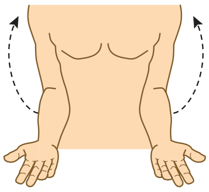
اضغط على المنطقة فوق الشوك (اختبارات فرط التألُّم)



يقلب المريض راحتيه لِلأعلى ولِلأسفل مع وضع المرفقين بجانب الجسم (اختبارات الكبّ الاستلقاء للرسغين والمرفق)

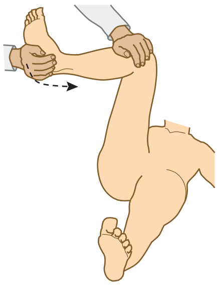


اطلب من المريض وضع يديه خلف رأسه (اختبارات حركة مفصل الكتف)

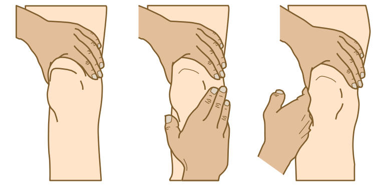


يثني المريض المرفقين حتى يمس كتفيه (اختبار ثني المرفق)

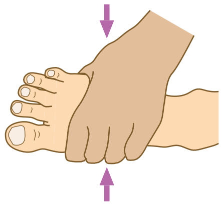
3 الساقين



اثني كل ورك مع وضع يديك على الركبة. قم بتدوير الوركين داخليًا وخارجيًا (اختبارات حركة الورك والكشف عن فرقعة مفصل الركبة)

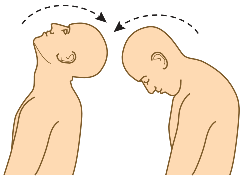


قم بجَسّ كل ركبة لِلبحث عن السخونة والتورم (اختبارات التهاب الغشاء الزليل والانصباب)

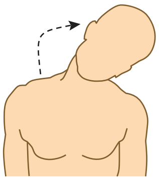


افحص الكاحلين والقدمين. اضغط على مقدمة القدم (اختبارات التهاب الغشاء الزليل للمفصل المشطي السلامي)

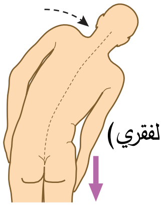
4 العمود الفقري



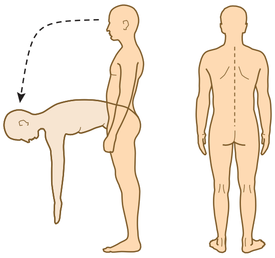
ينظر المريض إلى السقف ومن ثمَّ يضع ذقنه على صدره (اختبار ثني وبسط العمود الفقري الرقبي)



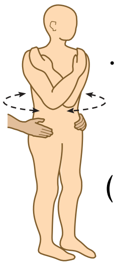
اطلب من المريض محاولة وضع أذنه على كَتفِه (اختبار الثني الجانبي لِلعمود الفقري الرقبي)



يزلّق المريض يده على طرفه السفلي حتّى الركبة (اختبار الثني الجانبي لِلعمود الفقري)



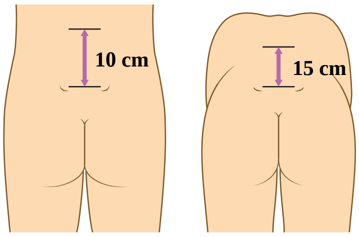
افحص العمود الفقري من الخلف ومن الجانب بحثاً عن الجنف أو الحُداب أو التشوُّه الموَّضع. اطلب من المريض لمس أصابع قدمه



قف خلف المريض وامسك حوضه. اطلب منه الدوران من جانب إلى آخر دون تحريك قدميه (اختبارات الدوران الصدري القطني)

5 اختبار شوبر

ضع علامة على الجلد –بواسطة قلم–على الخط المتوسط أسفل العرف الحرقفي العلوي ب 4 cm. ضع علامة أخرى على الخط المتوسط أعلى من السابقة بمقدار 10 cm. اطلب من المريض الانحناء لِلأمام. في الحالة الطبيعية، يجب أن تزيد المسافة بين العلامتين السابقتين عن 15 cm



تؤثِّر اضطرابات الجهاز العضلي الهيكلي (الحركي) musculoskeletal system على جميع الأعمار والمجموعات العرقيّة. في المملكة المُتحدة، حوالي 25% من الاستشارات الجديدة في الممارسة العامّة تتعلّق بأعراض الجهاز الحركي. قد تنشأ أمراض الجهاز الحركي من عمليات ذات تأثير على العظام أو المفاصل أو العضلات أو الأنسجة الضامة كالجلد والأوتار. تشمل المظاهر الرئيسيّة كل من الألم وضعف الوظيفة الحركيّة.

تميل أمراض الجهاز الحركي لأن تكون أكثر شيوعاً لدى النساء ويزداد تواترها مع التقدُّم بالعمر. تُعدّ هذه الأمراض السبب الأكثر شيوعاً لِلإعاقة الجسديّة لدى كبار السن والمسؤول عن ثُلث الإعاقات الجسديّة لدى جميع الأعمار.

علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

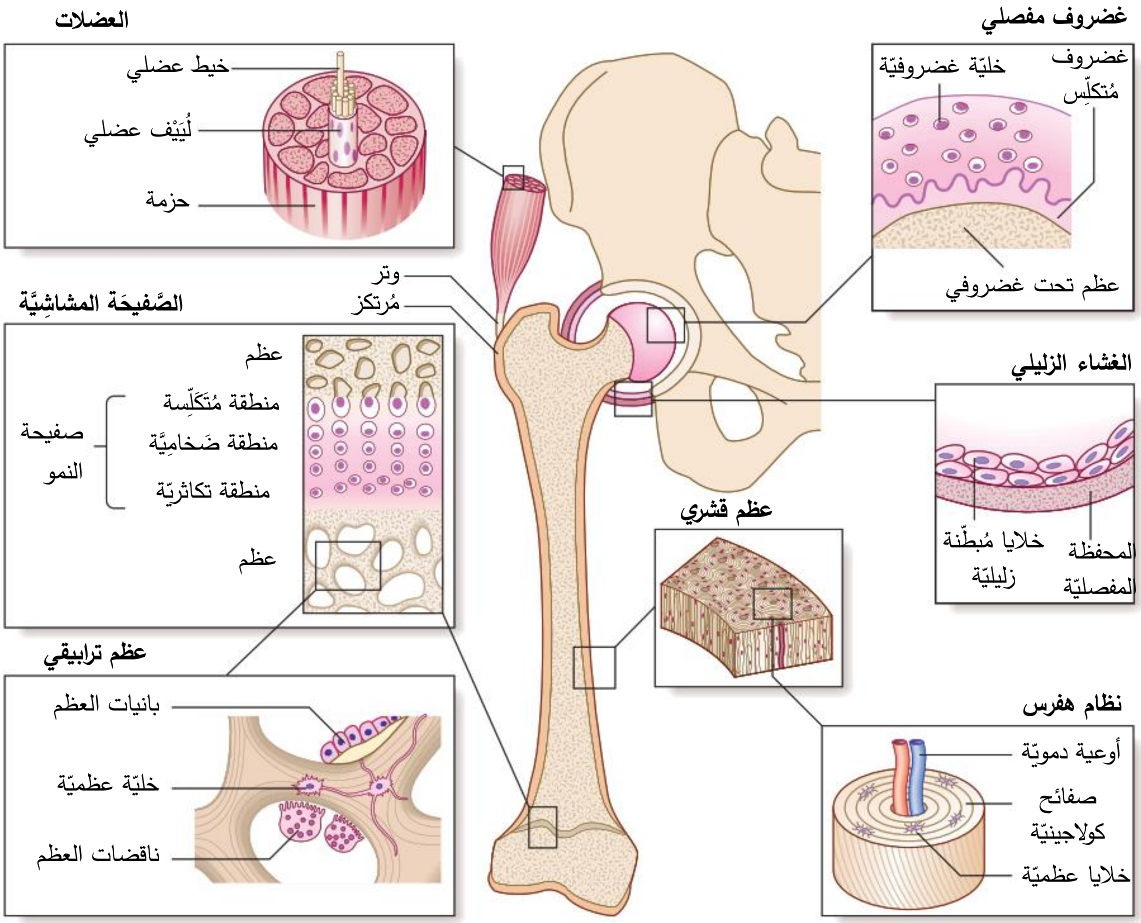
يُعد الجهاز العضلي الهيكلي مسؤولاً عن حركة الجسم، ويوفِّر هيكلاً بنيوياً لِحماية الأعضاء الداخليّة، ويعمل كَمخزن لِلكالسيوم والفوسفات لتنظيم استتباب المعادن. تمَّ توضيح المكونات الرئيسيّة لِلجهاز العضلي الهيكلي في الشكل 24.1.

العظام

تُقسم العظام إلى نوعين رئيسيين، استناداً لِتطوّرها الجنيني. تتطوّر العظام المسطحة –كالجمجمة–بواسطة التعظُّم الغشائي، الذي تتمايز فيه الأرومات الليفية الجنينية لِعظم مباشرةً من خلال تكثيف نسيج اللُحمة المتوسِّطة أثناء الحياة الجنينيّة المُبكرة. تتطوّر العظام الطويلة –كَعظم الفخذ والكُعبرة–عن طريق التعظُّم الغضروفي انطلاقاً من قالبٍ غضروفي. أثناء التطوُّر، يتم غزو الغضروف بأنسجة وعائيّة تحوي خلايا –سلائف عظميّة osteoprogenitor–ويتُم استبدالها (الأنسجة الوعائيّة) تدريجيّاً بالعظم بواسطة مراكز التعظُّم الموجودة في منتصف ونهايات العظم. تبقى بقايا رقيقة من الغضروف تسمى صفيحة النمو growth plate أو الكُردُوس/المشاش epiphysis في نهاية كل العظام الطويلة، وتكاثر الخلايا الغضروفيّة هنا مسؤول عن نمو الهيكل العظمي خلال الطفولة والمراهقة. تؤدي زيادة مستويات الهرمونات الجنسية في نهاية فترة البلوغ إلى إيقاف انقسام الخلايا في صفيحة النمو. ثمَّ تختفي بقايا الغضروف عندما يندمج المشاش ويتوقف نمُو العظم الطولي.

يوجد نوعان من الأنسجة العظميّة في الهيكل العظمي الطبيعي (الشكل 24.1). يتكوَّن العظم القشري من أنظمة هافيرسيان Haversian systems، التي تتكون من صفائح –مُتحدة المركز من الأنسجة العظمية–تحيط بقناة مركزيّة تحوي أوعية دموية. العظم القشري كثيف ويشكل غلافاً صلباً حول العظام الطويلة. يملأ العظم الترابيقي أو الإسفنجي مركز العظم ويتكون من شبكة مترابطة من الترابيق المنفصلة عن بعضها بمسافات مملوءة بنقي العظم. أهم الأنماط الخلويّة في العظام هي:

- ناقضات العظم: خلايا متعددة النوى من منشأ مولّد لِلدم، مسؤولة عن ارتشاف العظام.
- بانيات العظم: خلايا وحيدة النواة مُشتقة من الخلايا السدويّة في النقي ومسؤولة عن تكوين العظام.
- الخلايا العظميّة Osteocytes: هي الخلايا التي تتمايز عن بانيات العظم والتي تصبح جزءاً ثابتاً من المطرق العظميّ أثناء تَشَكُّل العظام. وتُعدّ مسؤولة عن الاستشعار والاستجابة للمُنبِّهات الميكانيكيّة وتنسيق فعاليَّة ناقضات العظم وبانيات العظم.
- الخلايا السَّدويّة لنقي العظم Bone marrow stromal cells: هي الخلايا التي تنتج ربيطة مُنشِّط مستقبل العامل النووي كابا ب (receptor activator of nuclear factor kappa B ligand RANKL) والعامل المُحفِز لمستعمرة البلاعم (macrophage colony-stimulating factor M-CSF) الذي يحفز تكوين ناقضة العظم، والسيتوكينات الأخرى التي تدعم تكوّن الدَّم haematopoiesis.
- الخلايا المُبطِّنة العظميّة Bone lining cells: خلايا مُسطّحة تبطِّن سطح العظام والتي تتمايز عن بانيات العظم عند اكتمال تكوّن العظام.


غضروف مفصلي
غضروف مُتكلّس
خليّة غضروفيّة
عظم تحت غضروفي
العضلات
خيط عضلي
لُيَيْف عضلي
حزمة
وتر
مُرتكز
الصَّفيحَة المشاشِيَّة
عظم
منطقة مُتَكَلِّسة
منطقة ضَخامِيَّة
منطقة تكاثريّة
صفيحة النمو
عظم
الغشاء الزليلي
المحفظة المفصليّة
خلايا مُبطّنة زليليّة
عظم قشري
عظم ترابيقي
بانيات العظم
خليّة عظميّة
ناقضات العظم
نظام هفرس
أوعية دمويّة
صفائح كولاجينيّة
خلايا عظميّة

الشكل 24.1 بنية الأنسجة العضلية الهيكلية الرئيسيّة.

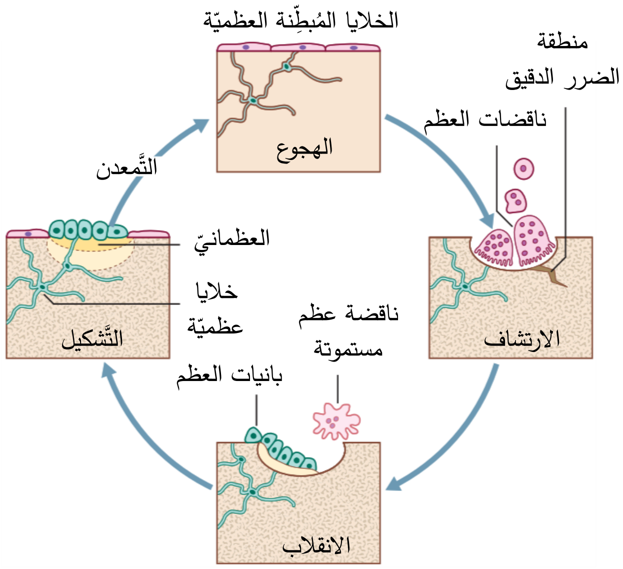
المطرق العظميّ والمعادن

إنَّ أكثر بروتينات العظام وفرةً هو الكولاجين من النوع الأول، والذي يتكون من سلسلتين من الببتيد α1 وسلسلة واحدة α2 ملتفَّة معاً على شكل حلزون ثلاثيّ. تتم معالجة الكولاجين من النوع الأول عبر حال للبروتين داخل الخلية قبل ترسبه في الحيّز خارج الخلويّ، مما يؤدي إلى إطلاق شدف طليعة الببتيد propeptide التي يمكن استخدامها كواسمات كيميائيّة حيويّة لتكوّن العظام. بعد ذلك، تصبح ألياف الكولاجين "مترابطة_تصالبياً" مع بعضها البعض بواسطة جزيئات البيريدينيوم pyridinium، وهي عملية تعزز قوة العظام. عندما يتم تحطيّم العظام بواسطة ناقضات العظم، يتم تحرير الروابط المتصالبة في الدوران. كما يمكن قياسها من الناحية الكيميائيّة الحيويّة وتستخدم في بعض الأحيان سريرياً لتقيّيم مستويات الارتشاف العظميّ. عادةً ما يتم تَشكيّل العظام بطريقةٍ منظَّمة، ولكن عندما يكون معدل التَّجدُّد العظميّ مرتفع، كما هو الحال في داء باجيت أو فرط نشاط جارات الدرق الشديد، فيتم تشكيله وفق نمطٍ فوضوي، مما يؤدي إلى ظهور "عظم منسوج woven bone" ضعيف ميكانيكيّاً. يحتوي المطرق العظميّ أيضاً على عوامل النمو، والبروتينات الهيكليّة الأخرى والبروتوغليكان، التي يُعتقد أنّها تشارك في مساعدة الخلايا العظميّة على الارتباط بالمطرق العظميّ وفي تنظيم نشاط خلايا العظم. إنّ المكوِّن الرئيسيّ الآخر للعظم هو المعدن، ويتألف من بلورات الكالسيوم والفوسفات المترسِّبة بين ألياف الكولاجين على شكل هيدروكسي أباتيت $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. إنّ التَّمعدن ضروريّ لصلابة العظام وقوتها ولكن فرط التَّمعدن يؤدي إلى جعل العظام هشة. أثناء المُمارسة السريريّة، يمكن أن تَحدُث زيادة التَّمعدن في بعض أنواع تكوّن العظم النّاقص وكاستجابة للعلاج طويل الأمد بالبيسفوسفونات bisphosphonate.

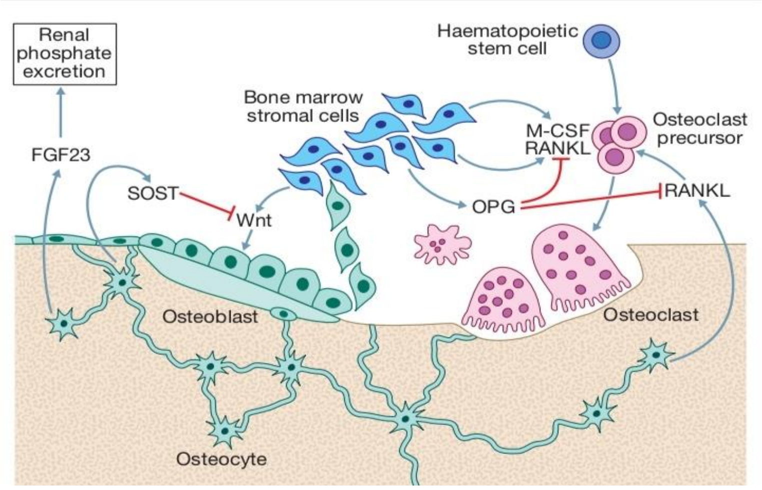
إعادة قولبة العظام

تعد إعادة قولبة العظام Bone remodelling أمر ضروري لتجديد وإصلاح الهيكل العظميّ مدى الحياة. هذه العملية الدورية تتكوَّن من أربع أطوار: الهجوع والارتشاف والانقلاب والتَّشكيل، كما هو موضح في الشكل 24.2. تبدأ إعادة القولبة بجذب سلائف ناقضات العظم من الدَّم المحيطيّ إلى الموقع الهدف، ربما عن طريق الإطلاق الموضعيّ لعوامل الجذب الكيميائيّة من مناطق الضرر الدقيق. تَرتَشِف ناقضات العظم العظم، وبعد حوالي 10 أيام، تخضع للموت الخلويّ المبرمج (الاستموات apoptosis)، مِمَّا يُعلن بدء مرحلة الإنقلاب، عندها يتم جلب سلائف بانيات العظم إلى موقع الارتشاف. تتمايز سلائف بانيات العظم إلى بانيات عظم ناضجة وتشكل عظماً جديداً خلال طور التَّشكيل. في البداية، يكون المطرق غير مُمَعدن (عظمانيّ osteoid) ولكنَّه في النهاية يُصبح مُمَعدن ليُشكِّل عظماً ناضجاً. تصبح بعض بانيات العظم محاصرة بالمطرق العظميّ وتتمايز إلى خلايا عظميّة والتي تلعب دوراً تنظيمياً رئيسياً في تنسيق تكوّن العظام والارتشاف، بينما يتمايز بعضها الآخر إلى خلايا مُبطِّنة عظميّة.

تُوَضح الوسطاء الخلويّة والجزيئيّة لإعادة قولبة العظام بمزيد من التَّفصيل في الشكل 24.3. تُشتق سلائف ناقضات العظم من الخلايا الجذعيّة المكوِّنة للدَّم haematopoietic stem cells وتتمايز إلى ناقضات عظم ناضجة استجابةً للعامل المُحفِز لمستعمرة البلاعم M-CSF الذي تُنتجه الخلايا السَّدوية لنقي العظم، ولرُبيطة مُنشِّط مستقبل العامل النووي كابا ب RANKL التي تُنتجها كُلّاً من الخلايا العظميّة والخلايا السَّدويّة لنقي العظم. ترتبط RANKL بمستقبلات تدعى RANK (مُنشط مستقبلات العامل النوويّ كابا ب receptor activator of nuclear factor kappa B) وتنشطها للعمل على سلائف ناقضات العظم، مما يعزز تمايز ناقضات العظم والارتشاف العظميّ. يتم حصر هذا التأثير بواسطة الإنزيم الحامي العظميّ osteoprotegerin (OPG)، وهو طُعم لمستقبل RANKL حيث يمنع تكوين ناقضات العظم. ترتبط ناقضات العظم الناضجة بمجرد تَشكُّلها بسطح العظام بواسطة منطقة تثبيت مُحكَمَة وتفرز في الفراغ الموجود أسفلها، والذي يُعرف باسم جَوْبَةُ هاوشيب Howship's lacuna حمض الهيدروكلوريك والإنزيمات الحالة للبروتين بما في ذلك كاثبسين ك cathepsin K. يُحِلّ الحمض المعدن ويؤدي كاثيبسين ك إلى تهدم الكولاجين. تنتج الخلايا العظميّة أيضاً مادة سكليروستين sclerostin (SOST)، وهي مادة مثبطة بقوة لتكوّن العظام. في حالة التَّحميل الميكانيكيّ، يتم تثبيط السكليروستين Sclerostin المُنتج بواسطة الخلايا العظميّة، مِمَّا يسمح بتكوّن العظام، ويتم تحفيز تكوّن العظام بواسطة أعضاء من عائلة Wnt لبروتينات الإشارة. تحفز جزيئات Wnt تكوّن العظام عن طريق تنشيط أعضاء عائلة البروتين المرتبط بمستقبل البروتين الشحميّ (lipoprotein receptor-related protein LRP)، وأهمها LRP4 وLRP5 وLRP6. تُثبط مادة السكليروستين Sclerostin تأثيرات أفراد عائلة Wnt عن طريق منع تفاعلهم مع أفراد عائلة LRP. أخيراً، تلعب الخلايا العظميّة دوراً مهماً في استتباب الفوسفات عن طريق إنتاج هرمون FGF23، الذي يُنظم إعادة امتصاص الفوسفات الأنبوبيّ الكلويّ. تم تلخيص المُنظِمات الرئيسيّة لإعادة قولبة العظام في الإطار 24.1.



الشكل 24.2 دورة إعادة قولبة العظم. يتم تجديد العظام وإصلاحها من خلال عملية إعادة قولبة العظم. يبدأ ذلك بإزالة العظم القديم والمتضرر بواسطة ناقضات العظم خلال طور الارتشاف العظميّ. بعد حوالي 10 أيام، تخضع ناقضات العظم للموت الخلويّ المبرمج (الاستموات) وخلال طور الانقلاب يتم استبدال ناقضات العظم، والذي يبدأ بملء المنطقة التي تم ارتشافها بمطرق عظميّ جديدة، مِمَّا يُعلن بدء تكوّن العظام. يكون المطرق العظميّ في البداية غير مُتكلِّس (عظمانيّ osteoid) ولكنَّه يصبح بعد ذلك مُمَعدن ليكوِّن عظم ناضج.



الشكل 24.3 **المُنَظِمات الخلويّة والجزيئيّة لإعادة القولبة العظميّة** لسلائف ناقضة العظم المشتقة من الخلايا الجذعية المكوّنة للدَّم haematopoietic. إنها تتمايز إلى ناقضات العظم الناضجة استجابةً لربيطة مُنشِّط مستقبل العامل النووي كابا ب (RANKL)، الذي تنتجه الخلايا العظميّة والخلايا السَّدويّة لنقي العظم والخلايا التائية المُفعلة (غير معروضة)، والعامل المُحفزِ لمستعمرة البلاعم (M-CSF)، الذي تنتجه الخلايا السَّدويّة لنقي العظم. يتم إنتاج الإنزيم الحامي العظميّ Osteoprotegerin (OPG) أيضاً في البيئة الدقيقة للعظام، حيث يثبط الارتشاف العظميّ لناقضات العظم عن طريق حصر تأثير RANKL. إنّ بانيات العظم المُشتقة من الخلايا السَّدويّة لنقي العظم مسؤولة عن تكوين العظام. يتم تحفيز نشاط بانيات العظم عن طريق إشارات الجزيئات في عائلة Wnt ولكن يتم تثبيطه بواسطة السكليروستين sclerostin (SOST)، التي تنتجها الخلايا العظميّة. بالإضافة إلى دورها في تنظيم نشاط ناقضة العظم وبانية العظم، فإنَّ الخلايا العظميّة لها وظيفة الغدد الصماء في تنظيم توازن الفوسفات عن طريق إنتاج عامل نمو الأرومة اللِّيفيّة 23 (FGF23)، والذي يعمل على الكلى لتعزيز اطراح الفوسفات.

24.1 المُنظِمات الرئيسيّة لإعادة قولبة العظام

الوسيط	المصدر	التأثيرات	تعقيب
RANKL	الخلايا العظميّة الخلايا السَّدويّة الخلايا التائية المُفعلة	يُحفز الارتشاف العظميّ	يُنشِّط RANK
Osteoprotegerin	الخلايا السَّدويّة الخلايا اللّمفاويّة	تثبيط الارتشاف العظميّ	يعمل كمستقبلات طُعم لـ RANKL
Wnt	الخلايا السَّدويّة	يُحفز تشكيل العظم	يُنشِّط مستقبلات LRP
السكليروستين Sclerostin	الخلايا العظميّة	تثبيّط التَّشكيل العظميّ	حصر تأثير Wnt على مستقبلات LRP
هرمون جارات الدرق	الغدد جارات الدرق	زيادة ارتشاف وتشكيل العظام	
الهرمون الدرقي	الغدة الدرقية	زيادة ارتشاف وتشكيل العظام	
الاستروجين	المبيض	تثبيّط الارتشاف العظميّ	
الستيروئيدات القشريّة السكريّة	الغدة الكظرية خارجية المنشأ	تثبيط التشكيل العظميّ	

(دلالة LRP= البروتين المرتبط بمستقبل البروتين الشحميّ، RANKL= ربيطة مُنشِّط مستقبل العامل النووي كابا ب)

يعتمد تمعدن العظام بشكلٍ حاسم على إنزيم الفوسفاتاز القلوي (ALP)، الذي تنتجه بانيات العظم ويُحِلّ البيروفوسفات pyrophosphate وهو مثبط للتمعدن. يتم تنظيم إعادة قولبة العظام غالباً على المستوى الموضعيّ ولكن يمكن أن يتأثر بالهرمونات الدَّورانيّة أو التَّحميل الميكانيكيّ، والذي يمكن أن يرفع أو يخفض تنظيم إعادة القولبة على طول الهيكل العظميّ بأكمله (الإطار 24.1).

المفاصل

هناك ثلاثة أنواع رئيسيّة من المفاصل: وهي اللّيفيّ واللّيفيّ الغضروفيّ والزليليّ (الإطار 24.2).

المفاصل اللّيفيّة والغضروفيّة اللّيفيّة

إنَّ هذه المفاصل تتألَّف من جسر بسيط من الأنسجة اللّيفيّة أو الغضروفيّة اللّيفيّة الذي يربط عظمين معاً في الأماكن التي توجد فيها متطلبات ضئيلة للحركة. يُعد القرص بين الفقريّ نوع خاص من المفصل اللّيفيّ الغضروفيّ حيث توجد فيه منطقة غير متبلورة amorphous، تسمى النَّواة اللبية التي توجد في وسط الجسر اللّيفيّ الغضروفيّ. تحتوي هذه النَّواة على نسبة عالية من الماء وتعمل كوسادة لتحسين خصائص امتصاص الصدمات في القرص.

المفاصل الزليليَّة

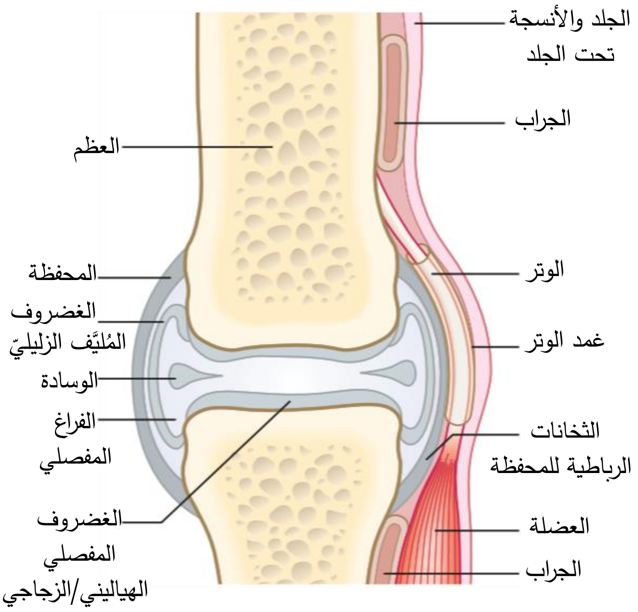
تحتوي هذه البُنى المُعقدة على عدة أنواع من الخلايا. وتوجد في أماكن الحاجة إلى نطاق واسع من الحركة (الشكل 24.4).

الغضروف المفصليّ

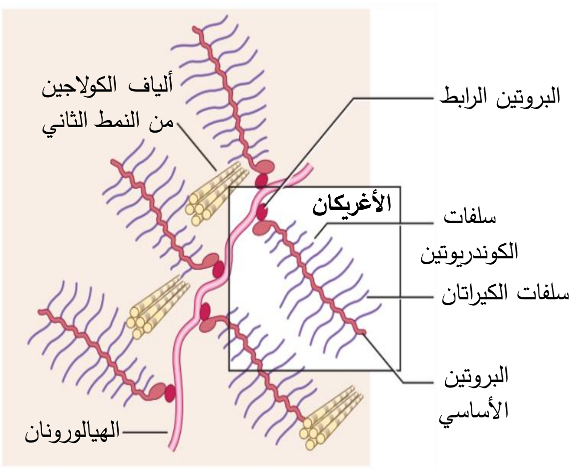
يغطي هذا النسيج اللاوعائيّ النهايات العظمية في المفاصل الزليليّة. خلايا الغضروف Cartilage (الخلايا الغضروفيّة chondrocytes) هي المسؤولة عن اصطناع وتبدُّل الغضروف، والذي يتكون من شبكة من ألياف الكولاجين من النمط الثاني التي تمتد عبر "هلام gel" رطب من جزيئات البروتيوغليكان. إنّ أهم بروتيوغليكان هو الأغريكان aggrecan، والذي يتكون من بروتين أساسي ترتبط به عدة سلاسل جانبيّة من الغلكوز أمينو غليكان (glycosaminoglycan GAG) (الشكل 24.5). الغلكوز أمينو غليكانات GAGs هي عديدات سكَّاريد التي تتكوَّن من سلاسل طويلة من ثنائيّ السّكاَّريد المُكرّر التي تشتمل على سكر طبيعيّ وسكر أمينيّ. إنّ أكثر الغلكوز أمينو غليكانات GAGs وفرةً في الأغريكان aggrecan هي سلفات الكوندريوتين وسلفات الكيراتان. يُعدّ حمض الهيالورونيك (الهيالورونان Hyaluronan) غلكوز أمينو غليكان GAG آخراً مهماً يرتبط بجزيئات الأغريكان aggrecan لتشكيل مُعقَّدات كبيرة جداً بوزنٍ جزيئيّ إجماليّ يزيد عن 100 مليون. يمتلك الأغريكان Aggrecan شحنة سالبة قوية ويربط جزيئات الماء بشدة ليأخذ شكلاً يشغل أكبر حجم ممكن متاح. إنَّ القوة التّوسعيَّة expansive force للأغريكان aggrecan الرطب، جنباً إلى جنب مع الشدّة التَّقييديَّة restrictive strength لشبكة الكولاجين، تعطي الغضروف المفصليّ خصائص ممتازة لامتصاص الصدمات. مع التقدم بالعمر ينخفض تركيز سلفات الكوندريوتين، بينما يزداد تركيز سلفات الكيراتان، ممَّا يؤدي إلى انخفاض محتوى الماء وخصائص امتصاص الصدمات. تختلف هذه التغييرات عن تلك الموجودة في التهاب العظم والمفصل osteoarthritis، حيث يحدث فيه انقسام غير طبيعي للخلايا الغضروفيّة وفقدان للبروتيوغليكان من المطرق وزيادة في محتوى الماء. يَتبدَّل مطرق الغضروف باستمرار ويوجد توازن مثالي بين الاصطناع والانحلال degradation بشكلٍ صحيّ. إنَّ انحلال مطرق الغضروف يتم بواسطة الأغريكاناز aggrecanases وبروتياز المعدن للمطرق metalloproteinases، المسؤولة عن تفكيك

24.2 أنواع المفاصل

النوع	نطاق الحركة	أمثلة
اللّيفيّ	أصغري	دروز الجمجمة
الغضروفيّ اللّيفيّ	محدود	الموصلات الضلعيّة الغضروفيّة والارتفاق العانيّ الأقراص بين الفقريّة المفصل العجزيّ الحرقفيّ
الزليليّ	واسع	معظم مفاصل الأطراف الصدغيّ الفكيّ الضلعيّة الفقريّة


الجلد والأنسجة
تحت الجلد
الجراب
العظم
الوتر
المحفظة
الغضروف
المُليَّف الزليليّ
غمد الوتر
الوسادة
الفراغ
المفصلي
الثخانات
الرباطية للمحفظة
الغضروف
المفصلي
الهياليني/الزجاجي
العضلة
الجراب

الشكل 24.4 بنية المفصل الزليليّ.


ألياف الكولاجين
من النمط الثاني
البروتين الرابط
الأغريكان
سلفات
الكوندريوتين
سلفات الكيراتان
البروتين
الأساسي
الهيالورونان

الشكل 24.5 البُنية الدقيقة للغضروف المفصليّ.

البروتينات والبروتيوغليكان، وكذلك بواسطة الغليكوزيداز glycosidases، المسؤولة عن تفكيك الغلكوز أمينو غليكانات GAGs. إنّ السيتوكينات المسببة للالتهاب، مثل الإنترلوكين 1 (IL-1) وعامل نخر الورم (tumour necrosis factor TNF)، والتي يتم إطلاقها أثناء الالتهاب، تحفز إنتاج الأغريكاناز وبروتياز المعدن، مِمَّا يتسبب في انحلال الغضروف.

السَّائل الزَّليليّ

تتباعد سطوح الغضروف المفصليّ بواسطة فراغ مليء بالسَّائل الزَّليليّ (SF)، وهو سائل لزج يقوم بتزلّيق المفصل. وهو عبارة عن رُشاحة مستدقَّة للبلازما، حيث تفرز الخلايا الزليليّة الهيالورونان والبروتيوغليكان.

الأقراص داخل المفصل

تحتوي بعض المفاصل على أقراص ليفيّة غضروفيَّة داخل الفراغ المفصليّ التي تعمل كماصّ للصدمات. يعد الغضروف الهلاليّ menisci للركبة الأكثر أهميةً من الناحية السَّريريّة. هذه البُنى اللاوعائيّة تبقى قابلة للحياة بواسطة انتشار الأكسجين والمغذيات من السَّائل الزليليّ SF.

الغشاء الزليليّ والأجربة والمحفظة المفصليَّة

ترتبط عظام المفاصل الزليليَّة بواسطة المحفظة المفصليَّة، وهي بُنيَة ليفيَّة غنية بالأوعية الدَّمويّة والأعصاب والأوعية اللَّمفاويّة التي تُغلِّف المفصل. الأربطة عبارة عن ثخانات محلِّيَّة منفصلة من المحفظة تعمل على تثبيت المفاصل (انظر الشكل 24.4). السطح الداخلي للمحفظة المفصليّة هو الغشاء الزليليّ، الذي يتكون من طبقة خارجية من الأوعية الدموية ونسيج ضام رخو غني بالكولاجين من النوع الأول، وطبقة داخلية بسماكة 1–4 خلايا تتكون من نوعين رئيسيّن من الخلايا. الخلايا الزليليّة من النوع A هي خلايا بلعميَّة مشتقة من سلالة الوحيدات أو البلاعم وهي مسؤولة عن إزالة الجسيمات الدقيقة من تجويف المفصل؛ الخلايا الزليليّة من النوع B هي خلايا شبيهة بالأرومة اللِّيفيّة تفرز السائل الزليليّ SF. تترافق معظم أمراض المفاصل الالتهابية والتنكسية بسماكة في الغشاء الزليلي وانسلال اللَّمفاويات ومتعدِّدات أشكال النواة polymorphs والبلاعم.

الجراب عبارة عن أكياس مجوفة مُبطَّنة بغشاءٍ زليليّ وتحتوي على كمية قليلة من السائل الزليليّ SF. حيث أنها تساعد الأوتار والعضلات على التَّحرك بسلاسة مقارنةً مع العظام والبُنى المفصليّة الأخرى.

العضلات الهيكليَّة

إنّ العضلات الهيكليَّة مسؤولة عن حركات الجسم والتَّنفُّس. تتكون العضلات من حزم من الخلايا (الخلايا العضليَّة myocytes) المُدَعمة بالنسيج الضام الدقيق الذي يحتوي على الأعصاب والأوعية الدَّمويّة. الخلايا العضليَّة هي خلايا كبيرة

مستطيلة ومتعدِّدة النّوى تتشكل عبر انشطار السلائف وحيدة النَّواة (الأرومات العضليَّة myocytes) في الحياة الجنينيّة المبكرة. تتوضع النّوى محيطيّاً ويحتوي مركز الخلية على جزيئات الأكتين والميوسين، والتي تتداخل مع بعضها البعض لتشكيل اللُّييفات العضليَّة myofibrils المسؤولة عن تقلص العضلات. الآليات الجزيئية لتقلص العضلات الهيكليَّة هي نفسها بالنسبة لعضلة القلب. تحتوي الخلايا العضليَّة على العديد من المتقدِّرات التي تؤمن كميات كبيرة من الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP) اللازم لتقلص العضلات وكما أنها غنية ببروتين الميوغلوبين، الذي يعمل كمخزن للأكسجين أثناء التقلص.

يتم تنظيم اللُّييفات العضليَّة الفرديّة في رزم bundles (حزم fasciculi) مرتبطة ببعضها البعض بواسطة طبقة رقيقة من النسيج الضام (غمد الليف العضليّ the perimysium). سطح العضلة محاط بطبقة سميكة من النسيج الضام وتدعى غمد العضلة epimysium، والتي تندمج مع غمد الليف العضليّ لتشكل وتر العضلة. الأوتار هي بُنى ليفيّة صلبة تربط العضلات بنقطة تثبيت على سطح العظم تدعى المُرتكَز enthesis.

استقصاء الأمراض العضليَّة الهيكليَّة

عادةً ما توفر القصة السريريَّة والفحص السريريّ معلومات كافية لتشخيص وتدبير العديد من الأمراض العضليَّة الهيكليَّة. تعد الاستقصاءات مفيدة في تأكيد التشخيص وتقييم فعالية المرض وتحديد الإنذار.

بزل المفصل

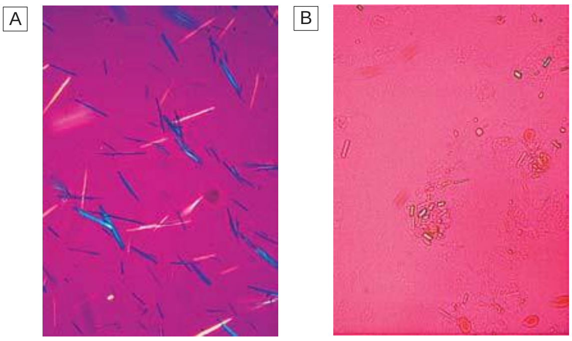
يعتبر بزل المفصل مع فحص السائل الزليليّ SF أمراً أساسياً في المرضى المشتبه بإصابتهم بالتهاب المفاصل الإنتاني أو التهاب المفاصل البلوري أو النزف داخل المفصل. يجب أن يتم إجراؤه لجميع الأفراد المصابين بالتهاب المفصل الأحادي الحاد acute monoarthritis، ويجب إرسال العينات إلى مخبري الأحياء الدقيقة والكيمياء السريريّة. من الممكن الحصول على السائل الزليليّ SF عن طريق البزل من معظم المفاصل المحيطيّة ويطلب كمية صغيرة فقط للأغراض التَّشخيصيّة. إنّ السائل الزليليّ SF الطبيعيّ موجودٌ بكميةٍ قليلةٍ، ويكون رائق إما عديم اللون أو أصفر شاحب، وله لزوجة عالية. يحتوي على عدد قليل من الخلايا. عند التهاب المفاصل يزداد حجم السائل الزليليّ ويزداد عدد الخلايا ونسبة العدلات (مسببةً التَّعكُّر turbidity) وتقل لزوجته (بسبب التحلل الأنزيمي للهيالورونان والأغريكان). يوجد السائل الزليليّ العكر مع ارتفاع تعداد العدلات في الانتان والتهاب المفاصل البلوريّ crystal arthritis والتهاب المفاصل الارتكاسي reactive arthritis. يمكن أن تؤدي التراكيز العالية من بلورات اليورات أو الكوليسترول إلى ظهور السائل الزليليّ SF باللون الأبيض. عادةً ما يشير السائل المدمى/التلوّن الدموي للسائل غير المتجانس إلى إصابة الإبرة للغشاء الزَّليليّ. غالباً ما يكون السائل المدمى المتجانس ناتجاً عن أهبة للنزيف أو رض أو التهاب الغشاء الزليليّ الزغابيّ العقديّ المُتصبغ pigmented villonodular synovitis ولكن يمكن أن يحدث أيضاً في التهاب الغشاء الزليليّ الالتهابيّ الشديد. تعد الطبقة الدهنيَّة التي تطفو أعلى السائل المدمى تشخيصاً للكسر داخل المفصل وتنتج عن إطلاق دهون نقي العظم إلى المفصل.

يمكن التعرف على البلورات عن طريق الفحص المجهريّ بالضوء المُستقطب المعاوَض compensated polarised light microscopy للسائل الزليليّ SF الطازج (لتجنب انحلال البلورات والتَّبلور بعد البزل). بلورات اليورات طويلة ولها شكل الإبرة، وتبدي شدة ضوء light intensity قوية وانكسار مزدوج birefringence سلبي (**الشكل 24.6 A**). تكون بلورات بيروفوسفات الكالسيوم أصغر، مُعَيَّنيّة الشكل وعادةً ما تكون أقل عدداً من بلورات اليورات؛ لديهم شدة ضعيفة وانكسار مزدوج إيجابي (**الشكل 24.6 B**).

التَّصوير

الأشعة السينيّة البسيطة Plain X-rays

تُظهر الأشعة السينيّة تَغييرات هيكليّة ذات قيمة في التَّشخيص التَّفريقيّ ومراقبة العديد من أمراض العظام والمفاصل (**الإطار 24.3**).



الشكل 24.6 الفحص المجهريّ بالضوء المُستقطب المعاوِض للسوائل الزليليَّة (× 400). A تُظهر بلورات اليورات أحادية الصوديوم انكساراً مزدوجاً سلبي ساطع تحت الضوء المُستقطب وبنية على شكل إبرة. B تُظهر بلورات بيروفوسفات الكالسيوم انكساراً مزدوجاً إيجابي ضعيف تحت الضوء المُستقطب وتكون قليلة العدد حيث يَصعُب اكتشافها أكثر من بلورات اليورات.

24.3 الشذوذات الشعاعيّة في أمراض روماتوئيديّة مُحدَّدة

التهاب المفاصل الروماتوئيديّ

- تخلخل العظم المحيط بالمفصل
- تآكلات المفصل الهامشيّة
- خلع مفصليّ جزئيّ
- تضيق الفراغ المفصليّ

تخلخل العظام (هشاشة العظام)

- قلِّة العظم / هشاشة العظم Osteopenia
- كسور فقاريّة
- كسور غير فقاريّة
- ترقق قشريّ

داء باجيت

- تضخم العظم
- هيكل تربيقيّ غير طبيعيّ
- تصلُّب عظميّ وانحلال
- كسور كاذبة

التهاب المفاصل الصَّدافيّ

- التهاب المفصل العجزي الحرقفي Sacroiliitis
- نواتئ عظميّة رباطيّة
- تصلُّب عظميّ
- تآكلات المرتكزات التكاثريّة
- اعتلال مرتكز العظم Enthesophytes
- عظم جديد مجاور للمفصل

التهاب العظم والمفصل

- تضيق الفراغ المفصليّ
- نوابت عظميّة
- تصلُّب تحت غضروفيّ
- تشوه المفصل
- كيسات تحت غضروفيّة

إنَّ الأشعة السينيّة ذات قيمة تشخيصيّة في التهاب العظم والمفصل (OA osteoarthritis)، حيث تُظهِر تضيقاً في الفراغ المفصليّ يميل إلى أن يكون بؤرياً وليس منتشراً، كما هو الحال في داء المفاصل الالتهابيّ inflammatory arthritis. تشمل المظاهر الأُخرى لالتهاب العظم والمفصل OA المُكتشفة بالأشعة السينيّة كُلًّا من النوابت العظميّة والتَّصلُّب تحت الغضروفيّ والكيسات العظميّة والأجسام الحرَّة المُتكلّسِة داخل الغشاء الزَّليليّ (انظر للشكل 24.21). يمكن ملاحظة تآكلات وتصلُّب في المفاصل العجزيّة الحرقفيّة ونواتئ عظميّة رباطيّة في العمود الفقريّ لدى مرضى التهاب المفاصل الفقاريّة (SpA spondyloarthritis؛ انظر للشكل 24.40). في التهاب المفاصل الفقاريّة SpA، تحدث تآكلات تكاثريّة في المفاصل المحيطيّة حيث تكون مُتعلِّقة بتكوين العظم الجديد والارتكاس السمحاقيّ. قد تحدث في النقرس التوفيّ tophaceous gout تآكلات مخرومة واضحة المعالم punched-out (انظر للشكل 24.27). كما يحدث تكلُّس الغضاريف والأوتار والأنسجة الرخوة أو العضلات بشكلٍ رئيسيّ في كُلاس الغضاريف chondrocalcinosis (انظر للشكل 24.28) وأمراض البلورات الحاوية على الكالسيوم والكُلاس الورميّ وأمراض النسيج الضام المناعيَّة الذَّاتيَّة. إنّ الأشعة السينيّة ذات أهمية محدودة في تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيديّ (RA Rheumatoid arthritis) لأن المظاهر مثل التآكل وتضيق الفراغ المفصليّ وتخلخل العظم حول المفصل قد لا يمكن اكتشافها إلا بعد عدة أشهر أو حتى سنوات. إنّ الاستطباب الرئيسيّ للأشعة السينيّة في التهاب المفاصل الروماتوئيدي RA يَتمثَّل في تقييم المرض بمرور الوقت وذلك عند الاشتباه بحدوث أذية بنيويّة في المفاصل.

التَّصوير الومضانيّ للعظام Bone Scintigraphy

يعد التصوير الومضاني للعظام مفيدًا في تشخيص أمراض العظام النقيليّة وداء باجيت الذي يصيب العظام. يمكن أيضاً ملاحظة التَّشوهات في أورام العظام الأوَّليّة ومتلازمة الألم النَّاحيّ المركب complex regional pain syndrome والتهاب العظم والمفصل وداء المفاصل الالتهابيّ. ويتضمن التَّصوير بكاميرا جاما بعد الحقن الوريديّ للبيسفوسفونات الموسومة

بالتكنيسيوم (mTc99). تعكس الصور الباكرة بعد الحقن جريان الدَّم ويمكن أن تُظهر زيادة في التروية في الغشاء الزليليّ الملتهب أو عظم باجيت أو أورام العظام الأولية أو الثانوية. تعكس الصور المتأخرة التي يتم أخذها بعد بضع ساعات إعادة قولبة العظام حيث تتوضع البيسفوسفونات الموسومة بالتكنيسيوم (mTc99) في مواقع التحوّل العظميّ النشط. يتميز التَّصوير الومضانيّ بحساسية عالية لكشف أمراض العظام والمفاصل المهمة التي لا تظهر بالأشعة السينيّة (**الإطار 24.4**). يجمع التصوير المقطعي المحوسب بإصدار فوتون مفرد (SPECT photon emission computed tomography) بين التصوير بالنظائر المشعة والتصوير المقطعي المحوسب. يمكن أن يعطي التموضع التشريحي الدقيق للقبط غير الطبيعي المُتتبع ضمن العظام وله قيمة خاصة في تقييم المرضى الذين يعانون من آلام مزمنة أسفل الظهر مجهولة السبب.

التَّصوير بالرَّنين المغناطيسيّ

يعطي التصوير بالرنين المغناطيسيّ (MRI Magnetic resonance imaging) معلوماتٍ مفصلة عن التَّشريح، مِمَّا يسمح بتصوّر ثلاثيّ الأبعاد للعظام والأنسجة الرخوة التي لا يمكن تقييمها بشكلٍ كافٍ بواسطة الأشعة السينيّة البسيطة. تعتبر هذه التِقنيّة ذات أهمية في تقييم وتشخيص العديد من الأمراض العضليَّة الهيكليَّة (**الإطار 24.5**). تعتبر متواليات الزمن الأول الموزونة T1-weighted مفيدة في تحديد التشريح، في حين أن متواليات الزمن الثاني الموزونة T2-weighted تعتبر مفيدة في تقييم محتوى الأنسجة من الماء، والذي غالباً ما يزداد في التهاب الغشاء الزليليّ والاضطرابات الالتهابية الأخرى (**الشكل 24.7**). تعتبر متواليات التصوير بالرنين المغناطيسي التي تحذف إشارة الشحم، مثل استعادة منعكس TI قصير الأمد (STIR short TI inversion recovery) مفيدة في تقييم المرض الالتهابيّ. يمكن إعطاء وسائط التباين مثل الجادولينيوم gadolinium لزيادة حساسية الكشف عن التآكلات والتهاب الغشاء الزليليّ.

24.4 الحالات التي تم التَّعرف عليها بواسطة التَّصوير الومضانيّ للعظام بالبيسفوسفونات الموسومة بالتكنيسيوم mTc99

- النقائل الهيكليّة
- داء باجيت للعظام
- الكسور الإجهادية وتليّن العظام (مثلا مناطق لوزَر Looser's zones)
- متلازمة الألم النَّاحيّ المركب
- اضطرابات العظم المُصلّبة (مثلاً الاعتلال المفصليّ العظميّ الضخاميّ الرئويّ)
- التهاب المفاصل الفقاريّة Spondyloarthritides (تشوهات المفاصل العجزيّة الحرقفيّة واندخالات الوتر والرباط)

التَّصوير بالأمواج فوق الصَّوتيّة

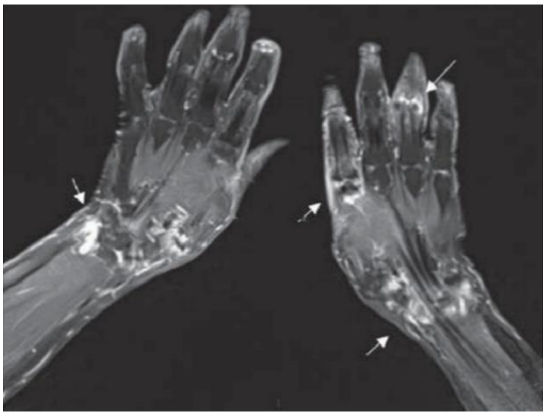
يعد التَّصوير بالأمواج فوق الصوتيَّة استقصاءً مفيداً لتأكيد التهاب الغشاء الزليليّ في المفاصل الصغيرة والتآكلات ولتحديد الموقع التَّشريحيّ للآفات حول المفصل ولتوصيف آفات الوتر والحقن الموجَّه داخل المفاصل والأجربة. تعتبر الأمواج فوق الصوتيَّة أكثر حساسيةً من الفحص السريريّ للكشف عن التهاب الغشاء الزليليّ المبكر وتستخدم بشكلٍ متزايد في تشخيص وتقييم المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بداء المفاصل الالتهابيّ. وبالإضافة إلى تحديد مكان التثخّن في الزليليّ والانصباب، يمكن للأمواج فوق الصوتيّة اكتشاف زيادة الجريان الدموي ضمن الغشاء الزليليّ باستخدام تصوير دوبلر قوي، وهو خيار متاح في معظم أجهزة الأمواج فوق الصوتيّة الحديثة (**الشكل 24.8**).

التَّصوير المقطعيّ المحوسب

يُستخدم التَّصوير المقطعيّ المحوسب Computed tomography (CT) بشكلٍ انتقائيّ لتقييم المرضى الذين يعانون من أمراض العظام والمفاصل. يمكن استخدامه عند الحاجة إلى تحديد التكوين الهيكليّ، أو عند تقييم الآفات المُتكلِّسة (متلازمة الفائق المحدب crowned dens syndrome) أو عندما يكون التصوير بالرنين المغناطيسيّ مضاد استطباب أو عند تقييم المناطق المفصليَّة حيث يؤدي المفصل المُستبدل المجاور إلى خلق شذوذات إشارة في التَّصوير بالرنين المغناطيسيّ وذلك باستخدام خوارزميات محددة لتقليل الخادعات المعدنيّة.

24.5 الحالات التي يتم الكشف عنها بواسطة التَّصوير بالرنين المغناطيسيّ

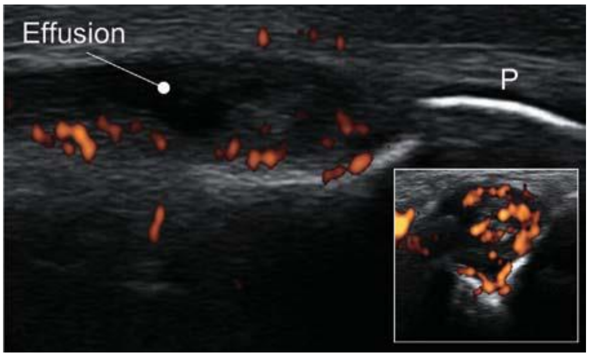
- النخر العظميّ
- أمراض القرص بين الفقريّ
- انحصار جذر العصب Nerve root entrapment
- انضغاط النُّخاع الشوكيّ
- تضيق العمود الفقريّ
- انتان
- متلازمة الألم النَّاحيّ المركب
- خباثة
- كسور
- مرض الغضروف الهلالي
- التهاب الغشاء الزليليّ
- التهاب المفصل العجزي الحرقفي Sacroiliitis والتهاب الارتكاز enthesitides
- التهاب العضل الالتهابي Inflammatory myositis
- تمزق الكُفَّة المُدوَّرة والتهاب الجراب والتهاب غمد الوتر



الشكل 24.7 صورة بالرنين المغناطيسي تُظهر التهاب الغشاء الزليليّ. تُظهر الصورة ما بعد التباين بالزمن الأول الموزون T1-weighted بالمقطع الإكليلي تعزيزاً واسعاً يتوافق مع التهاب الغشاء الزليليّ (المناطق البيضاء والأسهم) في كلا الرسغين وفي المفصل السنعيّ السلاميّ الثاني والمفاصل بين السلامية الدانية من اليد اليمنى. بإذنٍ من Dr I. Beggs

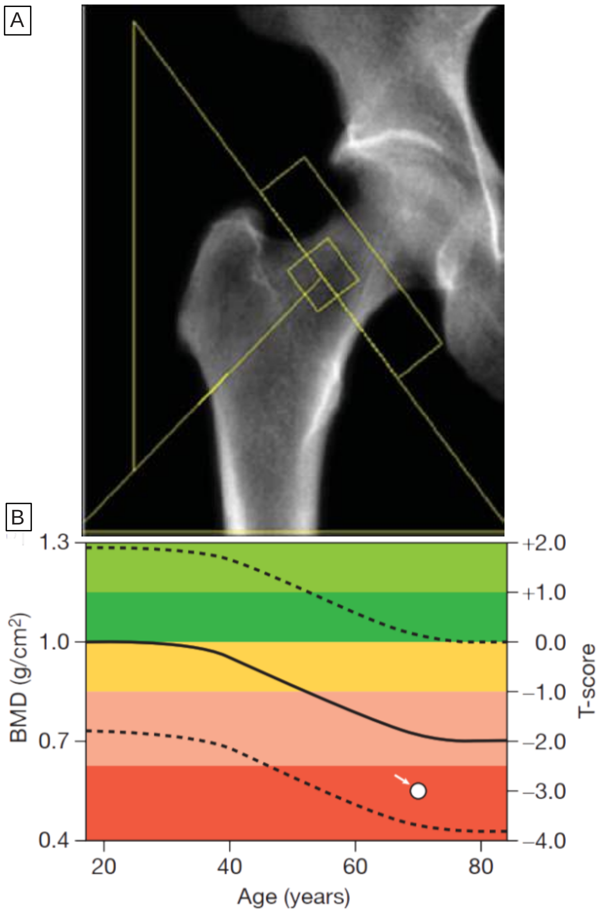
مقياس امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث DXA

يلعب تقييم الكثافة المعدنية للعظم (bone mineral density BMD) دوراً رئيسياً في تشخيص تخلخل العظم Osteoporosis وتدبيره، ومن الأفضل إجراء ذلك باستخدام مقياس الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث (Dual X-ray absorptiometry DXA). حيث يتم فيه الحصول على قياسات للعمود الفقري القطني والورك وأحياناً الساعد. يعمل مقياس امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث DXA على مبدأ أن الكالسيوم في العظام يُضْعِف مرور الأشعة السينيّة عبر الأنسجة بما يتناسب مع كمية المعادن الموجودة فكلما زاد وجود المعادن في العظم، زادت قيمة الكثافة المعدنية للعظم BMD.



الشكل 24.8 صورة بالأمواج فوق الصوتيّة تُظهر التهاب الغشاء الزليليّ. صورة وحشية للمفصل السنعي السلامي في داء المفاصل الالتهابيّ. يظهر سمحاق (P) periosteum السلامية على شكل خط أبيض. تشير المنطقة السوداء قليلة الصدى إلى حدوث انصباب. تشير المناطق الملونة التي أظهرتها قوة دوبلر إلى زيادة التوعية. يُظهر الشكل الداخلي صورة مستعرضة لنفس المفصل. بإذنٍ من Dr N. McKay

غالباً ما يتم تقديم قياسات كثافة العظام على شكل مؤشر T (T-scores)، والتي تقيس عدد الانحرافات المعياريّة التي تختلف بها قيمة الكثافة المعدنية للعظم BMD لدى المريض عن تلك الموجودة في مجموعة تحكم صحية شابة (الشكل 24.9). يتم تعريف تخلخل العظام Osteoporosis عند النساء بعد سن اليأس والرجال الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً بمؤشر T يساوي 2.5 أو أقل (مُظلَّلة باللون الأحمر في الشكل)؛ يتم تشخيص قلّة العظم osteopenia عندما يقع مؤشر T بين -1.0 و -2.5 (مُظلَّل بالوردي). تعتبر قيم الكثافة المعدنية للعظم الأعلى من -1.0 والأقل من +2.5 طبيعية (الأصفر والأخضر)، بينما تشير القيم الأعلى من +2.5 إلى كتلة عظمية عالية، والسبب الأكثر شيوعاً هو التهاب العظم والمفصل (Osteoarthritis OA). يجب تفسير النتائج بعناية وبالرجوع إلى حالات المراضة المرافقة coexisting conditions، مثل تكلُّس الأبهر والكسور الفقريّة وداء القرص التَّنكسيّ والتهاب العظم والمفصل OA، وكلها يمكن أن ترفع نتائج الكثافة المعدنية للعظم BMD. ومن ثم ينصح بالتصوير الشعاعيّ.



الشكل 24.9 **حاصل نموذجيّ من مقياس امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث (DXA).** A صورة من فحص امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث DXA للورك. B رسم قيم الكثافة المعدنيّة للعظام (BMD) بوحدة g/cm2 (المحور الأيسر) وقيم مؤشر T (المحور الأيمن). يمثل الخط الثابت متوسط السكان المرسوم مقابل العمر، والخطوط المتقطعة هي ± 2 انحرافات معياريّة. تبلغ نتيجة مؤشر T للكثافة المعدنيّة للعظام BMD لدى مريض يبلغ من العمر 70 عاماً (السهم) 3.0، مما يشير إلى تخلخل العظام. لاحظ أنَّه على الرغم من أن الكثافة المعدنيّة للعظام لدى المريض أقل من المتوسط، إلا أنَّها تقع ضمن المجال المرجعيّ/المعياريّ لشخص في مثل هذا العمر، نظراً لأن الكثافة المعدنيّة للعظام عادةً ما تتراجع مع تقدم العمر.

الاختبارات الدَّمويّة

الدَّمويات Haematology

غالبًا ما تحدث شذوذات في تعداد الدَّم الكامل (full blood count FBC) في الأمراض الالتهابية الروماتيزمية ولكن التغييرات عادةً ما تكون غير نوعية. ومن الأمثلة على ذلك كثرة العدلات في التهابات المفاصل البلوريّة والإنتان. قلّة العدلات في الذئبة. وقلّة اللّمفاويات lymphopenia في أمراض المناعة الذاتية الروماتيزمية والنسيج الضام. يعد انخفاض مستويات الهيموغلوبين وارتفاع الصفيحات الدموية من الموجودات الشائعة والمهمة في الاضطرابات الروماتيزمية الالتهابية النشطة. يمكن أن تسبب العديد من الأدوية المضادة للروماتيزم المعدَّلة لمسار المرض الاصطناعيَّة ومنها البيولوجيَّة (synthetic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs DMARDs) سمية للنقي وتتطلب مراقبة منتظمة لتعداد الدم الكامل FBC. تشمل الاختبارات الإضافية المفيدة في تقييم الأمراض الروماتيزمية اختبار ضدِّ الغلوبيولين المباشر direct antiglobulin test (الذي يمكن أن يشير إلى انحلال الدم داخل الأوعية في الذئبة الحمامية الجهازية (systemic lupus erythematosus SLE)) واختبار سم أفعى راسل المُخفَّف dilute Russell viper venom test (معايرة وظيفية لمضاد تخثر الذئبة).

الكيمياء الحيويَّة Biochemistry

إنّ الكيمياء الحيويَّة الروتينيَّة مفيدة في تقييم أمراض العظام الاستقلابيَّة وأمراض العضلات والنقرس، وهي ضرورية في مراقبة الأدوية المضادة للروماتيزم المعدَّلة لمسار المرض الاصطناعيَّة ومنها البيولوجيَّة DMARDs والأدوية البيولوجيَّة (وظائف الكلى والكبد). تعطي العديد من أمراض العظام بما في ذلك داء باجيت وأمراض العظام الكلوية وتليُّن العظام، نمطاً مميزاً يمكن أن يكون مفيداً في التَّشخيص (الإطار 24.6). عادةً ما ترتفع المستويات المصليَّة لحمض البول في حالة النقرس ولكنَّ وجود مستوى طبيعيّ لا ينفيه، خاصةً عندما تنخفض مستويات اليورات/البولات بشكلٍ مؤقت أثناء النوبة الحادة. وبالمثل، فإنَّ ارتفاع حمض البول في المصل لا يؤكد التَّشخيص، لأن معظم الأشخاص الذين يعانون من فرط حمض البول في المصل hyperuricaemic لا يطورون النقرس أبداً. تعد مستويات البروتين التفاعلي سي (C-reactive protein CRP) علامة مفيدة للانتان والالتهاب، وهي أكثر نوعية من معدل سرعة تثفُّل الكريَّات الحمراء (erythrocyte sedimentation rate ESR). تُعدّ أمراض النسيج

24.6 الشذوذ الكيميائيّ الحيويّ النموذجي في الأمراض الهيكليَّة المختلفة (في المصل)

	الكالسيوم	الفوسفات	ALP	PTH	FGF23	25(OH)D
تخلخل العظم	طبيعي	طبيعي	طبيعي أو (↑ بعد الكسر)	طبيعي أو ↑	طبيعي	طبيعي أو ↓
داء باجيت	طبيعي	طبيعي	↑↑	طبيعي أو ↑	طبيعي	طبيعي أو ↓
الحثل العظميّ كلويّ المنشأ	طبيعي أو↓	طبيعي أو ↑	↑	↑↑	↑↑	طبيعي أو ↓
تليُّن العظام بعوز الفيتامين D	طبيعي أو↓	طبيعي أو ↓	↑	↑↑	طبيعي أو ↓	↓↓
الكساح ناقص الفوسفات	طبيعي	↓↓	↑	طبيعي أو ↑	↑↑	طبيعي أو ↓
فرط الدُّريقات البدئيّ	↑/↑↑	طبيعي أو ↓	طبيعي أو ↑	↑↑	طبيعي أو ↑	طبيعي أو ↓

[دلالة الرموز− (alkaline phosphatase ALP) = الفوسفاتاز القلويّة؛ (fibroblast growth factor 23 FGF23) = عامل نمو الخلايا الليفية؛ (parathyroid hormone PTH) = هرمون الدُّريقات]

[دلالة الرموز N− طبيعي؛ سهم مُفرد= ارتفاع أو انخفاض؛ سهم مزدوج= ارتفاع أو انخفاض شديد]

الضام المناعيَّة الذَّاتيَّة استثناء، مثل مرض الذئبة الحماميَّة الجهازيَّة SLE والتَّصلُّب الجهازيّ، حيث قد يكون البروتين التفاعلي سي CRP طبيعياً ولكن معدل سرعة تثفُّل الكريَّات الحمراء ESR يزداد في المرض الفعال. وفقاً لذلك، يشير ارتفاع مستوى البروتين التفاعلي سي CRP لدى المريض المصاب بالذئبة أو التَّصلُّب الجهازيّ إلى وجود مرض متزامن آخر مثل الانتان، بدلاً من المرض الفعال. يوجد مزيد من التفاصيل حول تفسير تغييرات البروتين التفاعلي سي CRP ومعدل سرعة تثفُّل الكريَّات الحمراء ESR في **الفصل 4**. تُعدّ مستويات الفوسفوكيناز كرياتين في المصل مفيدة في تشخيص الاعتلال العضلي أو التهاب العضلات، لكن نوعيتها وحساسيتها ضعيفة وقد توجد مستويات مرتفعة في بعض الحالات (**الإطار 24.7**).

24.7 أسباب ارتفاع الكرياتين فوسفوكيناز في المصل (CPK)

- داء العضلات الالتهابي ± التهاب الأوعية
- الحثل العضليّ
- داء العصبون الحركيّ
- الكحول والأدوية (خاصّةً الستاتين statins)
- الرض والتمرين الشاق والشلل المديد التالي للسقوط
- قصور الدَّرق والاعتلال العضليّ الاستقلابي
- التهاب العضلات الفيروسيّ
- احتشاء العضلة القلبيّة*

*يكون النظير النوعيّ للقلب CK-MB مرتفع بشكلٍ غير متجانس مقارنةً بال CPK الكليّ.

علم المناعة/ مناعيات Immunology

تستخدم اختبارات الأضداد الذَّاتيَّة على نطاقٍ واسع في تشخيص الأمراض الروماتيزميَّة. مهما كان الاختبار المستخدم، يجب تفسير النتائج في ضوء الصورة السريريّة وأنظمة الكشف والمعايرة المختلفة المستخدمة في المستشفيات المختلفة.

العامل الروماتوئيدي

إنّ العامل الروماتوئيديّ (Rheumatoid factor RF) هو ضِدّ موجه ضد الشدفة Fc من الغلوبولين المناعيّ البشريّ. في الممارسة السريرية الروتينية، عادةً ما يتم قياس الغلوبولين المناعي M (IgM)_ للعامل الروماتوئيديّ RF، على الرغم من أن المنهجيات المختلفة تسمح أيضاً بقياس الأضداد IgG و IgA للعامل الروماتوئيديّ RF أيضاً. تظهر إيجابية العامل الروماتوئيديّ RF في مجموعة متنوعة من الأمراض ولدى بعض البالغين السليمين (**الإطار 24.8**) خاصةً مع تقدم العمر. على الرغم من ضعف النوعيَّة هذا الاختبار، إلا أنَّه إيجابيّ لدى حوالي 70 ٪ من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. ترتبط معدلات العامل الروماتوئيديّ RF المرتفعة بوجود مرض أكثر شدةً ومرض خارج مفصليّ.

الأجسام المُضادَّة للببتيد السيترولينيّ الحلقيّ

تتعرف الأجسام المضادَّة للببتيد السيترولينيّ الحلقيّ

24.8 الحالات المُترافقة مع إيجابيّة العامل الروماتوئيديّ *

الحالة	التَّواتر التَّقريبيّ (%)
التهاب المفاصل الروماتوئيديّ مع عقيدات ومظاهر خارج مفصليّة	100
التهاب المفاصل الروماتوئيديّ (الشامل)	70
متلازمة جوغرن	90
داء الغلوبيولينات القرية الأساسي في الدَّم Mixed essential cryoglobulinaemia	90
التهاب الأقنية الصَّفراويّة البدئي	50
التهاب الشغاف العدوائيّ/الخمجيّ	40
الذئبة الحمامية الجهازية	30
التدرن	15
العمر > 65 سنة	20

* يمكن أن يكون الأشخاص السليمون الأصحاء إيجابيي العامل الروماتوئيديّ.

(Anti-citrullinated peptide antibodies ACPAs) على الببتيدات التي تم فيها تحويل حمض الأميني الأرجينين إلى سيترولين بواسطة بيبتيدالارجينين ديميناز peptidylarginine deiminase، وهو إنزيم يتواجد بكثرة في الغشاء الزَّليليّ المصاب بالتهاب وفي مجموعة متنوعة من البُنى المخاطيّة. تتمتع الأجسام المضادَّة للببتيد السيترولينيّ الحلقيّ ACPAs بحساسية مماثلة للعامل الروماتوئيديّ RF لالتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA حوالي (70 ٪) ولكن نوعيتها أعلى بكثير (> 95 ٪)، ويجب أن تُستخدم بأفضلية على العامل الروماتوئيديّ RF في تشخيص التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. يرتبط وجود الأجسام المضادَّة للببتيد السيترولينيّ الحلقيّ ACPAs بتطور أكثر شدةً للمرض ويمكن كشفها في المرضى الذين لا يعانون من أعراض قبل عدة سنوات من تطور التهاب المفاصل الروماتوئيديّ. لا يزال دور هذه الأجسام المضادَّة المرضيّ موضع نقاش ولكن من المحتمل أنَّها تُضخم الاستجابة الزليليَّة للمحفِّز الالتهابيّ.

الأجسام المُضادَّة للنَّواة Antinuclear antibodies

يتم توجيه الأجسام المضادة للنواة (Antinuclear antibodies ANAs) ضد واحد أو أكثر من مكونات نواة الخلية، بما في ذلك الأحماض النووية نفسها والبروتينات المعنية بمعالجة DNA أو RNA. توجد في العديد من الأمراض الروماتوئيديّة الالتهابية ولكنَّها توجد أيضاً بعيار منخفض لدى الأفراد السليمين وفي أمراضٍ أخرى (**الإطار 24.9**). لا ترتبط الأجسام المُضادة للنواة (ANAs) بشدة المرض أو فعاليته. الاستطباب الأكثر شيوعاً لاختبار الأجسام المضادة للنواة ANA هو لدى المرضى المشتبه بإصابتهم بالذئبة الحمامية الجهازية أو غيرها من أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية. تمتلك الأجسام المضادة للنواة حساسية عالية للذئبة الحمامية الجهازية SLE حوالي (100٪) ولكن نوعيتها منخفضة حوالي (10−40٪). يَستَبعِد اختبار الأجسام المضادة للنواة ANA السلبي تقريباً الذئبة الحمامية الجهازية SLE لكن نتيجته الإيجابية لا تؤكد الإصابة بها.

ترتبط الأجسام المضادة للحمض النووي Anti-DNA antibodies بالحمض النووي ثنائي الطاق (double-stranded DNA dsDNA) وهي مفيدة في مراقبة الذئبة الحمامية الجهازية SLE حيث ترتبط المعايرة المرتفعة جداً بمرض أكثر شدةً، بما في ذلك تورط الجهاز العصبيّ المركزيّ أو الكلويّ،

24.9 الحالات المُترافقة مع إيجابية الأجسام المُضادَّة للنواة *

الحالة	التَّواتر التَّقريبيّ (%)
الذئبة الحمامية الجهازية	%100
التصلب المجموعيّ	%80_60
متلازمة جوغرن	%70−40
التهاب الجلد والعضلات أو التهاب العضلات المتعدد	%80−30
داء النسيج الضام المختلط	%100
التهاب الكبد المناعي الذاتي	%100
التهاب المفاصل الروماتوئيديّ	%50−30
أمراض الدرق المناعية الذاتية	%50−30
الخباثة	مختلف كثيراً
الأمراض الخمجية	مختلف كثيراً

* يمكن أن توجد الأجسام المضادة للنواة الإيجابية بعيارٍ منخفضٍ لدى الأشخاص غير المصابين بأمراض مناعية ذاتية، دون وجود عواقب سريرية واضحة، خاصةً لدى كبار السن

وقد تسبق زيادة عيار الأجسام المضادة الانتكاس. يتم إجراء اختبار الأجسام المضادة للحمض النووي بشكلٍ روتيني عن طريق مقايسة الممتز المناعيّ المرتبط بالإنزيم (enzyme-linked immunosorbent assay ELISA).

تعمل الأجسام المضادة للمستضدات النووية القابلة للاستخراج (extractable nuclear antigens ENAs) كواسمات لبعض أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية وبعض مضاعفات الذئبة الحمامية الجهازية SLE ولكن حساسيتها ونوعيتها ضعيفة (**الإطار 24.10**). كمثال عليها تم العثور على الأجسام المضادة لسميث (Smith_Sm) _إضافة أثناء الترجمة وغير موجودة في المرجع: الأجسام المضادة لسميث هي أجسام مضادة تهاجم البروتين النووي الريبوزي المعروف باسم سميث SM_ في أقلية من المرضى المصابين بالذئبة الحمامية الجهازية SLE وهي مرتبطة بالتورط الكلويّ. كما توجد الأجسام المضادة لـ Ro _نوع آخر من البروتينات النووية_ في الذئبة الحمامية الجهازية SLE ومتلازمة جوغرن Sjögren's syndrome (ذلك بالاشتراك مع الأجسام المضادة لـ La)، وترتبط أيضاً بطفح الحساسية الضيائية وحصار القلب الخلقي. توجد الأجسام المضادة للبروتين النووي الريبوزي RNP (ribonucleoprotein) في الذئبة الحمامية الجهازية SLE وكذلك في مرض النسيج الضام المختلط، حيث تتداخل مظاهر الذئبة والتهاب العضلات والتصلب الجهازي. توجد الأجسام المضادة للتوبوإيزوميراز 1 Anti-topoisomerase (وتسمى أيضاً بِ Scl-70) في التصلب الجهازي المنتشر، في حين أن الأجسام المضادة للسينترومير anti-centromere هي أكثر نوعيةً للتصلب الجهازي المحدود.

الأجسام المُضادَّة للفوسفوليبيد

ترتبط الأجسام المضادة للفوسفوليبيد بعددٍ من البروتينات المقترنة بالفوسفوليبيد، لكن أكثرها صلة بالحالة السريرية منها هي تلك التي تستهدف البروتين السكري 1 بيتا 2− (beta2-glycoprotein 1_β2GP1). قد يتم اكتشافها بالذئبة الحمامية الجهازية SLE وأمراض النسيج الضام المناعية الذاتية الأخرى وهي أساسية في تشخيص متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد.

24.10 الحالات المتعلقة بأضداد المستضدات النووية القابلة للاستخراج

الجسم المضاد/الضد (الهدف / اسم آخر)	الأمراض المرافقة
الجسم المضاد للسينترومير	التصلب المجموعيّ الجلديّ الموضَّع Localised cutaneous systemic sclerosis (الحساسية 60% والنوعية 98%)
الجسم المضاد للهيستون	الذئبة المُحدَثة بالأدوية (80%)
الجسم المضاد Jo-1 (ضد الانزيم المُصنع لهستيديل الرنا الناقل)	التهاب العضلات المتعدد والتهاب الجلد والعضلات أو تزامن التهاب العضلات والتصلب المجموعيّ (30%) يرتبط بشكلٍ خاص بمرض الرئة الخلاليّ
ضد لـ La (ضد SS-A)	متلازمة جوغرن (60%) الذئبة الحمامية الجهازية SLE (20–60%)
الجسم المضاد للبروتين النووي الريبوزي (ضد RNP)	داء النسيج الضام المختلط (100٪) والذئبة الحمامية الجهازية SLE (25-50٪)، وذلك عادةً بالتزامن مع وجود الأجسام المضادة لـ Sm
الجسم المضاد لـ Ro (ضد SS-A)	الذئبة الحمامية الجهازية SLE (35-60٪): المترافقة مع حساسية للضوء وقلَّة الصفيحات والذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادة الأضداد المضادة لـ Ro الأُمُوميَّة المرتبطة بالذئبة الوليديّة وإحصار القلب الخلقيّ متلازمة جوغرن (40–80%)
ضد بوليميراز الرنا RNA polymerase	التصلب المجموعيّ المنتشر (15%)
ضد Sm (الضد المضاد لسميث)	الذئبة الحمامية الجهازية SLE (15–30%) المترافقة مع مرض كلويّ
ضد Scl-70 (الضد المضاد للتوبوإيزوميراز 1)	التصلب المجموعيّ المنتشر (15٪) المترافق مع مشاركة ما يزيد عن سبعة أعضاء، بما في ذلك التليف الرئويّ.
(دلالة الرموز، SLE systemic lupus erythematosus= الذئبة الحمامية الجهازية)	

الأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات Antineutrophil cytoplasmic antibodies

الأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCAs Antineutrophil cytoplasmic antibodies) هي أضداد IgG موجهة ضد المحتويات السيتوبلازمية من المحببات وهي مفيدة في تشخيص ومراقبة التهاب الأوعية الجهازي. تمَّ وصف نمطين شائعين بواسطة التألق المناعي: الفلورة السيتوبلازميّة (c-ANCA)، والتي تسببها أضداد البروتيناز 3 (PR3 proteinase-3)؛ والفلورة المحيطة بالنواة (p-ANCA)، والتي تسببها اضداد الميلوبيروكسيديز (MPO myeloperoxidase) والبروتينات الأخرى، مثل اللاكتوفيرين lactoferrin والإيلاستاز elastase. هذه الأضداد ليست نوعية لالتهاب الأوعية ويمكن أن توجد نتائج إيجابية في أمراض الكبد المناعية الذاتية والخباثة والانتان (الجرثومي وفيروس العوز المناعي البشري HIV) وداء الأمعاء الالتهابي والتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والذئبة الحمامية الجهازية SLE والتليف الرئوي.

المُتَمِّمة Complement

يُعدّ انخفاض المتممة C3 مؤشراً على فعالية الذئبة الحمامية الجهازية SLE، بسبب "استهلاك" المتممة بواسطة المعقدات المناعية (انظر للشكل 4.4). يعتبر مستوى C4 المنخفض أقل نوعيةً لفعالية الذئبة الحمامية الجهازية SLE. كما يُعدّ مستوى C3 المرتفع والمقاييس الوظيفية لتفعيل المتممة مظاهراً غير نوعيةً للالتهاب.

خزعة الأنسجة

تُعدّ خزعة الأنسجة مفيدةً في تأكيد التشخيص في بعض الأمراض العضليَّة الهيكليَّة.

يمكن أن تكون الخزعة الزليليَّة مفيدةً في مرضى محددين مصابين بالتهاب المفصل الأحاديّ المزمن أو التهاب غمد الوتر وذلك لاستبعاد الأسباب الخمجيَّة المزمنة، وخاصّةً أخماج المتفطرات. يمكن الحصول على الخزعة الزليلية بمنظار المفصل (بالأدوات التقليديَّة أو باستخدام منظار المفصل بالإبرة) أو باستخدام التوجيه بالأمواج فوق الصوتيّة تحت التَّخدير الموضعيّ.

يمكن أن تكون خزعة الشِّريان الصّدغيّ ذات قيمة في المرضى المشتبه في إصابتهم بالتهاب الشَّريان الصّدغيّ، خاصةً عندما يكون العرض غير نموذجيّ، لكن النتيجة السلبية لا تستبعد التشخيص. يجب طلب خزعات من الأنسجة المصابة، مثل: الجلد والرئة والبلعوم الأنفي والقناة الهضمية والكلى والعضلات ضمنياً لتأكيد تشخيص التهاب الأوعية الجهازي.

تلعب خزعة العضلات دوراً مهماً في استقصاء الاعتلال العضليّ والتهاب العضلات التحريضيّ. عادةً ما يتم أخذها من العضلة الرباعية الرؤوس أو العضلة الدَّاليَّة من خلال شقّ صغير في الجلد تحت التَّخدير الموضعيّ. نظراً لأن التهاب العضلات يمكن أن يكون patchy متقطعاً بطبيعته، يتم استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي أحياناً لتحديد أفضل موقع للخزعة. يعطي التلوين الكيميائيّ النسيجيّ المناعيّ جنباً إلى جنب مع علم الأنسجة، معلوماتٍ عن الأمراض العضليَّة والعصبيَّة العضليَّة الأولية والثانوية. تستخدم الخزعات المتكررة أحياناً لمراقبة الاستجابة للعلاج.

تكون خزعة العظام مطلوبة بين حينٍ وآخر عندما تعطي الفحوص غير الغازية نتائجاً غير حاسمةً، في تشخيص الاضطرابات النافذة، في المرضى الذين يعانون من أمراض العظام الكلوية أو عند الشك بالانتان المزمن أو الخباثة، ونادراً ما تؤكد أو تستبعد وجود تليّن العظام. يتم أخذ الخزعة من عرف الحرقفة باستخدام إبرة متقب بقطر كبير (8 مم) تحت التخدير الموضعي ثم تُعامَلْ دون التأثير على التمعدن demineralisation. بالنسبة للآفات البؤرية يجب أخذ الخزعة تحت توجيه الأشعة السينية أو بالجراحة المفتوحة من الموقع المصاب.

تخطيط كهربيَّة العضل

يُعدّ تخطيط كهربيَّة العضل ذا قيمة في الاستقصاء عند الشك بالاعتلال العضلي والتهاب العضلات التهابي المنشأ، عندما يُظهر الثالوث التَّشخيصيّ لـ:

- الرجفان العفويّ

- كمونات عمل قصيرة الأمد برسمٍ تخطيطيٍ متعدد الأطوار غير منظم
- موجات متكررة من تذبذبات عالية الجهد عند تلامس الإبرة مع العضلات المريضة.

المشاكل المستعلنة في الأمراض العضليَّة الهيكليَّة

التهاب المفصل الأحادي الحاد

إنَّ أهم أسباب التهاب المفاصل الحاد في مفصل واحد هو التهاب المفاصل البلوري والإنتان والتهاب المفاصل الفقاريّة SpA spondyloarthritis والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب قليل المفاصل (JIA juvenile idiopathic arthritis). وترد الأسباب المحتملة الأخرى في **الإطار 24.11**.

التَّقييم السَّريريّ

تُعطي القصة السريرية ونمط إصابة المفصل وسرعة البدء وعمر المريض وجنسه أدلةً على التشخيص الأكثر احتمالاً. يُصيب النقرس بشكلٍ تقليدي المفصل المشطي السلامي الأول (MTP metatarsophalangeal)، في حين أن النقرس الكاذب والذي يمكن أن يكون العرض المميز لمرض بيروفوسفات الكالسيوم ثنائي الهيدرات (CPPD calcium pyrophosphate dihydrate)، يمكن أن يصيب اليد أو المعصم والكاحل والركبة والورك. إنّ البدء السريع جداً (خلال 6–12 ساعة) يشير إلى التهاب المفاصل البلوري. في حين يتطور انتان المفاصل بشكلٍ أبطأ ويستمر في التقدم حتى يتم علاجه.

يُسبب تدمي المفصل عادةً حدوث انصباب كبير لدى المريض الذي تعرض لأذية، وذلك في حال عدم وجود تورم حول المفصل أو تغير الجلد . يُبدي التهاب الغشاء الزليلي الزغابيّ العقديّ المُتصبغ أيضاً تورماً زليلياً وانصباباً كبيراً، على الرغم من أن البداية تكون تدريجيّة. يشير مرض الإسهال السابق أو العدوى التناسلية إلى التهاب المفاصل الارتكاسي، في حين أن المرض الناكس والتجفاف dehydration أو الجراحة قد يكونا بمثابة محفز لالتهاب المفاصل الناجم عن البلورات. نادراً ما يتظاهر التهاب المفاصل الروماتوئيديّ على شكل التهاب المفصل الأحادي، لكن التهاب المفاصل الصدفي (PsA psoriatic arthritis) يمكن أن يتظاهر بهذه الطريقة عادةً. يمكن أن يُبدي التهاب العظم والمفصل Osteoarthritis ألم ويبوسة تؤثر على مفصل واحد، ولكنَّ بدايته تكون تدريجية ولا يوجد عادةً أي دليل على وجود تورم كبير في المفصل ما لم يكن مُختلِطاً بالالتهاب الناجم عن البلورات.

24.11 أسباب التهاب المفصل الأحادي الحاد

الشائعة

- النقرس
- النقرس الكاذب
- رض
- تدمي المفصل
- التهاب المفاصل الفقاريّة
- التهاب المفاصل الصدافيّ
- التهاب المفاصل الارتكاسي
- التهاب المفاصل المعوي

أقل شيوعاً

- التهاب المفاصل الروماتوئيديّ
- التهاب المفاصل الشبابيّ مجهول السبب
- التهاب الغشاء الزليليّ الزغابيّ العقديّ المُتصبغ
- التدرن
- ابيضاض الدم*
- عدوى بالمكورات البنيَّة
- التهاب العظم والنِّقيّ*
- ارتكاس لجسم أجنبي

*لدى الأطفال، قد يترافق كُلّاً من سرطان الدم والتهاب العظم والنِّقيّ مع التهاب المفصل الأحادي.

الاستقصاءات

يُعدّ بزل المفصل المصاب ضرورياً. في حال الاشتباه بتقيح المفصل الكبير، إذ يُنصح بالغسل بمنظار المفصل. كما يجب إرسال السائل للزراعة وصبغة جرام للبحث عن وجود عضويات ويجب فحصه بواسطة المجهر الضوئيّ المُستقطب بحثاً عن البلورات. يجب أيضاً أخذ مزارع دموية لدى المرضى المشتبه بإصابتهم بالتهاب المفاصل الإنتاني. ترتفع مستويات الـ CRP و ESR في حالات الإنتان والتهاب المفاصل البلوري والتهاب المفاصل الارتكاسي، ويمكن أن يكون هذا الارتفاع مفيداً في تقييم الاستجابة للعلاج. قد ترتفع قياسات حمض

البول في المصل في النقرس ولكن المستوى الطبيعي لا يستبعد التشخيص. يُعدّ استبعاد فرط نشاط جارات الدرق الأوليّ أمراً ضرورياً في حال وجود نقرس كاذب.

التدبير

إذا كان هناك أية اشتباه بحدوث انتان، فيجب البدء فوراً بإعطاء الصادات الحيوية وريدياً (انظر للإطار 24.50)، وذلك ريثما تظهر نتائج الزرع. ما لم يكن هناك شك بوجود عدوى غير نموذجيّة أو تدرن (الذي يتطلب زراعة مطولة أو خاصة)، يمكن النظر في حقن الستيروئيد القشري السكري داخل المفصل بعد 48 ساعة من سلبية زراعة السائل الزليليّ. يجب توجيه التدبير نحو السبب الأساسي في الحالات الأخرى.

التهاب المفاصل المتعدد Polyarthritis

يستخدم هذا المصطلح لوصف الألم والتورم الذي يصيب خمس مفاصل أو أكثر أو مجموعة مفاصل. تم إدراج الأسباب المحتملة في الإطار 24.12.

التَّقييم السَّريريّ

إنّ العلامات المميزة لداء المفاصل الالتهابيّ هي اليبوسية في الصباح الباكر وتفاقم الأعراض مع قلة النشاط، إلى جانب التَّورم الزليليّ والإيلام عند الفحص. يمكن أن تكون المظاهر السريرية في المنظومات الأخرى مفيدةً في تحديد السبب الأساسي (الإطار 24.13). إنّ أهم التشاخيص التي يجب مراعاتها هي التهاب المفاصل الصدافيّ PSA والتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب مفصل صغير في سياق التهاب العظم والمفصل OA. يتميز التهاب المفاصل الروماتوئيديّ بالإصابة المتناظرة للمفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين والمعصمين والكاحلين والركبتين. يرتبط التهاب المفاصل الصدافيّ PsA ارتباطاً وثيقاً بالتهاب المرتكزات. يجب أيضاً مراعاة التهاب المفاصل الفيروسي وداء بونسيه Poncet's (في المناطق التي ينتشر فيها التدرن بشكلٍ كبير) والتهاب المفاصل الشبابيّ مجهول السبب JIA متعدد المفاصل (عند الأطفال) والتهاب المفاصل التالي للعقديات. يمكن أن يكون نمط المشاركة مفيداً في الوصول إلى التشخيص (الشكل 24.10).

24.12 الأسـباب الشـائعة لالتهاب المفاصل المتعدد

الأسباب	الخصائص المميزة
التهاب المفاصل الروماتوئيدي	متناظر، في المفاصل الصغيرة والكبيرة والأطراف العلوية والسفلية.
التهاب المفاصل الفيروسيّ	متناظر، في المفاصل الصغيرة، قد يترافق مع طفح ومرض بادري؛ محدداً لذاته
التهاب العظم والمفصل Osteoarthritis	متناظر، يستهدف المفاصل بين السلامية القريبة والبعيدة PIP و DIP وأول مفصل رسغي سنعي CMC في اليدين ويستهدف الركبتين والوركين والظهر والرقبة؛ بالترافق مع عقد هيبردين Heberden's وبوشارد Bouchard's.
التهاب المفاصل الصدافيّ	غير متناظر، يستهدف جميع المفاصل والمرتكزات؛ يترافق مع تنقر الأظافر أو انفكاك الأظافر والتهاب الأصابع
التهاب المفاصل الفقاريّة المحوري والتهاب الأصابع المعوي	يميل إلى إصابة المفاصل متوسطة وكبيرة الحجم والمرتكزات والأطراف السفلية أكثر من العلوية. قصة لآلام ظهر التهابية.
الذئبة الحمامية الجهازية	متناظر، يصيب عادةً المفاصل الصغيرة؛ من غير المعتاد وجود دلالة سريرية على التهاب الغشاء الزليليّ.
التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب	له أنماط مختلفة: متعدد المفاصل وقليل المفاصل والجهازي ولكن التهاب المرتكزات شائع أيضاً.
النقرس المزمن	يصيب المفاصل البعيدة أكثر من المفاصل القريبة؛ قصة نوبات حادة
الساركوئيد المزمن	يتنوع بين المفاصل الصغيرة والكبيرة، وغالباً ما يشمل الكاحلين
التهاب المفاصل ببيروفوسفات الكالسيوم	التهاب مفاصل متعدد مزمن الذي يصيب الرسغين والكاحلين والركبتين ومفاصل قليلة وصغيرة لليد.

يُعدّ عدم التناظر وسيطرة الأطراف السفلية والتهاب المرتكزات وزيادة إصابة المفاصل الكبيرة من مظاهر التهاب المفاصل الفقاريّة SpAs. في التهاب المفاصل الصدافيّ PsA قد يكون هناك إصابة للمفاصل بين السلامية القريبة والبعيدة (PIP proximal interphalangeal و DIP distal interphalangeal) وذلك بخلاف التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA حيث تصاب المفاصل السنعية السلامية (MCP metacarpophalangeal) والمفاصل بين السلامية القريبة PIP. يمكن أن يَظهر التهاب العظم والمفصل OA الالتهابي مشابهاً لالتهاب المفاصل الصدافيّ PsA صغير المفصل في نمط إصابة المفصل. في التهاب المفاصل الصدافيّ PsA قد يكون هناك تنقر/تقشر في الأظافر أو انفكاك اظافر onycholysis مبكر. قد لا تكون الصَّدفيّة ظاهرة. يمكن أن يترافق مرض الذئبة الحمامية الجهازية SLE مع التهاب مفاصل متعدد ولكنه عادةً ما يسبب ألم مفصلي متعدد والتهاب غمد الوتر، خاصةً في مفاصل أو أوتار الأطراف البعيدة.

الاستقصاءات

يجب أخذ عينات دم لتحليل الدم الروتيني والكيمياء الحيوية وقياس سرعة التثفل ESR والبروتين التفاعلي سي CRP والمصليات الفيروسية والمسح المناعي، بما في ذلك الأضداد المضادة للنواة ANA والعامل الروماتوئيديّ RF والأضداد المضادَّة للببتيد السيترولينيّ الحلقيّ ACPA. قد تكون هناك حاجة إلى الفحص بالأمواج فوق الصوتية أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI لتأكد من وجود التهاب في الغشاء الزليلي، إذا لم يكن ذلك واضحاً سريرياً.

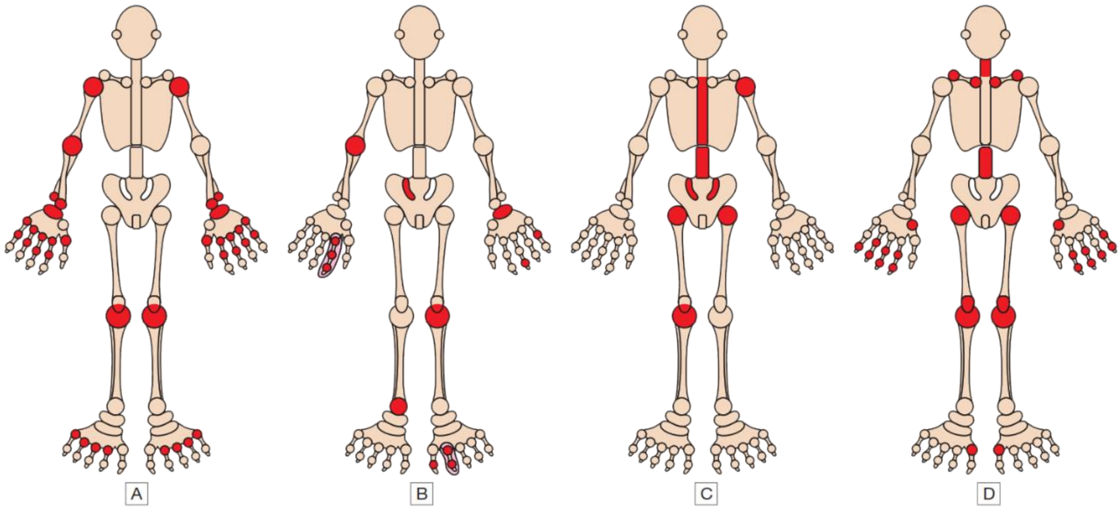
التدبير

يفيد العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمسكنات. كما يمكن أخذ الستيروئيدات القشرية السكرية الجهازية بعين الاعتبار إذا كانت الأعراض شديدة جداً أو لها تأثير وظيفي كبير، ولكن العلاج المناعي المبكر (DMARDs) مطلوب في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA وفي بعض حالات التهاب المفاصل الفقرية PsA. التشخيص المبكر الدقيق والنوعي مهم جداً.

24.13 المظاهر خارج المفصلية لداء المفاصل الالتهابي

المظاهر السريرية	الأمراض المرافقة
الجلد والأظافر والأغشية المخاطية	
الصدفية وتنقر الأظافر والحثل	التهاب المفاصل الصدافيّ
ظاهرة رينو	التَّصلب المجموعيّ ومتلازمة أضداد الفسفوليبيدات و SLE
الحساسية للضوء	SLE
تَرَزُّق شبكيّ	متلازمة أضداد الفسفوليبيدات و SLE
نزوف شظوية واحتشاءات الطية الظفرية وآفات فرفرية	التهاب الأوعية
شرى وحمامى	SLE و داء ستيل البادئ لدى البالغين والتهاب المفاصل الشبابيّ مجهول السبب JIA المجموعي والحمى الرثوية
قرحات فموية	SLE و التهاب المفاصل الارتكاسي وداء باجيت
عقد/درنات	التهاب المفاصل الروماتوئيديّ (السطوح الباسطة بشكلٍ رئيسي) والنقرس (التوفي واللا مركزي وترسبات بيضاء ضمنه) والحمى الرثوية
جفاف الفم وجفاف الجلد وطفح متعدد	متلازمة جوغرن الأولية
العيون	
التهاب العنبيَّة	SpA و الساركوئيد و JIA و داء باجيت
التهاب الملتحمة	التهاب المفاصل الارتكاسي
التهاب ظاهر الصلبة والتهاب الصلبة	التهاب المفاصل الروماتوئيديّ والتهاب الأوعية
القلب والرئتين	
التهاب التامور الجنبي	SLE و RA و الحمى الرثوية
أمراض جذر الأبهر والدسام الأبهري	التهاب المفاصل الفقرية SpA المتعلق بال HLA-B27
أمراض الرئة الخلالية	RA و SLE و متلازمة جوغرن الأولية
الأعضاء البطنية	
ضخامة الكبد والطحال	RA و SLE
بيلة دموية وبيلة بروتينية	SLE و التصلب المجموعيّ والتهاب الأوعية
التهاب الإحليل	التهاب المفاصل الارتكاسي و SpA (عقيم)
حمى واعتلال عقد لمفاوية	الإنتان و JIA المجموعيّ والحمى الرثوية

(دلالة الرموز، HLA= مستضد الكريات البيضاء البشرية human leucocyte antigen؛ JIA= التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب juvenile idiopathic arthritis؛ RA= التهاب المفاصل الروماتوئيديّ rheumatoid arthritis؛ SLE= الذئبة الحمامية الجهازية؛ SpA= التهاب المفاصل الفقرية spondyloarthritis)



الشكل 24.10 أنماط إصابة المفصل بأشكال مختلفة من التهاب المفاصل المتعدد. A يستهدف التهاب المفاصل الروماتوئيديّ عادةً المفاصل السنعية السلامية والمفاصل بين السلامية القريبة في اليدين والمفاصل المشطية السلامية في القدمين، بالإضافة إلى المفاصل الأخرى، بنمطٍ متناظرٍ. B يستهدف التهاب المفاصل الصدافيّ المفاصل بين السلامية القريبة والبعيدة في اليدين والأطراف والمرتكزات والمفاصل الكبيرة بنمطٍ غير متناظرٍ. قد يحدث التهاب المفصل العجزيّ الحرقفي (غالباً غير متناظر). C يستهدف التهاب المفاصل الفقاريّة المحوري أو التهاب الفقار المقسِّط العمود الفقري والمفصل العجزي الحرقفي والمرتكزات والمفاصل المحيطية الكبيرة بنمطٍ غير متناظرٍ. D يستهدف الفُصال العظمي/ التهاب العظم والمفاصل المفاصل بين السلامية القريبة والبعيدة في اليدين، والمفصل الرسغي السنعي الأول في قاعدة الإبهام والركبتين والوركين، والعمود الفقري القطني والرقبي.

الكسر

تُعدّ الكسور عرضاً شائعاً لهشاشة العظام ولكنها تحدث في أمراض العظام الأخرى أيضاً وفي قلة العظم وفي بعض المرضى الذين لديهم عظام طبيعية.

التَّقييم السَّريريّ

يأتي المريض بشكوى ألم عظمي موضع، والذي يزداد سوءاً عند تحريك الطرف أو المنطقة المصابة. عادةً ما يكون هناك قصة رض ولكن الكسور العفوية يمكن أن تحدث في غياب الرض في هشاشة العظام الشديدة. يمكن تقسيم الكسور إلى عدة أنواع فرعية، بناءاً على الحدث المتسبب ووجود أو عدم وجود مرض مستبطن (الإطار 24.14). التشخيص التفريقي الرئيسي هو إصابة الأنسجة الرخوة ولكن يجب الاشتباه في حدوث كسر عند وجود ألم وتورم ملحوظين أو حركة غير طبيعية للطرف المصاب أو فرقعة أو تشوه فيه. عادةً ما ينتج عن كسور عنق الفخذ ساق قصيرة مع دوران خارجي والتي تكون مؤلمة عند الحركة. إن الألم الناتج عن كسر العمود الفقري متنوع، كما أن ارتفاع مؤشر الاشتباه يعد أساس إجراء التشخيص عبر التصوير، كما هو موضح أدناه.

الاستقصاءات

يجب أخذ صور الأشعة السينية X-rays للموقع المصاب في مستويين على الأقل وفحصها للتأكد من انقطاع الخط القشري (الإطار 24.15). بالإضافة إلى إظهار الكسر، قد تظهر الأشعة السينية X-rays أيضاً دليلاً على وجود اضطراب كامن، مثل هشاشة العظام وداء باجيت أو تلين العظام. إذا فشلت الأشعة السينية X-rays في إظهار دليل على وجود كسر ولكن الاشتباه السريري لا يزال مرتفعاً، فيجب طلب تصوير بالرنين المغناطيسي MRI. المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاماً والذين يعانون من كسور هشاشة يجب أن يتم فحصهم لهشاشة العظام بواسطة مقياس امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث DXA.

24.14 خصائص أنواع الكسور المختلفة

نوع الكسر	العامل المُثير	المرض
كسر الهشاشة	السقوط من ارتفاع الوقوف أو أقل	هشاشة العظام قلّة العظم
كسر فقريّ	الانحناء والنهوض والسقوط	هشاشة العظام
كسر الإجهاد	الركض والتدريب الشديد	طبيعي
كسر عالي الطاقة	رض كبير	طبيعي
كسر مرضيّ	عفوي، رض صغير	خباثة داء باجيت تلين العظام

24.15 كيفيّة الاستقصاء عند الاشتباه بكسر

- اطلب صورة أشعة سينيّة X-rays بمسقطين بزاوية عامودية بالنسبة لبعضهما الآخر.
- قم بتضمين العظم كله والمفاصل في كِلا الطرفين (قد يكشف هذا عن كسرٍ إضافي غير متوقع)
- تحقق من وجود دليل على الانزياح
- تحقق من وجود كسر في القشرة
- في حالة الاشتباه بالكسر الفقريّ، تحقق من وجود هبوط في الصَّفيحة الانتهائيَّة
- إذا كان الاشتباه السَّريريّ مرتفعاً ولم يظهر أية كسر، فاطلب صورة بالرَّنين المغناطيسيّ

التدبير

يتطلب تدبير الكسر في المرحلة الحادة تخفيف الآلام بشكلٍ كافٍ، بالأدوية الأفيونية إذا لزم الأمر، ورَدّ الكسر لاستعادة التشريح الطبيعي، وتثبيت الطرف المصاب لتعزيز الشفاء. يمكن تحقيق ذلك إما عن طريق استخدام قالب خارجي أو جبيرة، أو عن طريق التثبيت الداخلي. تُشَكِل كسور عنق الفخذ مشكلةً تدبيريّةً خاصّة حيث أن عدم الاندمال والنخر اللاوعائي شائع. وهذا أساسيّ بشكلٍ خاص في كسور الورك داخل المحفظة، والتي يجب معالجتها عن طريق جراحة استبدال المفصل. كما يلزم بعد الكسر إعادة التأهيل مع العلاج الفيزيائيّ وبرنامج تدريب مُشرف عليه. إذا أظهر فحص مقياس امتصاص الأشعة السينيّة ثنائيّ البواعث DXA دليلاً على هشاشة العظام أو أمراض العظام الاستقلابيَّة الأخرى، فيجب علاج ذلك بشكلٍ مناسبٍ.

الآلام العضليَّة الهيكليَّة المُعممة

التَّقييم السَّريري

يجب أن يكون كُلاً من القصة السريرية والفحص واسع النطاق (الإطار 24.16). يشير الألم المستمر المتفاقِم والذي يحدث مع فقدان الوزن إلى مرض خبيث مع نقائل عظميَّة. قد يحدث ألم العظام المعمم أيضاً في تليُّن العظام الشديد وفرط جارات الدرق الأولي وداء باجيت متعدِّد العظام polyostotic. يمكن أن يحدث الألم المنتشر في التهاب المفاصل الصدافيّ PsA إذا كان يوجد إصابة في المرتكزات enthesial بالإضافة إلى إصابة المفصل أو عوضاً عنها؛ غالباً ما يكون التعب موجود أيضاً. تميل آلام التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA أو التهاب العظم والمفصل OA إلى أن تكون موضعة في مواقع الإصابة، مثل العمود الفقري القطني والوركين والركبتين واليدين. تظهر متلازمة الألم العضليّ اللّيفيّ (FM Fibromyalgia) مع ألم معمم يؤثر بشكلٍ خاص على الجذع والظهر والرقبة. تشمل المظاهر المرافقة التعب وضعف التركيز والمناطق البؤريَّة لفرط التَّألُم. قد يحدث أيضاً ألم منتشر مصحوب بفرط الحركة، وعلى الأخص النمط الفرعي لفرط حركة في متلازمة أهلر دانلوس Ehlers-Danlos (hEDS).

24.16 بعض الأسباب الشائعة للألم المعمم

- الاعتلال العضليّ
- التهاب المفاصل الصدافيّ (اعتلال المرتكز العظمي)
- الألم العضليّ اللّيفيّ
- الألم العضليّ المفصليّ بالفيروس الصغير Parvovirus
- الحمى الرثوية بعد الانتان بالمكورات العقدية
- السرطان النقيلي
- تليُّن العظام الشديد

الاستقصاءات

يُعدّ التَّصوير الومضانيّ للعظام ذا قيمة في المرضى المشتبه بإصابتهم بتليُّن العظام، أو النقائل العظمية أو داء باجيت، وفي توصيف الآفات في المفاصل و/أو الارتكاز في التهاب المفاصل الفقريّة SpAs، بما في ذلك التهاب المفاصل الصدافيّ PsA. يجب فحص الورم النقويّ Myeloma باستخدام التعداد الدموي الشامل FBC وقياس البروتين التفاعلي سي CRP والرحلان الكهربائي لبروتين المصل والبول. إذا كانت هذه النتائج إيجابية يجب إجراء مسح شعاعي للهيكل العظمي. يجب قياس الكيمياء الحيوية الروتينية وفيتامين (د) وهرمون جارات الدرق (PTH) في حالة الاشتباه بتلين العظام. قد يكون أنزيم الفوسفاتاز القلوي ALP مرتفعاً في داء باجيت ولكن يمكن أن يكون طبيعياً في مرض الموضع. أي ارتفاع مستمر في البروتين التفاعلي سي CRP وسرعة التثفل ESR والإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) والغلوبولين المناعي والمتممة C3 / C4 أو الصفيحات الدموية يشير دائماً إلى مرضٍ التهابي. الفحوصات المخبرية طبيعية في المرضى الذين يعانون من الألم العضليّ اللِّيفيّ FM وحده وفي متلازمة أهلر دانلوس hEDS.

التدبير

يجب أن يكون التدبير موجهاً نحو السبب الأساسيّ. حيث يستجيب الألم المزمن مجهول السبب والمرتبط بالاعتلال العضليّ اللِّيفيّ FM بشكلٍ سيء للمسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، ولكنَّه قد يستجيب جزئياً للعوامل المضادَّة للاعتلال العصبيّ antineuropathic agents، مثل الأميتريبتيلين amitriptyline والدولوكسيتين duloxetine والغابابنتين gabapentin والبريغابالين pregabalin.

ألم الظهر

يُعدّ ألم الظهر من الأعراض الشائعة التي تصيب 60–80٪ من الناس في وقتٍ ما من حياتهم. وعلى الرغم من أن معدل الانتشار لم يزداد، إلا أن العجز المُبلَّغ عنه من آلام الظهر قد ازداد بشكلٍ ملحوظ في آخر 30 سنة. تعتبر آلام الظهر السبب الأكثر شيوعاً للغياب عن العمل المرتبط بالمرض في الدول الغربية. يقوم 7٪ من البالغين باستشارة طبيبهم العام GP كل عام بسبب ألم الظهر في المملكة المتحدة. يُعتقد أن ألم أسفل الظهر يؤثر على حوالي 9٪ من السكان عالمياً. تم تلخيص أهم الأسباب في **الإطار 24.17**.

التَّقييم السَّريريّ

إنّ الغرض الرئيسيّ من التَّقييم السريريّ هو التفريق بين الاضطراب المُحدِد لذاته لآلام الظهر الميكانيكيّة الحادة وأمراض العمود الفقريّ الخطيرة، كما هو مُلخص في **الشكل 24.11**. إنّ آلام الظهر الميكانيكيّة هي السبب الأكثر شيوعاً لآلام الظهر الحادة لدى الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 20 و55 عاماً. يمثل هذا أكثر من 90٪ من الحوادث، وعادةً ما يكون حاداً ويرتبط بالنهوض أو الانحناء. يتفاقم بالحركة ويزول بشكلٍ عام بالراحة (**الإطار 24.18**). عادةً ما يقتصر على المنطقة القطنية – العجزية والأرداف أو الورك، وهو غير متناظر ولا ينتشر بعيداً عن الركبة (مِمَّا يُشير إلى تهيج جذر العصب). قد يوجد تشنج عضلي حول الفقار موضع وغير متناظر وإيلام عند الفحص، وتَحَدُد مؤلم لبعض الحركات لكن ليس كلها. يُعد ألم أسفل الظهر أكثر شيوعاً لدى العمال اليدويين، لا سيما أولئك الذين يمارسون المهن التي تنطوي على رفع الأشياء الثقيلة والانحناء. إنّ الإنذار جيد بشكلٍ عام. بعد يومين 30٪ تحسنوا و90٪ تعافوا خلال 6 أسابيع. قد يتكرر الألم ويصاب حوالي 10–15٪ من المرضى بآلام الظهر المزمنة التي قد يكون من الصعب علاجها. تعتبر المقومات النفسيَّة مثل: الاستياء الوظيفيّ والاكتئاب والقلق عواملُ خطرٍ مهمةٍ للانتقال إلى الألم المزمن والعجز. تمتلك آلام الظهر الثانوية لأمراض العمود الفقري الخطيرة خصائصاً مختلفةً (**الإطار 24.19**). إذا كان هناك دليلٌ سريري على انضغاط الحبل الشوكي أو جذر العصب، أو الإنتان بما في ذلك التدرن، أو آفة ذيل الفرس (**الإطار 24.20**)، فإنَّه يلزم إجراء استقصاءٍ عاجلٍ. يَظهر تضيق العمود الفقري بشكلٍ

مخاتل مع عدم الراحة في الساق أثناء المشي والذي يَتحسن بالراحة أو الانحناء للأمام أو المشي صعوداً. قد يتخذ المرضى وضعية القرد simian المميزة، مع انحناء للأمام وعطف خفيف للوركين والركبتين. إنّ السبب الأكثر شيوعاً هو التَّطور التَّدريجيّ للآفات المؤدية للتأقلم مثل التهاب المفاصل الوُجَيهِيَّة، أو تثخُن الرِّباط الأصفر أو انزلاق الفقار التَّنكسيّ. يُعدّ داء القرص التَّنكسيّ سبباً شائعاً لآلام أسفل الظهر المزمنة لدى البالغين في منتصف العمر. يُبدي تدلِّي القرص بين الفقريّ عندما تكون الأقراص لا تزال مُمَيَّهةً بشكلٍ جيدٍ (في الشباب وأوائل منتصف العمر) ألماً في جذر العصب، والذي قد يكشف الفحص عن إيجابية اختبار تمطيط العصب الفخذي أو الوركيّ. يتحسن حوالي 70٪ من المرضى خلال 4 أسابيع.

24.17 أسباب الألم أسفل الظهر

- آلام الظهر الميكانيكية (آفة بالأنسجة الرخوة)
- آفات القرص بين الفقري (مثل: تدلي وتنكس القرص)
- مرض المفصل الوُجَيهِي (التهاب العظم والمفصل) والتهاب المفاصل الصدافيّ)
- الكسر الفقريّ
- داء باجيت
- التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ
- التهاب القرص والفقار
- النقائل العظميّة
- انزلاق الفقار
- داء شويرمان

24.18 مظاهر آلام أسفل الظهر الميكانيكيّة

- يختلف الألم مع النشاط البدني (يتحسن مع الراحة)
- تبدأ في كثير من الأحيان بشكلٍ مفاجئ ويُسرع بالرفع أو الانحناء
- نوبات متكررة
- ألم يقتصر على الظهر أو أعلى الساق
- لا يوجد توزيع محدد لجذر العصب
- لا يوجد مظاهر جهازيَّة
- الإنذار جيد (90٪ يتعافون خلال 6 أسابيع)

24.19 الرايات الحمراء التَّحذيريَّة لأمراض العمود الفقري الواردة

القصة

- العمر: البدء > 20 سنة أو < 55 سنة
- الوصف: ألم مستمر ومتزايد لا يخفف على الراحة
- الموقع: ألم صدري
- القصة الطبية السابقة: كارسينوما والتدرن و HIV واستخدام الستيروئيدات القشريّة السكريّة الجهازية وهشاشة العظام
- صحياً: اضطراب جهازي وتعرق ونقص وزن
- رض كبير

الفحص

- تشوه مؤلم في العمود الفقري
- تشوه العمود الفقري الشديد أو المتناظر
- خدر سرجيّ
- علامات عصبية متفاقمة أو هزال عضلي
- مستويات متعددة من العلامات الجذريّة

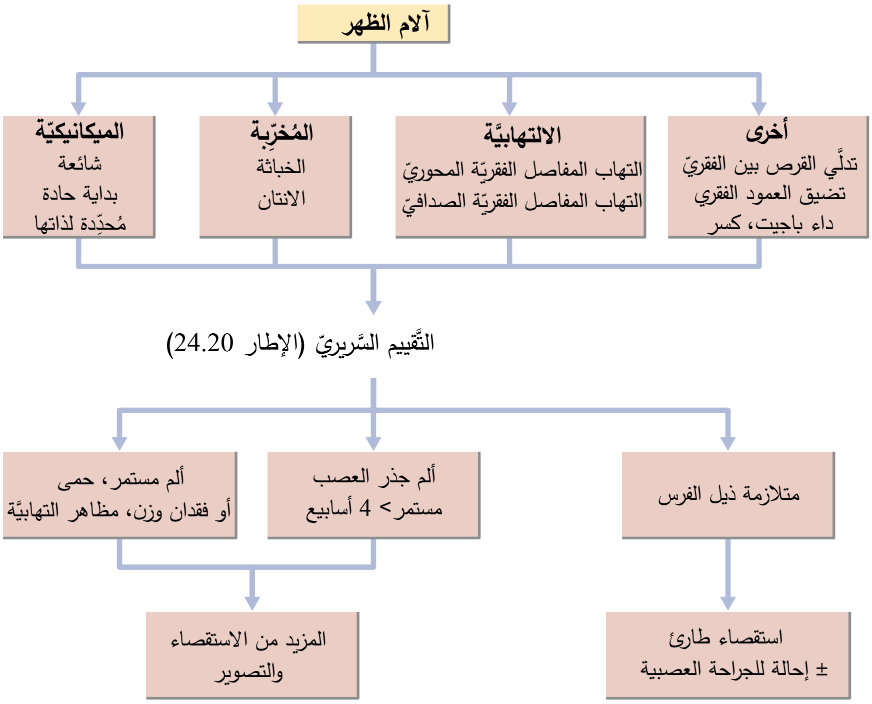
24.20 المظاهر السريرية للألم الجذري

ألم جذر العصب

- ألم الساق أحادي الجانب أسوأ من ألم أسفل الظهر
- الألم ينتشر بعيداً عن الركبة
- تنمل/خذل في نفس التوزيع
- علامات تهيج الأعصاب (نقص في رفع الساق المستقيمة الذي ينتج عنه ألم الساق)
- علامات حركية أو حسية أو انعكاسية (تقتصر على جذور عصبية واحدة أو متجاورة)
- الإنذار مقبول (50 ٪ يشفون خلال 6 أسابيع)

متلازمة ذيل الفرس

- صعوبة في التبول
- فقدان توتر المصرة الشرجية أو السلس البرازي
- خدر سرجيّ
- اضطراب المشية
- ألم وتنميل أو ضعف يصيب أحد الساقين أو كلاهما


آلام الظهر
أخرى
تدلّي القرص بين الفقري
تضيق العمود الفقري
داء باجيت، كسر
الالتهابيَّة
التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ
التهاب المفاصل الفقريّة الصدافيّ
المُخرِّبة
الخباثة
الانتان
الميكانيكيّة
شائعة
بداية حادة
مُحدِّدة لذاتها
التَّقييم السَّريريّ (الإطار 24.20)
متلازمة ذيل الفرس
ألم جذر العصب
مستمر > 4 أسابيع
ألم مستمر، حمى
أو فقدان وزن، مظاهر التهابيَّة
استقصاء طارئ
± إحالة للجراحة العصبية
المزيد من الاستقصاء
والتصوير

الشكل 24.11 تقييم التصنيف الأولي لآلام الظهر

تمتلك آلام الظهر الالتهابيَّة (IBP Inflammatory back pain) الناتجة عن التهاب المفاصل الفقاريّة المحوريّ (axSpA) أو التهاب المفاصل الصدافيّ PsA بداية تدريجيَّةً وتحدث دائماً تقريباً قبل سن الأربعين. وهي مترافقة مع يبوسة صباحيَّة تتحسن بالحركة. قد يُسبب الانزلاق الفقاري آلام الظهر التي تتفاقم عادةً بالوقوف والمشي. يمكن أن يسبب فرط التَّعظم الهيكليّ المنتشر مجهول السبب نادراً (DISH diffuse idiopathic skeletal hyperostosis) آلام الظهر ولكنَّها عادةً ما تكون بدون أعراض. يُعدّ التهاب العنكبوتيَّة سبباً نادراً لآلام أسفل الظهر المزمنة الشديدة. وهو ناتج عن التهاب مزمن في أغمدة جذر العصب في القناة الشَّوكية ويمكن أن يَتفاقم بالتهاب السحايا أو جراحة العمود الفقري أو تصوير النُّخاع باستخدام عوامل التَّباين الزيتيَّة.

الاستقصاءات

إنّ الاستقصاءات غير ضرورية لدى المرضى الذين يعانون من آلام الظهر الميكانيكيّة الحادة. أولئك الذين يعانون من ألم مستمر (> 6 أسابيع) أو رايات حمراء (انظر للإطار **24.19**) يجب أن يخضعوا للمزيد من الاستقصاء. يُعدّ التصوير بالرنين المغناطيسي MRI الاستقصاء المختار لأنه يمكن أن يُظهر تضيق العمود الفقري أو انضغاط الحبل الشوكي أو انضغاط جذر العصب، بالإضافة إلى التغيرات الالتهابية في التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ axSpA والخباثة والإنتان. يمكن أن تكون الأشعة السينية البسيطة X-rays ذات قيمة لدى المرضى المشتبه بإصابتهم بكسور انضغاطية في العمود الفقري والتهاب العظم والمفصل OA وأمراض القرص التَّنكسيَّة. في حالة الاشتباه بوجود مرض نقيليّ، ينبغي التوجه إلى التَّصوير الومضانيّ للعظام. إنّ الاستقصاءات الإضافية التي قد تكون مطلوبة تتضمن الكيمياء الحيوية الروتينية وتحليل الدَّم وسرعة التثفل ESR والبروتين التفاعلي سي CRP (للكشف عن الإنتان والأمراض الالتهابية) والرحلان الكهربائي للبول والبروتين (للورم النقوي myeloma). وحالة مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA - B27 في آلام الظهر الالتهابيَّة IBP ومستضد البروستات النوعي (لسرطان البروستات).

التدبير

يُعدّ التَّثقيف مهماً لدى المرضى الذين يعانون من آلام الظهر الميكانيكيّة. كما يجب أن يؤكد على طبيعة التحديد الذاتي للحالة وحقيقة أن التمرين مفيد وليس ضار. قد تكون هناك حاجة للتسكين المنتظم و/أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs لتحسين قابلية الحركة وتسهيل التمرين. العودة إلى العمل وممارسة النشاط الطبيعي يجب أن تتم بأسرع وقتٍ ممكنٍ. إنّ الراحة في السرير ليست مفيدة وقد تزيد من خطر الإصابة بعجز مزمن. ينبغي النظر في الإحالة إلى العلاج الفيزيائي إذا لم تتحقق العودة إلى الأنشطة الطبيعية خلال 6 أسابيع. قد تساعد أدوية مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة منخفضة الجرعة في تخفيف الألم والنوم والمزاج.

تشمل طرق العلاج الأخرى حقن المفصل الوُجَيهِيّ والحقن فوق الجافية والشد والدعامات القطنية والتي تُستخدم أحياناً، على الرغم من وجود أدلة تجربة عشوائية مضبوطة محدودة لدعم استخدامها. تتطلب الأمراض الخبيثة وهشاشة العظام وداء باجيت والتهاب المفاصل الفقريّة SpAs علاجاً نوعياً للحالة الأساسية.

إنّ الجراحة مطلوبة في أقل من 1٪ من المرضى الذين يعانون من آلام أسفل الظهر ولكن قد تكون هناك حاجة إليها في حالة تضيق العمود الفقري المتقدِّم وانضغاط النخاع الشوكي ولدى بعض المرضى الذين يعانون من انضغاط جذر العصب.

الألم العضليّ الهيكليّ الناحيّ

يُعدّ الألم العضليّ الهيكليّ الناحيّ شكايةً شائعةً، التي تحدث عادةً نتيجةً لمرضٍ تنكسيٍّ مرتبط بالعمر في الأوتار والأربطة، وفي التهاب العظم والمفصل OA والرضوض.

ألم الرقبة

يُعدّ ألم الرقبة من الأعراض الشائعة التي يمكن أن تحدث بعد الإصابة أو النوم بوضعية غير ملائمة ونتيجة الإجهاد أو بالاشتراك مع التهاب العظم والمفصل OA في العمود الفقري.

وترد الأسباب في **الإطار 24.21**. تُحَل معظم الحالات عفوياً أو من خلال شوط قصير من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs أو المسكنات وبعض العلاج بالتمرين. يجب فحص المرضى الذين يعانون من ألم مستمر يتبع توزيع جذر العصب والذين لديهم علامات عصبية في الأطراف العلوية أو السفلية بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي MRI، وإحالتهم للحصول على رأي الجراحة العصبية إذا لزم الأمر.

24.21 الأسباب النموذجية لألم الرقبة

ميكانيكيّة

- وضعيَّة
- إصابة مَضعيَّة
- المفصل الوُجَيهِي
- القسط الفقري الرقبي

التهابيّة

- انتان
- التهاب المفاصل الفقريّة المحوري
- التهاب المفاصل الصدافيّ
- التهاب المفاصل الروماتوئيدي
- ألم العضلات المتعدد الروماتوئيدي
- التهاب القرص بين الفقري

استقلابيّة

- داء بيروفوسفات الكالسيوم ثنائي الهيدرات المحوري
- خلل التَّنسُّج اللِّيفيّ
- داء باجيت

تنشؤية

- النقائل
- الورم النقوي
- الورم اللمفاوي
- الأورام داخل النخاع

أُخرى

- الألم العضليّ اللِّيفيّ
- الصعر

رجيعيَّة

- البلعوم
- العقد اللمفاوية الرقبية
- الأسنان
- خناق صدر
- أم دم أبهرية
- ورم بانكوست
- الحجاب الحاجز

ألم الكتف

يُعدّ ألم الكتف شكايةً شائعةً فوق سن الأربعين (الإطار 24.22). تظهر أنماط الألم المختلفة المرتبطة بالآفات الشائعة في الشكل 24.12. يتم التدبير العام لمعظم آفات الكتف باستخدام المسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs وحقن الستيروئيد القشري السكري الموضعي والمعالجة الفيزيائية وذلك بهدف استعادة الحركة والوظيفة الطبيعية. قد تكون الجراحة مطلوبة لدى المرضى الذين يعانون من أعراض مُوهِنَة أو مستمرة مع آفات الكفّة المدوَّرة أو التهاب المفصل الأخرميّ الترّقويّ الحاد. في حال وجود صدمة تحت أخرميّة بدون وجود دليل على تمزُّق الكفّة المدوَّرة بالتصوير بالرنين المغناطيسي MRI، فإنّ حقن الستيروئيد القشري السكري تحت الأخرم والعلاج الفيزيائي يشكلان الخطوة الأولى الصحيحة. يمكن علاج التهاب الوتر فوق الشوك التَّكلسيّ الذي لا يستجيب لحقن الستيروئيد القشري السكري باستخدام المُحاقنة barbotage(فتح الإبرة للتَرَسب تحت توجيه الأمواج فوق الصوتية). قد تستجيب تمزقات الكفّة المدوَّرة الكاملة لدى الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 40 عاماً بشكلٍ جيد للإصلاح الجراحيّ التام، لكن النتائج تكون أقل جودةً لدى كبار السن. يظهر التهاب المحفظة اللّاصق (الكتف المتجمدة) مع ألم مرتبط بتحديد ملحوظ للرفع والدوران الخارجي. عادةً ما يترافق التهاب المحفظة اللّاصق بداء السكري والآفات الجذريَّة أو آفات العنق. العلاج في المرحلة المبكرة يكون عن طريق التسكين وحقن الستيروئيد القشري داخل وخارج المحفظة، وتمارين "البندول pendulum" المنتظمة للذراع للتَحرُّك. يستغرق الشفاء التام أحياناً ما يصل إلى عامين. بالنسبة للأعراض الشديدة أو المستمرة، كما يعد تمديد المفصل والمناورة عليه تحت التخدير من الخيارات الجراحية.

24.22 الموجودات السريرية في ألم الكتف

الآفات تحت الأخرمية والكفّة المدوَّرة

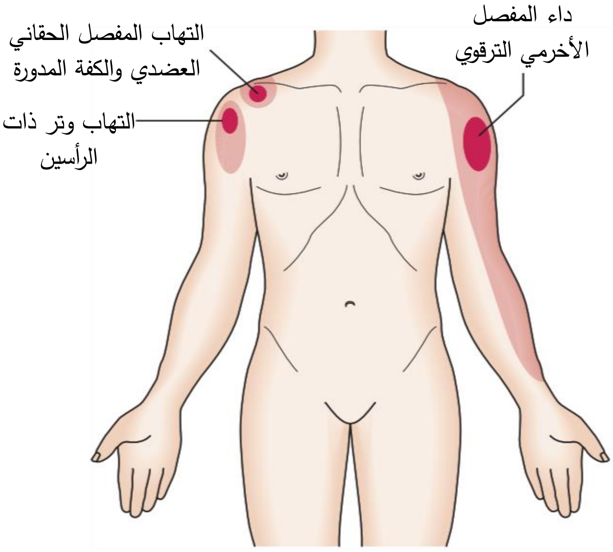
- الألم الناتج عن مقاومة الحركة الفاعلة:
  التبعيد: العضلة فوق الشوك
  الدوران الخارجي: العضلة تحت الشوك والعضلة المدورة الصغيرة
  الدوران الداخلي: العضلة تحت الكتف

المفصل الأخرمي الترقوي

- ألم عند التبعيد والتقريب التام (عند 90 درجة من الارتفاع الأمامي).

التهاب وتر العضلة ذات الرأسين (الرأس الطويل)

- إيلام على ثلم ذات الرأسين
- الألم الناتج عن مقاومة البسط الفاعل للمعصم أو عطف المرفق


داء المفصل الأخرمي الترقوي
التهاب المفصل الحقاني العضدي والكفة المدورة
التهاب وتر ذات الرأسين

الشكل 24.12 أنماط الألم حول الكتف. يشير التظليل الداكن إلى مواقع الألم الأعظمي.

ألم المِرفق

تُعدّ الصدمات المتكررة من الأسباب الأكثر شيوعاً التي تسبب التهاب اللُّقيمة الوحشيّ (مرفق التنس) والتهاب اللُّقيمة الإنسي (مرفق لاعب الغولف) (الإطار 24.23). يمكن أن يظهر التهاب المفاصل الفقريّة SpAs بما في ذلك داء الصّدفية مع نفس الأعراض (التهاب الارتكاز الناتج عن إندخال الأوتار). يتم التدبير بالراحة والمسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs الموضعية أو الجهازية. قد تكون هناك حاجة لحقن الستيروئيد القشري السكري الموضعي في الحالات المعندة. يمكن أن يتلو التهاب الجراب الزُّجِّيّ الصدمات الموضعية المتكررة أيضاً، وتشمل الأسباب الأخرى الأخماج والنقرس.

24.23 الأسباب الموضعية النموذجية لألم المرفق

الآفة	الألم	موجودات الفحص
التهاب اللُّقيمة العضدية الوحشية (مثل: رضيَّة "مرفق لاعب التنس" أو التهاب المفاصل الفقريّة SpA المرتبط بالتهاب الارتكاز)	اللقيمة الوحشية ينتشر للعضلة الباسطة للساعد	إيلام فوق اللقيمة يحرض الألم بمقاومة البسط الفاعل للمعصم
التهاب اللُّقيمة العضدية الإنسية (مثل: رضيَّة "مرفق لاعب الجولف" أو التهاب المفاصل الفقريّة SpA المرتبط بالتهاب الإرتكاز)	اللقيمة الإنسية ينتشر للعضلة القابضة للساعد	إيلام فوق اللقيمة يحرض الألم بمقاومة العطف الفاعل للمعصم
التهاب الجراب الزجي (مثل: النقرس والتهاب المفاصل الروماتوئيديّ أو الخمج مثل التدرن)	الناتئ الزجي	تورم متموج
(دلالة spondyloarthritis – SpA= التهاب المفاصل الفقريّة)		

ألم اليد والمعصم

يكون الألم من مفاصل اليد أو المعصم موضع جيداً للمفصل المصاب، باستثناء الألم من المفصل الرسغي السنعي الأول (CMC carpometacarpal)، والذي يستهدفه عادةً التهاب العظم والمفصل OA أو التهاب المفاصل الصداقيّ PsA؛ على الرغم من أن الألم يبلغ حده الأقصى عند قاعدة الإبهام، إلا أنّه غالباً ما ينتشر أسفل الإبهام وإلى الجانب الكعبري من الرسغ. تشمل الأسباب غير المفصلية لألم اليد ما يلي:

- التهاب غمد الوتر: يؤثر على الأوتار القابضة أو الباسطة للأصابع. يكون كُلّاً من الألم والإيلام موضعاً بشكلٍ جيد في آفات الأوتار. غالباً ما يكون هناك يبوسة في الأصابع تشبه المخلب في الصباح الباكر. يشمل التهاب غمد الوتر لدي كيرفان De Quervain's أغمدة أوتار مبعدة الإبهام الطويلة وباسطة الإبهام القصيرة. يُنتج ذلك ألماً يصل لحده الأقصى على الجانب الكعبري من أقصى الزند والرسغ والألم الملحوظ عند الانعطاف الزندي القسري للمعصم مع مساعدة الإبهام عبر راحة المريض (علامة فينكلشتاين Finkelstein's). هذا الاختبار ليس نوعياً لهذه الآفة وحدها.
- ظاهرة رينو: تشنج الأوعية الإصبعية الناجم غالباً عن البرد.
- اعتلال الجذور C6 و C7 أو C8.
- متلازمة النفق الرسغي: يحدث فيها آلام متعلِّقة بوضعية اليد و/أو ألم ليلي، وخدر وتنمل في الإبهام والأصابع من الثاني إلى الرابع.

ألم الورك

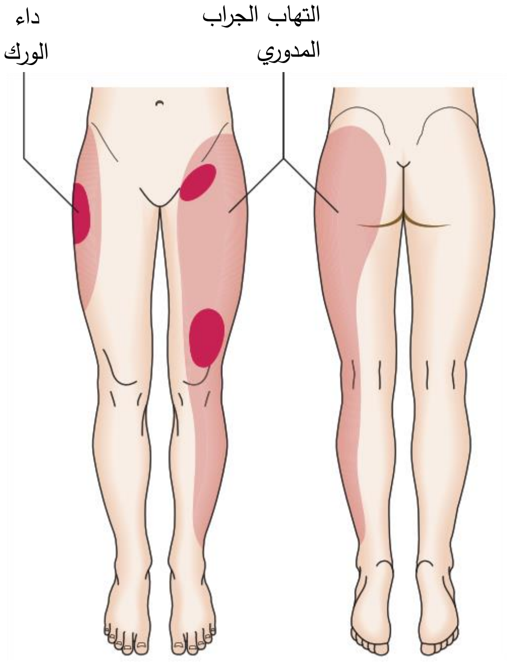
عادةً ما يُشعَر بالألم الناتج عن مفصل الورك عميقاً في المنطقة الأُربيَّة، مع انتشار متغير للإلية والفخذ الأمامي الوحشي أو الركبة (الشكل 24.13). يشير المرضى الذين يعانون من ألم الورك أحياناً إلى مناطق الحديبة الكبيرة للفخذ أو الإلية. عادة ما تكون متلازمة ألم الحديبة الكبيرة ناتجةً عن التهاب الأوتار أو التهاب الإرتكاز والتهاب الجراب المدوري أو الألم الرجيع (الإطار 24.24). يمكن أن يكون الألم في هذا الموقع راجعاً من العمود الفقري العجزي القطني أيضاً. إنّ التشخيص التفريقي لأمراض مفصل الورك (الألم الإربي) هو التهاب الارتفاق (يلزم استبعاد التهاب المفاصل الفقريّة SpAs، بما في ذلك داء الصّدفية). تتضمن الأسباب الأخرى الأقل شيوعاً للألم في منطقة الورك أو المنطقة الإربية الفتق الإربي والتهاب الأوتار المقربة والتهاب الارتكاز في الشوك الحرقفي الأمامي العلوي أو السفلي.

ألم الركبة

إنّ السبب الأكثر شيوعاً لألم الركبة هو التهاب العظم والمفصل OA وذلك في منتصف العمر ولدى كبار السن. الألم المترافق مع انغلاق الركبة (عدم قدرة مؤلمة ومفاجئة على البسط التام)

24.24 الأسباب الموضعية لألم الورك

الآفة	الألم	موجودات الفحص
التهاب ارتكاز العضلة الألوية المتوسطة	الجزء العلوي الوحشي من الفخذ، ويسوء عند الاستلقاء على هذا الجانب ليلاً.	إيلام على الحديبة الكبيرة
التهاب الجراب المدوري	كما ذكر أعلاه	كما ذكر أعلاه
التهاب الوتر المقرّب (عادةً ما يكون التهاب المفاصل الفقريّة SpA المتعلق بالتهاب الارتكاز أو أذية رض مرتبطة بالرياضة)	الجزء العلوي الداخلي من الفخذ	إيلام على منشأ العضلة المقربة أو ألم على وتر العضلة يتضاعف بمقاومة التقريب الفاعل للورك
التهاب الارتكاز أو التهاب الجراب الإسكي الألوي	الإليتان، يسوء عند الجلوس	إيلام على الناتئ الإسكي
التهاب الارتفاق العاني (يمكن أن تشابه آفات الورك داخل المفصل)	ألم في المنطقة الإربية الإنسية، يمكن أن ينتشر إلى الداخل أو الخارج أعلى الفخذين	إيلام فوق مفصل الارتفاق وإذا أصبح الألم أسوأ عند ثني الجذع أو العضلة المستقيمة المنفعل تحت الارتفاق مكان الاستناد، فقد يكون السبب التهاب ارتكاز العضلة المستقيمة الإندخالي (التهاب المفاصل الفقريّة SpA)



الشكل 24.13 أنماط الألم لداء الورك ومتلازمة الألم المدوري. يشير التظليل الداكن إلى مواقع الألم الأعظمي.

عادةً ما يكون ذلك بسبب تمزق الغضروف الهلالي أو التهاب العظم والغضروف السالخ. قد يظهر الألم الراجع من الورك عند الركبة ويتضاعف بتحريك الورك وليس الركبة. يكون الألم الناجم عن الآفات حول المفصل موضعاً بشكلٍ جيد بالنسبة للبُنى المصابة (**الإطار 24.25**). قد يكون ألم الركبة الأمامي ناجماً عن آفات الرباط الرضفي أو آفات القيد retinacular (التهاب الارتكاز والتهاب الأوتار ومتلازمة الوسادة الدهنية) التي تحدث عادةً بسبب الإفراط في الاستخدام و/أو التهاب المفاصل الفقريّة SpA. يعد ألم الركبة الأمامي شائعاً نسبياً لدى المراهقين وقد يكون ناجماً عن الغضروف المفصلي الرضفي أو التهاب العظم والمفصل OA الناجم عن إندخال الرباط.

آلام الكاحل والقدم

يشعر المريض بألم من مفصل الكاحل (الظنبوبي الكاحلي) بين الكعبين وذلك إما بسبب التهاب العظم والمفصل OA أو عيب عظمي غضروفي ويكون أسوأ عند حمل الوزن. كما أن الألم الناتج عن المفصل تحت الكاحل (من نفس الآفات) يكون أسوأ أيضاً عند حمل ثقل. إنّ داء المفاصل الالتهابي لأي من هذه المفاصل (التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب المفاصل الصدافيّ PsA والتهاب المفاصل ببيروفوسفات الكالسيوم ثنائي الهيدرات CPPD أو النقرس) غالباً ما يسوء ويتورم عند الراحة. يمكن أن تترافق هذه التشخيصات مع التهاب غمد وتر مُؤَخَّرُ القدم (الشظية أو الظنبوب الخلفي).

24.25 الأسباب الموضعية لألم الركبة

الآفة	الألم	موجودات الفحص
التهاب الجراب أمام الرضفي	فوق الرضفة	تورم مؤلم متموج أمام الرضفة
التهاب الجراب تحت الرضفة السطحي والعميق ومتلازمة الوسادة الدهنية	أمام الركبة، أسفل الرضفة	إيلام أمام (سطحي) أو خلف الوتر الرضفي (عميق) وألم عند العطف التام
التهاب الجراب أو التهاب الارتكاز الوَزِّي	أعلى وأنسي الظنبوب	إيلام (±التورم) أعلى وأنسي الظنبوب الإنسي
آفات الرباط الجانبي الإنسي (مثل: التهاب الارتكاز)	أعلى وأنسي الظنبوب	الإيلام الموضعي لألم أعلى وأنسي الظنبوب يتضاعف بالضغط الأروح على الركبة المثنية جزئياً
الكيسة المأبضية (كيسة بيكر)	الحفرة المأبضية	تورم مؤلم في الحفرة المأبضية
اعتلال مرتكز الرباط الرضفي	أعلى وأمام الظنبوب	إيلام فوق حديبة الظنبوب
التهاب العظم والغضروف في الرباط الرضفي	أعلى وأمام الظنبوب	يصاب المراهقون بألم عند مقاومة بسط الركبة الفاعل

عادةً ما يكون الألم تحت العقب بسبب التهاب اللفافة الأخمصية. كما يمكن أن يحدث هذا نتيجة فرط الاستخدام، وفي هذه الحالة قد يستجيب للراحة والأحذية المبطنة وحقن الستيروئيد القشري السكري الموضعي، ولكن يمكن أن يحدث أيضاً في التهاب المفاصل الفقريّة SpA كمظهر من مظاهر التهاب الارتكاز. قد يكون الألم الذي يصيب الجزء الخلفي من العقب ناتجاً عن التهاب وتر آشيل أو التهاب الارتكاز. تصاب المفاصل المشطية السلامية MTP في القدم بشكلٍ متناظر في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. يكون التظاهر مصحوباً بألم عند المشي محسوس تحت رؤوس مشط القدم، وغالباً ما يوصف بأنه "كالمشي على الدحل/الكرات". المرضى الذين لديهم التهابٍ نشط في المفاصل المشطية السلامية MTP يعانون من ألم عند الضغط على مقدمة القدم. تُعدّ إصابة أول مفصل مشطي سلامي MTP أمراً شائعاً في التهاب العظم والمفصل OA أو التهاب المفاصل الصدافيّ PsA ويترافقان على التوالي مع الإبهام الأروح والتهاب الإصبع dactylitis. كما يُعدّ إبهام القدم هدفاً أساسياً في النقرس الحاد. إنّ ورم مورتون Morton's العصبي هو اعتلال عصبي يصيب العصب بين الأصابع، وعادة ما يقع بين رأسي المشط الثالث والرابع. تصاب النساء به بشكلٍ أشيع (يمكن إلقاء اللوم في ذلك على الأحذية الضيقة). قد يتم الكشف فيه عن فقدان حسي موضعي وتورم مؤلم ملموس بين رؤوس مشط القدم. غالباً ما يساعد تعديل الأحذية في ذلك، مع أو بدون الحقن الموضعي الستيروئيدات القشريّة السكريّة، وإذا استمرت الأعراض قد يلزم تخفيف الضغط جراحياً.

ألم وضعف العضلات

يمكن أن ينشأ ألم العضلات وضعفها من مجموعة متنوعة من الأسباب. من المهم التمييز بين الشعور الشخصي بالضعف العام الذي يحدث مع التعب، والضعف المحسوس مع فقدان القوة والوظيفة العضلية. يُعدّ الأوّل تظاهراً غير نوعيّ للعديد من الحالات الجهازيَّة.

التَّقييم السَّريري

يشير الضعف العضلي الداني إلى وجود اعتلال عضلي أو التهاب عضلي، والذي عادةً ما يسبب صعوبة في الوقوف من وضعية الجلوس وصعود الدرج والقرفصة والنهوض للأعلى. وترد الأسباب في **الإطار 24.26**. يشير تفاقم الأعراض عند التمرين والتشنجات بعد بذل مجهود إلى اعتلال عضلي استقلابي، مثل داء خزن الغليكوجين. تشير القصة العائلية القوية والظهور في مرحلة الطفولة أو البلوغ المبكر إلى الحثل العضلي. يمكن أن يؤدي الإفراط في تناول الكحول إلى داء عضلي التهابي وضمور/حثل في الألياف العضلية من النوع الثاني. قد يَحدث الاعتلال العضلي الداني كاختلاط للعلاج بالستيروئيدات القشريّة السكريّة وفرط كالسيوم الدم الشديد أو المطول وتلين العظام. يمكن أن يحدث الاعتلال العضلي والالتهاب العضلي بالترافق مع العديد من الأدوية أيضاً

24.26 أسباب ألم العضلات الدانية وضعفها

التهابية

- التهاب العضلات المتعدَّد
- التهاب الجلد والعضلات
- أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية الأخرى
- التهاب عضلات الجسم الشامل
- الساركوئيد
- الوهن العضلي الوخيم

غدية (الفصل 18)

- قصور الغدة الدرقية
- فرط نشاط الغدة الدرقية
- متلازمة كوشينغ
- داء أديسون

استقلابية (الفصل 14)

- عوز الفُسْفوريلازِ العضلي
- عوز الفوسفوفركتوكيناز
- نقص بوتاسيوم الدم
- عوز الكارنيتين
- تلين العظام (ص 1049)
- فرط كالسيوم الدم

وراثية

الحثل العضلي (متنوع)

أدوية أو سموم

- الكحول
- الكوكائين
- الستيروئيدات القشريّة السكريّة
- مثبطات عامل نخر الورم
- الزيدوفودين Zidovudine
- الستاتينات والفايبرات

الأخماج (الفصل 11)

- الفيروسية (فيروس عوز المناعة البشري HIV والفيروس المضخم للخلايا والحصبة الألمانية وإبشتاين بار وإيكو)
- الجرثومية (المطثية الحاطمة والمكورات العنقودية والتدرن والمفطورات)
- الطفيلية (داء البلهارسيا وداء الكيسات المذنبة وداء المقوسات)

والأخماج الفيروسية، بما في ذلك فيروس العوز المناعي البشري HIV؛ في آخر حالة قد يكون ذلك بسبب فيروس HIV نفسه أو بسبب العلاج بالزيدوفودين zidovudine. يرتبط التهاب العضلات المتعدَّد والتهاب الجلد والعضلات بالتزامن مع خباثة متواجدة، وخاصَّةً الأورام التناسليّة. يجب أن يوثق الفحص السريري وجود ونمط وشدة الضعف العضليّ، وتقييمه باستخدام مقياس مجلس البحوث الطبية (MRC Medical Research Council) الدرجة لا توجد قوة (0) إلى القوة المطلقة (5).

الاستقصاءات

يجب أن تتضمن الاستقصاءات على الفحوص الكيميائية الحيوية الروتينية وتحليل الدم والبروتين التفاعلي سي CRP وسرعة التثفل ESR والكرياتين كيناز و 25- هيدروكسي فيتامين د في المصل والباراثورمون PTH والفيروس الصغير parvovirus والتهاب الكبد B / C وفيروس العوز المناعي البشري HIV والمكورات العقدية المصلية والرحلان الكهربائي لبروتين المصل والبول والإنزيم المحوّل للأنجيوتنسين (ACE) في المصل واختبار الأجسام المضادة للنواة ANAs والأجسام المضادَّة للمستضدات النووية القابلة للاستخراج ENAs والعامل الروماتوئيديّ RF والمتممة والأجسام المضادة الذاتية النوعية للالتهاب العضلي مثل Jo-1. عادةً ما يلزم إجراء خزعة عضلية مفتوحة (يتم كشف الموقع بتوجيه التصوير بالرنين المغناطيسي MRI للعضلات غير الطبيعية) وتخطيط كهربية العضل (EMG electromyography) لتحديد التشخيص. عادةً ما يكون الفحص التصويري الأولي للخباثة هو فحص بالأشعة المقطعية CT للصدر والبطن والحوض. يمكن أيضاً أخذ تنظير الجهاز الهضمي العلوي وتنظير القولون في عين الإعتبار.

التدبير

يتم تحديد التدبير بحسب السبب حيث يجب أن يتحسن جميع المرضى الذين يعانون من أمراض العضلات بالعلاج الفيزيائي والتمارين المتدرجة لزيادة وظيفة العضلات إلى أقصى حدٍ ممكن وذلك بعد السيطرة على الالتهاب الأولي.

مبادئ التدبير

يجب أن يكون تدبير الاضطرابات الروماتوئيديّة مخصصاً للوصول للتّشخيص الأساسيّ. حيث توجد جوانب معينة مشتركة بين العديد من الاضطرابات، على أية حال ستتم مناقشة المبادئ العامة هنا. الأهداف العلاجية هي:

- توعية المرضى بمرضهم
- السيطرة على الألم، إذا كان موجوداً
- تحسين الوظيفة

- تعديل سير المرض إذا كان ذلك ممكناً
- التعرف على الأمراض المصاحبة وعلاجها

هذه الأهداف مترابطة وغالباً ما يفيد نجاح أحدها في نجاح الأهداف الأخرى. يتطلب التدبير الناجح تقييماً دقيقاً للمريض بشكلٍ كامل. يجب أن تكون خطة التدبير فردية ومتمحورة حول المريض، ويجب أن تتضمن على أعضاء مناسبين من فريق متعدد التخصصات، ويجب أن يتم الاتفاق عليها وفهمها من قبل كُلٍّ من المريض وجميع الممارسين المعنيين. يجب أخذ ما يلي في عين الاعتبار أيضاً:

- متطلبات حركة المريض وطموحاته المهنية والترفيهية
- عوامل الخطر التي قد تؤثر على المرض
- آراء المريض ومعرفته بالحالة
- الأدوية واستراتيجيات التأقلم التي تمت تجربتها بالفعل
- الأمراض المرافقة وعلاجها
- مدى توافر وتكاليف وإمدادات التداخلات المناسبة المسندة بالبيّنات.

يجب تجربة التداخلات الأبسط والأكثر أماناً أولاً. قد تتغير الأعراض والعلامات بمرور الوقت، لذا فإنَّ خطة التدبير لمعظم المرضى ستتطلب مراجعة منتظمة وإعادة تعديل.

سيتم طرح التداخلات الأساسية التي يجب أخذها في عين الاعتبار لكل شخص يعاني من حالة عضلية هيكلية مؤلمة في **الإطار 24.27**. هناك أيضاً خيارات أخرى غير دوائية وأدوية يعتمد اختيارها على طبيعة التشخيص وشدته.

التَّوعية وتداخلات نمط الحياة

التَّوعية

يجب إبلاغ المرضى دائماً بطبيعة حالتهم والاستقصاءات الخاصة بها وعلاجها وإنذارها، لأن التَّوعية يمكن أن تحسن النتائج. يمكن لهذه المعلومات والتواصل مع المعالج أن تقلل من الألم والإعاقة، وتحسِّن الفعالية الذاتية وتقلل من تكاليف الرعاية الصحية للعديد من الحالات العضلية الهيكلية، بما في ذلك التهاب العظم والمفصل OA والتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. الآليات غير واضحة ولكنها قد تنتج جزئياً عن الالتزام السوي. إنّ الفوائد بسيطة ولكن من المحتمل أن تكون طويلة الأمد وآمنة ومنخفضة التكلفة.

24.27 التدخلات لدى مرضى الأمراض الروماتيزميَّة

التدخلات الأساسيَّة

- التَّوعية
- التَّكييف الأوكسجيني
- تقوية العضلات
- المسكنات البسيطة
- العلاج المُلطِّف للمرض
- الحد من العوامل الميكانيكيّة الضَّارة
- تنظيم الأنشطة
- أحذية مُخصَّصة
- إنقاص الوزن في حال وجود سمنة

الخيارات الأُخرى

- الأدوية المسكنة الأخرى:
  الأدوية المضادة للالتهاب
  العوامل الموضعية
  المسكنات الأفيونية
  الأميتريبتيلين Amitriptyline
  الغابابنتين أو البريغابالين Gabapentin/pregabalin
- حقن الستيروئيدات القشريّة السكريّة
- المعالجات الفيزيائية: كالحرارة والبرودة والمساعدات والأجهزة
- الجراحة
- استراتيجيات التأقلم (انظر **للإطار 24.28**)

يمكن تأمين التوعية من خلال المناقشة الفردية والنشرات المكتوبة وصفوف التوعية الجماعية التي يرأسها مريض وبرامج الحاسوب التَّفاعليّة. غالباً ما يكون إدخال مرافق للمريض أو مقدم للرعاية أمراً مناسباً؛ ويُعدّ ذلك ضرورياً لحالات الطفولة ولكنَّه يساعد أيضاً في العديد من الحالات المزمنة عند البالغين، مثل التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والألم العضليّ اللِّيفيّ FM.

بالنسبة للأطفال والمراهقين المصابين بأمراضٍ مزمنة مثل التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA، فإنَّ التوعية والدعم يجب أن يكون لجميع أفراد الأسرة، كما يُعدّ التعويد والدعم النفسي أمراً ضرورياً ويُقَدَّم بشكلٍ أفضل بواسطة فريق متعدد التخصصات.

التَّمرين

يمكن وصف عدَّة أنواع من التمارين:

- يمكن أن تؤدي *تمارين اللياقة الأوكسجينية* إلى تقليل الألم والعجز على المدى الطويل. كما أنَّها تحسن الصحة،

وتشجع على النوم المُنشط وتحسن الأمراض المشتركة الشائعة، مثل السمنة وداء السكري وقصور القلب المزمن وارتفاع ضغط الدم.

- *تمارين التقوية الموضعية* للعضلات التي تتم على المفاصل المعرضة للضرر حيث تقلل من الألم والعجز أيضاً، مع تحسينات في انخفاض قوة العضلات والحس العميق والتنسيق والتوازن المرتبط بالتهاب المفاصل المزمن. "الكميات الصغيرة غالباً" من تمارين التقوية أفضل من الجلسات المطولة التي يتم إجراؤها في فتراتٍ متباعدة.
- تُعدّ *تمارين حمل الأثقال* مفيدةً في هشاشة العظام، حيث يمكن أن تؤدي إلى زيادات بسيطة في كثافة العظام وإبطاء فقدان العظم.

حماية المفصل

يمكن أن يؤدي تحمل المفصل لصدمات شديدة والاستخدام المتكرر الضار للمفصل المتضرر أو الأنسجة المحيطة بالمفصل إلى تفاقم أعراض التهاب المفاصل. يمكن تخفيف ذلك بإيقاف الرياضات التي تتطلب الاحتكاك وتنظيم الأنشطة بواسطة تقسيم المهام البدنية إلى أجزاءٍ أقصر مع وضع فترات راحة قصيرة بينهما. تشمل الاستراتيجيات الأخرى تكييف الآلات أو الأدوات في مكان العمل؛ كاستخدام الأحذية الماصة للصدمات وأحذية سميكة وطرية، والتي يمكن أن تقلل من تأثير الصدمات على القدمين والركبتين والوركين والظهر؛ واستخدام عصا للمشي على الجانب المقابل للورك المؤلم والركبة أو القدم.

التَّداخلات غير الدوائيَّة

العلاج الفيزيائيّ والمهنيّ

يمكن للحرارة الموضعيَّة وأكياس الثلج وحمامات الشمع، والتطبيقات الخارجية الموضعية الأخرى أن تحفز استرخاء العضلات وتؤمن تسكيناً مؤقتاً للأعراض في سلسلة من الأمراض الروماتيزميَّة.

تحفز المعالجة بالماء استرخاء العضلات وتسهل الحركة المعززة في بيئة دافئة مخففة للآلام دون قيود الجاذبية وحمل الوزن الطبيعي. قد تساعد المداخلات العلاجية المختلفة أيضاً في تحسين تحدد الحركة. الجمع بين هذه الطرق مع التوعية والتواصل مع المعالج يعزز من فوائدها.

يمكن أن توفر الجبائر راحةً مؤقتةً ودعماً للمفاصل المؤلمة والأنسجة المحيطة بالمفصل، ويمكن أن تمنع الوضعيات التلقائية الضارة أثناء النوم. وعلى أية حال يجب تجنب الراحة المطولة. تُستخدَم أجهزة التقويم كأجهزة دائمة لتقليل عدم ثبات المفصل ومنع الحركة الشاذة المفرطة. وهي تشمل جبائر المعصم المعالجة وأجهزة تقويم الركبة والحديد وأحزمة T التي تستخدم للسيطرة على لا ثباتية الكاحل. يكون استعمال أجهزة التقويم مناسباً بشكلٍ خاص للمرضى المصابين بعجزٍ شديد والمرضى الذين لا يمكن إجراء الجراحة لهم ويجب أن تصنع بشكلٍ خاص لكل مريض. يمكن أن توفر المساعدات والأجهزة الكرامة والاستقلالية للمرضى فيما يتعلق بأنشطة الحياة اليومية. من الأمثلة الشائعة: مقعد المرحاض المرتفع ورافعة الكرسي المرتفع والمقبضين الطويلين للصنابير وأخذ دوش بدلاً من الاستحمام وأدوات المائدة ذات المقابض السميكة و "الأيدي" الطويلة لسحب الملابس الضيقة والجوارب. يؤدي التقييم الكامل والتوصية من المعالج المهني إلى تعظيم فوائد هذه الأدوات (**الإطار 24.27**).

استراتيجيات الاعتماد الذاتيّ والتَّأقلم

تُساعد هذه الاستراتيجيات المرضى على التأقلم والتعامل بشكلٍ أفضل مع الألم المزمن والعجز. قد تكون مفيدةً في أية مرحلة ولكنّها كذلك بشكلٍ خاص لدى المرضى الذين يعانون من مشاكلٍ مُستعصيةٍ، والذين جربوا جميع خيارات العلاج المتاحة. إنّ الهدف هو زيادة التدبير الذاتي من خلال التقييم الذاتي وحل المشاكل، بحيث يمكن للمرضى التعرف على الجوانب السلبية التي من الممكن علاجها من مزاجهم (التوتر والإحباط والغضب أو تدني احترام الذات) وحالتهم (الجسدية والاجتماعية والمالية). ويمكن بعد ذلك عنونة ذلك من خلال التغييرات في المواقف والسلوك، كما هو موضح في **الإطار 24.28**.

يمكن أن يؤدي إشراك الزوج أو الشريك في تحديد الأهداف المتبادلة إلى تحسين التأقلم على المشاركة. غالباً ما تكون مثل

هذه الأساليب عنصراً في صفوف التوعية الجماعية وعيادات الألم ولكنَّها قد تتطلب المزيد من المدخلات النفسيَّة السريريّة الرسميَّة.

هناك حاجة إلى نُهجٍ متعدِّدة التَّخصصات مُصممةٌ خصيصاً للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA وغيره من أمراض الطفولة المزمنة، وذلك اعتماداً على العمر والنضج. إنّ للمراهقين والشباب حاجات مُحدَّدة، تختلف عن تلك الخاصة بالأطفال والبالغين، والتي تتأثر بالعديد من القضايا في حياتهم وتؤثر على سير المرض وتأثيره وقدرتهم على التعامل معه.

ضبط الوزن

تؤدي السمنة إلى تفاقم الألم في معظم المواقع من خلال زيادة الإجهاد الميكانيكي كما تُعدّ عامل خطر لتطور تأذي المفصل لدى مرضى التهاب العظم والمفصل OA وأنواع أخرى من التهاب المفاصل. حيث يجب شرح ذلك للمرضى الذين يعانون من السمنة وشرح الاستراتيجيات المقترحة لكيفية فقدان الوزن المناسب والحفاظ عليه. يمكن أن يؤدي فقدان الوزن المفرط إلى نتائجٍ عكسيةٍ، كما أن البالغين الذين يقل مؤشر كتلة الجسم BMI لديهم عن 20 كغ/م 2 يكونون أكثر عرضةً للإصابة بالكسور. لذلك يجب نَصح المرضى بالحفاظ على مؤشر كتلة الجسم BMI في حدود 20 – 25 غ/ م^2

24.28 استراتيجيات الاعتماد الذاتيّ والتّأقلم

- تقنيات اليوغا والاسترخاء لتقليل التوتر
- تجنب المواقف أو الأنشطة السلبية التي تُسبب التوتر وزيادة الأنشطة المُحبَّبة التي تعطي شعوراً بالرضى
- تقديم المعلومات والمناقشات لتغيير المعتقدات ووجهات النظر حول المرض
- الحد من سلوكيات الألم الخطيرة وغير القابلة للتأقلم أو تجنبها
- تقنيات التّخيل وتشتيت الانتباه للألم
- توسيع نطاق التّواصل الاجتماعيّ والاستفادة بشكلٍ أفضل من الخدمات الاجتماعيَّة

الجراحة

يمكن لمجموعةٍ متنوعةٍ من التدخلات الجراحية أن تخفف من الألم وتحافظ على الوظيفة أو تستعيدها لدى المرضى الذين يعانون من أمراض العظام والمفاصل والأنسجة المحيطة بالمفصل (**الإطار 24.29**). يمكن أن يؤدي تحرير الأنسجة الرخوة وبضع غمد الوتر إلى تقليل الأعراض الالتهابية وتحسين الوظيفة ومنع تأذي الوتر أو إبطائه لفتراتٍ متغيرةٍ، وأحياناً إلى أجلٍ غير محدد. لا يَمنع استئصال الغشاء الزليليّ تطور المرض ولكن يمكن استخدامه لتخفيف الألم عندما لا توفر الأدوية والعلاج الفيزيائي والحقن داخل المفصل راحة كافية. إنّ الطرق الأساسية المتبعة لعلاج المفاصل المتضررة هي بضع العظم (قطع العظم لتغيير ميكانيكية المفصل ونقل الحِمل) ورأب المفصل الاستئصالي (إزالة كل المفصل أو جزء منه) واستبدال المفصل (إدخال مفصل اصطناعي بدلاً من المفصل المستأصل) وإيثاق المفاصل (إلحام المفصل). كثيراً ما يكون التثبيت الجراحي للكسور مطلوباً لدى المرضى الذين يعانون من هشاشة العظام وأمراض العظام الأخرى.

تتمثل الأهداف الرئيسيَّة للجراحة في تخفيف الألم وتحسين الوظيفة ونوعية الحياة. لكي تنجح الجراحة ينبغي النظر إلى أهداف ونتائج كل عملية كجزءٍ من برنامجٍ متكاملٍ للتدبير وإعادة التأهيل من قبل فرق متعددة التخصصات من الجراحين والمتخصصين في مجال الصحة والأطباء، ويجب شرحها بعناية للمريض. إنّ تقييم الدوافع والدعم الاجتماعي والبيئة جميعها لا تقل أهميةً عن الدراسة الدقيقة للصحة العامة للمرضى، ومخاطر الجراحة الكبرى عليهم ومدى المرض في المفاصل الأخرى وقدرتهم على الحركة بعد الجراحة. بالنسبة لبعض الأشخاص المتضررين بشدة، فإنّ كُلّاً مِن تخفيف الألم والاستقلال الوظيفي يُقدَّم بشكلٍ أفضل من خلال توفير كرسي متحرك مناسب وبعض التعديلات المنزلية والخدمات الاجتماعية أكثر من الجراحة الناجحة تقنياً ولكن لا يمكن للمريض أن يتحرك بعدها.

24.29 العمليات الجراحية للأمراض الروماتيزميَّة وأمراض العظام

العمليَّة	الاستطبابات
تحرير الأنسجة الرخوة	
النفق الرسغي	انضغاط العصب الناصف
النفق الرصغي	انحصار العصب الظنبوبي الخلفي
بضع غمد الوتر القابض	تحرير أصابع الزناد
تبديل موضع العصب الزندي	انحصار العصب الزندي في المرفق
بضع اللفافة	تقفع دوبويتران الشديد
إصلاح الوتر ونقله	
الأوتار الباسطة لليد	تمزق وتر العضلة الباسطة
الأوتار القابضة للإبهام والأصابع	تمزق وتر العضلة القابضة
استئصال الغشاء الزليليّ	
الرسغ وغمد وتر العضلة الباسطة (+ استئصال رأس الكعبرة)	تخفيف الألم وحماية وتر العضلة الباسطة التمزق في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب الغشاء الزليليّ التحريضي المعند
استئصال الغشاء الزليليّ للركبة	التهاب الغشاء الزليليّ التحريضي المعند
بضع العظم	
بضع عظم الفخذ	التهاب العظم والمفصل OA المبكر في الورك
بضع عظم الظنبوب	التهاب العظم والمفصل OA الأحادي الجزئي في الركبة تشوه الظنبوب في التهاب العظم والمفصل أو داء باجيت
رأب المفصل الاستئصالي	
أول مفصل مشطي السلامي (عملية كيلر)	الإبهام الأروح المؤلم
رأس الكعبرة	المفصل الزندي الكعبوي القاصي المؤلم
النهاية الوحشية للترقوة	المفصل الأخرمي الترقوي المؤلم
رأس العظم المشطي	الخلع الجزئي المؤلم المفاصل المشطية السلامية
استبدال المفصل ورأب المفصل	
الركبتين والوركين والكتفين والمرفقين	المفاصل المتضررة المؤلمة في التهاب العظم والمفصل OA والتهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA
إيثاق المفصل	
المعصم	سد المفصل المُسنّ: تخفيف الألم وتحسين القبضة
الكاحل أو المفصل تحت الكاحل/القعب	المفاصل المتضررة: تخفيف الألم وتثبيت مُؤخَّر القدم
إصلاح الكسر	
رأب مفصل الورك	عنق الفخذ المكسور
التثبيت الخارجي	الكسور المتعددة والكسور المفتوحة
تسمير/تثبيت داخل النخاع	كسور الفخذ والظنبوب
التثبيت بمسمار والتَّصفيحّ والتثبيت بالأسلاك	الرسغ والكسور الأخرى
عمليات أُخرى	
انضغاط جذر العصب	تضيق العمود الفقري وانحباس العصب
رأب الحدب	الكسور الفقرية المؤلمة (قاعدة الأدلة ضعيفة)
رأب الفقرة	الكسور الفقرية المؤلمة (قاعدة الأدلة ضعيفة)

العلاج الدَّوائيّ

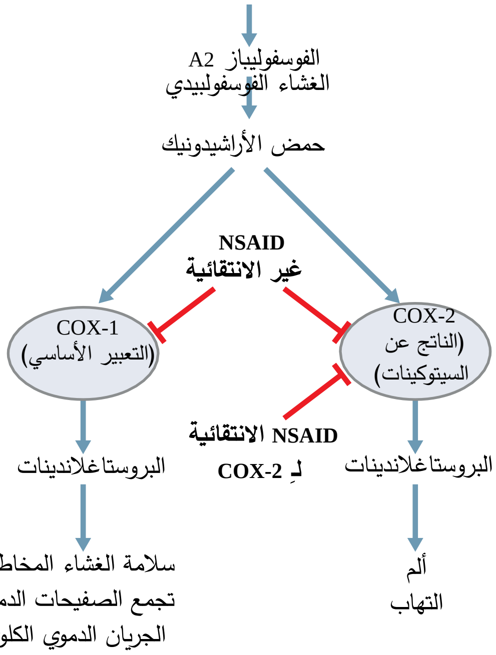
المسكنات

يعتبر الباراسيتامول Paracetamol (1 غ 4 مرات يومياً) المسكن الفموي المفضل للألم الخفيف إلى المتوسط. يُعتقد أنَّه يعمل عن طريق تثبط تصنيع البروستاغلاندين في الدِّماغ مع تأثير ضئيل على إنتاج البروستاغلاندين المحيطي. كما أنَّه جيد التحمل ويمتلك تأثيرات مزعجة قليلة وتفاعلات دوائية. تم الإبلاغ عن زيادة خطر الإصابة بالأمراض الهضمية والقلبية الوعائية مع الاستخدام المزمن بالاعتماد على الدراسات الرصدية، ولكن قد يكون ذلك بسبب توجه المرضى المعرضين لخطر أكبر للإصابة بهذه الأمراض للعلاج بالباراسيتامول بدلاً من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs. يمكن اشراك الباراسيتامول مع الكودائين codeine مثل (الكودامول المشترك co-codamol) أو ثنائي هيدروكودئين مثل (الديدرامول المشترك co-dydramol). تُعدّ هذه المسكنات المركبة أكثر فعاليةً من الباراسيتامول ولكنها تمتلك آثاراً جانبيةً أكثر، بما في ذلك الإمساك والصداع والهذيان وخاصَّةً لدى كبار السن. قد تكون المسكنات الأفيونية مركزية التأثير مثل الترامادول tramadol والمبتازينول meptazinol مفيدةً لسيطرة المؤقتة على الألم الشديد الذي لا يستجيب للتدابير الأخرى ولكنها يمكن أن تسبب الغثيان واضطراب الأمعاء والدوار والنعاس وأعراض السحب وذلك بعد الاستخدام المزمن. يمكن أن يساعد النيفوبام nefopam المسكن غير الأفيوني (30–90 ملغ 3 مرات يومياً) في تخفيف الألم، على الرغم من أن آثاره الجانبية (كالغثيان والقلق وجفاف الفم) التي غالباً ما تحد من استخدامه. إنّ المرضى الذين يعانون من آلام شديدة أو معندة قد يحتاجون إلى مسكنات أفيونية قوية مثل: الأوكسيكودون oxycodone والمورفين morphine.

أدوية مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية

تُعدّ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs من الأدوية الموصوفة على نطاقٍ واسع ولكن استخدامها قد انخفض خلال السنوات الأخيرة بسبب ارتباط الوصفات طويلة الأمد بزيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية. إنّ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs الفموية مفيدة في علاج مجموعة من الأمراض الروماتيزميَّة مع مركِّبة التهابية. هناك تباين في الاستجابة والمرضى الذين لا يستفيدون على أحد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية هذه قد يستفيدون بشكلٍ جيدٍ على آخر. حيث أنَّها تثبط إنزيمات السيكلو أوكسيجيناز (COX) والإنزيمات المصنعة للبروستاغلاندين H، التي تحول حمض الأرشيدونيك المشتق من الفوسفوليبيدات الغشائية إلى البروستاغلاندينات والليكوترينات عن طريق سبيل السيكلو أوكسيجيناز COX والليبوأوكسيجيناز– 5، على الترتيب (**الشكل 24.14**). هناك نوعان من الأشكال الإسوية للسيكلو أوكسيجيناز COX المشفرة بواسطة جيناتٍ مختلفةٍ. يتم التعبير عن إنزيم COX-1 بشكلٍ أساسي في الغشاء المخاطي المعدي والصفيحات الدموية والكلى، كما أن إنتاج البروستاغلاندين في هذه المواقع يُوقي من تضرر الغشاء المخاطي وينظم تجمُّع الصفيحات الدموية والجريان الدموي الكلوي. يتم تنشيط إنزيم COX-2 في مواقع الالتهاب، مِمَّا يؤدي إلى إنتاج البروستاغلاندين الذي يسبب الألم الموضعي والتورم. يؤدي الالتهاب أيضاً إلى زيادة التنظيم الذي يمارسه COX-2 في النخاع الشوكي، حيث يعدِّل إدراك الألم. إنّ الإيبوبروفين Ibuprofen والديكلوفيناك diclofenac والنابروكسين naproxen هي أدوية غير انتقائيَّة حيث تثبط كُلَّاً من إنزيمات COX، بينما تُعدّ أدوية السيليكوكسيب celecoxib والإيتوريكوكسيب etoricoxib مثبطاتٍ انتقائية لـ COX-2. في حين أن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs تمتلك نشاطاً مضاداً للالتهاب، إلا أنَّه لا يُعتقد أن لها تأثيراً على مُلطف/مخفف للمرض سواءً في التهاب العظم والمفصل OA أو الأمراض الالتهابية الروماتيزميَّة. يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية غير الانتقائية أن تلحق الضرر بالغشاء المخاطي المعدي والعفجي وترتبط بزيادة خطر الإصابة بتقرُّح الجهاز الهضمي العلوي والنزف والانثقاب. إن الخطر المتزايد المعدَّل (نسبة الأرجحيَّة) للتعرُّض للنزف أو الانثقاب بسبب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs غير الانتقائية يبلغ 4–5، على الرغم من وجود اختلافات بين مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (**الإطار 24.30**). يعد عسر الهضم دليلاً ضعيفاً على وجود القرحة والنزف المرافقين لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs، وعوامل الخطر الرئيسة موضحة في **الإطار 24.31**. إنّ الوصفة المشتركة لمثبطات مضخة البروتون (PPI) أو الميزوبروستول misoprostol (200 ميكروغرام

مرتين أو 3 مرات يومياً) تقلل من خطر القرحة والنزف الناجم عن مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، في حين أن مضادات مستقبل الهستامين H2 بالجرعات القياسية تكون غير فعالة. من غير المرجح أن تسبب مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية COX-2 تسمماً معدياً معوياً، لكن فائدتها تَضعُف لدى المرضى الذين يتناولون الأسبرين بجرعةٍ منخفضةٍ. توصي إرشادات المعهد الوطني للتَّميز في الرعاية الصحيَّة (NICE National Institute for Health and Care Excellence) بضرورة وصف مثبطات مضخة البروتون PPI بشكلٍ مشترك مع جميع مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs، بما في ذلك مضادات الالتهاب غير الستيرويدية الانتقائية COX-2، على الرغم من أن مخاطر الأحداث المعدية المعوية معها منخفضة. نظراً لأن المعالجة المزمنة بمثبطات مضخة البروتون PPI ترتبط بزيادة خطر الإصابة بكسر الورك، فإنَّ الحاجة لإعطاء المعالجة بمثبطات مضخة البروتون PPI مع الدواء الانتقائي من COX-2 يجب أن يتم تقييمها بعناية. تشمل الآثار الجانبية الأخرى لمضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs احتباس السوائل والمشاكل الكلوية بسبب تثبيط إنتاج البروستاغلاندين الكلوي وعسر الهضم غير المرتبط بالقرحة وآلام البطن وتغير عادات الأمعاء والطفح. كما يمكن أن يحدث التهاب الكلية الخلالي والربو والتأق أيضاً ولكن ذلك نادر الحدوث. تم تلخيص توصيات وصف مضادات الالتهاب غير الستيرويدية NSAIDs **في الإطار 24.32**. يجب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيرويدية بحذرٍ شديدٍ لدى كبار السن بسبب مخاطر الآثار الضارة (**الإطار 24.33**).


الفوسفوليباز A2
الغشاء الفوسفوليبيدي
حمض الأراشيدونيك
NSAID
غير الانتقائية
COX-1
(التعبير الأساسي)
COX-2
(الناتج عن
السيتوكينات)
NSAID الانتقائية
لِـ COX-2
البروستاغلاندينات
البروستاغلاندينات
سلامة الغشاء المخاطي
تجمع الصفيحات الدموية
الجريان الدموي الكلوي
ألم
التهاب

الشكل 24.14 آلية عمل أدوية مضادات الالتهاب غير الستيرويدية

24.30 مضادات الالتهاب غير الستيرويدية شائعة الاستخدام وخطر حدوث نزف هضمي علوي وانثقاب

الدواء	الجرعة اليومية للبالغين	الجرعات \ اليوم	التأثيرات الجانبية الفردية والتعقيبات
منخفض الخطورة			
السيليكوكسيب	100–200 ملغ	1–2	مثبط انتقائي لـ COX-2
والإيتوريكوكسيب	60–120 ملغ	1	مثبط انتقائي لـ COX-2
متوسط الخطورة			
الإيبوبروفين	1600–2400 ملغ	3–4	أكثر احتمالاً لإحداث التأثيرات الجانبية المعدية المعوية من مثبطات COX-2، حتى مع المعالجة بِـ PPI
النابروكسين	500–1000 ملغ	1–2	
الديكلوفيناك	75–150 ملغ	2–3	
عالي الخطورة			
الإندوميتاسين	50–200 ملغ	3–4	نسبة عالية من عسر الهضم والتأثيرات الجانبية على الجهاز العصبي المركزي CNS
الكيتوبروفين	100–200 ملغ	2–4	
البيروكسيكام	20–30 ملغ	1–2	الاستخدام محظور لدى أولئك الذين أعمارهم > 60 عاماً

[دلالة الرموز: (CNS central nervous system) = الجهاز العصبيّ المركزيّ، (COX cyclo-oxygenase) = السيكلو أوكسيجيناز، (PPI proton pump inhibitor) = مثبطات مضخة البروتون]

24.31 عوامل خطر الإصابة بقرحة المُسبَبة بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs

- العمر > 60 سنة *
- قصة سابقة للإصابة بالقرحة الهضمية *
- قصة سابقة لحدوث حدث ضار مع استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs
- الاستخدام المتزامن للستيروئيدات القشريّة السكريّة
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية المتعددة أو الجرعات العالية منها
- مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عالية الخطورة (انظر للإطار 24.30)

*أهم عوامل الخطر.

24.32 توصيات لاستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs

- استخدم أقل جرعة لأقصر فترة ممكنة للسيطرة على الأعراض
- تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية لدى المرضى الذين يتناولون الوارفارين warfarin
- انتظر من 2 إلى 3 أسابيع لتقييم الفعالية. إذا كانت الاستجابة غير كافية، ففكر في تجربة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الأخرى
- لا تصف أبداً أكثر من NSAID واحد في نفس الوقت
- شارك في وصف مثبطات مضخة البروتون للمرضى الذين يعانون من عوامل خطر للتأثيرات الجانبية المعدية المعوية (انظر للإطار 24.31)
- تجنبها لدى مرضى الذين يعانون من أمراض وعائية.

24.33 استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs الفموية لدى كبار السن

- **المضاعفات الهضمية**: إنّ العمر يُعدّ عاملُ خطرٍ قويٍ للنزف والانثقاب والقرحة الهضميَّة. حيث يزداد احتمال موت المرضى المسنون إذا عانوا من نزف أو انثقاب مرتبط بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs.
- **الأمراض القلبيّة الوعائيّة**: يجب استخدم مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بحذرٍ لدى المرضى الذين يعانون من أمراض قلبية وعائية. قد يؤدي العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs إلى تفاقم ارتفاع ضغط الدم وقصور القلب.
- **الأمراض الكلوية**: قد يؤدي استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs إلى حدوث مشاكل كلوية.

العوامل الموضعيَّة

يمكن أن يساعد كريم أو جل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAID الموضعي وكريم الكابسيسين capsaicin (مستخلص الفلفل الحار بتركيز 0.025٪) في علاج التهاب العظم والمفصل (OA) والآفات السطحية حول المفصل التي تصيب اليدين والمرفقين والركبتين. يمكن استخدامها كعلاج وحيد أو كعامل مساعد للمسكنات الفموية. يمكن لمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية NSAIDs الموضعية أن تخترق الأنسجة السطحية وتصل إلى المحفظة المفصلية، على الرغم من أن المستويات داخل الزليليَّة تعكس توصيل الأدوية عن طريق الدم بشكلٍ أساسي. يرتبط الكابسيسين بشكلٍ انتقائي بالمستقبلات الكامنة العابرة للبروتين من النوع vanilloid 1 (protein transient receptor potential vanilloid type 1، TRPV1)، وهي عبارة عن قناة كالسيوم تنشط بالحرارة موجودة على سطح ألياف مستقبلات الألم المحيطية من النوع C. يسبب التطبيق الأولي إحساساً بالحرقان ولكن الاستخدام المستمر يستنفد المادة P قبل المشبكيَّة، ويؤدي لإنقاص الألم لاحقاً والذي يكون أفضل بعد فترةٍ تتراوح من أسبوع إلى أسبوعين.

الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض

إنّ الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض (DMARDs) هي مجموعة من مثبطات الجزيئات الصغيرة للاستجابة المناعية. إذ يتم استخدامها في مجموعة من الأمراض الروماتيزميَّة الالتهابية، وكذلك في حالات الالتهابات المزمنة الأخرى. تم تلخيص الاستطبابات الأكثر شيوعاً لها في الإطار 24.34. معظم هذه الأدوية لديها القدرة على التسبب في تثبيط نقي العظم أو خلل وظيفي للكبد وتتطلب مراقبة الدم بشكلٍ منتظمٍ. تم تلخيص دواعي المراقبة لـِ DMARDs شائعة الاستخدام في الإطار 24.34. في حال حدوث السمية يجب إيقاف المعالجة مؤقتاً واستئنافها بجرعةٍ أقل. وإذا كانت السمية شديدة فقد يلزم سحب العلاج نهائياً والاستبدال بدواءٍ آخر.

24.34 الأدوية المضادَّة للروماتيزم المعدِّلة للمرض

الدواء	جرعة الصيانة	المراقبة*			الاستطبابات
		FBC	LFTs	أُخرى	
الميثوتريكسات Methotrexate	10–25 ملغ أسبوعياً فموياً	✓	✓		RA, PsA, AxSpA, JIA
السلفاسالازين Sulfasalazine	2–4 غ يومياً فموياً	✓	✓		RA, PsA, AxSpA, JIA
الهيدروكسي كلوروكوين Hydroxychloroquine	200–400 ملغ يومياً فموياً	–	–	الوظيفة البصريَّة	RA, SLE
الليفلونومايد Leflunomide	10–20 ملغ يومياً فموياً	✓	✓	BP	RA, JIA, PsA
الآزاثيوبرين Azathioprine	1–2.5 ملغ/كغ يومياً فموياً	✓	✓		SLE, SV
الأبريميلاست Apremilast	30 ملغ مرتين يومياً فموياً	–	–	–	PsA
التوفاسيتينيب Tofacitinib	5 ملغ مرتين يومياً فموياً	✓	✓	انتان	RA
الباريسيتينيب Baricitinib	2–4 ملغ يومياً فموياً	✓	✓	انتان	RA
السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide	2 ملغ/كغ يومياً فموياً 15 ملغ/كغ IV	✓	✓	eGFR	SLE, SV
الميكوفينولات موفيتيل Mycophenolate mofetil (MMF)	2–4 غ يومياً فموياً	✓	✓	–	SLE, SV
الذهب (الميوكريسين myocrisin)	50 ملغ 4 مرات أسبوعياً IM	✓	–	تحليل البول	RA
البنسيلامين Penicillamine	500–1500 ملغ يومياً فموياً	✓	✓	تحليل البول	RA
السيكلوسبورين Ciclosporin A	3–5 ملغ/كغ يومياً فموياً	–	–	BP, eGFR	RA, PsA

* تُجرى اختبارات المراقبة عادةً كل أسبوعين عند بدء العلاج لمدة 6 أسابيع، ثم شهرياً لمدة 3 أشهر، ثم لثلاث أشهر أخرى. [دلالة الرموز، (AxSpA axial spondyloarthritis)= التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ؛ (BP blood pressure) = ضغط الدم؛ (eGFR estimated glomerular filtration rate) = معدل الرشح الكبيبي التقديريّ؛ (FBC full blood count)= تعداد الدم الكامل؛ (IM intramuscular) = الحقن عضلياً؛ (IV intravenous)= الحقن وريدياً؛ (JIA juvenile idiopathic arthritis)= التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب؛ (LFTs liver function tests)= اختبارات وظائف الكبد؛ (PsA psoriatic arthritis)= التهاب المفاصل الصدافيّ؛ (RA rheumatoid arthritis)= التهاب المفاصل الروماتوئيديّ؛ (SLE systemic lupus erythematosus)= الذئبة الحمامية الجهازية؛ (SV systemic vasculitis) = التهاب الأوعية الجهازيّ)

الميثوتريكسات Methotrexate

يُعدّ الميثوتريكسات (MTX Methotrexate) الدواء المُضادَّ للروماتيزم المُعدِّل لسير المرض DMARD الأساسي في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA والتهاب المفاصل الصدافيّ PsA. حيث أنه يثبط الإنزيم المُختزل reductase لحمض الفوليك، مِمَّا يمنع تكوين رباعي الهيدروفولات، الذي يُعدّ أمراً ضروريا لتصنيع الحمض النووي DNA في الكريات البيض والخلايا الأخرى. يُعطى عن طريق الفم بجرعةٍ ابتدائية من 10 –15 ملغ أسبوعياً ويزداد بمقدار 2.5 ملغ كل 2– 4 أسابيع بحدٍ أقصى 25 ملغ أسبوعياً حتى تحدث الفائدة أو السمية. يجب تناول حمض الفوليك (5 ملغ / أسبوع) بشكلٍ مشترك في اليوم التالي لإعطاء الميثوتريكسات MTX لأنه يقلل من الآثار الضارة دون أن يؤثر على الفعالية. عادةً ما يتم ملاحظة الفائدة بعد 4–8 أسابيع ولكن العلاج يجب أن يستمر لمدة 3 أسابيع قبل الوصول إلى نتيجة أن الميثوتريكسات MTX كان غير فعال. إنّ الآثار الضارة الأكثر شيوعاً هي الغثيان والإقياء والتَّوعك، والتي تحدث عادةً بعد يوم إلى يومين من الجرعة الأسبوعية. يمكن أحياناً معالجة الأشخاص الذين يعانون من هذه التأثيرات بنجاح باستخدام الميثوتريكسات MTX تحت الجلدي. يجب تحذير المرضى من التداخل الدوائي مع السلفونامیدات sulphonamides وأهمية تجنب تناول الكحول المفرط الذي

يزيد من السمية الكبدية لـ MTX. إنّ السمية الرئوية الحادة (الالتهاب الرئوي) نادرة الحدوث ولكن يمكن أن تحدث في أية وقت أثناء العلاج، ويجب تحذير المرضى بإيقاف العلاج وطلب المشورة في حالة ظهور أي أعراض تنفسية جديدة. في حالة حدوث التهاب رئوي، يجب سحب العلاج وإعطاء جرعةٍ عاليةٍ من الستيروئيد القشري السكري. يجب وصف الميثوتريكسات MTX مع مانعات حمل قوية للنساء في سن الإنجاب ويجب إيقاف العلاج لمدة 3 أشهر قبل التخطيط للحمل.

السلفاسالازين Sulfasalazine

يمكن استخدام السلفاسالازين (SSZ) بمفرده أو مع الميثوتريكسات MTX ودواء مُضادّ للروماتيزم مُعدِّل لسير المرض DMARD آخر. إنّ آلية عمله غير مفهومة بشكلٍ كامل. يعتبر الغثيان وعدم التحمل الهضمي من التأثيرات الجانبية الرئيسية، ولكن قد يحدث أيضاً نقص بالكريات البيضاء، من الممكن أن يحدث طفح وأن تكون اختبارات وظائف الكبد LFTs غير طبيعية أيضاً. إنّ جرعة البدء المعتادة هي 500 ملغ يومياً، وتزداد بمقدار 500 ملغ كل أسبوعين للوصول إلى جرعة الصيانة 2–4 ملغ يومياً حتى تحدث الفائدة أو السمية. يمكن ملاحظة الفائدة بعد 4–8 أسابيع ولكن يجب أن يستمر العلاج لمدة 3 أشهر قبل الوصول إلى نتيجة أن الـ SSZ غير فعال. قد يتلوَّن البول والعدسات اللاصقة أثناء استخدامه بلونٍ برتقالي.

الهيدروكسي كلوروكوين Hydroxychloroquine

يُستخدم الهيدروكسي كلوروكوين (HCQ) في علاج التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والذئبة الحمامية الجهازية SLE بجرعة 200–400 ملغ يومياً. إن آلية عمله غير مفهومة بشكلٍ كامل. كما يمكن أن يُحدث مجموعة واسعة من التأثيرات الجانبية ولكن عادةً ما يكون HCQ جيد التحمل عملياً. ومع الاستخدام طويل الأمد، يصبح هناك خطر حدوث سمية عينية بسبب تراكمه في شبكية العين، على الرغم من أن ذلك غير شائع. فمن المعتاد التأكد من الوظيفة البصرية قبل البدء بالعلاج وتكرار ذلك بشكلٍ دوريّ أثناء الاستمرار بالعلاج. يعتبر HCQ آمناً بشكلٍ عام أثناء الحمل.

الليفلونوميد Leflunomide

يمكن استخدام الليفلونوميد Leflunomide بمفرده أو بالاشتراك مع أدوية أخرى بجرعة 10–20 ملغ/ يوم. وهو يعمل عن طريق تثبيط نازعة الهيدروجين ثنائي الهيدروأورتات dihydro-orotate dehydrogenase، وهو إنزيم تستخدمه الخلايا اللمفاوية المُنشِّطة لتصنيع البيريميدينات اللازمة لتصنيع الحمض النووي DNA. إنّ قدرتها على إحداث سمية النقي منخفضة ولكنها قد تسبب اضطراب وظيفة الكبد وارتفاع ضغط الدم والشعرانية. يجب أن يتم وصفه بالتشارك مع مانعات الحمل القوية للنساء في سن الإنجاب. كما يجب إيقاف العلاج لمدة عامين قبل التخطيط للحمل.

الآزاثيوبرين Azathioprine

يشيع استخدام الآزوثيوبرين في الالتهاب الوعائي والذئبة الحمامية الجهازية SLE. يتم استقلابه إلى 6– مركابتوبورين (6–MP mercaptopurine)، مِمَّا يمنع تكاثر الخلايا اللمفاوية عن طريق تثبيط تصنيع الحمض النووي DNA. جرعة البدء النموذجية هي 1 ملغ/كغ من وزن الجسم يومياً، وتزداد إلى 2.5 ملغ/ كغ حتى يتم ملاحظة الاستجابة أو حدوث السمية. يعتبر تثبيط النقي من أهم التأثيرات الجانبية ولكن قد يحدث غثيان أيضاً. إنّ تعدد الأشكال الجينية في إنزيم الثيوبورين S– ميثيل ترانسفيراز (TPMT thiopurine S-methyltransferase) يؤثر على هدم 6–MP وأحياناً يتم إجراء الاختبارات الجينية لمتغيرات الـ TPMT لتوجيه الجرعات. يثبط الألوبورينول Allopurinol تقويض الآزوثيوبرين، مِمَّا يستوجب خفض جرعة الآزاثيوبرين بنسبة 75٪.

الأبريميلاست Apremilast

يستخدم Apremilast في علاج التهاب المفاصل الصدافيّ PsA. وهو يعمل عن طريق تثبيط إنزيم ثنائي إستراز الفوسفور phosphodiesterase D4 في الكريات البيضاء، والذي بدوره يثبط إنتاج السيتوكينات البادئة للالتهاب، وبالتالي يُخفف

الالتهاب. يتم إعطاء الأبريميلاست Apremilast عن طريق الفم بجرعة 30 ملغ مرتين يومياً. الآثار الجانبية الرئيسية له هي حدوث اضطراب هضمي وفقدان الوزن وزيادة خطر الإصابة بالاكتئاب.

مثبطات جانوس المُنشَط كيناز Janus-activated kinase inhibitors

تعمل مثبطات جانوس المُنشَط كيناز (JAK) عن طريق تثبيط إنزيمات JAK، وهي عائلة من جزيئات الإشارة داخل الخلوية التي تلعب دوراً رئيسياً في تحويل تأثيرات العديد من السيتوكينات البادئة للالتهاب. حيث يتم وصفها للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA الذين لم يستجيبوا لأدوية DMARDs القياسية بشكلٍ كافٍ ويوفر بديلاً للعلاجات البيولوجية. يتوفر حالياً مثبطان من مثبطات JAK، وهما: التوفاسيتينيب Tofacitinib الذي يُعطى عن طريق الفم بجرعة 5 ملغ مرتين يومياً، والباريسيتينيب baricitinib الذي يُعطى عن طريق الفم بجرعة 2- 4 ملغ مرة واحدة يومياً. وتتمثل الآثار الجانبية الرئيسية له بزيادة خطر الإصابة بالأخماج الانتهازية والسمية الكبدية والسمية الدموية.

السيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide

يُعدّ السيكلوفوسفاميد عامل مُؤلكل سام للخلايا يربط الحمض النووي DNA تصالبياً ويوقف انقسام الخلايا، مِمَّا يتسبب في تثبيط المناعة. وهو يستخدم أساساً لتحفيز الهجوع في الالتهاب الوعائي الجهازي المهدد للحياة والذئبة الحمامية الجهازية SLE. يمكن إعطاؤه فموياً بجرعة 2 ملغ/ كغ/يوم لمدة 3-6 أشهر أو وريدياً بجرعة 15 ملغ/كغ كل 3-4 أسابيع لـ 6-8 مرات. وتشمل التأثيرات الجانبية له الغثيان وفقدان الشهية والإقياء وتثبيط النقي والسمية القلبية والثعلبة والتهاب المثانة النزفي. يمكن تخفيض خطر الإصابة بالتهاب المثانة عن طريق الإعطاء المشترك للميسنا mesna (2-مركابتوإيثان سلفونات، التي تربط المستقلبات السامة للبول) وتناول كمياتٍ كبيرة من السوائل.

الميكوفينوليت موفيتيل Mycophenolate mofetil

يعمل الميكوفينوليت موفيتيل (MMF) عن طريق تثبيط إنزيم نازعة الهيدروجين أحادي الفوسفات monophosphate dehydrogenase، وهو إنزيم يحد من تصنيع نيوكليوتيدات الغوانوزين في الخلايا اللمفاوية. كثيرا ما يستخدم الـ MMF في الذئبة الحمامية الجهازية SLE والتهاب الأوعية بجرعات 2- 4 غرام يومياً عن طريق الفم. إنّ السمية الدموية هي التأثير الجانبي الرئيسي له.

الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض DMARDs الأُخرى

تم استبدال الذهب والبنسيلامين والسيكلوسبورين A ببدائل أخرى أكثر فاعليةً ولكنَّها لا تزال تُستخدم في بعض الأحيان. يوصى باستعمال الذهب (كالأوروثيومالات الصوديوم والميوكريسين) لعلاج التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. كما أن آلية عمله غير معروفة. يتم إعطاؤه عن طريق الحقن العضلي بجرعة 50 ملغ أسبوعياً بعد جرعة اختبار أولية قدرها 10 ملغ. يستمر العلاج بها لمدة تصل إلى 6 أشهر حتى تظهر الفائدة السريرية أو تحدث الآثار الضارة. إذا أبدت فائدة، فيتم تقليل تواتر الحقن إلى كل أسبوعين ثم شهرياً، وذلك بشرط المحافظة على الاستجابة. يوصى باستعمال البنسيلامين لعلاج التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA ولكن تحمله ضعيف. حيث يُعطى بجرعةٍ ابتدائية من 125- 250 ملغ يومياً على معدةٍ فارغة، ويزداد بمقدار 125 ملغ كل 6 أسابيع إلى جرعة قصوى تبلغ 1500 ملغ يومياً حتى تظهر الفائدة السريرية أو تحدث التأثيرات ضارة. إنّ السيكلوسبورين A مثبط للكالسينيورن calcineurin الذي يثبط تنشيط الخلايا اللمفاوية. حيث يتم استخدامه أحيانًا في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA بجرعة تبلغ 2.5- 4 ملغ/ كغ/يوم عن طريق الفم.

الستيروئيدات القشريّة السكريّة Glucocorticoids

تمتلك الستيروئيدات القشريّة السكريّة تأثيراتٍ قوية مضادة للالتهاب ومثبطة للمناعة. كما أنها تُعزز الموت الخلوي المبرمج للعديد من الخلايا المناعية وتنشيط مجموعة واسعة من سبل الإشارة البادئة للالتهاب. حيث يتم استخدامها فموياً

ووريدياً وعضلياً وعن طريق الحقن داخل المفصل وذلك في علاج مجموعة واسعة من الأمراض الروماتيزمية الالتهابية، وكذلك بالحقن الموضعي لدى المرضى الذين يعانون من روماتيزم الأنسجة الرخوة.

الستيروئيدات القشريّة السكريّة الجهازية Systemic glucocorticoids

تستخدم الستيروئيدات القشريّة السكريّة الجهازية على نطاقٍ واسع بجرعاتٍ متوسطة إلى عالية لتحفيز الهجوع في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA المبكر وفي التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA الجهازي ومتعدد المفاصل. كما أنّها تُستخدم بجرعاتٍ أقل كجرعة صيانة ولعلاج الهجمة في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب المفاصل الصدافيّ PsA والتهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ axSpA مع إصابة مفصل محيطي. يجب أن تُستخدم الستيروئيدات القشريّة السكريّة بحذرٍ في التهاب المفاصل الصدافيّ PsA لأنه يسبب زيادة عودة تنشيط الصدفية عندما يتلاشى تأثيره. تستخدم الستيروئيدات القشريّة السكريّة أيضاً لتحفيز الهجوع والمحافظة على السيطرة على المرض في التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة وألم العضلات الروماتيزمي والتهاب الأوعية والذئبة الحمامية الجهازية SLE.

الستيروئيدات القشريّة السكريّة داخل المفصل وداخل العضل

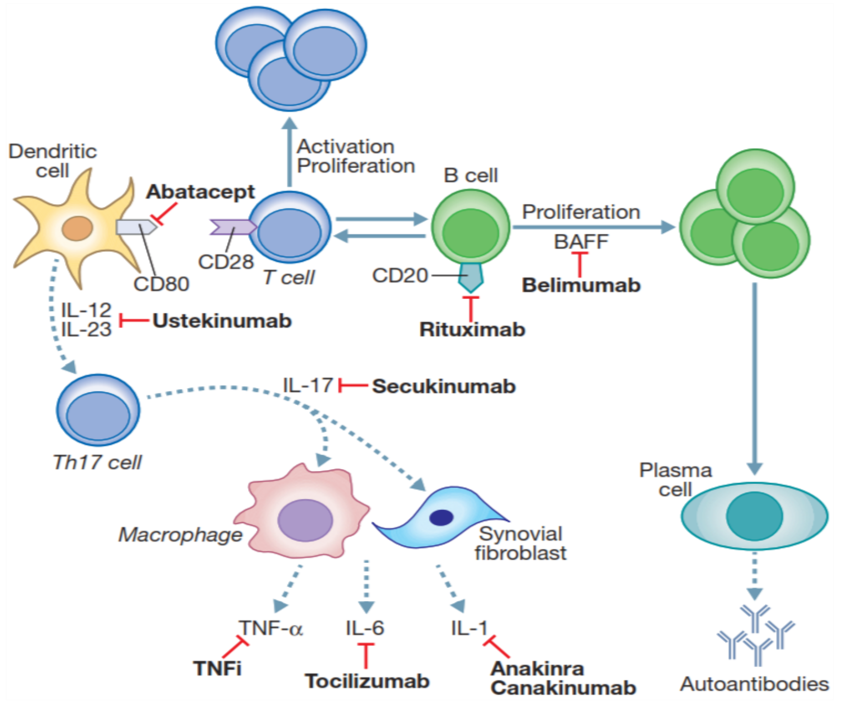
تُستخدم الستيروئيدات القشريّة السكريّة داخل المفصل لعلاج مجموعةٍ واسعةٍ من التهابات المفاصل ويوصى بها في المقام الأول عندما يكون هناك مشكلة مفصلية واحدة أو اثنتين مع الإصابة بالتهاب الغشاء الزليليّ المستمر بالرغم من السيطرة العامة الجيدة على المرض. إن الميثيل بريدنيزولون methylprednisolone يُعدّ أحد أكثر الأدوية استخداماً، وعادةً بجرعات 40–80 ملغ. حيث يُعتبر الميثيل بريدنيزولون العضلي (80–120 ملغ) خياراً مفيداً للسيطرة على التهاب المفاصل أثناء انتظار تأثير الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض DMARD المُستخدمة حديثاً، كما أنه مفيد أيضاً لدى المرضى الذين لديهم مرض مستقر والذين يعانون من احتدام المرض حيث لا يعتقد أنّه من الضروري إحداث تغيير كبير في استراتيجية الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض DMARD.

الأدوية الحيويَّة

يُشير مصطلح "الأدوية الحيوية Biologics" إلى مجموعةٍ من الأدوية التي تتضمن الأجسام المضادَّة وحيدة النسيلة وبروتينات الاندماج ومستقبلات الطُعم، والتي تُستخدم في علاج العديد من الأمراض الروماتيزمية الالتهابية. وهي تستهدف سيتوكينات نوعية ومستقبلات وجزيئات سطح الخلية الأخرى التي تُنظِّم الاستجابة المناعيّة (**الشكل 24.15**). إنّ التأثير الجانبي الرئيسي للأدوية الحيوية المُستخدَمة في علاج الأمراض الالتهابيّة هو زيادة خطر الإصابة بالانتان. لا تسبب الأدوية الحيوية السرطان، ولكن المرضى الذين يصابون بالسرطان أثناء علاجهم بهذه الأدوية قد يُبدون تطوراً سريعاً للورم وذلك بسبب كبت الاستجابة المناعية لديهم. إنّ تكلفة العلاج بها أعلى بكثير مِمَا هي عليه في الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض DMARDs وقد وضعت العديد من البلدان توجيهات تحظر استخدامها لدى المرضى الذين لديهم مرض نشط على الرغم من خوضهم لتجربةٍ كافيةٍ من العلاجات القياسيَّة. تم تلخيص آليات عمل هذه الأدوية وجرعاتها واستطبابات استخدامها في **الإطار 24.35**.

مُضادات عامل نخر الورم Anti-TNF therapy

تم تطوير مجموعةٍ متنوعةٍ من مثبطات عامل نخر الورم السيتوكيني البادئ للالتهاب. حيث أن معظمها عبارة عن أجسام مضادة وحيدة النسيلة ترتبط بعامل نخر الورم وتقضي عليه، لكن دواء الإيتانيرسيبت etanercept هو مستقبل طُعم يمنع عامل نخر الورم من الارتباط بمستقبلاته. تم استخدام العلاج المضاد لعامل نخر الورم تقليدياً باعتباره الخط العلاجي الأول للأدوية الحيوية في علاج التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA وذلك عندما تكون الأدوية المُضادَّة للروماتيزم المُعدِّلة لسير المرض DMARD غير فعالة بشكلٍ كامل. كما تم استخدامه تقليدياً باعتباره الخط الحيوي الأول في علاج التهاب المفاصل الصدافيّ PsA والتهاب المفاصل


Dendritic cell
Abatacept
CD80
CD28
T cell
Activation
Proliferation
B cell
Proliferation
BAFF
Belimumab
CD20
Rituximab
IL-12
IL-23
Ustekinumab
IL-17
Secukinumab
Th17 cell
Macrophage
Synovial fibroblast
Plasma cell
TNF-α
IL-6
IL-1
TNFi
Tocilizumab
Anakinra
Canakinumab
Autoantibodies

الشكل 24.15 أهداف الأدوية الحيويَّة في الأمراض الروماتيزمية الالتهابية. تعمل الأدوية البيولوجيَّة للأمراض الروماتيزمية الالتهابية من خلال استهداف السيتوكينات الرئيسية والجزيئات الأخرى المشاركة في تنظيم الاستجابة المناعية. [دلالة الرموز، (BAFF cell-activating factor of the TNF family) = عامل تنشيط الخلية B التابع لعائلة TNF؛ (CD cluster of differentiation) = مجموعة التمايز؛ (IL interleukin) = الإنترلوكين؛ (TNF-α, tumour necrosis factor alpha) = عامل نخر الورم ألفا؛ (TNFi inhibitor of tumour necrosis factor) = مثبط عامل نخر الورم)].

الفقريّة المحوريّ AxSpA، لكن العلاج المضاد للإنترلوكين (IL-17A) (انظر **الشكل 24.15**) قد ظهر كبديلٍ له فعال بنفس القدر. عادةً ما يتم وصف العلاج المضاد لعامل نخر الورم مع الميثوتريكسات MTX في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA والتهاب المفاصل الصدافيّ PsA مِمَّا يزيد من فعالية المعالجة، ولكن مثبطات عامل نخر الوم TNF فعالةً أيضاً عندما تُعطى كعلاج بمفردها. يتم إعطاؤها عادةً كعلاجٍ أحادي في التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ AxSpA ما لم يكن هناك إصابة بمفصلٍ محيطي. يُمنع استخدام العلاج المضاد لعامل نخر الورمAnti-TNF لدى المرضى المصابين بعدوى نشطة مثل التَّدرن غير المعالج وأولئك الذين لديهم قثطرة مستقرة indwelling catheters، وذلك بسبب ارتفاع خطر الإصابة بالانتان لديهم. من مضادات الاستطباب الأُخرى قصور القلب الحاد والتَّصلُّب المُتعدِّد وكلاهما قد يتفاقم بسبب المعالجة بهذه الأدوية.

الريتوكسيماب Rituximab

إنّ الريتوكسيماب عبارة عن أضداد موجهة ضد مستقبلات CD20، والتي يتم التعبير عنها في الخلايا اللمفاوية البائية والخلايا البلازمية غير الناضجة. حيث أنَّه يسبب بذلك قلَّة شديدة في اللمفاويات البائية لعدة أشهر بسبب انحلال الخلايا التي تعبر عن CD20 بواسطة المتتمة. يُوصى باستخدام الريتوكسيماب لدى مرضى التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA الذين لم يستجيبوا للخط العلاجي الأول بشكلٍ كافٍ ولكنَّه عادةً ما يُستخدم كخط علاجي ثالث عندما تكون مثبطات عامل نخر الورم TNF غير فعالة. كما أنَّه يُستخدم كبديل للسيكلوفوسفاميد لتحفيز الهجوع لدى مرضى التهاب الأوعية إيجابيو الأضداد السيتوبلازمية المُضادَّة للعدلات ANCA. يمكن أن يتم تكرار العلاج عندما تتلاشى علامات التَّحسُّن (أيّاً كان من 6 أشهر إلى سنة أو أكثر) في التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA. قد تستمر الدَّورة العلاجيَّة الواحدة لمدة

24.35 الأدوية الحيويَّة لمعالجة الداء الروماتوئيديّ الالتهابيّ

الدواء	جرعة الصيانة	آلية التأثير	الإستطبابات
الإيتانيرسيبت	50 ملغ أسبوعياً SC	مستقبل طُعم لِـ TNF-α	RA, PsA, AxSpA, JIA
الإنفليكسيماب	3–5 ملغ/كغ 8 مرات أسبوعياً IV	ضِدّ لِـ TNF-α	RA,PsA,AxSpA, JIA
الأداليموماب	40 ملغ مرتين أسبوعياً SC		
السرتوليزوماب	200 ملغ مرتين أسبوعياً SC		
الغوليموماب	50 ملغ 4 مرات أسبوعياً SC		
الريتوكسيماب	2 × 1 غ لأسبوعين على حدة IV	ضِدّ لِـ CD20؛ يُخَرِّب الخلايا البائية	RA, التهاب الأوعية
البيليموماب	10 ملغ/كغ 4 مرات أسبوعياً IV	ضِدّ لِـ BAFF؛ يُثبط تنشيط الخلايا البائية	SLE
الأباتاسيبت	125 ملغ أسبوعياً SC أو 10 ملغ/كغ 4 مرات أسبوعياً IV	يُثبط تنشيط الخلايا التائية	RA
التوسيليزوماب	162 ملغ أسبوعياً SC أو 8 ملغ/كغ 8 مرات أسبوعياً IV	يحصر مستقبل IL-6	RA, JIA
اليوستيكينوماب	45 ملغ 12 مرة أسبوعياً SC	ضِدّ لِـ IL-12 و IL-23	PsA
السيكوكينوماب	150 ملغ 4 مرات أسبوعياً SC	ضِدّ لِـ IL 17A	PsA, AxSpA
الأناكينرا	100 ملغ يومياً SC	مستقبل طُعم لِـ IL-1	RA, CAPS, AOSD
الكاناكينوماب	150 ملغ أو 2 ملغ/كغ 8 مرات أسبوعياً SC	ضِدّ لِـ IL-1β	CAPS,sJIA,AOSD, النقرس

[دلالة الرموز، (adult-onset Still’s disease AOSD)= داء ستيل البادئ لدى البالغين؛ (axial spondyloarthritis AxSpA)= التهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ؛ (B-cell-activating factor of the TNF family BAFF)= العامل المنشط للخلايا البائية السيتوكيني التابع لعائلة العامل المنخر للورم؛ (cryopyrin-associated periodic syndromes CAPS)= المتلازمات الدوريَّة المرتبطة ببروتين الكريوبيرين؛ (cluster of differentiation CD)= مجموعة التمايز؛ (interleukin IL)= الإنترلوكين؛ (intravenous IV)= الحقن وريدياً؛ (juvenile idiopathic arthritis JIA)= التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب JIA؛ (psoriatic arthritis PsA)= التهاب المفاصل الصدافيّ؛ (rheumatoid arthritis RA)= التهاب المفاصل الروماتوئيديّ؛ (subcutaneous SC)= الحقن تحت الجلد؛ (systemic juvenile inflammatory arthritis sJIA)= داء المفاصل الالتهابيّ الشبابي المجموعي؛.(systemic lupus erythematosus SLE)= الذئبة الحمامية الجهازية؛ (tumour necrosis factor alpha TNF-α)= عامل نخر الورم ألفا]

تصل إلى 18 شهراً في التهاب الأوعية إيجابيّ الـ ANCA. يُستخدَم الريتوكسيماب أحياناً بدون تصريح (بشكل غير رسمي) لعلاج الذئبة الحمامية الجهازية SLE، على الرغم من أن التَّجارب السريريّة لم تظهر أية فعالية له. تشمل التأثيرات الجانبية له نقص غاما غلوبولين الدم وتفاعلات التَّسريب وزيادة خطر الإصابة بالانتان، ونادراً ما يُسبب اعتلال بيضاء الدِّماغ متعدِّد البؤر المُترقِّي (PML progressive multifocal leucoencephalopathy) وعدوى خطيرة وربما قاتلة للجهاز العصبيّ المركزيّ الناتجة عن إعادة تنشيط فيروس JC.

البيليموماب Belimumab

يُوصى باستخدام البيليموماب في معالجة الذئبة الحمامية الجهازية SLE. وهو عبارة عن أضداد أحادية النسيلة تمنع تأثيرات العامل المنشط للخلايا البائية السيتوكيني التابع لعائلة العامل المنخر للورم (BAFF cell-activating factor of the TNF family)، اللازم لوظيفة الخلية البائية ولبقائها. عادةً ما يتم إعطاؤه عندما لا يستجيب المرضى للستيروئيد القشري السكري وهيدروكسي الكلوروكوين hydroxychloroquine بشكلٍ كافٍ. تتمثل التأثيرات الجانبية الرئيسية له في زيادة خطر الإصابة بالانتان وقلَّة الكريات البيضاء وتفاعلات التَّسريب.

الأباتاسيبت Abatacept

إنّ دواء الأباتاسيبت عبارة عن بروتين اندماجي يدمج المنطقة Fc من الغلوبولين المناعي IgG مع المنطقة خارج الخلوية من البروتين المرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة (CTLA4 – cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)، والذي يمنع تنشيط الخلايا التائية من خلال عمله بمثابة طُعم لـ CD28، حيث أن الـ CD28 يُعدّ جزئي تحفيزي مُشارك ضروري لتنشيط الخلايا التائية. يُوصى به لمرضى التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA الذين لم يستجيبوا بشكلٍ كافٍ للخط العلاجي الأول ولكنَّه يُستخدم عادةً كخط علاجي ثالث وذلك عندما تكون مثبطات عامل نخر الورم TNF غير فعالة. إنّ التأثير الجانبيّ الرئيسيّ له هو زيادة خطر الإصابة بالانتان.

التوسيليزوماب Tocilizumab

يُعدّ التوسيليزوماب ضدّ أحادي النسيلة لمستقبل الإنترلوكين 6 IL-6. يُوصى باستخدامه لمرضى التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA الذين لم يستجيبوا بشكلٍ كافٍ للخط العلاجي الأول أو لمثبطات عامل نخر الورم TNF. كما يُستخدَم أحياناً كخط علاجي ثالث وذلك عندما تكون مثبطات عامل نخر الورم TNF غير فعالة. ذلك بإستثناء المرضى الذين لا يتحملون الميثوتريكسات MTX، وفي هذه الحالة يُستخدم غالباً كخطٍ علاجيٍ أوّل، وذلك بناءً على تجربةٍ عشوائيةٍ تبيَّن فيها فعالية أكبر للتوسيليزوماب من الأداليموماب adalimumab مثبط عامل نخر الورم TNF. تتضمن التأثيرات الجانبية له قلَّة الكريات البيضاء واختبارات وظائف الكبد LFTs غير الطبيعية وفرط كوليسترول الدم وتفاعلات فرط الحساسية وزيادة خطر الإصابة بالتهاب الرتج diverticulitis.

اليوستيكينوماب Ustekinumab

إنّ اليوستيكينوماب هو عبارة عن ضدّ لبروتين p40، ويعد هذا البروتين وحدةً فرعيةً من IL-23 وIL-12. يُوصى به للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الصدافيّ PsA الذين لم يستجيبوا بشكلٍ كافٍ للخط العلاجي الأوَّل مع الأدوية الحيويَّة الأخرى. تشمل التأثيرات الجانبية له زيادة خطر الإصابة بالإنتان وتفاعلات فرط الحساسية والتهاب الجلد التَّقشّري.

السيكوكينوماب Secukinumab

يُعدّ دواء السيكوكينيوماب ضدّ أحادي النسيلة لـ IL-17A. يُوصى باستخدامه للمرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الصدافيّ PsA والتهاب المفاصل الفقريّة المحوريّ axSpA بما في ذلك التهاب الفقار المُقسِّط، وللذين لم يستجيبوا بشكلٍ كافٍ للخط العلاجي الأول. تشمل التأثيرات الجانبية له زيادة خطر الإصابة بالإنتان والتهاب البلعوم الأنفي والصداع.

الأناكينرا Anakinra

إنَّ دواء الأناكينرا هو مستقبل طُعم لـ IL-1. يُستخدم أحياناً في علاج التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA ولكنَّه أقل فعالية من الأدوية الحيوية الأخرى. يُوصى باستخدامه بشكلٍ أكثر شيوعاً لعلاج داء ستيل البادئ لدى البالغين وفي المتلازمات الدوريَّة المرتبطة ببروتين الكريوبيرين. تشمل التأثيرات الجانبية له زيادة خطر الإصابة بالإنتان وتفاعلات فرط الحساسية وقلّةِ العدلات.

الكاناكينوماب Canakinumab

يُوصى باستخدام الكاناكينوماب لعلاج التهاب المفاصل الشبابي المجموعي مجهول السبب JIA (داء ستيل) وداء ستيل البادئ لدى البالغين ومتلازمات الحمى العائليَّة وهجمات النقرس الحادة المُعندة على العلاجات الأخرى. وهو عبارة عن ضدّ أحادي النسيلة موجه ضد السيتوكين المُفعل للالتهاب IL-1β. تبلغ جرعة الصيانة المعتادة للبالغين 150 – 300 ملغ تحت الجلد كل 8 أسابيع. تشمل التأثيرات الجانبية له زيادة خطر الإصابة بالإنتان وتفاعلات فرط الحساسية وقلَّة العدلات.

التهاب العظم والمفصل/الفصال العظميّ

يُعدّ التهاب العظم والمفصل/الفصال العظميّ (Osteoarthritis OA) أكثر أشكال التهاب المفاصل شيوعاً وهو السبب الرئيسيّ للألم والعجز لدى كبار السن. حيث يتَّصف بأذية بؤرية في الغضروف المفصلي وتصلب العظم تحت الغضروف وَتشكُّل نوابت عظميّة على حواف المفصل وإعادة تشكيل محيط المفصل مع تضخم المفاصل المصابة.

الوبائيات

يزداد معدل الانتشار تدريجياً مع التقدم بالعمر، حيث قُدّر أن 45 ٪ من كافة الناس سيصابون بالتهاب العظم والمفصل OA في الركبة و25 ٪ سيصابون في الفخذ وذلك في مرحلةٍ ما من حياتهم. على الرغم من أن بعض الإصابات تكون لا عرضية، إلا أن خطر استبدال مفصل الورك أو الركبة بالكامل بسبب التهاب العظم والمفصل OA لدى شخص يبلغ من العمر 50 عاماً يُقَدَّر حوالي 11 ٪ لدى النساء و8 ٪ لدى الرجال في المملكة المتحدة UK. يوجد اختلافات عرقيَّة كبيرة في قابلية الإصابة، حيث انتشار التهاب العظم والمفصل OA في الورك أقل في إفريقيا والصين واليابان وشبه القارة الهندية مقارنةً بالدول الأوروبية، وانتشار التهاب العظم والمفصل في الركبة أعلى.

الفيزيولوجية المرضيَّة

يُعدّ التهاب العظم والمفصل OA اضطراباً معقداً حيث يمتلك مكونات وراثيَّة وبيئيَّة (الإطار 24.36). من المعروف أن العوامل الوراثية تلعب دوراً رئيسياً في إمراضية التهاب العظم والمفصل OA. قدَّرت الدِّراسات العائليَّة أن قابلية توريث التهاب العظم والمفصل OA تتراوح بين 43٪ في مفصل الركبة إلى 60٪ و65٪ في الورك واليد على التوالي. في معظم الحالات تكون الوراثة متعدِّدة الجينات ويتوسطها العديد من المتغيرات الجينيَّة ذات تأثير ضئيل. ومع ذلك يمكن أن يكون التهاب العظم والمفصل OA أحد عناصر خلل التَّنسُّج المشاشيّ المتعدِّد، والذي ينتج عن طفرات في الجينات التي تُرمز مكونات مطرق الغضروف. ترتبط الشذوذات الهيكليَّة بارتفاع خطر الإصابة بالتهاب العظم والمفصل OA أيضاً مثل انزلاق مشاشة الفخذ وخلل التَّنسُّج التَّطوري في الورك، ويفترض أن يكون ذلك بسبب توزيع الحمل غير الطبيعي عبر المفصل. ربما تفسر آليات مشابهة لذلك زيادة خطر الإصابة بالتهاب العظم والمفصل OA لدى المرضى الذين يعانون من تشوهات في الأطراف التالية لداء باجيت الذي يصيب العظام. تلعب العوامل الميكانيكية الحيوية دوراً مهماً في التهاب العظم والمفصل OA المتعلِّق ببعض المهن، مثل المزارعين (التهاب العظم والمفصل OA في الورك) وعمال المناجم (التهاب العظم والمفصل OA في الركبة) والرياضيين المحترفين أو النخبة (التهاب العظم والمفصل OA في الركبة والكاحل). قد خمنت

24.36 عوامل خطورة الإصابة بالتهاب العظم والمفصل

عوامل وراثية

- خلل التَّنسُّج الهيكليّ
- الوراثة متعددة الجينات

التَّشوهات التَّطوريَّة

- خلل التَّنسُّج التَّطوريّ في الورك
- انزلاق مشاشة الفخذ

التَّحميل المتكرر

- المزارعون
- عمال المناجم
- نخبة الرياضيين

عوامل ميكانيكيّة حيويّة ضارة

- استئصال الغضروف الهلالي
- تمزق الرباط
- داء باجيت

البدانة

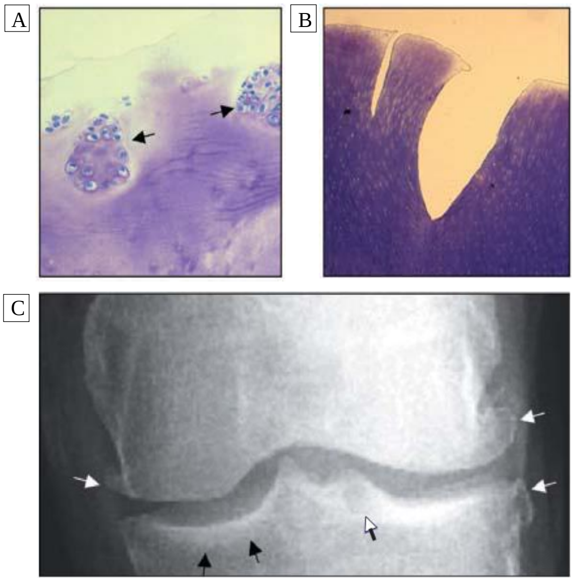
الرض

عوامل هرمونية

- عوز الإستروجين
- مثبطات الأروماتاز

النظريات بأنَّ ارتفاع معدل انتشار التهاب العظم والمفصل OA في الركبة في شبه القارة الهندية وشرق آسيا قد يكون بسبب الجلوس بوضعية القرفصاء. هناك أيضاً خطورة عالية للإصابة بالتهاب العظم والمفصل OA عند الأشخاص الذين يعانون من إصابات غير مستقرة، مثل تَمزُّق الرباط الصليبيّ وأولئك الذين خضعوا لعملية استئصال الغضروف الهلالي meniscetomy. ومع ذلك فإنّ ممارسة الرياضة الترفيهية لا تزيد من الخطورة بشكلٍ كبير وذلك بالنسبة لمعظم الأشخاص. هناك ارتباط قوي بين البدانة والتهاب العظم والمفصل OA خاصّةً في مفصل الورك. يُعتقد أنَّ ذلك يعود جزئياً إلى العوامل الميكانيكيّة الحيويّة ولكن يُعتقد أنَّ السيتوكينات الصَّادرة من النسج الشحميّة قد تلعب دوراً في ذلك أيضاً. يبدو أن للإستروجين دور في ذلك أيضاً، حيث لوحظ انخفاض معدلات التهاب العظم والمفصل OA لدى النساء اللواتي يتلقيّنَ المعالجة الهرمونيَّة المعاوضة (hormone replacement therapy HRT)، والنساء اللواتي يتلقيّنَ معالجة بمثبطات الأروماتاز لسرطان الثدي غالباً ما يعانيّن من اتِّقاد أعراض التهاب العظم والمفصل OA.

يُعدّ تنكس الغضروف المفصليّ المظهر المميز لالتهاب العظم والمفصل OA. في الحالة الطبيعيَّة تكون الخلايا الغضروفية متمايزة نهائياً ولكن في التهاب العظم والمفصل OA تبدأ بالانقسام لإنتاج أعشاش من خلايا نشطة استقلابيّاً (الشكل 24.16 A). حيث في البداية يتم إنتاج مكونات المطرق بواسطة هذه الخلايا بمعدلٍ متزايد، ولكن في الوقت ذاته يحدث هدم متسارع للمكونات الهيكليَّة الرئيسيَّة لمطرق الغضروف، بما في ذلك الأغريكان aggrecan والكولاجين من



الشكل 24.16 التَّغيرات المرضيّة المشاهدة في التهاب العظم والمفصل. A. أعشاش غير طبيعية من الخلايا الغضروفية المتكاثرة (أسهم) المبعثرة ضمن مطرق خالي من الخلايا الغضروفية الطبيعية. B. تليُّف الغضروف في التهاب العظم والمفصل OA. C صورة بالأشعة السينية لمفصل ركبة مصاب بالتهاب العظم والمفصل OA، تُظهر النوابت العظميّة على حواف المفصل (الأسهم البيضاء) والتصلب تحت الغضروفي (الأسهم السوداء) والكيسة تحت الغضروفية (السهم المفتوح).

النوع الثاني (انظر للشكل 24.5). في نهاية المطاف ينخفض تركيز الأغريكان في مطرق الغضروف ومِمَّا يجعل الغضروف

عرضةً للإصابة عند حَمل ثِقل. يحدث بعد ذلك تَصدّع سطح الغضروف "تليُّف fibrillation"، مِمَّا يؤدي إلى حدوث شقوق عمودية عميقة (**الشكل 24.16 B**)، وموت الخلايا الغضروفيَّة الموضعة وانخفاض ثخانة الغضروف. هذا هو التركيز البؤري في البداية، ويستهدف بشكلٍ أساسي الجزء القاصي الحامل للثقل من المفصل، ولكن في النهاية تتأذى أجزاء كبيرة من السطح الغضروفيّ، وغالباً ما تترسب بلورات بالتهاب العظم والمفصل OA ببطء، مِمَّا يؤدي إلى زيادة مساحة سطحه. يبدو الأمر كما لو أن هناك آلية توازن فعَّالة للكيسات تحت الغضروفيَّة (**الشكل 24.16 C**). ينشأ غضروف مُتليّف على حواف المفصل، والذي يخضع لتعظم داخل غضروفيّ ليشكِّل نوابت عظميَّة. تؤدي إعادة قولبة العظام وتَرَقُّق الغضاريف إلى تَغيُّر شكل المفصل المصاب بيروفوسفات الكالسيوم وبلورات فوسفات الكالسيوم القلويَّة في الغضروف غير الطبيعي.

يترافق التهاب العظم والمفصل OA أيضاً مع تشوهات في العظام تحت الغضروف، والتي تصبح مُتصلِّبة وموضع في التهاب العظم والمفصل OA تَتَسبَّب في توسيع المفصل الضعيف لتوزيع الحمل الميكانيكيّ على مساحة سطح أكبر. المرضى الذين يعانون من التهاب العظم والمفصل OA لديهم أيضاً قيم كثافة معدنيَّة عظيمة BMD أعلى في المناطق البعيدة عن المفصل ويتعلق ذلك بشكلٍ خاص بتشكيّل نوابت عظميَّة. يتماشى ذلك مع الملاحظات التي وضِعَت في الدِّراسات الوبائيَّة التي تُبين أن مرضى التهاب العظم والمفصل OA محميون جزئياً من الإصابة بهشاشة العظام والعكس صحيح، ومن المحتمل أن يكون ذلك بسبب حقيقة أنَّ العوامل الوراثيَّة التي تؤهب لحدوث هشاشة العظام قد تقي من الإصابة بالتهاب العظم والمفصل OA.

غالباً ما يكون الغشاء الزليليّ في التهاب العظم والمفصل OA مفرط التَّنسُّج وقد يكون موضعاً لحدوث تغير التهابيّ، ولكن بدرجةٍ أقل بكثير من التهاب المفاصل الروماتوئيديّ RA وغيره من اعتلالات المفاصل الالتهابيَّة. تحدث الأجسام العظميّة الغضروفيّة بشكلٍ شائع ضمن الغشاء الزليليّ، مِمَّا يعكس الحؤول الغضروفيّ أو الارتشاف الثانويّ ونمو حطام الغضروف المتأذي. تتثخن المحفظة الخارجيَّة أيضاً وتتقلَّص، وعادةً ما تحافظ على ثباتيَّة المفصل المعاد قولبته. تُبدي العضلات المحيطة بالمفاصل المصابة عادةً دليلاً على الهزال والضمور الليفيّ من النوع الثاني غير نوعيّ.

المظاهر السَّريريّة

يتميز التهاب العظم والمفصل OA بتَوزّعٍ مميزٍ، حيث يستهدف بشكلٍ أساسيّ مفاصل الوركين والركبتين والمفاصل بين السلامية الدانية PIP وبين السلامية القاصية DIP في اليدين ومفاصل الرقبة والعمود الفقريّ القطنيّ (انظر **للشكل 24.10**). تتمثل الأعراض الرئيسيَّة بالألم والتحدّد الوظيفيّ. إنَّ أسباب حدوث الألم في التهاب العظم والمفصل OA ليست مفهومة تماماً ولكنَّها قد تكون مرتبطة بزيادة الضغط على العظم تحت الغضروف (تُسبب الألم اللَّيليّ بشكلٍ رئيسيّ) والكسور الدقيقة التربيقيَّة وتضخم المحفظة والتهاب الغشاء الزليليّ منخفض الدرجة. قد ينتج الألم أيضاً عن التهاب الجراب واعتلال المرتكز العظمي التالية لتغير ميكانيكيَّة المفصل. يتميز ألم التهاب العظم والمفصل OA النموذجيّ بالخصائص المُدرَجة في **الإطار 24.37**. يعتبر التحدد الوظيفي في اليدين أو الركبتين أو الوركين مشكلةً مساوية للألم إن لم تكن أعظم وذلك بالنسبة للعديد من الأشخاص. تختلف الموجودات السريريّة باختلاف الشدة ولكنَّها مُتعلّقة بالأساس بأذية المفصل.

24.37 أعراض وعلامات الفصال العظمي

الألم

- بداية مخاتلة على مدى شهور أو سنوات
- الطبيعة المتغيرة أو المتقطعة بمرور الوقت ("أيام جيدة وأيام سيئة")
- يرتبط بشكل رئيسي بالحركة وتحمل الوزن، ويخف بالراحة
- يبوسة صباحية قصيرة فقط (أقل من 15 دقيقة) أو وجيزة (أقل من 5 دقائق) والليونة بعد الراحة
- عادة ما يكون الألم بمفصل واحد أو عدة مفاصل

العلامات السريرية

- تقييد الحركة بسبب سماكة المحفظة أو انسدادها بواسطة النابتات العظمية
- صوت واضح ومسموع في بعض الأحيان وخشن بسبب الأسطح المفصلية الخشنة
- انتفاخ عظمي حول هوامش المفصل
- تشوه، عادةً بدون عجز
- ألم في خط المفصل أو حول المفصل
- ضعف العضلات وهزالها
- التهاب غشاء زليلي خفيف أو غائب

يختلف الارتباط بين وجود التغيير البنيوي (كما تم تقييمه بالتصوير) وأعراض مثل الألم والعجز بشكل ملحوظ حسب الموقع. إذ يكون أقوى في الورك منه في الركبة، وضعيف في معظم المفاصل الصغيرة. يشير هذا إلى أن عوامل الخطر للألم والعجز قد تختلف عن تلك الخاصة بالتغيير البنيوي.

24.38 خصائص الفصال العظمي العقدي المعمم

- فصال عظمي متعدد في المفاصل بين السلامية للاصبع
- عقد هيبردن (± بوشار)
- غلبة ملحوظة لإصابة الإناث
- ذروة البدء في منتصف العمر
- أداء وظيفي جيد لليدين
- الاستعداد للفصال العظمي في المفاصل الأخرى وخاصة الركبتين
- الاستعداد الوراثي القوي

ففي مفصل الركبة على سبيل المثال، يرتبط انخفاض قوة عضلات الفخذ والعوامل النفسية الاجتماعية السلبية (القلق والاكتئاب) بالألم والعجز بشكلٍ أقوى من درجة التغيير الشعاعي.

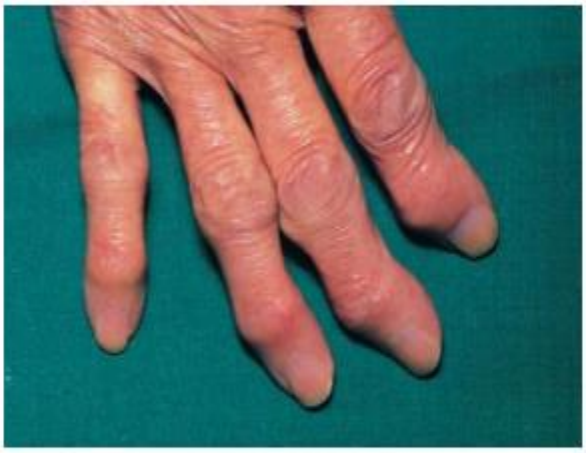
يكون الدليل الشعاعي على الفصال العظمي شائعاً جداً في منتصف العمر وعند كبار السن، وقد يترافق المرض مع حالات أخرى، لذلك من المهم أن نتذكر أن الألم لدى المريض المصاب ب الفصال العظمي قد يكون نتيجة لمسبب آخر.

الفصال العظمي العقدي المعمم Generalised nodal OA

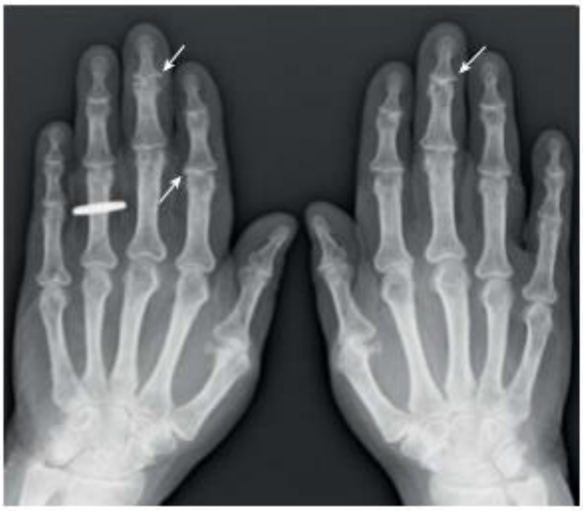
وترد خصائص هذا الشكل الشائع من الفصال العظمي في الإطار 24–38. بعض المرضى لا تظهر عليهم أعراض بينما يصاب آخرون بألم وتصلب وتورم في واحد أو أكثر من مفاصل PIP و DIP في اليدين في سن 40 عاماً فصاعداً. تتطور هذه التورمات الخلفية الوحشية تدريجياً على كل جانب من الوتر الباسط، والتي تتضخم ببطء وتتصلب لتصبح عقد هيبردن (DIP) وبوشار (PIP) (الشكل 24.17). يمر كل مفصل عادةً بمرحلة من الأعراض النوبية (1–5 سنوات) بينما تتطور العقدة ويتطور التهاب المفاصل. بمجرد اكتمال الفصال العظمي، قد تهدأ الأعراض وتظل وظيفة اليد جيدة في كثير من الأحيان. تتضخم المفاصل المصابة نتيجة تكوين تنبتات عظمية وغالباً ما تُظهر انحرافاً وحشياً مميزاً، مما يعكس فقدان الغضروف البؤري غير المتماثل في الفصال العظمي (الشكل 24.18).

يعد تورط أول مفصل CMC أمراً شائعاً أيضاً، مما يؤدي إلى الشعور بالألم عند محاولة فتح الزجاجات والجرار وإعاقة وظيفية. يمكن اكتشافه سريرياً من خلال وجود فرقعة في حركة المفصل وتربيع قاعدة الإبهام.

يحتوي الفصال العظمي العقدي المعمم على مكون وراثي قوي جداً: ابنة الأم المصابة لديها فرصة واحدة من كل 3 لتطوير الفصال العظمي العقدي لديها. يتعرض الأشخاص المصابون بالفصال العظمي العُقدي أيضاً لخطر متزايد للإصابة بالفصال العظمي في مواقع أخرى، وخاصةً الركبة.



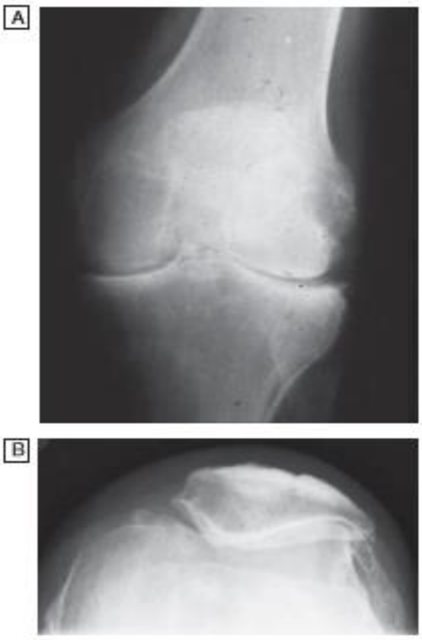
الشكل 24.17 الفصال العظمي العقدي. عقد هيبردين والانحراف الوحشي (الكعبري / الزندي) للمفاصل بين السلامية البعيدة، مع عقد بوشار عند المفاصل بين السلامية القريبة.



الشكل 24.18 مظهر أشعة X-ray ليد مصابة بالفصال العظمي. هناك تضيق في مساحة المفصل يؤثر على المفاصل بين السلامية القريبة (PIP) والبعيدة (DIP) في كلتا اليدين. هناك مظاهر نموذجية تحت الغضروف المفصلي ومظهر "جناح النورس" لبعض المفاصل المصابة بالفصال، بالإضافة إلى تكوين تنبتات عظمية أكثر وضوحاً في مفاصل DIP الثانية ثنائية الجانب ومفصل PIP الأول على اليد اليمنى (الأسهم).

الفصال العظمي في الركبة

يستهدف الفصال العظمي في الركبة بشكل أساسي الحجرات الرضفية الفخذية والظنبوبية الفخذية، لكنه ينتشر في النهاية ليؤثر على المفصل بأكمله (الشكل 24.19). قد تكون الإصابة معزولة أو تحدث كجزء من الفصال العظمي العقدي المعمم. معظم المرضى لديهم إصابة ثنائية ومتناظرة. غالباً ما يكون الرض عامل الخطر الأكثر أهمية عند الرجال وقد يؤدي إلى فصال عظمي أحادي الجانب.



الشكل 24.19 مظهر بأشعة X-Ray للفصال العظمي في الركبة.

A يظهر الفصال العظمي المتقدم فقدان كامل تقريباً لمساحة المفصل التي تؤثر على كل من الحجرات والتصلب في العظام تحت الغضروف.

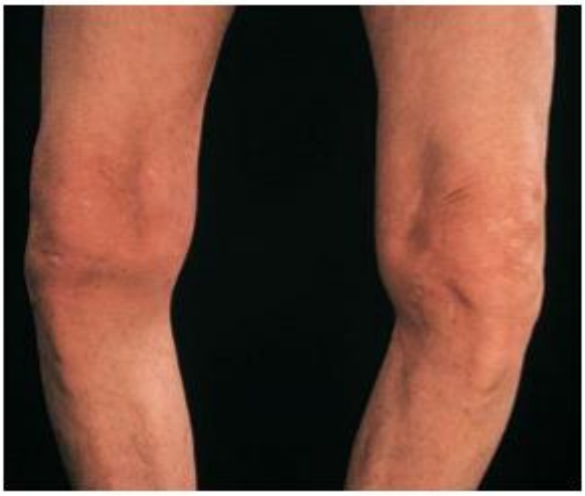
B منظر الأفق للمفصل الرضفي الفخذي عند مريض مصاب بالفصال العظمي الفخذي الرضفي الشديد. هناك فقدان شبه كامل لمساحة المفصل وانزياح وحشي للرضفة.

عادةً ما يكون الألم موضعياً في الجانب الأمامي أو الإنسي للركبة والقسم العلوي للظنبوب. عادةً ما يكون الألم الرضفي الفخذي أسوأ عند صعود ونزول الدرج أو المنحدرات. يشير ألم الركبة الخلفي إلى وجود كيسة مأبضية مختلطة (كيسة بيكر). قد يكون من الصعب المشي لفترات طويلة، أو النهوض من الكرسي، أو الدخول إلى السيارة أو الخروج منها، أو الانحناء لارتداء الأحذية والجوارب.

قد تشمل نتائج الفحص الموضعي:

- مشية متشنجة وغير متناظرة (مضادة للألم) مع حمل وزني أقل على الجانب المؤلم
- روَح (الشكل 24.20) أو (بشكل أقل شيوعاً) فحج و/أو تشوه ثابت في العطف

- إيلام مفصلي و/أو حول المفصل (التهاب الجراب الوعائي الثانوي واعتلال في الرباط الإنسي (انظر **الإطار 24.25**)، مما يسبب إيلام الظنبوب الإنسي العلوي)
- ضعف وهزال العضلة مربعة الرؤوس الفخذية
- انثناء محدود وتمدد مع فرقعة خشنة
- تورم عظمي حول خط المفصل.



الشكل 24.20 تشوه ركبة روَحي نموذجي في الركبة ناتج عن الظنبوبي الفخذي الأنسي الواضح.

يعد الترسب البلوري CPPD المترافق مع الفصال العظمي أمراً شائعاً في الركبة. قد يؤدي هذا إلى محتوى التهابي أكثر وضوحاً (تصلب وانصباب) وهجمات حادة إضافية من التهاب الغشاء الزليلي ("النقرس الكاذب")، والتي قد تترافق مع ترقّي شعاعي وسريري أسرع.

الفصال العظمي في الورك

يستهدف الفصال العظمي في الورك بشكل شائع الجانب العلوي من المفصل (**الشكل 24.21**). غالباً ما يكون أحادي الجانب عند التظاهر، وغالباً ما يتطور مع الهجرة العلوية الوحشية لرأس الفخذ، كما يمتلك إنذاراً سيئاً.

يُظهر الفصال العظمي المركزي (الإنسي) الأقل شيوعاً فقداً أكبر للغضروف المركزي ويقتصر إلى حد كبير على النساء. غالباً ما يكون ثنائي الجانب عند التظاهر ويمكن أن يرتبط بالفصال العظمي العقدي المعمم. كما يمتلك إنذاراً أفضل من الفصال العظمي الوركي العلوي ويكون الترقّي إلى الهجرة المحورية لرأس الفخذ غيرَ شائعٍ

يظهر الورك ارتباطاً أفضل بين الأعراض والتغيّر الشعاعي. عادةً ما يكون ألم الورك عميقاً في الفخذ الأمامي، مع تظاهر شعاعي متغير للأرداف أو الفخذ الأمامي الوحشي أو الركبة أو الساق. يشير ألم الورك الوحشي الذي يسوء على الاستلقاء على الجانب الموافق مع مضض على المدور الكبير إلى التهاب كيسي مدوري ثانوي.

تكون الصعوبات الوظيفية الشائعة هي نفسها في الفصال العظمي للركبة. بالإضافة إلى ذلك قد يؤدي تحدّد تبعيد الورك عند النساء إلى الشعور بالألم أثناء الجماع.

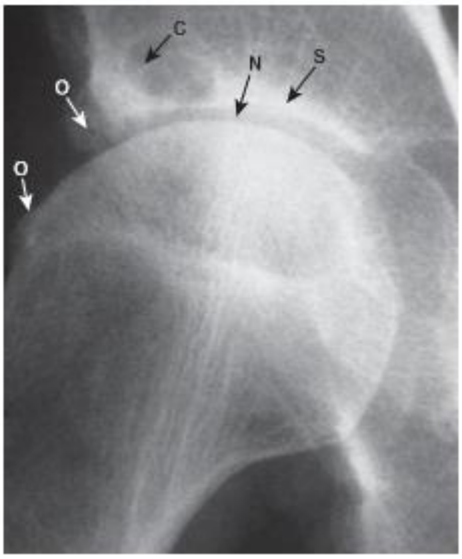
قد يكشف الفحص:

- مشية مسكنة للألم
- ضعف وهزال العضلة المربعة الفخذية وعضلات الألية
- الألم وتقييد الدوران الداخلي مع ثني الورك: العلامة الأبكر والأكثر حساسية للفصال العظمي في الورك، وقد تصبح الحركات الأخرى مقيدة ومؤلمة لاحقاً
- مضض المنطقة الأربية وحشي النبض الفخذي مباشرةً
- انثناء ثابت، وتشوه الدوران الخارجي للورك
- قِصَر الساق الموافقة مع استنزاف شديد للمفاصل وهجرة رأس الفخذ

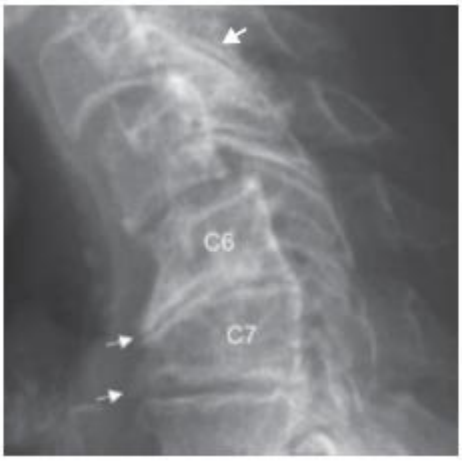
ترتبط البدانة بتطور أسرع في الفصال العظمي الوركي.

الفصال العظمي في العمود الفقري

العمود الفقري الرقبي والعمود الفقري القطني هما أكثر المواقع التي يستهدفها، حيث يشار إليهما باسم داء الفقار العنقي وداء الفقار القطني، على التوالي (**الشكل24.22**). قد يحدث الفصال العظمي في العمود الفقري معزولاً أو كجزء من الفصال العظمي المعمم. العرض النموذجي هو مع ألم موضعي في منطقة أسفل الظهر أو الرقبة، على الرغم من أن انتشار الألم إلى الذراعين والأرداف والساقين قد يحدث أيضاً بسبب ضغط جذر العصب.



الشكل 24.21 **صورة شعاعية للورك تظهر تغيرات في الفصال العظمي**. لاحظ تضيق مساحة المفصل العلوي (N)، والتصلب تحت الغضروفي (S)، والتنبتات العظمية الهامشية (O) والكيسات (C).



الشكل 24.22 **صورة شعاعية للعمود الفقري تظهر تغيرات نموذجية في الفصال العظمي**. يظهر داء الفقار الرقبي تضيق مساحة القرص بين C6 و C7، والتنبتات العظمية في هوامش الجسم الفقري الأمامية (الأسهم الرقيقة) وتصلب العظام في النواتئ المفصلية (السهم السميك).

عادةً ما يخف الألم بالراحة ويسوء بالحركة. في الفحص السريري قد يكون نطاق الحركة محدوداً ويكون فقدان البزخ القطني أمراً نموذجياً. قد يكون اختبار رفع الساق المستقيمة أو اختبار شد الفخذ إيجابياً ويمكن رؤية العلامات العصبية في الساقين حيث يوجد تضيق العمود الفقري أو ضغط جذر العصب.

الفصال العظمي ذو البداية المبكرة

قد تظهر الأعراض والعلامات النموذجية للفصال العظمي (بشكل غير شائع) قبل سن 45. في معظم الحالات يتأثر مفصل واحد مع وجود قصة واضحة لرض سابق. ومع ذلك يجب مراعاة الأسباب المحددة للفصال العظمي لدى الأشخاص الذين يعانون من مرض مبكر الظهور يؤثر على عدة مفاصل، خاصة تلك التي لا يستهدفها الفصال العظمي عادةً، وفي هذه الحالة يجب مراعاة الأسباب النادرة (الإطار 24.39).

مرض كاشين بيك هو شكل نادر من الفصال العظمي يصيب الأطفال عادةً بين 7 و13 عاماً في بعض مناطق الصين. السبب غير معروف ولكن العوامل المؤهبة المقترحة هي نقص السيلينيوم وتلوث الحبوب بالفطريات المنتجة للسموم الفطرية.

24.39 أسباب الفصال العظمي ذو البداية المبكرة

أحادي المفصل

- رض سابق، اضطراب توازن موضعي

قليل/متعدد المفاصل

- التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب
- أمراض الاستقلاب أو الغدد الصم:
  - داء ترسب الأصبغة الدموية
  - التمغُّر
  - ضخامة النهايات
- عسر التصنع الفقري المشاشي
- التنخر اللاوعائي المتأخر
- المفصل الاعتلالي العصبي
- مرض كاشين بيك

الفصال العظمي التآكلي

يستخدم هذا المصطلح لوصف مجموعة غير عادية من المرضى الذين يعانون من الفصال العظمي في اليد مع طور أعراض طويل الأمد، والتهاب أكثر وضوحاً، وإعاقة أكثر ونتائج أسوأ من أولئك الذين يعانون من الفصال العظمي العقدي.

تشمل المظاهر المميزة الاستهداف التفضيلي لمفاصل PIP، والتآكل تحت الغضروفي على الأشعة، والقسط العرضي للمفاصل المصابة وعدم الارتباط مع فصال عظمي في مكان

آخر. من غير الواضح ما إذا كان الفصال العظمي التآكلي جزءاً من طيف الفصال العظمي لليد أو مجموعة فرعية منفصلة.

الاستقصاءات

يجب إجراء صورة شعاعية بسيطة للمفصل المصاب وغالباً ما يظهر ذلك واحداً أو أكثر من السمات النموذجية للفصال العظمي (**انظر** **الأشكال 24.18–24.22**). بالإضافة إلى توفير المعلومات التشخيصية، تعتبر الصورة الشعاعية البسيطة ذات قيمة في تقييم شدة التغيير الهيكلي، وهو أمر مفيد إذا تم النظر في جراحة استبدال المفصل.

تعتبر المناظر الأمامية–الخلفية للحوض غير الحاملة للوزن كافية لتقييم الفصال العظمي للورك. يجب أن يُجرى لدى المرضى الذين يشتبه بإصابتهم بالفصال العظمي في الركبة صورة أمامية خلفية بوضعية الوقوف لتقييم فقدان الغضروف الفخذي، ومنظر أفقي مرن لتقييم إصابة الرضفة والفخذ. غالباً ما يمكن تشخيص الفصال العظمي في العمود الفقري على الأشعة البسيطة، والتي تظهر عادةً دليلاً على تضيق مساحة القرص والتنبتات العظمية. وفي حال الاشتباه في ضغط جذر العصب أو تضيق العمود الفقري، يجب إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي.

عادة ما تكون الاختبارات الروتينية الكيميائية الحيوية والدموية والأضداد الذاتية طبيعية، على الرغم من ارتباط الفصال العظمي باستجابة المرحلة الحادة الطبيعية. يكون السائل الزليلي المبزول من المفصل المصاب لزجاً مع انخفاض تعداد الخلايا.

يتطلب الفصال العظمي ذو البداية المبكرة غير المفسر استقصاءاً إضافياً موجهاً إلى الحالة الكامنة المشتبه بها. قد تظهر الأشعة سمات نموذجية لعسر التصنع أو التنخر اللاوعائي أو اتساع المسافات المفصلية في ضخامة النهايات، أو كيسات متعددة، أو كُلاس غضروفي، أو إصابة مفصل MCP في داء ترسب الأصبغة الدموية، أو بنية غير منظمة في المفصل الاعتلالي العصبي.

التدبير

يتبع العلاج المبادئ الموضحة في **فقرة مبادئ العلاج** في هذا الفصل. وتمَّ تلخيص التدابير ذات الصلة بكبار السن في **الإطار 24.40**.

التعليم

من المهم شرح طبيعة الحالة بشكل كامل، مع تحديد دور عوامل الخطر ذات الصلة مثل البدانة والوراثة والرضوض. ينبغي إخبار المريض بأن التغييرات الهيكلية الثابتة دائمة وأنه على الرغم من أن العلاج غير ممكن في الوقت الحالي، إلا أنه يمكن في كثير من الأحيان تحسين الألم والوظيفة. يجب أيضاً مناقشة الإنذار، مع الإشارة إلى أنه جيد بشكل عام للفصال العظمي العقدي في اليد وأفضل للركبة من الورك.

نصائح حول نمط الحياة

إن فقدان الوزن له تأثير مفيد كبير على الأعراض إذا كان المريض يعاني من البدانة وربما يكون أحد أكثر العلاجات فعالية للفصال العظمي في الأطراف السفلية. كما أن تمارين التقوية وتمارين الأيروبيك لها تأثيرات مفيدة في الفصال العظمي ويجب أن ينصح بها، ويفضل أن يكون ذلك مع تعزيزها بواسطة أخصائي العلاج الطبيعي (انظر **الإطار 24.27**). تعتبر تمارين تقوية عضلات الفخذ مفيدة بشكل خاص في الفصال العظمي للركبة. يمكن للأحذية الممتصة للصدمات، وتنظيم الأنشطة، واستخدام عصا المشي للألم في الركبة أو الفخذ، وتوفير أحذية مصممة لمعادلة أطوال الساق أن تحسن الأعراض.

العلاج غير الدوائي

لقد ثبت أن الوخز بالإبر وتحفيز العصب الكهربائي عبر الجلد (TENS) فعالان في الفصال العظمي للركبة. يمكن للعلاجات الفيزيائية الموضعية مثل الحرارة أو البرودة أن تعطي راحة مؤقتة في بعض الأحيان.

العلاج الدوائي

إذا لم تستجب الأعراض للتدابير غير الدوائية، فيجب تجربة الباراسيتامول. يمكن أن تكون إضافة مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية الموضعية ثم الكابسيسين للركبة واليد مفيدة أيضاً. يجب أخذ مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عن

طريق الفم في الاعتبار عند المرضى الذين تستمرّ لديهم الأعراض.

24.40 الفصال العظمي لدى كبار السن

- **الألم والعجز**: الفصال العظمي هو السبب الرئيسي في الشيخوخة.
- **داء ترسب فوسفات الكالسيوم**: قد يسبب نوبات حادة من التهاب الغشاء المفصلي (النقرس الكاذب) على خلفية الفصال العظمي المزمن.
- **السقوط**: انخفاض قوة العضلات والألم المصاحب للفصال العظمي في الأطراف السفلية يزيد من احتمالية الإصابة.
- **تمارين تقوية العضلات**: تقلل بأمان من ألم وإعاقة الفصال العظمي في الركبة مع التحسينات المصاحبة في التوازن وتقليل الميل إلى السقوط.
- **الباراسيتامول الفموي والأدوية الموضعية غير الستيرويدية المضادة للالتهابات**: آمنة عند كبار السن، بدون تفاعلات دوائية أو موانع استعمال مهمة.
- **الحقن داخل المفصل للقشرانيات السكرية**: علاج آمن للغاية وفعال في كثير من الاحيان ، ومفيد بشكل خاص في مساعدة المريض في حضور مناسبة خاصة .
- **الاستبدال الكامل للمفصل**: علاج ممتاز وفعال من حيث التكلفة لحالات العجز الحاد في الركبة أو الفصال العظمي في الورك لدى كبار السن. لا يوجد حد للعمر لإجراء جراحة استبدال المفاصل.

هذه الأدوية أكثر فعالية من الباراسيتامول ويمكن دمجها بنجاح مع الباراسيتامول أو المسكنات المركبة إذا كان الألم شديداً. قد تكون المواد الأفيونية القوية مطلوبة في بعض الأحيان. تُستخدم أحيانًا الأدوية المضادة للاعتلال العصبي مثل أميتريبتيلين وغابابنتين وبريغابالين عند المرضى الذين يعانون من أعراض يصعب السيطرة عليها ولكن أساس الأدلة لاستخدامها ضعيف. تم تطوير الأجسام المضادة المعادلة لعامل نمو الأعصاب وهي علاج فعال للغاية للألم في الفصال العظمي ولكنها لم ترخص بَعدُ للاستخدام السريري الروتيني.

الحقن داخل المفصل

يعتبر حقن القشرانيات السكرية داخل المفصل فعالاً في علاج الفصال العظمي للركبة ويستخدم أيضاً لتخفيف الأعراض في علاج الفصال في أول مفصل CMC. عادةً ما تكون مدة التأثير قصيرة، لكن تجارب الحقن التسلسلي للقشرانيات السكرية كل 3 أشهر في الركبة أثبتت فعاليتها لمدة تصل إلى عام واحد. يعتبر الحقن داخل المفصل لحمض الهيالورونيك فعالاً في الفصال العظمي للركبة ولكن العلاج مكلف والتأثير قصير الأمد. في المملكة المتحدة لم تعتبرها شركة NICE فعالة من حيث التكلفة.

الأغذية العلاجية

تم استخدام كبريتات الكوندرويتين وكبريتات الغلوكوزامين بمفردهما وبالمشاركة لعلاج فصال الركبة. هناك أدلة من التجارب المعشاة ذات الشواهد أن هذه العوامل يمكن أن تحسن آلام الركبة إلى حد صغير (3–5٪) مقارنة مع الدواء الوهمي.

الجراحة

يجب مراعاة الجراحة لمرضى الفصال العظمي الذين تؤثر أعراضهم وضعفهم الوظيفي بشكل كبير على نوعية حياتهم على الرغم من العلاج الدوائي الأمثل ونصائح نمط الحياة. تعدّ جراحة استبدال المفصل بالكامل الإجراء الجراحي الأكثر شيوعاً لمرضى الفصال العظمي. يمكن للجراحة أن تغير نوعية الحياة للأشخاص الذين يعانون من فصال الركبة أو الورك الحاد وتستطب عندما يكون هناك ضرر هيكلي كبير على الأشعة. على الرغم من أنه لا ينبغي إجراء الجراحة في مرحلة مبكرة أثناء تطور الفصال العظمي، فمن المهم النظر فيها قبل أن يصبح التحدّد الوظيفي متقدماً لأن هذا قد يضر بالنتيجة. لا ينبغي أن تشكّل العوامل الخاصة بالمريض، مثل العمر والجنس والتدخين ووجود البدانة حواجزاً تحول دون الإحالة لاستبدال المفصل.

التهاب المفصل المحرّض بالبلورات

يمكن أن تترسب مجموعة متنوعة من البلورات في المفاصل وحولها وتتسبب في التهاب المفاصل الالتهابي الحاد، فضلاً عن التهاب المفاصل المزمن المرتبط بتلف المفاصل التدريجي (الإطار 24.41). يمكن أن تكون البلورات هي العامل الممرض الأساسي (كما هو الحال في النقرس) أو عامل إضافي (كما هو الحال في مرض ترسب بيروفوسفات الكالسيوم) حيث تترسب البلورات في المفاصل التي تكون بالفعل غير طبيعية. هناك عدة عوامل تؤثر على تكوين البلورات (الشكل 24.23). يجب أن يكون هناك تركيز كافٍ للمكونات الكيميائية (المنتج الأيوني)، ولكن يعتمد ما إذا كانت البلورة ستتشكل بعد ذلك على توازن عوامل الأنسجة التي تعزز وتثبط التنوي البلوري والنمو. تكمن القدرة الالتهابية للبلورات في عدم انتظامها الفيزيائي والشحنة السطحية السلبية العالية، والتي يمكن أن تحفز الالتهاب وتلف أغشية الخلايا. قد تسبب البلورات أيضاً ضرراً ميكانيكياً للأنسجة وتعمل كجزيئات تآكل على سطح المفصل. يمكن أن تتواجد البلورات في الغضروف أو الأوتار لسنوات دون التسبب في التهاب أو أعراض، وعندما يتم إطلاقها فقط فإنها تسبب الالتهاب. قد يحدث هذا بشكل عفوي ولكن يمكن أن ينتج أيضاً عن رض موضعي أو تغيرات سريعة في تركيز المكونات التي تشكل البلورات، أو بالاقتران مع استجابة المرحلة الحادة الناتجة عن مرض أو جراحة متداخلة. يؤدي الانخفاض على المدى الطويل لتراكيز المواد المذابة التي تشكل البلورات إلى انحلال البلورات وهجوع التهاب المفاصل.

النقرس Gout

النقرس هو التهاب المفاصل الأكثر شيوعًا عند الرجال والنساء المسنات. وهو ناتج عن ترسب بلورات مونوهيدرات أحادية الصوديوم في المفاصل الزليليّة وحولها.

الوبائيات

تبلغ نسبة انتشار النقرس ما يقرب من 1–2٪، مع وجود سيطرة ذكورية في الاصابة بنسبة 1:5. أصبح النقرس أكثر شيوعاً بشكل تدريجي خلال السنوات الأخيرة في المجتمعات الغنية بسبب زيادة انتشار السمنة والمتلازمة الاستقلابية، والتي يعد فرط حمض البول في الدم جزءاً لا يتجزأ منها. يزداد خطر الإصابة بالنقرس مع تقدم العمر ومع مستويات حمض البول في الدم (SUA).وهذه المتغيرات يتم توزيعها بشكل طبيعي في عموم السكان ويتم تعريف فرط حمض البول في الدم على أنه SUA لأكثر من 2 انحراف معياري فوق حدّه المتوسط بالنسبة للسكان.

تكون مستويات SUA أعلى لدى الرجال، وتزداد مع تقدم العمر وترتبط بشكل إيجابي بوزن الجسم. تكون المستويات أعلى في بعض المجموعات العرقية (مثل الماوريين وسكان جزر المحيط الهادئ).

على الرغم من أن فرط حمض البول في الدم هو عامل خطر قوي للإصابة بالنقرس، إلا أن أقلية فقط من الأفراد المصابين بفرط حمض البول في الدم يصابون بالفعل بالنقرس.

الفيزيولوجيا المرضية

يكون حوالي ثلث تجمع حمض البول في الجسم مشتق من مصادر غذائية وثلثيها من استقلاب البيورين الداخلي (الشكل 24.24). يعتمد تركيز حمض البول في سوائل الجسم على التوازن بين التصنيع الداخلي، والطرح من الكلى (الثلثين) والأمعاء (الثلث). يتم تنظيم تصنيع وتحلل نيوكليوتيد البيورين من خلال شبكة من مسارات الإنزيم، لكن أوكسيداز الزانثين يلعب دوراً محورياً في تحفيز تحويل هيبوكسانثين إلى زانثين والزانثين إلى حمض البول.

تظهر أسباب فرط حمض البول في الدم في الإطار 24.42. يتمثل الشذوذ الرئيسي عند أكثر من 90٪ من المرضى في تقليل إفراز الكلى لحمض البول، والذي يتم تحديده وراثياً. يفسر أيضًا ضعف إفراز اليورات في الكلى حدوث فرط حمض البول في الدم في الفشل الكلوي المزمن، وفرط حمض البول في الدم المرتبط بالعلاج بالمدرات الثيازيدية.

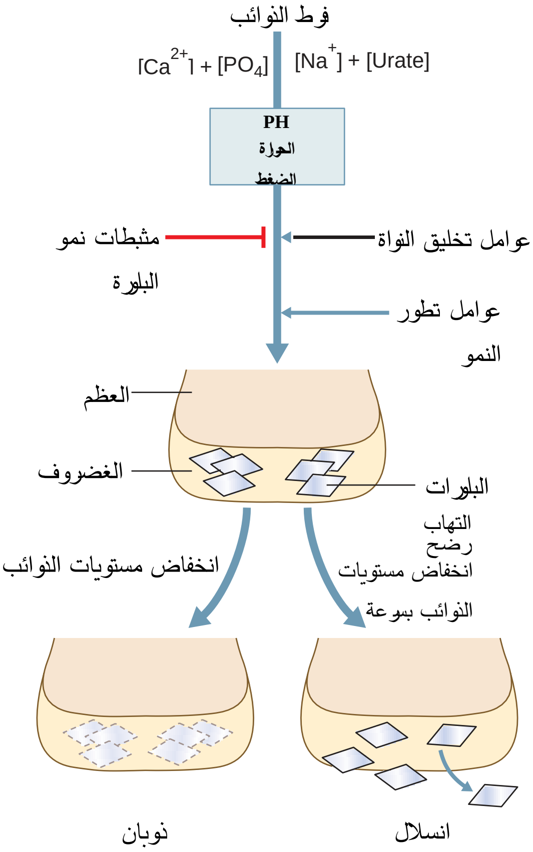
24.41 التهاب المفاصل المرتبط بالبلورات والترسب في النسيج الضام

البلورة	الارتباطات
الشائعة	
يورات أحادية الصوديوم مونوهيدرات	النقرس الحاد داء النقرس المزمن
بيروفوسفات الكالسيوم ثنائي هيدرات	النقرس الكاذب" الحاد اعتلال المفاصل المزمن (بيروفوسفات) الكلاس الغضروفي
فوسفات الكالسيوم الأساسية	التكلس حول المفصل الكلاس
غير الشائعة	
الكولسترول	الانصباب المزمن في التهاب المفاصل الرثياني
أوكزالات الكالسيوم/	التهاب المفاصل الحاد في مرضى غسيل الكلى
بلورات خارجية جزيئات شبه بلورية: البلورات الاصطناعية	التهاب الغشاء المفصلي الحاد
أشواك النبات/ أشواك قنفذ البحر	التهاب المفاصل المزمن، التهاب غمد الوتر

تشمل عوامل الخطر الأخرى لمرض النقرس المتلازمة الاستقلابية، وتناول كميات كبيرة من الكحول (في الغالب البيرة، التي تحتوي على الغوانوزين)، والفصال العظمي المعمم، واتباع نظام غذائي مرتفع نسبياً من الطرائد ومخلفاتها، والمأكولات البحرية، واللحوم الحمراء، والفركتوز، أو انخفاض فيتامين C. ممكن أن يؤدي التسمم بالرصاص للإصابة بالنقرس (النقرس الرصاصي). يُعتقد أن الارتباط بين الفصال العظمي والنقرس يرجع إلى انخفاض مستويات البروتيوغليكان ومثبطات أخرى لتكوين البلورات في الغضروف المفصلي، مما يهيئ لتكوين البلورات.

يصاب بعض المرضى بالنقرس لأنهم يفرطون في انتاج حمض البول. الآليات غير مفهومة جيداً، إلا في حالة بعض الاضطرابات الجينية الفردية حيث توجد طفرات في الجينات التي تنظم استقلاب البيورين (الإطار 24.42). متلازمة ليش نيهان هي شكل متنحي من النقرس مرتبط بالكروموسو X والذي يرتبط أيضاً بالتخلف العقلي وتشويه الذات self mutilation والكنع الرقصي choreoathetosis

يجب الاشتباه في السبب الوراثي في حالة وجود سمات سريرية أخرى أو وجود عمر مبكر في البداية مع وجود تاريخ عائلي إيجابي. يمكن أن يحدث فرط حمض البول الشديد في الدم أيضاً في المرضى الذين يعانون من أمراض الدم وأمراض السرطان الأخرى الذين يخضعون للعلاج الكيميائي بسبب زيادة معدل دوران البيورين (متلازمة تحلل الورم). نادراً ما يرتبط هذا بالنقرس ولكن يمكن أن يترافق مع إصابة الكلى الحادة.



الشكل 24.23 آليات تكوين البلورات.

المظاهر السريرية

التظاهر الكلاسيكي هو بالتهاب المفصل الوحيد الحاد، والذي يؤثر على المفصل المشطي السلامي الاول MTP في أكثر من 50٪ من الحالات (الشكل 24.25). المواقع الشائعة الأخرى هي الكاحل ووسط القدم والركبة والمفاصل الصغيرة لليدين والمعصم والمرفق.

24.42 أسباب فرط حمض البول في الدم والنقرس

قلة طرح الكلى

- زيادة امتصاص الأنبوب الكلوي
- الفشل الكلوي
- سمية الرصاص
- الحماض اللبني
- الكحول
- الأدوية:
  - مدرات البول الثيازيدية والعروة
  - جرعة منخفضة من الأسبرين
  - السيكلوسبورين
  - بيرازيناميد

زيادة المدخول

- الصيد
- مأكولات بحرية
- فضلات الذبائح
- لحم أحمر

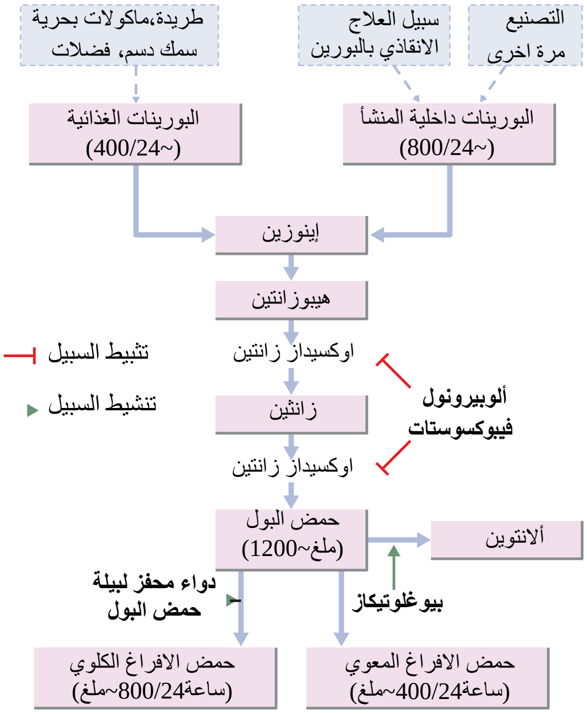
زيادة الإنتاج

- مرض التكاثر النقوي والتكاثر اللمفاوي
- صدفية
- تناول كميات كبيرة من الفركتوز
- داء خزن الغليكوجين
- الاضطرابات الموروثة:
  - متلازمة ليش-نيهان
  - طفرات HPRT
  - طفرات مركب الفوسفوريبوزيل
  - طفرات أنزيم البيروفوسفاة 1

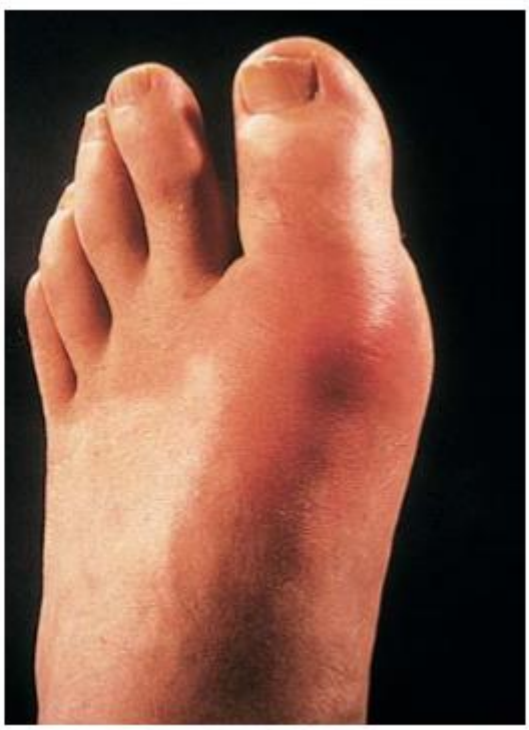
نادراً ما يصاب الهيكل العظمي المحوري والمفاصل القريبة الكبيرة. تشمل الميزات النموذجية ما يلي:

- بداية سريعة، تصل إلى أقصى حد لها خلال 2-6 ساعات، وغالباً ما يستيقظ المريض في الصباح الباكر
- ألم شديد وغالباً ما يوصف بأنه "أسوأ ألم على الإطلاق"
- إيلام شديد، مثل عدم قدرة المريض على ارتداء جورب أو السماح لغطاء الفراش بملامسة المفصل المصاب
- تورم ملحوظ مع وجود جلد أحمر لامع يغطيه
- الآلم محدد لذاته على مدى 5-14 يوماً، مع شفاء كامل.

أثناء النوبة، تظهر على المفصل علامات التهاب الغشاء الزليلي وتورم واحمرار. قد يصاحب ذلك حمى وتوعك وحتى هذيان، خاصة إذا كان هناك مفصل كبير مثل الركبة. مع انحسار النوبة، تكون الحكة وتقشر الجلد المُغَطّى أمراً شائعاً.


التصنيع مرة أخرى
سبيل العلاج الانقاذي بالبورين
طريدة،ماكولات بحرية سمك دسم، فضلات
البورينات داخلية المنشأ (800/24~)
البورينات الغذائية (400/24~)
إينوزين
هيبوزانثين
اوكسيداز زانثين
تثبيط السبيل
تنشيط السبيل
ألوبيرونول
فيبوكسوستات
زانثين
اوكسيداز زانثين
حمض البول (ملغ~1200)
الألانتوين
بيوغلوتيكاز
دواء محفز لبيلة حمض البول
حمض الافراغ الكلوي (ساعة800/24~ملغ)
حمض الافراغ المعوي (ساعة400/24~ملغ)

الشكل 24.24 استقلاب حمض البول. يتم عرض المسارات الرئيسية لإنتاج حمض البول وطرحه، جنباً إلى جنب مع موقع العمل للعلاجات الخافضة لليورات.



الشكل 24.25 النقرس الحاد الذي يسبب التورم والحمامى والألم الشديد والمضض في المفصل المشطي السلامي الأول.

التشخيص التفريقي الرئيسي هو التهاب المفاصل الإنتاني، أو التهاب النسيج الخلوي الخمجي أو التهاب المفاصل التحسسي. قد تظهر الهجمات الحادة أيضاً على شكل التهاب كيسي أو التهاب غمد الوتر أو التهاب النسيج الخلوي، والتي لها نفس الخصائص السريرية. يصف العديد من المرضى نوبات أبسط تستمر بضعة أيام فقط. لدى البعض هجمات في أكثر من مفصل واحد. وتعرض آخرون لهجمات أخرى في مفاصل أخرى بعد أيام قليلة (هجمات عنقودية)، ربما تكون الهجمة الأولى هي المحرض الاساسي

لا يعاني بعض الأشخاص من نوبة ثانية مطلقاً، وفي حالات أخرى قد تنقضي عدة سنوات قبل النوبة التالية. ومع ذلك، تحدث في كثير من الحالات نوبة ثانية في غضون عام واحد وقد تتطور إلى النقرس المزمن مع ألم مزمن وتلف في المفاصل، وفي بعض الأحيان تشوه شديد وضعف وظيفي. المرضى الذين يعانون من فرط حمض البول غير المضبوط في الدم مع نوبات متعددة من النقرس الحاد قد يتطورون أيضاً إلى النقرس المزمن.

قد يكون عرض النقرس عند كبار السن غير نموذجي مع أعراض مزمنة وليس نوبات حادة (**الإطار 24.43**). قد تترسب البلورات في المفاصل والأنسجة الرخوة لإنتاج عقيدات صلبة غير منتظمة تسمى tophi. وتملك الأخيرة ميلا لاصابة الأسطح الباطنة للأصابع واليدين والساعد والمرفقين وأوتار العرقوب وأحياناً حلزون الأذن. التوفات النقرسية "Tophi "لها لون أبيض (**الشكل 24.26**)، مما يميزها عن العقيدات الروماتيزمية.

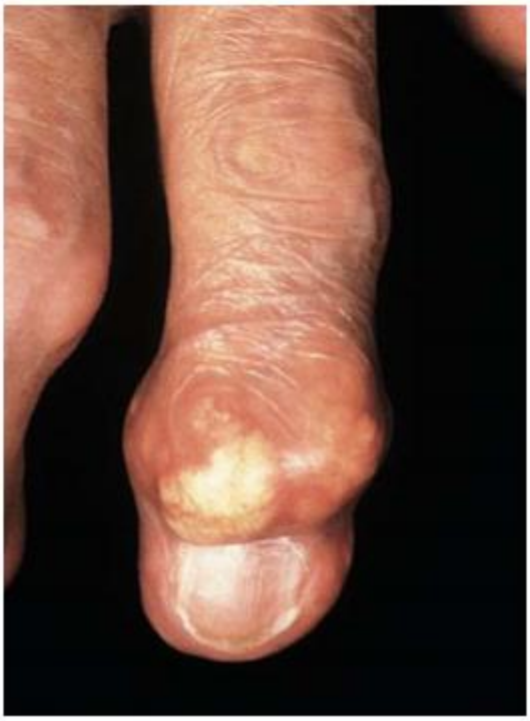
بالإضافة إلى التسبب في أمراض الجهاز العضلي الهيكلي، قد يختلط فرط حمض البول المزمن في الدم بتشكيل حصيات الكلى، وفي الحالات الشديدة يحصل قصور كلوي بسبب تطور التهاب الكلية الخلالي نتيجة ترسب اليورات في الكلى. هذا شائع بشكل خاص عند المرضى الذين يعانون من النقرس المزمن ويخضعون لعلاج مدر للبول.

الاستقصاءات

يمكن تأكيد تشخيص النقرس من خلال تحديد بلورات اليورات في بزل المفصل أو الكيس المفصلي أو التوف. قد يكون السائل الزليلي عكراً في النقرس الحاد بسبب ارتفاع عدد العدلات. يكون المظهر في النقرس المزمن أكثر تنوعاً ولكن أحياناً يظهر السائل أبيض اللون بسبب وجود بلورات اليورات. قد تبقى بُزالة المفصل المشطي الأول او مفصل الركبة في المرضى اللاعرضيين تظهر وجود بلورات اليورات.

24.43 النقرس عند كبار السن

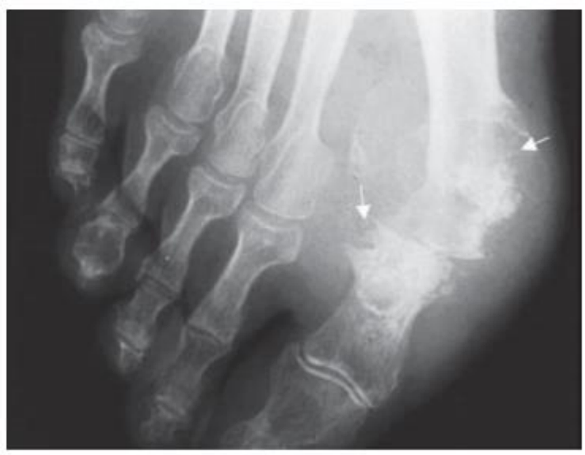
- **المسببات المرضية:** نسبة أعلى من المرضى الأكبر سناً يعانون من النقرس الثانوي لاستخدام مدر للبول وأمراض الكلى المزمنة. غالباً ما يرتبط النقرس بالفصال العظمي.
- **التظاهر السريري:** قد يكون غير نمطي، مع وجود حصيات مؤلمة وأعراض مزمنة، وليس نوبات حادة. تتأثر مفاصل الأطراف العلوية بشكل متكرر.
- **التدبير العلاجي:** من الأفضل معالجة النوبات الحادة عن طريق البزل والحقن داخل المفصل للقشرانيات السكرية. يجب استخدام العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهابات والكولشيسين بحذر بسبب زيادة خطر السمية. يجب إعطاء جرعات منخفضة من الوبيورينول (50 مغ/ يوم) وزيادة تدريجية لتجنب السمية.



الشكل 24.26 توفة نقرسية مع بلورات مونوهيدرات أحادية الصوديوم بيضاء مرئية تحت الجلد. نقرس ناجم عن مدر للبول في مريض مصاب بالفصال العظمي العقدي مسبقاً.

يجب إجراء فحص كيميائي حيوي، بما في ذلك وظائف الكلى وحمض البول والغلوكوز والشحوم، بسبب ارتباطه بالمتلازمة الاستقلابية. عادة ما يوجد فرط حمض البول في الدم في النقرس ولكن قد تكون المستويات طبيعية أثناء النوبة لأن يورات المصل تنخفض أثناء الالتهاب. يتميز النقرس الحاد بارتفاع ESR وCRP مع وجود العدلات، وكلها تعود إلى طبيعتها مع انحسار الهجمة. قد يصاحب النقرس العلوي ارتفاع معتدل ولكن مزمن في ESR وCRP.

عادة ما تكون الصورة الشعاعية البسيطة طبيعية في حالات النقرس الحاد ولكن يمكن رؤية تآكل محدد جيداً عند المرضى الذين يعانون من النقرس المزمن أو النقرس التوفي (الشكل 24.27). قد تكون التوفات النقرسية "Tophi" مرئية أيضاً على الأشعة البسيطة مثل تورم الأنسجة الرخوة. قد تحدث تغيرات مدمرة في المرض المتأخر تشبه تلك الموجودة في الأشكال الأخرى من التهاب المفاصل المتقدم.



الشكل 24.27 التهاب المفاصل التآكلي في النقرس المزمن. تآكلات مندفعة ("خُلجان سلامي الأول).

التدبير

يجب أن يركز رينوبير أولاً على التعامل مع النوبة الحادة ثم إعطاء الوقاية لخفض SUA ومنع المزيد من الهجمات.

النقرس الحاد

يُعطى الكولشيسين عن طريق الفم بجرعات 0.5 مغ مرتين أو 3 مرات يومياً وهو الخيار الأول في علاج النقرس الحاد. وهو يعمل عن طريق تثبيط تجميع النبيبات الدقيقة في العدلات. الآثار الجانبية الأكثر شيوعاً هي الغثيان والإقياء والإسهال. مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية عن طريق الفم فعالة أيضاً ولكنها أقل استخداماً لأن العديد من المرضى المصابين بالنقرس الحاد يعانون من الأمراض القلبية الوعائية أو الدماغية الوعائية أو أمراض الكلى المزمنة. يعتبر البريدنيزولون الفموي (15–20 مغ يومياً) أو ميثيل بريدنيزولون العضلي (80–120 مغ يومياً) لمدة 2–3 أيام فعالاً للغاية وهو خيار جيد للمرضى المسنين حيث يوجد خطر متزايد للتسمم بالكولشيسين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (الإطار 24.43). مثبط IL-1β كاناكينوماب (انظر الإطار 24.35) فعال ولكنه مكلف للغاية ونادراً ما يُعطى. يمكن أيضاً استخدام عبوات الثلج الموضعية لتخفيف الأعراض. يمكن للمرضى الذين يعانون من نوبات متكررة الاحتفاظ بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية أو الكولشيسين أو بريدنيزولون وتناولها بمجرد ظهور الأعراض الأولى، والاستمرار حتى انتهاء النوبة. يمكن أن يؤدي بزل المفصل إلى تخفيف الآلام، خاصةً إذا تأثر مفصل كبير، ويمكن دمجه مع حقن القشرانيات السكرية داخل المفصل إذا كان التشخيص واضحاً وأمكن استبعاد الخمج.

الوقاية

المرضى الذين أصيبوا بنوبة واحدة من النقرس لا يحتاجون بالضرورة إلى العلاج الخافض لليورات، ولكن يجب تقديم العلاج للأفراد الذين لديهم أكثر من نوبة حادة واحدة في غضون 12 شهراً وأولئك الذين يعانون من مضاعفات مثل التحصي أو التآكل (الإطار 24.44). الهدف العلاجي طويل المدى هو منع حدوث الهجمات عن طريق خفض مستويات حمض البول إلى ما دون المستوى الذي تتشكل فيه بلورات أحادية الصوديوم أحادية الهيدرات. يوصى باستخدام هدف علاجي قدره 360 ميكرولتر/لتر (6 مغ/ديسيلتر) في إرشادات الجمعية البريطانية لأمراض الروماتيزم، بينما توصي إرشادات الرابطة الأوروبية ضد الروماتيزم بحد 300 ميكرو/لتر (5 مغ/ديسيلتر).

24.44 استطبابات الأدوية الخافضة لليورات

- النوبات المتكررة من النقرس الحاد
- دليل على تلف العظام أو المفاصل
- توفات نقرسية
- القصور الكلوي

الوبيورينول هو الدواء المفضل. وهو يثبط أوكسيديز الزانثين، مما يقلل من تحويل هيبوكسانثين والزانثين إلى حمض البول. جرعة البدء الموصى بها هي 100 ملغ يومياً، أو 50 ملغ في المرضى الأكبر سناً وفي القصور الكلوي. يجب زيادة جرعة الوبيورينول بمقدار 100 مغ كل 4 أسابيع (50 مغ لكبار السن والمصابين بقصور كلوي) حتى يتم الوصول إلى مستوى حمض البول المستهدف أو حدوث آثار جانبية أو الوصول إلى الحد الأقصى للجرعة الموصى بها (900 مغ/ يوم). غالباً ما تتبع الهجمات الحادة للنقرس بدء العلاج الخافض لحمض البول. يجب تحذير المريض من هذا الأمر وإخباره بمواصلة العلاج حتى في حالة حدوث هجمة. يمكن تقليل مخاطر الهجمات عن طريق الوقاية باستخدام الكولشيسين الفموي (0.5 مغ مرتين يومياً) أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية للأشهر القليلة الأولى.

يقوم الفيبوكسوستات febuxostat أيضاً بتثبيط أوكسيديز الزانثين. يستخدم عادةً في المرضى الذين يعانون من استجابة غير كافية للألوبورينول، وعندما يُمنع استخدام الوبيورينول أو يسبب آثاراً ضارة. يخضع فيبوكسوستات للاستقلاب الكبدي ولا يلزم تعديل الجرعة بحال القصور الكلوي. إنه أكثر فعالية من الوبيورينول ولكنه عادة ما يثير نوبات حادة عند بدء العلاج. جرعة البدء المعتادة هي 80 مغ يومياً، وتزيد إلى 120 مغ يومياً في المرضى الذين يعانون من استجابة غير كافية. يجب إعطاء الوقاية من النوبات الحادة عند بدء العلاج، كما هو موصوف للألوبورينول.

تقوم الأدوية الطارحة لحمض البول مثل البروبينسيد والسولفينبيرازون والبنزبرومارون بخفض مستويات اليورات ولكنها نادراً ما تستخدم في الممارسة السريرية الروتينية. وتعتبر تلك الأدوية مضاد استطباب بحال فرط الإنتاج وعند الذين يعانون من ضعف كلوي أو تحصي بولي وتتطلب من المرضى الحفاظ على كمية عالية من السوائل لتجنب تبلور حمض البول في الأنابيب الكلوية.

Pegloticase هو علاج بيولوجي يتم فيه اقتران إنزيم uricase (يؤكسد حمض البول إلى 5 هيدروكسي إيزورات، والذي يتم تحويله بعد ذلك إلى آلانتوين) مع أحادي ميثوكسي بولي إيثيلين غلايكول. يستطب هذه الدواء في علاج النقرس التوفي المقاوم للعلاج المعياري ويطبق عن طريق التسريب في الوريد كل اسبوعين لمدة تصل إلى 6 أشهر. وهو فعال للغاية في السيطرة على فرط حمض يوريك الدم ويمكن أن يسبب تراجع التوفي. الآثار الجانبية الرئيسية هي التحسس للتسريب (التي يمكن علاجها بمضادات الهيستامين أو القشرانيات السكرية) ونوبات النقرس خلال الأشهر الثلاثة الأولى من العلاج. العامل المحدد للعلاج طويل الأمد هو تطوير الأجسام المضادة للبيغلوتيكاز، والتي تحدث في نسبة عالية من الحالات وترتبط بضعف الاستجابة العلاجية.

داء ترسب بلورات بيروفوسفات الكالسيوم ثنائي الهيدرات

ترتبط هذه الحالة بترسب بلورات ثنائي هيدرات بيروفوسفات الكالسيوم (CPPD) داخل الغضروف المفصلي والهياليني وغالباً ما يشار إليها باسم "النقرس الكاذب". إنه نادر الحدوث تحت سن 55 عاماً ولكنه يحدث في 10–15٪ من الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 65 و75 و30–60٪ ممن تزيد أعمارهم عن 85 عاماً. تعتبر الركبة (الغضروف الزجاجي والغضروف الهلالي) الموقع الأكثر شيوعاً، يليها الرسغ (الغضروف الليفي الثلاثي) والحوض (ارتفاق العانة). ذُكرت عوامل الخطر في **الإطار 24.45**. في العديد من المرضى، يكون التكلس الغضروفي بدون أعراض ونتائج عرضية على الأشعة. تتظاهر نسبة من المرضى المصابين بالتهاب المفاصل الالتهابي الحاد (النقرس الكاذب) أو التهاب المفاصل الالتهابي المزمن المتراكب على أرضية من الفصال العظمي، خاصة في الركبة (**الشكل 24.28**)، بشكل مترافق مع تلف المفاصل المحدّد الوظيفي.

24.45 عوامل خطر الكلاس الغضروفي

شائع

- العمر
- الفصال العظمي
- فرط نشاط جارات الدرق الأولي

نادر

- العوامل العائلية*
- داء ترسب الأصبغة الدموية*
- نقص الفوسفات
- نقص مغنزيوم الدم
- داء ويلسون

**قد تترافق مع اذية بنيوية في المفاصل المتأثرة

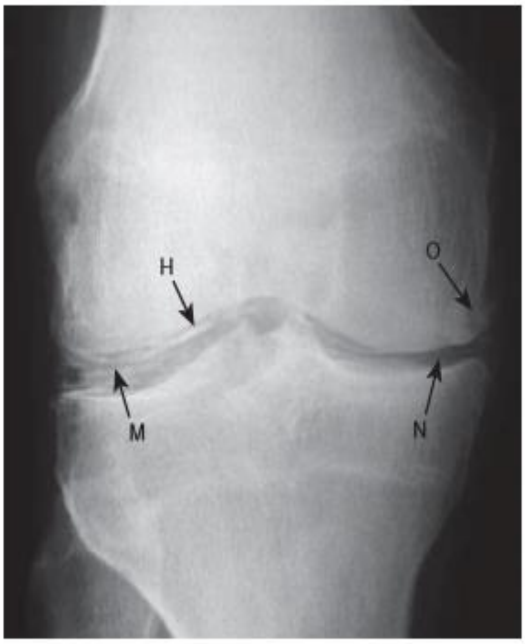
الفيزيولوجيا المرضية

الآليات الأساسية لترسب البلورات غير مفهومة بشكل جيد. أظهرت الدراسات السريرية أن مستويات البيروفوسفات ترتفع في المرضى الذين يعانون من مرض الترسب البلوري CPPD، ربما بسبب الإفراط في الإنتاج، ولكن سبب حدوث ذلك غير واضح. في حالة نقص الفوسفات (انظر الإطار 24.75)، يُعتقد أن العامل المؤهب يضعف تحلل بيروفوسفات بسبب نقص ALP. وفي حال الفصال العظمي يُعتقد أن انخفاض كميات البروتيوغليكان والمثبطات الطبيعية الأخرى لتشكيل البلورات في الغضروف غير الطبيعي يؤهب أيضاً لترسب البلورات (انظر الشكل 24.23).

المظاهر السريرية

التظاهر السريري النموذجي يكون بمفصل متورم وممض ويكون دافئاً وحمامياً مع انصباب كبير. الحمى شائعة وقد يبدو المريض مشوشاً ومتوعكاً. إصابة الركبة هي الأكثر شيوعاً يليها الرسغ والكتف والكاحل والمرفق. تشمل الغوامل المؤهبة الرضوض والأمراض المتداخلة والجفاف والجراحة. يعتبر التهاب المفاصل الإنتاني والنقرس من أهم التشاخيص التفريقية.

قد يحدث الاعتلال المفصلي المزمن أيضًا بالاقتران مع داء الترسب البلوري CPPD، والذي يؤثر على المفاصل نفسها التي تشارك في النقرس الكاذب الحاد. يترافق المظهر السريري بألم مزمن وتيبس في الصباح الباكر وتورم وقلة النشاط وضعف وظيفي. قد تتراكب الهجمات الحادة للنقرس الكاذب. تظهر على المفاصل المصابة عادة مظاهر الفصال العظمي مع درجات متفاوتة من التهاب الغشاء المفصلي. عادة ما يكون الانصباب وثخانة الغشاء الزليلي أكثر وضوحاً في الركبتين والمعصمين. يمكن أن تحدث التغيرات الالتهابية عند الارتكاز وقد تشمل الأوتار والرباط الأصفر. قد يحدث التهاب حول السن بشكل ثانوي لترسب CPPD، مما يؤدي إلى متلازمة Crowned dens، ويتظاهر سريرياً بآلام الرقبة. يمكن للضرر الشديد وعدم استقرار الركبتين أو الكتفين أن يحاكي مفصل الاعتلال العصبي ولكن لن يتم العثور على تشوهات عصبية.



الشكل 24.28 **الكلاس الغضروفي في الركبة.** تظهر الأشعة البسيطة تكلس الرباط الغضروفي الليفي الهلالي (M) والغضروف الهياليني المفصلي (H). هناك أيضاً تضيق (N) في الحجرة الفخذية الظنبوبية الإنسية وتشكيل تنبتات عظمية (O).

الاستقصاءات

الاستقصاء المحوري هو بزل المفصل متبوعاً بفحص السائل الزليلي باستخدام الفحص المجهري المستقطب المعوض لتوضيح بلورات CPPD (انظر الشكل 24.6B) وللسماح بالتمييز عن النقرس. غالباً ما يكون السائل المبزول عكراً وقد يكون مدمى مما يعكس شدة الالتهاب. يجب إجراء صبغة جرام وزرع السائل لاستبعاد الإنتان وذلك حتى لو تم تحديد بلورات CPPD في السائل الزليلي، لان النقرس الكاذب ممكن أن يترافق بوجود إنتان.

يتم العلاج بالمسكنات، وحقن القشرانيات السكرية داخل المفصل، والعلاجات الفيزيائية الموضعية والعلاج الطبيعي. النتيجة السريرية ضعيفة ويحتاج معظم المرضى إلى استبدال المفاصل. السبب غير مفهوم بشكل كامل ولكن تم التكهن بأن ترسب بلورات BCP ينشط الكولاجيناز والبروتيازات الأخرى في الخلايا المفصلية والمسؤولة عن تلف الأنسجة.

التدبير

يمكن أن يوفر بزل المفاصل في بعض الأحيان تخفيفاً للأعراض في حالة النقرس الكاذب ولا يتطلب الأمر مزيداً من العلاج. يمكن علاج الأشخاص الذين يعانون من أعراض مستمرة باستخدام القشرانيات السكرية داخل المفصل أو الكولشيسين أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. نظراً لأن معظم مرضى النقرس الكاذب هم من كبار السن، يجب استخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكولشيسين بحذر. يجب معالجة الاعتلال المفصلي المزمن الناجم عن البيروفوسفات كما في الفصال العظمي.

داء ترسب فوسفات الكالسيوم القاعدي

ينتج داء ترسب فوسفات الكالسيوم القاعدي (BCP) عن ترسب هيدروكسي أباتيت أو بلورات الأباتيت وأملاح فوسفات الكالسيوم الأساسية الأخرى (فوسفات أوكتاكالسيوم، فوسفات ثلاثي الكالسيوم) في الأنسجة الرخوة. المواقع الرئيسية المصابة هي الأوتار والأربطة والغضاريف الزجاجية في المرضى الذين يعانون من الأمراض التنكسية والعضلات الهيكلية والأنسجة تحت الجلد في أمراض النسيج الضام.

الفيزيولوجيا المرضية

في الظروف العادية تمنع مثبطات التمعدن مثل البيروفوسفات والبروتيوغليكان تكلس الأنسجة الرخوة. عندما تتعطل آليات الحماية هذه يحدث تكلس غير طبيعي. هناك العديد من الأسباب (الإطار 24.46). في معظم الحالات لا يكون للتكلس أي نتيجة، ولكن عندما يتم إطلاق البلورات قد يبدأ تفاعل التهابي مما يسبب ألماً والتهاباً موضعياً.

التكلس حول المفصلي Calcific periarthritis

يحدث هذا نتيجة ترسب BCP في الأوتار، مما يؤدي إلى استجابة التهابية حادة. الموقع الأكثر إصابة هو الوتر فوق الشوكي (الشكل 24.29) ولكن قد تكون هناك مواقع أخرى مصابة أيضاً بما في ذلك الأوتار حول الورك والقدمين واليدين. يترافق التظاهر السريري بألم حاد وتورم ومضض موضعي يتطور بسرعة خلال 4–6 ساعات. قد يكون الجلد المغطّى ساخناً وأحمر، مما يزيد من احتمالية الإصابة بالخمج. تحدث الهجمات في بعض الأحيان ولكن يمكن أيضاً أن تنجم عن الرضوض.

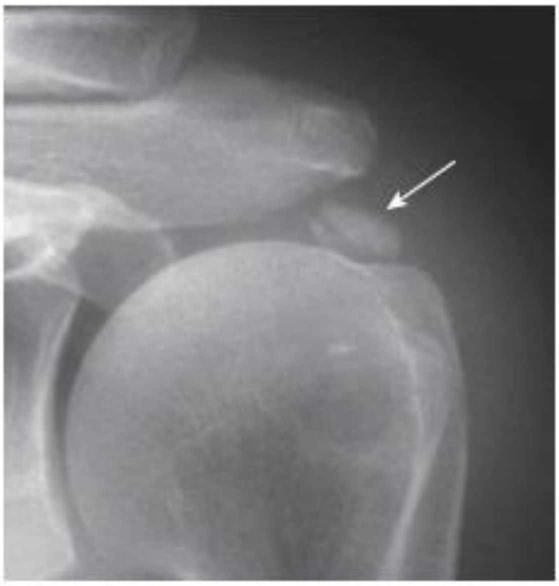
24.46 الأمراض الروماتيزمية المترافقة مع ترسب بلورات فوسفات الكالسيوم

المرض	مكان التكلس
التكلس حول المفصلي	الأربطة والأوتار
التهاب الجلد والعضلات والتهاب العضلات	الأنسجة تحت الجلد
التصلب الجهازي	الأنسجة تحت الجلد
داء النسيج الضام المختلط	الأنسجة تحت الجلد
داء باجيت العظمي	الأوعية الدموية
التهاب الفقار اللاصق	الأربطة
خَلَلُ التَّنَسُّجِ اللِّيفِيُّ المُعَظِّم المُتَرَقِّي	الأنسجة تحت الجلد والعضلات
متلازمة كتف ميلووكي	الاربطة والاوتار
حثل ألبرايت العظمي الخلقي	العضلات

يمكن رؤية تكلس الأوتار على الأشعة. إذا تم بزل المفصل المصاب أو الكيس المفصلي المصاب، فقد يتم الحصول على السائل الالتهابي الذي يحتوي على العديد من تراكمات الكالسيوم ايجابية التلوين بال (alizarin red S). أثناء الهجوم الحاد قد يكون هناك عَدِلات مع ارتفاع في ESR وCRP. العلاج بالمسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. قد تستجيب الهجمات أيضًا للحقن الموضعي للقشرانيات السكرية. عادة ما يتم زوال الحالة تلقائياً خلال 1–3 أسابيع، وغالباً ما يصاحب ذلك تشتت واختفاء الترسبات الكلسية على الأشعة. تتراكم الترسبات الكبيرة في بعض الأحيان مما يؤدي إلى تقييد حركة المفاصل وقد تتطلب إزالة جراحية.

التهاب المفاصل الالتهابي الحاد Acute inflammatory arthritis

يحدث ترسب BCP بشكل شائع في الفصال العظمي، سواء بمفرده أو بالاشتراك مع بلورات CPPD، وفي هذه الحالة يشار إليه على أنه مرض الترسب البلوري المختلط. قد يظهر مع النقرس الكاذب أو يكون نتيجة عرضية.



الشكل 24.29 صورة شعاعية للكتف تظهر تكلس الوتر فوق الشوكي (السهم).

متلازمة كتف ميلووكي Milwaukee shoulder syndrome

هذه متلازمة نادرة، حيث يرتبط الترسب المكثف لبلورات BCP في المفاصل الكبيرة بتدمير المفصل التدريجي. وهو أكثر شيوعاً عند النساء منه عند الرجال. تكون البداية تدريجية مع آلام المفاصل، وأحياناً تسرعها الأذية المفصلية أو الإفراط في الاستخدام. يتطور المرض على مدى بضعة أشهر ويسبب ألماً شديداً وعجزاً مصحوباً بتدمير المفاصل. تظهر الأشعة تضيق مساحة المفصل، والتنبتات العظمية والتكلس. ينتج عن البزل كميات كبيرة من السوائل غير الالتهابية نسبياً والتي تحتوي على مجاميع وفيرة من BCP وغالباً شظايا غضروفية. التشخيص التفريقي هو النخر اللاوعائي في المرحلة النهائية أو الإنتان المزمن أو المفصل العصبي. لا توجد استجابة طورية حادة وتكون مزارع السائل الزليلي سلبية. يتم العلاج بالمسكنات، والحقن داخل المفصل والعلاجات الفيزيائية الموضعية والعلاج الطبيعي. النتيجة السريرية ضعيفة، ويحتاج معظم المرضى إلى استبدال المفاصل. السبب غير مفهوم بشكل كامل ولكن يتوقع بأن ترسب بلورات BCP ينشط الكولاجيناز والبروتيازات الآخر في الخلايا المفصلية والمسؤولة عن تلف الأنسجة.

داء النسيج الضام المناعي الذاتي

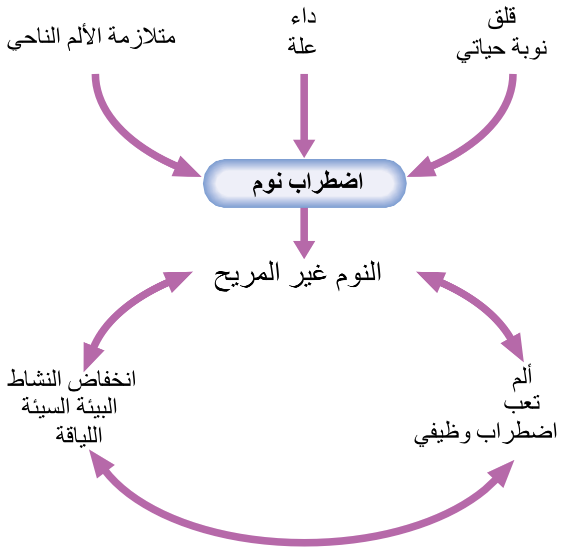
قد يحدث ترسب BCP في الأنسجة والعضلات تحت الجلد للمرضى الذين يعانون من التصلب الجهازي وأمراض النسيج الضام المناعية الذاتية الأخرى. عادةً ما تكون الرواسب بدون أعراض ولكنها قد تترافق مع الألم والتقرح الموضعي. الآلية التي يحدث بها هذا غير واضحة ولا يوجد علاج محدد.

الاعتلال العضلي الليفي

الألم العضلي الليفي (FM) هو حالة من الألم العام وما يترتب على ذلك من إعاقة. كثيراً ما تترافق مع أعراض غير مفسرة طبياً في أجهزة أخرى. تبلغ نسبة الانتشار في المملكة المتحدة والولايات المتحدة حوالي 2–3٪. على الرغم من أن FM يمكن أن يحدث في أي عمر بما في ذلك المراهقة، إلا أنه يزداد انتشاره مع تقدم العمر، ليصل إلى ذروته بنسبة 7٪ لدى النساء فوق سن 70. هناك غلبة قوية للإناث تبلغ حوالي 10: 1. تشمل عوامل الخطر الأحداث الحياتية التي تسبب ضائقة نفسية اجتماعية مستديمة تتعلق بالإساءة السابقة، والتنافر الزوجي، وإدمان الكحول أو المرض في الأسرة، اضطرابات النوم الصحي. والإصابة أو الاعتداء السابق، وانخفاض الدخل. ينشأ FM في مجموعة متنوعة من الأعراق والثقافات.

الفيزيولوجيا المرضية

لا يُفهم سبب الإصابة بمرض FM بشكل جيد، إلا أن هناك شذوذان قد يكونان مترابطين (الشكل 24.30) وتم الإبلاغ عنها باستمرار في المرضى المصابين بالاضطراب، وهما: والنوم غير المنظم وغير الكافي وحساسية الألم، ربما بسبب إدراك غير طبيعي للألم.



الشكل 24.30: الآليات المسببة المحتملة في الألم العضلي الليفي.

المظاهر السريرية

السمة الرئيسية التي تظهر هي الألم المنتشر، والذي غالباً ما يكون أسوأ في الرقبة والظهر (الإطار 24.47). إنه منتشر بشكل مميز ولا يستجيب للمسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. غالباً ما يجعل العلاج الطبيعي ألم FM أسوأ. يعتبر التعب الذي يظهر في الصباح مشكلة رئيسية أخرى وغالباً ما يؤدي للعجز. على الرغم من أنه يمكن للناس عادةً ارتداء الملابس وتناول الطعام والعناية بأنفسهم، إلا أنهم قد لا يتمكنون من أداء مهام مثل التسوق أو الأعمال المنزلية. ربما واجهوا صعوبات كبيرة في العمل أو ربما يتقاعدون بسبب الألم والتعب. الفحص غير نوعي، بصرف النظر عن وجود فرط التألم عند الضغط الاصبعي المعتدل (يكفي فقط لتبييض الظفر) نوق عدة نقاط (الشكل 24.31).

الاستقصاءات والتدبير

لا يوجد شذوذ في فحوصات الدم الروتينية أو التصوير ولكن من المهم فحص الحالات الأخرى التي يمكن أن تفسر كل أو بعض أعراض المريض (الإطار 24.48). لا يُنصح بالتصوير المكثف ولكن التصوير الومضاني للعظام يمكن أن يحدد العديد من الحالات التي يمكن أن تسهم في انتشار الألم وهو اختبار "سلبي" مفيد.

تتمثل أهداف التدبير في تثقيف المريض حول الحالة ومعالجة المشكلات النفسية التي لم يتم حلها وتحقيق السيطرة على الألم وتحسين النوم. يجب أن يشمل التعليم الزوج أو العائلة أو مقدم الرعاية. يجب الاعتراف بأن سبب FM غير مفهوم تماماً ولكن الألم المنتشر لا يعكس الالتهاب أو تلف الأنسجة أو المرض. يعتبر نموذج دورة الإدامة الذاتية لسوء النوم والألم (انظر الشكل 24.30) إطاراً مفيداً للتدبير القائم على حلّ المشكلات. يمكن أن يساعد فهم التشخيص المريض في كثير من الأحيان على التعامل مع الأعراض. قد يؤدي الاستقصاء المتكرر أو المطول إلى تعزيز المعتقدات في الإمراضيات الغامضة الخطيرة ويجب تجنبه. قد تساعد جرعة منخفضة من الأميتريبتيلين (10–75 مغ في الليل)، مع أو بدون فلوكستين، عن طريق تشجيع نوم دلتا وتقليل إثارة الحبل الشوكي.

i 24.47 طيف الأعراض في الألم العضلي الليفي

الأعراض الشائعة

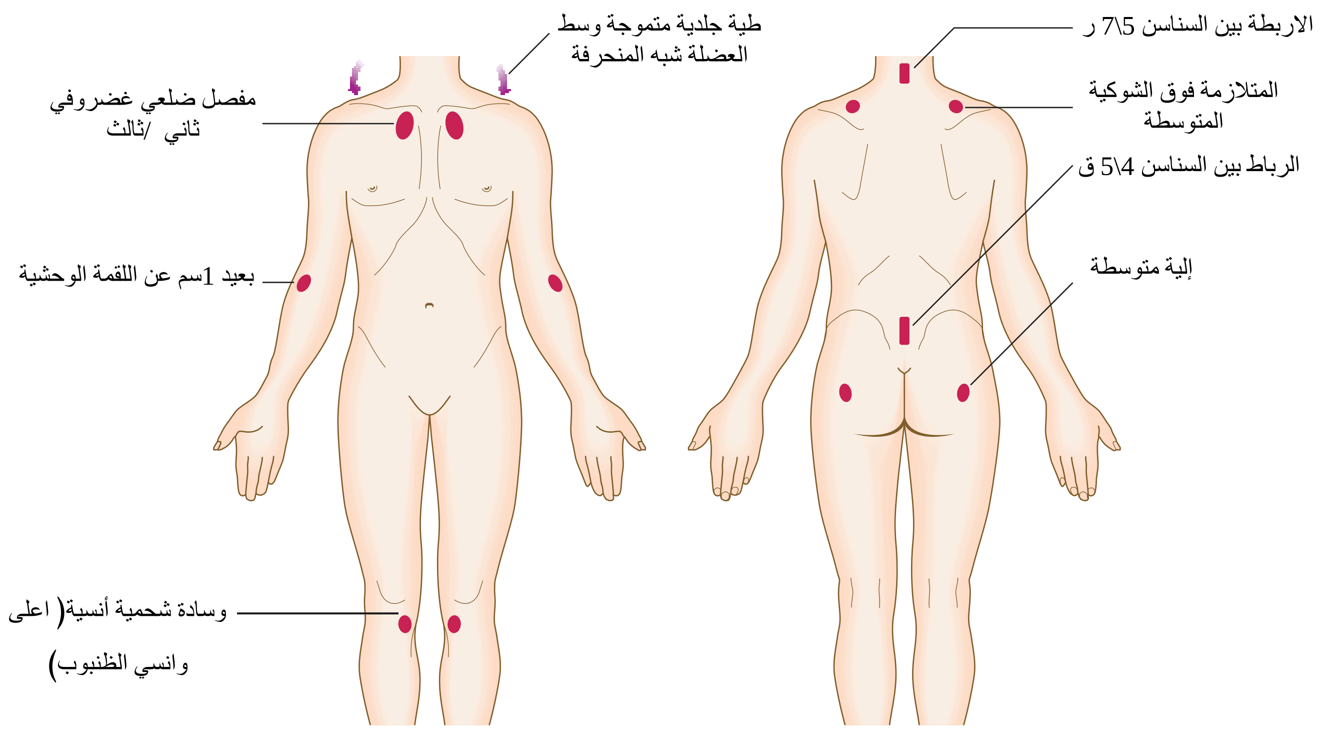
- ألم منتشر
- تعب
- عجز
- النوم غير كافٍ أو منتظم
- ضعف التأثير والتهيج وضعف التركيز

الأعراض الحركية المتغيرة

- التيبس في الصباح الباكر
- الشعور بالتورم في اليدين
- وخز رؤوس الأصابع

أعراض إضافية، متغيرة، غير حركية

- صداع أمامي غير نابض (صداع توتري)
- ألم بطني ماغص، تورم، تغير العادات المعوية (متلازمة القولون العصبي)
- امتلاء المثانة، التردد الليلي (المثانة المتهيجة)
- فرط التعرق، وعسر الجماع، وعدم الراحة عند اللمس
- كثرة الآثار الجانبية للأدوية (الحساسية الكيميائية)


الاربطة بين السناسن 5\7 ر
المتلازمة فوق الشوكية المتوسطة
الرباط بين السناسن 4\5 ق
إلية متوسطة
طية جلدية متموجة وسط العضلة شبه المنحرفة
مفصل ضلعي غضروفي ثاني /ثالث
بعيد 1سم عن اللقمة الوحشية
وسادة شحمية أنسية(اعلى وانسي الظنبوب)

الشكل 24.31: نقاط الألم النموذجية في الألم العضلي الليفي.

ومع ذلك فإن العديد من الأشخاص المصابين بالاعتلال العضلي الليفي لا يتحملون حتى الجرعات الصغيرة من الأميتريبتيلين. هناك أدلة محدودة على استخدام مثبطات إعادة امتصاص الترامادول والسيروتونين والنورأدرينالين (النوربينفرين) مثل دولوكستين ومضادات الاختلاج بريغابالين وغابابنتين. يمكن أن تؤدي الزيادة المتدرجة في تمارين الأيروبيك إلى تحسين جودة النوم والرفاهية. يجب تشجيع استخدام استراتيجيات المساعدة الذاتية والنهج السلوكي المعرفي مع تقنيات الاسترخاء. يجب استكشاف القلق المتزايد المتعلق بأحداث الحياة المؤلمة على وجه التحديد من خلال الاستشارة المناسبة.

أخماج العظام والمفاصل

التهاب المفاصل الإنتاني Septic arthritis

التهاب المفاصل الإنتاني هو أسرع أمراض المفاصل وأكثرها تدميراً. معدل الإصابة هو 2–10 لكل 100.000 في عموم السكان و30–70 لكل 100.000 في أولئك الذين يعانون من أمراض المفاصل الموجودة مسبقاً أو استبدال المفاصل. يرتبط التهاب المفاصل الإنتاني بمراضة كبيرة ولا يزال معدل الوفيات فيه حوالي 10 ٪ على الرغم من التقدم في العلاج المضاد للميكروبات. أهم عامل خطر للوفاة هو زيادة العمر.

الإمراضيات

يحدث التهاب المفاصل الإنتاني عادةً نتيجة الانتشار الدموي لالتهابات الجلد أو الجهاز التنفسي العلوي. الخمج من جروح الوخز المباشرة أو الثانوي لبزل المفاصل غير شائع. تشمل عوامل الخطر التقدم في السن، وأمراض المفاصل الموجودة مسبقاً (بشكل رئيسي التهاب المفاصل الرثياني) ، والداء السكري، وتثبيط المناعة (عن طريق الأدوية أو المرض) وإساءة استخدام العقاقير الوريدية. في التهاب المفاصل الرثياني، يعد الجلد بوابة دخول متكررة بسبب تعطن الجلد بين أصابع القدم بسبب تشوه المفاصل وصعوبة تنظيف القدم بسبب تشوه اليد. يصف **الإطار 24.49** الاعتبارات الخاصة بكبار السن.

24.48 الفحوصات المخبرية الموصى بها قبل تأكيد تشخيص الألم العضلي الليفي

الاختبار	الحالة التي يطلب فيها
تعداد الدم الكامل، اختبارات وظائف الكبد والكلى.	استطبابات المرض العامة
معدل ترسيب كريات الدم الحمراء، بروتين C الارتكاسي، أميلوئيد المصل A، الغلوبولين المناعي.	الأمراض الالتهابية
وظائف الدرق	قصور/فرط نشاط الغدة الدرقية
الكالسيوم، الألبومين، الفوسفات، الفوسفاتاز القلوي، الهرمون جار الدرقي، 25–هيدروكسي فيتامين– D، الإنزيم المحول للأنجيوتنسين المصلي.	فرط نشاط جارات الدرق ، تلين العظام، الساركوئيد
أضداد النوى، المستضدات النووية القابلة للاستخراج، العامل الروماتوئيدي، الأضداد الببتيدية للسيترولين الحلقي، المتممة C3 و C4، د، مضاد التخثر الذأبي، أضداد الكارديوليبين، أضداد للمكورات العقدية	الأمراض الالتهابية والمناعية الذاتية

المظاهر السريرية

التظاهر المعتاد يكون بالتهاب المفصل الوحيد الحاد أو تحت الحاد والحمى. عادةً ما يكون المفصل متورماً وساخناً وأحمر اللون مع ألم أثناء الراحة وأثناء الحركة. على الرغم من إمكانية إصابة أي مفصل، فإن مفاصل الأطراف السفلية مثل الركبة والورك هي الأكثر استهدافاً. قد يتعرّض المرضى المصابون بالتهاب المفاصل الموجود مسبقاً لإصابة متعددة في المفاصل.

عند البالغين تكون المتعضيات الأكثر احتمالاً هي المكورات العنقودية الذهبية، خاصةً عد مرضى التهاب المفاصل الرثياني وداء السكري. عند البالغين الشباب النشطين جنسياً، قد تكون المكورات البنية مسؤولة.

24.49 أخماج المفاصل والعظام عند كبار السن

- **خمج العمود الفقري:** أكثر شيوعاً. قد يتأخر أكتشافه، حيث قد تُعزى الأعراض إلى كسور الانضغاط الناتجة عن هشاشة العظام.
- **الأمراض الوعائية المحيطية:** تؤدي إلى إصابة عظام القدمين بشكل متكرر، كما أن قرحة القدم السكرية مختلطة بشكل شائع بسبب التهاب العظم والنقي.
- **التهابات المفاصل الصناعية:** أصبحت أكثر شيوعاً الآن بسبب زيادة تواتر إدخال المفصل الاصطناعي عند كبار السن.
- **العصيات سالبة الغرام:** تسبي الأمراض بشكل أكثر شيوعاً كما هو عند الشباب.
- **السيفالوسبورينات:** يمنع استعمالها بسبب ارتفاع مخاطر الإصابة بالمطثية العسيرة.
- **التهاب المفاصل الإنتاني:** ترتفع نسبة الوفيات بين المرضى المسنين.

تحدث أخماج المكورات البنية المنتشرة في ما يصل إلى 3٪ من مرضى السيلان غير المعالج. يظهر هذا عادة مع ألم مفصلي هاجر وحمى منخفضة الدرجة والتهاب غمد الوتر . قد تكون الآفات الجلدية البثرية المؤلمة موجودة أيضاً. تعدُّ العصيات سالبة الغرام أو المكورات العقدية B وC وG من الأسباب المهمة بين كبار السن ومتعاطي المخدرات الوريدية. قد يكون سبب التهاب المفاصل الإنتاني هو المكورات العقدية من المجموعة أ والمكورات الرئوية والمكورات السحائية والمستدمية النزلية.

الاستقصاءات

الاستقصاء المحوري هو البزل المفصلي ولكن يجب أيضاً أخذ مزارع الدم. عادةً ما يكون السائل الزليلي عكراً أو مدمى ولكن قد يبدو طبيعياً. إذا لم يكن الوصول إلى المفصل متاحاً بسهولة، فيجب إجراء البزل تحت توجيه التصوير أو في غرفة العمليات. يجب بزل المفاصل الاصطناعية في غرفة العمليات فقط. يجب إرسال السائل الزليلي من أجل تلوين غرام والزرع؛ يكون الزرع إيجابياً في حوالي 90٪ من الحالات ولكن تلوين غرام إيجابي في 50٪ فقط. في المقابل تكون زراعة السائل الزليلي إيجابية في 30٪ فقط من أخماج المكورات البنية مما يجعل من المهم الحصول على زرع متزامن من الجهاز التناسلي (إيجابي في 70–90٪ من الحالات). هناك زيادة في

عدد الكريات البيض مع ارتفاع ESR وCRP في معظم المرضى، ولكن قد تكون هذه الميزات غائبة في المرضى المسنين أو الذين يعانون من نقص المناعة أو في وقت مبكر من مسار المرض. القياسات التسلسلية لـCRP وESR مفيدة في متابعة الاستجابة للعلاج.

التدبير

تم تلخيص مبادئ التدبير في **الإطار 24.50**. يجب إدخال المريض إلى المستشفى لتسكين الآلام وإعطاء المضادات الحيوية عن طريق الحقن. فلوكلوكساسيللين (2غ 4 مرات يومياً) هو المضاد الحيوي المفضل في انتظار نتائج الزرع، لأنه سيغطي معظم أخماج المكورات العنقودية والمكورات العقدية. إذا كان هناك سبب للاشتباه في المكورات العنقودية الذهبية المقاومة للميتيسيلين (كما في حال الناقل المعروف)، فيجب استخدام الفانكومايسين بدلاً من ذلك أثناء انتظار الزرع. في حالة الاشتباه في وجود أخماج سالبة الغرام، ينبغي اعتبار الجنتاميسين أو الفانكومايسين علاجات الخط الأول. السيفالوسبورينات هي بديل محتمل للأخماج سالبة الجرام ولكنها تنطوي على مخاطر عالية للإصابة بعدوى المطثية العسيرة لدى الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً.

يجب دائماً طلب مشورة علم الأحياء الدقيقة في المواقف المعقدة، مثل عند علاج متعاطي المخدرات عن طريق الحقن، والمرضى في العناية المركزة والمرضى المصابين بعصيات مقاومة. من المعتاد الاستمرار في استخدام المضادات الحيوية عن طريق الوريد لمدة أسبوعين ومتابعة ذلك بالعلاج عن طريق الفم لمدة 4 أسابيع أخرى ولكن لا يوجد دليل يدعم المدة المثلى للعلاج.

التهاب العظم والنقي Osteomyelitis

في التهاب العظم والنقي، تكون المواقع الرئيسية للخمج هي العظام ونقي العظام. قد يكون أي جزء من العظم مصاباً ولكن هناك استهداف تفضيلي لمناطق juxta-epiphyseal للعظام الطويلة المجاورة للمفاصل. يزداد خطر الإصابة بالتهاب العظم والنقي مع تقدم العمر. يبلغ معدل الإصابة حوالي 8 حالات لكل 100.000 شخص بالسنة لمن هم دون سن 18، وترتفع إلى 40.8 حالة لمن تتراوح أعمارهم بين 60–69 و 88.3 حالة لمن هم فوق سن 80.

الإمراضيات

الانتشار الدموي هو السبب الأكثر شيوعاً عند الأطفال، لكن انتشار الخمج من الأنسجة الرخوة المجاورة أو نتيجة الجراحة يكون أكثر أهمية عند البالغين. داء السكري هو عامل خطر مهم بشكل خاص حيث يمثل حوالي 30٪ من الحالات في السلسلة الأخيرة. تشمل عوامل الخطر الأخرى العلاج المثبط للمناعة، وخمج فيروس HIV والداء المنجلي، والتي تزيد بشكل خاص من خطر الإصابة بعدوى السالمونيلا. الكائنات الحية الأكثر مشاركة هي Staphylococcus aureus وStaphylococcus epidermidis وStreptococci T.

المظاهر السريرية

يترافق التظاهر السريري بألم موضعي في العظام ومضض، وغالباً ما يكون مصحوباً بالضيق والتعرق الليلي والحمى. قد يكون تحريك المفصل المجاور مؤلماً وقد يصاب بانصباب عقيم أو التهاب مفاصل إنتاني ثانوي.

الاستقصاءات

يجب أن يخضع المرضى المشتبه في إصابتهم بالتهاب العظم والنقي إلى تصوير بالرنين المغناطيسي، وهو أكثر حساسية من الأشعة البسيطة للكشف عن التغيرات المبكرة. يجب الحصول على الزرع عن طريق خزعة مفتوحة أو موجهة بالتصوير من الآفة. يمكن رؤية دليل على هشاشة العظام وانحلال العظم الموضعي ونخر العظم على الأشعة السينية. يجب أخذ عينات الدم والتي قد تكشف أيضاً عن الكائن الحي المسبب. يُظهر الفحص الروتيني للدم عادة دليلاً على استجابة المرحلة الحادة بارتفاع العدلات وارتفاع ESR وCRP.

التدبير

يعد الكشف المبكر أمراً بالغ الأهمية حيث أنه بمجرد أن يصبح التهاب العظم والنقي مزمناً يكون من الصعب جداً القضاء عليه بالمضادات الحيوية وحدها.

24.50 التدبير الإسعافي عند الاشتباه بالتهاب المفاصل الإنتاني

أدخل المريض إلى المستشفى

إجراء استقصاءات عاجلة

- **بزل المفصل:**
  أرسل السائل الزليلي من أجل تلوين غرام والزرع
  استخدم التوجيه بالتصوير إذا لزم الأمر
- إرسال الدم للزرع والكيمياء الحيوية الروتينية وأمراض الدم، بما في ذلك معدل تثفيل كريات الدم الحمراء والبروتين الارتكاسي C
- ضع في اعتبارك إرسال عينات أخرى (قشع، بول، مسحة جرح) للزرع، اعتماداً على قصة المريض، لتحديد المصدر الأساسي للخمج.

البدء بالمضادات الحيوية عن طريق الوريد:

- فلوكلوكساسيللين (2غ 4 مرات يومياً)
- إذا كان البنسلين مسبباً للحساسية: كليندامايسين (450–600 مغ 4 مرات يومياً للمرضى الأصغر سناً) فانكومايسين في الوريد (1 غ مرتين يومياً إذا كان العمر أكبر من 65 عاماً)
- في حالة ارتفاع مخاطر الإصابة بالإنتان سالب الغرام (أخماج المسالك البولية المتكررة):

جنتاميسين وريدي (5 مغ/كغ مرة واحدة يومياً) أو فانكومايسين (750–1000 مغ مرتين يومياً)

تخفيف الألم:

- المسكنات الفموية و/أو الوريدية
- ضع في اعتبارك استخدام أكياس الثلج الموضعية

البزل المفصلي:

- إجراء بزل إبرة متكرر وصولاً للتجفيف (1–3 مرات يومياً أو حسب الحاجة)
- ضع في اعتبارك البزل بالمنظار إذا كان البزل بالإبرة صعباً

ترتيب العلاج الطبيعي:

- حركة منفعلة منتظمة مبكرة، تترقى إلى حركات فعالة بمجرد السيطرة على الألم وعدم عودة تراكم الانصباب.

المبادئ هي تلك المتبعة في التهاب المفاصل الإنتاني، باستخدام المضادات الحيوية الوريدية لمدة أسبوعين، تليها المضادات الحيوية عن طريق الفم لمدة 4 أسابيع على الأقل. الاستثناء هو التهاب العظم والنقي الموضعي في أصابع القدم والأصابع، والذي يمكن علاجه بنجاح في كثير من الأحيان من خلال دورة طويلة من المضادات الحيوية عن طريق الفم.

التهاب القرص

التهاب القرص هو حالة غير شائعة حيث يوجد خمج في القرص الفقري، وغالباً ما يمتد إلى الحيز فوق الجافية أو الأنسجة الرخوة المجاورة للفقرة. المكورات العنقودية الذهبية هي أكثر مسببات الحالة شيوعاً. تشمل عوامل الخطر داء السكري ونقص المناعة أو العلاج المثبط للمناعة وتعاطي المخدرات عن طريق الوريد. التظاهر السريري مصحوب بآلام في الظهر وحمّى، واستجابة طور حاد مع ارتفاع ESR و CRP وعدلات. وفي حالة الاشتباه بالتشخيص يجب إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي وأخذ عينات الدم. إذا كانت مزارع الدم سلبية فيجب إجراء خزعة مفتوحة أو موجهة بالتصوير من الآفة لمحاولة تحديد الكائن المسؤول. يتم التدبير بالرعاية الداعمة والمضادات الحيوية بالحقن متبوعة بالمضادات الحيوية عن طريق الفم كما هو موصوف في **التهاب العظم والنقي**.

السل

يمكن أن يؤثر السل على الجهاز العضلي الهيكلي، وعادة ما يستهدف العمود الفقري (داء بوت) أو المفاصل الكبيرة مثل الورك أو الركبة أو الكاحل. يتظاهر سريرياً بألم وتورم وحمى. التغييرات الشعاعية غير نوعية ونادراً ما يتم التعرف على البكتيريا المتفطرية في السائل الزليلي، لذلك يلزم أخذ خزعة من الأنسجة للتشخيص النهائي. تم وصف التدابير الدوائية في **الفصل 17**. في بعض الحالات قد تكون هناك حاجة إلى التنضير الجراحي لمرض المفاصل الواسع، وقد تتطلب إصابة العمود الفقري تثبيتاً جراحياً وإزالة الضغط.

الداء الرثياني

التهاب المفاصل الروماتويدي (RA) هو شكل شائع من التهاب المفاصل يحدث في جميع أنحاء العالم وفي جميع المجموعات العرقية. يبلغ انتشار التهاب المفاصل الروماتويدي حوالي 0.8–1.0 ٪ في أوروبا وشبه القارة الهندية، مع نسبة الإناث إلى الذكور 3: 1. انتشار أقل في جنوب شرق آسيا (0.4 ٪). أعلى معدل انتشار في العالم في هنود بيما

(5٪). إنه مرض مزمن يتميز بمسار سريري من التفاقم والهجوع.

الفيزيولوجيا المرضية

التهاب المفاصل الروماتويدي هو مرض معقد له مكونات وراثية وبيئية. تتجلى أهمية العوامل الوراثية من خلال التوافق العالي لـ RA في أحادي الزيغوت (12–15٪) مقارنة بالتوائم ثنائية الزيغوت (3٪)، وزيادة تواتر المرض في أقارب المرضى من الدرجة الأولى.

أقوى ارتباط هو مع المتغيرات في منطقة HLA. أظهرت الدراسات الحديثة أن الارتباط بـ HLA يتم تحديده من خلال الاختلافات في ثلاثة أحماض أمينية في جزيء (HLA-DRβ1 المواضع 11 و71 و74) والمتغيرات الفردية HLA-B (في الموضع 9) و(HLA-DRβ1 في الموضع 9). تقع المواقع غير HLA عموماً داخل الجينات المشاركة في تنظيم الاستجابة المناعية أو بالقرب منها.

يعد تدخين السجائر أحد عوامل الخطر البيئية المهمة، والذي يرتبط أيضاً بمرض أكثر شدة وانخفاض الاستجابة للعلاج. قد يحدث الهجوع أثناء الحمل وأحياناً يحدث التهاب المفاصل الروماتويدي لأول مرة بعد الولادة. من المحتمل أن يكون هذا بسبب كبح الاستجابة المناعية أثناء الحمل ولكن التغيرات الهرمونية قد تلعب دوراً أيضاً. يتميز المرض بارتشاح الغشاء الزليلي بالخلايا اللمفاوية وخلايا البلازما والخلايا التغصنية والبالعات. هناك دليل على أن الخلايا اللمفاوية CD4 + T والخلايا B تلعبان أدواراً مهمة في التسبب في التهاب المفاصل الروماتويدي من خلال التفاعل مع الخلايا الأخرى في الغشاء الزليلي، كما هو موضح في **الشكل 24.32**.

المظاهر السريرية

العرض النموذجي هو الألم وتورم المفاصل وتيبسها الذي يؤثر على المفاصل الصغيرة في اليدين والقدمين والمعصمين بطريقة متناظرة. قد تحدث أيضاً إصابة كبيرة بالمفاصل وأعراض جهازية وخصائص خارج المفصل. تظهر المعايير السريرية لتشخيص التهاب المفاصل الروماتويدي في **الإطار 24.52**..

في بعض الأحيان يكون التهاب المفاصل الروماتويدي حاداً مع يبوسة شديدة في الصباح الباكر، والتهاب مفاصل عديد، ووذمة انطباعية. يحدث هذا بشكل أكثر شيوعاً في الشيخوخة. والتظاهر الآخر هو تصلب العضلات الدانية الذي يحاكي ألم العضلات الروماتيزمي. تكون البداية متجانسة أحياناً مع نوبات انتكاسية ومتكررة من الألم والتصلب والتورم التي تستمر لبضع ساعات أو أيام فقط.

يكشف الفحص عادة عن تورم ومضض في المفاصل المصابة. الحمامى غير شائعة ويشير وجودها إلى وجود الإنتان. قد تتطور التشوهات المميزة مع مرض طويل الأمد غير خاضع للسيطرة، على الرغم من أن هذه التشوهات أصبحت أقل شيوعاً خلال السنوات الأخيرة مع تدبير أكثر حزماً. وهي تشمل الانحراف الزندي للأصابع، وتشوه "عنق الإوزة"، وتشوه العروة أو "ثقب الزر"، وتشوه Z للإبهام (**الشكل 24.33**).

المظاهر الجهازية

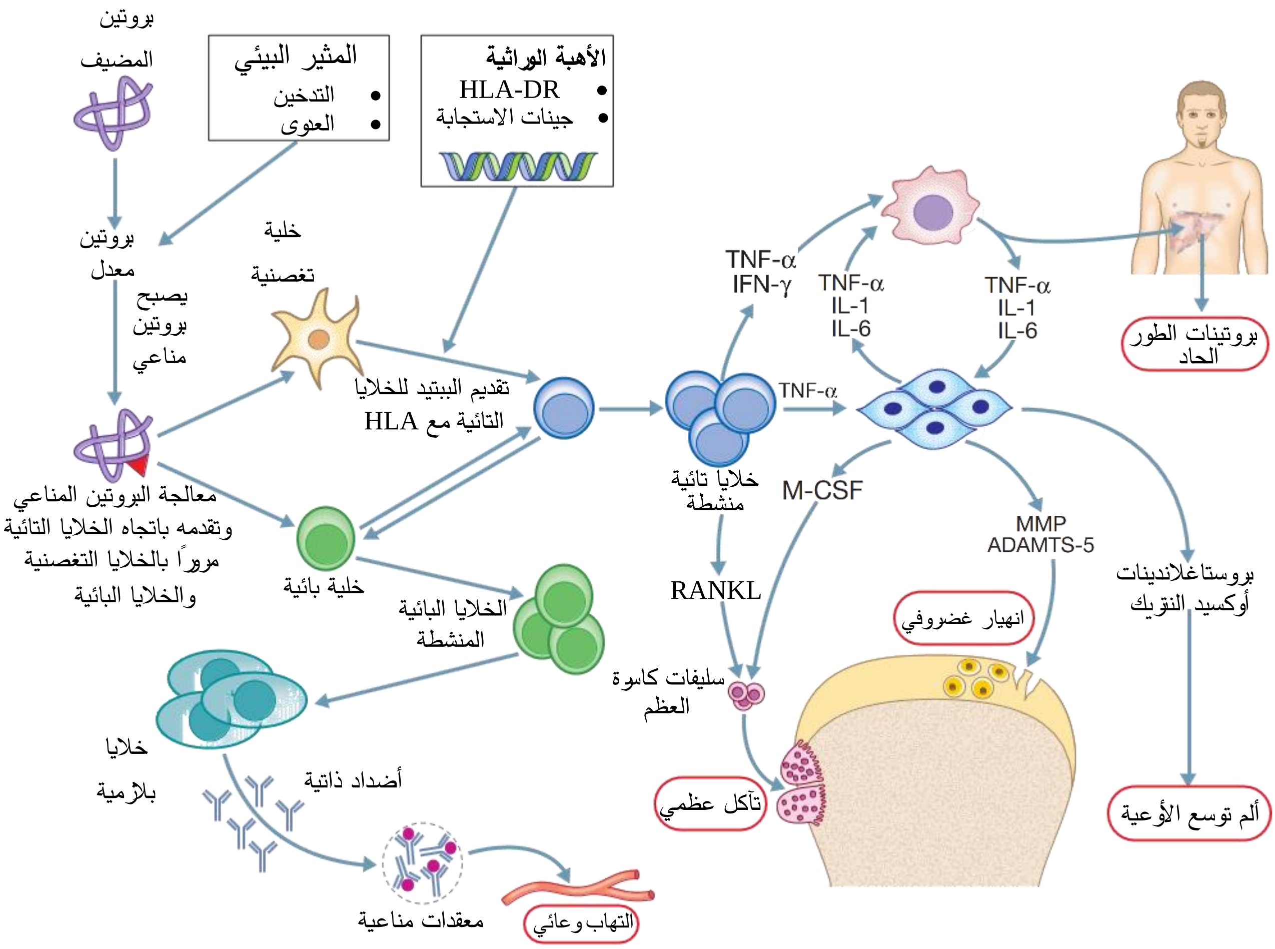
قد يحدث فقدان الشهية وفقدان الوزن والإرهاق طوال فترة المرض. هشاشة العظام هي اختلاط شائع (ص 1044) وقد يحدث هزال للعضلات نتيجة للالتهاب الجهازي وانخفاض النشاط. تكون السمات خارج المفصل أكثر شيوعاً في المرضى الذين يعانون من الداء التآكلي إيجابي المصل طويل الأمد ولكن قد تحدث أحياناً عند التظاهر، خاصةً عند الرجال. يرجع معظمها إلى التهاب المصليات، والورم الحبيبي، وتشكيل العقيدات أو التهاب الأوعية الدموية (**الإطار 24.53**).

العقيدات

تحدث العقيدات الروماتيزمية بشكل حصري تقريباً في المرضى الموجبين لـ RF أو ACPA، عادةً في الأوتار الباسطة (**الشكل 24.34**). غالباً ما تكون بدون أعراض ولكن قد يختلط بعضها بسبب التقرح والخمج الثانوي.

التهاب الأوعية

غير شائع ولكنه قد يحدث في المرضى إيجابيي المصل. يكون التظاهر السريري مصحوباً بأعراض جهازية مثل التعب والحمى واحتشاء طية الظفر. نادراً ما يحدث تقرح جلدي وتنخر جلدي وانسداد في الشريان المساريقي أو الكلوي أو الإكليلي.


بروتين المضيف
المثير البيئي
• التدخين
• العدوى
الأهبة الوراثية
• HLA-DR
• جينات الاستجابة
بروتين معدل
يصبح بروتين مناعي
خلية تغصنية
تقديم الببتيد للخلايا التائية مع HLA
معالجة البروتين المناعي وتقدمه باتجاه الخلايا التائية مروراً بالخلايا التغصنية والخلايا البائية
خلية بائية
الخلايا البائية المنشطة
خلايا بلازمية
أضداد ذاتية
معقدات مناعية
التهاب وعائي
TNF-α
IFN-γ
TNF-α
IL-1
IL-6
TNF-α
IL-1
IL-6
TNF-α
خلايا تائية منشطة
M-CSF
RANKL
سليفات كاسرة العظم
تآكل عظمي
MMP
ADAMTS-5
انهيار غضروفي
بروتينات الطور الحاد
بروستاغلاندينات
أوكسيد النتريك
ألم توسع الأوعية

الشكل 23.32 الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب المفاصل الروماتويدي. يتم عرض بعض السيتوكينات والتفاعلات الخلوية التي يعتقد أنها مهمة في التهاب المفاصل الروماتويدي. (MVP-matrix ،IL-interleukin M-CSF-macrophage Colony-stimulating factor ؛ ADAMTSS-a precanase ؛metalloproteinase ؛RANKL receptor activator of kappa B ligand ؛TNF-tumor recrosis factor)

إصابة العين

أكثر الأعراض شيوعاً هو جفاف العين (التهاب القرنية والملتحمة الجاف) بسبب متلازمة جوغرن الثانوية. التهاب الصلبة والتهاب القرنية التقرحي المحيطي غير شائعين ولكنهما أكثر خطورة وقد يسببان مضاعفات تهدد البصر عادة ما تتظاهر بالألم والاحمرار.

التهاب المصليات

عادة ما يكون الالتهاب المصلي بدون أعراض ولكنه قد يظهر مع ألم في الجنب أو التامور وضيق في التنفس. نادراً ما يحدث الانصباب التاموري والتهاب التامور الحاصر.

إصابة القلب

تم الإبلاغ عن حصار القلب، واعتلال عضلة القلب، وانسداد الشريان الإكليلي، وقلس الأبهر ولكنها نادرة. يزداد خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية بسبب مجموعة من عوامل الخطر التقليدية مثل ارتفاع الكوليسترول والتدخين وارتفاع ضغط الدم وانخفاض النشاط الجسدي ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والقشرانيات السكرية وتأثيرات السيتوكينات الالتهابية على بطانة الأوعية الدموية.

إصابة الرئة

قد يحدث التليف الرئوي ولكن غالباً ما يكون بدون أعراض. هناك بعض الأدلة على أن خطر الإصابة بالتليف الرئوي يزداد عن طريق العلاج المضاد لعامل النخر الورمي، على الرغم من أنه غير مؤكد ما إذا كان هذا سبباً أو علامة على مرض أكثر شدة في المرضى الذين يحتاجون إلى علاج مضاد لعامل النخر الورمي.

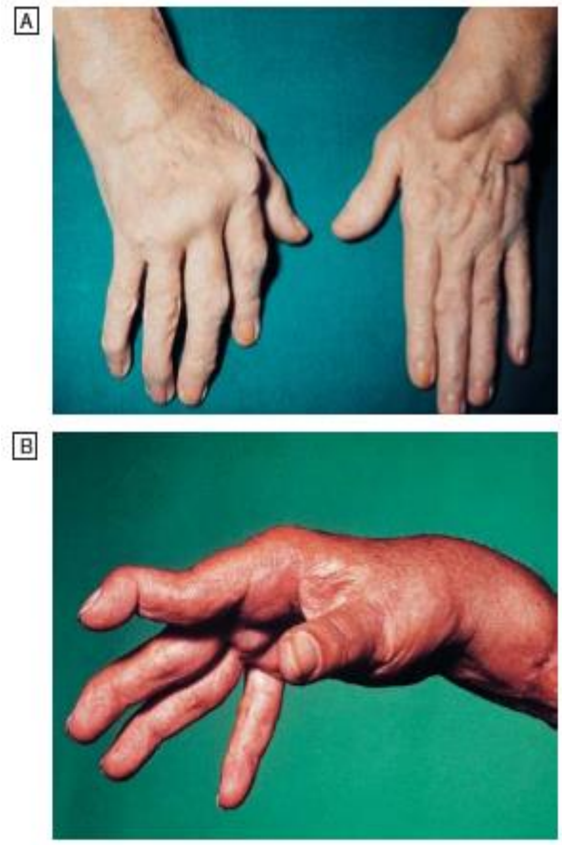
24.52 المعايير التشخيصية لالتهاب المفاصل الروماتويدي

المعيار	النقاط
المفاصل المتأثرة	
1 مفصل كبير	0
2–10 مفاصل كبيرة	1
1–3 مفاصل صغيرة	2
4–10 مفاصل صغيرة	3
> 10 مفاصل (مفصل صغير واحد على الأقل)	5
المصليات	
سلبية ACPA و RF	0
إيجابية قليلة لـ RF وACPA	2
إيجابية عالية لـ RF وACPA	3
مدة الأعراض	
اقل من 6 أسابيع	0
أكثر من 6 أسابيع	1
تفاعلات الطور الحاد	
عادي CRP وESR	0
غير طبيعي CRP أو ESR	1

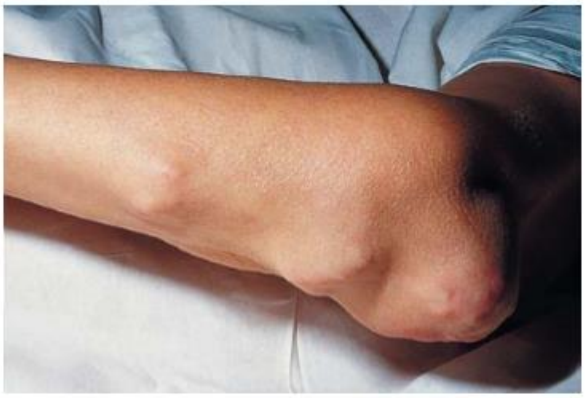
يعتبر المرضى الحاصلون على درجة ≥ 6 لديهم التهاب المفاصل الروماتويدي واضح.

اعتلال الأعصاب المحيطية

قد ينتج اعتلال الأعصاب المحيطية عن الضغط عن طريق الغشاء الزليلي المتضخم أو خلع جزئي للمفصل. يعد ضغط العصب الناصف هو الأكثر شيوعاً ويمكن أن تحدث متلازمة النفق الرسغي الثنائي كميزة عرضية لـ RA. تشمل المتلازمات الأخرى انضغاط العصب الزندي عند المرفق أو الرسغ، وضغط العصب المأبضي الجانبي عند رأس الشظية، ومتلازمة النفق الرصغي (انحباس العصب الظنبوبي الخلفي في قيد القابضات)، مما يسبب الحرق والوخز والخدر في أخمص وأصابع القدم. قد يحدث الاعتلال العصبي المحيطي المنتشر والتهاب العصب الأحادي المتعدد في المرضى المصابين بالتهاب الأوعية الروماتويدي.



الشكل 24.33 اليد المصابة بالتهاب المفاصل الروماتويدي. A انحراف زندي للأصابع مع ضياع في عضلات اليدين الصغيرة وتورم زليلي عند الرسغين، وأغلفة الأوتار الباسطة، والمفاصل السنعية السلامية والمفاصل الدانية القريبة. B تشوه "عنق الإوزة" في الأصابع.



الشكل 24.34 العقيدات الروماتيزمية والتهاب الجراب الزجّي. كانت العقيدات مجسوسة داخل وخارج الجراب.

24.53 التظاهرات خارج المفصلية للداء الرثياني

الجهازية

- حمى
- فقدان الوزن
- إعياء
- القابلية للخمج

الجهاز العضلي الهيكلي

- هزال العضلات
- التهاب غمد الوتر
- التهاب الجراب
- هشاشة العظام

الدموية

- فقر دم
- كثرة الصفيحات
- فرط الحمضات

الجهاز اللمفاوي

- متلازمة فيلتي (انظر الإطار 24.54)
- تضخم الطحال

العقد

- الجيوب الأنفية
- النواسير

البصرية

- التهاب فوق الصلبة
- التهاب الصلبة
- تلين الصلبة
- التهاب القرنية والملتحمة الجاف

وعائية

- التهاب الشرايين الإصبعية
- قرحة المعدة
- تقيح الجلد الغنغريني
- التهاب العصب الأحادي المتعدد
- التهاب الشرايين الحشوية

قلبية

- التهاب التامور
- التهاب عضلة القلب
- التهاب الشغاف
- عيوب التوصيل
- التهاب الأوعية الإكليلية
- التهاب الشريان الأبهري الحبيبي

رئوية

- العقيدات
- الانصباب الجنبي
- التهاب الأسناخ الليفي
- التهاب قصيبات
- متلازمة كابلان

العصبية

- انضغاط الحبل الرقبي
- اعتلالات الأعصاب الضاغطة
- الاعتلال العصبي المحيطي
- التهاب العصب الوحيد المتعدد

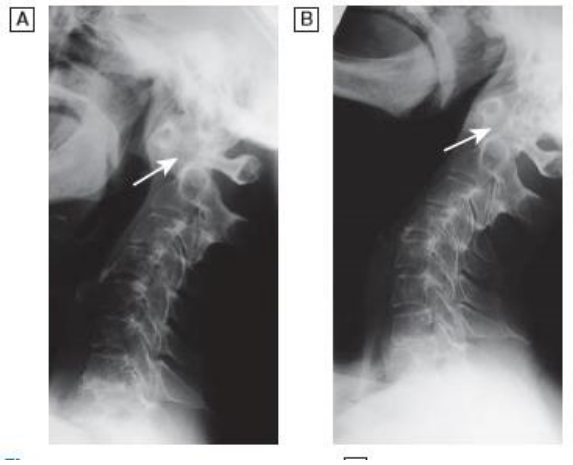
الداء النشواني

انضغاط النخاع الشوكي

تحدث هذه المضاعفات النادرة بسبب ضغط الحبل الشوكي من خلع جزئي في العمود الفقري الرقبي عند المفصل الفهقي المحوري أو على مستوى تحت المحور (الشكل 24.35). يرجع خلع جزئي فهقي محوري إلى تآكل الرباط المستعرض الخلفي للوتد الفهقي. يمكن أن يؤدي إلى ضغط الحبل الشوكي أو الموت المفاجئ بعد صدمة طفيفة أو مناورة. يجب أن يشتبه به في أي مريض التهاب مفاصل روماتويدي يصف بداية جديدة للصداع القذالي، خاصةً إذا كانت أعراض التنمل أو الصدمة الكهربائية موجودة في الذراعين.

المضاعفات الأخرى

الداء النشواني هو اختلاط نادر لمرض طويل الأمد يتظاهر عادةً بالمتلازمة الكلائية. يمكن أن يحدث فقر الدم بعوز الحديد الناتج عن فقدان الدم المعدي المعوي الناجم عن مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، في حين يحدث فقر الدم مع كثرة الصفيحات في المرضى الذين يعانون من مرض نشط. تعد متلازمة فيلتي من المضاعفات النادرة لمرض التهاب المفاصل الروماتويدي إيجابي المصل حيث يحدث تضخم الطحال بالاقتران مع قلة العدلات ونقص الصفيحات (الإطار 24.54).



الشكل 24.35 خلع جزئي للعمود الفقري الرقبي. A العطف: يظهر اتساع المسافة (السهم) بين الوتد السني للمحور (خلف) والقوس الأمامي للأطلس (أمام). B البسط: مع إظهار انخفاض في هذا الحيز.

الاستقصاءات

يعتبر تشخيص التهاب المفاصل الرثياني سريرياً بشكل أساسي ولكن الاستقصاءات مفيدة في تأكيد التشخيص وتقييم نشاط المرض (الإطار 24.55). عادةً ما يرتفع ESR وCRP ولكن النتائج الطبيعية لا تستبعد التشخيص، خاصةً إذا كان هناك عدد قليل من المفاصل فقط. تعتبر اختبارات ACPA إيجابية في حوالي 70٪ من الحالات وهي شديدة النوعية لـ RA، وتحدث في العديد من المرضى قبل الظهور السريري للمرض.

وبالمثل فإن العامل الرثيانيRF إيجابي في حوالي 70٪ من الحالات، ومعظمهم أيضاً إيجابي اختبار ACPA. ومع ذلك، فإن RF أقل نوعية من ACPA، ويمكن أن تشاهد الاختبارات الإيجابية في أمراض أخرى.

يستخدم DAS28 على نطاق واسع لتقييم نشاط المرض والاستجابة للعلاج والحاجة إلى العلاج البيولوجي. وهو يتضمن حساب عدد المفاصل المتورمة والمؤلمة في الأطراف العلوية والركبتين ودمج ذلك مع ESR وتقييم المريض لنشاط التهاب المفاصل على مقياس نظير بصري، حيث يشير الصفر إلى عدم وجود أعراض و100 يشير إلى أسوأ الأعراض الممكنة. يتم إدخال هذه البيانات في الآلة الحاسبة لإنشاء درجة رقمية. كلما زادت القيمة زاد نشاط المرض (الشكل 24.36).

التركيبة الأكثر شيوعاً هي العلاج الثلاثي، حيث يتم الجمع بين الميثوتريكسات والسلفاسالازين والهيدروكسي كلوروكين (الشكل 24.37). يمكن استبدال أو إضافة DMARDs الأخرى، جنباً إلى جنب مع جرعة منخفضة من الغلوكوكورتيكوئيد (القشرانيات السكرية) مثل البريدنيزولون (5–10 ملغ يومياً) إذا فشل المريض في الاستجابة بشكل كامل. إذا ظلت فعالية المرض مرتفعةً (DAS28< 5.1) على الرغم من العلاج الثلاثي، فمن المعتاد التقدم إلى العلاج البيولوجي. أكثر معالجات الخط الأول البيولوجية شيوعاً في التهاب المفاصل الروماتوئيدي هي مثبطات عامل نخر الورم، على الرغم من توفر العديد من الخيارات الأخرى.

عندما يستقر المريض على العلاج البيولوجي لمدة 12 شهراً أو أكثر، يجب النظر في تخفيض الجرعة، لأنه من الممكن تقليل الجرعة بما يصل إلى 50 ٪ من المرضى دون فقدان التأثير العلاجي. يمتلك التوفاسيتينيب tofacitinib والباريسيتينيب baricitinib المثبطة لـ JAK فعاليةً عند المرضى الذين يفشلون في الاستجابة بشكل مناسب لـ DMARDs الأخرى وتوفر بديلاً للعلاجات البيولوجية.

24.54 متلازمة فيلتي

عوامل الخطر

- سن البداية 50–70 سنة
- أنثى> ذكر
- القوقازيون> السود
- التهاب المفاصل الروماتويدي طويل الأمد
- مرض مشوه ولكنه خامل
- إيجابية مصلية للعامل الرثياني

المظاهر السريرية الشائعة

- تضخم الطحال
- تضخم العقد اللمفية
- فقدان الوزن
- تصبغ الجلد
- العقيدات
- التهاب القرنية والملتحمة الجاف
- التهاب الأوعية الدموية وتقرحات الساق
- الالتهابات المتكررة

النتائج المخبرية

- فقر الدم سوي الصباغ سوي الحجم
- قلة العدلات
- خلل في وظائف الكبد
- قلة الصفيحات
- ضعف مناعة الخلايا التائية والبائية

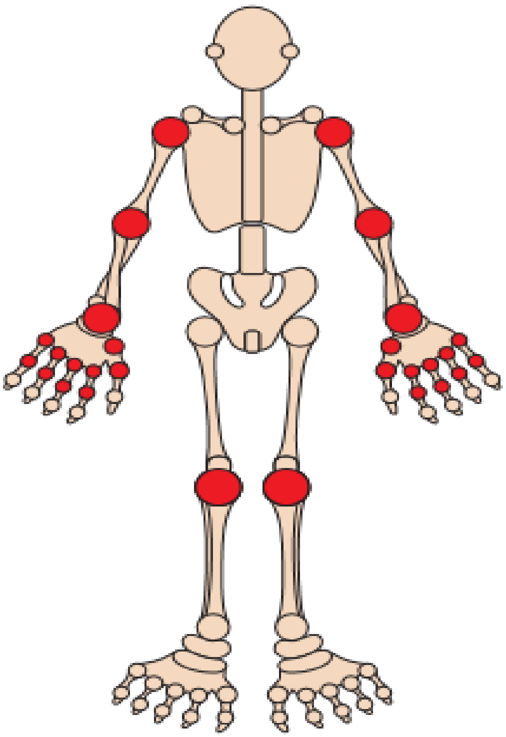
يعد التهاب المفاصل الروماتوئيدي مرضاً مزمناً ويمكن أن تحدث التوهجات حتى عند المرضى المُثبّتين على DMARD والعلاج البيولوجي. يمكن التعامل مع الهجمات العابرة عن طريق حقن الغلوكوكورتيكوئيد داخل المفصل أو كورس قصير من الستيروئيدات القشرية الفموية، ولكن في حالة حدوث توهج مستمر، فقد يلزم التفكير في تغيير DMARD الجهازية و / أو العلاج البيولوجي.

الحساب

- عد المفاصل المتورمة
- عد المفاصل الممضة
- قياس سرعة تثفل كريات الدم الحمراء *
- لاحظ تقييم الصحة العالمية للمريض (1–100)
- أدخل البيانات في الآلة الحاسبة:
www.4s-dawn.com/das28

التفسير

- > 5.1 فعالية عالية
- 2.6–5.1 فعالية معتدلة
- < 2.6 الهجوع



الشكل 24.36 **حساب درجة فعالية المرض 28 (DAS28).** *يمكن استخدام سرعة تثفل الكريات الحمراء أو البروتين الارتكاسي c للحساب

العلاج غير الدوائي

يلعب العلاج الطبيعي والمهني أدواراً مهمةً ومن الضروري أن يتم تقييم جميع المرضى من قبل اختصاصي العلاج الوظيفي والعلاج الطبيعي وتُقدّم المشورة والعلاج المناسبين.

الجراحة

يمكن أن يكون استئصال الغشاء الزليلي مفيداً في المفاصل التي فشلت في الاستجابة بشكلٍ كاف للعلاج الجهازي والحقن داخل المفصل. قد تكون هناك حاجة لجراحة استبدال المفاصل ولكن الحاجة إلى ذلك قد تضاءلت خلال السنوات الأخيرة، ويفترض أن يكون ذلك نتيجةً للتدبير الطبي الأكثر هجوميةً. إن الإجراءات الجراحية الأخرى التي يمكن أن تكون مفيدةً هي استئصال الرؤوس المشطية عند المرضى الذين يعانون من خلع جزئي في مفاصل MTP. الجراحة العصبية عند المرضى الذين يعانون من خلع فهقي محوري جزئي؛ ودمج الرسغ أو الكاحل عند المرضى الذين يعانون من الأذية المفصلية (انظر **الإطار 24.29**).

التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب

التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب (JIA) هو المصطلح الذي قبله المجتمع الدولي لعدة أشكال من التهاب المفاصل التي حددتها معايير الرابطة الدولية لجمعيات أمراض الروماتيزم لعام 2001 (**الإطار 24.57**).

وهذا يشمل الأشكال اليفعية من التهاب المفاصل الصدفي (JPsA)، والتهاب المفاصل الروماتوئيدي (JRA) والمزيد من الأشكال المُشوهة من التهاب المفاصل الالتهابي. يمتلك غالبية المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب نمطاً ظاهرياً مختلفاً عن التهاب المفاصل الالتهابي لدى البالغين ويتضمن ارتباطاً قوياً بالتهاب العنبة uveitis. يؤثر التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب على حوالي 1: 1000 طفل وشاب حتى سن 16 عاماً– على غرار انتشار الداء السكري (1: 700). ويبلغ معدل الإصابة السنوي حوالي 1 لكل 10000 طفل وشاب.

24.55 الفحوصات ومراقبة التهاب المفاصل الروماتويدي

لتحديد التشخيص

- المعايير السريرية
- معدل ترسيب كريات الدم الحمراء والبروتين الارتكاسي
- التصوير بالموجات فوق الصوتية أو الرنين المغناطيسي
- عامل الرثياني والأضداد الببتيدية المضادة للسيترولين

لمراقبة نشاط المرض وفعالية الدواء

- الألم (مقياس غير مكافئ مرئي)
- التيبس في الصباح الباكر (بالدقائق)
- ألم المفاصل
- تورم المفاصل
- درجة DAS28 (انظر الشكل 24.36)
- معدل ترسيب كريات الدم الحمراء والبروتين الارتكاسي

لرصد الضرر الناتج عن المرض

- الأشعة السينية
- التقييم الوظيفي

لمراقبة سلامة الدواء

- تحليل البول
- تعداد الدم الكامل
- الأشعة البسيطة للصدر
- البولة والكرياتينين
- اختبارات وظائف الكبد

في حين يُعزى التحدد المفصلي إلى الأذية عند البالغين، فإنه عند الأطفال يشير إلى الفعالية الالتهابية. يؤثر التهاب المفاصل عند الأطفال على نمو الأطراف وله تأثير سلبي على الطول والوزن. عند الأطفال الصغار، يمكن أن تؤدي السيطرة الفعالة على المرض إلى إصلاح الأذية المفصلية قبل البلوغ.

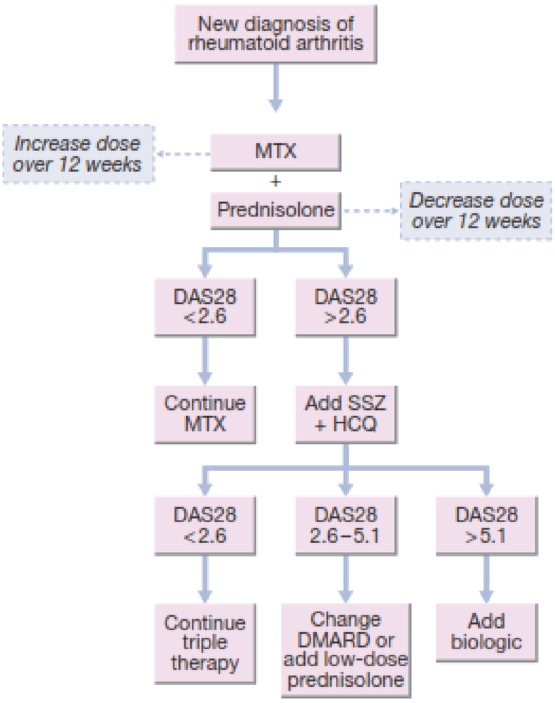
يعد الالتهاب قليل المفاصل الشكل الأكثر شيوعاً من التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب، حيث يمثل حوالي 60٪ من الحالات. وهو أكثر شيوعاً عند الإناث ويميل إلى التأثير على المفاصل الكبيرة في نمط غير متناظر. هناك ارتباط مع التهاب العنبة ويعد العديد من المرضى إيجابيين ل ANA.

يعد التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب متعدد المفاصل غير متناظراً: يعد بعض المرضى إيجابيين ل RF- و/ أو ACPA، بينما يكون البعض الآخر سلبياً للأضداد الذاتية.

24.56 التهاب المفاصل الروماتوئيدي في الحمل.

- التغيرات المناعية في الحمل: يسير العديد من المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل الروماتوئيدي نحو الهجوع أثناء الحمل.
- الحمل: يجب إيقاف الميثوتريكسات لمدة 3 أشهر على الأقل وإيقاف الليفلونوميد لمدة 24 شهراً على الأقل قبل محاولة الحمل.
- الباراسيتامول: المسكن الفموي المفضّل أثناء الحمل.
- الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية الفموية ومثبطات السيكلو أوكسيجيناز 2 الانتقائية (COX2): يمكن استخدامها من التعشيش إلى 20 أسبوعاً من الحمل.
- الغلوكوكورتيكوئيدات (القشرانيات السكرية): يمكن استخدامها لضبط توهجات المرض. إن المخاطر الوالدية الرئيسية هي ارتفاع ضغط الدم وعدم تحمل الغلوكوز وتخلخل العظام.
- الأدوية المضادة للروماتيزم المعدلة للمرض (DMARDs) التي يمكن استخدامها: السلفاسالازين وهيدروكسي الكلوروكين والأزاثيوبرين إذا لزم الأمر للسيطرة على الالتهاب.
- DMARDs التي يجب تجنبها: الميثوتريكسات، الليفلونوميد، السيكلوفوسفاميد، الميكوفينولات والذهب.
- العلاجات البيولوجية: تعد التجارب محدودةً ولكنها قد تكون آمنةً نسبياً أثناء الحمل. إن الخطر النظري الرئيسي هو التثبيط المناعي عند حديثي الولادة، باستثناء السيرتوليزوماب، الذي يعبر المشيمة بكميات ضئيلة.
- الرضاعة الطبيعية: تعد الرضاعة الطبيعية مضاد استطباب لإعطاء الميثوتريكسات، الليفلونوميد والسيكلوفوسفاميد.

يتميز التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب الجهازي (sJIA، المعروف سابقاً باسم داء ستيل) بالحمى، والطفح الجلدي، والتهاب المفاصل، والضخامة الكبدية الطحالية، والتهاب المصليات بالترافق مع فقر الدم وارتفاع ESR و CRP. تكون اختبارات الأضداد الذاتية سلبية.


New diagnosis of rheumatoid arthritis
Increase dose over 12 weeks
MTX
+
Prednisolone
Decrease dose over 12 weeks
DAS28 <2.6
DAS28 >2.6
Continue MTX
Add SSZ + HCQ
DAS28 <2.6
DAS28 2.6–5.1
DAS28 >5.1
Continue triple therapy
Change DMARD or add low-dose prednisolone
Add biologic

الشكل 24.37 خوارزمية تدبير التهاب المفاصل الروماتوئيدي.

(DAS28 = درجة فعالية المرض 28 ؛ DMARD = دواء مضاد للروماتيزم معدل للمرض؛ HCQ = هيدروكسي الكلوروكوين؛ MTX = الميثوتريكسات. SSZ = السلفاسالازين)

يرتبط هذا النوع من التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب بالمتلازمة البلعمية.

من المحتمل أن تكون العديد من حالات التهاب المفاصل المرتبط بالتهاب الارتكاز (ERA) أشكالاً محددة لذاتها من التهاب المفاصل الفقاري. يمكن أن يتطور ERA بمرور الوقت إلى اعتلال مفصلي فقاري أكثر وضوحاً.

الاستقصاءات

لا يرتبط ESR و CRP بشكل جيد بمدى أو شدة الالتهاب وقد يكونان طبيعيين. قد يشير ESR المرتفع جداً إلى وجود داء معوي التهابي أو (نادراً جداً) ابيضاض الدم. ومن المرجح أن يعزى انخفاض الخضاب إلى فقر الدم الناجم عن مرض مزمن وليس إلى نقص الحديد. تحدث إيجابية ANA في 40–75٪ من حالات التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب ويشير إلى زيادة خطر الإصابة بالأمراض العينية. يعد الفحص بالأمواج فوق الصوتية الفحص الشعاعي المفضل لتأكيد التهاب الغشاء المفصلي أو التهاب زليل الوتر. يكون معدل السلبية الكاذبة أعلى في إصابة القدم والكاحل منه في المفاصل الأخرى. يجب تجنب تنظير المفاصل ما لم تكن هناك حاجة إلى الخزعة. يعد بزل السائل الزليلي، ولكن ليس تنظير المفاصل، أمراً ضرورياً عند التفكير في الإنتان والتهاب المفاصل السلّي.

التدبير

يتمثل النهج الرئيسي في السيطرة السريعة المبكرة على الالتهاب وتقليل الآثار الضارة للعلاج ودعم الصحة البدنية والعقلية العامة للمريض، الأمر الذي يتطلب تدخلاً كاملاً من الفريق متعدد التخصصات. إن العلاج المناعي المعياري هو الميثوتريكسات (تستخدم الميثوتريكسات تحت الجلد عادةً عند الطفل الصغير).

يشمل العلاج البديل الليفلونوميد، السلفاسالازين وهيدروكسي الكلوروكين. يمكن استخدام الآزاثيوبرين والسيكلوسبورين لعلاج التهاب مفاصل اليفعي مجهول السبب مع التهاب العنبة. تعد الميكوفينولات Mycophenolate والتاكروليموس tacrolimus ذات دور نوعي في علاج التهاب العنبة وحده. لم تتم دراسة تركيبات الأدوية جيداً في التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب. تعد العلاجات البيولوجية، بما في ذلك مضادات عامل نخر الورم، فعالةً في التهاب مفاصل اليفعي مجهول السبب وتعد الآن العلاج المعياري في وجود إصابة معندة أو عدم تحمل الميثوتريكسات أو غيره من العلاجات المناعية غير البيولوجية. يعد التوسيليزوماب فعالاً أيضاً في التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب، وقد تمت الموافقة عليه من قبل NICE للاستخدام في المملكة المتحدة.

الإنذار

ترتبط النتائج دون المستوى الأمثل بتأخّر التشخيص والإحالة إلى الفريق المتخصص متعدد التخصصات، وعدم كفاية ضبط المرض، والتظاهر مع التهاب العنبة، والتهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب الجهازي عند الذكور. يترافق الدعم النفسي للأطفال المصابين وأسرهم بتحسُّن النتائج. غالباً ما يُشفى التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب قليل المفاصل عند البلوغ. تظل الإصابة متعددة المفاصل والتهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب الجهازي فعالةً في مرحلة البلوغ في حوالي 50٪ من الحالات. يتم عرض المواضيع الشائعة المتعلقة بانتقال المرضى المراهقين إلى مرحلة البلوغ في الإطار 24.58.

24.57 المظاهر السريرية لالتهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب

النوع الفرعي	التكرار	المظاهر السريرية	المناعيات
التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب الجهازي	5%	الحمى، الطفح الجلدي، الألم المفصلي والضخامة الكبدية الطحالية.	سلبي الأضداد الذاتية
الالتهاب قليل المفاصل (≤ 4 مفاصل)	60%	التهاب المفاصل الكبيرة، والتهاب العنبة.	إيجابي- NSA
الالتهاب عديد المفاصل (≥5 مفاصل)	20%	التهاب مفاصل متعددة: يمكن أن يكون ممتداً من الالتهاب قليل المفاصل.	إيجابي- ANA
المرتبط بالمرتكزات	5%	التهاب المفصل العجزي الحرقفي، واعتلال مرتكز العظم	إيجابي- B27-HLA
إيجابي العامل الروماتوئيدي	5%	التهاب عديد المفاصل، مشابه لالتهاب المفاصل الروماتوئيدي	إيجابي- RF، إيجابي- ACPA
التهاب المفاصل الصدفي	5%	مشابه لإصابة البالغين	سلبي الأضداد الذاتية

(ACPA = الأضداد المقاومة للببتيد السترولليني؛ ANA = أضداد النوى؛ HLA = مستضد الكريات البيض البشرية؛ RA = التهاب المفاصل الروماتوئيدي؛ RF = العامل الروماتوئيدي.)

اعتلالات الفقار

تتكون اعتلالات الفقار (SpAs) من مجموعة من الأمراض الالتهابية العضلية الهيكلية ذات الصلة والتي تظهر تداخلاً في سماتها السريرية ولها ارتباط وراثي مناعي مشترك مع HLA B27 (الإطار 24.59). وتشمل:

- الالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري axial spondyloarthritis
- التهاب الفقار المقسط ankylosing spondylitis
- التهاب المفاصل الارتكاسي reactive arthritis
- التهاب المفاصل الصدفي psoriatic arthritis
- التهاب المفاصل مع الداء المعوي الالتهابي (التهاب المفاصل الفقاري المعوي enteropathic spondyloarthritis).

في التهاب الفقار المحوري والتهاب الفقار اللاصق ، يتأثر الهيكل العظمي المحوري (أي الهيكل الرئيسي المركزي) في الغالب. على عكس التهاب المفاصل الروماتوئيدي، توجد في SpAs آفات عضلية هيكلية غير زليلية متكررة وملحوظة – التهابية بطبيعتها بشكل رئيسي – في الأربطة والأوتار والسمحاق وآفات عظمية أخرى. إن الآفة المميزة لجميع SpAs هي التهاب المرتكزات، وهو التهاب في موقع دخول الرباط أو الأوتار في العظام. قد يحدث أيضاً التهاب الأصابع Dactylitis، على شكل التهاب إصبع كامل أو إصبع القدم، (انظر الشكل 24.43).

تشير التقديرات إلى أن حوالي 1٪ من السكان البالغين في الولايات المتحدة قد يكون لديهم SpA (حوالي 2.7 مليون). هناك ارتباط لافت للنظر مع HLA B27، خاصة بالنسبة لالتهاب الفقار المقسّط (95٪). بالإضافة إلى ذلك، يُعتقد أن SpAs تنشأ نتيجةً لاستجابة المضيف الشاذة للإنتان وشذوذ المناعة الغشائية نتيجة التغييرات في محور IL-12 و IL-23 و Th17 . في بعض الحالات، يمكن تحديد الكائن الحي المحفز، كما هو الحال في التهاب المفاصل الارتكاسي بعد الزحار الجرثومي أو التهاب الإحليل الكلاميدي، ولكن في حالات أخرى يظل المحفّز البيئي غامضاً. لا يعد التجمع العائلي شائعاً في الحالة المحددة التي تحدث عند المستقلت(اي أول مصاب بالعائلة) فحسب، بل قد يمتد أيضاً إلى أمراض أخرى في مجموعة الاعتلالات الفقارية.

24.58 التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب في مرحلة المراهقة

- **التهاب العنبة:** قد يكون صامتاً سريرياً ويستمر حتى مرحلة البلوغ. يحتاج الجميع (وليس فقط أولئك إيجابيي ANA) إلى الفحص العيني لتحري إصابة العين.
- **دوام الإصابة في مرحلة البلوغ:** يحدث في 50٪ من الحالات، خاصةً في الأمراض الجهازية. يجب التخطيط لتدبير داعم محدد أثناء الانتقال من مرحلة المراهقة إلى مرحلة البلوغ.
- **انخفاض ذروة الكتلة العظمية:** شائع في التهاب المفاصل المتعدد والتهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب ولكن هناك القليل من البيانات حول خطر الكسر وتعد قاعدة الأدلة للعلاج ضعيفة.
- **العلاج:** الميثوتريكسات هي العلاج المعياري، تستخدم بعد NSAIDs فيما إذا كانت وحدها غير كافية. يعد العلاج المضاد ل TNF فعالاً في جميع أشكال التهاب المفاصل اليفعي مجهول السبب ولكن لا تزال سلامته على المدى الطويل غير واضحة.

(ANA= أضداد النوى؛ NSAIDs= مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؛ TNF= عامل نخر الورم)

اعتلال الفقار المحوري Axial spondyloarthropathy

يشمل اعتلال الفقار المحوري التهاب الفقار المقسّط الكلاسيكي (AS) وكذلك الالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري (axSpA). تعد التغيرات الالتهابية في الهيكل العظمي المحوري بأكمله سمةً من سمات axSpA ويمكن تصورها بواسطة التصوير بالرنين المغناطيسي. تتطور التغيرات الهيكلية، مثل التكون العظمي الجديد مع النواتئ العظمية الرباطية syndesmophytes والقسط ankylosis، في وقتٍ لاحقٍ في سياق المرض. وبناءً على ذلك، فإن معايير تشخيص AS (الإطار 24.60)، والتي تتطلب دليلاً على التهاب المفصل العجزي الحرقفي على الصورة الشعاعية البسيطة، غالباً ما تكون قابلةً للتطبيق فقط بعد سنوات عديدة من بدء أعراض المريض. لن يستمر جميع المرضى الذين يعانون من axSpA في تطوير AS.

الفيزيولوجيا المرضية

ينشأ Axial SpA و AS من التفاعل بين مسببات الأمراض البيئية والجهاز المناعي المضيف لدى الأفراد المعرضين وراثياً. تم الإبلاغ عن زيادة النقل البرازي للكليبسلا المرياحة Klebsiella aerogenes عند المرضى الذين يعانون من AS الثابت وقد تتعلق بتفاقم كل من الأمراض المفصلية والعينية. هناك أدلة متزايدة على أن axSpA و AS يرجع إلى استجابة مضيف غير طبيعية للميكروبات المعوية بمشاركة خلايا Th17، والتي تمتلك دوراً رئيسياً في المناعة الغشائية. هذا يؤدي إلى إنتاج السيتوكينات الالتهابية المختلفة، بما في ذلك IL-12 و IL-23 و IL-17 و TNF-α ، والتي تلعب أدواراً حيويةً في التسبب في التهاب الارتكاز والآفات الالتهابية الأخرى (الشكل 24.38).

هناك ارتباط قوي بين اعتلال الفقار المحوري ونقل جزيء HLA-B27الرئيسي من الفئة الأولى لمجمع التوافق النسيجي (MHC). يعد هذا لافتاً للنظر بشكلٍ خاص في المرضى الذين تم تعريفهم على أنهم مصابون ب AS، يعد أكثر من 95٪ منهم إيجابيين ل HLA-B27. تشمل الجينات المؤهبة الأخرى المتورطة أيضا في القابلية للإصابة ب AS بما في ذلك ERAP-1 (بروتين شبكي هيولي باطني له دور في تسهيل معالجة المستضد داخل الخلايا والارتباط بجزيء MHC المقدم (HLA-B27)، ومستقبلات IL-23 والجزيئات المشفرة النهائية المشاركة في توجيه استجابات خلايا Th17، مثل STAT3 (انظر الشكل 4.3). يعد جزيء HLA-B27 نفسه متورطاً من خلال وظيفة تقديم المستضد أو بسبب ميله إلى تكوين ثنائيات متجانسة والتي تفعّل الكريات البيض.

قد يساء تطوية جزيئات HLA-B27 أيضاً، مما يتسبب في زيادة الجهد على الشبكة الهيولية الباطنية. هذا يمكن أن يؤدي إلى إطلاق السيتوكين الالتهابي بواسطة البالعات والخلايا التغصنية، مما يؤدي إلى الداء الالتهابي.

الالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري Axial spondyloarthritis

المظاهر السريرية

إن السمة الأساسية لـ axSpA هي آلام الظهر الالتهابية والتيبّس الصباحي الباكر، مع آلام أسفل الظهر المتشععة إلى الأرداف أو الفخذين الخلفيين إذا كانت المفاصل العجزية الحرقفية مصابةً. تتفاقم الأعراض بسبب عدم النشاط وتخفف

بالحركة. قد تكون الأعراض العضلية الهيكلية بارزةً عند المرتكزات، وقد تكون نوبيةً، وإذا استمرت، يمكن أن تظهر كألم واسع وتشخص خطأً كالتهاب الليف العضلي ويعد التعب شائعاً. تعد قصة الصدفية (الحالية، السابقة أو في قرابة الدرجة الأولى) والأعراض المعوية الالتهابية (الحالية أو السابقة) أدلةً مهمة. تشمل العلامات الجسدية تحدد مجال حركات العمود الفقري القطني في جميع الاتجاهات، والألم الناتج عن الإجهاد العجزي الحرقفي ومؤشراً عالياً لالتهاب الارتكاز.

24.59 السمات الشائعة لاعتلال المفاصل الفقارية.

- التهاب المفاصل الالتهابي غير المتناظر (الطرف السفلي > العلوي)
- قصة من آلام الظهر الالتهابية
- التهاب المفصل العجزي الحرقفي والتهاب العظم والنقي
- التهاب الارتكاز (مثل مرتكز العضلة الألوية الوسطى، منشأ اللفافة الأخمصية)
- الميل إلى التجمع العائلي
- الارتباط ب HLA-B27
- الصدفية (في الجلد و / أو الأظافر)
- التهاب العنبة
- التهاب الإحليل العقيم و / أو التهاب البروستات
- الداء المعوي الالتهابي
- آفات جذر الأبهر (القصور الأبهري، عيوب التوصيل)

(HLA = مستضد الكريات البيض البشرية)

تشمل المرتكزات التي تتأثر عادةً مرتكز وتر أخيل، منشأ اللفافة الأخمصية، مرتكزات الرباط الرضفي، مرتكز العضلة الألوية الوسطى في المدور الكبير والمرتكزات الوترية في اللقمة العضدية. يمكن استخدام عدد من الاستبيانات السريرية التي تم التحقق من صحتها، مثل مؤشر فعاليّة مرض التهاب الفقار المقسّط (BASDAI)، والمؤشر الوظيفي لالتهاب الفقار المقسّط (BASFI)، ومقياس فعالية مرض التهاب الفقار المقسّط (ASDAS-CRP)، يمكن استخدامها لتقييم فعالية المرض والحالة الوظيفية في التهاب الفقار المقسِّط، على الرغم من تطوير أدوات تقييم جديدة أكثر نوعيةً لتشخيص axSpA، مثل تقييم مؤشر صحة الجمعية الدولية للالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق (ASAS-H).

الاستقصاءات

يتم تأكيد التشخيص عن طريق الموجات فوق الصوتية أو التصوير بالرنين المغناطيسي للمرتكزات، أو عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي للمفاصل العجزية الحرقفية والعمود الفقري (الشكل 24.39).

قد تشمل الموجودات الأخرى ارتفاع ESR و CRP (على الرغم من أن هذه يمكن أن تكون طبيعية)، وفقر الدم وإيجابية HLA-B27. يعد الكالبروتكتين البرازي اختباراً ماسحاً مفيداً للأمراض المعوية الالتهابية المرافقة.

التدبير

يعد تثقيف المرضى، واستخدام مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية (على النحو الأمثل، مرةً واحدةً يومياً أو بطيئة التحرر المأخوذة في وقت النوم) والعلاج الطبيعي التدخلات الرئيسية في البداية.

بالنسبة للسمات العضلية الهيكلية المحيطية الشديدة و/أو المستمرة لـ SpA، فإن كل من السلفاسالازين والميثوتريكسيت تعدُّ خياراتٍ علاجيةٍ معقولة. لا تمتلك هذه الأدوية أي تأثير على أعراض العمود الفقري أو تطور المرض. عند المرضى الذين يفشلون في الاستجابة بشكلٍ كافٍ أو الذين لا يستطيعون تحمّل مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، ينبغي النظر في التقدم إلى العلاج البيولوجي إما بمثبطات TNF أو السكوكينوماب secukinumab المثبط لـ IL-7A (انظر الإطار 24.35). يعد العلاج المضاد لـ TNF فعالاً لكل من الآفات المحورية والمحيطية لـ axSpA، ولكن لم يتضح بعد ما إذا كان العلاج المضاد لـ TNF يعدل السير الطبيعي للمرض.

24.60 مقارنة المعايير التشخيصية للالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري (ASAS) والتهاب الفقار المقسط (نيويورك المعدلة)

	الالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري	**التهاب الفقار المقسط**
التصوير	التهاب المفصل العجزي الحرقفي على ال MRI فقط	التهاب المفصل العجزي الحرقفي ثنائي الجانب على الصورة الشعاعية البسيطة، حتى لو كانت التغييرات خفيفة. التهاب المفصل العجزي الحرقفي وحيد الجانب على الصورة الشعاعية البسيطة إذا كانت التغييرات محددة.
القصة	الآلام الظهرية لأكثر من 3 أشهر والتي تمتلك أربعة من الخصائص التالية: 1. تتحسن من خلال ممارسة الرياضة 2. لا تخف بالراحة 3. بداية مخاتلة 4. الألم الليلي 5. العمر عند البدء أصغر من 45 استجابة الآلام الظهرية الجيدة إلى NSAID قصة عائلية للالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق قصة للداء المعوي الالتهابي	آلام أسفل الظهر لأكثر من 3 أشهر والتي تتحسن من خلال ممارسة الرياضة ولا تخف بالراحة
الفحص السريري	التهاب المفصل التهاب الارتكاز التهاب العنبة التهاب الإصبع الصدفية	الحد من حركة العمود الفقري القطني في المستويات السهمية والجبهية. انخفاض تمدد الصدر
الاستقصاءات	إيجابية- HLA-B27 ارتفاع CRP	

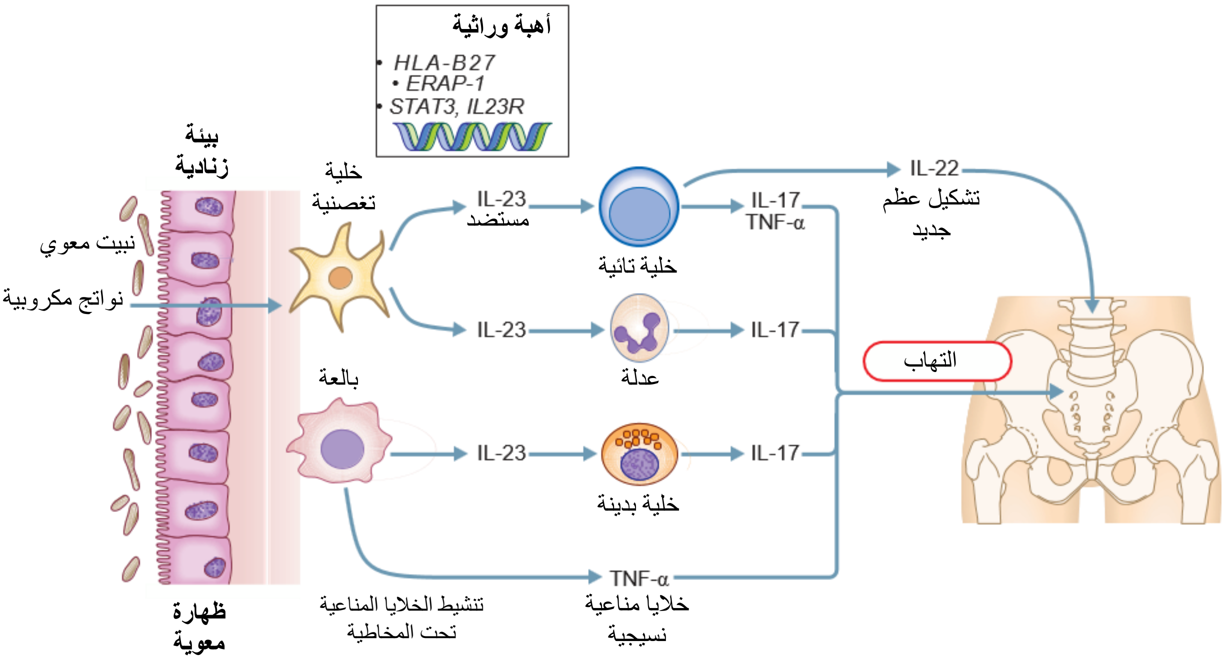
يتم تشخيص التهاب المفاصل الفقاري اللاصق المحوري من: التهاب المفصل الحرقفي العجزي على التصوير بالرنين المغناطيسي + سمة أخرى في القصة أو الفحص السريري أو الاستقصاءات. يمكن أيضاً وضع التشخيص عند المرضى إيجابيي HLA B27 الذين يمتلكون سمةً سريريةً واحدة بغياب التهاب المفصل الحرقفي العجزي.

يمكن تشخيص التهاب الفقار المقسط على الصورة الشعاعية البسيطة بوجود دليل على التهاب المفصل الحرقفي العجزي مع سمة أخرى في القصة أو الفحص.

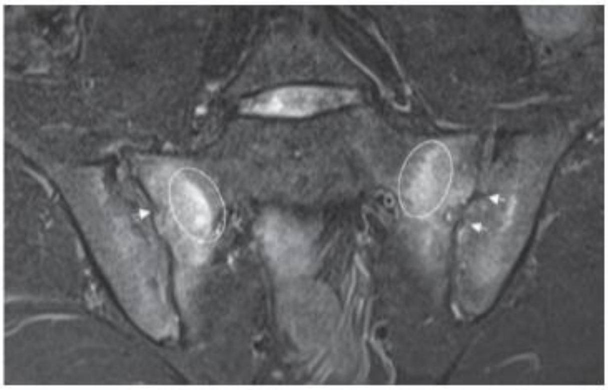
(ASAS = تقييم جمعية التهاب الفقار الدولية ؛ CRP = C البروتين الارتكاسي؛ HLA = مستضد الكريات البيض البشرية؛ MRI = التصوير بالرنين المغناطيسي؛ NSAID = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية.)

الإنذار

مع مثل هذا التعريف الأخير للمرض، فإن علامات الإنذار عند المرضى الذين تم تشخيصهم بـ axSpA ليست مفهومةً تماماً. من الواضح أن AxSpA يمكن أن يظل خفيفاً و/أو نوبياً عند العديد من المرضى لسنوات عديدة. من المرجح أن تكون إيجابية HLA-B27، وارتفاع CRP المستمر والعجز الوظيفي العالي علاماتٍ على سوء الإنذار، إن لم تكن علامات على التحوُّل النهائي إلى AS.


أهبة وراثية
HLA-B27
• ERAP-1
STAT3, IL23R
بيئة زنادية
خلية تغصنية
نبيت معوي
نواتج مكروبية
IL-23 مستضد
خلية تائية
IL-17 TNF-α
IL-22
تشكيل عظم جديد
IL-23
عدلة
IL-17
التهاب
بالعة
IL-23
خلية بدينة
IL-17
TNF-α
خلايا مناعية نسيجية
تنشيط الخلايا المناعية تحت المخاطية
ظهارة معوية

الشكل 24.38 الفيزيولوجيا المرضية لاعتلال الفقار المحوري. عند الأفراد المعرضين وراثياً، يُعتقد أن المكونات البكتيرية تخترق الحاجز المخاطي لتفعّل البلاعم والخلايا التغصنية في الغشاء المخاطي المعوي. تنتج هذه الخلايا كميات متزايدة من الإنترلوكين 23 (IL-23)، الذي يعمل على الخلايا التائية، العدلات والخلايا البدينة لاصطناع IL-17 ؛ يمتلك IL-17 بدوره دوراً محورياً في تحفيز الالتهاب، مما يسبب التهاب المفصل الحرقفي العجزي والالتهاب المعوي. يلعب تقديم المستضد بواسطة الخلايا التغصنية أيضاً دوراً إمراضياً في تفعيل الخلايا التائية، ويساهم عامل نخر الورم (TNF)، الذي تنتجه البلاعم والخلايا التائية المفعلة، في التسبب في الالتهاب. ويُعتقد أن إنتاج IL-22 بواسطة الخلايا التائية يشارك في التسبب في التكوّن العظمي الجديد والذي يعد نموذجياً لاعتلال الفقار المحوري.



الشكل 24.39 مظاهر التصوير بالرنين المغناطيسي في التهاب المفصل الحرقف العجزي. يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي التهاب المفصل العجزي الحرقفي ثنائي الجانب في الالتهاب الفقاري المفصلي اللاصق المحوري. توجد وذمة نقي العظم (الدوائر) حول كلا المفاصل العجزية الحرقفية، والتي تظهر نتوءات بسبب التآكلات (الأسهم).

التهاب الفقار المقسّط Ankylosing spondylitis

يُعرّف التهاب الفقار المقسّط (AS) بوجود التهاب المفصل العجزي الحرقفي على الصورة الشعاعية البسيطة والتغيرات الهيكلية الأخرى على الصورة الشعاعية البسيطة للعمود الفقري، والتي قد تتطور في النهاية إلى التحام عظمي للعمود الفقري. تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث حوالي 3:1. في أوروبا، يكون أكثر من 90٪ من المصابين إيجابيين ل HLA-B27(انتشار HLA-B27 القوقازي السكاني يبلغ 9٪). يبلغ معدل الانتشار العام ل AS أقل من 0.5٪ عند معظم السكان. يعد أكثر من 75٪ من المرضى قادرين على البقاء في العمل والتمتع بنوعية حياة جيدة. حتى في حالة تطور القسط الشديد، قد لا يمكن ملاحظة التحدد الوظيفي، طالما أن العمود الفقري ملتحم في وضع منتصب.

المظاهر السريرية

إن المظاهر السريرية هي نفسها كما في axSpA. عادةً ما يتطور AS ببطء، مع أعراض متبدلة لالتهاب العمود الفقري. يتطور القسط عند العديد من المرضى على مدى سنوات عديدة. يحدث التخلخل العظمي الثانوي للأجسام الفقرية بشكل متكرر، مما يؤدي إلى زيادة خطر كسر العمود الفقري.

في AS، يختلف التحام العمود الفقري في مداه وفي معظم الحالات لا يسبب تشوهاً إجمالياً في الانحناء، ولكن يصاب بعض المرضى بحداب ملحوظ في العمود الفقري الظهري والعنقي الذي قد يتداخل مع الرؤية الأمامية. قد يكون هذا مسبباً للعجز، خاصةً عندما يرتبط بتقفعات الثني الثابتة للوركين أو الركبتين.

يعاني ما يصل إلى 40٪ من المرضى أيضاً من آفات عضلية هيكلية محيطية (غير متناظرة)، تؤثر على المفاصل الكبيرة، مثل الوركين والركبتين والكاحلين والكتفين).

يعد التعب شكوى رئيسية وهو شائع في جميع SpAs، لكن سببه غير معروف. يعد التهاب العنبة الأمامي الحاد السمة خارج مفصلية الأكثر شيوعاً، والتي تسبق أحياناً المرض المفصلي. تُلاحظ سمات خارج مفصلية أخرى في بعض الأحيان ولكنها تعد نادرةً (**الإطار 24.61**).

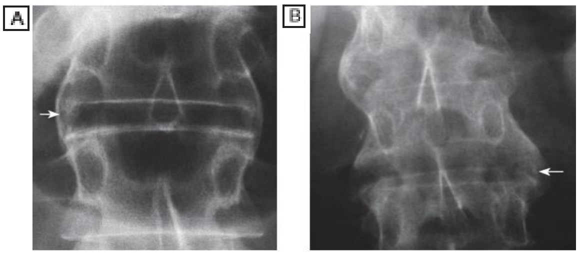
24.61 السمات خارج مفصلية لالتهاب المفاصل الفقاري اللاصق المحوري والتهاب الفقار المقسّط

- التعب وفقر الدم
- التهاب العنبة الأمامي (25٪)
- التهاب البروستات (80٪ من الرجال) والتهاب الإحليل العقيم
- الداء المعوي الالتهابي (ما يصل إلى 50 ٪ لديهم آفات IBD)
- تخلخل العظام
- الأمراض القلبية الوعائية (داء الصمام الأبهري 20٪)
- الداء النشواني (نادر)
- التليف الرئوي غير النموذجي في الفص العلوي (نادر جداً)

الاستقصاءات

في AS، تظهر الصورة الشعاعية البسيطة للمفصل العجزي الحرقفي عدم انتظام وفقدان الحواف القشرية، وتوسيع المسافة المفصلية وبالتالي التصلب، وتضييق المسافة المفصلية والالتحام. قد تظهر الصورة الشعاعية البسيطة الجانبية للعمود الفقري الصدري القطني "تدوراً" أمامياً للفقرات بسبب تآكل وتصلّب الزوايا الأمامية والتهاب السمحاق في الوسط. يمكن أيضاً رؤية النوابت الجسرية. وتعد هذه مناطق التكلس التي تتبع الألياف الخارجية للحلقة (**الشكل 24.40**). في المرض المتقدم، قد يكون تعظم الرباط الطولاني الأمامي والتحام المفصل الوجيهي مرئياً أيضاً. قد يؤدي الجمع بين هذه السمات إلى عمود "الخيزران" النموذجي (**الشكل 24.41**). يمكن رؤية تغيرات تآكلية في الارتفاق العاني، والحدبات الإسكية والمفاصل الطرفية. يعد تخلخل العظام أمراً شائعاً وقد تحدث كسور في العمود الفقري. يمكن أن يظهر الخلع الفهقي المحوري كسمةٍ متأخرةٍ.

يعد التصوير بالرنين المغناطيسي أكثر حساسيةً للكشف عن التهاب المفصل الحرقفي العجزي المبكر من الصورة الشعاعية البسيطة (انظر **الشكل 24.39**) ويمكنه أيضاً كشف التغيرات الالتهابية في العمود الفقري القطني. يعد مسح DXA مهماً كجزء من تقييم كسر الهشاشة.



الشكل 24.40 التغيرات الشعاعية في الالتهاب الفقاري المفصلي

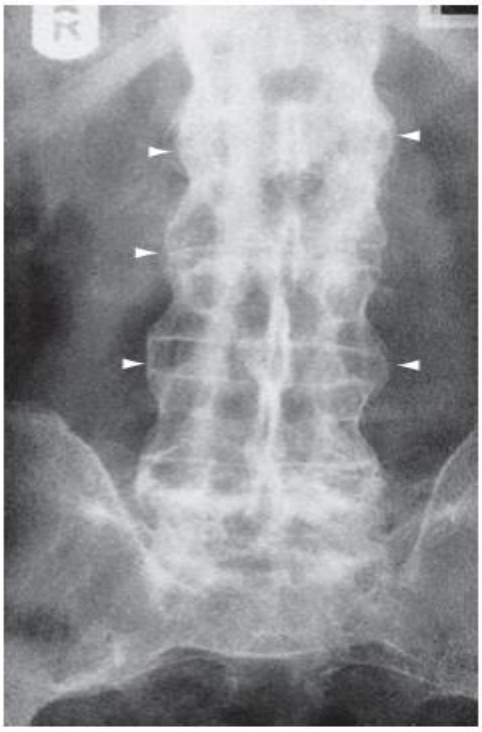
اللاصق. A النوابت الهامشية المتناظرة الدقيقة النموذجية لالتهاب الفقار المقسّط (السهم). B النوابت غير الهامشية الخشنة وغير المتناظرة النموذجية لالتهاب الفقار الصدفي (السهم).

كما هو الحال في axSpA، عادةً ما تترتفع ESR و CRP في الداء الفعال ولكن قد تكون طبيعية؛ غالباً ما يوجد فقر دم. تعد الأضداد الذاتية، مثل RF و ACPA و ANA، سلبيةً.

التدبير

إن أهداف التدبير هي نفسها في axSpA: لتخفيف الألم والتيبّس، والحفاظ على المجال الأعلى من الحركة الهيكلية وتجنب تطور التشوهات. تعد التمارين الحركية مهمةً وتظهر على العديد من مواقع المصادر عبر الإنترنت (مثل الجمعية الوطنية لالتهاب الفقار الروماتويدي، المملكة المتحدة). تعد مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية مديدة التأثير في الليل مفيدةً للتخفيف من اليبوسة الصباحية. ينبغي النظر في العلاج المضاد لـ TNF أو العلاج المضاد لـ IL-17A في المرضى الذين لا يُضبطون بشكل كافٍ في العلاج المعياري، كما هو

موضح لـ axSpA. غالباً ما تكون العلاجات البيولوجية فعالةً للغاية في تحسين الأعراض، ولكن ليس من الواضح ما إذا كانت تمنع حدوث القسط أو تعدل السير الطبيعي للمرض.



الشكل 24.41 عمود "الخيزران" في التهاب الفقار المقسّط المتقدم. لاحظ النوابت الهامشية المتناظرة (السهام) والتحام المفصل العجزي الحرقفي ونقص التعظّم المعمم.

يمكن أن يكون حقن الستيروئيد القشري الموضعي مفيداً لالتهاب اللفافة الأخمصية المستمر، وغيرها من اعتلالات مرتكز العظم والتهاب المفاصل المحيطية. قد تكون هناك حاجة إلى استخدام الستيروئيدات القشرية الفموية لالتهاب العنبة الحاد ولكنها لا تفيد أمراض العمود الفقري. قد يتطلب التهاب مفاصل الورك أو الركبة أو الكتف الشديد مع التهاب المفاصل الروماتوئيدي الثانوي رأب المفصل. يمكن أن يحدث خزع العظم في العمود الفقري، لتصحيح الانحناء وجعل خط العين/ الوضعية "أكثر طبيعية"، فرقاً كبيراً عند المرضى الذين يعانون من حداب العمود الفقري المقسط الحاد.

التهاب المفاصل الارتكاسي

التهاب المفاصل الفقري الارتكاسي (ReA) هو "رد فعل" على عدد من المحرضات البكتيرية مع سمات سريرية تتماشى مع جميع حالات التهاب المفاصل الارتكاسي. إن المحرضات المعروفة هي الكلاميديا Chlamydia، العطيفة Campylobacter، السالمونيلا Salmonella، الشيغيلا Shigella واليرسينية Yersinia. والجدير بالذكر أن التهاب المفاصل الارتكاسي غير المرتبط بـ SpA يمكن أن يحدث بعد الإصابة بالعديد من الفيروسات، والميكوبلازما Mycoplasma، والبورليا Borrelia، والمكورات العقدية streptococci والمتفطرات mycobacteria، بما في ذلك المتفطرة الجذامية M. leprae، التي تسبب الجذام (داء هانسن Hansen's disease)؛ ومع ذلك، فإن "رد الفعل" في هذه الحالات يتكون عادةً من الألم المفصلي العضلي، ولا يرتبط بـ HLA-B27 وهو غير مزمن بشكلٍ عام. يعد التهاب المفاصل المرتبط بالحمى الرثوية أيضاً مثالاً على التهاب المفاصل الارتكاسي غير المرتبط بـ HLA B27.

التهاب المفاصل الارتكاسي المكتسب جنسياً (SARA) هو في الغالب مرض يصيب الشباب، مع رجحان الذكور بنسبة 15 : 1. قد يعكس هذا صعوبةً في تشخيص الحالة لدى الشابات، حيث يكون الإنتان بالكلاميديا في كثير من الأحيان لا عرضياً ويصعب اكتشافه من الناحية العملية. يعاني ما بين 1 ٪ و 2 ٪ من المرضى المصابون بالتهاب الإحليل غير النوعي المُشاهد في عيادات الطب البولي التناسلي من SARA . كانت متلازمة التهاب الإحليل بالمتدثرات والتهاب الملتحمة والتهاب المفاصل الارتكاسي تُعرف سابقًا باسم داء رايتر Reiter's disease.

مع الالتهابات المعوية المسببة (الاعتلال المعوي ReA)، قد يتنبأ HLA-B27 بالتهاب المفاصل الارتكاسي وشدته، على الرغم من أن الحالة تحدث عند الأشخاص سلبيي HLA-B27. يختلف وقوع الإنتانات المحرّضة النوعية التي تسبب التهاب المفاصل الارتكاسي في جميع أنحاء العالم، اعتماداً على وبائيات الإنتان وانتشار HLA B27 بين السكان المحليين.

المظاهر السريرية

عادةً ما تكون البداية حادةً، مع التهاب الارتكاز الالتهابي، والالتهاب قليل المفاصل و/أو التهاب العمود الفقري. تتأثر

مفاصل الأطراف السفلية والمرتكزات في الغالب. في جميع أنواع ReA، قد يكون هناك اضطراب جهازي مهم، مصحوب بالحمى وفقدان الوزن. قد يكون هناك أيضاً التهاب مرتكز/ التهاب وتر أخيل أو التهاب اللفافة الأخمصية. عادةً ما يكون الأشتداد الأول لالتهاب المفاصل محدداً لذاته، ولكن يمكن أن يتطور التهاب المفاصل المتكرر أو المزمن، ولا يزال حوالي 10 ٪ يعانون من داء فعال بعد 20 عاماً من التظاهر الأولي. تعد آلام أسفل الظهر واليبوسة بسبب التهاب المرتكز والتهاب العظم شائعةً و 15–20 ٪ من المرضى يصابون بالتهاب المفصل الحرقفي العجزي. تشمل العديد من السمات خارج المفصلية في ReA الجلد، خاصةً في SARA:

- *التهاب الحشفة المتحلّق* *circinate balanitis*، الذي يبدأ كحويصلات على الحواف الإكليلية للقلفة وحشفة القضيب، تتمزق في وقت لاحق لتشكّل تآكل سطحي مع الحد الأدنى من الحمامى المحيطة، وبعض الالتحام لإعطاء نمط دائري.
- *تقرّن الجلد السيلاني* *keratoderma blennorrhagica*، الذي يبدأ على شكل، حطاطات حويصلية صفراء–بنية شمعية منفصلة مع توسف الحواف، وأحياناً التحامها لتشكّل لويحات قشرية كبيرة على أخمص وباطن القدمين.
- الصدفية البثرية
- حثل الأظافر مع فرط التقرن تحت الظفر
- القرحة الفموية
- التهاب الملتحمة
- التهاب القزحية، وهو أمر نادر الحدوث مع الهجمة الأولى ولكنه ينشأ عند 30 ٪ من المرضى الذين يعانون من التهاب المفاصل المتكرر أو المزمن.

تعد المضاعفات الأخرى في ReA نادرةً جداً ولكنها تشمل قصور الأبهر، وعيوب التوصيل، والتهاب التامور الجنبي، والاعتلال العصبي المحيطي، والاختلاجات والتهاب السحايا والدماغ.

الاستقصاءات

عادةً ما يتم التشخيص سريرياً ولكن قد تكون هناك حاجة إلى البزل المفصلي لاستبعاد التهاب المفاصل البلوري والخمج المفصلي.

ترتفع ESR و CRP، ويمكن تأكيد التهاب الإحليل في "اختبار القدحين" من خلال إظهار الخيوط المخاطية في العينة الإفراغية الأولى والتي تكون صافيةً في الثانية. قد تكشف مسحات المهبل العلوي عن الكلاميديا في الزرع. باستثناء التهاب المفاصل التالي للسالمونيلا، عادةً ما تكون مزارع البراز سلبيةً بحلول الوقت الذي يظهر فيه التهاب المفاصل ولكن قد تساعد الاختبارات المصلية في تأكيد الزحار السابق. تكون RF، ACPA و ANA سلبيةً.

في الأمراض المزمنة أو المتكررة، تُظهر الصورة الشعاعية البسيطة التخلخل العظمي حول المفصل؛ التآكلات التكاثرية، لا سيما عند المفاصل والتهاب السمحاق، وخاصةً في الأمشاط، السلاميات والحوض؛ والمهماز العقبي الرخف. على النقيض من AS، غالباً ما يكون التهاب المفصل العجزي الحرقفي الشعاعي غير متناظرٍ وأحياناً أحادي الجانب، وتكون النوابت في الغالب خشنةً وغير متناظرةٍ، وغالباً ما تمتد إلى وراء محيط الحلقة (" غير هامشية ") (انظر **الشكل 24.40B**). تعد التغيرات الشعاعية في المفاصل الطرفية والعمود الفقري متطابقةً مع تلك التي شوهدت في الصدفية.

التدبير

يجب علاج ReA الحاد بالراحة ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمسكنات. قد تكون هناك حاجة إلى الستيروئيدات القشرية داخل المفصل أو الجهازية عند المرضى الذين يعانون من التهاب الغشاء الزليلي المفصلي الشديد أو الإصابة متعدد المفاصل، على التوالي. لا يوجد دليل مقنع على استخدام المضادات الحيوية ما لم يتم تحديد الخمج المسبب. إذا تم تشخيص التهاب الإحليل المتدثر، فيجب علاجه تجريبياً بكورس قصير من الدوكسيسيكلين أو جرعة واحدة من الأزيثروميسين. ينبغي النظر في العلاج مع DMARDs (عادةً السلفاسالازين sulfasalazine أو الميثوتركسات methotrexate) عند المرضى الذين يعانون من أعراض ملحوظة مستمرة، أو من الالتهاب المفصلي المتكرر أو تقرن الجلد السيلاني الشديد. يعد التهاب العنبة الأمامي حالةً طبيةً طارئةً تتطلب الستيروئيدات القشرية الموضعية،

تحت الملتحمة أو الجهازية. بالنسبة للحالات المعندة على DMARD، ينبغي النظر في العلاج المضاد لـ TNF.

التهاب المفاصل الصدفي Psoriatic arthritis

في المملكة المتحدة والدنمارك، يقدر معدل انتشار التهاب المفاصل الصدفي (PsA) من بيانات التسجيل والترميز بحوالي 0.2 ٪. من المحتمل أن يكون الانتشار الحقيقي أعلى بكثير ولكن لم تتم دراسته على نطاق واسع. يعد انتشار PsA عند مرضى الصدفية، استناداً إلى التقييم السريري، متغيراً ولكن قد يصل إلى 40 ٪. يمكن أن يظهر PsA مبكراً على شكل axSpA. عادةً ما تكون البداية بين 25 و 40 سنة من العمر ولكن توجد أشكال يفعية. في بعض الأحيان، يتطور التهاب المفاصل والصدفية بشكلٍ متزامن ولكن في كثير من الأحيان ينفصل بدء ظهور المرض العضلي العظمي عن المرض الجلدي بسنواتٍ عديدة. يتطلب تصنيف PSA تقييمات رئيسية للقصة العائلية وتحري التهاب الارتكاز (**الإطار 24.62**).

الفيزيولوجيا المرضية

تلعب العوامل الوراثية دوراً مهماً في PsA وقد اقترحت الدراسات الأسرية أن قابلية التوريث قد تتجاوز 80 ٪. تعد المتغيرات في الجينات HLA-B و HLA-C أقوى عوامل الخطر الوراثية ولكن تلعب أكثر من 30 من المتغيرات الأخرى أيضاً دوراً. تتداخل العديد من هذه المتغيرات مع تلك المتورطة في الصدفية، حيث يوجد أكثر من 40 موقعاً قابلاً للإصابة. وهي تقع داخل أو بالقرب من مسارات ترميز الجينات IL-12،IL-23 والعامل النووي غابا B (NFκB). يُعتقد أن محفزاً بيئياً، ربما يكون معدياً بطبيعته، يحفز المرض لدى الأفراد المعرضين وراثياً، مما يؤدي إلى تفعيل مناعي يشمل الخلايا الجذعية والخلايا التائية. تعد خلايا CD8 T (التي تتعرف على المستضد المقدم في سياق HLA class I) أكثر وفرةً من خلايا CD4 T داخل المفصل، والتي تتماشى مع الارتباط الجيني بين متغيرات PsA و HLA-C و B. هناك أدلة متزايدة على أن مسار IL 23/ IL 17 يلعب دوراً محورياً في PsA. ويُعتقد أن التحفيز يؤدي إلى الإفراط في إنتاج IL-23 من قبل الخلايا الجذعية، والتي بدورها تعزز تمايز وتفعيل خلايا Th17، التي تنتج السيتوكين الداعم للالتهاب IL-17A. هذا، جنباً إلى جنب مع سيتوكينات TH1 مثل IFN γ وTNF α، التي تعمل على البالعات وخلايا اللحمة النسيجية عند المرتكزات، في العظام وداخل المفصل لإنتاج السيتوكينات الإضافية الداعمة للالتهاب ووسائط أُخرى، مما يساهم في حدوث التهاب وتلف نسيجي، كما هو موضح في **الشكل 24.42**.

المظاهر السريرية

يكون التظاهر مع الألم واليبوسة التي تؤثر على المفاصل والأوتار والعمود الفقري والمرتكزات. تكون المفاصل عادةً غير متورمة؛ ومع ذلك، يتم التعرف على عدة أنماط من المشاركة المفصلية (انظر أدناه)، بما في ذلك الشكل قليل المفاصل. وهذه الأنماط لا تستبعد بعضها بعضاً. يوجد تباين ملحوظ في أنماط المرض، بما في ذلك سير المرض نحو التفاقم المتقطع والهجوع. يعد التهاب المفاصل المخرّب والعجز غير شائعٍ ، إلا في حالة التهاب المفصل الجاذع arthritis mutilans.

24.61 معايير CASPAR لالتهاب المفاصل الصدفي

إصابة مفصلية التهابية (المفاصل، العمود الفقري أو المرتكزات) مع ≥ 3 نقاط من التالي (1 نقطة لكل ما لم يذكر):

- الصدفية الحالية (2 نقطة)
- قصة للإصابة بالصدفية في قرابة الدرجة الأولى أو الثانية.
- حثل الأظافر الصدفي
- سلبية IgM العامل الروماتوئيدي[1]
- التهاب الأصابع الحالي
- قصة لالتهاب الأصابع
- العظام الجديدة المجاورة للمفصل[2]

[1] أُجري بأي طريقة باستثناء latex. [2] يُحدد التعظم بالقرب من هوامش المفصل (باستثناء النوابت العظمية) على الصورة الشعاعية البسيطة لليدين أو القدمين.

(تصنيف التهاب المفاصل الصدفي = CASPAR (ClASsification for Psoriatic Arthritis

الالتهاب قليل/ وحيد المفاصل الالتهابي غير المتناظر

غالباً ما يظهر هذا بشكل مفاجئ مع مزيج من التهاب الغشاء الزليلي والالتهاب حول المفصل المجاور. يحدث بشكل مميز في اليدين والقدمين، عندما يقترن التهاب الغشاء الزليلي للإصبع أو إصبع القدم بالتهاب غمد الوتر، يعطي التهاب المرتكزات والتهاب الأنسجة المتداخلة "أصابع السجق" أو التهاب الأصابع (**الشكل 23.43A**). قد تكون المفاصل

الكبيرة، مثل الركبة والكاحل، مصابةً أيضاً، وأحياناً مع انصباب كبير جداً.

الالتهاب عديد المفاصل المتناظر

يمثل هذا حوالي 25 ٪ من الحالات. يسود عند النساء وقد يشبه RA، مع مشاركة متناظرة للمفاصل الصغيرة والكبيرة في كل من الأطراف العلوية والسفلية. تكون العقيدات وغيرها من السمات المفصلية الإضافية لـ RA غائبةً ويعد التهاب المفاصل بشكلٍ عام أقل انتشاراً وحميداً أكثر.

التهاب المفاصل بين السلاميات القاصية

يعد هذا نمطاً شائعاً جداً ويمكن أن يكون من الصعب تمييزهُ عن الفصال العظمي OA الالتهابي المعمم. يرتبط PsA DIP بإصابة الأظافر الصدفية (الشكل 24.43B)

التهاب الفقار الصدفي

يظهر هذا النوع مع آلام الظهر أو الرقبة الالتهابية وأعراض يبوسة بارزة. يمكن أن يتضمن أي بنية في العمود الفقري، بما في ذلك مرتكزات القرص الفقرية والمفاصل الوجيهية. قد يحدث بمفرده أو مع أي من الأنماط السريرية الأخرى الموصوفة أعلاه وعادةً ما يكون أحادي الجانب أو غير متناظر في شدته.

التهاب المفاصل الجاذع

وهو التهاب مفاصل تآكلي مشوّه يستهدف الأصابع وأصابع القدم؛ يحدث في 5 ٪ من حالات PSA. يؤدي التخرّب الغضروفي والعظمي البارز إلى اختلال التوازن بشكل ملحوظ. يظهر الجلد المحيط منغلفاً و متراكباً ويمكن سحب الإصبع إلى طوله الأصلي.

التهاب المرتكزات الوترية السائد

يتظاهر هذا الشكل من الالتهاب بالألم واليبوسة في مواقع دخول الأوتار والأربطة إلى العظام (التهاب الارتكاز). يمكن أن تكون الأعراض واسعة النطاق أو موضعية. تشمل المرتكزات المتأثرة بشكل نموذجي مرتكز وتر أخيل، ومنشأ اللفافة الأخمصية، ومرفقات الرباط الرضفي، ومرتكز المركب المبعد للورك في اللقمة الفخذية الوحشية، ومرتكز العضلة الألوية الوسطى في المدور الأكبر، والمرتكزات الوترية في اللقمة العضدية، ومنشأ العضلة الدالية عند الحافة الأخرمية، ومرتكزات العضلات الوربية في الأضلاع، ومرتكزات الرباط الحوضي.

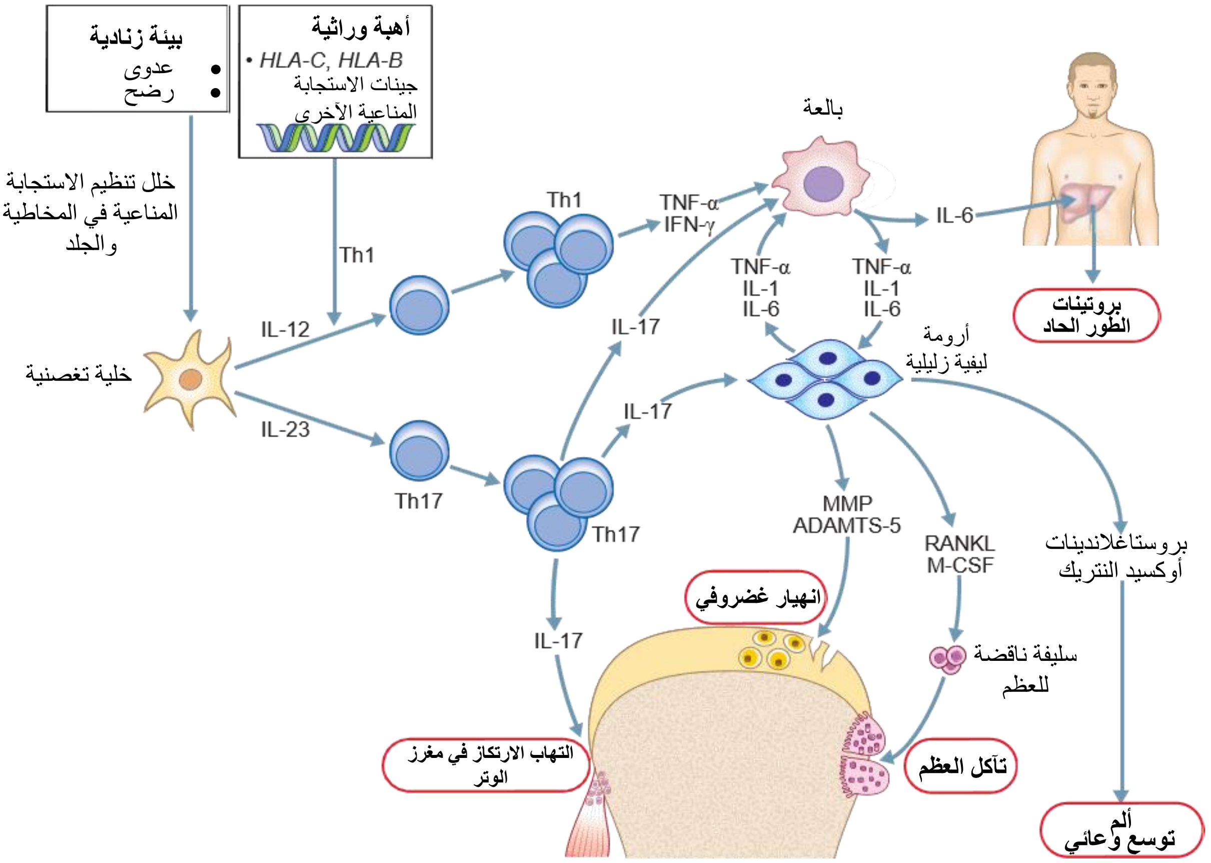
تشمل تغييرات الأظافر التنقر، وانفكاك الظفر، وفرط التقران تحت الظفر، والتي توجد عند 85٪ من المرضى الذين يعانون من PsA ويمكن أن تحدث في غياب الأمراض الجلدية. قد يكون الطفح الجلدي المميز للصدفية واسع الانتشار، أو يقتصر على فروة الرأس والفلح الألوي والسرة والأعضاء التناسلية، حيث يمكن إغفالها بسهولة. يمكن أن يكون الحصول على قصة للإصابة بالصدفية عند قريب من الدرجة الأولى أمراً صعباً ولكنه مهم، نظراً لأن الاستجابة الإيجابية تساهم في وضع التشخيص.

الاستقصاءات

يُوضع التشخيص على أسسٍ سريرية. تعد الأضداد الذاتية عموماً سلبيةً وترتفع متفاعلات الطور الحاد، مثل ESR و CRP، في نسبة محددة فقط من المرضى الذين يعانون من إصابة فعالة. قد تكون الصورة الشعاعية البسيطة طبيعيةً أو تظهر تغيرات تآكلية مع تضيق المسافة المفصلية. تشمل المظاهر التي ترجح PsA على RA التوزيع المميز (انظر الشكل 24.10) للتآكل التكاثري مع تكوين عظمي جديد ملحوظ، وغياب التخلخل العظمي حول المفصل والتصلب العظمي. غالباً ما يكشف تصوير الهيكل العظمي المحوري عن مظاهر مماثلة لتلك الموجودة في ReA المزمن، مع نوابت خشنة وغير متناظرة وغير هامشية والتهاب المفصل العجزي الحرقفي غير المتناظر. يتم استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي والموجات فوق الصوتية مع الدوبلر بشكل متزايد للكشف عن الالتهاب الزليلي والتهاب الارتكاز.

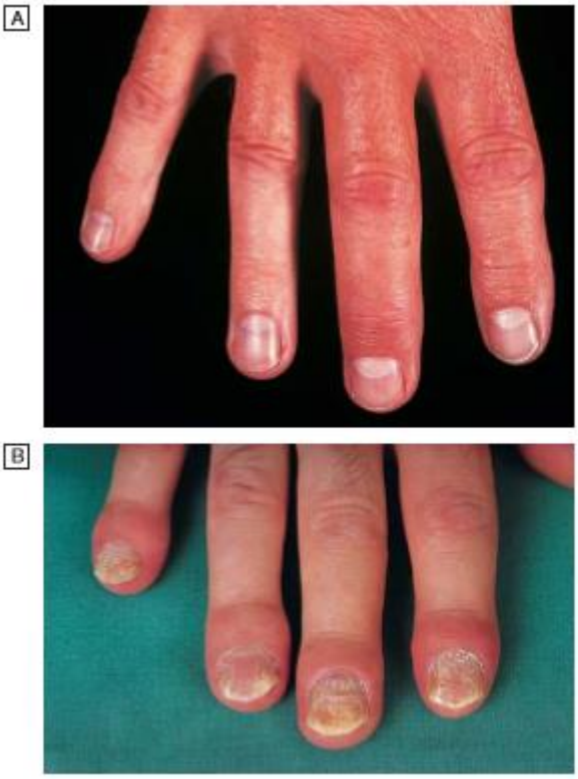
التدبير

قد يكون العلاج بمضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والمسكنات كافياً لتدبير الأعراض في الإصابة الخفيفة. يمكن لحقن الستيروئيدات القشرية داخل المفصل ضبط التهاب الغشاء الزليلي المعزول أو التهاب الارتكاز.


بيئة زنادية
• عدوى
• رضح
أهبة وراثية
• HLA-C, HLA-B
جينات الاستجابة المناعية الأخرى
خلل تنظيم الاستجابة المناعية في المخاطية والجلد
Th1
IL-12
IL-23
خلية تغصنية
Th1
TNF-α
IFN-γ
بالعة
IL-6
بروتينات الطور الحاد
TNF-α
IL-1
IL-6
TNF-α
IL-1
IL-6
IL-17
IL-17
أرومة ليفية زليلية
Th17
Th17
MMP
ADAMTS-5
RANKL
M-CSF
بروستاغلاندينات
أوكسيد النتريك
انهيار غضروفي
IL-17
سليفة ناقضة للعظم
التهاب الارتكاز في مغرز الوتر
تآكل العظم
ألم
توسع وعائي

الشكل 24.42 الفيزيولوجيا المرضية لالتهاب المفاصل الصدفي. تظهر بعض السيتوكينات والتفاعلات الخلوية التي يُعتقد أنها مهمة في التهاب المفاصل الصدفي. (ADAMTS 5 =أنزيم رابط؛ IL = إنترلوكين؛ M-CSF = العامل المنبه لمستعمرات البالعات؛ MMP = ميتالوبروتياز المادة الخلالية؛ TNF = عامل نخر الورم؛ RANKL = ربيطة RANK)

يجب تجنب الجبائر والراحة الطويلة بسبب الميل إلى القسط الليفي والعظمي. يجب أن يوصف للمرضى الذين يعانون من التهاب الفقار نفس التمرين الموصوف في axSpA/AS. ينبغي النظر في العلاج باستخدام DMARDs لالتهاب الغشاء الزليلي المستمر الذي لا يستجيب للعلاج المحافظ. تعد الميثوتركسات Methotrexate الدواء المفضل الأول وهو فعال أيضاً للأمراض الجلدية (انظر إرشادات EULAR، "مزيد من المعلومات"). قد تكون DMARDs الأخرى مفيدة أيضاً، بما في ذلك السلفاسالازين sulfasalazine والسيكلوسبورين ciclosporin والليفلونوميد leflunomide. وينبغي إيلاء اهتمام خاص لمراقبة وظائف الكبد عند المرضى الذين عولجوا باستخدام DMARDs. يتم تجنب هيدروكسي الكلوروكوين بشكلٍ عام، لأنه يمكن أن يسبب تفاعلات جلدية تقشرية؛ ومع ذلك، يمكن تجربتها في مجموعة فرعية صغيرة من المرضى الذين لديهم إصابة PSA خفيفة ولكن بدون صدفية وتكون ANA إيجابية. يجب النظر في العلاج المضاد لـ TNF عند الأفراد المصابين بالتهاب الزليل الفعال الذين يستجيبون بشكل غير كافٍ لجرعات DMARDs المعيارية، والعلاج فعال لكل من PsA والصدفية. يحسّن اليوستيكينوماب Ustekinumab، وهو ضد وحيد النسيلة يرتبط بالوحدة الفرعية p40 من IL-12 و IL-32 ويحيدها، الآفات المفصلية والتهاب الأصابع والتهاب الارتكاز في PSA. يمتلك اليوستيكينوماب Secukinumab، وهو ضد وحيد النسيلة يستهدف IL 17A، فعاليةً مماثلة لمثبطات TNF في PsA. يعد الأبريميلاست Apremilast مثبطاً جزيئياً صغيراً فموياً للفوسفوديستراز 4 (PDE4)، ويعد فعالاً في PsA عندما يفشل العلاج ب DMARD، على الرغم من أنه يبدو أقل فعاليةً من العلاج البيولوجي. وتشمل الآثار السلبية فقدان الوزن والاكتئاب والتفكير في الانتحار.



الشكل 24.43 **اعتلال المفصل الصدفي.** التهاب الأصابع. B النمط المفصلي بين السلاميات البعيدة مع حثل الظفر المرافق (التنقر وانفكاك الظفر).

التهاب المفاصل الفقاري المعوي Enteropathic (spondylo)arthritis

يعد الانتشار العام للأمراض العضلية الهيكلية الالتهابية في الأمراض المعوية الالتهابية (IBDs: داء كرون والتهاب القولون التقرحي) غير معروفاً جيداً، حيث لم تقم الدراسات بتقييم آفات التهاب المفاصل والتهاب العظم بشكلٍ كاف، ولكن المظاهر العضلية الهيكلية تتماشى مع النمط الظاهري ل SpA. تظهر إصابة المفاصل الطرفية عند حوالي 20٪ من مرضى الالتهاب المعوي. تؤثر الإصابة قليلة المفاصل في الغالب على مفاصل الأطراف السفلية الكبيرة (الركبتين والكاحلين والوركين). تتواجد الأدلة الشعاعية على التهاب المفصل العجزي الحرقفي عند حوالي 20–25 ٪ من مرضى IBD.

في داء كرون، وبصورة أكثر من التهاب القولون، يتزامن التهاب المفاصل عادةً مع تفاقم المرض المعوي الأساسي ويتحسن التهاب المفاصل مع العلاج الفعال للمرض المعوي.

هناك بعض الاقتراحات التي تشير إلى أن شدة وبداية الأعراض الالتهابية العضلية الهيكلية يمكن أن تختلف بالاقتران مع التغيرات في سلامة الصمام اللفائفي، مما يزيد من احتمال أن تكون التغيرات في فلورا الأمعاء بمثابة محفزات ل SpA المرافق.

من الأفضل تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، لأنها يمكن أن تؤدي إلى تفاقم مرض الالتهاب المعوي. بدلاً من ذلك، يمكن النظر في الاستخدام الحكيم للستيروئيدات القشرية والسلفاسالازين والميثوتريكسات. يعد التواصل بين أخصائي الأمراض الهضمية والامراض الرثوية ضرورياً فيما يتعلق باختيار العلاج. يعد العلاج المضاد لعامل نخر الورم فعالاً في التهاب المفاصل المعوي ولكن يجب تجنب الإيتانرسبت etanercept ، لأنه لا يمتلك فعاليةً في IBD. عندما تتفاقم الأعراض العضلية الهيكلية على الرغم من العلاج المضاد لعامل نخر الورم، فمن الحكمة استبعاد فرط نمو البكتيريا كسبب محفز (متلازمة العروة العمياء).

أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية

تشترك أمراض النسيج الضام المناعية الذاتية (AICTDs) في العديد من المظاهر السريرية وتتميز بعدم تنظيم الاستجابات المناعية، وإنتاج الأضداد الذاتية التي غالباً ما تكون موجهةً لمكونات نواة الخلية، وتخرّب الأنسجة.

الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus

الذئبة الحمامية الجهازية (SLE، "الذئبة") هي مرض نادر يتراوح انتشاره من حوالي 0.03٪ في القوقازيين إلى 0.2٪ في منطقة البحر الكاريبي الأفريقية. إن حوالي 90٪ من المرضى المصابين من الإناث ويبلغ عمر الذروة عند البدء ما بين 20 و 30 عاماً. يرتبط مرض الذئبة الحمامية بمعدلات اعتلال كبيرة وزيادة في معدل الوفيات بمقدار خمسة أضعاف مقارنةً بالضوابط المتطابقة مع العمر والجنس، ويرجع ذلك أساساً إلى زيادة خطر الإصابة بالأمراض القلبية الوعائية المبكرة.

الفيزيولوجيا المرضية

يعد سبب الذئبة الحمامية الجهازية غير مفهوماً بشكلٍ كامل ولكن العوامل الوراثية تلعب دوراً مهماً. هناك توافق أعلى في التوائم أحادية الزيجوت ويرتبط المرض بقوة بالمتغيرات متعددة الأشكال في موضع HLA. في حالاتٍ قليلة، ترتبط الذئبة الحمامية الجهازية بالطفرات الموروثة في مكونات المتممة C1qو C2 و C4، في مستقبلات الغلوبولين المناعي FcγRIIIb أو في انزيم DNA exonuclease TREX1. حددت دراسات الارتباط على مستوى الجينوم تعدد الأشكال الشائعة بالقرب من العديد من الجينات الأخرى التي تؤهب للإصابة بالذئبة الحمامية الجهازية، ومعظمها يشارك في تنظيم وظيفة الخلايا المناعية. من وجهة نظر مناعية، فإن السمة المميزة للذئبة الحمامية الجهازية هي إنتاج الأضداد الذاتية. تمتلك هذه الأضداد الذاتية انتقائيةً لمجموعة واسعة من الأهداف ولكن العديد منها موجّه ضد المستضدات الموجودة داخل الخلية أو داخل النواة. وقد أدى ذلك إلى افتراض أن الذئبة الحمامية الجهازية قد تحدث بسبب عيوب في موت الخلايا المبرمج أو في إزالة الخلايا المبرمج، مما يسبب تقديم غير ملائم للمستضدات الداخل خلوية على سطح الخلية الخارجي، مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا البائية والتائية متعددة النسيلة وإنتاج الأضداد الذاتية. ويدعم ذلك حقيقة أن العوامل البيئية التي تسبب توهجات الذئبة، مثل الأشعة فوق البنفسجية والالتهابات، تزيد من الإجهاد التأكسدي وتسبب الأذية الخلوية. مهما كان السبب الكامن وراء ذلك، يُعتقد أن إنتاج الأضداد الذاتية وتكوين معقد مناعي هما آليتان مهمتان لتلف الأنسجة في الذئبة الحمامية الجهازية الفعالة، مما يؤدي إلى التهاب الأوعية الدموية وأذية الأعضاء.

المظاهر السريرية

قد تحدث الأعراض مثل الحمى وفقدان الوزن واعتلال العقد اللمفية الخفيف أثناء نوبات الإصابة الفعالة، في حين يمكن أن تكون أعراض أخرى مثل التعب والآلام المفصلية منخفضة الدرجة ثابتةً ولا ترتبط بشكلٍ خاص بالإصابة الالتهابية الفعالة.

التهاب المفاصل

يعد الألم المفصلي أحد الأعراض الشائعة، التي تحدث عند 90 ٪ من المرضى، وغالباً ما ترتبط باليبوسة الصباحية الباكرة. قد يحدث التهاب غمد الوتر أيضاً ولكن يعد التهاب الغشاء المفصلي الظاهر سريرياً مع التورم المفصلي نادر الحدوث. قد تنشأ تشوهات المفاصل (Jaccoud’s arthropathy) نتيجةً لتلف الأوتار ولكن لا تعد التآكلات المفصلية سمةً مميزةً.

ظاهرة رينو

تعد ظاهرة رينو شائعةً وقد تسبق الأعراض الأخرى بشهور أو سنوات. يمكن أن تتظاهر الذئبة الحمامية الجهازية بظاهرة رينو، جنباً إلى جنب مع الألم المفصلي أو التهاب المفاصل. يجب التمييز بين ظاهرة رينو الثانوية المرتبطة بالذئبة الحمامية الجهازية وغيرها من AICTDs عن ظاهرة رينو الأولية، والتي تعد شائعةً في عموم السكان (تصل إلى 5٪). تشمل السمات المميزة لظاهرة رينود الثانوية كون العمر عند البداية أكثر من 25 عاماً، وعدم وجود قصة عائلية لظاهرة رينو، وحدوثها عند الذكور. يمكن أن يظهر فحص شعيرات الطية الظفرية- nail-fold loops باستخدام منظار العين (والزيت الموضوع على الجلد) فقدان النمط الطبيعي للطية الظفرية، مع توسع وتفرع الطية . تدعم هذه الميزات إما تشخيص التصلب الجهازي أو ظاهرة رينو الأولية الشديدة. إذا كانت ظاهرة رينو شديدةً، يمكن أن يحدث تقرح إصبعي (الشكل 24.44).

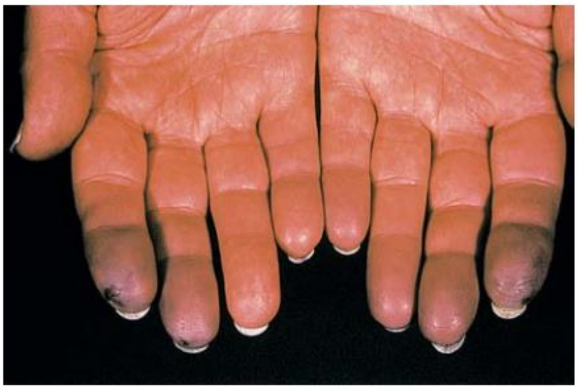
الجلد

يُصاب الجلد بشكل شائع في الذئبة الحمامية الجهازية، ويتحرض ظهور العديد من طفوح الذئبة الحمامية الجهازية الجلدية عبر التعرض للأشعة فوق البنفسجية.

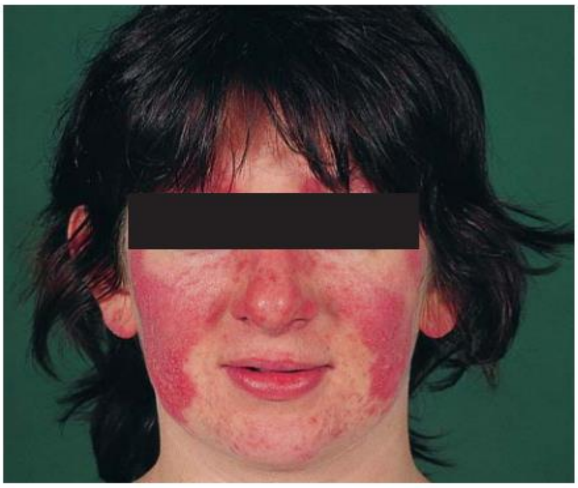
الأنواع الرئيسية للإصابة الجلدية هي:

- الطفح الوجهي الكلاسيكي (حتى 20٪ من المرضى). يكون حمامياً، مؤلماً أو حاكاً، ويحدث على الخدين ويعف عن الطيات الأنفية الشفوية (الشكل 24.45). يحاكي العد الوردي.
- طفح جلدي قرصي يتميز بفرط التقران وانسداد الجريبات، مع ثعلبة قد تترك ندباً إذا حدثت على فروة الرأس.

- ثعلبة منتشرة، عادةً ما تكون بدون تندُّب، والتي قد تحدث أيضاً مع الإصابة الفعالة.
- الطفوح الشروية.
- التزرق الشبكي Livedo reticularis (الشكل 24.46)، وهو أيضاً سمة من سمات متلازمة أضداد الفوسفوليبيد antiphospholipid syndrome ويمكن أن يتحول الى التهاب أوعية صريح، إذا كان شديداً.



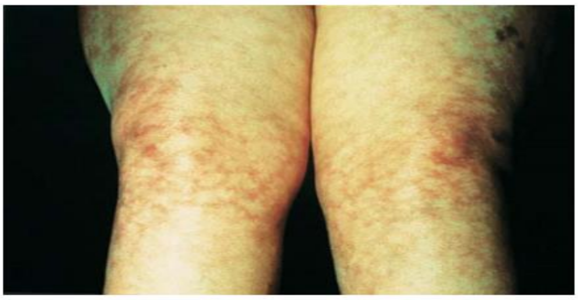
الشكل 24.44 ظاهرة رينو الثانوية الشديدة التي تؤدي إلى تقرّح الأصابع



الشكل 24.45 الطفح الجلدي الخدي في الذئبة الحمامية الجهازية، يقل بالقرب من الطيات الأنفية الشفوية. يشبه الطفح الجلدي بشكل ملحوظ العد الوردي، والذي قد يرتبط بحد ذاته بأمراض المفاصل الالتهابية مثل التهاب المفاصل الصدفي.

الكلية

تعد إصابة الكليتين واحدة من المحددات الرئيسية للتشخيص والإنذار وتعد المراقبة المنتظمة لتحليل البول وضغط الدم أمراً ضرورياً. الآفة الكلوية النموذجية هي التهاب الكبيبات الكلوية التكاثري، وتتميز بالبيلة الدموية، والبيلة البروتينية ووجود الاسطوانات في الفحص المجهري للبول.



الشكل 24.46 التزرّق الشبكي Livedo reticularis (الذئبة الحمامية الجهازية ومتلازمة أضداد الشحوم الفوسفورية).

القلب والأوعية الدموية

إن المظهر الأكثر شيوعاً هو التهاب التامور. يمكن أن يحدث التهاب العضلة القلبية والتهاب الشغاف ليبمان-ساكس Libman–Sacks أيضاً. يرجع التهاب الشغاف إلى تراكم النوابت الحاوية على الفيبرين المتخثر على الصمامات القلبية، والتي يعتقد أنها مظهر من مظاهر فرط تخثر الدم المرتبطة بأضداد الفوسفوليبيد. يزداد خطر تصلب الشرايين بشكل كبير، وكذلك خطر الإصابة بالسكتة الدماغية واحتشاء عضلة القلب. يُعتقد أن هذا متعدد العوامل بسبب الآثار السلبية للالتهاب على البطانة، والعلاج المزمن بالستيروئيدات السكرية والآثار المؤهبة للخثار التي تحدثها أضداد الفوسفوليبيد.

الرئة

تعد إصابة الرئة شائعة الحدوث وتظهر في أغلب الأحيان كألم في الجنب (التهاب مصلي) أو انصباب الجنب. وتشمل السمات الأخرى التهاب الرئة، وانخماص الرئة، وانخفاض حجم الرئة والتليف الرئوي الذي يؤدي إلى ضيق التنفس. يزداد خطر الانصمام الخثاري، خاصة عند مرضى أضداد الفوسفوليبيد.

عصبياً

تشمل بشكل شائع حدوث التعب والصداع وضعف التركيز وغالباً ما تُلاحظ في غياب الأدلة المخبرية على الإصابة الفعالة. تشمل السمات الأكثر نوعيةً للذئبة الدماغية الهلوسة

البصرية والرقص والذهان العضوي والتهاب النخاع المستعرض والتهاب السحايا اللمفاوي.

دموياً

قد يحدث نقص العدلات ونقص اللمفاويات ونقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي، بسبب تدمير الأضداد لخلايا الدم المحيطية. تعد مستويات اللمفاويات دليلاً جيداً لفعالية الإصابة.

هضمياً

قد تحدث القرحة الفموية وقد تكون أو لا تكون مؤلمة. يمكن أن يسبب التهاب البريتوان ألماً حاداً. يعد التهاب الأوعية المساريقي من المضاعفات الخطيرة، والتي يمكن أن تتظاهر بألم في البطن، الأمعاء أو انثقاب الأمعاء. قد يلاحظ التهاب الكبد على الرغم من ندرة حدوثه.

أمراض الأطفال

تعد الإصابة الكلوية والمظاهر الجلدية أكثر تواتراً في بداية الذئبة الحمامية الجهازية لدى اليفع مقارنة بالبالغين. وبالمثل، هناك ارتفاع معدل الإصابة بأمراض الكليتين لاحقاً، وظهور الطفح الجلدي، وظاهرة رينو، والتهاب الأوعية الدموية الجلدية والمظاهر العصبية والنفسية عند البالغين.

الاستقصاءات

يعتمد التشخيص على مجموعة من المظاهر السريرية والشذوذات المخبرية. للالتزام بمعايير تصنيف الذئبة الحمامية الجهازية، يجب أن تتحقق 4 على الأقل من العوامل ال 11 الموضحة في **الإطار 24.63** أو حدثت في الماضي. يعد تحري ANAs وأضداد ENAs واختبارات الدم الروتينية والكيمياء الحيوية وتحليل البول إلزامياً. يعد المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية الفعالة إيجابيي اختبار ANA. يعتقد بعض العلماء بحدوث الذئبة الحمامية الجهازية السلبي ل ANA (على سبيل المثال في وجود أضداد ل Ro) ولكن البعض الآخر يعتبر الذئبة الحمامية الجهازية بالضرورة إيجابيةً ل ANA. قد تكون المشكلة أكثر ارتباطاً بحساسية مقايسة ANA في أي وقت في دورة المرض. تكون أضداد dsDNA إيجابيةً عند العديد من المرضى، ولكن ليس جميعهم، ويتم التحري عنها في وقت التشخيص من قبل معظم المخابر باستخدام ELISA. تمتلك ELISAs نوعيةً منخفضةً، في حين يعد اختبار أضداد dsDNA باستخدام Crithidia luciliae انتقائياً للغاية. يميل المرضى الذين يعانون من إصابة فعالة إلى انخفاض مستويات C3 بسبب عوز المتممة نتيجة استهلاكها، ولكن عند بعض الأشخاص قد يكون انخفاض C3 و C4 نتيجة عوز المتممة الوراثي في C1 أو C2 أو C4 الذي يؤهب للذئبة الحمامية الجهازية.

التدبير

الأهداف العلاجية هي تثقيف المريض حول طبيعة المرض، للسيطرة على الأعراض ومنع تلف الأعضاء والحفاظ على الوظيفة الطبيعية. يجب نصح المرضى بتجنب التعرض لأشعة الشمس والأشعة فوق البنفسجية واستخدام واقيات الشمس (عامل الحماية من الشمس 25–50).

حالة الإصابة الخفيفة إلى المعتدلة

يمكن في بعض الأحيان تدبير المرضى الذين يعانون من إصابة خفيفة تقتصر على الجلد والمفاصل باستخدام المسكنات ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية وهيدروكسي الكلوروكين. ومع ذلك، في كثير من الأحيان، تكون الستيروئيدات القشرية ضروريةً أيضاً (بريدنيزولون 5–20 ملغ / يوم)، غالباً بالاشتراك مع مثبطات المناعة مثل الميثوتريكسات methotrexate، أو الآزوثيوبرين azathioprine أو الميكوفينولات موفيتيل mycophenolate mofetil (MMF). قد تكون هناك حاجة إلى جرعات متزايدة من الستيروئيدات لعلاج التوهجات الفعالة أو المضاعفات مثل التهاب الجنب أو التهاب التامور. وقد ثبت مؤخراً أن الضد وحيد النسيلة belimumab، الذي يستهدف عامل نمو الخلايا β BLyS ، يعد فعالاً عند المرضى الذين يعانون من الذئبة الحمامية الجهازية الفعالة الذين لم يستجيبوا بشكل كاف للعلاج القياسي.

حالة الإصابة الشديدة والمهددة للحياة

هناك حاجة إلى جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة لعلاج الإصابات الكلوية والعصبية المركزية

والقلبية. النظام الشائع الاستخدام هو ميثيل بريدنيزولون الوريدي methylprednisolone (10 ملغ/كغ وريدي) بالإضافة إلى سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide (15 ملغ/كغ وريدي)، ويتكرر على فترات 2-3 أسبوعياً لمدة ست كورسات. قد يسبب السيكلوفوسفاميد التهاب المثانة النزفي ولكن يمكن تقليل الخطر عن طريق الاماهة الجيدة والوصفة المشتركة مع (2-ميركابتوسلفونات إيثان)، التي تربط مستقلباته السامة في البول. بسبب خطر فقد النطاف وانقطاع الطمث المبكر، يجب النظر في جمع الحيوانات المنوية أو الخلايا المنوية وتخزينها قبل العلاج بالسيكلوفوسفاميد.

تم استخدام MMF بنجاح مع جرعة عالية من الستيروئيدات القشرية لعلاج إصابة الكلى مع نتائج مماثلة لتلك التي من سيكلوفوسفاميد الوريدي ولكن آثار جانبية أقل. Belimumab بالاشتراك مع العلاج القياسي يقلل بشكل كبير من نشاط المرض وهو آمن وجيد التحمل. لا يزال دوره في المرضى الذين يعانون من أمراض الكلى والاعراض العصبية قيد التحقيق.

تم الإبلاغ عن فعالية Rituximab في حالات مختارة، على الرغم من أن التجارب المعشاة ذات الشواهد لم تظهر فعالية عامة كبيرة.

علاج الصيانة

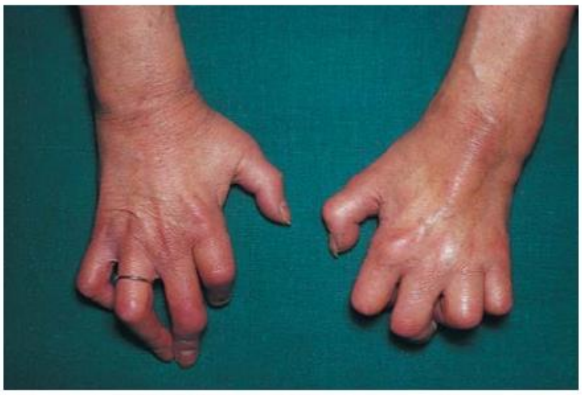
بعد السيطرة على المرض الحاد، فإن نظام الصيانة النموذجي هو prednisolone عن طريق الفم بجرعة 40-60 ملغ يومياً، وينخفض تدريجيا إلى 10-15 ملغ / يوم أو أقل لمدة 3 أشهر. يجب أيضا وصف Azathioprine (2-2.5 ملغ / كغ / يوم) أو methotrexate (10-25 ملغ/ أسبوع) أو MMF (2-3 غ/ يوم). الهدف على المدى الطويل هو الاستمرار في تناول أقل جرعة من الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة للحفاظ على أقل أعراض ممكنة. يجب السيطرة على عوامل الخطر القلبية الوعائية، مثل ارتفاع ضغط الدم وفرط شحميات الدم، ويجب نصح المرضى بالتوقف عن التدخين.

التصلب الجهازي Systemic sclerosis

التصلب الجهازي (SScl) هو اضطراب مناعي ذاتي في النسيج الضام، يؤدي إلى تليف يؤثر على الجلد والأعضاء الداخلية والأوعية الدموية. يتميز عادةً بظاهرة رينو، والإقفار المساريقي (الشكل 24.47)، وتصلب الأصابع، والأمراض القلبية والرئوية والمعوية والكلوية. ويبلغ عمر الذروة للظهور العقدين الرابع والخامس ويبلغ معدل الانتشار الإجمالي 10-20 لكل 100.000 شخص، مع 4: 1 من الإناث إلى الذكور. ينقسم إلى التصلب الجهازي الجلدي المنتشر (dcSScl: 30٪ من الحالات) والتصلب الجهازي الجلدي المحدود (lcSScl: 70٪ من الحالات). بعض المرضى الذين يعانون من lcSScl لديهم تكلس وتوسع الشعيرات. يعد الإنذار في dcSScl ضعيفاً (البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات حوالي 70 ٪). تشمل السمات المرتبطة بسوء الإنذار التقدم في السن، وأمراض الجلد المنتشرة، والبيلة البروتينية، وارتفاع ESR، وانخفاض عامل نقل الغاز لأول أكسيد الكربون (TLCO) وارتفاع ضغط الدم الرئوي.

24.63 معايير تصنيف الذئبة الحمامية الجهازية

السمات	الخصائص
طفح قرصي	طفح أحمر ثابت ، مسطح أو بارز، ويعف عن الطيات الأنفية الشفوية
طفح خدّي	بقع حمامية مرتفعة مع ندوب تقرنية ملتصقة وانسداد جريبي
حساسية للضوء	طفح جلدي بسبب رد فعل غير عادي لأشعة الشمس.
التقرحات الفموية	تقرح الفم أو البلعوم الأنفي، والذي قد يكون غير مؤلم.
التهاب المفاصل	غير تآكلي، ينطوي على اثنين أو أكثر من المفاصل الطرفية.
التهابات مصلية	التهاب الجنب (قصة من الألم الجنبي، أو الانصباب الجنبي) أو التهاب التامور (تغير مخطط كهربية القلب أو الانصباب)
اضطرابات الوظيفة الكلوية	بيلة بروتينية مستمرة > 0.5 غرام / 24 ساعة أو اسطوانات خلوية (بيلة كريات حمراء أوبيلة كبيبية أو بيلة أنبوبية)
اضطرابات عصبية	أختلاجات أو ذهان، في حالة عدم وجود عقاقير مثيرة أو خلل في الاستقلاب
اضطرابات دموية	فقر الدم الانحلالي أو نقص الكريات البيض (< 4 × 10^9/ اللتر) قلة اللمفاويات (< 1 × 10^9)أو نقص الصفيحات (< 100 × 10^9) في حالة عدم وجود أدوية مخالفة.
اضطرابات مناعية	عيار غير طبيعي من ANA عن طريق مقايسة التألق المناعي



الشكل 24.47 التصلب الجهازي. تظهر الأيدي جلدا مشدودا ولامعا، وتصلب، وتقلصات انثناء الأصابع وسماكة غمد وتر الباسطة للإصبع الأوسط الأيسر.

الفيزيولوجيا المرضية

يعد سبب SScl غير مفهوماً تماماً. هناك أدلة على وجود عامل وراثي وتم العثور على ارتباطات مع الأليلات في موضع HLA. يحدث المرض في جميع المجموعات العرقية وقد يؤثر العرق على شدته. تم الإبلاغ عن حالات معزولة تسبب فيها مرض شبيه ب SScl بسبب التعرض لغبار السيليكا وكلوريد الفينيل وراتنجات الإيبوكسي وثلاثي كلورو الإيثيلين. هناك دليل واضح على الخلل المناعي: الخلايا اللمفاوية التائية، وخاصةً من النمط Th17، تتسلل إلى الجلد وهناك تفعيل غير طبيعي للأرومات الليفية، مما يؤدي إلى زيادة إنتاج المطرق خارج الخلوي في الأدمة، وخاصةً الكولاجين من النوع الأول. ينتج عن هذا سماكة متناظرة وتصلب الجلد (scleroderma). يحدث تضيق الشرايين والشريينات بسبب الانتشار الداخلي والتهاب جدار الوعاء الدموي. تؤدي الإصابة البطانية إلى إطلاق مقبضات وعائية وتنشيط الصفائح الدموية، مما يؤدي إلى مفاقمة نقص التروية، والذي يُعتقد أنه يؤدي إلى تفاقم التليف.

المظاهر السريرية

الجلد

في البداية، يكون هناك وذمات غير انطباعية على الأصابع وأغماد الأوتار المثنية. بعد ذلك، يصبح الجلد لامعاً ومشدوداً، وتختفي تجاعيد الجلد القاصية. يمكن أن يكون هناك خسارة شعرية. غالباً ما تظهر الأعراض على الوجه والرقبة، مع ترقق الشفاه والثلمة الكعبرية. عند بعض المرضى، يتوقف تسمك الجلد في هذه المرحلة. وبالتالي فإن إصابة الجلد محدودة بالمواقع القاصية عن الكوع أو الركبة (باستثناء الوجه) تصنف على أنها lcSScl (الشكل 24.48). تصنف الاصابة الدانية من الركبة والكوع وعلى الجذع على أنها "مرض منتشر" (dcSScl).

ظاهرة رينو

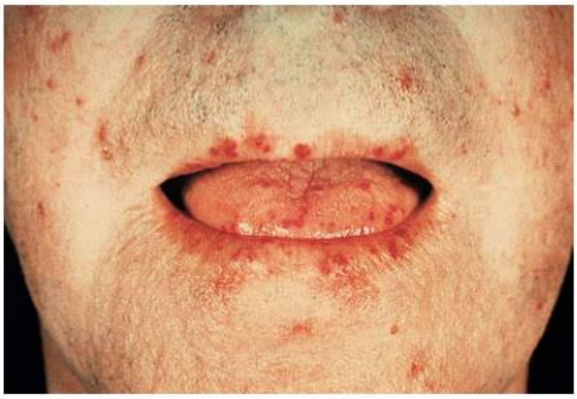
يعد هذا سمةً مميزةً شائعةً ويمكن أن تسبق المظاهر الأخرى بسنواتٍ عديدة. تكون الأوعية الدموية الصغيرة في الأطراف مسؤولةً عن نقص تروية الأنسجة الحرجة، مما يؤدي إلى احتشاء الجلد الموضعي القاصي والنخر.

المظاهر العضلية الهيكلية

يعد الألم المفصلي والتهاب غمد الوتر المثني شائعين. يعد الاعتلال المفصلي التأكلي غير شائعاً. يمكن أن ينتج ضعف العضلات والهزال عن الاعتلال العضلي.

الإصابة المعدية المعوية

يؤدي ضمور العضلات الملساء والتليف في الثلثين السفليين من المريء إلى الارتجاع مع التهاب المريء التآكلي.



الشكل 24.48 مظهر الوجه النموذجي الذي يظهر توسع الشعيرات في التصلب الجهازي الجلدي الموضعي.

قد تحدث أيضاً عسرة البلع والألم عند البلع odynophagia.تسبب إصابة المعدة الشبع المبكر وأحياناً انسداد البواب. قد يشير النزيف المعدي المعوي العلوي الخفي المتكرر إلى المعدة "البطيخية" (توسع الأوعية الدموية لغار

المعدة ؛ تصيب ما يصل إلى 20٪ من المرضى). قد تؤدي إصابة الأمعاء الدقيقة إلى سوء الامتصاص بسبب فرط نمو البكتيريا والانتفاخ المتقطع أو الألم أو الإمساك. قد يؤدي ارتخاء الأمعاء بسبب الاعتلال العصبي المعزول الى انسداد زائف يصاحبه الغثيان والقيء وشعور عدم الراحة في البطن والانتفاخ، وغالباً ما يكون أسوأ بعد الطعام (يمكن أن تحاكي الأعراض أعراض البطن الحاد ويمكن أن تؤدي إلى بضع البطن الخاطئ).

الإصابة الرئوية

يعد ارتفاع ضغط الدم الرئوي إصابةً مزمنةً وهو أكثر انتشاراً بست مرات في lcSScl منه في dcSScl. عادةً ما يتظاهر بضيق التنفس الجهدي المتطور بشكل خبيث وعلامات قصور القلب الأيمن. يعد الداء الرئوي الخلالي Interstitial lung شائعاً عند المرضى الذين يعانون من dcSScl الذين يمتلكون أضداد topoisomerase1 (Scl70). يمكن أن يتطور ضيق التنفس ببطء بمرور الوقت أو بسرعة في حالات عرضية.

الإصابة الكلوية

إن أحد الأسباب الرئيسية للوفاة هو ارتفاع ضغط الدم الكلوي، الذي يتميز بارتفاع ضغط الدم في المرحلة المتسارعة سريعة التطور والفشل الكلوي. من المرجح أن تحدث النوبة الكلوية لارتفاع ضغط الدم في dcSScl أكثر من LCSScl، وعند المرضى ذوي أضداد topoisomerase1 و RNP.

الاستقصاءات

نظراً لأن SScl يمكن أن يؤثر على أعضاء متعددة، فإن الاختبارات الدموية والوظائف الكلوية والكبدية والعظمية الروتينية وتحليل البول تعد ضرورية. يكون تحري أضداد النواة ANA إيجابياً عند حوالي 70٪. يمتلك حوالي 30٪ من المرضى الذين يعانون من dcSScl أضداداً ل Topoisomerase (Scl70)1. يمتلك حوالي 60 ٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة lcSScl أضداداً مضادة للقسيم المركزي. يوصى بإجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر وتخطيط صدى القلب عبر الصدر واختبارات الوظائف الرئوية لتقييم الداء الرئوي الخلالي وارتفاع ضغط الدم الرئوي (قد يشير عامل النقل المصحح المنخفض إلى ارتفاع ضغط الدم الرئوي المبكر). يوصى بإجراء التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة للرئة في حالة الاشتباه في الإصابة بالداء الرئوي الخلالي. في حالة الاشتباه بارتفاع ضغط الدم الرئوي، يجب ترتيب قياسات قثطرة القلب اليمنى في مركز القلب المتخصص. يمكن لابتلاع الباريوم تقييم إصابة المريء. ويمكن أن يشير اختبار التنفس الهيدروجيني إلى فرط النمو البكتيري.

التدبير

لا توجد علاجات متاحة توقف أو تعكس التغيرات الليفية التي تكمن وراء المرض. وبالتالي، يتركّز التدبير على إبطاء آثار المرض على الأعضاء المستهدفة.

- ظاهرة رينود والتقرّح الإصبعي. يعد تجنب التعرض للبرد، واستخدام القفازات / الجوارب العازلة للحرارة والحفاظ على درجة حرارة أساسية عالية كلها مساعدةً. إذا كانت الأعراض مستمرةً، فإن حاصرات قنوات الكالسيوم واللوسارتان Losartan، والفلوكستين fluoxetine والسيلدينافيل sildenafil قد تكون فعالةً. يمكن إعطاء كورس من البروستاسيكلين prostacyclin الوريدي للحالات الشديدة ونقص التروية الحرج (على سبيل المثال 6–8 ساعات يومياً لمدة 5 أيام). تم الموافقة على مضاد الإندوثيلين -1 بوسنتان لعلاج التقرّح الإصبعي الإقفاري، ويمكن الحفاظ على صحة أنسجة الطرف من خلال الاستخدام المنتظم لكريم فوسيدين هيدروكورتيزون.
- المضاعفات المعدية المعوية. يجب معالجة الارتجاع المريئي بمثبطات مضخة البروتون والعوامل المضادة للارتجاع. قد تكون هناك حاجة إلى كورسات متكررة من المضادات الحيوية لعلاج النمو البكتيري المفرط (مثل الريفاكسيمين، التتراسيكلين وميترونيدازول)، في حين أن ميتوكلوبراميد أو دومبيريدون قد يساعد المرضى الذين يعانون من أعراض خلل الحركة الهضمية/ الانسداد المعوي.

- ارتفاع ضغط الدم. هناك حاجة إلى علاج قوي بمثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، حتى لو كان القصور الكلوي موجوداً.
- علاج الإصابة المفصلية: يمكن علاج ذلك بالمسكنات و / أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية. إذا كان التهاب الغشاء المفصلي موجوداً وتم استبعاد كل من التهاب المفاصل الروماتويدي (أي حالة "تداخل"، والتي تحتاج إلى علاج على أساس شدتها) و OA، يمكن أن تكون جرعة الميثوتريكسات المنخفضة ذات أهمية.
- ارتفاع ضغط الدم الرئوي التدريجي. يطلب العلاج المبكر مع بوسنتان. في الأمراض الشديدة أو المترقية، ويمكن النظر في زراعة القلب والرئة.
- الداء الرئوي الخلالي. تعد الستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد (تسريب وريدي) الدعائم الأساسية للعلاج في المرضى الذين يعانون من الداء الرئوي الخلالي المترقي.

مرض النسيج الضام المختلط Mixed connective tissue disease

مرض النسيج الضام المختلط (MCTD) هو حالة تحدث فيها بعض المظاهر السريرية ل SScl والتهاب العضل ومرض الذئبة الحمامية عند نفس المريض. عادةً ما يتظاهر على شكل انتفاخ بطيء للأصابع (المظهر بين التهاب الأصابع dactylitis من نوع SpA وتصلّب الأصابع sclerodactyly) مع ظاهرة رينو والألم العضلي. معظم المرضى لديهم أضداداً مضادة ل RNP. يعتمد التدبير على علاج عناصر المرض (انظر الأقسام الأخرى).

متلازمة شوغرن الأولية Primary Sjögren's syndrome

تتميز متلازمة شوغرن الأولية (PSS) بأرتشاح اللمفاويات في الغدد اللعابية والدمعية، مما يؤدي إلى تليف الغدة وفشل الإفراز الخارجي . يتراوح العمر النموذجي للتظاهر بين 40 و 50 عاماً، مع نسبة 9: 1 من الإناث إلى الذكور. قد يحدث المرض مع أمراض المناعة الذاتية الأخرى (متلازمة شوغرن الثانوية).

المظاهر السريرية

تنجم الأعراض العينية، التي يطلق عليها التهاب القرنية والملتحمة الجافّ sicca، عن نقص الدموع المرطبة والمزلقة، مما يعكس الارتشاح الالتهابي للغدد الدمعية. ويحدث التهاب الملتحمة والتهاب الجفن بشكل متكرر، وقد يؤديان إلى التهاب القرنية الخيطي بسبب ارتباط خيوط مخاطية بالقرنية والملتحمة. تظهر الأعراض الفموية على شكل جفاف الفم (xerostomia). لوحظ تسوس الأسنان بنسبة عالية وارتفاع خطر تخلخل الأسنان. تمَّ سرد المواقع الأخرى للاعراض خارج الغدية في **الإطار 24.64**. غالباً ما يكون التعب هو أشيع الأعراض. قد يكون هناك ارتباط مع التهاب المفاصل الصغيرة (الاشتباه السريري، على الرغم من عدم إجراء دراسات رسمية). تم وصف التهاب الغدد العرقية وهشاشة العظام ومتلازمة جفاف الفم (SOX)؛ قد تحدث هذه بشكل مستقل عن PSS أو، على الأرجح، تشكل شكلاً خفيفاً. يتطلب من كل من الداء الرئوي الخلالي والتهاب الكلية الخلالي (المختلط أحياناً بسبب الحماض الأنبوبي الكلوي) فحصاً استباقياً. يرتبط PSS بزيادة خطر الإصابة باللمفومات بمقدار 40 ضعفاً، على الرغم من أن المضاعفات لا تزال نادرةً جداً.

الاستقصاءات

يمكن وضع التشخيص عن طريق اختبار شيرمر Schirmer tear test، والذي يقيس تدفق الدموع على مدى 5 دقائق باستخدام شرائط ورقية ماصة موضوعة على الجفن السفلي. النتيجة الطبيعية هي أكثر من 6 مم من الترطيب. قد يظهر التلوين بصبغة روز البنغال تشوهاتٍ ظهاريةً مثقوبة على المنطقة التي لا يغطيها الجفن المفتوح. إذا ظل التشخيص موضع شك، فيمكن تأكيده من خلال إظهار ارتشاح الخلايا اللمفاوية في خزعة الغدة اللعابية البسيطة. يعاني معظم المرضى من ارتفاع ESR وفرط غاماغلوبولين الدم، وواحد أو أكثر من الأضداد الذاتية، بما في ذلك ANA و RF. قد يوجد المرض مع نتيجة سلبية لاختبار أضداد للنواة ANA. عادةً ما توجد أضداد Ro وأضداد La بشكلٍ شائع (انظر **الإطار 24.10**). يحتاج المرضى الذين يعانون من الآلام المفصلية والتعب و RF (مع أو بدون ANA) إلى تقييم دقيق

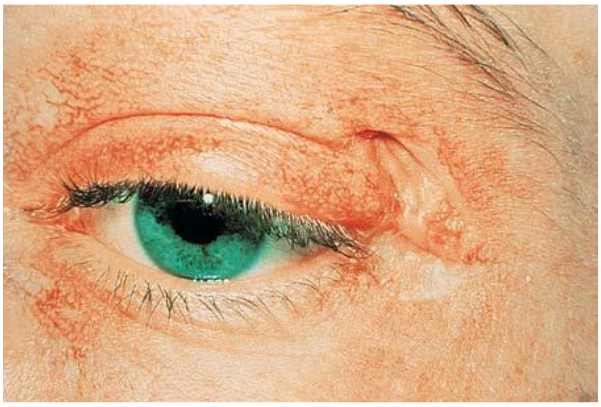
بسبب وجود عدد من الاحتمالات: PSS مع OAالتهابي؛ RA مع ANA العرضي؛ تداخل SLE / RA أو تداخل RA/PSS. يمكن أن تساعد معرفة حالة ACPA (إذا كانت إيجابية في RA). يؤدي الداء الرئوي الخلالي إلى تعقيد PSS في أقلية من المرضى (السعال الجاف المستمر، وضيق التنفس). لذا يجب إجراء صورة شعاعية بسيطة للصدر واختبارات وظائف الرئة.

التدبير

لم يتم بعد تحديد أي علاجات ذات آثار معدلة للمرض ويكون العلاج عرضياً. يجب استخدام البدائل الدمعية، مثل هيدروكسي بروبيل، خلال النهار مع تطبيق ترطيب أكثر لزوجة في الليل. يمكن أن تكون العدسات اللاصقة اللينة مفيدةً لحماية القرنية عند مرضى التهاب القرنية الخيطي، وعند انسداد القنوات الدمعية أيضاً. يمكن تجربة بخاخات اللعاب الاصطناعية والأقراص المحفزة للعاب والباستيل والمواد الهلامية الفموية لعلاج جفاف الفم ولكن غالباً ما يكون مضغ العلكة أكثر فعاليةً. من الضروري توفير نظافة كافية للفم بعد الأكل والعلاج الفوري لداء المبيضات الفموي. يُعالج جفاف المهبل بمواد التزليق. تعد تجربة البيلوكاربين الجهازي (5–30 ملغ يومياً مقسمةً على جرعات) جديرةً بالاهتمام في الإصابة المبكرة لزيادة الوظيفة الغدية. غالباً ما يستخدم هيدروكسي كلوروكوين (200 مغ مرتين يومياً) لمعالجة المظاهر الجلدية والعضلية العظمية وقد يساعد في حالة التعب. لا يحسن كبت المناعة من أعراض sicca ولكنه يعد ضرورياً للداء الرئوي الخلالي (مثل الستيروئيدات القشرية والسيكلوفوسفاميد) والتهاب الكلية الخلالي (إذا كان هيدروكسي كلوروكين غير فعالاً وحده). إذا تطور اعتلال العقد اللمفية أو تضخم الغدد اللعابية، فيجب إجراء خزعة لاستبعاد الورم الخبيث.

التهاب الجلد والعضلات / التهاب العضلات
Polymyositis and dermatomyositis

يتميز التهاب العضلات (PM) والتهاب الجلد والعضلات (DM) بالتهاب العضلات الملساء البنيوية الدانية (القلب والأمعاء). في DM، تحدث أيضاً تغيراتٍ جلدية مميزة. كلا المرضين نادرين، مع حدوث 2–10 حالات لكل مليون / سنة. يمكن أن يحدث بمعزل عن أمراض المناعة الذاتية الأخرى أو بالاشتراك معها، وكلاهما مرتبط بشكل خاص بالأورام الخبيثة (التي تم تشخيصها مسبقاً أو لم يتم الكشف عنها).



الشكل 24.49 مظهر الجفن النموذجي في التهاب الجلد والعضلات. لاحظ الوذمة وتوسع الشعيرات.

المظاهر السريرية

إن التظاهر النموذجي ل PM و DM هو ضعف العضلات الدانية المتناظر على مدى بضعة أسابيع، وعادةً ما يؤثر على الأطراف السفلية أكثر من الجزء العلوي، عند البالغين الذين تتراوح أعمارهم بين 40 و 60 سنة. يشير المرضى الى صعوبة في النهوض من الكرسي وتسلق السلالم والرفع ، غالباً (وإن لم يكن دائماً) يعانون من آلام في العضلات. تعد السمات الجهازية كالحمى وفقدان الوزن والتعب شائعةً. يمكن أن تؤدي إصابة عضلات الجهاز التنفسي أو البلعوم إلى فشل التنفس أو الاستنشاق الذي يتطلب علاجاً عاجلاً. يحدث الداء الرئوي الخلالي عند 30٪ من المرضى ويرتبط ارتباطاً وثيقاً بوجود أضداد أنزيم السينستاز (Jo–1).

في DM ، تشمل الآفات الجلدية حطاطات Gottron، وهي لويحات متقشرة أو حمامية، صدفية الشكل تحدث فوق الأسطح الباسطة لمفاصل PIP و DIP، وطفح heliotrope وهو تغير شديد في لون الجفن مع وذمة حول الحجاج (الشكل 24.49). يحدث طفح جلدي مماثل في الجزء العلوي من الظهر والصدر والكتفين (توزيع "شاول 'shawl distribution"). غالباً ما تكون الشعيرات الدموية حول الظفر متضخمةً ومتعرجةً.

الاستقصاءات

تعد خزعة العضلات الاستقصاء الاساسي وتظهر السمات النموذجية لتنخّر الألياف وتجديدها وانسلال الخلايا الالتهابية (الشكل 24.50). ومع ذلك، في بعض الأحيان، قد تكون الخزعة طبيعيةً، خاصةً إذا كان التهاب العضلات غير مكتمل، لذلك، يجب دائماً استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي لتحديد المناطق العضلية غير الطبيعية في الخزعة. عادةً ما ترتفع مستويات كرياتين كيناز المصل وهو مقياس مفيد لفعالية المرض، على الرغم من أن الكرياتين كيناز الطبيعي لا يستبعد التشخيص، خاصةً في التهاب العضلات الشبابي. يعد التخطيط الكهربائي للعضل مفيداً جداً لتسليط الضوء على اعتلالات العضلات غير المناعية الذاتية / غير الالتهابية. يجب تحري الخباثات الكامنة بشكل روتيني (الفحص الكامل، والصورة الشعاعية البسيطة للصدر، والرحلان الكهربائي لبروتين البول والمصل، والتصوير المقطعي المحوسب للصدر / البطن / الحوض؛ يجب أيضاً تحري مستضد البروستات النوعي في الرجال، والتصوير الشعاعي للثدي لدى النساء).

التدبير

تعدُّ القشرانيات السكرية الفموية (بريدنيزولون 1 مغ/ كغ يومياً) حجر الأساس في العلاج الأولي لالتهاب العضلات والتهاب الجلد والعضلات, ولكن قد تكون هناك حاجة لجرعات عالية من ميثيل بريدنيزولون الوريدي (1 غ/يوم لمدة 3 أيام) لدى المرضى الذين يعانون من ضعف في الجهاز التنفسي أو البلعوم. إذا كانت هناك استجابة جيدة، فيجب تقليل القشرانيات السكرية بنسبة 25٪ تقريباً شهرياً حتى جرعة صيانة من 5–7.5 مغ. يحتاج الكثير منهم إلى علاج إضافي مثبط للمناعة. تعتبر الميثوتريكسات و MMF الخيار الأول للكثيرين ولكن يتم استخدام الآزاثيوبرين والسيكلوسبورين أيضاً كبدائل. يبدو أن ريتوكسيماب يظهر فعالية في غالبية المرضى، على الرغم من أن الدراسة الوحيدة الخاضعة للرقابة (التي تم انتقادها بسبب تصميمها دون الأمثل) كانت سلبية. في الممارسة السريرية، يعد ريتوكسيماب خياراً للاستخدام مع القشرانيات السكرية للحفاظ على الهجوع المبكر المحرض بالقشرانيات السكرية. قد يكون الغلوبولين المناعي الوريدي (IVIg) فعالاً في الحالات المعندة. تم استخدام ميباكرين أو هيدروكسي كلوروكين للمرض الجلدي المسيطر لتحقيق بعض التأثير الجيد في بعض الحالات. أحد مخاطر العلاج هو الاعتلال العضلي المحرض بالقشرانيات السكرية. إذا كانت الاستجابة الأولية للعلاج ضعيفة، فإن الخزعة الإضافية تظهر ضمور الألياف من النوع الثاني في الاعتلال العضلي بالقشرانيات السكرية (مقارنةً بتنخر الألياف والتجدد في التهاب العضلات الفعال).

24.64 ملامح متلازمة شوغرن الأولية

عوامل الخطر

- عمر البداية 40–60
- أنثى > ذكر
- HLA-B8/DR3

المظاهر السريرية الشائعة

- التهاب القرنية والملتحمة الجاف
- جفاف الفم
- تضخم الغدد اللعابية
- الطفح الجلدي / تهيج الجلد
- الألم المفصلي غير التآكلي
- تخلخل العظام المعمم
- ظاهرة رينو
- التعب

السمات الأقل شيوعاً

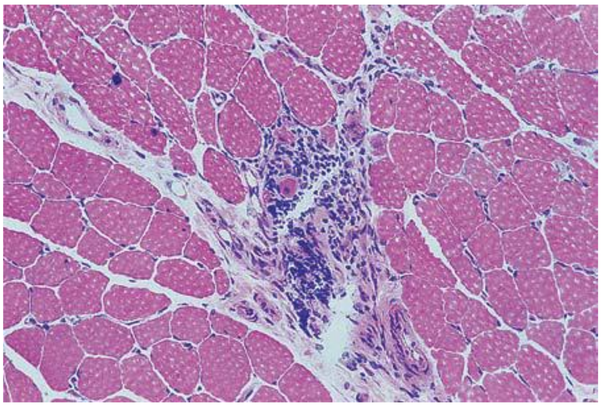
- حمى منخفضة الدرجة
- الداء الرئوي الخلالي
- فقر الدم، نقص الكريات البيض
- نقص الصفيحات
- وجود الغلوبولين البردي في الدم
- التهاب الأوعية الدموية
- الاعتلال العصبي المحيطي
- اعتلال العقد اللمفية
- اللمفوما
- التهاب كبيبات الكلوية
- التهاب الكلية الخلالي
- الحماض الأنبوبي الكلوي

الأضداد الذاتية المكتشفة بشكل متكرر

- العامل الروماتوئيدي RF
- أضداد للنواة .
- SS-A (anti-Ro)
- SS-B (anti-La)
- أضداد الخلايا الجدارية في المعدة
- الغدة الدرقية

اضطرابات المناعة الذاتية المرتبطة

- الذئبة الحمامية الجهازية
- التصلب الجهازي
- الداء الزلاقي
- التهاب الأقنية الصفراوية الأولي
- التهاب الكبد المزمن الفعال
- الوهن العضلي الوبيل



الشكل 24.50 خزعة عضلية من مريض مصاب بالتهاب العضلات العديد. تُظهر العينة ارتشاح خلوي التهابي شديد في منطقة من الألياف العضلية المتنكسة والمتجددة.

التهاب الجلد والعضلات اليفعي Juvenile dermatomyositis

التهاب الجلد والعضلات اليفعي (JDM) هو إلى حد بعيد الاعتلال العضلي الالتهابي الأكثر شيوعاً لدى الأطفال والمراهقين، وعادةً لا يتطلب التقصي عن الورم الخبيث. معدل الإصابة هو 2–4 لكل مليون (الولايات المتحدة الأمريكية والمملكة المتحدة) مع متوسط عمر بداية 7 سنوات (25٪ أقل من 4 سنوات عند التشخيص). تشبه العديد من السمات السريرية تلك الموجودة في إصابة البالغين. يمكن أن يكون JDM أحادي الحلقات، ويستمر لمدة تصل إلى 3 سنوات (25–40 ٪) ، أو متعدد الحلقات، مع فترات من اختفاء أعراض والانتكاس (60–75 ٪). في بعض الحالات، يمكن أن يكون JDM متعدد الحلقات مزمناً ومدى الحياة. قد يكون تقرحي في 10–20٪. كما هو الحال عند البالغين، ويحدث التكلس في حوالي 30 ٪.

يظهر إعطاء ميثيل بريدنيزولون وريدياً، ثم الستيروئيدات القشرية الفموية والميثوتريكسات استجابةً سريعةً في كثير من الحالات. يستخدم السيكلوفوسفاميد لتقرح الآفة. يتم إعطاء IVIg في حالات المقاومة.

أمراض النسيج الضام المناعي الذاتي غير النوعية

عند بعض المرضى، تحدث السمات السريرية ل AICTD، إما في وقت واحد أو بالتتابع، ولكن في أي وقت من أوقات حدوث السمات لا تسمح نتائج الاستقصاءات بوضع تشخيص واضح على أساس المعايير التقليدية. ومع ذلك، فإن إدراك وجود مناعة ذاتية ("أهبة المناعة الذاتية") دون وضع تشخيص محدد يمكن أن يساعد المرضى على المضي نحو الأعراض المزمنة. ستتفاقم حالة بعض هؤلاء الأفراد للوصول الى AICTD قابل للتشخيص بمرور الوقت؛ سيستمر البعض الآخر في الإصابة بمرض غير نوعي يظل كما هو لسنوات عديدة، وفي حالات أخرى ستنحسر الأعراض. تعد المراقبة السريرية والاختبارات المصلية المناعية الذاتية الدورية لجميع المرضى أمراً مطلوباً.

داء ستيل بالغي البدء Adult-onset Still's disease

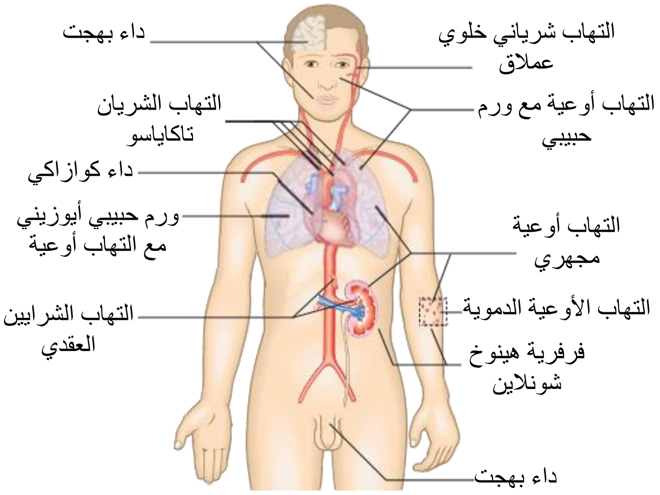
يعد داء ستيل بالغي البدء اضطراب التهابي جهازي نادر لسبب غير معروف، ربما يكون ناجماً عن الإنتان.

إنه مشابه ل sJIA. يتظاهر بحمّى متقطعة وطفح جلدي وألم مفصلي، وقد ارتبط بالحمل وفترة ما بعد الولادة وبمستويات عالية من IL-18. قد تكون الضخامة الطحالية والضخامة الكبدية واعتلال العقد اللمفية موجودةً. تقدم الاستقصاءات عادةً دليلاً على استجابة المرحلة الحادة، مع ارتفاع فيريتين المصل بشكل ملحوظ. اختبارات RF و ANA سلبيةً، وبالتالي يمكن تصنيف داء ستيل بالغي البدء على أنه التهاب ذاتي بدلاً من مرض مناعي ذاتي.

التهاب الاوعية

يتميز التهاب الأوعية الدموية بالتهاب ونخر جدران الأوعية الدموية، مع ما يرتبط به من تلف في الجلد والكليتين والرئة والقلب والدماغ والجهاز الهضمي. هناك مجموعة واسعة من الأوعية المصابة وتختلف شدة الإصابة، حيث تتراوح من إصابة خفيفة وعابرة تؤثر على الجلد فقط، إلى إصابة مهددة للحياة مع فشل أعضاء متعددة. يتم تلخيص المواقع الرئيسية للإصابة للأنواع الرئيسية من التهاب الأوعية الدموية في **الشكل 24.51**.

تنتج السمات السريرية عن مزيج من نقص تروية الأنسجة الموضعية (بسبب التهاب الأوعية الدموية وتضييقها) والآثار الجهازية للالتهاب الواسع الانتشار. يجب أخذ التهاب الأوعية الدموية الجهازية بالحسبان عند أي مريض يعاني من الحمى

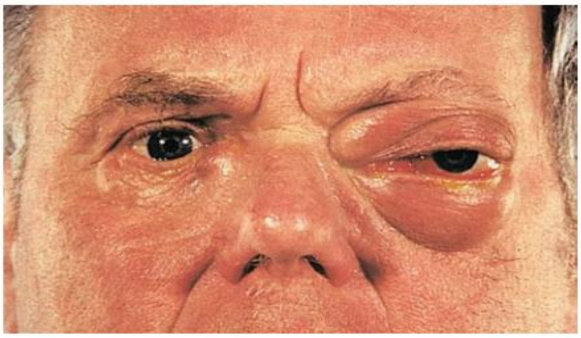


الشكل 24.51 أنماط التهاب الأوعية الدموية. تظهر الأهداف التشريحية لأشكال مختلفة من التهاب الأوعية الدموية.

وفقدان الوزن والتعب ودليل على الإصابة متعددة الأجهزة والطفح الجلدي وعلامات الالتهاب المرتفعة وتحليل البول غير الطبيعي (الإطار 23.65).

التهاب الأوعية الدموية المرتبط بالأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات

التهاب الأوعية الدموية المرتبط بالأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات (AAV) هو اضطراب مهدد الحياة يتميز بالارتشاح الالتهابي في الأوعية الدموية الصغيرة ونخر ليفي و انتشار الأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات (ANCA). معدل الإصابة الإجمالي حوالي 10–15/ 1.000.000تمَّ التعرف على نوعين فرعيين رئيسيين. يعد التهاب الأوعية المجهري التهاب وعائي صغير الأوعية ناخر يترافق مع التهاب الكبيبات الكلوية، وغالباً ما يكون مترافقاً بالنزف السنخي. تعد الاصابة الجلدية و الهضمية شائعةً وتشمل المظاهر الأخرى الاعتلال العصبي (15٪) والانصباب الجنبي (15٪). عادةً ما يكون المرضى إيجابيي أضداد الميلوبيروكسيديز (MPO). ثانياً، يتميز الورم الحبيبي المترافق بالتهاب الأوعية (المعروف سابقاً باسم حبيبوم واغنر) بتكوين الورم الحبيبي، مما يؤثر بشكل رئيسي على الممرات الأنفية والقصبات والكليتين. يراجع أقلية من المرضى بالتهاب الكبيبات الكلوية. إن العرض الأكثر شيوعاً للورم الحبيبي مع التهاب الأوعية هو الرعاف، تقشر الأنف والتهاب الجيوب الأنفية، ولكن قد يحدث أيضاً نفث الدم وتقرح الغشاء المخاطي. قد يكون الصمم مظهراً بسبب إصابة الأذن الداخلية، وقد يحدث جحوظ العينين بسبب التهاب الأنسجة خلف الحجاج (الشكل 24.52) مما يسبب الشفع diplopia، أو فقدان الرؤية بسبب ضغط العصب البصري. يعد اضطراب رؤية الألوان مظهراً مبكراً لضغط العصب البصري. تؤدي إصابة الأنف غير المعالجة في النهاية إلى تخرّب العظام والغضاريف. يحدث الارتشاح الرئوي المهاجر والعقيدات عند 50٪ من المرضى (كما يظهر في التصوير المقطعي المحوسب عالي الدقة للرئتين). عادةً ما يكون المرضى الذين يعانون من الورم الحبيبي مع التهاب الأوعية إيجابيي أضداد البروتيناز 3– (PR3) باستخدام (ELISA).



الشكل 24.52 إصابة العين في التهاب الأوعية المرتبط بالأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات.

عادةً ما يكون لدى المرضى الذين يعانون من إصابة فعالة زيادة في عدد الكريات البيضاء مع ارتفاع ESR ، CRP و PR3. عادةً ما تكون مستويات المتممة طبيعية أو مرتفعة قليلاً. يمكن أن يكون تصوير الطرق الهوائية العلوية أو الصدر بالرنين المغناطيسي مفيداً في تحديد الشذوذات، ولكن حيثما أمكن، يجب تأكيد التشخيص عن طريق الخزعة الكلوية أو الآفات في الجيوب الأنفية والممرات الهوائية العلوية.

يتم التدبير العلاجي للمرض المهدد للأعضاء أو الحاد الشديد بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية (مثل ميثيل بريدنيزولون methylprednisolone الوريدي اليومي 0.5–1 غ لمدة 3 أيام، ثم بريدنيزولون prednisolone الفموي 0.5 ملغ/كغ) والسيكلوفوسفاميد الوريدي cyclophosphamide (على سبيل المثال 0.5–1 غ كل

أسبوعين لمدة 3 أشهر)، يليه علاج الصيانة بجرعة منخفضة من الستيروئيدات القشرية والأزوثيوبرين azathioprine, أو الميثوتريكسات methotrexate أو MMF. يجب النظر في فصادة البلازما في الإصابة الرئوية الخاطفة. يعد إعطاء ريتوكسيماب Rituximab بالترافق مع جرعة عالية من الغلوكوكورتيكويد فعالاً بنفس القدر مثل السيكلوفوسفاميد الفموي في تقليل الاعراض في AAV. يعد إعطاء الستيروئيدات القشرية والميثوتريكسات فعالاً لعلاج AAV المحدود في الجيوب الأنفية أو الرئة أو الجلد. يميل AAV إلى النكس ويجب متابعة المرضى على أساس منتظم وطويل الأجل، ومراقبة تحليل البول للدم والبروتين، والكرياتينين في البلازما، و ESR، و CRP، ووظائف الرئة، وعيار أضداد PR3 أو MPO.

24.65 السمات السريرية لالتهاب الأوعية الدموية الجهازية

السمات الجهازية

- الدّعث
- الحمى
- التعرق الليلي
- فقدان الوزن مع ألم مفصلي وألم عضلي

الطفح الجلدي

- فرفرية واضحة
- أحتشاءات لبية
- تقرح
- مرض التَزَرُّقٌ الشَبَكِيٌّ

الأذن والأنف والحنجرة

- رعاف
- التهاب الجيوب الأنفية المتكرر
- الصمم

الجهاز التنفسي

- الربو غير المضبوط جيداً
- نفث الدم
- السعال

الجهاز الهضمي

- التقرحات الفموية
- الإسهال
- ألم في البطن (بسبب التهاب الغشاء المخاطي أو نقص التروية المعوية)

الجهاز العصبي

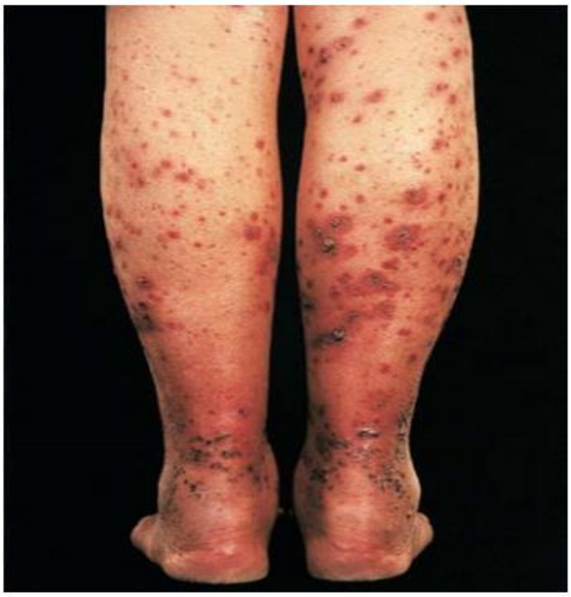
- الاعتلال العصبي الحسي أو الحركي

التهاب الشرايين لتاكاياسو Takayasu arteritis

يؤثر التهاب الشرايين تاكاياسو على الشريان الأبهر وفروعه الرئيسية وأحياناً الشرايين الرئوية. العمر النموذجي عند البدء هو 25–30 سنة، مع نسبة 8: 1 من الإناث إلى الذكور. ينتشر في جميع أنحاء العالم ولكن أكثر شيوعاً في آسيا. يتميز التهاب الشرايين تاكاياسو بالتهاب حبيبي في جدار الوعاء الدموي، مما يؤدي إلى انسداد أو إضعاف جدار الوعاء الدموي. تتظاهر بالعرج والحمى والألم المفصلي وفقدان الوزن. قد يكشف الفحص السريري عن فقدان النبض والكدمات وارتفاع ضغط الدم وعدم كفاءة الأبهر. تظهر الاستقصاءات استجابة المرحلة الحادة وفقر الدم المعياري، لكن يعتمد التشخيص على تصوير الأوعية، والذي يكشف عن التضيق والانسداد وتمدد الأوعية الدموية. يتم العلاج بجرعات عالية من الستيروئيدات القشرية ومثبطات المناعة، كما هو موضح لالتهاب الأوعية الدموية المرتبط ب ANCA. مع العلاج الناجح، يبلغ معدل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات ٪83.

مرض كاواساكي Kawasaki disease

مرض كاواساكي هو التهاب وعائي يشمل في الغالب الأوعية التاجية. يتظاهر كاضطراب جهازي حاد، وعادةً ما يصيب الأطفال دون سن 5 سنوات. يحدث بشكل رئيسي في اليابان ودول آسيوية أخرى، مثل الصين وكوريا، ولكن قد تتأثر المجموعات العرقية الأخرى أيضاً. يتظاهر بالحمى والطفح الجلدي المعمم، بما في ذلك الكفوف وباطن اليد، والتهاب الغشاء المخاطي للفم واحتقان الملتحمة الذي يشبه الطفح الفيروسي. تعد هذه الحالة غير منتشرةً ولكنها استجابة مناعية غير طبيعية لمحفز معدي. تشمل المضاعفات القلبية الوعائية التهاب الشرايين التاجية، مما يؤدي إلى احتشاء عضلة القلب، وتوسع الشريان التاجي العابر، والتهاب عضلة القلب، والتهاب التامور، وقصور الأوعية الدموية الطرفية والغرغرينا. يتم العلاج بالأسبرين (5 ملغ/كغ يوميا لمدة 14 يوما) وIVIg (400 ملغ/كغ يوميا لمدة 4 أيام).



الشكل 24.53 طفح التهاب الأوعية الدموية الجهازية (فرفرية مجسوسة).

التهاب الشرايين العقدي

يبلغ معدل الإصابة بالتهاب الشرايين العُقدي ذروته بين 40 و50 عاماً، حيث تبلغ نسبة الذكور إلى الإناث 2: 1، ويبلغ معدل الإصابة السنوي حوالي 1000000/2. يعتبر التهاب الكبد B عامل خطر مهم، وتزيد نسبة حدوثه 10 مرات في الإنويت في ألاسكا، حيث تتوطن عدوى التهاب الكبد B. يترافق التظاهر السريري بحمى وألم عضلي وألم مفصلي وفقدان الوزن، بالإضافة إلى مظاهر مرض متعدد الأجهزة.

أكثر الآفات الجلدية شيوعاً هي الفرفريات (الشكل 24.53) والتقرح والاحتشاء والتزرق الشبكي (انظر الشكل 24.46). تشمل التغيرات المرضية التهاباً نخرياً وانسداداً وعائياً، ويؤدي التهاب الشرايين في 70٪ من المرضى إلى اعتلال عصبي، يكون متماثلاً عادةً ويؤثر على كل من الوظائف الحسية والحركية. قد يحدث ارتفاع حاد في ضغط الدم و/أو ضعف كلوي بسبب احتشاء كلوي متعدد ولكن التهاب كبيبات الكلى نادر (على عكس التهاب الأوعية المجهري).

يتم تأكيد التشخيص عن طريق تصوير الأوعية التقليدي أو بالرنين المغناطيسي، والذي يُظهر أمهات دم متعددة وتضيّق الأجهزة المساريقية أو الكبدية أو الكلوية، أو عن طريق خزعة العصب العضلي، والتي تكشف عن التغيرات النسيجية الموصوفة أعلاه. يتم العلاج بجرعات عالية من القشرانيات السكرية ومثبطات المناعة، كما هو موصوف لالتهاب الأوعية الدموية المرتبط بـ ANCA.

التهاب الشرايين العرطلة وألم العضلات الروماتيزمي

التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة (GCA) هو التهاب شرياني حبيبي يصيب أي شرايين كبيرة (بما في ذلك الشريان الأبهري) وشرايين متوسطة الحجم. يرتبط بشكل شائع بآلام العضلات الروماتيزمية (PMR)، والتي تتظاهر بألم وتيبس متماثل تترافق بالشلل في الرقبة وحزام الكتف. نظراً لأن العديد من مرضى GCA لديهم أعراض PMR، والعديد من المرضى الذين يعانون من PMR يواصلون تطوير GCA إذا لم يتم علاجهم، فإن العديد من أطباء الروماتيزم يعتبرونهما مظاهرين مختلفين لنفس الاضطراب الأساسي.

المظاهر السريرية

من الأعراض الأساسية لـ GCA هو الصداع، والذي غالباً ما يكون موضعياً في المنطقة الصدغية أو القذالية وقد يكون مصحوباً بألم في فروة الرأس. يتطور ألم الفك عند بعض المرضى نتيجة المضغ أو الكلام. يمكن أن يحدث اضطراب بصري (على وجه التحديد العمى) ويكون الإختلاط الكارثي هو العمى في عين واحدة بسبب انسداد الشريان الهدبي الخلفي.

تكون الأعراض البنيوية شائعة في GCA، مثل فقدان الوزن، والتعب، والشعور بالضيق والتعرق الليلي. مع PMR، قد يكون هناك تيبس وتقييد مؤلم لحركات الكتف الفاعلة عند الاستيقاظ. العضلات ليست مؤلمة بخلاف ذلك، والضعف وهزال العضلات غائبان.

الاستقصاءات

الشذوذ المخبري النموذجي هو ارتفاع ESR، غالباً مع فقر الدم طبيعي الخلايا طبيعي الصباغ. قد يرتفع مستوى بروتين C الارتكاسي أيضاً ويمكن أن يحدث خلل في وظائف الكبد. في حالات نادرة، يمكن أن تتظاهر PMR وGCA مع ESR طبيعي. يجب الحصول على أدلة أكثر موضوعية عن GCA كلما أمكن ذلك. هناك ثلاثة استقصاءات يجب مراعاتها:

خزعة الشريان الصدغي، وإيكو الشرايين الصدغية، والتصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني 19 فلورو ديوكسي غلوكوز (FDG PET scan19).

تكون الفائدة التشخيصية الأعلى مع الخزعات المتعددة والتحليل متعدد الأقسام، ولكن الخزعة السلبية لا تستبعد التشخيص. تظهر على الشرايين الصدغية المصابة بفحص الإيكو علامة "هالو". يعتبر فحص التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني FDG19 الإيجابي بشدة نوعياً للغاية ولكن الحساسية منخفضة. يجب توخي الحذر في تفسير الصور الإيجابية الضعيفة. قد يحدث امتصاص الأوعية الدموية منخفض الدرجة في داء الشرايين العصيدي.

24.66 الحالات التي يمكن أن تحاكي ألم العضلات الروماتيزمي

- داء بيروفوسفات الكالسيوم
- التهاب المفاصل الفقرية
- فرط/قصور الدرق
- التهاب المفاصل الصدافي
- التهاب الأوعية الجهازي
- الورم النقوي
- اعتلال العضلات الالتهابي
- متلازمة لامبرت–إيتون
- آفات منفصلة متعددة (داء الفقار الرقبي، اعتلال الجذور الرقبية، الانحشار تحت الأخرمي ثنائي الجانب، التهاب المفاصل الوجيهية، الفصال العظمي في المفصل الأخرمي الترقوي)

التدبير

يجب البدء بالبريدنيزولون على وجه السرعة عند الاشتباه بالتهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة بسبب خطر فقدان الرؤية (**الإطار 24.67**). تكون الاستجابة دراماتيكية بحيث تختفي الأعراض تماماً في غضون 48–72 ساعة من بدء العلاج عند جميع المرضى تقريباً. من المعتاد أن تكون جرعات البريدنيزولون المستخدمة في التهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة (60–80 مغ) أعلى من تلك المستخدمة في ألم العضلات الروماتيزمي (15–20 مغ)، على الرغم من ضعف قاعدة الأدلة على ذلك. في كلتا الحالتين، يجب تقليل جرعة القشرانيات السكرية تدريجياً (حسب بالأعراض و ESR) بهدف الوصول إلى جرعة 10–15 مغ في حوالي 8 أسابيع. يجب بعد ذلك إبطاء معدل التخفيض بمقدار 1 مغ شهرياً. بحال تكررت الأعراض، يجب زيادة الجرعة إلى تلك التي كانت تتحكم في الأعراض سابقاً، ومحاولة التخفيض مرة أخرى في غضون أسابيع قليلة أخرى. يحتاج معظم المرضى إلى القشرانيات السكرية لمدة تتراوح بين 12 و 24 شهراً. للحصول على نصائح حول الوقاية من هشاشة العظام الناتجة عن الخلايا العرطلة.

الورم الحبيبي الحامضي مع التهاب الأوعية العديد (متلازمة شيرغ ستراوس)

الورم الحبيبي الحامضي المصحوب بالتهاب الأوعية (المعروف سابقاً باسم متلازمة شيرغ ستراوس) هو التهاب الأوعية الدموية الصغيرة مع حدوث حوالي 1–3 لكل 1000000. وهو مترافق بفرط الحمضات. يعاني بعض المرضى من فترة بادرية لسنوات عديدة، تتميز بالتهاب الأنف التحسسي، وداء البوليبات الأنفي، والربو المتأخر الذي يصعب السيطرة عليه في كثير من الأحيان. العرض الحاد النموذجي هو مع ثالوث من الآفات الجلدية (فرفرية أو عقيدات)، والتهاب أعصاب وحيد متعدد غير متناظر متعدد، وفرط الحمضات. قد يكون الارتشاح الرئوي والانصباب الجنبي أو التأموري موجوداً.

ترتفع مستويات ESR و CRP ويحدث فرط الحمضات المرضى الذين يعانون من مرض فعال. على الرغم من إمكانية اكتشاف الأجسام المضادة لـ MPO أو PR3 في ما يصل إلى 60٪ من الحالات، إلا أن الورم الحبيبي الحامضي المصاحب لالتهاب الأوعية يعتبر اضطراباً متميزاً عن الأمراض الوعائية الأخرى المرتبطة بـ ANCA. تكشف خزعة الموقع المصاب عن التهاب الأوعية الدموية الصغيرة مع ارتشاح الحمضات إلى جدران الأوعية. يتم التدبير بجرعات عالية من القشرانيات السكرية والسيكلوفوسفاميد، يليها جرعة الصيانة بجرعات منخفضة من القشرانيات السكرية والآزاثيوبرين أو الميثوتريكسات أو MMF.

فرفرية هينوخ شونلاين

فرفرية هينوخ شونلاين هي التهاب الأوعية الدموية الصغيرة التي يسببها ترسّب المعقد المناعي بعد محفز خمجي، وهو في الغالب مرض يصيب الأطفال والشباب. العرض المعتاد هو فرفرية فوق الأرداف وأسفل الساقين، مصحوبة بألم في البطن ونزف في الجهاز الهضمي وألم مفصلي. يمكن أن يحدث التهاب الكلية أيضاً وقد يستمر لمدة تصل إلى 4 أسابيع بعد ظهور الأعراض الأخرى. تظهر خزعة الأنسجة المصابة التهاباً وعائياً مع رواسب IgA في جدار الوعاء الدموي. عادة ما تكون فرفرية هينوخ شونلاين اضطراباً ذاتي التحديد يستقر تلقائياً دون علاج محدد. قد يكون من الضروري استخدام القشرانيات السكرية والعلاج المثبط للمناعة في المرضى الذين يعانون من مرض أكثر شدة، خاصة في وجود التهاب الكلية.

24.67 التدبير الإسعافي لالتهاب الشرايين ذو الخلايا العرطلة

- أخذ الدم من أجل CRP، ESR، FBC، وظائف العظام/الكبد/الكلى، الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل، CPK، RF، ACPA، ANA، ANCA, المتممة C3 وC4، الغلوبولين المناعي، PTH، TSH، فيتامين D والرحلان الكهربائي للبول.
- البدء باستخدام بريدنيزولون (40–60 مغ يومياً)، وفي نفس الوقت تناول البيفوسفونات والكالسيوم فموياً مع مكملات فيتامين د.
- الفحص البصري العاجل وخزعة الشريان الصدغي لدى المرضى الذين يعانون من أعراض بصرية.
- إجراء إيكو للشريان الصدغي أو فحص FDG-PET19
- مراجعة خلال أسبوع واحد وضبط جرعات القشرانيات السكرية وفقاً للاستجابة السريرية ونتائج الاستقصاءات.

ACPA= الأضداد الببتيدية المضادة للسيترولين؛ ANA= أضداد النواة؛ ANCA= الأضداد السيتوبلازمية المضادة للعدلات؛ CPK= كرياتين فوسفوكيناز؛ CRP= بروتين C الارتكاسي؛ ESR= معدل تثفل الكريات الحمر؛ FBC= تعداد الدم الكامل؛ FDG-PET19= التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني للفلور ديوكسي جلوكوز 19؛ PTH= هرمون الغدد جارات الدرق. RF= العامل الرثياني؛ TSH = هرمون الغدة الدرقية)

التهاب الأوعية بالغلوبيولينات القرية

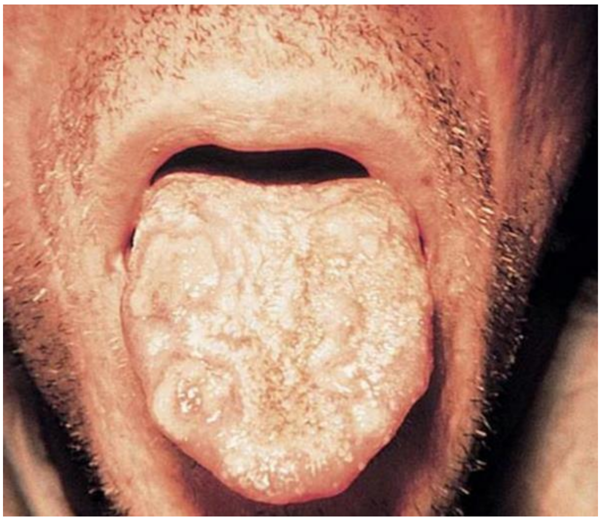
هو التهاب الأوعية الدموية الصغيرة الذي يحدث عندما يترسب الغلوبولين المناعي في البرد. تصنف الغلوبيولينات القرية إلى ثلاثة أنواع. يرتبط النوعان الثاني والثالث بالتهاب الأوعية الدموية. يتمثل العرض النموذجي في ظهور طفح جلدي وعائي على الأطراف السفلية وألم مفصلي وظاهرة رينو واعتلال الأعصاب. بعض الحالات تكون ثانوية لالتهاب الكبد C والبعض الآخر يرتبط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى. يجب فحص المرضى المتأثرين بحثاً عن دليل على التهاب الكبد B وC، وإذا كانت النتائج إيجابية فيجب علاجها بشكل مناسب. لا يوجد إجماع حول أفضل طريقة للعلاج بحال عدم وجود محفز واضح. غالباً ما يتم استخدام القشرانيات السكرية والعلاج المثبط للمناعة تجريبياً ولكن فعاليتها غير مؤكدة. في الحالات الشديدة، يمكن النظر في فصادة البلازما.

داء بهجت

هو التهاب وعائي مجهول السبب يستهدف بشكل مميز الشرايين والأوردة الصغيرة. إنه نادر في أوروبا الغربية ولكنه أكثر شيوعاً في دول "طريق الحرير"، حول البحر الأبيض المتوسط وفي اليابان، حيث يوجد ارتباط قوي بـ HLA-B51. تكون القرحات الفموية شائعة (الشكل 24.54). على عكس القرحة القلاعية، فإنها عادة ما تكون عميقة ومتعددة وتستمر لمدة 10–30 يوماً. تعد تقرحات الأعضاء التناسلية أيضاً مشكلة شائعة تحدث في 60–80٪ من الحالات. الآفات الجلدية المعتادة هي حمامي عقدية أو آفات حب الشباب ولكن يحدث أيضاً التهاب الوريد الخثاري الهاجر والتهاب الأوعية الدموية.

يتم التشخيص في المقام الأول على أسس سريرية (الإطار 24.68) ولكن إحدى السمات المميزة التي يمكن أن تكون ذات قيمة تشخيصية هي اختبار الأرجية، والذي يتضمن وخز الجلد بإبرة والبحث عن دليل على تطور البثرة في غضون 48

ساعة. يمكن تدبير تقرح الفم باستخدام القشرانيات السكرية الموضعية (غسولات البريدنيزولون القابلة للانحلال بالفم، معاجين القشرانيات السكرية). يمكن أن يكون الكولشيسين فعالاً في علاج العقيدات الحمامية والألم المفصلي. الثاليدومايد (100–300 مغ في اليوم لمدة 28 يوماً في البداية) فعال جداً في تقرح الفم والأعضاء التناسلية المعنّد ولكنه مادة ماسخة للأجنّة وسامة للأعصاب. يستطب إعطاء القشرانيات السكرية ومثبطات المناعة لالتهاب القزحية والإصابة العصبية.



الشكل 24.54 الإصابة الفموية في داء بهجت

التهاب الغضاريف الناكس

التهاب الغضروف الناكس هو مرض التهابي نادر يصيب الغضروف والذي يتظاهر بشكل كلاسيكي بألم حاد وتورم في أحد صيواني الأذن أو كليهما، ويعفّ بذلك الجزء السفلي غير الغضروفي. يعاني حوالي 30٪ من المرضى من أمراض المناعة الذاتية أو النسيج الضام. تؤدي إصابة الغضروف الرغامي القصبي إلى صوت أجش أو سعال أو صرير أو وزيز زفيري. وتشمل المظاهر الأخرى انهيار جسر الأنف، والتهاب الصلبة، وفقدان السمع، وخلل الصمامات القلبية.

تظهر خزعة الغضروف ارتشاحاً التهابياً في السمحاق. يرتفع كل من ESR و CRP في المرض النشط. يجب إجراء اختبارات وظائف الرئة، بما في ذلك منحنيات التدفق الحجمي، لتقييم درجة المرض الحنجري الرغامي، لأن هذا سبب مهم للوفاة. عادة ما يستجيب المرض الخفيف للجرعات المنخفضة من القشرانيات السكرية أو مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، في حين أن الإصابة الكبيرة للرغامى والقصبات تتطلب جرعة عالية من القشرانيات ومثبطات المناعة، كما هو موصوف في مرض الذئبة.

أمراض العظم

هشاشة العظام

تعتبر هشاشة العظام أكثر أمراض العظام شيوعاً. تشير التقديرات إلى أن أكثر من 8.9 مليون كسر يحدث سنوياً في جميع أنحاء العالم، ومعظمها يحدث عند المرضى الذين يعانون من نقص التعظّم أو هشاشة العظام. يعاني حوالي ثلث النساء وخُمس الرجال البالغين من العمر 50 عاماً أو أكثر من الكسور في مرحلة ما من العمر. من المتوقع أن يزداد العبء الناجم عن الكسور المرتبطة بهشاشة العظام بمقدار ضعفين إلى ثلاثة أضعاف بحلول عام 2050 على أساس عالمي، وذلك بسبب شيخوخة السكان. لا يتم تشخيص هشاشة العظام أو معالجتها بشكل كافٍ في آسيا وشبه القارة الهندية، لا سيما في المناطق الريفية، بسبب قلة توافر التقنيات (مثل DXA) اللازمة لإجراء التشخيص. يمكن أن تؤثر الكسور لدى مرضى هشاشة العظام على أي عظم ولكن المواقع الشائعة هي الساعد (كسر كوليس) والعمود الفقري (كسور الفقرات) وعظم العضد والورك. تصبح هذه الكسور أشيع مع التقدم بالعمر (الشكل 24.55). نظراً لأن حوالي ثلث كسور العمود الفقري فقط هي التي تصل إلى العناية الطبية (كسور العمود الفقري السريرية)، فإن العدد

الحقيقي للمرضى الذين يعانون من كسر العمود الفقري أكبر بكثير مما هو موضح في الشكل 24.55. تعتبر كسور الورك هي الأكثر خطورة بين هذه الكسور وتمتلك معدل وفيات فوري يبلغ حوالي 12٪ وزيادة مستمرة في الوفيات بحوالي 20٪ بالمقارنة مع الضوابط المتطابقة مع العمر. يمثل علاج كسر الورك غالبية تكاليف الرعاية الصحية المرتبطة بهشاشة العظام.

الفيزيولوجيا المرضية

المظهر المميز لهشاشة العظام هو انخفاض كثافة العظام، مما يؤدي إلى تدهور في البنية المجهرية للنسيج العظمي وإلى زيادة خطر الإصابة بالكسور استجابةً لرضوض طفيفة. يزداد خطر الكسر بشكل ملحوظ مع تقدم العمر في كلا الجنسين (الشكل 24.55). يُعزى هذا في الغالب إلى زيادة خطر السقوط مع التقدم في العمر ولكنه يرجع أيضاً جزئياً إلى انخفاض كتلة العظام المرتبط بالعمر، خاصة عند النساء (الشكل 24.56). تزداد كتلة العظام أثناء النمو لتصل إلى ذروتها بين سن 20 وحوالي 45 عاماً، ولكنها تنخفض بعد ذلك في كلا الجنسين مع مرحلة متسارعة من فقدان العظام بعد سن اليأس لدى النساء بسبب نقص هرمون الاستروجين. يحدث فقدان التعظم مع تقدم العمر بسبب عدم التوازن في دورة إعادة تشكيل العظام، حيث لا تستطيع بانيات العظم مواكبة الكمية التي يتم إزالتها بواسطة ناقضات العظم (انظر الشكل 24.2). يُعتقد أن الانخفاض في تكوين العظام يرجع جزئياً إلى تمايز الخلايا الجذعية لنقي العظم إلى خلايا شحمية بدلاً من تمايزها لبانيات العظم.

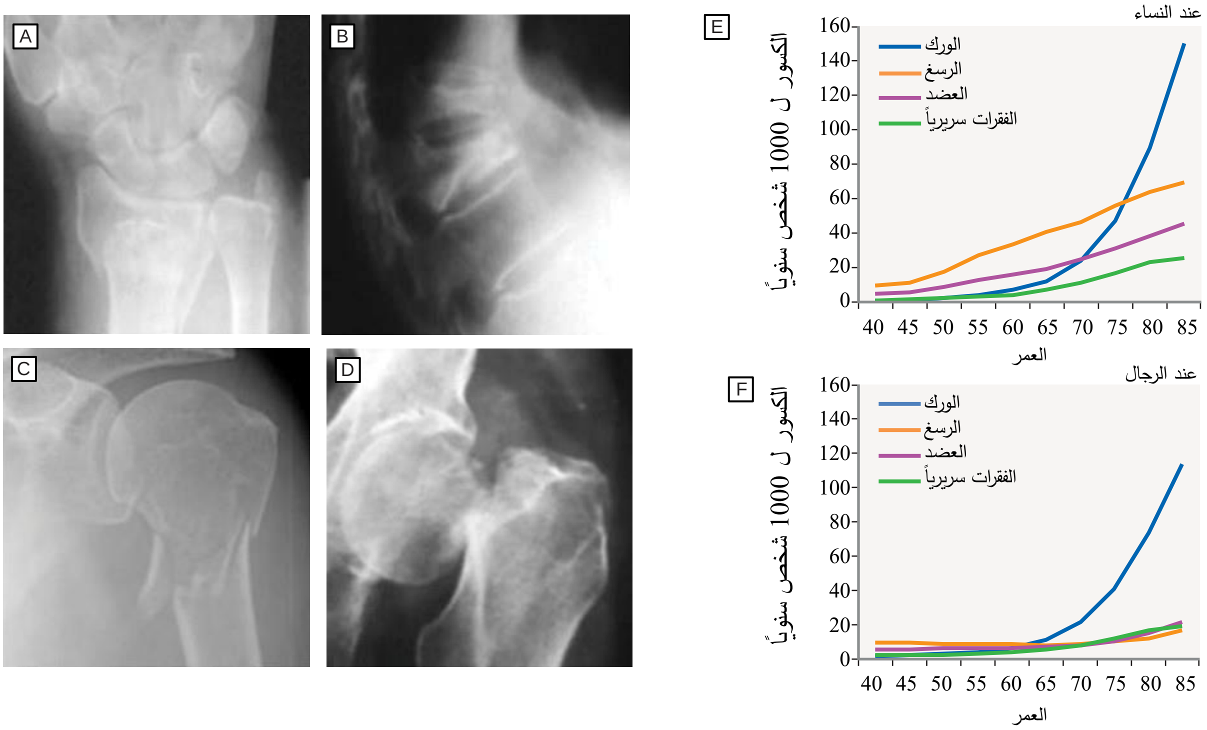
تُعدُّ هشاشة العظام مرضاً معقداً يمكن أن يحدث بالترافق مع مجموعة متنوعة من عوامل الخطر، كما هو ملخص في الإطار 24.69. تمثل العوامل الوراثية ما يصل إلى 80٪ من الاختلاف في كثافة العظام، وقد أظهرت دراسات الارتباط الواسع للجينوم أن القابلية للإصابة يتم تحديدها جزئياً بواسطة عدد كبير من المتغيرات الشائعة، والتي يشارك بعضها في مسارات إشارات RANK وWnt (انظر الشكل 24.3). نادراً ما يكون سبب هشاشة العظام هو حدوث طفرات في جين مفرد. تعتبر العوامل البيئية (مثل ممارسة الرياضة وتناول الكالسيوم أثناء النمو والمراهقة) مهمةً في زيادة الكتلة العظمية القصوى وفي تنظيم معدلات فقدان العظام بعد سن اليأس. للتدخين تأثير ضار على كثافة المعادن بالعظام ويرتبط بزيادة مخاطر الكسور، ويرجع ذلك جزئياً إلى أن المدخنات يعانين من حدوث باكر لسن اليأس مقارنة بغير المدخنات. يعتبر تناول الكحول بكثرة سبباً معروفاً لهشاشة العظام والكسور، لكن تناول الكحول بشكل معتدل لا يغير المخاطر بشكل كبير.

هشاشة العظام البدئية (مجهولة السبب)

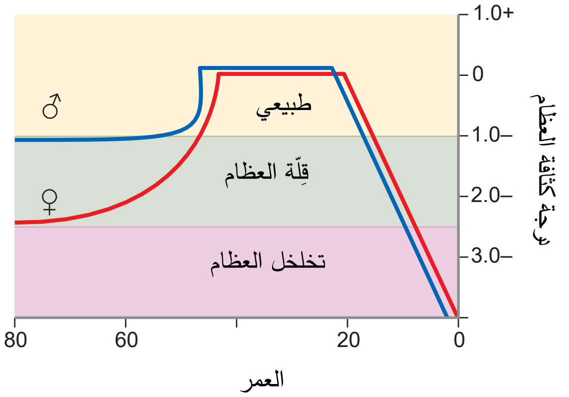
كثيراً ما يستخدم مصطلح هشاشة العظام مجهول السبب لوصف حدوث هشاشة العظام في المرضى الذين ليس لديهم سبب أساسي نوعي. إنه مضلل بعض الشيء، لأن معظم (إن لم يكن جميع) المرضى في هذه الفئة يعانون من هشاشة العظام المرتبطة بالعمر أو هشاشة العظام المرتبطة بوراثة المتغيرات الجينية التي تنظم كثافة العظام.

هشاشة العظام الثانوية

يمكن أن تحدث هشاشة العظام مع مجموعة متنوعة من الأمراض والعلاجات الدوائية، وفي كثير من الحالات أكثر من مرض واحد


A
B
C
D
E
عند النساء
الكسور ل 1000 شخص سنوياً
الورك
الرسغ
العضد
الفقرات سريرياً
160
140
120
100
80
60
40
20
0
40 45 50 55 60 65 70 75 80 85
العمر
F
عند الرجال
الكسور ل 1000 شخص سنوياً
الورك
الرسغ
العضد
الفقرات سريرياً
160
140
120
100
80
60
40
20
0
40 45 50 55 60 65 70 75 80 85
العمر

الشكل 24.55 الكسور المرافقة لتخلخل العظام. A صورة أشعة سينية للرسغ. B الفقرات. C العضد. D الورك. E و F تغير معدل حدوث هذه الكسور مع تقدم العمر في النساء والرجال و على التوالي. من Curtis EM و van der velde R و Moon RJ الخ. وبائيات الكسور في المملكة المتحدة 1988–2012: الاختلاف في العمر والجنس والجغرافية والعرق والحالة الاقتصادية والاجتماعية. العظام. 2016: 19:87–26



الشكل 24–56 تغيرات في كتلة العظام وبنيته المجهرية مع التقدم بالعمر. التغيرات في الرجال (الخط الأزرق) والنساء (الخط الأحمر).

تخلخل العظام الثانوي

يمكن أن يحدث بالاشتراك مع مجموعة متنوعة من الأمراض و المعالجات الدوائية وفي العديد من الحالات يكون هناك أكثر من مرض واحد أو عامل خطر واحد. الأسباب الأكثر أهمية تم تلخيصها في **الإطار 24.69**. الأسباب الثانوية لتخلخل العظام شائعة بشكل خاص عند الرجال و تحدث بنسبة تصل الى 50% من المرضى. قصور الغدد التناسلية والقشرانيات السكرية (انظر أدناه) والإفراط في الكحول هم من أهم العوامل المؤهبة.

تخلخل العظام المحرّض بالقشرانيات السكرية

تخلخل العظام المحرّض بالقشرانيات السكرية هو مشكلة شائعة في المرضى الذين لديهم أمراض التهابية جهازية ورئوية مزمنة. يرتبط خطر الإصابة بتخلخل العظام بالجرعة ومدة المعالجة بالقشرانيات السكرية ويزيد بشكل كبير في المرضى الذين أخذوا أكثر من 7.5 مع من البريدنيزولون يومياً لأكثر من 3 أشهر (أو مايعادل مُعادلة أو مكافئة من القشرانيات السكرية الأخرى). استتشاق القشرانيات السكرية ممكن أن ينقص كثافة العظام لكن خطر حدوث تخلخل العظام هو أقل بكثير من العلاج الجهازي. القشرانيات السكرية تسبب بشكل رئيسي تخلخل العظام عبر تثبيط تشكل العظام وتسبب الموت الخلوي المبرمج للخلايا البانية للعظم والخلايا العظمية. الآليات الأُخرى المساعدة تتضمن تثبيط امتصاص الكالسيوم في الأمعاء الدقيقة وزيادة طرح الكالسيوم من الكلية وفرط

الدريقات الثانوي والذي يحفز كاسرات العظم على ارتشاف العظم.

تخلخل العظام المرتبط بالحمل

هذا شكل نادر من تخلخل العظام يترافق عادة مع ألم الظهر وكسور فقرات متعددة خلال الثلث الثاني أو الثالث من الحمل. السبب غير معروف لكن قد يتعلق بالمبالغة في فقدان العظم الذي يحدث بشكل طبيعي خلال الحمل في المرضى الذين لديهم انخفاض كتلة عظم سابقاً.

الملامح السريرية

تخلخل العظام لا يسبب أعراض حتى يحدث كسور . تحدث الكسور اللافقرية غالبا بسبب حدث مؤذي وعادة مايكون سقوطاً بسيطاً. مصطلح "كسور الهشاشة fragility fracture" يستخدم لوصف الكسور التي تحدث نتيجة السقوط من ارتفاع الوقوف أو أقل. وهذا الأمر الوصفي لتخلخل العظام. من المهم أن نتذكر أن غالبية الناس الذين يعانون من كسور الهشاشة ليس لديهم تخلخل عظام: البعض لديهم كثافة عظام طبيعية لكن معظمهم لديه مرض قلة كثافة العظم (الشكل. 24.57). العلامات السريرية للكسور هي الألم ومضض موضعي وتشوه. في كسر الورك، يكون المريض (مع استثناء نادر) غير قادر على تحمل الوزن ولديه قصر ودوران خارجي للطرف على الجانب المصاب. تظاهرات الكسور الفقرية متغيرة. بعض المرضى يحضرون مع ألم ظهري شديد وحاد. يمكن أن ينتشر الى الجدار الصدر أو البطن الأمامي ويختلط مع احتشاء العضلة القلبية وتسلخ الأبهر أو أمراض داخل البطن. من التظاهرات الأُخرى فقدان الطول وحدوث الحدب في غياب الألم أو مع ألام ظهر مزمنة. أحيانا يتظاهر تخلخل العظام بقلة كثافة العظام شعاعياً أو تشوه الفقرات على الأشعة السينية التي تم اجراؤها من أجل أسباب أخرى.

الاستقصاءات

الاستقصاء الأكثر أهمية هو DXA في العمود القطني والورك (انظر الشكل 24.9). يجب أخذ ذلك بعين الاعتبار في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عاما والذين تعرَّضوا سابقاً لِكسور الهشاشة ولديهم عوامل خطر سريرية (الإطار 24.70) كأن تبدي وسيلة تقييم خطورة الكسر قيماً عالية. إنّ المخاطر التي تَحضُّ على إجراء اختبار DXA تبقى موضوع نقاش لكن تم اقتراح خطورة كسر >10% على مدى عشر سنوات معياراً للاستفادة من DXA.

24.69 عوامل الخطورة المسببة لتخلخل العظام

وراثية	
• أمراض الجين المفرد: طفرات 5LRP طفرات مستقبلات الاستروجين	• وراثة عديدة الجينات: تغيرات شائعة في العديد من السبل
الأمراض الغدية	
• قصور الغدد التناسلية	• فرط الدرق
• فرط الدريقات	• متلازمة كوشينغ
الأمراض الالتهابية	
• أمراض الأمعاء الالتهابية	• التهاب المفاصل الروماتيدي
• التهاب الفقار المقسط	
الأدوية	
• القشرانيات السكرية	• فرط التعويض باليفوتيروكسين levothyroxine
• مثبطات الأروماتاز	• مضاد اختلاج Anticonvulsants
• مشابهات الهرمون المطلق موجِّه الهرمونات التناسليةGnRH	• مدخول الكحول> 3 وحدة في اليوم
• ثيازوليدينيديون Thiazolidinediones	• هيبارين
الامراض المعدية المعوية	
• سوء امتصاص	• أمراض كبدية مزمنة
أمراض رئوية	
• الداء الرئوي الساد المزمن copd	• تليف كيسي
متنوعة	
• ورم نقيي	• الرياضيين المتدربين تدريب عالي
• داء كثرة الخلايا البدينة الجهازي	• عدوى HIV
• بيلة هيموسيستئين	• أضداد ذاتية للسليفة العظمية osteoprotegerin (OPG)
• الشلل وقلة الحركة	• داء غوشيه Gauchers disease
• قهم عصبي	
• منسوب كتلة العظم 18>	
• تدخين ثقيل	

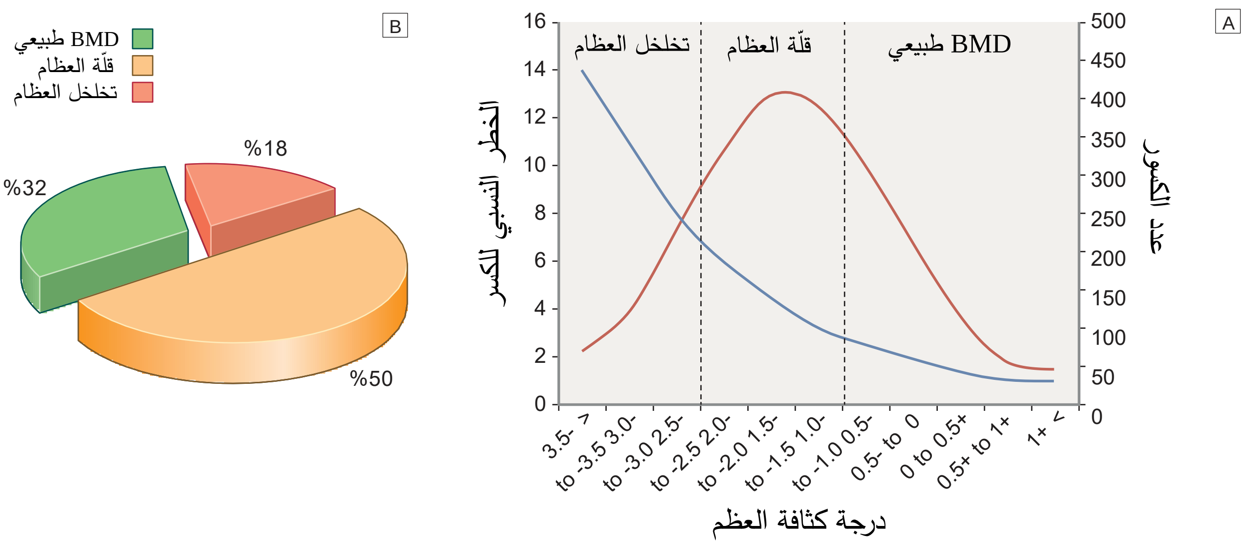
الاستخدامات الأخرى ل DXA هي في المرضى تحت عمر 50 سنة والذين لديهم عوامل خطورة قوية، مثل إياس باكر وجرعة عالية من القشرانيات السكرية. الشكل 24.58 تُقدم الخوارزمية المقترحة للاستقصاءات في المرضى المثبت اصابتهم بتخلخل العظام. القصة يجب أن تأخذ لمعرفة الأسباب المؤهبة مثل سن يأس باكر وفرط مدخول الكحول والتدخين والمعالجة بالقشرانيات السكرية. ويجب البحث عن العلامات للأمراض الغدية والأورام والأمراض الالتهابية في الفحص السريري. يجب أن نأخذ قصة السقوط وإجراء اختبار "الحركة بعد الاستيقاظ" بعين الاعتبار وخاصة في المرضى المسنين. التحرّي في الأسباب الثانوية لتخلخل العظام يجب أن يُنجز كما هو ملخص في الاطار 24.71.

التدبير العلاجي

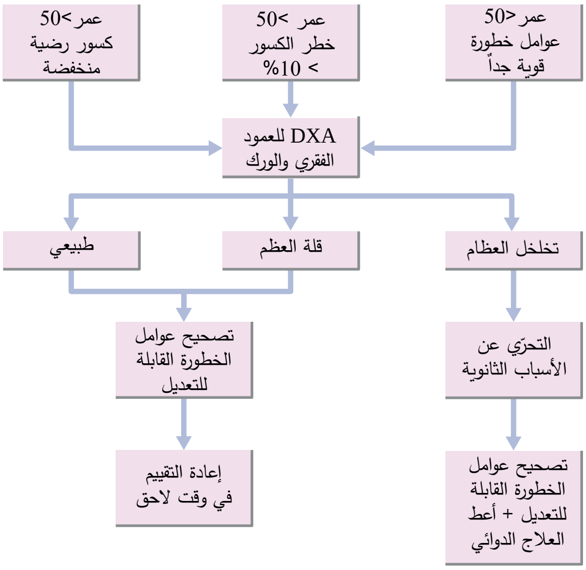
الهدف من العلاج هو انقاص خطر الكسور وهذا يمكن تحقيقه عبر عدة أساليب.

24.70 استطبابات قياس امتصاص الاشعة السينية المزدوج DXA

- الكسور الرضية السفلية والعمر> 50 سنة
- عوامل خطر سريرية وخطر الكسور خلال 10 سنوات >10%
- المعالجة بالقشرانيات السكرية(>mg7.5 بريدنيزولون يوميا لمدة >3 أشهر)
- تقييم استجابة تخلخل العظام للمعالجة
- تقييم تطور قلة العظام الى تخلخل العظام
- عمر>50سنة وعوامل خطورة قوية لتخلخل العظام



الشكل 24.57 العلاقة بين كثافة معدن العظام (BMD) والكسور. A يزداد الخطر النسبي للكسور بشكل كبير مع انخفاض BMD (الخط الأزرق) وهو أعلى بمقدار 14ضعفا في الأشخاص الذين لديهم T-score<−3.5 بالمقارنة مع الأشخاص الذين لديهم BMD طبيعي. في مصطلحات مطلقة ومع ذلك تحدث المزيد من الكسور في الأشخاص الذين لديهم BMD طبيعي أوقلة عظم (خط أحمر). B نسبة الكسور التي تحدث في الأشخاص مع BMD طبيعي وفي حال قلة العظام وفي حال تخلخل العظام.


عمر >50
عوامل خطورة
قوية جداً
عمر <50
خطر الكسور
< 10%
عمر <50
كسور رضية
منخفضة
DXA للعمود
الفقري والورك
تخلخل العظام
قلة العظم
طبيعي
التحرّي عن
الأسباب الثانوية
تصحيح عوامل
الخطورة القابلة
للتعديل
تصحيح عوامل
الخطورة القابلة
للتعديل + أعط
العلاج الدوائي
إعادة التقييم
في وقت لاحق

الشكل.24.58 مخطط لاستقصاء المرضى المشتبه بإصابتهم بتخلخل العظام. يتم تقييم خطورة الكسر باستخدام FRAX أو Q fracture.

التداخلات غير الدوائية

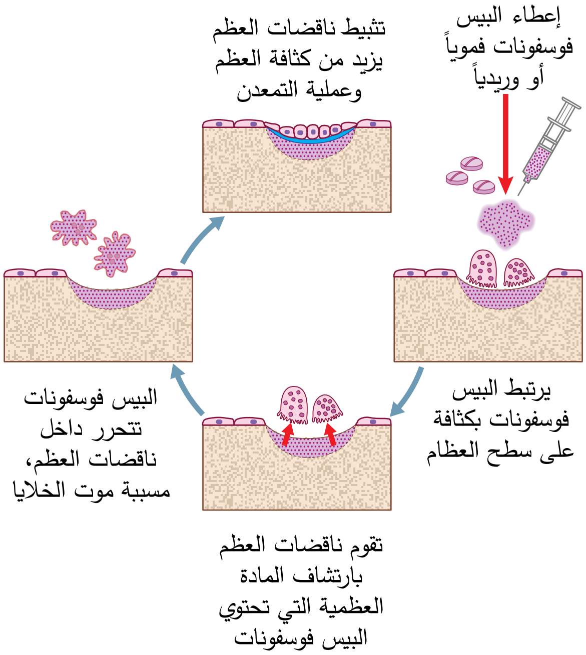
ينصح بالإقلاع عن التدخين والاعتدال في مدخول الكحول وإعطاء قوت كافي من الكالسيوم ويجب ممارسة الرياضة. وهؤلاء الذين لديهم سقوط متكرر أو عدم ثبات في اختبار النشاط يجب أن يحولوا إلى فريق متعدد التخصصات للوقاية من السقوط. واقيّات الورك تقلل من خطر كسر الورك في المرضى المختارين لكن الالتزام بها ضعيفٌ غالباً.

التداخلات الدوائية

يوجد العديد من العلاجات الدوائية مُتاحةٌ الآن لتقليل خطر الكسر في تخلخل العظام. الجرعات وطريقة الإعطاء والاستطبابات تم تلخيصها في **الإطار 24.72** كما تم ذكر تفاصيل حول أدوية معينة فيما سيأتي.

البيس فوسفونات

تُعدُّ البيس فوسفونات الخطّ العلاجيّ الأول لتخلخل العظام. هذا الصنف من الأدوية مع نواة مركزية من ذرات P-C-P والتي ترتبط بسلاسل جانبية متعددة. بعد إعطاء الدواء، تتوجه إلى سطح العظام وتُبتلع عبر ناقضات العظم أثناء عملية


إعطاء البيس
فوسفونات فموياً
أو وريدياً
تثبيط ناقضات العظم
يزيد من كثافة العظم
وعملية التمعدن
يرتبط البيس
فوسفونات بكثافة
على سطح العظام
تقوم ناقضات العظم
بارتشاف المادة
العظمية التي تحتوي
البيس فوسفونات
البيس فوسفونات
تتحرر داخل
ناقضات العظم،
مسببة موت الخلايا

الشكل. 24.59 آلية عمل البيس فوسفونات.

24.71 الاستقصاءات في تخلخل العظام

الاستقصاءات	الأسباب الثانوية لتخلخل العظام
البولة والكرياتينين والشوارد	مرض الكلية المزمن
اختبار وظائف الكبد والألبومين	مرض الكبد المزمن
تعداد الدم الكلي وسرعة تثفل الكريات الحمر	مرض التهابي ورم نقييّ
أضداد ناقلة الغلوتامين النسيجية	داء زلاقي
فوسفات وكالسيوم المصل	فرط الدريقات الأولي
الفوسفاتاز القلوية و25(OH)D 25هدروكسي فيتامين د المصل	عوز فيتامين D تلين العظام
هرمونات الدريقات المصلي	فرط نشاط الدريقات الأولي
اختبار وظائف الدرق	فرط نشاط الدرق
الرحلان الكهربائي لبروتين المصل	ورم نقييّ خلل في الغاماغلوبيلينات أحادية النسيلة غير مؤكد الأهمية
بروتين بنس جونز البولي	ورم نقييّ
التستسترون وموجهات الغدد التناسلية	قصور الغدد التناسلية للذكر
الاستروجين وموجهات الغدد التناسلية	قصور الغدد التناسلية للانثى[1]
خزعة العظام	بداية تخلخل عظام باكر غير مفسر[2] مرض الكلية، أسباب محتملة عديدة لانخفاض كتلة العظم

[1] تُطلب فقط في حالات تخلخل العظام غير المفسر في الشابات اللواتي لديهن انقطاع طمث باكر. [2] نادرا ما تُطلَب

24.72 العلاج الدوائي لتخلخل العظام

الدواء	التدبير	تخلخل العظام التالي للإياس	تخلخل العظام بالقشرانيات السكرية	تخلخل العظام الذكري
حمض الأليندرونيك Alendronic acid	70ملغ/الأسبوع فموياً	✓	✓	✓
ريسيدرونات Risedronate	35ملغ/الأسبوع فموياً	✓	✓	✓
إباندرونات Ibandronate	150 ملغ/شهرياً فموياً 3ملغ/3 أشهر وريدياً	✓	✓	✓
حمض الزوليدرونيك Zoledronic acid	5 ملغ سنوياً وريدياً	✓	✓	✓
دينوزوماب Denosumab	60 ملغ كل 6 أشهر حقناً تحت الجلد	✓	–	✓
كالسيوم/فيتامين د	الكالسيوم500–1000 ملغ يومياً فيتامين د 400–800 IU فموياً	✓	✓	✓
تيريباراتيد Teriparatide	20 مكروغرام/اليوم حقن تحت الجلد	✓	✓	✓
أبالوباراتيد Abaloparatide	80 مكروغرام/اليوم حقن تحت الجلد	✓	–	–
الهرمون المعالج بالإعاضة Hormone replacement Therapy	مستحضرات متنوعة	✓	–	–
رالوكسيفين Raloxifene	60 ملغ/ اليوم فموياً	✓	–	–
تيبولون Tibolone	1.25 ملغ/اليوم فموياً	✓	–	–

IV= داخل الوريد. SC= تحت الجلد

ارتشاف العظم. ثم يتحرر البيس فوسفونات داخل ناقضات العظم مما يضعف عملية ارتشاف العظم. وهذا يؤدي إلى زيادة في كثافة العظم وهذا يرجع بشكل أساسي لزيادة تمعدن العظم، بدلاً من زيادة كتلة العظم (الشكل 24.59). تنقص البيس فوسفونات خطر الكسر في المرضى الذين لديهم تخلخل عظام لكنها لا تمنع تماماً حدوث الكسور . تعطى البيس فوسفونات الفموية نموذجياً لمدة 5 سنوات وعند هذه النقطة يجب تقييم إلى العلاج المستمر، عبر تكرار DXA إذا أمكن. وفي حال خلوا المرضى من الكسور بعد 5 سنوات مع مستويات BMD عالية وليست في نطاق تخلخل العظام، فمن المعتاد التوقف عن العلاج لمدة 5 سنوات. العلاج قد يستمر أكثر من 10 سنوات في المرضى الذين تبقى لديهم مستويات BMD ضمن نطاق تخلخل العظام بعد 5 سنوات. يجب النظر في تغيير العلاج في المرضى الذين لديهم فقدان BMD على الرغم من البيس فوسفونات الفموية (أكثر من 4%). والأكثر شيوعاً عند هؤلاء التبديل إلى حمض الزوليدرونيك بالحقن zoledronic acide لكن يمكن اعتبار تيريباراتيد teriparatide (TPTD) في أولئك الذين لديهم تخلخل عظام فقري حاد. إنّ استخدام حمض الزوليدرونيك لمدة 3 سنوات يُقدّم تقليلاً في نسبة خطورة الكسور لمدة 6 سنوات ويوصي العديد من الخبراء بنظم 3 سنوات علاج و 3 سنوات بدون علاج لإنقاص خطر التثبيط الزائد لتقلب العظم. البيس فوسفونات الفموية امتصاصها ضعيف من السبيل الهضمي ويجب أن تؤخذ على معدة فارغة مع ماء

عادي، ولايجب أكل الطعام بعد إعطاء الدواء لمدة 30–45 دقيقة.

24.73 التأثيرات الجانبية للبيس فوسفونات

الشائعة

- اضطراب الجهاز الهضمي العلوي (بالإعطاء الفموي)
- استجابة الطور الحاد (داخل الوريد)

الأقل شيوعاً

- رجفان أذيني (حقن حمض الزوليدرونيك داخل الوريد)
- نقص الكالسيوم (حقن البي فوسفانات داخل الوريد)
- الكسور تحت المدور اللانموذجية

النادرة

- التهاب العنبيّة
- نخر في عظم الفك
- تقرح المري

ويمنع استخدام البيس فوسفونات في المرضى الذين يعانون من تضيق المري أو الأكالازيا، لأن الأقراص قد تلتصق في المري، مسببة تقرحات وانثقابات. يحدث اضطراب في الجهاز الهضمي العلوي في حوالي 5% من الحالات. يمكن استخدام البيس فوسفونات الفموية في المرضى الذين لديهم قلس معدي مريئي ولكن قد تُسبب تفاقم الاعراض. التأثير الجانبي الأكثر شيوعاً للبيس فوسفونات الوريدية هو مرض يشبه الانفلونزا العابرة يتمثل بالحمى والتوعك وفقدان الشهية وآلام معممة والتي تحدث بعد 24–48 ساعة بعد إعطاء الدواء. هذا المرض محدد لذاته ولكن نستطيع معالجته بالسيتامول أو NSAID عند الحاجة. يحدث التأثير السابق عادةً بعد التعرض الأول وبعد ذلك يتطور تحمل العلاج. الآثار الجانبية الأخرى عُرضت في الإطار 24.73. تنخر عظم الفك يتميز بوجود عظم متنخر في الفك السفلي أو العلوي، تحدث نموذجياً بعد قلع الأسنان عندما يفشل السنخ بالشفاء. هذه المضاعفات نادرة جداً في تخلخل العظام لكن المرضى الذين يتلّقون البيس فوسفونات يجب أن ننصحهم بالاعتناء بنظافة الفم جيداً. لا يوجد دليل على أن التوقف المؤقت عن البيس فوسفونات من أجل قلع الأسنان يغيّر من خطر حدوث تنخر في عظم الفك. تم وصف كسور العظم تحت المدور اللانموذجية في المرضى الذين تلّقوا العلاج طويل الأمد من البيس فوسفونات وأظهرت النتائج أنها نتيجة الإفراط في كبح إعادة تشكل العظام الطبيعي. في الغالبية العظمى، فوائد العلاج بالبيس فوسفونات تفوق بكثير مضاره ولكن من المهم أن يستهدف العلاج المرضى الذين لديهم BMD منخفض والذين من المرجح أنهم الأكثر استفادةً.

الدينوزوماب Denosumab

الدينوزوماب هو أضداد وحيدة النسيلة التي تثبط ارتشاف العظم عبر تعديل أثر RANKL (انظر الشكل 24.2). إعطاء الدواء عبر الحقن تحت الجلد بجرعة 60 ملغ كل 6 أشهر في معالجة تخلخل العظام يشابه في تأثيره حمض الزوليدرونيك Zoledronic acid. أحد الآثار الضارة المحتملة هو نقص الكالسيوم لكن يمكن تخفيف ذلك عن طريق مكملات فيتامين د والكالسيوم. الدينوزوماب نادراً ما يسبب تنخر عظمياً في الفك وكسور تحت المدورين اللانموذجية. إذا تم إيقافه فهناك زيادة ارتدادية في تقلّب العظم التي يمكن أن تترافق مع خطر كبير للكسور وحتى فرط الكالسيوم. بسبب هذا فإن العديد من الخبراء ينصحون بإعطاء البيس فوسفونات بعد إيقاف الدينوزوماب.

الكالسيوم وفيتامين د

المشاركة بين الكالسيوم ومكملات فيتامين د لها فعالية محدودة في الوقاية من كسور تخلخل العظام عندما تعطى لوحدها لكنها تُستخدم على نطاق واسع كعامل مساعد في علاجات أخرى. الجرعة اليومية النموذجية هي 1000ملغ كالسيوم و800IU فيتامين د. الكالسيوم ومكملات فيتامين د لها فعالية في الوقاية من الكسور الهشة لدى الكبار أو المرضى المسنين الذين لديهم خطر عالي للنقص (إطار 24.74). مكملات فيتامين د لوحدها لاتمنع الكسور في تخلخل العظام لكن هناك أدلة على أن فعالية البيس فوسفونات تقلّ في المرضى الذين لديهم نقص فيتامين د. إذا كان الكالسيوم الغذائي للمريض يكفي، فيمكن وصف

مكملات فيتامين د لوحدها (IU800 يومياً) كعامل مساعد للعلاجات المضادة لتخلخل العظام.

تيريباراتيد *Teriparatide*

تيريباراتيد (TPTD) هو عبارة عن الشدفة 1–34 من هرمون PTH. هو علاج فعّال لتخلخل العظام، ويعمل عبر تحفيز تكون عظم جديد. على الرغم من ذلك TPTD يحفز أيضاً ارتشاف العظام، فإن الزيادة في تشكل العظام تكون أكبر، مما يؤدي إلى زيادة في كثافة العظم، خاصة في المواقع الغنية بالترابيق العظمية متل العمود الفقري. يتم إعطاؤه بشكل شخصي بالحقن تحت الجلد بجرعة 20 ملغ يومياً لمدة سنتين. في نهاية هذه الفترة يجب إعطاء البيس فوسفونات العلاجية أو مثبطات ارتشاف العظم الأخرى للمحافظة على الزيادة في BMD.

24.74 تخلخل العظام في كبار السن

- **فقدان العظم:** بسبب إزدياد تقلُّب العظام، مع تحوّل معيب مرتبط بالعمر في تمايز الخلايا السدويّة لنقي العظم لتشكيل الخلايا الشحميّة على عكس الخلايا البانية للعظم.
- **الكسور الناجمة عن تخلخل العظام:** سبب شائع للمراضة والوفيات، على الرغم من أن التئام الكسور لا يتأخر بسبب العمر المتقدم.
- **الكسور المتكررة:** إنّ الذين يعانون من كسور الهشاشة في خطر متزايد لحدوث المزيد من الكسور، لذلك يجب استقصاء تخلخل العظام وعلاجه إن وجد.
- **السقوط:** عوامل خطر السقوط (مثل مشاكل الرؤيا و الاضطراب العصبي العضلي) هي عوامل خطر مستقلة لكسر الورك لدى كبار السن، لذا فإنّ التدخُّل للوقاية من السقوط لايقل أهمية عن علاج تخلخل العظام (p.1308).
- **حمض الزوليدرونيك في الوريد:** يقلل الوفيات والكسور المرتبطة بها في مجموعة مختارة من المرضى المسنين الذين لديهم كسور الورك.
- **الكالسيوم وفيتامين د:** يقلّلان خطر الكسور في المرضى الملازمين للمنزل أو دور الرعاية الصحية.

لايعطى TPTDوالبيس فوسفونات الفموية معاً، على أي حال، لأن البيس فوسفونات يخفف من تأثيرها الابتنائي.

فعاليّة TPTD للوقاية من الكسور اللافقرية يشابه البي فوسفونات لكنه يتفوق على البي فوسفونات الفموية في الوقاية من الكسور الفقرية. التأثيرات الجانبية الأكثر شيوعاً هي الصداع، و التشنجات العضليّة، والدوخة. قد يحدث فرط كالسيوم الدم معتدل لكن عادة ما يكون بدون أعراض ولا يتطلب إيقاف العلاج. كما أن مراقبة كالسيوم الدم غير مطلوبة أثناء المعالجة ب TPTD.

آبلوباراتيد *Abaloparatide*

هو عبارة عن الشدفة 1–34 من البروتين الرابط ل PTH. يعمل بنفس طريقة TPTD لتحفيز تكون العظم. يتم إعطاءه عبر الحقن الذاتي بجرعة 80 مكروغرام يومياً لمدة 18 شهر. في نهاية هذه الفترة يجب أن تعطى مثبطات ارتشاف العظم للمحافظة على الزيادة في كتلة العظم. وقد ثبتت فعاليته في الوقاية من كسور الفقرات مع تأثيرات مشابهة لتلك التي في TPTD. والآثار الجانبية مشابهة لتلك الموجودة في TPTD.

العلاج بالهرمونات البديلة *Hormone replacement therapy*

العلاج الدوري بال HRT الذي يحوي هرمون الاستروجين والبروجسترون يمنع فقدان العظم بعد سن الإياس ويقلل خطر الكسور الفقرية واللافقرية في النساء بعد سن الإياس. يستطب بالمقام الأول للوقاية من تخلخل العظام في النساء الذين لديهم إياس باكر و لعلاج النساء المصابات بتخلخل العظام في بداية الخمسينات والذين لديهم أعراض إياسيّ مزعجة. لا يوصى به لعمر فوق ال 60 بسبب خطر الإصابة بسرطان الثدي و الأمراض القلبية الوعائية والأمراض الانصمامية الخثارية الوريدية.

رالوكسيفين *Raloxifene*

رالوكسيفين هو معدل مستقبلات الاستروجين الانتقائي (SERM) والذي يعمل كناهض جزئي لمستقبلات الاستروجين في العظم والكبد، لكن كضاد بالنسبة لمستقبلات الثدي وبطانة الرحم. وهو فعّال في إنقاص خطر الكسور الفقرية ولا يؤثر على خطر الإصابة بالكسور اللافقرية ورغم ذلك فاستخدامه نادر. التأثيرات الجانبية تتضمن تشنج

العضلات، وتفاقم الهبات الساخنة وزيادة خطر الأمراض الانصمامية الخثارية الوريدية. إن دواء البازيدوكسيفين Bazedoxifene مرتبط ب SERM يملك تأثيرات مشابهة للرالوكسيفين raloxifene.

تيبولون Tibolone

التيبولون لديه نشاط ناهض جزئي في مستقبلات الاستروجين والبروجسترون والأندروجين. وقد ثَبُتَ أنه يمنع الكسور الفقرية واللافقرية في مرحلة تخلخل العظام بعد سن الإياس. لكنّ العلاج يرتبط بزيادة خفيفة لِخطر الإصابة بالسكتة ومن جهة أخرى يُنقص خطر الإصابة بسرطان الثدي.

أدوية أخرى

روموسوزوماب Romosozumab هو عبارة عن أضداد موجهة ضد sclerostion، وهو لا يزال قيد الدراسة والتطوير لعلاج تخلخل العظام. هو يزيد من تشكل العظام، يثبط ارتشاف العظام ويزيد BMD. عندما يعطى تحت الجلد بجرعة 210 ملغ شهرياً، فإنه يقلّ من خطر كسور الفقرات في المرضى الذين لديهم تخلخل عظام بعد سن الإياس. الكالسيتيرول ($1,25(OH)_2D_3$) هو المستقلب الفعّال لفيتامين د، وهو مرخّص لعلاج تخلخل العظام لكن نادراً ما يستخدم لأن المعطيات المتعلّقة بالوقاية من الكسور أقل وضوحاً من العوامل الأخرى.

الجراحة

جراحة العظام مع التثبيت الداخلي مطلوبة في كثير من الأحيان لإصلاح كسور تخلخل العظام وتثبيتها. المرضى الذين لديهم كسر داخل المحفظة في عنق الفخذ يحتاجون بشكل عام إلى رأب مفصل شقي أو استبدال مفصل الورك الكلي في ضوء ارتفاع خطر الإصابة بنخرة رأس الفخذ الجافة avascular necrosis.

رأب الفقرات يستخدم أحياناً لمعالجة الكسور الانضغاطية الفقرية المؤلمة. وهو يتضمن حقن ميثيل الميثاكريليت (MMA) في الجسم الفقري المصاب تحت التسكين والتخدير الموضعي. ورغم أن التجارب العشوائية أظهرت أنّ رأب الفقرات لا يوفر تخفيفاً أفضل للألم كأي إجراء زائف، فلايزال يستخدم على نطاق واسع بشكل خاص شمال أمريكا. أمّا جراحة الحَدَب الإصلاحية فتستخدم في ظروف مماثلة ولكن في هذه الحالة يتم إدخال إبرة في الجسم الفقري المصاب ويتم نفخ بالون، ثم يتم ملؤه بعد ذلك بالMMA . له فعاليّة مشابهة لرأب الفقرات لكن الآثار الجانبية أكثر شيوعاً. تشمل الآثار الجانبية لكلا الإجراءين ضغط النخاع الشوكي بسبب تسرب الMMA والصمات الشحميّة.

تلين العظام، الرخد ونقص فيتامين د Osteomalacia، Rickets and Vitamin D deficiency

يتميّز تلين العظام والرخد بعيوب في تمعدن العظام. السبب الأكثر شيوعاً هو نقص فيتامين د، لكن يمكن أن تحدث كلا الحالتين نتيجة عيوب وراثية في إفراز الفوسفات من الكلية، وعيوب وراثية في مستقبلات فيتامين د والطرق المسؤولة عن تنشيط فيتامين د. تم تلخيص الأسباب الأخرى في الإطار 24.75 ونُوقشت بمزيد من التفاصيل أدناه. يشير مصطلح تلين العظام إلى المتلازمة التي تحدث عند البالغين ومصطلح الرخد إلى المتلازمة التي تحدث عند الأطفال. لايزال المرض سائداً في كبار السن الذين لديهم نظام غذائي سيء وتعرّض لأشعة الشمس محدود، وبعض النساء المسلمات.

نقص فيتامين د

يعرّف نقص فيتامين د عندما يكون تركيز 25(OH)D بالمصل أقل من 25 نانومول/ل (10نانوغرام/مل). تم تصنيف الأشخاص الذين لديهم مستويات فيتامين د في حدود 25–50 نانومول/ل (10–20 نانوغرام/مل) على أنه لديهم نقص في فيتامين د، بينما صنف الذين لديهم مستويات 25(OH)D فوق 50نانومول/ل (20 نانوغرام/مل) على أنهم أصحاب مستويات طبيعية لفيتامين د. قد تكون العتبة الطبيعية الأكثر ملائمة عند كبار السن 75 نانومول/ل (30 نانوغرام/مل) أو أكثر، على الرغم من أن هناك بعض النقاشات حول هذه المسألة والأدلة ليست حاسمة. احتمال

24.75 أسباب تلين العظام والرخد

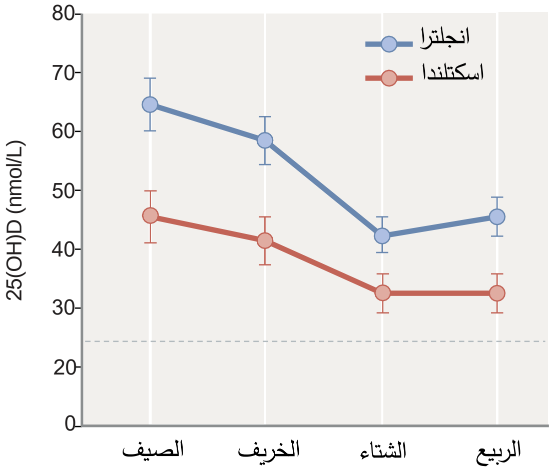
السبب	العوامل المؤهبة	الآلية
نقص فيتامين د		
التقليدي	نقص التعرّض للشمس وسوء التغذية	انخفاض تخليق كوليكالسيفيرول في الجلد/مستويات منخفضة من فيتامين د في النظام الغذائي
مرض مِعديّ مِعوي	سوء الامتصاص	سوء امتصاص فيتامين د الغذائي والكالسيوم
فشل تخليق1,25 فيتامين د		
فشل كلوي مزمن	فرط فوسفات الدم و تلف الكلى	ضعف التحول من $25(OH)D_3$ إلى $1,25(OH)_2D_3$
الرخد المقاوم لفيتامين د من النوع الأول (جسدي متنحي)	وطفرات فقدان الوظيفة في إنزيم 1−1_الفا هيدروكسيلاز 25(OH)D الكلوي	ضعف التحول من 25(OH)D3 إلى $1,25(OH)_2D_3$
عيوب مستقبلات فيتامين د		
الرخد المقاوم ل فيتامين د من النوع الثاني (جسدي متنحي)	طفرات فقدان الوظيفة في مستقبلات فيتامين د	ضعف الإستجابة ل$1,25(OH)_2D_3$
عيوب في استقلاب الفوسفات والبيروفوسفات		
رخد نقص الفوسفات (المرتبط بالصبغي X)	طفرات في PHEX	زيادة إنتاج FGF23 (الآلية غير واضحة)
رخد نقص الفوسفات الجسدي السائد	طفرات في FGF23	المتحور FGF23 مقاوم للتدهور
رخد نقص الفوسفات الجسدي المتنحي	طفرات في DMP1	زيادة إنتاج FGF23 النقص الموضعي ل DMP1 لتثبيط التمعدن
تلين العظام ناقص الفوسفات المُحدَث بالورم	إنتاج منتبذ من FGF23 عبر طفرات ورمية في	الإفراط في إنتاج FGF23
نقص الفوسفاتاز	ALPL، التي تشفر الفوسفاتاز القلوية	تثبيط تمعدن العظم بسبب تراكم البيروفوسفات في العظم
أسباب علاجية وأخرى		
العلاج بالبيسفوسفونات	جرعة عالية من الإيتدرونات/ باميدرونات	ضعف التمعدن الناجم عن الأدوية
الألمنيوم	استخدام خالات الفوسفات التي تحتوي على الألمنيوم أو الألمنيوم في سائل غسيل الكلى	ضعف التمعدن الناجم عن الألمنيوم
الفلوريد	النسب العالية من الفلوريد في الماء	تثبيط التمعدن عبر الفلوريد

الإصابة بنقص فيتامين د لها رابط قوي بالتعرض لأشعة الشمس. وهو شائع في خطوط العرض الشمالية (أو خطوط العرض الجنوبية في نصف الكرة الجنوبي) ويظهر التباين الموسمي. يشيع نقص فيتامين د عند النساء (لأسباب ثقافية) يغطون بشرتهم ووجوههم. نقص فيتامين د هو أكثر شيوعاً في الشتاء والربيع وأقل شيوعاً في الصيف والخريف (الشكل **24.60**).

الإمراضية

يظهر في الشكل **24.61** مصدر فيتامين د والسبل المساهمة في تنظيم الاستقلاب. يأتي فيتامين د (يعرف أيضاً ب كواليكالسفيرول) من مصدرين في الأفراد العاديين: حوالي 70% يصنع من الجلد حيث يتحول 7ديهدروكوليسترول إلى كوليكالسفيرول تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية خفيفة، في حين أن ال30% المتبقية تأتي من النظام الغذائي. المصادر الغذائية الرئيسية هي زيت السمك واللحم، رغم أن الخبز ومنتجات الألبان مدعمة

بفيتامين د في بعض البلدان. يتم هدركسلة فيتامين د عند دخوله الدوران في الكبد لتشكيل 25(OH)فيتامين د ويتم المزيد من الهدركسلة في الكلية لتشكيل 1,25(OH)2D، وهو المستقلب الفعال بيولوجياً.



الشكل 24.60 التغيرات الفصلية في تراكيز فيتامين د .للتحويل من نانومول/ل إلى نانوغرام/ل نضرب ب 2.5. مقتبس من ماكدونالد HM، مافرويدي أ، فارسر WD، الخ. دور ضوء الشمس والمساهمات الغذائية، في حالة فيتامين د أثناء الفصول لمجموعات النساء الأصحاء بعد سن الإياس واللواتي يعشن في خطوط العرض الشمالية والدافع الأساسي للبحث هو شيوع تخلخل العظام.

يعمل 1.25(OH)2D بالمقام الأول في الأمعاء لزيادة امتصاص الكالسيوم في الأمعاء ويعمل أيضاً على الهيكل العظمي لتحفيز العظام على إعادة التشكل. ينظم تصنيع 1.25(OH)2D بواسطة التلقيم الراجع السلبي عبر الغدد جارات الدرق. يتم تقليل إنتاج 1.25(OH)2D عندما تنخفض مستويات فيتامين د نتيجة انخفاض التعرض للشمس أو نقص في النظام الغذائي مما يسبب نقص امتصاص الكالسيوم من الأمعاء. هذا يسبب انخفاض عابر في كالسيوم المصل، والذي يُكتشف من قِبَل المستقبلات الحساسة للكالسيوم على الخلايا الرئيسية للغدد جارات الدرق هذا يزيد من إفراز PTH والذي يعيد مستويات الكالسيوم للطبيعي. يتميّز نقص فيتامين د عادة بمستوى منخفض من 25(OH)D ومستوى مرتفع من PTH. يمكن أحياناً ملاحظة مستويات 25(OH)D منخفضة مع وجود تركيز PTH طبيعي.

هذا له أهمية سريرية غير مؤكدة لكن قد تكون بسبب الاختلاف في مستويات البروتين الرابط لفيتامين د. تقع تراكيز فيتامين د تحت السيطرة الجينية وهي مرتبطة بالتغيرات النهائية في جين GC، الذي يرمز للبروتين الرابط لفيتامين د. الجين DHCR7 الذي يرمز اختصار ل 7ديهدروكوليسترول المسؤولة عن تحفيز تحول 7-DHC إلى 25(OH). الجين CYP2R1 الذي يرمز ل25هدروكسيلاز فيتامين د المسؤول عن هدركسلة فيتامين د في الكبد. والجين CYP24A1 الذي يرمز ل 24هدروكسيلاز فيتامين د المسؤول عن تحول 25(OH) إلى المستقلب غير الفعال 24.25(OH)2D.

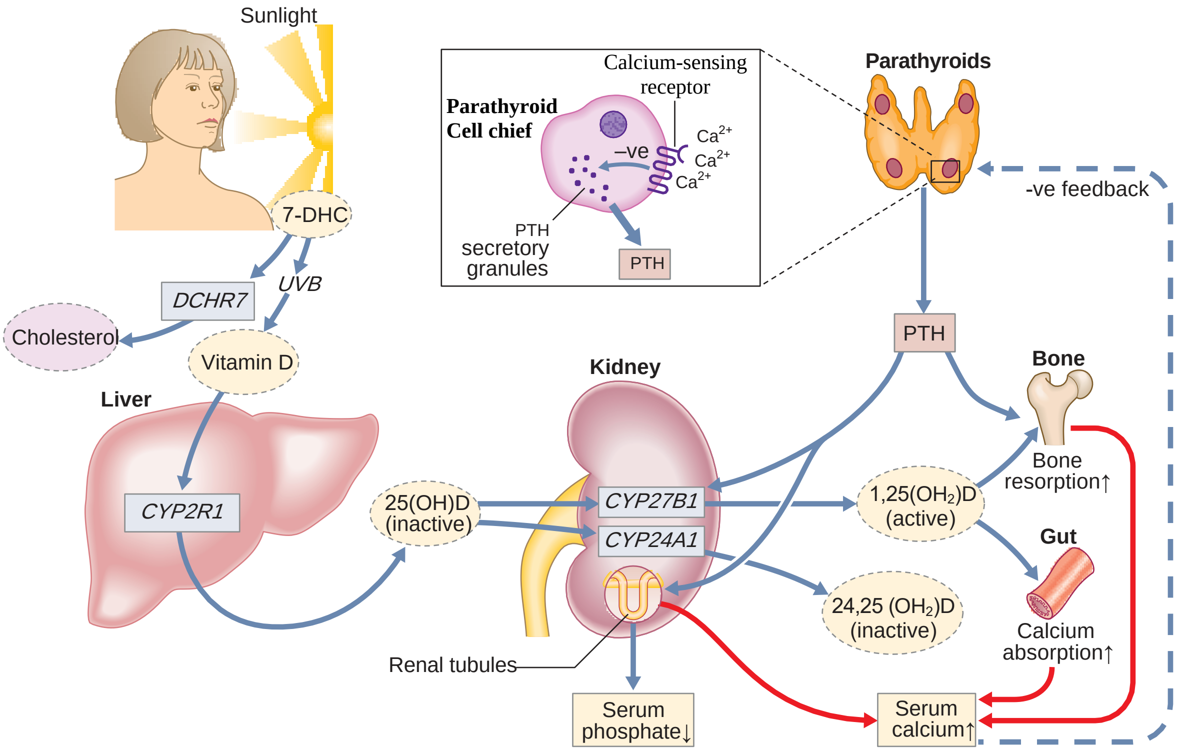
الملامح السريرية

لا يسبب نقص فيتامين د أعراض ويوضع التشخيص نتيجة للاختبارات الكيميائية الحيوية. ارتبطت التركيزات المنخفضة من فيتامين د بمجموعة واسعة من الأمراض، تتضمن معظم أنواع السرطان والسكري والتصلب المتعدد والأمراض الالتهابية المزمنة. من غير المرجح أن تكون هذه الارتباطات سببية ولكن على الأرجح تنشأ نتيجة لانخفاض التعرض لأشعة الشمس وسوء التغذية في الناس المرضى.

قد يحدث لين العظام والرخد إذا كان هناك نقص فيتامين د شديد ولفترة طويلة. عواقب نقص فيتامين د الكيميائي الحيوي وعدم كفاية صحة العظام والصحة العامة غير واضحة.

الاستقصاءات

يمكن إجراء التشخيص عن طريق قياس 25(OH)D المصل. في المرضى الذين لديهم نقص 25(OH)D، نقيس PTH، وكالسيوم المصل، وينبغي النظر ايضاً في الفوسفات وALP. من غير المرجح أن تكون المستويات المنخفضة من 25(OH)D في حال عدم وجود تشوهات أخرى ذات أهمية سريرية، قد تكون بسبب انخفاض مستويات البروتين الرابط لفيتامين د. والأكثر أهمية أن يتم الجمع بين مستويات 25(OH)D منخفضة مع مستويات PTH مرتفعة لأنه يشير إلى فرط نشاط جارات الدرق الثانوي.


Sunlight
7-DHC
UVB
DCHR7
Cholesterol
Vitamin D
Liver
CYP2R1
25(OH)D (inactive)
Calcium-sensing receptor
Parathyroid Cell chief
–ve
Ca^{2+}
Ca^{2+}
Ca^{2+}
PTH secretory granules
PTH
Parathyroids
-ve feedback
PTH
Kidney
CYP27B1
CYP24A1
Renal tubules
Serum phosphate↓
$1,25(OH_2)D$ (active)
$24,25\ (OH_2)D$ (inactive)
Bone
Bone resorption↑
Gut
Calcium absorption↑
Serum calcium↑

الشكل 24.61. **استقلاب فيتامين د.** يتم إنتاج فيتامين د في الجلد من 7_ديهدروكوليسترول عبر الأشعة فوق البنفسجيةUVB. يعارض إنزيم الاختزال 7_ديهدروكوليسترول، الذي يرمز عبر جين DHCR7 تأثير UVB عن طريق تحويل 7-DHC إلى كوليسترول. ثم يخضع فيتامين د لخطوات الهدركسلة في الكبد والكلى لتشكيل المستقلب الفعال $1,25(OH)2D$، الذي ينظم استتباب الكالسيوم عبر تحفيز امتصاص الكالسيوم من الغذاء وارتشاف العظم. انظر للنص للحصول على التفاصيل.

تكون مستويات ALP المصل والكالسيوم والفوسفات طبيعية في نقص فيتامين د غير المُختلِط.

العلاج

الفائدة السريرية لعلاج نقص فيتامين د الكيميائي الحيوي غير مؤكدة. يجب النظر في مكملات فيتامين د في المرضى الذين لديهم مستويات منخفضة من 25(OH)D ومستويات مرتفعة من PTH. يجب أن تكون جرعة 800 IU يومياً من الكوليكالسفيرول كافية لتصحيح النقص في معظم المرضى.

الفائدة من علاج نقص فيتامين د الموسمي أو قصور فيتامين د غير مؤكد.

هناك بعض الأدلة على أن استجابة تخلخل العظام للعلاج بالبيفوسفونات تضعف في المرضى الذين لديهم نقص فيتامين د وهذا مؤشر آخر للمكملات الغذائية.

يجب تصحيح نقص فيتامين د في المرضى الذين يتلقون البيفوسفونات الوريدي والدينوزوماب من أجل تخلخل العظام عن طريق المكملات للحد من خطر نقص كلس الدم. من المعتاد إعطاء جرعات عالية من فيتامين د في هذه الحالة، مثل 20000-25000IU مرة واحدة في الأسبوع لمدة أربع أسابيع أو إعطاء جرعات أقل على مدى فترات أطول.

تلين العظام والرخد Osteomalacia and Rickets

يمكن أن يؤدي نقص فيتامين د الشديد والمديد إلى حدوث تلين عظم عند البالغين والرخد عند الأطفال. جعلت التحسينات في التغذية هذه الحالات غير شائعة نسبياً في البلدان المتقدمة ولكنها لا تزال منتشرة بين كبار السن المقيمين في المنازل وبعض النساء المسلمات اللواتي يرتدين الحجاب الذي يغطي كمية كبيرة من الجلد المكشوف والأشخاص الذين يعانون من سوء الامتصاص.

الإمراضية

يحدث تلين العظام والرخد نتيجة فرط نشاط جارات الدرق المزمن الثانوي والذي يصاحب دائماً نقص فيتامين د مديد وشديد.

يحافظ الارتفاع المستدام في مستويات PTH على مستويات طبيعية من كالسيوم المصل عبر زيادة ارتشاف العظام، الذي يؤدي في النهاية إلى نزع المعادن المترقي من الهيكل العظمي.

يتم فقدان الفوسفات الذي تم إطلاقه خلال عملية ارتشاف العظام عبر زيادة الإفراز الكلوي مما يؤدي إلى نقص فوسفات الدم.

تحفز المستويات المرتفعة من PTH نشاط بانيات العظم وتسبب تكويناً جديداً للعظام لكن المطرق غير متمعدن تماماً بسبب النقص في الكالسيوم والفوسفات.

العظم ناقص التمعدن رخو وضعيف ميكانيكياً وعرضة للكسور وخاصة كسور الإجهاد.

يتم الحفاظ على مستويات طبيعية من الكالسيوم المصلي حتى مراحل متقدمة جداً من المرض، عندها يظهر نقص كالسيوم الدم.

الملامح السريرية

يسبب نقص فيتامين د عند الأطفال تأخر نمو ونقص توتر العضلات وتابس قحفي (مناطق صغيرة غير مُتعظمة في العظم الغشائي للجمجمة التي تجعل الإصبع الضاغطة تغور مع فرقعة تحتها)، سيطرة العظم الجداري والجبهي وتأخر انغلاق اليوافيخ الأمامية، وضخامة مشاشات النهاية السفلية للكعبرة، وتورم في الوصل الغضروفي الضلعي في الأضلاع "سُبحي رخدي".

يمكن أن يتظاهر تلين العظام عند البالغين بالكسور وانخفاض BMD، ويقلد تخلخل العظام.

تتضمن الأعراض الأخرى ألم عظمي وتوعك عام. يبرز ضعف العضلات الدانية و يمكن أن تصبح مشية المريض متهادية ويجد صعوبة في صعود السلالم أو الوقوف من الكرسي.

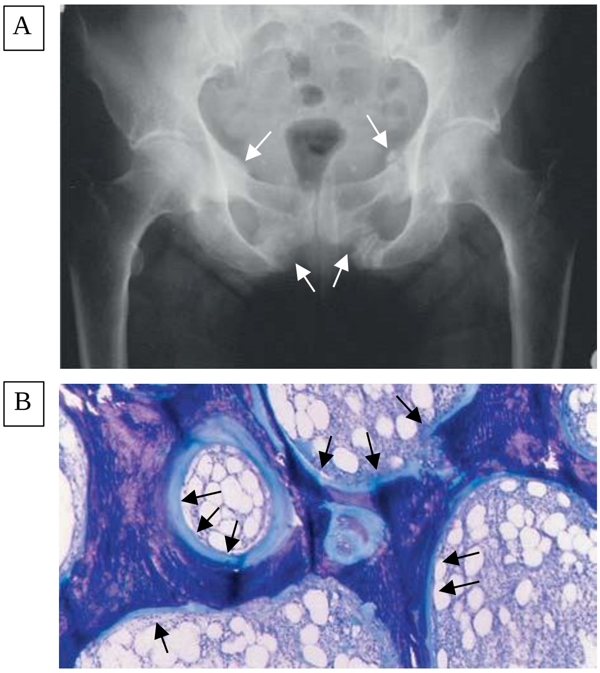
قد يكون هناك ألم في العظام والعضلات عند الضغط، ويمكن أن يكون ألم العظام بؤري بسبب كسر شقي في الأضلاع والحوض.

الاستقصاءات

يمكن أن يوضع التشخيص عادة عبر قياس كمية الفوسفات والكالسيوم و PTH و 25(OH)D و ALP المصل.

تزداد مستويات ALP المصل نموذجياً، ولا يمكن كشف مستويات 25(OH)D وترتفع PTH بشكل واضح.

تميل مستويات فوسفات المصل لأن تكون منخفضة لكن كالسيوم المصل عادة طبيعي باستثناء الحالات المتقدمة من المرض.



الشكل 24.62 تلين العظام. A تظهر الأشعة السينية للحوض الكسور الكاذبة التي تؤثر على فرع العانة السفلي والعلوي على الجانب الأيسر (الأسهم). شفاء الكسور الكاذبة مع تشكيل دشبذ هي أيضاً مرئية في فرع العانة السفلي والعلوي على الجانب الأيمن.

B التصوير المجهري الضوئي لخزعة العظم من مريض تلين العظم تظهر طبقات عظمية سميكة (أزرق فاتح اللون، الأسهم) التي تغطي تقريباً كل سطح العظام. العظام المتكلسة تأخذ اللون الأزرق الداكن).

تظهر الأشعة السينية غالباً قلّة العظام أو كسور الهرس الفقري، ومع تقدم المرض بشكل أكبر قد نرى مناطق شفيفة للأشعة البؤرية (كسور كاذبة أو مناطق لوزر Loosers zones) في الأضلاع والحوض والعظام الطويلة (الشكل 24.62A).

يوجد في الأطفال تثخن وتوسع في الصفيحة المشاشية.

وتُظهر التفريسة بالنكليوتيدات المشعة للعظم بقع ساخنة متعددة في الأضلاع والحوض في موقع الكسور وقد يفسر المظهر خطأ على أساس نقائل.

وفي حال الشك نستطيع تأكيد التشخيص عبر خزعة العظم، والتي تظهر الملامح واسمة في زيادة سماكة وامتداد الشق العظمي (الشكل 24.62B).

العلاج

يستجيب كلاً من تلين العظام والرخد حالاً للعلاج بفيتامين د. نستطيع أن نستخدم مجموعة واسعة من الجرعات.

يرتبط العلاج بجرعات مابين 10000IU و25000 يومياً لمدة 2-4 أسابيع بتحسن سريري سريع، وهذا يعني ارتفاع في 25(OH)D المصل وانخفاض في PTH.

ترتفع مستويات ALP المصل أحياناً في البداية مع زيادة تمعدن العظام ولكن تنخفض في النهاية إلى النطاق المرجعي عندما يتماثل العظم للشفاء.

يمكن تقليل جرعة فيتامين فيتامين د مع ذلك إلى مستوى مداومة 800-1600IU يومياً (20-10مكرو غرام)، إلا في المرضى الذين لديهم سوء امتصاص فقد نحتاج إلى جرعات عالية.

الرخد المُقاوِم لفيتامين د Vitamin D-resistant rickets

تتظاهر هذه الحالة المحددة وراثياً في الطفولة بالرخد المقاوم للعلاج بفيتامين د بجرعات العلاج القياسية.

الإمراضية

يحدث الرخد المقاوم لفيتامين د من النمط الأول VDRR بسبب تعطيل الطفرات في إنزيم 1ألفا هدروكسيلاز 25هيدروكسي فيتامين د (CYP27B1)، الذي يحوّل 25(OH)D إلى المستقلب الفعال 1.25(OH)2D3.

النمط الثاني VDRR ناتج عن تعطيل طفرات في مستقبلات فيتامين د الذي يضعف قدرتها على تفعيل النسخ الجيني كلاهما اضطرابات متنحية والقرابة شائعة.

الملامح السريرية

هي كما موضح أعلاه للرخد الطفولي.

يشتبه بالتشخيص عادة لأول مرة عندما يفشل المريض في الاستجابة لمكملات فيتامين د.

الاستقصاءات

تشبه الملامح البيوكيميائية للنوع الأول VDRR تلك الموجودة في نقص فيتامين د العادي، باستثناء مستويات 25(OH)D طبيعية لكن 1.25(OH)2D3 منخفضة.

في النط الثاني منVDRR، تكون مستويات 25(OH)D طبيعية لكن ترتفع قيم PTH و1.25(OH)2D3.

العلاج

يستجيب النمط الأول VDRR تماماً للعلاج بمستقبلات فيتامين د الفعالة 1 ألفا هيدروكسي فيتامين د (1-2مكرو غرام يومياً، فموياً) أو 1.25 ثنائي هدروكسي فيتامين د (0.25-1.5مكرو غرام يومياً، فموياً).

مكملات الكالسيوم ليست ضرورية إلا إذا كان هناك نقص في النظام الغذائي.

يستجيب النمط الثاني VDRR جزئياً لجرعات عالية جداً من مستقلبات فيتامين د الفعالة، التي يمكن أن تفعل المستقبلات الطافرة على الرغم من أن مكملات الكالسيوم والفوسفات الإضافية هي أيضاً ضرورية.

الرخد ناقص الفوسفات الوراثي Hereditary hypophosphataemic rickets

تحدث هذه المجموعة من الأمراض بسبب عيوب موروثة في عودة امتصاص الفوسفات من الأنابيب الكلوية.

الرخد ناقص الفوسفات المرتبط بالصبغيX (XLH)هو الأكثر شيوعاً، وتحدث أيضاً أشكال أخرى للوراثة الجسدية السائدة والجسدية المتنحية (الإطار 24.75).

الإمراضية

ترتبط جميع أشكال الرخد ناقص الفوسفات الوراثي مع ارتفاع تركيزات عامل النمو الخلايا الليفية الهرموني المنظم للفوسفات 23 (FGF23) الجائل في الدوران. يُنتج هذا الهرمون عبر الخلايا العظمية ويدخل الدوران (انظر الشكل 24.3)، حيث يتم تعطيله عادة عبر الانشطار الحالّ للبروتين.

يقع إنتاج FGF23 عبر الخلايا العظمية تحت تثبط توتري من قبَل DMP1 وPHEX في XLH، يتم فقدان التأثير المثبط عبر إنتاج FGF23 بسبب طفرات في PHEX ويحدث تأثير مشابه في الرخد ناقص الفوسفات الجسدي المتنحي بسبب طفرات فقدان الوظيفة في DMP1. الطفرات في جين ENPP1 والتي ترمز الفوسفاتاز المسؤول عن تدرك البيروفوسفات، يمكن أن تُسبب أيضاً شكل متنحي من الرخد ناقص الفوسفات (ARHR2). يحمل بروتين FGF23 في الرخد الجسدي السائد (ADHR) طفرات تمنع تدهور FGF23 مما يسبب تراكم هرمون FGF23 سليم في الدوران. يؤدي الارتفاع في FGF23 في الأمراض الثلاثة إلى تلين العظام والرخد عبر التسبب في بيلة فسفاتية عن طريق زيادة تنظيم ناقلات الفوسفات المعتمدة على الصوديوم في الأنابيب الكلوية وأيضاً عبر تثبيط تحويل 25(OH)D إلى 1.25(OH)2D في الكلى، مما يؤدي بدوره إلى انخفاض امتصاص الكالسيوم والفوسفات من الأمعاء.

الملامح السريرية

يتظاهر المرض بأعراض وعلامات الرخد أثناء الطفولة والتي لا تستجيب لمكملات فيتامين د. قد يكون الرخد ناقص الفوسفات في البالغين مصحوباً بخراجات في الأسنان، وآلام في العظام والمفاصل بسبب تطوير اعتلال أعصاب.

الاستقصاءات

يمكن تأكيد التشخيص عبر إيجاد انخفاض في مستويات فوسفات المصل ونقص امتصاص الفوسفات في الأنابيب .

تكون مستويات فيتامين د المصل طبيعية و PTH طبيعي أو مرتفع قليلاً. تكون تراكيز FGF23 المصل مرتفعة بشكل ملحوظ. يمكن تعيين الطفرة المسببة بواسطة الاختبارات الجينية.

العلاج

الهدف من العلاج هو تخفيف الأعراض وإعادة النمو الطبيعي والحفاظ على مستويات فوسفات المصل ضمن النطاق المرجعي. يتم العلاج بمكملات الفوسفات (يومياً 1- 4) و1–ألفا هدروكسي فيتامين د (1-2 مكروغرام يومياً) أو 1.25ديهدروكسي فيتامين د (0.5-1.5 مكروغرام يومياً) بهدف تعزيز امتصاص الكالسيوم والفوسفات المعوي. يجب مراقبة مستويات الكالسيوم والفوسفات بالإضافة إلى وظائف الكلى بانتظام وجرعات الفوسفات ومستقلبات فيتامين د بحذر للحفاظ على فوسفات المصل ضمن المعدل الطبيعي مع تجنب فرط كالسيوم الدم.

وأخيراً تم تطوير أضداد معدّلة لـFGF23 يمكن عكس الشذوذات الكيميائية الحيوية في الرخد ناقص الفوسفات الوراثي ومن المرجح أن يكون هذا الخيار علاجياً في المستقبل.

تلين العظم الناجم عن الورم Tumour-induced osteomalacia

هذه متلازمة نادرة تنجم عن الإفراط في إنتاج FGF23 عبر أورام اللحمة المتوسطة. يتظاهر المرض بتلين العظم الحاد ونقص فوسفات الدم لدى المرضى البالغين رغم عدم وجود عامل مؤهب واضح لنقص فيتامين د. الموجودات الكيميائية الحيوية هي ذاتها في الرخد ناقص الفوسفات الوراثي.

يمكن تمييز الورم المستبطن أحياناً عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي والمقطعي المحوسب لكامل الجسم.

يكون العلاج دوائي بمكملات الفوسفات ومستقلبات فيتامين د الفعّالة، ولكن العلاج المختار هو الاستئصال الجراحي للورم الأولي وهو شافٍ.

نقص إنزيم الفوسفاتاز Hypophosphatasia

اضطراب صبغي جسدي متنحي يحدث عبر فقدان وظيفة الطفرات في جين TNALP, والتي تُسبب تراكماً للبيروفوسفات وتثبيط تمعدن العظام. قد يحدث أيضاً كُلاس الغضاريف.

يتظاهر بشكل نموذجي بالرخد المعند الشديد أثناء الطفولة والمترافق أحياناً مع الاختلاجات.

تظهر الاستقصاءات انخفاض أو مستويات لايمكن اكتشافها من ALP المصل لكن مستويات كل من الكالسيوم والفوسفات وPTH ومستقلبات فيتامين د طبيعية. ويزداد الإفراز البولي لبيريدوكسال5 فوسفات والفوسفوإيثانولامين (ركائز الALP). كانت هذه الحالة قاتلة خلال الطفولة حتى وقت قريب، لكن تم الحصول على استجابات علاجية شافية ملحوظة باستخدام علاج ALP المأشوب (Asfotase alfa).

قد تتظاهر حالات الحمل متغايرة الزيجوت للطفرة في TNALP في مرحلة البلوغ بتخلخل العظام والكسور وانخفاض في قيم ALP. ولم تحدد بعد طريقة العلاج المثلى لهذه الحالات، باستثناء أنه ينبغي تجنب البيفوسفونات لأنه يؤدي إلى تفاقم خلل التمعدن.

أسباب أخرى لتلين العظم

تم تلخيصها في (الإطار24.75).

قد يحدث تلين العظام كأحد مكونات الحثل العظمي كلوي المنشأ في المرضى الذين يعانون من أمراض كلى مزمنة. حيث تنخفض قدرة تحويل 25(OH)D إلى المستقلب الفعّال 1.25(OH)2D عبر الكلى القاصرة.

نادراً مايحدث التسمم بالألمنيوم الآن بسبب انخفاض استخدام روابط الفوسفات المحتوية على الألمنيوم وإزالة الألمنيوم من إمدادات المياه المستخدمة في غسيل الكلى.

يمكن تأكيد التشخيص إذا اشتبه في تسمم الألمنيوم عن طريق إثبات وجود الألمنيوم فوق التكلسات في خزعة العظم.

تم وصف تلين العظم بسبب البيفوسفونات في المرضى الذين يعانون من داء باجيت ويتلقون إيتدرونات وجرعات عالية من الباميدرونات. عادة مايكون بدون أعراض ويحدث الشفاء عندما يتم إيقاف العلاج. يسبب الإفراط في تناول الفلوريد تلين عظام بسبب التثبيط المباشر للتمعدن وهو شائع في أنحاء العالم حيث توجد نسبة عالية من الفلوريد في مياه الشرب. تنعكس الحالة عندما يتم تقليل تناول الفلوريد.

داء باجيت العظام Pagets disease of bone

يتميز داء باجيت العظام (PDB) بالمناطق البؤرية من إعادة تشكيل العظام المتزايدة وغير المنتظمة التي تُصيب موقعاً أو أكثر من الهيكل العظمي. هذا المرض شائع في المملكة المتحدة ويؤثر على حوالي 1% من أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 55 عاماً، كما يُشيع في بلدان أخرى في أوروبا. وهو نادر الحدوث في اسكندنافيا، وشبه القارة الهندية وما تبقى من آسيا. يتضاعف معدل الانتشار كل عقد من سن ال50 فصاعداً ويؤثر على ما يصل 8% من سكان المملكة المتحدة بحلول سن 85.

الإمراضية

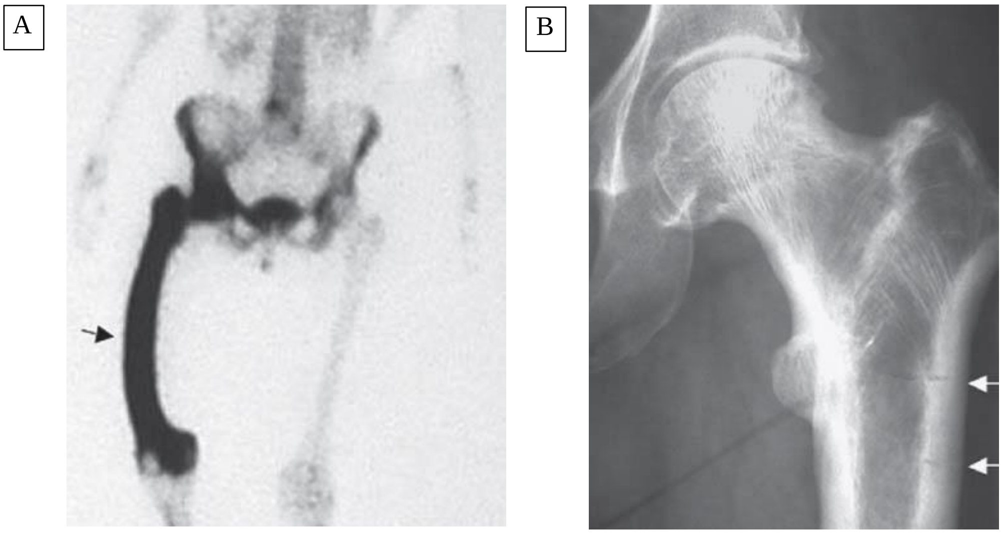
الشذوذ الأساسي هو زيادة ارتشاف العظام بالخلايا الناقضة للعظم، يرافقه تليف النخاع وزيادة الأوعية الدموية للعظام وزيادة ولكن بشكل غير منظم في تشكيل العظم.

تكون الخلايا الناقضة Osteoclasts في PDB كثيرة العدد وكبيرة الحجم بشكل غير عادي وتحتوي على مُشتَمَلات نووية مميزة. العوامل الوراثية مهمة والطفرات في جين SQSTM1 هي سبب شائع ل PDB الكلاسيكي وقد دفعَ وجود المشتملات النووية في الخلايا الناقضة للعظم للشك بكون المرض ناجماً عن عدوى فيروسية بطيئة ولكن هذه التخمينات غير مثبتة بعد. قد تؤثر العوامل الكيميائية الحيوية في تحديد العظام الأكثر تأثراً بالمرض، حيث يبدأ PDB غالباً في مواقع إرتكاز العضلات على العظام وفي بعض الحالات يتركز في عظام الأطراف التي تتعرضن إلى رضوض متكررة أو إفراط في الاستخدام. يمكن أن يؤدي تورط العظم تحت الغضروفي إلى تعريض المفصل للخطر والاستعداد ل OA.

انخفض انتشار PDB في العديد من البلدان على مدى العقود الأخيرة مما يشير إلى أن العوامل البيئية تلعب دور لكن هوية هذه المحفزات لاتزال غير واضحة.

الملامح السريرية

يتأثر الهيكل العظمي المحوري في الغالب والمواقع الشائعة للإصابة هي الحوض، والفخذ، والساق، والعمود القطني، والجمجمة والكتف.



الشكل 24.63 داء باجيت. A التصوير الومضاني بالتكنيسيوم من مريض مصاب بباجيت. يظهرُ امتصاص شعاعي كثيف وتشوه في عظم الفخذ.

B المظاهر الشعاعية النموذجية لتوسع الفخذ، وتناوب مناطق تصلب العظام والشفافية الشعاعية للمدور والكسور الكاذبة التي تخترق قشرة العظام (الأسهم).

ألم العظام الموضعي في الموقع المصاب هو التظاهر الأكثر شيوعاً لكن قد يتظاهر بالصمم وتشوه شكل العظام وحدوث الكسور المرضية. يكون العديد من المرضى غير عرضيين ويتم التشخيص في الكثير من الأحيان على أساس الأشعة السينية أو اختبار الدم الذي يتم إجراءه لسبب آخر.

تشمل العلامات السريرية تشوه العظام وتمددها، وزيادة الشدة على العظام المصابة. وقد تحدث مشاكل عصبية مثل الصمم، وعيوب الأعصاب القحفية، وآلام جذر العصب، وانضغاط النخاع الشوكي وتضيق العمود الفقري بسبب تضخم العظام المصابة والضغط على النخاع الشوكي والثقبة العصبية.

والمثير للدهشة ندرة حدوث الصمم الناجم عن انضغاط العصب السمعي بينما يحدث نقص السمع التوصيلي، بسبب تصلب العظام في العظم الصدغي.

نادراً ما تؤدي زيادة الأوعية الدموية في داء باجيت العظام إلى حدوث فشل قلبي عالي النتاج لدى المرضى المسنين الذين لديهم نتاج قلبي محدود. الساركوما العظمية هي مضاعفات غير عادية ولكنها خطيرة وتتظاهر بزيادة الألم والتورم في الموقع المصاب.

الاستقصاءات

السمات المميزة هي ارتفاع معزول في ALP وتوسع العظام على الأشعة السينية، مع مناطق متناوبة من الشفوفية الشعاعية وتصلب العظام (الشكل 24.63B).

24.76 التدبير العلاجي الدوائي لداء باجيت

الدواء	طريقة إعطاء الدواء	الجرعة
إيتدرونات Etidronate	فموي	400mgيومياً لمدة 3- 6 أشهر
تيليدرونات Tiludronate	فموي	400mgيومياً لمدة 3- 6 أشهر
ريسيدرونات Risedronate	فموي	30mg يومياً لمدة شهرين
باميدرونات Pamidronate	وريدي	1-3x60mg بالتسريب
حمض الزوليدرونيك Zoledronic acid	وريدي	1x5mg تسريب
كالكيتونين Calcitonin	تحت الجلد	100-200IU 3 مرات أسبوعياً لمدة 2-3 أشهر

يمكن أن تكون مستويات ALP طبيعية إذا تأثر عظم واحد فقط. أفضل طريقة لتحديد المواقع المصابة هي مسح العظام بالنكليوتيدات المشعة والتي تظهر زيادة الامتصاص في العظام المصابة (الشكل 24.63A). إذا كان فحص العظام إيجابياً، يجب أخذ أشعة سينية لتأكيد التشخيص. خزعة العظام ليست مطلوبة عادة ولكنها قد تساعد على استبعاد النقائل العظمية المتصلبة في حالات عدم التأكد من التشخيص.

التدبير العلاجي

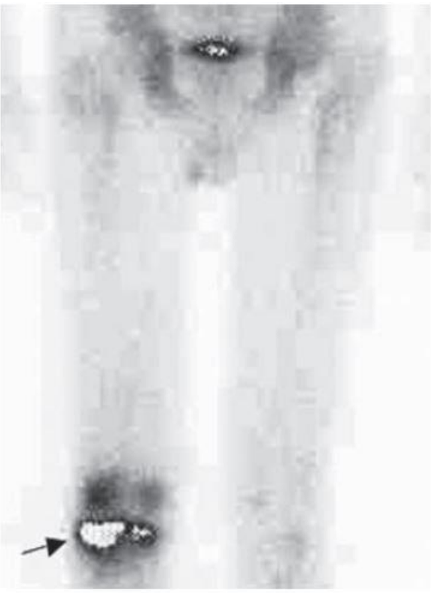
ألم العظام هو الاستطباب الرئيسي للعلاج بمثبطات ارتشاف العظم ويُعتقد أن سبب الألم هو زيادة النشاط الاستقلابي العظمي (الإطار 24.76). يجب تقييم المرضى بحذر لتحديد سبب الألم لأنه قد يكون من الصعب التمييز بين الألم الناجم عن زيادة النشاط الاستقلابي لـPDB من ذلك الناجم عن المضاعفات مثل تشوه العظام، وأعراض ضغط الأعصاب و OA. البيفوسفونات ووالباميدرونات والريسيدرونات وحمض الزوليدرونيك فعالة للغاية في تثبيط الزيادة في التقلب العظام turnover والتي هي سمة من سمات الـPDB وأيضاً تحسن في ألم العظام الناجم عن زيادة النشاط الاستقلابي.

إذا كان هناك شك حول ما إذا كان الألم ناجم عن PDB فقد يكون من المفيد إجراء تجربة علاجية بالبيفوسفونات لتحديد ما إذا كانت الأعراض تتحسن أم لا. تشير الاستجابة الإيجابية إلى أن الألم يُعزى لزيادة النشاط الاستقلابي. لا يوجد دليل حتى الآن يشير إلى أن البيفوسفونات تمنع تطور المضاعفات في PDB, ويمكن إعطاء دورات متكررة من البيفوسفونات إذا تكررت الأعراض.

أمراض العظام الأخرى

متلازمة الألم الناحي المعقد نمط 1 Complex regional pain syndrome type 1

يتميز الألم الناحي المعقد النمط 1 (CRPS) ببداية تدريجية للألم، والتورم ومضض موضعي، وعادة ما يؤثر على نهاية الطرف. قد يكون سببه الكسر لكن يمكن أن يحدث أيضاً بالمشاركة مع إصابة الأنسجة الرخوة، والحمل والأمراض المتداخلة أو يمكن أن يتطور تلقائياً. السبب غير معروف



الشكل 24.64 متلازمة الألم الناحي المعقد (حثل العظام). يظهر التصوير الومضاني بالتكنيسيوم للبيفوسفونات زيادة امتصاص في اللقمة الفخذية.

ولكن تلعب شذوذات الجهاز العصبي الودي دوراً مسبباً للمرض.

يكون الطرف المصاب متورم وطري، وقد يكون هناك دليل على خلل وظيفي ذاتي ناحي، مع تعرق غير طبيعي وتغيرات في لون الجلد والحرارة. التشخيص سريري في المقام الأول، يستند إلى ميزات معروضة في الإطار 34.12. يمكن دعم التشخيص باستخدام MRI, الذي يظهر وذمة نقي العظم، أو مسح العظم بالنكليوتيدات المشعة، والذي يظهر زيادة موضعية في امتصاص المادة (الشكل 24.64). تظهر الأشعة السينية تخلخل عظام موضعي. كل من الفحوص الدموية، والكيميائية الحيوية، والمناعية طبيعية.

الهدف من العلاج هو السيطرة على الألم وتشجيع الحركة. كل من المسكنات، و NSAIDs, والعوامل المضادة للاعتلال العصبي، والكالسيتونين، والقشرانيات السكرية، ومضادات مستقبلات الأدرينالين (حاصرات بيتا), وقطع الودي والبيفوسفونات تمت تجربتها ولكن غير فعّالة بشكل خاص. على الرغم من أنّ بعض الحالات حُلّت مع مرور الوقت، لدى العديد من الأفراد أعراض مستمرة وفشل في استعادة الوظيفة الطبيعية.

تنخر العظام

يصف تنخر العظام موت العظام بسبب ضعف إمدادات الدم. المواقع الأكثر تضرراً هي رأس الفخذ، ورأس العضد، واللقمة الفخذية. تحدث بعض الحالات نتيجة رضوض مباشرة تقطع إمدادات الدم إلى العظام المصابة. هذا هو السبب لتنخر العظام في رأس الفخذ عند المرضى الذين لديهم كسر تحت المَدوَر لعنق الفخذ، وعند المرضى الذين يعانون من الخثار واعتلال الهيموغلوبين، مثل مرضى فقر الدم المنجلي. وتشمل العوامل المؤهبة الهامة الأخرى العلاج بجرعة عالية من القشرانيات السكرية، والإفراط في الكحول، وSLE، وHIV، والعلاج الشعاعي، لكن في الكثير من الحالات تبقى الفيزيولوجيا المرضية غير مفهومة بشكل جيد. يظهر الألم الموضعي في الموقع المصاب والذي يتفاقم بالوزن الزائد. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق MRI والذي يظهر أدلة على تموت عظمي تحت الغضروف ووذمة نقي العظم. تكون الأشعة السينية طبيعية في المراحل الباكرة أما في المراحل المتأخرة فتظهر أدلة على تصلب العظام وتشوه العظام المصابة. لا يوجد علاج محدد. يجب أن يتركز التدبير العلاجي في السيطرة على الألم وتشجيع الحركة.

غالباً ما تتحسن الأعراض تلقائياً مع الوقت لكن قد يكون هنالك حاجة لاستبدال المفصل في المرضى الذين لديهم استمرار الألم مترافقاً مع أضرار هيكليّة خطيرة للمفصل المصاب.

التهاب العظم والغضروف لِشويرمان Scheuermann’s osteochondritis

يؤثر هذا الاضطراب في الغالب على الأولاد المراهقين المصابين بحدب ظهري مقترن بالتعظّم شعاعي غير منتظم للصفائح النهائية للعمود الفقري. يحتوي على مكون وراثي قوي وقد يكون موروثاً بطريقة جسمية سائدة. لا يعاني بعض المرضى من أعراض لكن تحدث آلام في الظهر تتفاقم بسبب ممارسة الرياضة والراحة في السرير. قد يؤدي الإفراط في ممارسة الرياضة والعمل اليدوي الشاق قبل اندماج المشاش إلى تفاقم الأعراض.

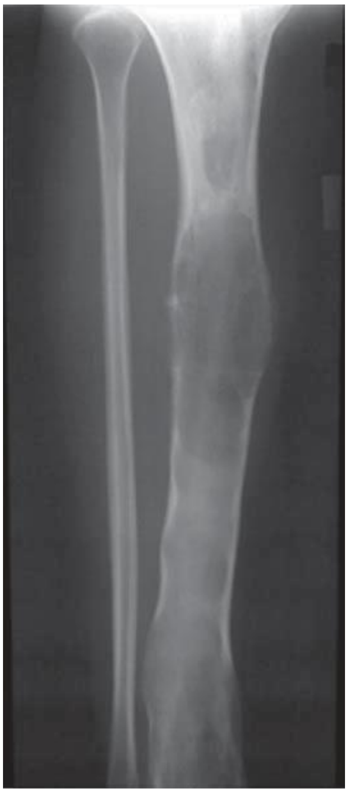
يتكون العلاج من نصائح لتجنب النشاط المفرط وتوفير تمارين وضعية وقائية. نادراً ما تكون هناك حاجة إلى إجراء جراحة إذا كان هناك تشوه شديد. يمكن أن يظهر داء شويرمان لأول مرة في مرحلة البلوغ عندها يمكن الخلط بينه وبين الكسور الفقرية التالية لتخلخل العظام. يمكن تمييزه عن تخلخل العظام عبر التغيرات المميزة في الأشعة السينية المميزة والتي تظهر تشوه اسفيني خفيف في 3-4 فقرات متجاورة، وعدم انتظام صفائح نهاية العمود الفقري، وتكون BMD طبيعية على فحص DXA.

خلل التنسج الليفي متعدّد العظام Polyostotic fibrous dysplasia

اضطراب جهازي مكتسب يؤثر بشكل رئيسي على الهيكل العظمي وينتج عن طفرات جسمية في جين GNAS1. العرض المميز هو ألم العظم وكسور مرضية. وتشمل السمات المرتبطة بها خلل الغدد الصماء، وخاصة البلوغ المبكر، وتصبغ الجلد ببقع قهوة بحليب (متلازمة ماكون أولبرايت McCune-Albright).يمكن إجراء التشخيص عادةً عن طريق التصوير والذي يظهر آفات بؤرية معظمها حالّة للعظام مع توسع العظام في الأشعة السينية (**الشكل 24.65**) وزيادة الامتصاص البؤري في مسح العظام. تشبه هذه الحالة مرض باجيت في العظام ولكن تتميز عنه بالعمر المبكر للظهور ونمط المشاركة. نادراً جداً أن يحدث تحوّل خبيث ويجب الاشتباه به إذا كان هناك زيادة مفاجئة في الألم والتورم. لتدبير الأعراض غالباً ما نستخدم البيفوسفونات الوريدي للسيطرة على الألم ولكن قاعدة الأدلة على استخدامها ضعيفة. قد يكون هناك حاجة إلى جراحة لعلاج الكسور والتشوه. مظاهر العدد الصماء مثل البلوغ المبكر، قد تتطلب علاجاً خاصاً.

تكون العظم الناقص Osteogenesis imperfecta

تكون العظم الناقص OI هو الاسم الذي يطلق على مجموعة من الاضطرابات المتميزة بتخلخل عظام شديد وكسور متعددة في مرحلة الرضاعة والطفولة. تحدث معظم الحالات بسبب طفرات في جينات COL1A1 وCOL1A2، والتي ترمز بروتينات صناعة الكولاجين نمط1. هذا يؤدي إلى انخفاض إنتاج الكولاجين (في OI الخفيف) أو في تشكيل غير طبيعي



الشكل 24.65 تظهر الأشعة السينية للساق في المصاب بمتلازمة ماكون أولبريت آفة تخلخل عظام واسعة.

لسلاسل الكولاجين التي تتدهور بسرعة (في OI الشديد). تم وصف الطفرات في العديد من الجينات التي يمكن أن تسبب OI بعضها يؤثر على التعديل اللاحق للكولاجين والبعض الآخر يؤثر على تكوين العظام. العديد من المرضى ليس لديهم قصة عائلية. بعض منهم لديهم طفرات جديدة في حين أن البعض الآخر قد يكون لديهم أشكال متنحية من المرض. يستخدم تصنيف Sillence بشكل شائع للدرجات الشديدة. هذا يختلف من OI القاتل لحديثي الولادة (نمط 2)، مروراً ب OI الشديد جداً المترافق بكسور متعددة في الطفولة والرضاعة (نمط 3و4)، إلى الخفيف (نمط 1)، حيث يعاني المرضى المصابون عادة من الصلبة الزرقاء. عادة ما يكون تشخيص OI واضحاً سريرياً بناءً على تظاهرات كسور متعددة عند التعرّض لرضوض خفيفة أثناء الطفولة. يمكن الخلط بين المرض والإصابة غير العرضية في الطفولة وتخلخل العظام في البلوغ، في مثل هذه الحالات يمكن أن تكون الاختبارات الجينية ذات قيمة تشخيصية. العلاج متعدد التخصصات ويشمل الردّ الجراحي وتثبيت الكسور وتصحيح تشوهات الأطراف، والمعالجة الفيزيائية والمعالجة المهنية لإعادة تأهيل المرضى الذين يعانون من تشوه العظام. يستخدم البيفوسفونات على نحو واسع لمعالجة OI، وخاصة الباميدرونات الوريدي عند الأطفال، ولكن هناك أدلة محدودة على فعاليتها في الوقاية من الكسور.

تضخّر العظام Osteopetrosis

هي مجموعة نادرة من الأمراض الوراثية سببها فشل وظيفة ناقضات العظم. التظاهرات متغيرة للغاية بدءاً من اضطراب قاتل يظهر بفشل نقي العظم في الطفولة إلى شكل معتدل وأحياناً بدون أعراض والذي يظهر عند البلوغ. يتم توريث تصخّر العظام الوخيم بطريقة جسمية متنحية ويظهر بفشل في النمو، تسنين آجِل، شلل العصب القحفي (بسبب غياب الثقبة القحفية)، والعمى، وفقر الدم، والعدوى المتكررة بسبب فشل نقي العظم. النوع الذي يبدأ عند البالغين (مرض ألبرز شونبرغ Albers-Schonberg disease) يورث بصفة جسدية سائدة ويتظاهر بألم العظام، وشلل العصب القحفي، والتهاب عظم ونقي، وOA أو كسور، أو أحياناً يكتشف شعاعياً بشكل عرضي. تؤثر الطفرات المسؤولة إما على الجينات التي تنظم تمايز الخلايا العظمية (RANK،RANKL)، مسببة تصخّر العظام " الفقير بالخلايا الناقضة للعظم"، أو على الجينات المشاركة في ارتشاف العظم مسببة تصخّر العظام " الغني بالخلايا الناقضة للعظم". وتشمل هذه الطفرات في جين TCIRG1، والذي يشفر أحد مكونات مضخة بروتون ناقضات العظم، والطفرات في جين CLCN7، والذي يشفر مضخة كلوريد ناقضات العظم. التدبير العلاجي صعب. يستطيع العلاج ب IFN-Ɣ تحسين تعداد الدم ويقلّل من العدوى المتكررة، ولكن الحالات الشديدة قد تتطلب زراعة الخلايا الجذعية المكونة للدم لتوفير مصدر للخلايا الناقضة للعظم التي ترتشف العظام بشكل طبيعي.

خلل التنسج العظمي المصلّب Sclerosing bone dysplasias

هذه من الأمراض النادرة التي تتميز بتصلب العظم وزيادة تكوين العظم. مرض فان بوشيم Van Buchems والتصلّب هم أمراض متنحية ناجمة عن طفرات مفقدة للوظيفة في جين

SOST، التي تثبط عادة تشكيل العظام (انظر الشكل 24.3). النقص الناتج عن التصلب يسبب زيادة تشكيل العظام وفرط نمو العظام، مما يؤدي إلى توسيع الجمجمة والفك، والقامة الطويلة وشلل الأعصاب القحفية. لايوجد علاج فعّال. متلازمة كتلة العظام العالية هي اضطراب حميد سببه طفرات في جين LRP4 أو LRP5، والتي تتميز بكثافة عظام عالية بشكل غير عادي. تجعل الطفرات مستقبلات LRP مقاومة للآثار المثبطة لـSOST . معظم المرضى بدون أعراض ولكن فرط نمو العظام في الحنك (الحَيدُ الحَنَكِيّ) والتضخم في الفك السفلي يمكن أن يحدث في وقت لاحق. العلاج عادة غير مطلوب. مرض كاموراتي إنجلمان Camurati-Engelmann هي حالة جسدية سائدة تنجم عن اكتساب الوظيفة في جين TGFB1. يظهر بألم عظام، وضعف العضلات وتصلب العظام الذي يؤثر بشكل رئيسي على جَدل العظام الطويلة. يمكن للقشرانيات السكرية المساعدة في تخفيف ألم العظام على الرغم من أن المسكنات عادة ماتكون مطلوبة أيضاً.

أورام المفاصل والعظام

الأورام الأولية للعظام والمفاصل نادرة وذروة الإصابة في مرحلة الطفولة والمراهقة ، ويمكن ان تكون حميدة أو خبيثة (الإطار 24.77). يمثل داء باجيت العظام معظم حالات الساركوما العظمية التي تحدث في عمر أكبر من 40 عام.

الساركوما العظميّة Osteosarcoma

هي ورم نادر يحدث في حوالي 0.6-0.85 لكل100000 من السكان. وهو ورم العظام البدئي الأكثر شيوعاً. يظهر عند معظم المرضى تحت عمر 30 سنة لكن تحدث الساركوما العظمية أيضاً عند كبار السن بالترافق مع داء باجيت. يتظاهر بألم وتورم موضعي. تظهر الأشعة السينية تمدد العظام مع كتلة الأنسجة الرخوة المحيطة بها، والتي غالباً ما تحتوي على جزر من التكلس. يجب إجراء MRI و ct لتحديد امتداد الورم في حال الاشتباه بالتشخيص. يجب أن تتم إحالة المرضى المشتبه بإصابتهم بالساركوما العظمية إلى فريق متخصص لإجراء خزعة. يعتمد العلاج على النوع النسيجي ولكن عموماً ينطوي على الاستئصال الجراحي للورم يليه علاج كيميائي وشعاعي. عادة ما يكون الإنذار جيداً في الحالات الموجودة في الطفولة والمراهقة، ولكن سيء في المرضى المسنين الذين لديهم ساركوما عظمية مرتبطة بداء باجيت العظام.

24.77 الأورام الأولية في الجهاز العضلي الهيكلي

نمط الخلية	حميد	خبيث
بانية للعظم	ورم عظمي عظماني	ساركوما عظمية
خلية غضروفية	ورم غضروفي ورم عظمي غضروفي	ساركوما غضروفية
أرومة ليفية	ورم ليفي	ساركوما ليفية
خلية نقي العظم	ورم حُبيبيّ يوزيني	ساركوما يُوينغ
خلية بطانية	ورم وعائي دموي	ساركوما وعائية
طليعة الخلية الناقضة للعظم	ورم الخلايا العملاقة	ورم الخلايا العملاقة الخبيث

الساركوما الغضروفية Chondrosarcoma

هي ثاني أكثر أورام العظم البدئية شيوعاً. يتظاهر كما هو موصوف في الساركوما العظمية. البتر الجراحي هو العلاج المختار لأن الساركوما الغضروفية مقاومة نسبياً للعلاج الكيميائي والشعاعي. الإنذار جيد للأورام منخفضة الدرجة لكنه سيء بالنسبة للأورام الكشمية.

ساركوما يُوينغ Ewings Sarcoma

هو ثالث أكثر الساركومات شيوعاً، والذي يظهر تقريباً بشكل حصري تحت عمر 40 سنة. يتظاهر كما هو موصوف في الساركوما العظمية. العلاج يكون عبر الاستئصال الموضعي والبتر الجراحي. الإنذار ممتاز في المرضى الذين يظهرون المرض قبل حدوث النقائل.

مرض العظم النَقيلي Metastatic bone disease

قد يتظاهر مرض العظم النقيلي في مختلف الطرق: بألم عظمي مترقي إما موضعي أو معمم، وألم ناحي معمم، وأعراض انضغاط النخاع الشوكي، أو ألم حاد بسبب كسر مرضي. الملامح الجهازية مثل نقص الوزن والقهم، والأعراض

التي تشير إلى الورم البدئي غالباً موجودة. الأورام الأكثر شيوعاً التي تعطي نقائل للعظم هي الورم النقوي وتلك الموجودة في القصبات، والثدي، والبروستات، والكلى، والدرق. العلاج يناقش في الفصل 33.

الإصابات المفصلية المرافقة لأمراض أخرى

تستطيع العديد من الأمراض الجهازية أن تؤثر على الجهاز الحركي، وتسبب العديد من الأدوية آثار حركية ضائرة (الإطار 24.78). تم ذكر الأمثلة الشائعة هنا. مرض العظم في الساركوئيد موصوف في الفصل 17، الناعور وفقر الدم المنجلي في الفصل 23 .

الخباثة Malignant disease

يستطيع أن يسبب الداء الخبيث مجموعة متنوعة من المشاكل العضلية الهيكلية غير النقيلية (الإطار 24.79). الاعتلال المفصلي العظمي الضخامي الرئوي المنشأ (HPOA) واحدٌ من أكثرها لفتاً للنظر، المميز بتبقرط الأصابع والتورم المؤلم في الأطراف، وتشكيل سمحاق العظم الجديد وألم المفاصل/التهاب المفاصل. تعدّ الكارسينوما القصبية وورم المتوسطة السبب الأكثر شيوعاً. تظهر تفريسة العظام زيادة امتصاص السمحاق قبل ظهور عظم جديد على الأشعة السينية. فتسلك الإصابة سلوك الورم الخبيث الأساسي ويزول HPOAإذا تم علاج الورم الأساسي.

24.78 تأثيرات الأدوية المحرّضة على الجهاز العضلي الهيكلي

المشاكل العضلية الهيكلية	الدواء الرئيسي
النقرس الثانوي	ثيازيدات، فروسيميد، الكحول
تخلخل العظام	قشرانيات سكرية، هيبارين، غليتازون، مثبطات الأروماتاز، شادات GNRH
تليّن العظام	مضادات الاختلاج، إيتدرونات وباميدرونات (بجرعة عالية)
تنخر العظام	قشرانيات سكرية، الكحول
متلازمة الذئبة المحرَّضة بالأدوية	بروكاييناميد Procainamide، هيدرالازين، إيزونيازيد، كلوربرومازين
ألم المفاصل/ التهاب المفاصل	سحب القشرانيات السكرية، غليبينكلاميد Glibenclamide، ميتيل دوبا، سيكلوسبورين، إيزونيازيد، باربيتورات
ألم عضلي	سحب القشرانيات السكرية، ل-تريبتوفان، الفيبرات Fibrates، ستاتينات
اعتلال عضلي	القشرانيات السكرية، الكلوروكين
وهن عضلي/ التهاب عَضَل	بنسيلامين، ستاتينات
تشنجات	القشرانيات السكرية، ACTH، مُدِرّ البول، كربينوكسولون Carbenoxolone
التهاب وعائي	أمفيتامين، ثيازيدات
ACTH= الهرمون الموجه لقشر الكظر، GNRH= الهرمون المطلق لموجهة الغدد التناسلية	

24.79 المظاهر الروماتيزمية للخباثة

- التهاب المفاصل
- التهاب العضلات والتهاب الجلد والعضل
- تلين العظام ناقص الفوسفات
- اعتلال مفصلي عظمي ضخامي
- اعتلال وعائي، أمراض النسيج الضام
- متلازمة رينو
- متلازمة شبيهة بألم العضلات الروماتيزمي

الأمراض الصمّاوية

قد يتظاهر قصور الدرق بمتلازمة نفق الرسغ، أو نادراً مع ألم، واعتلال عضلي داني متناظر، وضخامة العضلات. كلاهما يزول بإعاضة الليفوثيروكسين. يترافق فرط نشاط جارات الدرق البدئي مع تخلخل العظام وأيضاً يؤهب لمرض ترسب ثنائي هيدرات بيروفوسفات الكالسيوم والتهاب حول المفصل الكلسي، وخاصة في المرضى الذين لديهم مرض كلوي. يسبب الداء السكري (الفصل 20) عادة اعتلال المفاصل السكري، المتميز بشدّ الجلد والبِنيَة حول المفصل، مسببة عيب انثناء الأصابع التي قد تكون مؤلمة. يتظاهر الاعتلال العظمي السكري بألم في مقدّم القدم مع ترقي المظهر الشعاعي من قلّة العظام إلى انحلال عظمي كامل في السلاميات والأمشاط. يؤهب السكري أيضاً لتخلخل العظام، وكسور الهشاشة، والتهاب المحفظة اللاصق، وتقفع دوبيتران، والتهاب المفاصل الإنتاني ومفصل شاركوت.

يمكن أن تترافق ضخامة النهايات مع ألم ظهر ميكانيكي مع حركة طبيعية أو مفرطة، ومتلازمة النفق

الرسغي، متلازمة راينود، واعتلال مفاصل 50%. يؤثر اعتلال المفاصل بشكل كبير على المفاصل الكبيرة وله تأثير مشابه سريري مشابه ل OA لكن مع نطاق طبيعي أو متزايد من الحركة. قد تظهر الأشعة السينية اتساع مساحات المفاصل، وتربيع نهايات العظام، وتخلخل عظام معمم وتلمُّم الأمشاط الطرفية. لايتحسن اعتلال المفاصل بعلاج ضخامة النهايات.

الأمراض الدموية

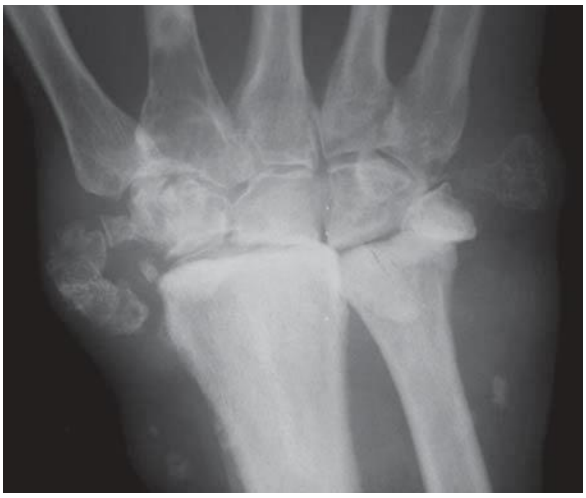
عمر 40-50 سنة، وقد يسبق الملامح الأخرى للمرض. تتأثر المفاصل الصغيرة لليدين والمعصمين لكن قد يصاب الورك، والكتفين، والركبتين أيضاً. تغيرات الأشعة السينية تشبه OA لكن الكيسات غالباً ماتكون متعددة وبارزة مع تشكيل القليل من النوابت العظميّة. قد تحدث إصابة في مفاصل MCP والكعبري الرسغي وهو أمر غير معتاد في OA البدئية، وحوالي 30% لديهم مرض ترسب ثنائي هيدرات بيروفوسفات الكالسيوم و/أو النقرس الكاذب. علاج داء الأصبغة الدموية لا يؤثر على اعتلال المفاصل، والتدبير العلاجي كما هو موصوف لـOA . قد يختلط الناعور بما يعرف بالفصال العظمي دموي المنشأ، وإذا تكرر يمكن أن يؤدي إلى تطوير OA ثانوي.فقر الدم المنجلي قد يرتبط بألم العظام، وتنخر العظام، والتهاب عظم ونقي. التلاسيميا قد تكون مصحوبة بتشوه العظام، وخاصة التي تؤثر على العظام القحفية الوجهية، وتخلخل العظام.

الأمراض العصبية

قد تؤدي إلى التهاب المفاصل المخرّب السريع، والذي وصفه لأول مرة شاركوت في مرض السفلس. السبب غير مفهوم تماماً لكن قد ينطوي على رضح متكرر نتيجة فقدان الحس وتغير تدفق الدم الثانوي لضعف سيطرة الجهاز العصبي الودي.

الأمراض المسببة الرئيسية والمواقع المشاركة هي:

- الاعتلال العصبي السكري (مؤخَّر القدم)
- تكهّف النخاع (كتف، ومرفق، ومعصم)
- الجذام (اليدين، والقدمين)
- تابس ظهري (ركبتين، والعمود الفقري)



الشكل 24.66. **تظهر الأشعة السينية للمعصم اعتلال عصبي مفصلي (مفصل شاركوت) في مريض لديه تكهّف نخاع.** لاحظ البنية غير المنتظمة مع فقدان كامل للسطر الرسغي القريب، وشدفة عظمية وتورم في الأنسجة الرخوة.

يتظاهر بالتهاب المفاصل الأحادي تحت الحاد أو المزمن. يمكن أن يحدث الألم، وخاصة في البداية، لكن غالباً مايكون ضئيلاً بمجرّد أن يختل المفصل بشدّة وتصبح العلامات أكبر بشكل غير متناسب مع الأعراض. غالباً مايكون المفصل متورّم بشكل كبير، مع انصباب، وفرقعة، وعدم استقرار ملحوظ، ولكن عادة لا يوجد حرارة. تظهر الأشعة السينية عدم انتظام بنية المفاصل الطبيعية مع أجسام رخوة متعددة (الشكل 24.66)، إما بدون تشكل عظام جديدة (ضموري) أو عِياني (ضخامي) مع تشكيل عظام جديدة. ينطوي التدبير العلاجي أساساً على أجهزة تقويم العظام وأحياناً إيثاق المفصل.

حالات مختلفة

متلازمة الحيّز الظنبوبي الأمامي

تتميّز بألم حاد في أمام وأسفل الساق، والتي تتفاقم بالتمارين والراحة في السرير. تنجم الأعراض من ضغط لفافة العضلات في الحيّز الظنبوبي الأمامي وقد تكون مترافقة مع تدلّي القدم. المعالجة عبر تخفيف الضغط بالجراحة.

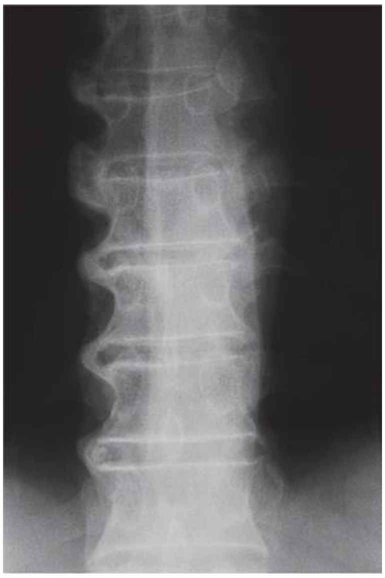
متلازمة النفق الرسغي

هي متلازمة احتجاز عصبي شائعة سببها ضغط العصب الناصف في الرسغ. تتظاهر بخدر وألم في أماكن توزيع

العصب الناصف. الأسباب الأكثر شيوعاً هي قصور الدرق، والسكري، والتهاب المفاصل الروماتيدي RA، والسمنة والحمل خاصة في الثلث الثالث. قد لايمكن تحديد أي سبب كامن في بعض المرضى. غالباً ماتستجيب متلازمة النفق الرسغي بعلاج الحالة الأساسية لكن تشمل الخيارات الأخرى حقن الكورتيزون الموضعي وتخفيف الضغط جراحياً.

فرط تعظّم الهيكل العظمي مجهول السبب والمنتشر Diffuse idiopathic skeletal hyperostosis

فرط تعظّم الهيكل العظمي مجهول السبب المنتشر (DISH) هو مرض شائع يؤثر على 10% من الرجال و8% من النساء فوق سن 65، ومرتبط بالسمنة، وارتفاع الضغط، والسكري نمط 2. يتميز بتكوين عظام جديدة منتشر على طول الجانب الأمامي الوحشي لمالا يقل عن أربعة أجسام فقرية متجاورة (الشكل 24.67). يتميّز DISH عن داء الفقار القطني بعدم وجود تضيّق في مسافة القرص وتصلب الجسم الفقري الهامشي، وعن التهاب الفقار المقسط عبر غياب وجود التهاب المفصل العجزي الحرقفي أو اندماج المفصل الناتئي. عادة مايكون اكتشافاً شعاعياً بدون أعراض ولكن يمكن أن يسبب ألم في الظهر أو ألم في المواقع الطرفية، مثل الكعب، بالترافق مع تشكيل مهماز عقبي.



الشكل 24.67 فرط تعظم الهيكل العظمي مجهول السبب المنتشر DISH. تظهر الأشعة السينية الأمامية الخلفية للعمود الفقري الصدري في الجانب الأيمن، تشكيل عظام جديدة منتشرة إلى أكثر من أربع فقرات متجاورة. مع الحفاظ على المسافة بين الأقراص.

تقفع دوبيتران Dupuytrens Contracture

ينتج تقفّ دوبيتران من تليّف وتقفّع اللفافة الراحيّة السطحيّة لليدين. المرضى غير قادرين على بسط الأصابع بشكل جيد ويوجد تجعّد في الجلد مع عقيدات مجسوسة. الأصبع الصغير والبنصر عادة هم أول من يُصاب وبالشكل الأشدّ. تقفّع دوبيتران غير مؤلم عادةً لكن يسبب مشاكل بسبب تحدّد وظائف اليد وتشقق الأصابع المنحنية في الجيوب. يرتبط بالعمر، وعادةً مايكون ثنائي الجانب وأكثر شيوعاً عند الرجال. هناك مكون وراثي قوي وأحياناً قد تكون الحالة عائلية، مع وراثة سائدة. يمكن للحالة أن تترافق مع ورم ليفي أُخمصي، وداء بيروني، وسوء استعمال الكحول والأذيات الأهتزازية المزمنة. مترقي ببطئ شديد. غالباً لا يتطلب علاج لكن نستطيع معالجته بشكل طبي عبر حقن موضعي للكولاجين أو الجراحة عبر بضع اللفافة إذا كانت الأعراض مزعجة.

متلازمات فرط الحركة Hypermobility Syndromes

تتميز فرط الحركة بزيادة رخاوة المفصل وألم المفصل. تتضمن أسبابها متلازمة مارفان، تنتج من طفرة في جين FBN1، وتكوّن العظم الناقص، ومتلازمة أهلر دانلوس نمط 1و3و4 سببها طفرة في جينات COL3A1، COL5A1، COL5A2.

مصطلح متلازمة أهلر دانلوس مفرط الحركة (hEDS)، والتي تعرف أيضاً بـEDS نمط3، يستخدم لوصف جَينائي من فرط الحركة. لدى العديد من المرضى مفاصل مفرطة الحركة لكنهم لا يملكون أعراض. بينما في مجموعات أخرى يمكن أن تحدث أعراض تتضمن ألم أربطة ومفاصل مزمن، وأعراض ألم رباطي يشبه ألم الليف العضلي، وخلوع متكررة، وتكدمات سهلة، وأعراض بطنية، وانسدال الصمام التاجي ومتلازمة تسرّع القلب الوضعي، التي يحدث فيها دوخة، وهبوط ضغط الدم وزيادة معدل ضربات القلب عند الوقوف. تشخيص EDS النمط 3 يكون سريري ويمكن وضعهُ عندما تكون درجة Beighton المعدّلة 4 أو أكثر في وجود ألم مفصلي في 4 مفاصل أو أكثر (الإطار 24.80). لا يوجد علاج محدد إلا المبادئ العامة المدرجة في، لكن بعض المرضى يصبحون عاجزين كثيراً نتيجة لأعراضهم واختلاف التدبير العلاجي.

24.80 درجة Beighton المعدلة لفرط حركة المفاصل

الاختبار السريري	الدرجة
بسط الأصبع الصغير >90°	نقطة واحدة كل جانب
إعادة الإبهام بالتوازي مع لمس الساعد	نقطة واحدة كل جانب
بسط نهاية المرفق >10°	نقطة واحدة كل جانب
بسط نهاية الركبة >10°	نقطة واحدة كل جانب
لمس الأرض بيدين مبسوطتين وساقين مشدودتين	نقطة واحدة
فرط الحركة= درجة 6 نقاط أو أكثر من أصل 9 ممكنة للدراسات الوبائية، أو 4 نقاط أو أكثر (مع ألم مفاصل في 4 مفاصل أو أكثر) للتشخيص السريري لمتلازمة فرط حركة المفاصل الحميد	

التهاب العضلات بالأجسام الاندخالية Inclusion body myositis

هو الاعتلال العضلي الأولي الأكثر شيوعاً في منتصف العمر وبعده. يتميّز بضعف وضمور العضلات المترقي ببطئ, مع تغيرات مرضية للالتهاب, التنكّس وشذوذ المتقدرات في ألياف العضلات المصابة. يتظاهر التهاب العضل الاندخالي النموذجي بضعف العضلات القاصية. وفي نفس الوقت، ضمور العضلات. الاستقصاءات مشابهة لالتهاب العضلات. عادةً مايكون الكرياتين كيناز مرتفع مع تغيرات مرتبطة بالاعتلال العضلي على EMG تظهر خزعة العضلات ألياف غير طبيعية تحتوي على فجوات محيطية وشوائب خيطية في النواة والسيتوبلاسما. الاستجابة العلاجية للكورتيزون ومثبطات المناعة ضعيفة بشكل ملحوظ. هناك إبلاغية عن فعالية ب IVIg لكن الأدلة التجريبية غير موجودة.

متلازمة الحمّى الدورية Periodic fever syndromes

هي مجموعة من الاضطرابات الوراثية النادرة التي تتظاهر بنوبات متقطعة من الحمى، والطفح الجلدي، وألم المفاصل والألم العضلي. تتم مناقشتها بمزيد من التفاصيل في الفصل 4.

التهاب الزليل الزغابي العقدي المصطبغ Pigmented Villonodular Synovitis

هو اضطراب تكاثري غير شائع في الغشاء الزليلي، والذي يؤثر عادة على البالغين. وهو ناجم عن إزفاء صبغي جسدي في الخلايا الزليليّة التي تصنع جين CSF1 في اتجاه التيار من COL6A3 معزاز الجين. والنتيجة هي الإفراط في الإنتاج الموضعي من M-CSF, والذي يسبب تراكم البلاعم في المفصل. يتظاهر بتورم المفصل، وتحدد في الحركة وإنزعاج موضعي. يمكن تأكيد التشخيص بـMRI أو الخزعة الزليليّة. يعالج عبر الاستئصال الجراحي أو الإشعاعي للغشاء الزليلي.

الجنف Scoliosis

انحناء جانبي غير طبيعي للعمود الفقري أكبر من 10 درجات. يظهر نموذجياً خلال الطفولة أو المراهقة لكن عادةً ما يستمر للبلوغ. يترافق بألم في الظهر، وتشوّه و OA ثانوي. في حوالي 20% من الحالات يكون الجنف ثانوي لاضطراب عصبي عضلي مثل ضمور العضلات، والشلل المخي أو الورم العصبي الليفي. يمكن أن يحدث بالترافق مع أمراض النسيج الضام، مثل متلازمة مارفان. يستخدم مصطلح الجنف مجهول السبب لوصف الحالات المتبقية التي لا يوجد فيها سبب واضح. يوجد أدلّة قوية من دراسات توأميّة على أن الجنف مجهول السبب قد يعود لأسباب جينية. عادة مايتم التشخيص سريرياً عن طريق الفحص الفيزيائي والذي يظهر تشوّه العمود الفقري المميز. يمكن استخدام الأشعة السينية للعمود الفقري لتأكيد التشخيص وتقييم شدته. غالباً مايتم استخدام الدعامات الخارجية و/أو التداخل الجراحي عند المراهقين الذين لديهم تشوّهات شديدة لتصحيح التشوّه ومنع التقدّم لكن الأدلة ضعيفة. يكون علاج في مرحلة البلوغ بشكل طبيعي بالمسكنات، و NSAIDs أو الأدوية المضادة للاعتلال العصبي.

القَسط الفقاري Sondylolysis

يصف قسط الفقار كسراً في تكامل القوس العصبي. السبب الرئيسي هو عيب مكتسب في جزء بين المفاصل بسبب كسر نلاحظها بشكل رئيسي في الجمباز والراقصين والعدائيين، والذي يعد سبباً مهماً لآلام الظهر. يصف انزلاق الفقرات الحالة التي يكون فيها عيب يسبب في انزلاق فقرة على واحدة أدناها. قد يكون هذا خلقياً، أو مابعد الصدمة أو تنكسيّاً. نادراً ما ينتج عن تخرّب النقائل للعناصر الخلفيّة. لايسبب قسط الفقار غير المعقد أعراضاً لكن الانزلاق الفقري يمكن أن يؤدي إلى ألم في

الظهر يتفاقم في الوقوف والمشي. قد تحدث أحياناً أعراض ضغط جذر العصب أو ضغط العمود الفقري. يمكن إجراء التشخيص بالأشعة السينية الجانبية للعمود الفقري القطني لكن قد يكون هناك حاجة لـMRI في حال اكتشاف عصبي. قد يتطلب نصيحة حول الوضعة وتمارين لتقوية العضلات في الحالات الخفيفة. يُستطب الإصلاح الجراحي لألم أسفل الظهر الشديد والمتكرر. تخفيف الضغط الجراحي إلزامي قبل الدمج في المرضى الذين لديهم تضيّق قطني كبير أو أعراض ضغط ذنب الفرس.

متلازمة التهاب الزليل مع حب الشباب مع البُثَّار وفرط التعظّم والتهاب العظم

متلازمة التهاب الزليل– حب الشباب– بُثار– فرط التعظّم– التهاب العظم (SAPHO) هو مرض يتميّز بألم عظم وتورم ناجم عن التهاب عظم ونقي عقيم وفرط التعظم غالباً يستهدف الترقوة وعظام جدار الصدر الأمامي. يعتقد أن متلازمة SAPHO تشكل جزءاً من مجموعة أمراض العظام الالتهابية الذاتية التي تتضمن التهاب العظم والنقي متعدد البؤر (العقيم) المزمن المتكرر عند الأطفال والمراهقين. تشمل الملامح الأخرى الطفح الجلدي البثري الذي يؤثر على راحة اليد وباطن القدمين، التهاب المفصل العجزي الحرقفي والتهاب الزليل للمفاصل المحيطية. وهو أكثر شيوعاً عند الأطفال والشباب أو البالغين في منتصف العمر. تم استخدام علاجات مختلفة تتضمن كورتيزونات، وDMARDs، والبيفوسفونات، وAnakinra وحاصرات TNF ، مع بخاخات واحدة للعلاج البيولوجي. السبب غير معروف لكن اقتُرح أنها عملية مناعية ذاتية ناجمة عن بكتريا أو مسببات الأمراض الفيروسية.

إصبَع زِناديَّة Trigger finger

يحدث هذا نتيجة لالتهاب مُضيّق في غمد الوتر المثني، مع غلق متقطع للإصبع في الانثناء. يمكن أن تنشأ تلقائياً أو بالترافق مع الأمراض الالتهابية مثل التهاب المفاصل الروماتيزمية RA. عادة ما تستجيب الأعراض لحقن الكورتيزون موضعياً لكن تخفيف الضغط الجراحي مطلوب أحياناً.

للمزيد من المعلومات

مقالات المجلات

Campion EW. Calcium pyrophosphate deposition disease. N Engl J Med 2016; 374:2575–2578.

Compston J. Osteoporosis: advances in risk assessment and management. Clin Med (Lond) 2016; 16 (Suppl 6): s121–s124.

Gossec L, Smolen JS, Ramiro S, et al. European League Against Rheumatism (EULAR) recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2015 update. Ann Rheum Dis 2016; 75:499–510.

Mukhtyar C, Flossman O, Hellmich B, et al. Outcomes from studies of antineutrophil cytoplasm antibody associated vasculitis: a systematic review by the European League Against Rheumatism systemic vasculitis task force. Ann Rheum Dis 2008; 67:1004–1010.

Ralston SH. Paget’s disease of bone. N Engl J Med 2013; 368:644–650.

Scott DL, Woolf F, Huizinga TW. Rheumatoid arthritis. Lancet 2010; 376:1094–1108.

Taurog JD, Avneesh C, Colbert RA. Ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. N Engl J Med 2016; 374:2563–2567.

Teng MWL, Bowman EP, McElwee JJ, et al. IL-12 and IL-23 cytokines: from discovery to targeted therapies for immunemediated inflammatory diseases. Nat Med 2015; 21:719–729.

Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR recommendations for gout. Part II: Management. Ann Rheum Dis 2006; 65:1312–1324.

المواقع

4s-dawn.com/DAS28 Calculator for this measure of activity in rheumatoid arthritis.

asas-group.org Repository of resources to aid assessment of spondyloarthritis.

basdai.com/BASDAI.php BASDAI calculator for assessing ankylosing spondylitis.

omim.org Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM): genetic diseases.

shef.ac.uk/FRAX/ and qfracture.org/ Fracture risk assessment tools.

sign.ac.uk Scottish Intercollegiate Guidelines Network 142 – Management of osteoporosis and the prevention of fragility fractures.

thefreelibrary.com Information on drug-induced myopathies.

vasculitis.org/ Vasculitis resources from the European

تم ترك هذه الصفحة فارغة

JP Leach
RJ Davenport

25

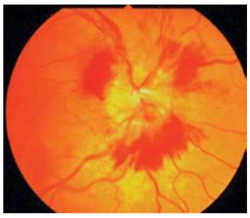
طِبُّ الجهاز العصبي

الفحص السريري للجهاز العصبي 1732
الوظائف التشريحية والفيزيولوجية 1730
التشريح الوظيفي للجهاز العصبي 1732
موضع الآفات في الجهاز العصبي المركزي 1741
الاستقصاءات في الأمراض العصبية 1742
التصوير العصبي 1742
الاختبارات الفيزيولوجية العصبية 1745
الشكايات المُحضِرة للمريض في الأمراض العصبية 1751
الدوخة والغشي و"الإيماءات المضحكة" 1754
الحالة الصَرَعية 1754
الغيبوبة 1754
الهذيان 1754
فقدان الذاكرة 1754
الضعف 1756
الاضطراب الحسّي 1758
الحركات غير الطبيعية 1761
الإدراك الشاذ 1763
تبدلات التوازن والدُوار 1764
المِشية الشاذة 1764
شذوذات الكلام واللغة 1766
اضطراب الشم 1767
الاضطرابات البصرية والشذوذات العينية 1767
اضطرابات السمع 1772
الأعراض البصلية–عسر البلع والرُتّة 1772
المثانة والأمعاء والاضطرابات الجنسية 1774
تبدل الشخصية 1776
الاضطرابات النفسية 1776
الأعراض الوظيفية 1776
متلازمات الصداع 1777
الصَّرع 1781
اضطرابات الدهليز 1792
اضطرابات النوم 1793
النعاس المفرط أثناء النهار 1794
خطل النوم 1794
الأمراض الالتهابية العصبية 1795
الاضطرابات العصبية نظيرة الورمية 1802
الأمراض التنكسية العصبية 1804
اضطرابات الحركة 1804
الرَنَح (فقد الانتظام) 1811
اضطرابات الرعاش 1813
خلل التوتر 1813
تشنج نصف الوجه 1813
داء العصبون المحرك 1814
الضمور العضلي النخاعي 1815
أخماج الجهاز العصبي 1815
التهاب السحايا 1815
الأخماج الفيروسية المَتنيّة 1823
الأخماج الجرثومية المَتنيّة 1826
الأمراض التي تحدث بسبب الذيفانات الجرثومية 1829
الأمراض البريونية 1831
الآفات الكتلية داخل القحفية وارتفاع الضغط داخل القحف 1833
ارتفاع الضغط داخل القحف 1833
الأورام الدماغية 1835
الداء العصبي المرافق للأورام (نظير الورمي) 1840
مَوَه الرأس 1840
ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب 1841
أذية الرأس 1842
اضطرابات الوظيفة المخيخية 1843
اضطرابات العمود الفقري والنخاع الشوكي 1843
تَنَكُّس الفَقَار الرقبي 1843
تَنَكُّس الفَقَار القطني 1845
انضغاط النخاع الشوكي 1846
الأمراض داخلية المنشأ التي تصيب الحبل الشوكي 1849
أمراض الأعصاب المحيطيّة 1849
الاعتلال العصبي الانحصاري 1851
الاعتلال العصبي متعدد البؤر 1852
اعتلال الأعصاب المتعددة 1852
متلازمة غيلان–باريه 1852
اعتلال الأعصاب المتعددة المزمن 1854
اعتلال الضفيرة العضدية 1855
اعتلال الضفيرة القطنية العجزية 1855
آفات الجذر الشوكي 1855
أمراض الوصل العصبي العضلي 1855
الوَهَن العضلي الوخيم 1855
متلازمة الوَهَن العضلي لامبرت–إيتون 1858
أمراض العضلات 1858
الحَثَل العضلية 1858
الاعتلالات العضلية الاستقلابية الموروثة 1860
الاعتلالات العضلية المكتسبة 1861
للمزيد من المعلومات 1863

الفحص السريري للجهاز العصبي

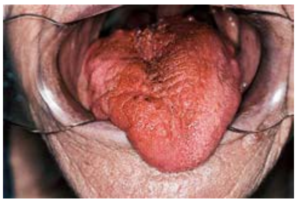
5 قعر العين

- وذمة حليمة العصب البصري
- ضمور العصب البصري
- تقعر القرص البصري (زرق)
- تبدلات ارتفاع الضغط الشرياني
- علامات السكري

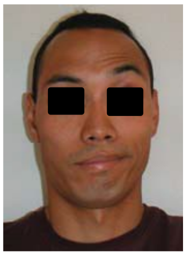


وذمة حليمية العصب البصري النزفية

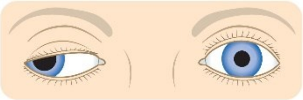
4 الأعصاب القحفية



شلل العصب ال12 الأيمن: ضمور في الجانب الأيمن من اللسان



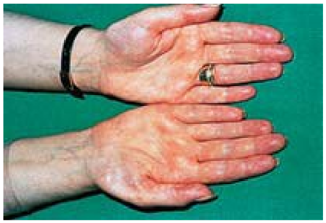
شلل العصب السابع: تدلي الفم وتسطح الطية الجلدية الأنفية الشفوية



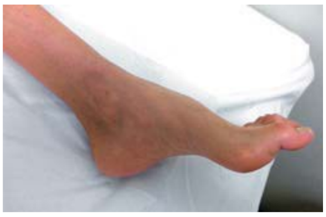
شلل العصب الثالث: تشير العين الواحدة "للأسفل والوحشي"

6 الحركة

- الضمور، التقلصات الحزمية
- وضعيات شاذة
- حركات لا إرادية
- المقوية (متضمنة الرَمَع)
- القوّة
- التناسق
- المنعكسات الوترية
- المنعكسات البطنية
- المنعكس الأخمصي



ضمور الرائفة اليمنى بسبب الضلع الرقبية



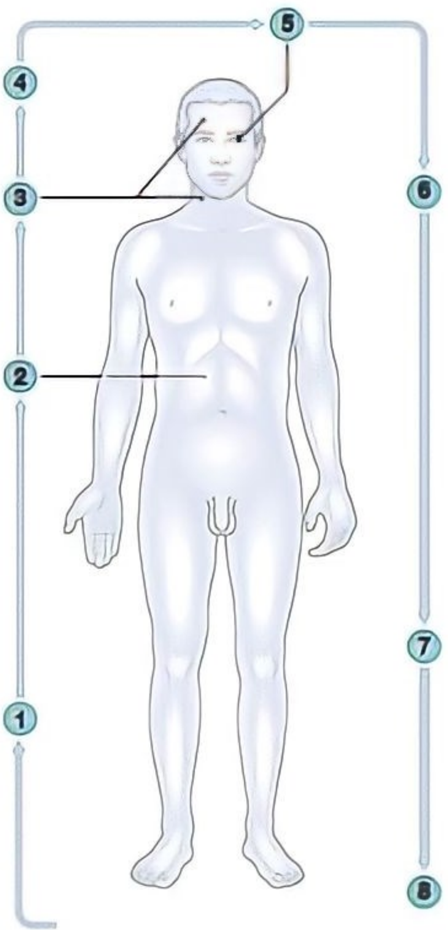
قدم جوفاء

7 الحس

- الوخز والحرارة
- حس الوضعة والاهتزاز
- التمييز بين نقطتين

8 الوظيفة المخية العلوية

- التوجّه
- الذاكرة
- النطق والكلام
- الوظائف القشرية الموضعية



التأمل العام

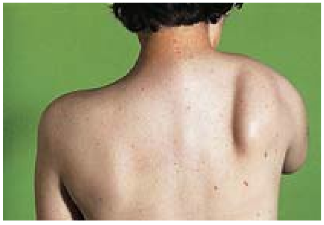
- المظهر العام
- المزاج (مثل: قلِق، ومكتئب)
- تعابير الوجه (مثل غياب التعابير)
- اليد المسيطرة
- الحالة التغذوية
- ضغط الدم

3 العنق والقحف

- حجم القحف وشكله
- صلابة النقرة واختبار كيرنغ
- النفخة السباتية

2 الظهر

- الجنف
- ندبة جراحية
- دليل على الشوك المشقوق الخفي
- تجنح لوح الكتف



تجنح في لوح الكتف الأيمن (خَلّ عضلي).

1 الوقوف والمشية

- الوضعية
- اختبار رومبيرغ
- تأرجح الذراع
- نمط المشية
- المشية قدم لقدم

Insets (winging of scapula، 12th nerve palsy، wasting of thenar eminence) Courtesy of Dr R.E. Cull، Western General Hospital، Edinburgh

1 فحص المشية والوضعة

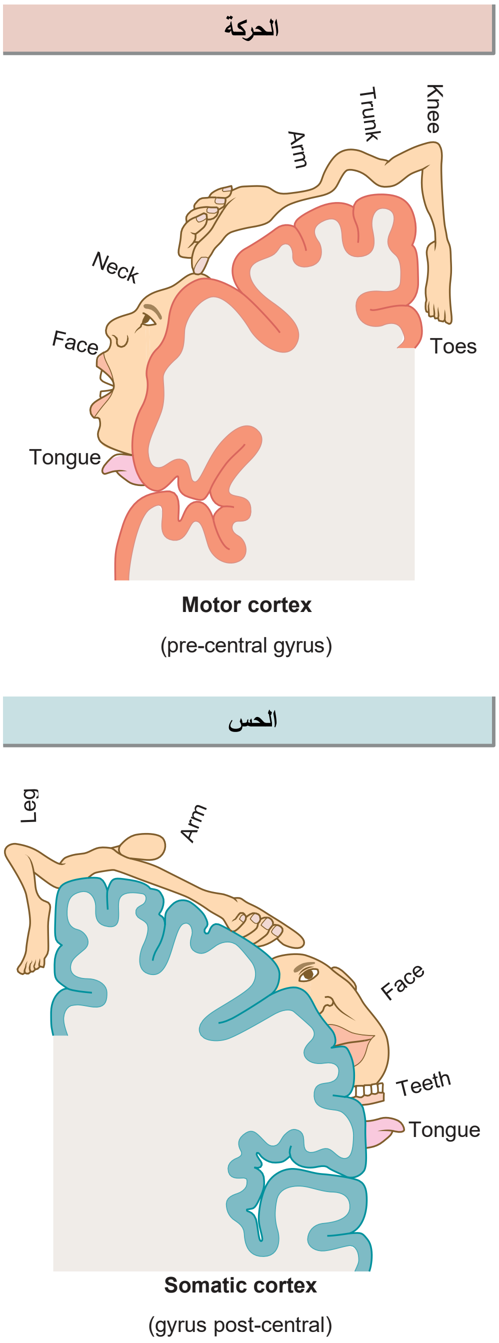
الإجراءات	الشذوذات	الأمراض
النهوض من الكرسي	النهوض بصعوبة	ضعف عضلي داني أو أمراض المفاصل
بدء المشي	صعوبة البدء في المشي، والتيبّس	مرض مخي وعائي أو الباركنسونية
الوضعة	منحني	الباركنسونية
اندفاع خلفي/اندفاع أمامي	عدم استقرار الوضعة	الباركنسونية
الذراع خلال المشي	انخفاض تأرجح الذراع	الباركنسونية أو آفات العصبون المحرك العلوي
	ازدياد الرعاش	الباركنسونية
	وضعة لاتوترية	خلل التوتّر
نمط المشي	الديرورة (تيبس حركات الساق للخارج بطريقة "دائرية")	خزل شقي، متميّز بعد السكتة
	"لَطَحَة slapping، لطحة عالية بسبب سقوط القدم	اعتلال الجذور العصبية L5 أو آفة العصب الشظوي الشائعة
	أساس ضيق، خطوة قصيرة، تجميد في المداخل	الباركنسونية
	تيبس الساق، مشية المقص	خزل سفلي تشنجي (تصلّب متعدد، وداء وعائي، وآفات الحبل الشوكي)
	أساس واسع، ومتغير، غير قادر على أداء مشية ترادفية	آفات المخيخ
	مشية متهادية	اعتلال عضلي مع ضعف داني

6 القيم الجذرية للمنعكسات الوترية

المنعكس	قيمة الجذر
الذراع	
منعكس ذات الرأسين	C5
المنعكس العضدي الزندي	C6
منعكس ثلاثية الرؤوس	C7
منعكس الإصبع	C8
الساق	
المنعكس الرضفي	L3lL4
منعكس الكاحل	S1

4 فحص الأعصاب القحفية

العصب	الاسم	الاختبارات
I	الشمّي	اسأل المريض حول حاسة الشم (افحص فقط إذا أخبرك عن تغيير)
II	البصري	حدّة البصر ورؤية الألوان المجالات البصرية استجابات الحدقة تنظير العين
III	المحرك	الجفن (تدلي الجفن) حجم الحدقة، وتناظرها، وتفاعلها حركات العين
IV	البكري	حركات العين (العضلة المائلة العلوية)
V	مثلث التوائم	الحس في الوجه منعكس القرنية والعضلات الماضغة
VI	المبعّد	حركات العين (العضلة المستقيمة الوحشية)
VII	الوجهي	حركات وتناظر الوجه
VIII	الدهليزي القوقعي	تنظير الأذن السمع اختبار الشوكة الرنانة (ويبر ورينه)
IX	البلعومي اللساني	البلع
X	المبهم	رفع الحنك (تنحرف اللهاة عكس اتجاه الآفة) البلع السعال (البقري) الكلام
XI	اللاحق	ابحث عن ضمور للعضلة شبه المنحرفة /القترائية رفع الأكتاف دوران الرأس لليمين واليسار
XII	تحت اللسان	ابحث عن ضمور / ارتجاف حزمي بروز اللسان (ينحرف باتجاه الآفة)



التمثيل الحسي والحركي. يوضح التمثيل الحسي والحركي المناطق القشرية التي تخدم كل منطقة تشريحية في التلفيف أمام المركزي (الحركي) وخلف المركزي (الحسي).

تميّزنا معقدات الدماغ عن الأنواع الأخرى، وتتحد تفاعلاته مع النخاع الشوكي والأعصاب المحيطية لتسمح لنا بإدراك العالم الخارجي والتفاعل معه مع الحفاظ على بيئة داخلية مستقرة. تقدم القشرة المخية مكان لمعالجة المعلومات وتشكيل الاستجابة، وبالتالي كلا الشكلين يؤثران بشخصيتنا وحالتنا العقلية.

لقد أسيء فهم طبّ الأعصاب لفترة طويلة على أنه تخصص فيه الفحص السريري المعقد ويتطلب استقصاءات عديدة لتشخيص الحالات المبهمة وغير القابلة للعلاج. ولكن في الحقيقة، اضطرابات الجهاز العصبي شائعة، وتمثل حوالي 10% من استشارات الممارسة العامة في المملكة المتحدة، و20% من القبولات الطبية الحادة، وجزء كبير من العجز الفيزيائي المزمن. أدى تطوير علاجات خاصة وفعّالة إلى جعل التشخيص الدقيق ضروري.

يتطلب العلاج العصبي معرفة مجموعة من الحالات الشائعة، والتي يمكن بعد ذلك تطبيقه على المرضى الفرديين بعد أخذ قصة سريرية بعناية، بمساهمات أقل ناجمة عن الفحص المستهدف والاستقصاء المدروس.

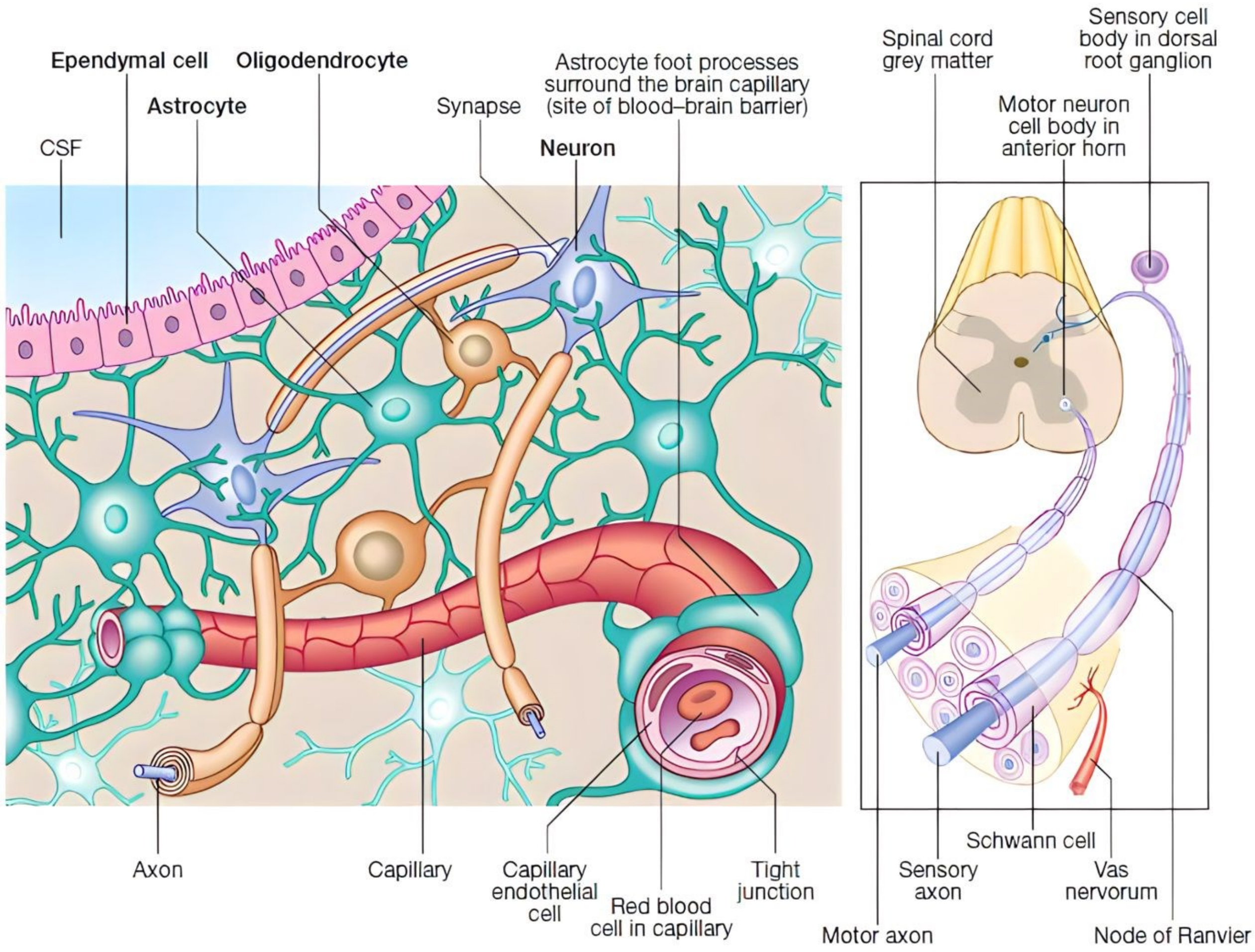
الموقع المرضي والتشريحي للأعراض والعلامات مهم، ولكن يمكن أن يكون هناك حاجة لمهارة لتحديد تلك التي لاترتبط بالأمراض العصبية، والتمييز بين المرضى التي تتطلب الاستقصاء والعلاج وبين تلك التي تحتاج للطمأنينة. ومن المهم في البداية نفي الحالات الإسعافية العصبية (الإطار *25.1*).

إذا كانت المظاهر غير إسعافية، يمكنك أخذ وقت للوصول إلى تشخيص.

يجب أن تقدم القصة السريرية فرضية لموقع وطبيعة المرض المحتمل، ويؤدي الفحص المركز إلى صقلها وتوجيه المزيد من الاستقصاءات المناسبة. ويتم بعد ذلك المناقشة مع المريض وعائلته فيما يتعلق بالتشخيص، والعلاج والإنذار. ونظراً لأن السكتة أصبحت تخصصاً فرعياً خاصاً في العديد من المراكز، فقد تم وصفها في فصل منفصل، بالرغم من أنها حالة عصبية واضحة. ويجب قراءة هذا الفصل معه، للمساعدة في توضيح كيف تكون المظاهر، والتشخيص والعلاج للسكتة الدماغية والتي تشكل تحديات خاصة.

الوظائف التشريحية والفيزيولوجية

خلايا الجهاز العصبي


Ependymal cell
Oligodendrocyte
Astrocyte
CSF
Synapse
Astrocyte foot processes surround the brain capillary (site of blood–brain barrier)
Neuron
Spinal cord grey matter
Sensory cell body in dorsal root ganglion
Motor neuron cell body in anterior horn
Axon
Capillary
Capillary endothelial cell
Red blood cell in capillary
Tight junction
Sensory axon
Schwann cell
Vas nervorum
Motor axon
Node of Ranvier

الشكل 25.1 خلايا الجهاز العصبي. (CSF = السائل الدماغي الشوكي)

يتكون الجهاز العصبي من مليارات الخلايا الخاصة، وتشكل تشابكات هائلة من الوصلات، وكل دماغ بشري لديه تقريباً من الوصلات كتواجد حبات الرمل في العالم كله. بالإضافة للخلايا العصبية يوجد ثلاثة أنواع من الخلايا الدبقية. حيث تشكل الخلايا النجمية البنية الهيكلية للعصبونات وتتحكم في بيئتها الكيميائية الحيوية، والنواتئ القدمية المجاورة للأوعية الدموية الصغيرة تشكل الحاجز الدماغي الدموي (الشكل 25.1).

وتكون الخلايا الدبقية قليلة التغصنات مسؤولة عن تشكيل ودعم الغمد الميالين، الذي يحيط بالمحاور العصبية وهو ضروري للحفاظ على سرعة واتساق انتشار جهد الفعل على طول المحاور العصبية.

25.1 الإسعافيات العصبية

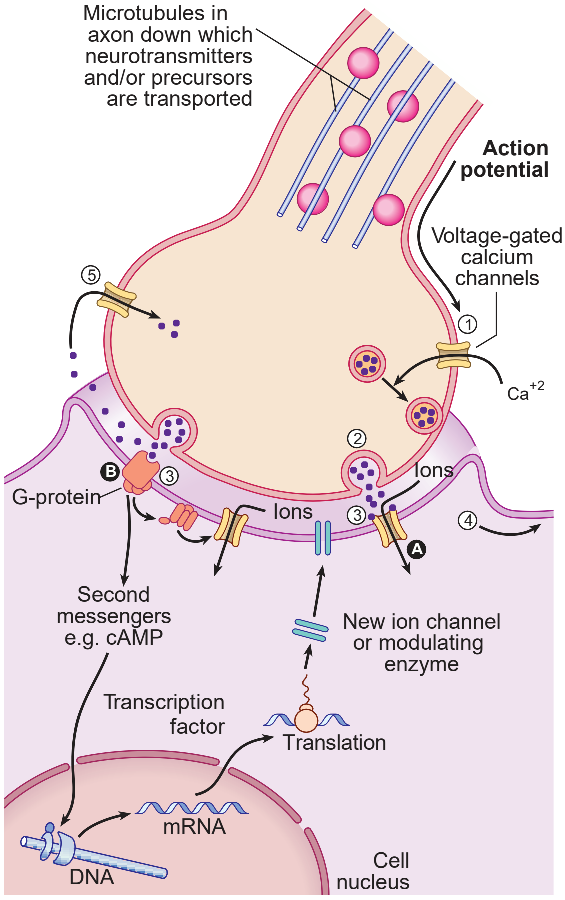
- حالة صرعية
- السكتة (إذا توفر انحلال الخثرة)
- متلازمة غيلان باريه
- وهن عضلي وخيم (إذا كان بصلي و/أو تنفسي)
- انضغاط النخاع الشوكي
- النزف تحت العنكبوتي
- المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان

تحوي الأعصاب الطرفية على محاور عصبية غنية بغمد الميالين المصنّع من قِبل الخلايا الدبقية قليلة التغصنات (خلايا شوان).

تشتق الخلايا الدبقية الصغيرة من الوحيدات/البالعات وتلعب دور في مكافحة العدوى وإزالة الخلايا الضارة. تبطن خلايا البطانة العصبية بطينات الدماغ.

توليد ونقل الدفعات العصبية

يلعب الجهاز العصبي المركزي (CNS) دور في توليد منتجات استجابة للمنبهات الخارجية والتبدلات في الحالات الداخلية.


Microtubules in axon down which neurotransmitters and/or precursors are transported
Action potential
Voltage-gated calcium channels
①
Ca^{+2}
⑤
②
Ions
B
③
G-protein
Ions
③
④
A
Second messengers e.g. cAMP
New ion channel or modulating enzyme
Transcription factor
Translation
mRNA
DNA
Cell nucleus

الشكل 25.2 النقل العصبي والنواقل العصبية.1- يصل جهد الفعل إلى الطرف العصبي ويزيل استقطاب الغشاء ويفتح قنوات الكالسيوم ذات الجهد الكهربائي. 2- يسبب دخول الكالسيوم اندماج الحويصلات المشبكية المحتوية على النواقل العصبية مع الغشاء قبل المشبكي وتحرر النواقل عبر الفلح المشبكي. 3- يرتبط الناقل العصبي بالمستقبلات الموجودة على الغشاء بعد المشبكي إما (A) لفتح قنوات أيونية ذات بوابات، عبر السماح بدخول الأيونات، ثم إزالة استقطاب الغشاء وبدء جهد الفعل. 4- أو (B) الارتباط بالمستقبلات الاستقلابية التي تفعّل الإنزيم المؤثر مثل (الأدنيل سيكلاز) وبالتالي تعديل النسخ المورثي عبر نظام المرسال الثاني داخل الخلية، مما يؤدي إلى تبدلات في تخليق القنوات الأيونية أو الإنزيمات المعدلة. 5- يتم التخلص من النواقل العصبية في الغشاء قبل المشبكي و/أو عبر استقلابها. (cAMP= أحادي فوسفات الأدينوزين الحلقي، DNA= حمض ديوكسي ريبونيوكليك، mRNA= رنا مرسال).

يجب أن يحافظ CNS على توازن دقيق بين الاستجابة للمنبهات الخارجية والبقاء ساكناً بما يكفي للبقاء مستقراً في بيئة سريعة التغيير. يتلقى كل عصبون مدخلات عبر الانتقال المشبكي من التغصنات (الاستطالات النهائية للعصبونات الأخرى)، والتي يبلغ مجموعها مخرجات منتجة بشكل جهد فعل يتم إنتقاله بعد ذلك على طول المحور العصبي، نتيجة الانتقال المشبكي إلى عصبونات أخرى أو، في الجهاز الحركي إلى خلايا عضلية.

يؤدي جمع المدخلات إلى حدوث تبدلات شبكية في المدروج الكيميائي للعصبون المستهدف، وإذا كانت كبيرة بما يكفي ستؤدي إلى جهد فعل.

يتم الاتصال بين الخلايا عبر النقل المشبكي ويتضمن إطلاق نواقل عصبية التي تتفاعل مع المستقبلات على سطح الخلايا الهدفية، وتشمل القنوات الأيونية ومستقبلات سطح الخلية الأخرى (الشكل *25.2*).

من المعروف أن مالايقل عن 20 ناقلاً عصبياً مختلفاً يعمل في مواقع مختلفة من الجهاز العصبي، ومعظمها يُحتَمل أن يكون قابلاً للتلاعب الدوائي.

قد يتلقى كل جسم خلية عصبية مدخلات مشبكية من آلاف العصبونات الأخرى. تخضع المشابك العصبية لتلقيم راجع سلبي عبر مستقبلات الواقعة على الغشاء قبل المشبكي، مما يعدل إطلاق النواقل عبر الفلح المشبكي.

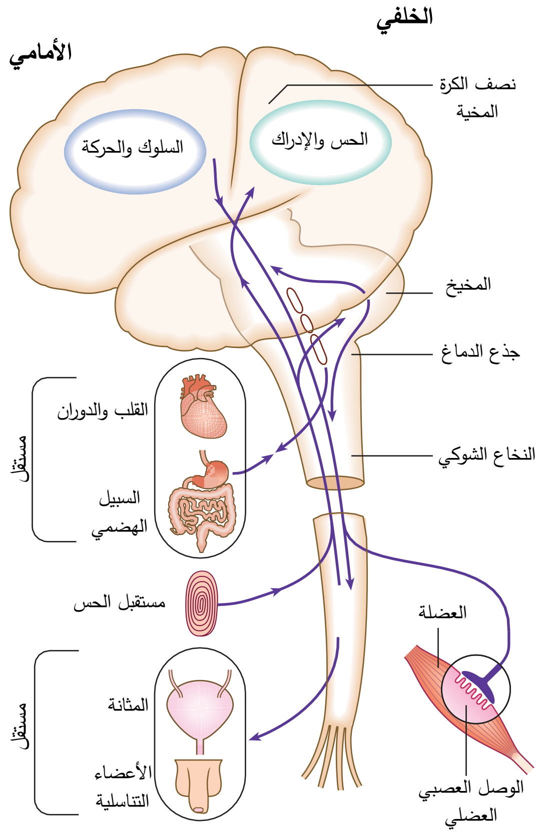
تنتج بعض النواقل العصبية تعديل طويل الأمد للوظيفة الاستقلابية أو التعبير المورثي. ربما يكمن هذا التأثير وراء عمليات أكثر تعقيداً مثل الذاكرة طويلة الأمد.

التشريح الوظيفي للجهاز العصبي

يوضح الشكل *25.3* المكونات الرئيسية للجهاز العصبي وعلاقتهما المتبادلة.

نصفي الكرة المخية Cerebral hemispheres

ينسق نصفي الكرة المخية أعلى مستوى من الوظيفة العصبية، حيث يهتم النصف الأمامي بالوظائف التنفيذية ((الفعل)) والنصف الخلفي يُبني إدراك للبيئة.



الشكل 25.3 المكونات التشريحية الرئيسية للجهاز العصبي.

يحتوي كل نصف كرة مخية على أربعة فصوص (**إطار 25.2 وشكل 25.4**) متخصصة وظيفياً بتوزيع بعض الوظائف بشكل غير متماثل (جانبي)، لإنتاج سيطرة دماغية لوظائف مثل التحكم في الحركة، أوالكلام أو الذاكرة.

تنظّم السيطرة المخية سيطرة الطرف مع الوظائف اللغوية: حيث دائماً مايكون نصف الكرة المخية الأيسر مسيطر عند مستخدمي اليد اليمنى، بينما يسيطر نصف الكرة المخية الأيمن عند نصف مستخدمي اليد اليسرى.

تهتم الفصوص الأمامية بالوظائف التنفيذية، والحركة، والسلوك والتخطيط. بالإضافة إلى القشرة الحركية الأولية والإضافية، يوجد مناطق مخصصة للتحكم بحركات العين، والكلام (باحة بروكا) والتبول.

تدمج الفصوص الجدارية الإدراك الحسي. تقع القشرة الحسية الأولية في التلفيف خلف المركزي للفص الجداري. يخصص الباقي للقشرة (الترابطية)، التي تعالج وتفسر المدخلات من الطرائق الحسية المختلفة.

يشكل التلفيف فوق الهامشي والزاوي للفص الجداري المسيطر جزءاً من باحة اللغات.

بالقرب من هذه المناطق تهتم بالوظائف العددية.

يهتم الفص الجداري غير المسيطر بالوعي المكاني والتوجه.

يحتوي الفص الصدغي على القشرة السمعية الأولية والقشرة الدهليزية الأولية.

على الجانبين الأنسي الداخلي توجد القشرة الشمية والقشرة المجاورة للحصين، التي تشارك في وظيفة الذاكرة.

يرتبط الفص الصدغي ارتباطاً وثيقاً بالجهاز الحوفي، ويتضمن اللوزة والحصين، التي تشارك في الذاكرة والعملية الانفعالية. يشارك الفص الصدغي المسيطر أيضاً في وظائف النطق، والإدراك اللفظي بشكل خاص (باحة فيرنكه).

تحدث العملية السمعية عبر كلا الفصوص الصدغية، والنظم على الجانب المسيطر وتناسق الأصوات/وطبقة الصوت على الجانب غير المسيطر.

الفص القذالي هو المسؤول عن التفسير البصري.

يتم تمثيل الحقل البصري المقابل في كل قشرة بصرية أولية، مع المناطق المحيطة التي تعالج طرائق فرعية بصرية خاصة مثل اللون، أوالحركة أو العمق، وتحليل الأنماط الأكثر تعقيداً مثل الوجوه.

يوجد في عمق المادة الرمادية في القشرة، والمادة البيضاء (المكونة من محاور عصبية)، مجموعات من الخلايا المعروفة باسم العقد القاعدية التي تهتم بالتحكم في الحركة.

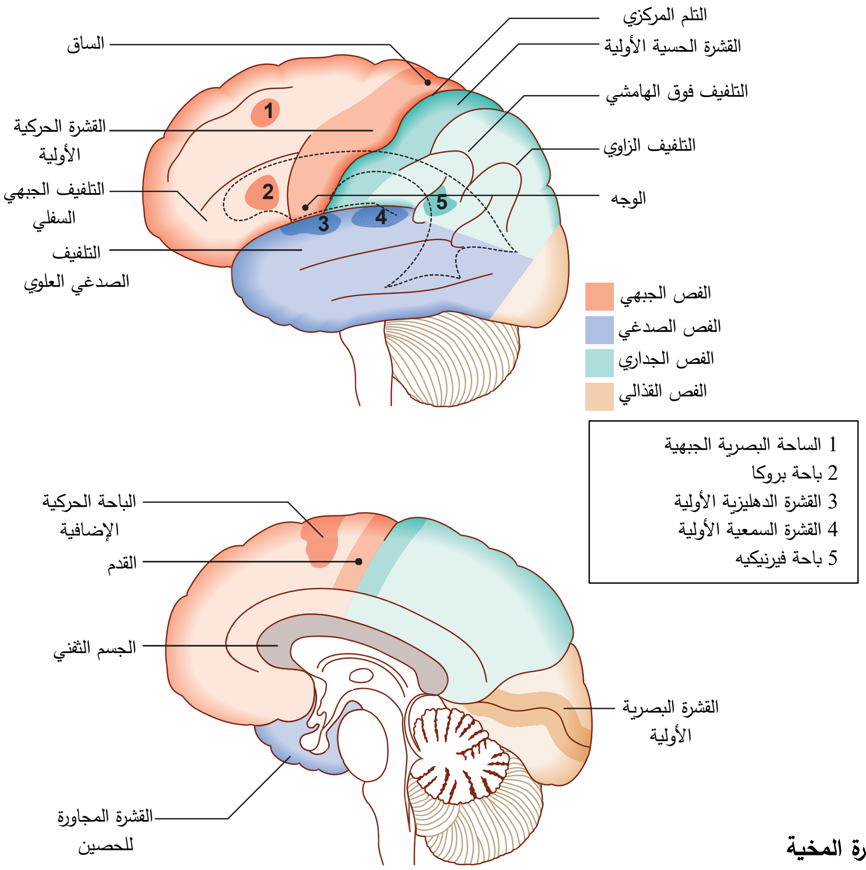
المهاد هو المسؤول عن مستوى الاهتمام بالإدراك الحسي، والجهاز الحوفي، المعني بالذاكرة والانفعال، والوطاء مسؤول عن التوازن، مثل الحرارة والسيطرة على الشهية.

تحوي بطينات الدماغ على السائل الدماغي الشوكي (CSF)، الذي يشكل وسادة للدماغ أثناء حركة القحف. يتشكل CSF في البطينات الجانبية ويقوم بحماية وتغذية CNS. ينساب CSF من البطين الثالث إلى البطين الرابع وعبر الثقبة في جذع الدماغ ليتبدد على سطح CNS، ويتم في النهاية إعادة امتصاصه في الجهاز الوريدي الدماغي (انظر الشكل *25.44*).

25.2 وظائف الفص القشري

الفص	الوظيفة	تأثيرات الأذية		
		المعرفة/السلوك	الارتباط بعلامات جسمية	الحدث الإيجابي
الجبهي	الشخصية التحكم بالانفعال السلوك الاجتماعي التحكم الحركي بالجانب المقابل النطق التبول	إزالة التثبيط نقص الابتداء سلوك معادي للمجتمع ذاكرة ضعيفة خلل التعبير عن الكلام سَلَس	ضعف حاسة الشم خزل شقي في الجانب المقابل علامات التحرر الأمامي[1]	نوبة– غالباً ليلية مع نشاط في الحركة حركات رأس حارفة
الجداري المسيطر	النطق الحساب	خلل الكلام تعذر الحساب خلل القراءة اللاأدائية[3] عمه[5]	فقدان نصف الحس في الجانب المقابل عمه التجسيم[2] تعذر القراءة والكتابة[4] تجانس الأطراف المقابلة عمى رعي سفلي رأرأة عينية حركية غير متناظرة (OKN)	نوبات حسية بؤرية
الجداري غير المسيطر	توجه مكاني مهارة البناء	إهمال الجانب المقابل توهان مكاني تعذر الأداء التعميري تعذر الأداء بالارتداء	فقدان نصف الحس في الجانب المقابل عمه التجسيم تعذر القراءة والكتابة تجانس الأطراف المقابلة عمى رعي سفلي رأرأة عينية حركية غير متناظرة (OKN)	نوبات حسية بؤرية
الصدغي المسيطر	إدراك السمع النطق الذاكرة اللفظية الشم التوازن	حبسة استقبالية خلل القراءة ضعف في الذاكرة اللفظية	تجانس الأطراف المقابلة عمى ربعي علوي	هلوسات معقدة (الشم، والسمع، والبصر، والذاكرة)
الصدغي غير المسيطر	إدراك السمع إدراك تناسق الصوت/طبقة الصوت الذاكرة غير اللفظية الشم التوازن	ضعف في الذاكرة غير اللفظية ضعف المهارة السمعية (إدراك النغمة)	تجانس الأطراف المقابلة عمى ربعي علوي	هلوسات معقدة (الشم، والسمع، والبصر، والذاكرة)
القذالي	عملية الإبصار	عدم الانتباه الإبصاري فقدان البصر عمه البصر	عمى شقي متماثل (مع الحفاظ على البقعة)	هلوسات بصرية بسيطة (مثل ومضة، خطوط متعرجة)

[1] منعكس القبض، استجابة المنعكس الذقني الراحي، استجابة العبوس. [2] عدم القدرة على تحديد الشكل ثلاثي الأبعاد عن طريق اللمس. [3] عدم القدرة على أداء حركات معقدة بوجود وظيفة حركية، وحسية ومخيخية طبيعية. [4] عدم القدرة على قراءة الأرقام أو الحروف المرسومة في متناول اليد، مع إغلاق العينين. [5] عدم القدرة على التعرف على الأشياء المألوفة، مثل الوجوه.


التلم المركزي
القشرة الحسية الأولية
التلفيف فوق الهامشي
التلفيف الزاوي
الوجه
الساق
القشرة الحركية الأولية
التلفيف الجبهي السفلي
التلفيف الصدغي العلوي
1
2
3
4
5
الفص الجبهي
الفص الصدغي
الفص الجداري
الفص القذالي
1 الساحة البصرية الجبهية
2 باحة بروكا
3 القشرة الدهليزية الأولية
4 القشرة السمعية الأولية
5 باحة فيرنيكيه
الباحة الحركية الإضافية
القدم
الجسم الثفني
القشرة البصرية الأولية
القشرة المجاورة للحصين

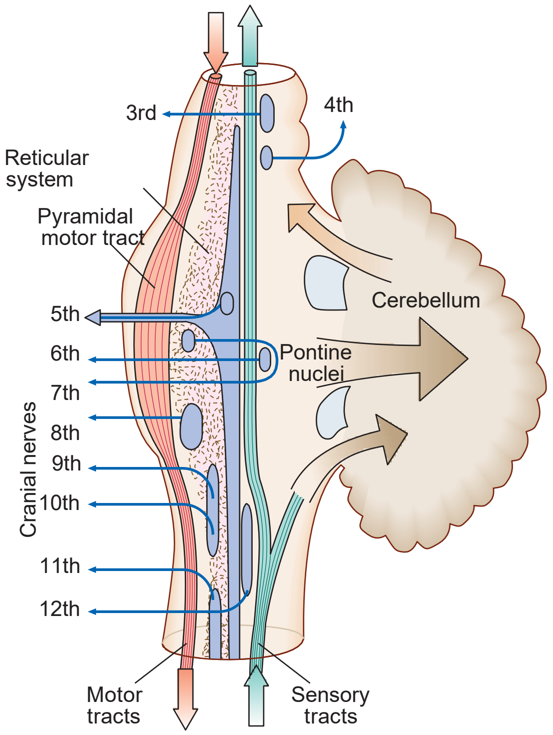
الشكل 25.4 تشريح القشرة المخية

جذع الدماغ The brainstem

بالإضافة إلى احتوائه على جميع السبل الحسية والحركية التي الصادرة والواردة من نصفي الكرة المخية، يضم جذع الدماغ نويات معظم الأعصاب القحفية، بالإضافة لمجموعات مهمة من العصبونات في التشكلات الشبكية (*شكل 25.5*).

تقدم نويات الأعصاب القحفية تحكم في حركة عضلات الرأس (بما فيها الوجه والعينين) وتنسيق المعلومات الحسية من القادمة من أعضاء الحس الخاصة، والوجه، والأنف، والفم، والحنجرة، والبلعوم. كما أنها تنقل الرسائل اللاإرادية، بما في ذلك وظائف الحدقة، واللعاب والدمع.

تشارك التشكلات الشبكية بالتحكم بحركات العين المترافقة بشكل رئيسي، والحفاظ على التوازن واليقظة، والسيطرة القلبية التنفسية.


3rd
4th
Reticular system
Pyramidal motor tract
Cerebellum
5th
6th
Pontine nuclei
7th
8th
Cranial nerves
9th
10th
11th
12th
Motor tracts
Sensory tracts

الشكل 25.5 تشريح جذع الدماغ.

النخاع الشوكي The spinal cord

النخاع الشوكي طريق لجميع الاتصالات بين البنى خارج القحف والجهاز العصبي المركزي. يتم جمع الألياف الصادرة والواردة بحزم منفصلة، وإنّ مجموعات من الخلايا في المادة الرمادية هي المسؤولة عن المنعكسات الحركية السفلية والمعالجة الأولية للمعلومات الحسية.

الجهاز العصبي المحيطي الحسّي Sensory peripheral nervous system

تقع أجسام الخلايا الحسية للأعصاب المحيطية خارج النخاع الشوكي، في العقد الجذرية الظهرية في ثقبة خارج العمود الفقري، وتستخدم النهايات القاصية للعصبونات نهايات متخصصة مختلفة لتحويل المحفزات الخارجية إلى جهود فعل.

تتكون الأعصاب الحسية من مزيج من محاور عصبية كبيرة، وسريعة، وميالينية (التي تحمل معلومات حس الوضعة بالمفصل والأوامر للعضلات) ومحاور عصبية أصغر، وأبطئ، وغير ميالينية (تحمل معلومات الألم ودرجة الحرارة، بالإضافة إلى الوظيفة المستقلة).

الجهاز العصبي المحيطي الحركي Motor peripheral nervous system

تتكون القرون الأمامية للنخاع الشوكي من أجسام العصبونات الحركية السفلية. يتم تغليف محاور الأعصاب الحركية المحيطية بالميالين المنتج عبر خلايا شوان لزيادة سرعة التوصيل. تحرر العصبونات الحركية الأستيل كولين عبر الوصل العصبي العضلي، مما يبدل إمكانات الصفيحة النهائية للعضلة ويبدأ تقلص العضلات.

الجهاز المستقل The autonomic system

ينظم الجهاز المستقل الجهاز التنفسي والقلبي والدوران، والعضلات الملساء في السبيل الهضمي، والعديد من الغدد داخلية وخارجية الإفراز في الجسم. يتحكم بالجهاز المستقل مركزياً عبر أنظمة تعديل منتشرة في جذع الدماغ، والجهاز الحوفي، والوطاء، والفصوص الجبهية، التي تهتم باليقظة والاستجابات السلوكية العائدة للتهديد. تنقسم المخرجات المستقلة وظيفياً ودوائياً لقسمين: الجهاز الودي ونظير الودي.

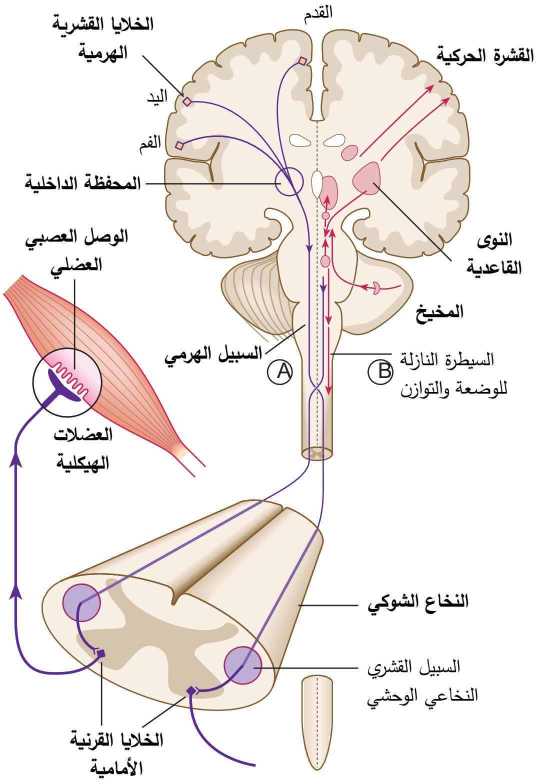
الجهاز الحركي The motor system

تتم صياغة برنامج الحركة عبر القشر أمام الحركي ثم يتحول إلى سلسلة من الإشارات المنبّهة والمثبطة في القشرة الحركية والتي تنتقل إلى النخاع الشوكي في السبيل الهرمي (الشكل *25.6*).تمر عبر المحفظة الغائرة وجذع الدماغ البطني قبل العبور (التصالب) في البصلة لتدخل الأعمدة الوحشية للنخاع الشوكي. يتشابك السبيل الهرمي "العصبونات المحركة العلوية" مع خلايا القرن الأمامي للمادة الرمادية للنخاع الشوكي، والتي تشكل العصبونات المحركة السفلية.

تتطلب أيّ حركة تبدلات في الوضعة ومقوية العضلات، وأحياناً في مجموعات عضلية منفصلة تماماً عن تلك المشاركة في الحركة الفعلية. يتكون الجهاز الحركي من مستويات متسلسلة من التحكم، بما يُحافظ على الوضعة ومقوية العضلات. بحيث أن أي حركة عضلية هي حصيلة لتداخل superimposed من التحكمات. وفي المادة الرمادية للنخاع الشوكي يتحكم التسلسل الأدنى من ضوابط الحركة بالاستجابات الانعكاسية للتمدد. وعندما تتحسس المغازل العضلية لتمطط العضلات، فإنها تطلق الإشارات الواردة من منعكس التمدد والذي يباشر على شكل منعكس وحيد المشبك يقود لتقلص عضلي وقائي أو ارتكاسي. إنّ المدخلات من جذع الدماغ مثبطة إلى حد كبير. تتحكم الاتصالات متعددة المشابك في المادة الرمادية للنخاع الشوكي بنشاط المنعكسات الأكثر تعقيداً لعطف وبسط الأطراف التي تشكل اللبنات الأساسية للنشاطات المنسقة، لكن التحكم الكامل يتطلب مدخلات من النظام خارج الهرمي والمخيخ.

العصبونات الحركية السفلية Lower motor neurons

تُعصِب العصبونات الحركية السفلية في القرن الأمامي للنخاع الشوكي مجموعة من الالياف العضلية التي تسمى "الوحدة الحركية". يؤدي فقدان هذه العصبونات إلى فقدان الانقباض داخل هذه الوحدة، مما يؤدي إلى ضعف وانخفاض في مقوية العضلات. يسبب بعد ذلك ضمور ألياف العضلات المعصبّة، إلى نقص في حجمها، وإزالة الاستقطاب تلقائياً. مما يسبب



الشكل 25.6 الجهاز الحركي. تنزل العصبونات من القشرة الحركية عبر السبيل الهرمي في المحفظة الغائرة والسويقة الدماغية إلى جذع الدماغ البطني، حيث يعبر معظمها أسفل البصلة (A). تشكل العصبونات الحركية العلوية في النخاع الشوكي السبيل القشري الشوكي في العمود الوحشي قبل أن تتشابك مع العصبونات الحركية السفلية في القرون الأمامية. يتم تعديل النشاط في القشرة الحركية عبر تأثيرات من العقد القاعدية والمخيخ. تتحكم الطرق النازلة من هذه البُنى بالوضعة والتوازن (B).

تقلصات حزمية. باستبعاد اللسان، وعادة ما تكون محسوسة فقط على تخطيط كهربائية العضل (EMG).

ومع مرور الوقت تحدث إعادة تعصيب من العصبونات من العصبونات الحركية المجاورة، لكن الوصل العصبي العضلي غير مستتب، مما يؤدي لظهور التقلصات الحزمية (تكون مرئية للعين المجردة لأن الوحدة الحركية أصبحت أضخم من الوحدة الحركية السوية). وبالتالي التقلصات الحزمية تعني إزالة التعصيب المزمن مع إعادة التعصيب الجزئي.

العصبونات الحركية العلوية Upper motor neurons

تملك العصبونات الحركية العلوية تأثير محفز ومثبط على وظيفة العصبونات الحركية السفلية في القرن الأمامي. تؤدي آفات العصبون الحركي العلوي إلى زيادة المقوية، وأوضح ما تكون في مجموعات العضلات القوية (أي باسطات الأطراف السفلية وقابضات الأطراف العلوية). وبالمقابل يكون الضعف أوضح في مجموعة العضلات المعاكسة. يؤدي كبح التثبيط إلى المنعكسات النشطة وتعزيز الأنماط الانعكاسية للحركات، مثل العطف بغاية سحب الأطراف استجابة للمنبهات المؤلمة وتشنج الباسطات. زيادة المقوية أكثر وضوحاً أثناء التمدد السريع (الصيد التشنجي spastic catch) ولكنها تفسح المجال بسرعة مع المقوية المستمرة (ظاهرة الموس الكباس the ‘clasp-knife’ phenomenon)، ويطلق المزيد من المنعكسات البدئية، التي تظهر كاستجابة أخمصية باسطة. قد لايكون التشنج موجوداً إلا بعد بضعة أسابيع من ظهور آفة العصبونات الحركية العلوية.

الجملة خارج الهرمية The extrapyramidal system

تشكل الدارة بين العقد القاعدية والقشرة الحركية الجملة خارج الهرمية، والتي تتحكم بمقوية العضلات، ووضعية الجسم، وبدء الحركة (انظر *الشكل 25.6*). تنتج آفات الجملة خارج الهرمية زيادة في المقوية، على عكس التشنج، ومستمرة أثناء الحركة وبأي سرعة شد (صمل الماسورة الرصاصية ‘lead pipe’ rigidity). والحركات اللاإرادية وصفية للآفات الخارج هرمية، والرجفان المرافق للصمل يعطي منظر وصفي لصمل الدولاب المسنن. تسبب الآفات خارج الهرمية تباطؤ الحركات السريعة (بطء الحركة)، والتي تتميز بنقص الحجم مع التكرار، بالإضافة لعدم استقرار الوضعية، مؤهباً للسقوط.

المخيخ The cerebellum

يبدأ المخيخ بضبط وتنسيق الحركات عبر القشرة الحركية، بما في ذلك التعبير عن الكلام. كما يشارك أيضاً التخطيط وتعلم الحركات الماهرة عبر الاتصالات المتبادلة مع المهاد والقشرة. تسبب الآفات في نصف الكرة المخيخية عدم تناسق الحركات بنفس جانب الآفة من الجسم. يسبب الخلل في المخيخ إلى ضعف سلاسة حركات العين مما يسبب رأرأة، وعسر تلفظ الكلام (رتة). تكون بداية الحركة في الأطراف طبيعية، ولكن

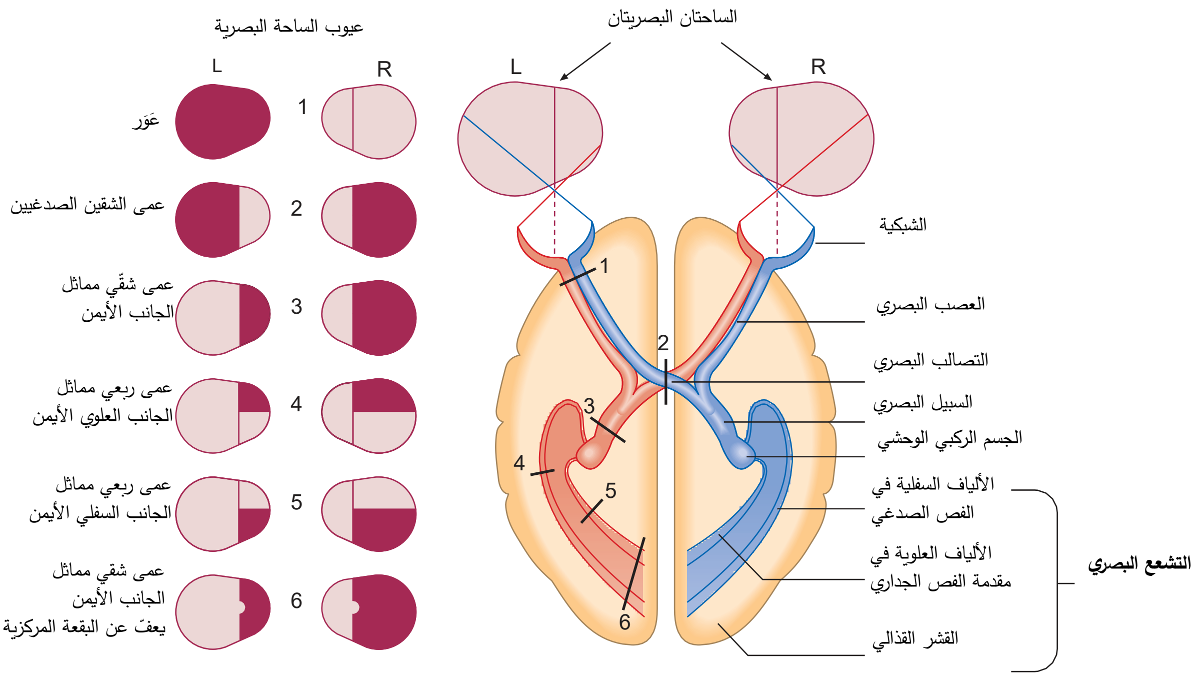
تتدهور باقترابها الهدف، وهذا مايسمى بالرعاش القصدي ‘intention tremor’. يحدث خطأ بتقدير مسافة الأهداف (خلل القياس)، مما يؤدي إلى تجاوز المريض النقطة المراد الوصول إليها. تضطرب المقدرة على القيام بحركات متناوبة متكررة وسريعة (عسر الحركات التناوبية). تهتم الدودة المركزية للمخيخ بتنسيق المشية والوضعة. والاضطرابات بهذه المنطقة تسبب المشية الرنحية الوصفية (انظر أدناه).

الإبصار Vision

يظهر التنظيم العصبي للمسارات البصرية في **الشكل** *25.7*. تمر الألياف من الخلايا العقدية في شبكية العين إلى القرص البصري. تتصالب ألياف العصب البصري الأنفي (التي تمثل الساحة البصرية الصدغية) ولكن الألياف الصدغية لا تتصالب. ومن ثم تحمل الألياف في كل سبيل بصري تمثيلاً خلفياً للساحة البصرية المقابلة. تمر الألياف السفلية من النواة الركبية الوحشية عبر الفص الصدغي إلى الباحة البصرية الأولية في القشرة القذالية، بينما تمر الألياف العلوية عبر الفص الجداري.

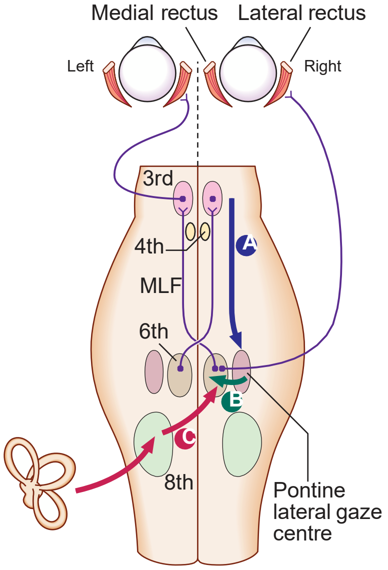
تتحرك العينين عادة بشكل مترافق (بنفس الاتجاه وبنفس السرعة)، بالرغم من أن التوافق الأفقي يسمح بدمج الصور على مسافات مختلفة. تبدأ السيطرة على حركات العين في نصفي الكرة المخية، خاصة داخل ساحات العين الأمامية، وتنزل مساراتها نحو جذع الدماغ بمشاركة معلومات واردة من القشر البصري، والأكيمة العلوية والمخيخ. تتوضع مراكز حركة العينين التوافقية الأفقية والعمودية في الجسر والدماغ المتوسط وتنسق الأوامر الصادرة إلى نوى الأعصاب المحركة للعين (3،4،6)، والتي تتصل فيما بينها عبر الحزمة الطولانية الإنسية (MLF) (**شكل***25.8*). إنّ MLF مهمة بشكل خاص بتنسيق الحركات التوافقية الأفقية للعينين. تتعصب العضلات الخارجية للعين بالأعصاب القحفية المحرك للعين (الثالث)، والبكري(الرابع) والمبعد (السداس).

يتحدد حجم الحدقة بفضل مزيج بين الفعالية الودية ونظيرة الودية. تنشأ الألياف نظيرة الودية في نواة ادينجر–ويستفال الفرعية للعصب الثالث، وتمر مع العصب الثالث إلى المشبك في العقدة الهدبية قبل أن تسبب تضيق الحدقة.



عيوب الساحة البصرية
L
R
عَوَر
1
عمى الشقين الصدغيين
2
عمى شقّي مماثل الجانب الأيمن
3
عمى ربعي مماثل الجانب العلوي الأيمن
4
عمى ربعي مماثل الجانب السفلي الأيمن
5
عمى شقي مماثل الجانب الأيمن يعفّ عن البقعة المركزية
6
الساحتان البصريتان
L
R
الشبكية
العصب البصري
التصالب البصري
السبيل البصري
الجسم الركبي الوحشي
الألياف السفلية في الفص الصدغي
الألياف العلوية في مقدمة الفص الجداري
القشر القذالي
التشعع البصري
1
2
3
4
5
6

الشكل 25.7 مسارات الرؤية وعيوب الساحة البصرية. صورة ترسيمية للعين والدماغ بالمقطع المعترض.

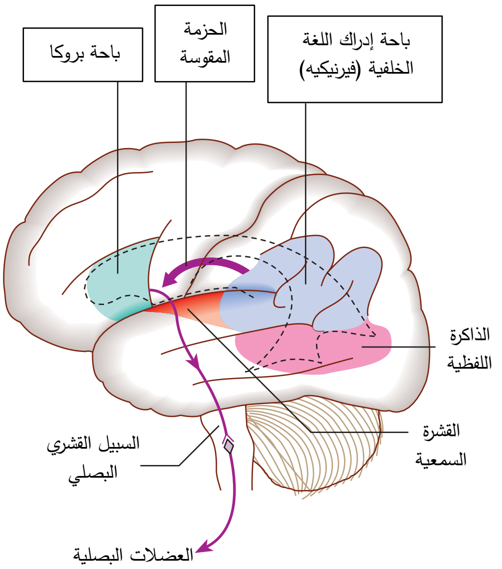


الشكل 25.8 السيطرة على حركات العين المترافقة. تعبر الأوامر النازلة من القشرة إلى مركز الحملقة الوحشية الجسرية (A). ثم تذهب الأوامر من مركز الحملقة الوحشية الجسرية إلى نواة العصب القحفي السادس (B)، الذي يعصب المستقيمة الوحشية بنفس الجانب ويذهب إلى نواة العصب الثالث في الجانب المقابل (وبالتالي المستقيمة الأنسية) عبر الحزمة الطولانية الأنسية (MLF). تذهب المعلومات المقوية من الجهاز الدهليزي (C) إلى نواة العصب السادس في الجانب المقابل عبر النواة الدهليزية.

تنشأ الألياف الودية في الوطاء، وتعبر إلى أسفل جذع الدماغ والنخاع الشوكي الرقبي لتظهر في T1، وتعود إلى العين مع الشريان السباتي الباطن، وتسبب توسع الحدقة.

الكلام speech

يشارك جزء كبير من القشرة المخية في عملية تشكيل وتفسير الأصوات المتصلة، وخاصة في نصف الكرة المخية المسيطر (انظر الإطار 25.2). يتم فك تشفيرات أصوات الكلام (الوحدات اللفظية phonemes) في الجزء العلوي من الفص الصدغي الخلفي. كما يحدث إسناد المعنى، وصياغة اللغة المطلوبة للتعبير عن الأفكار والمفاهيم، في الأجزاء السفلية من الفص الجداري الأمامي (من التلفيف الزاوي وفوق الهامشي). تسمى المنطقة في الفص الدغي المسؤولة عن فهم الكلام بباحة فيرنكه Wernicke's (الشكل 25.9). تساهم أجزاء أخرى من الفص الصدغي في الذاكرة اللفظية، حيث يتم تخزين معاجم الكلمات ذات المعنى.



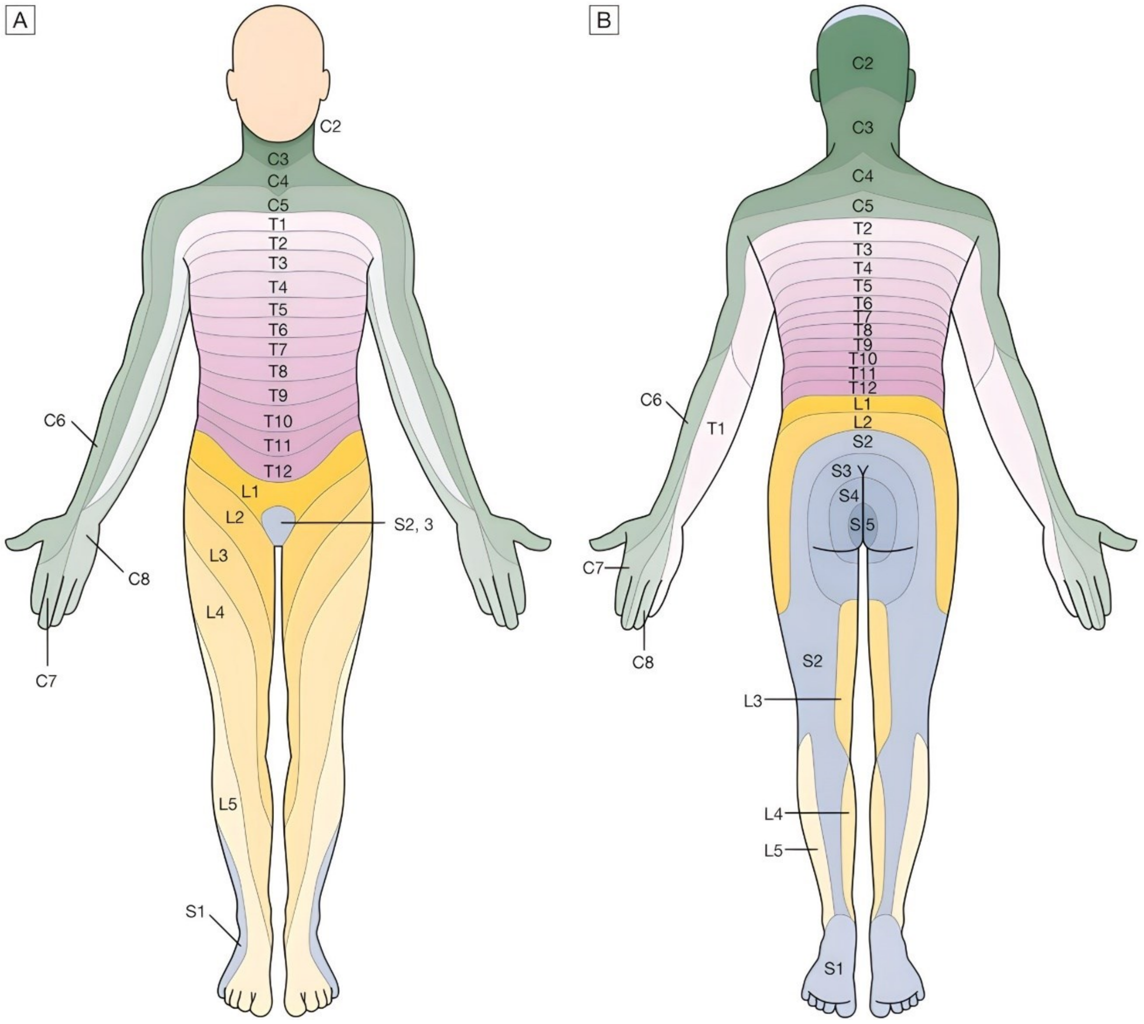
الشكل 25.9 مناطق قشرة الدماغ المشاركة في إنتاج اللغة.

تساهم أجزاء من الفص الجداري غير المسيطر في الجوانب غير اللفظية للغة في التعرّف على أنماط التنغيم ذات المعنى (تصاوت prosody). تقع باحة اللغة الأمامية في الطرف الخلفي للتلفيف الجبهي السفلي المسيطر المعروفة باسم باحة بروكا Broca's area. تتلقى معلومات من الفص الصدغي والجداري عبر اللفافة المقوسة. تمر الأوامر الحركية الصادرة من باحة بروكا إلى نوى العصب القحفي في الجسر والبصلة، بالإضافة إلى خلايا القرن الأمامي للنخاع الشوكي. تؤدي الدفعات العصبية للشفتين، واللسان، والحنك، والبلعوم، والحنجرة والعضلات التنفسية إلى سلسلة الأصوات المرتبة التي تضم الكلام. يلعب المخيخ دوراً مهماً في تنسيق الكلام وتؤدي الآفات في المخيخ إلى رتة، حيث تكمن المشكلة في التعبير الحركي للكلام.

الجهاز الحسّي الجسمي The somatosensory system

يوصف سطح الجسم عبر القطاعات الجلدية، وهو عبارة عن منطقة من الجلد ويستمد تعصيبها الحسي من جذر عصبي شوكي واحد (الشكل 25.10). تصعد المعلومات الحسية في سبيلين منفصلين تشريحياً (شكل 25.11).

تدخل الألياف من الأعضاء الحسية وتلك التي تتواسط إحساساً خاصاً (بما في ذلك الاهتزاز) إلى القرن الخلفي للنخاع



الشكل 25.10 المناطق التي تقدمها مستويات معينة من النخاع الشوكي. هي تقريبية وفي الممارسة العملية يوجد الكثير من التداخل. تضاءلت الفائدة السريرية لهذه القطاعات الجلدية إلى حد ما مع ظهور MRI للنخاع الشوكي لكن تبقى مهمة للتأكد من وجود الإحساس في مستوى العمود الفقري، لتذكر إمداد الباحة السرجية، وملاحظة النزول العنقي لبعض المسارات الشوكية المهادية الوجهية. A أمامي. B خلفي

الشوكي وتمر دون تشابك في الأعمدة الخلفية المماثلة. بالمقابل، تتشابك الألياف التي تنقل المعلومات الحسية الألمية والحرارة (العصبونات المسببة للألم) مع العصبونات الثانية التي تعبر الخط المتوسط في النخاع الشوكي قبل الصعود في السبيل الشوكي الأمامي الجانبي المقابل إلى جذع الدماغ. تعبر العصبونات الثانية للجهاز الحسي للعمود الظهري الخ المتوسط في أعلى البصلة لتصعد عبر جذع الدماغ، هنا توضعه فقط الأنسي على المسار الشوكي (الذي تم عبوره بالفعل). وبالتالي يمكن أن تسبب آفات جذع الدماغ فقدان الحس في جميع المناطق على الجانب المقابل من الجسم.

ينشأ توزيع فقدان حس الوجه بسبب آفات جذع الدماغ من توزّع الألياف ثلاثية التوائم داخل جذع الدماغ.

تنزل الألياف من الجزء الخلفي للوجه (بالقرب من الأذنين) ضمن جذع الدماغ إلى الجزء العلوي للنخاع الشوكي قبل التشابك، وتعبر العصبونات الثانية الخط المتوسط ثم تصعد مع الألياف الشوكية. تنزل الألياف التي تنقل الحس من المناطق الأمامية للوجه مسافة أقصر في جذع الدماغ. وبالتالي فإن فقدان الحس في الوجه من آفات جذع الدماغ السفلية تكون بتوزيع (خوذة للرأس ' balaclava helmet)، حيث تتأثر الألياف مثلثة التوائم النازلة الطويلة. ينتهي كل من العمود الظهري والمسالك الشوكية في المهاد، ثم تنتقل من المهاد إلى القشرة الجدارية.

الألم Pain

الألم هو تصوراً معقداً يرتبط جزئياً بنشاط العصبونات المستقبلة للأذية (الشكل 34.2). يتفاعل الألم المرتفع، والمزمن والشديد على نطاق واسع مع الحالة المزاجية ويتفاقم بسبب اضطراب المزاج، بما فيها الاكتئاب والقلق. يعد تعديل العواقب النفسية جزءاً حيوياً من علاج الألم.

التحكم بالمصرات Sphincter control

ينشأ التعصيب الودي للمثانة جذور T11-L2 إلى المشابك في الضفيرة الخثلية السفلية، بينما ينشأ التعصيب نظير الودي من S2-4 . بالإضافة إلى ذلك ينشأ التعصيب الجسمي للعضلة المعصرة الخارجية (الإرادية) من S2-4، وينتقل عبر الأعصاب الفرجية. يُحافظ على تخزين البول عبر تثبيط النشاط نظير الودي وبالتالي استرخاء العضلات النافصة لجدار المثانة. يساعد حصر البول عبر التقلص التوتري المتباين بالودي والجسمي للعضلة العاصرة للإحليل.

عادة مايتم التبول عند البالغين تحت سيطرة الوعي، التي تؤدي إلى إرخاء التثبيط التوتري على مركز التبول الجسري من المراكز العليا، مما يؤدي لاسترخاء عضلات قاع الحوض والمعصرات الداخلية والخارجية للإحليل، على طول تقلص النافصة المتواسطة بالنظير الودي.

الشخصية والمزاج Personality and mood

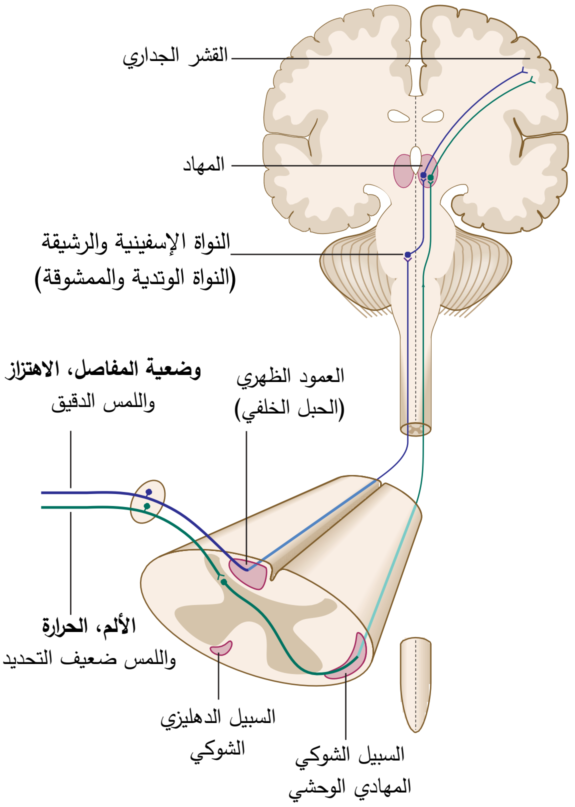
تُناقش فيزيولوجية ومرضية اضطرابات المزاج في مكان آخر (الفصل 28) لكن من المهم أن نتذكر أن أي عملية تؤثر على وظائف الدماغ قد تؤثر على المزاج والعاطفة. على العكس من ذلك، قد لا يكون لاضطراب المزاج تأثير كبير على الإدراك والوظيفة. قد يكون من الصعب فصل ما إذا كانت التبدلات النفسية والفيزيولوجية هي السبب أو تأثيرها لأي أعراض عصبية.

النوم Sleep

وظيفة النوم غير معروفة لكنها مطلوبة للصحة. يتم التحكم في النوم بواسطة جهاز التنشيط الشبكي في جذع الدماغ العلوي والدماغ البيني. يتألف من مراحل مختلفة يمكن تصورها على تخطيط كهربائية الدماغ (EEG). عندما يحدث النعاس، يختفي نظم ألفا العائد لـEEG الطبيعي ويسيطر على النشاط فعالية الموجة البطيئة العميقة. ومع عمق النوم وبدء الأحلام تصبح الأطراف رخوة، ويتم تثبيط الحركات وتثبيت علامات EEG لحركات العين السريعة (REM) على الموجة البطيئة. يستمر نوم حركات العين السريعة لفترة قصيرة قبل أن تبدأ موجة بطيئة أخرى، وتتكرر لدورة عدة مرات طوال الليل. تطول مراحل حركات العين السريعة مع تقدم النوم. يبدو أن REM أهم جزء في دورة النوم لإنعاش العمليات المعرفية، والحرمان منها يسبب التعب، والهيوجية وضعف التحكم.

موضع الآفات في الجهاز العصبي المركزي

يجب أن يتشكل لدى الطبيب فكرة عن طبيعة وموقع أي مرض بعد أخذ القصة السريرية والفحص السريري للمريض (انظر الإطار 25.10). بالنظر إلى التشريح المعقد لجذع الدماغ، سيركز هذا القسم على المواقع المحتملة بمزيد من التفاصيل (انظر الشكل 25.5). تظهر أفات جذع الدماغ بأعراض خلل العصب القحفي، والمخيخ، والعصبونات المحركة العلوية والأكثر شيوعاً المسببة عبر الأمراض الوعائية. بما أن تشريح جذع الدماغ منظم بدقة شديدة، فإنه من الممكن تحديد موقع الآفة على أساس القصة السريرية والفحص الدقيق من أجل تحديد السبل والنوى المصابة بالضبط، وعادة ما يتم طلب عدد أقل من الآفات. على سبيل المثال: تظهر في مريض بداية مفاجئة لأعراض العصبونات الحركية العلوية التي تؤثر على القسم الأيمن من الوجه، والذراع، والساق بالترافق مع شلل العصب الثالث الأيسر. هذا يعني أن الآفة ستكون في السويقة المخية اليسرى ومن المحتمل أن تكون سكتة دماغية منفصلة، حيث البداية كانت مفاجئة. هذا المزيج من الأعراض والعلامات معروفة بمتلازمة ويبر Weber's syndrome وهي واحدة من عدة متلازمات المميزة جداً، والتي ذكرت في الإطار 25.3. تم مناقشة تأثيرات العجز العصبي القحفي الفردي في


القشر الجداري
المهاد
النواة الإسفينية والرشيقة
(النواة الوتدية والممشوقة)
وضعية المفاصل، الاهتزاز
واللمس الدقيق
العمود الظهري
(الحبل الخلفي)
الألم، الحرارة
واللمس ضعيف التحديد
السبيل الدهليزي
الشوكي
السبيل الشوكي
المهادي الوحشي

الشكل 25.11 المسارات الحسية الجسمية الرئيسية.

الأقسام المتعلقة بحركات العين وضعف الوجه، وفقدان الحس في آفات جذع الدماغ، ورتة وعسر تلفظ، وأعراض بصلية.

الاستقصاءات في الأمراض العصبية

يقوم الأطباء ذوي الخبرة بوضع تشخيص بناءً على القصة السريرية فقط، مع مساهمة قليلة من فحص واستقصاء. ونظراً لأن الاستقصاءات أصبحت أكثر تعقيداً ومتاحة بسهولة أكبر، فمن المغري اعتماد الفحص الأولي، ثم التفكير لاحقاً بالأعراض العصبية. إنّ ظهور النتائج الإيجابية الكاذبة، والمجال الواسع من الحالات السوية، والآثار السلبية على المريض (نفقات غير ضرورية، وإنزعاج، وعدم راحة وقلق) تتطلب أساليب أكثر دراسة. قد يتطلب الاستقصاء تقييم البنى (التصوير) والوظيفة (الفيزيولوجيا العصبية). إنّ اختبارات الفيزيولوجيا العصبية أصبحت أكثر تعقيداً لدرجة أنها تشكل في بعض البلدان تخصصاً مفصلاً يركز على تخطيط كهربائية الدماغ، الجهود المستثارة، ودراسات التوصيل العصبي، وتخطيط كهربائية العضل.

25.3 متلازمات جذع الدماغ البؤرية الرئيسية

اسم المتلازمة	موضع الآفة	الملامح السريرية
متلازمة ويبر Weber	السويقة المخية الأمامية (الدماغ المتوسط)	شلل العصب الثالث بنفس الجانب شلل العصب المحرك العلوي المقابل شلل العصب السابع شلل نصفي مقابل
متلازمة كلود Claude	السويقة المخية بما فيها النواة الحمراء	شلل العصب الثالث بنفس الجانب علامات مخيخية في الجانب المقابل
متلازمة بارينود Parinaud	الدماغ المتوسط الخلفي (سقف)	شلل في النظر بشكل عمودي اضطرابات التقارب تبعيد التقارب رأرأة اضطراب الجفن والحدقة
متلازمة ميَّار غوبلر Millard–Gubler	الوصل الجسري البصلي	شلل العصب السادس في نفس الجانب شلل العصب المحرك السفلي في نفس الجانب شلل العصب السابع شلل نصفي مقابل
متلازمة واليلنبرج Wallenberg	وحشي البصلة	شلل الأعصاب 5،9،10،11 في نفس الجانب متلازمة هورنر في نفس الجانب علامات مخيخية في نفس الجانب فقدان الحس في السبيل الشوكي المهادي في الجانب المقابل اضطراب دهليزي

التصوير العصبي Neuroimaging

كان التصوير العصبي يسمح بتقييم البنية فقط لكن حالياً يسمح بإظهار بنى أكثر تعقيداً. تستخدم وسائل التصوير الأشعة السينية (الأشعة السينية العادية، والتصوير المقطعي

المحوسب ct، وتصوير الأوعية بـct ، وتصوير النخاع وتصوير الأوعية)، والرنين المغناطيسي (تصوير MR (MRI)، وتصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA))، والإيكو (التصوير بالدوبلر للأوعية الدموية) وتقنيات الطب النووي (التصوير المقطعي المحوسب بإصدار فوتون واحد SPECT، والتصوير المقطعي المحوسب بالإصدار البوزيتروني PET).يتم عرض استطبابات ومضادات استطباب كل من هذه في **الإطار 25.4**.

يمكن أن تقدم التسلسلات المختلفة لتحليل إشارات MRI معلومات مفيدة لوصف الأنسجة والأمراض (**الإطار 25.5**).

إنّ تقنيات التصوير بالرنين المتخصصة، مثل MRI الوظيفي (fMRI)، وتنظير الطيف بـMRI أو تصوير الموتّرة المنتشرة (DTI)، لتقييم استقلاب الدماغ والتراكيب الكيميائية. قد يكون هذا ديناميكياً، ويمكن أن يقدم "خرائط" للوظيفة القشرية للمساعدة في التخطيط لاستئصال الآفات وجراحة الصرع. وبالمثل، يمكن للتحليل الطيفي بـMRI تحديد التركيب الكيميائي لمناطق معينة، مما يوفر مفاهيم عمّا إذا كانت الآفة إقفارية، أو أورام أو التهابات.

تسبب بعض الحالات العصبية التنكسية تشوهات وظيفية وليست بنيوية التي تجعل التقييم الاستقلابي والكيميائي العصبي مفيداً بشكل متزايد. يمكن أن يعرض التصوير ب PET استقلاب الغلوكوز في الخرف والصرع. يستخدم التصوير المقطعي المحوسب SPECT الخصاص القابلة للذوبان في الشحم للمتتبعات المشعة لتحديد تدفق الدم الدماغي في وقت الحقن للمساعدة في استقصاء النوبات. يمكن لأداة المسار الدوباميني تقييم سلامة السبيل السوداوي المخططي في المرضى الذين لديهم باركنسون محتمل.

الرأس والحجاج Head and orbit

تملك الأشعة السينية العادية دوراً محدوداً جداً في الأمراض العصبية. هناك حاجة لـCT أو MRI للتصوير داخل القحف. حيث أن CT يظهر العظام والتكلسات بشكل جيد. كما يكشف تشوهات الدماغ والبطينات، مثل الضمور، والأورام، والكيسات، والخراجات، والآفات الوعائية، والاستسقاء.

يمكن تحسين العائد التشخيصي باستخدام التباين الوريدي والشرائح الرقيقة ولكن CT ليس مثالياً لآفات السحايا، والأعصاب القحفية أو التبدلات الرقيقة المتنية.

لا تتأثر عتبة MRI بالعظام وبالتالي فهو أكثر فائدة في أمراض الحفرة الخلفية، وإنّ حساسيته لتبدلات المادة البيضاء والقشرة تجعله الطريقة المفضلة في الحالات الالتهابية مثل التصلب المتعدد واستقصاءات الصرع.

يمكن لتقنيات MRI المختلفة أن تمنع وبشكل انتقائي الإشارة من السوائل أو الشحم، على سبيل المثال، وبالتالي تزيد من حساسيته للأمراض الأكثر دقة. يتم عرض أسئلة لصور الدماغ بواسطة التقنيات المختلفة في **الشكل 25.12**.

العمود الفقري الرقبي والصدري والقطني

تفيد الأشعة السينية بتصوير بنى العظام ويمكن أن تظهر تدمير أو تلف الفقرات، على سبيل المثال، لكنها لا تقدم أيّ معلومات حول الأنسجة غير العظمية، مثل الأقراص الفقرية والنخاع الشوكي وجذور الأعصاب. ولها بعض الفائدة في التصوير الديناميكي، على سبيل المثال، عطف وبسط العمود الفقري، في تقييم عدم الاستقرار.

لقد بدل التصوير ب MRI استقصاء العمود الفقري، حيث يمكن أن يعطي معلومات ليس فقط عن الفقرات والأقراص الفقرية بل أيضاً عن آثارها على النخاع الشوكي وجذور الأعصاب. تصوير النخاع (عادة بـCT) هو تقنية غازية تتطلب حقن التباين في القراب القطني. بينما تحديد جذور الأعصاب والنخاع الشوكي تقدم بعض التفاصيل حول البنية غير الطبيعية، وبالتالي دقة وتوافر MRI قللت من الحاجة إليه. لايزال من الممكن استخدام تصوير النخاع في حال عدم توفر MRI، أو بطلانه، أو استبعاده بسبب رهاب الأماكن المغلقة لدى المريض.

يتم عرض أمثلة عن تصوير العمود الرقبي بواسطة الأشعة السينية العادية، وتصوير النخاع، و MRI في **الشكل 25.13**.

الأوعية الدموية

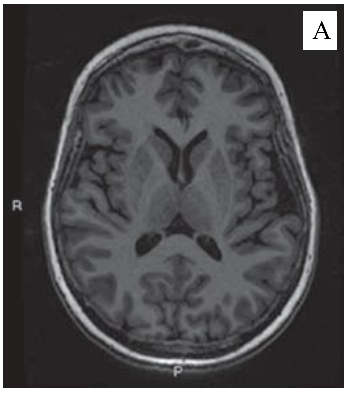
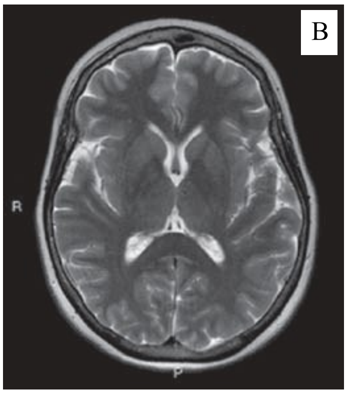
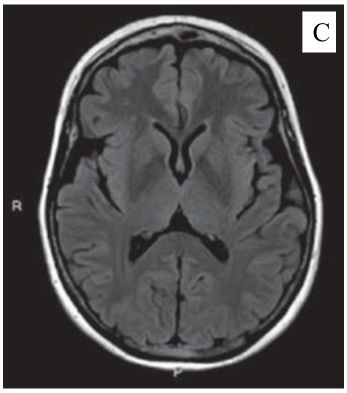
تم وصف اضطرابات تدفق الدم الشرياني أو الوريدي في **الفصل 26**.

25.4 تقنيات التصوير للجهاز العصبي

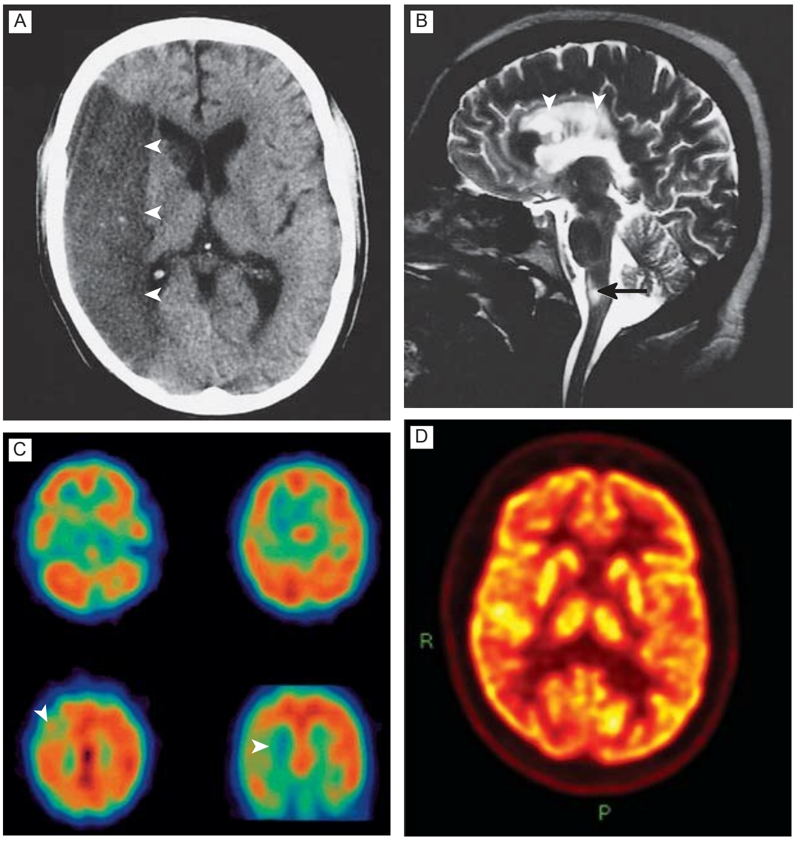
التقنية	التطبيقات	المحاسن	المساوئ	التعليق
الأشعة السينية و CT	الأشعة السينية العادية، CT، CTA تصوير الجذور العصبية تصوير النخاع التصوير الوعائي داخل الشريان	متوفرة على نحو واسع رخيصة نسبياً سريعة نسبياً	الإشعاع المؤين تفاعلات التباين الغازية (تصوير النخاع وتصوير الأوعية)	الأشعة السينية: تستخدم للكسور والأجسام الغريبة CT: الخط الأول للسكتة الدماغية تصوير الأوعية داخل الشرايين: المعيار الذهبي للآفات الوعائية
MRI	تصوير البنى MRA MRI الوظيفي تنظير الطيف بـMRI	تصوير الأنسجة الرخوة بدقة عالية، مفيدة للحفرة الخلفية والفصوص الصدغية لاتحوي إشعاع أيوزيني غير غازية	ثمينة متوفرة بشكل قليل تصوير MRA يظهر تدفق الدم، وليس تشريح الأوعية رهاب الأماكن المغلقة يمنع استخدامها عند المرضى الذين يملكون نواظم قلبية تفاعلات التباين(الغادولينيوم)	MRI الوظيفي والتحليل الطيفي: أدوات بحث بشكل أساسي
الإيكو	دوبلر تفريسة مزدوجة	رخيصة سريعة غير غازية	يعتمد على خبرة الممارس وصف تشريحي ضعيف	أداة فحص لتقييم الحاجة لاستئصال باطنة الشريان السباتي
النظائر المشعة	تصوير الدماغ بالنظائر المشعة SPECT PET	التصوير في الجسم الحي للتشريح الوظيفي (قبط الجزيئات، تدفق الدم)	ضعف العتبة المكانية إشعاع أيوزيني ثمينة غير متوفر على نحو واسع	المسح بالنظائر : أصبح ملغياً SPECT: مفيدٌ في اضطرابات الحركة، والصرع والخرف PET: أداة بحث أساسية

(CT= التصوير المقطعي المحوسب، CTA= تصوير الأوعية المقطعي المحوسب، MRA: تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي، MRI= التصوير بالرنين المغناطيسي، PET= التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني، SPECT= التصوير المقطعي بإصدار فوتون واحد).

25.5 التسلسلات المختلفة التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)

	T1	**T2**	**T2 فلير**
	 التشريح الطبيعي	 T1 العكسي	 T2 مع حذف الإشارة
المادة الرمادية (القشرة)	رمادي	أبيض	أبيض
المادة البيضاء	أبيض	رمادي	رمادي
السائل الدماغي الشوكي CSF	أسود	أبيض	أسود

Insets courtesy of Dr Ravi Jampana, Consultant Neuroradiologist, Dept of Neuroradiology, Institute of Neuroscience, Queen Elizabeth University Hospital, Glasgow



الشكل 25.12: التقنيات المختلفة لتصوير الرأس والدماغ. A يظهر التصوير المقطعي المحوسب احتشاء كامل للشريان المخي الأوسط (الأسهم). B تظهر صورة الرنين المغناطيسي مناطق واسعة الانتشار من الإشارة العالية في التصلب المتعدد (الأسهم). C يظهر التصوير المقطعي بإصدار فوتون واحد بعد احتشاء المذنبات في القشرة المخية اليمنى (الأسهم). D التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني الطبيعي للدماغ.

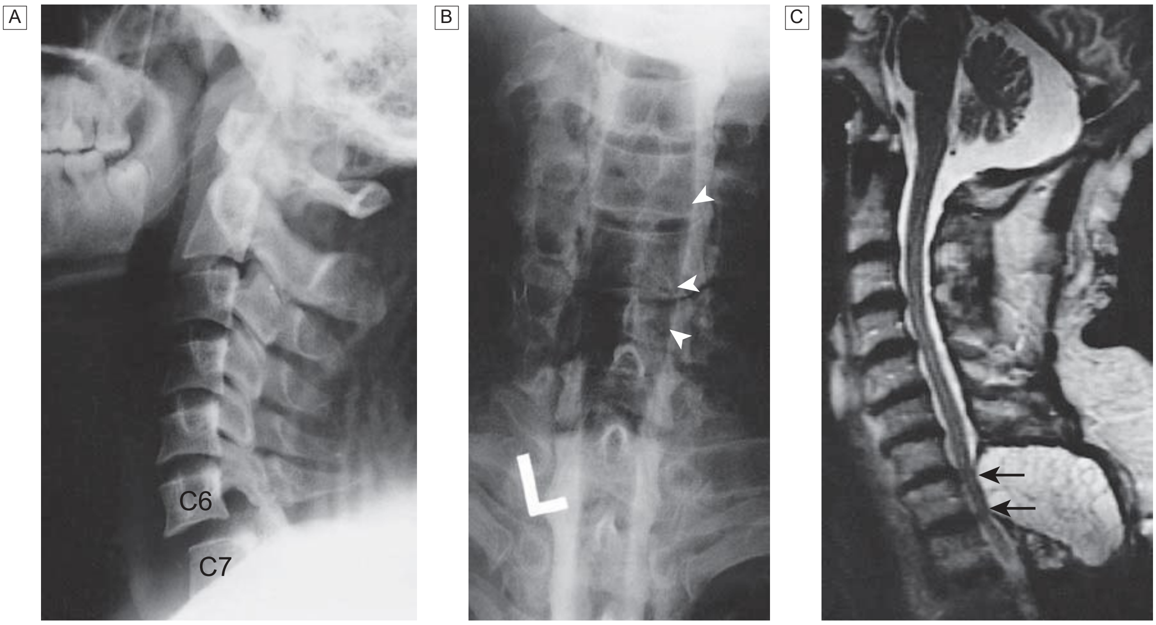
الاختبارات الفيزيولوجية العصبية

تخطيط كهربائية الدماغ Electroencephalography

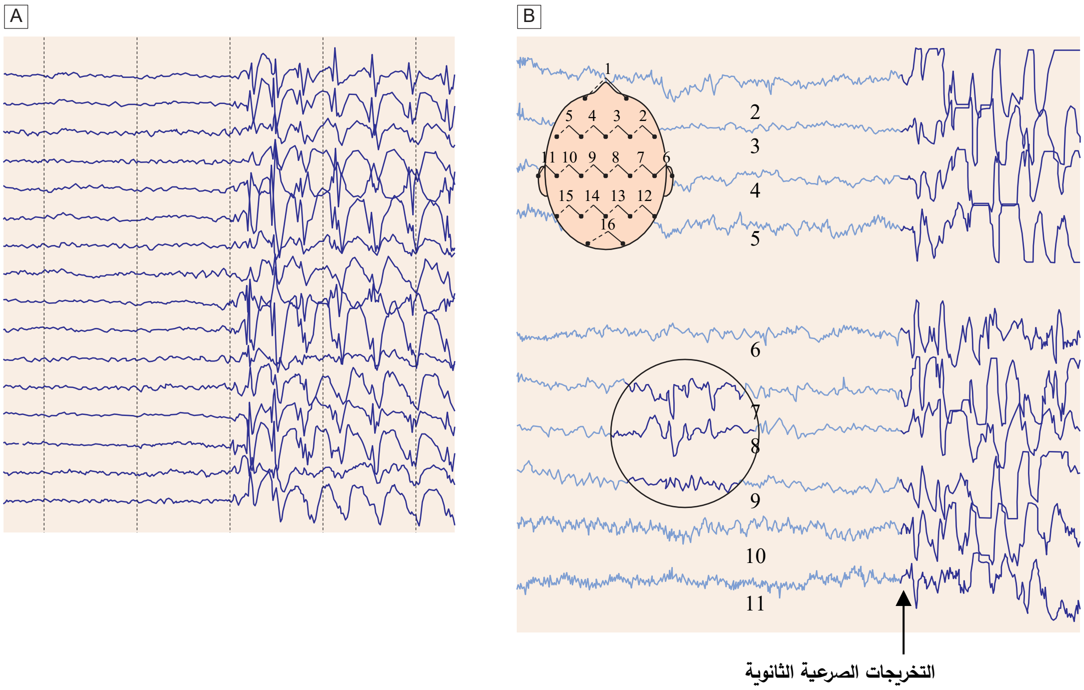
يكتشف تخطيط كهربائية الدماغ (EEG) النشاط الكهربائي الناشئ في القشرة المخية عبر أقطاب كهربائية توضع على فروة الرأس لتسجيل سعة وتردد الأشكال الموجية الناتجة. يكون نشاط الخلفية الطبيعي بعيون مغلقة 8-13 هرتز (المعروف بنظم ألفا)، وأبرزها قذالي ويتم كبتها عند فتح العيون. الشرائط المتكررة الأخرى التي شوهدت على أجزاء مختلفة من الدماغ في ظروف مختلفة هي بيتا (أسرع من 13/ثانية)، وثيتا (8–4/ثانية)، ودلتا (أبطأ من 4/ثانية). تتطور أنماط EEG مع تقدم في العمر واليقظة، تسود الترددات المنخفضة عند الصغار جداً وخلال النوم.

سمحت التكنولوجيا الرقمية بتسجيل EEG أطول وأنظف والذي يمكن تحليله بعدة طرق وسجلت جنباً إلى جنب مع الفيديو المعاصر لأي حدث سريري. وفي الوقت نفسه، يسمح تطوير التسجيل داخل القحف بمراقبة أكثر حساسية عبر أقطاب كهربائية موضوعة جراحياً داخل وحول الآفات للمساعدة في زيادة الفعالية وسلامة جراحة الصرع.

ينتج EEGs غير طبيعي عن عدد من الحالات. ومن الأمثلة على ذلك زيادة في الترددات السريعة (بيتا) التي تظهر عند استخدام الأدوية المهدئة مثل البنزوديازيبينات، أو التباطؤ البؤري الملاحظ الذي شوهد على آفة بنيوية مثل الورم أو الاحتشاء. أدى تحسين جودة التصوير وإمكانية الوصول إليه إلى زيادة معدل EEG بشكل زائد عن الحاجة في توضع الآفة، باستثناء الاستقصاء المتخصص في الصرع. ويبقى EEG مفيداً في الاضطرابات المترقية والمستمرة مثل انخفاض الوعي، والتهاب الدماغ، وبعض أنواع الخرف مثل داء كروتزفيلد جاكوب. يمكن أن يفيد EEG في تشخيص اضطرابات النوم، نظراً لأن النوم يؤدي لتبدلات ملحوظة في النشاط الدماغي. يكون تخطيط EEG في الاضطرابات الانتيابية مثل الصرع، في أكثر حالاته فائدة عندما يلتقط النشاط خلال أحد الأحداث المعنية. أكثر من 50% من مرضى الصرع لديهم EEGطبيعي لكن، على العكس من ذلك. فإن وجود ميزات الصرع لا يؤدي بحد ذاته إلى التشخيص.



الشكل 25.13 التقنيات المختلفة لتصوير العمود الفقري الرقبي. A تظهر الأشعة السينية خلع الوجه الثنائي C6/7. B يظهر تصوير النخاع اتساع النخاع الرقبي بسبب الورم النجمي (الاسهم). C تظهر صورة الرنين الانضغاط فوق الجافية من نقائل غدية خبيثة إلى القوس الخلفي لT1 (الأسهم).



الشكل 25.14 EEG في الصرع. A تخريجات الصرع المعممة. كما يظهر في متلازمات الصرع مثل غياب الطفولة أو الصرع الرمعي العضلي الحَدَث. B موجات حادة بؤرية فوق المنطقة الجدارية اليمنى (المحاطة بدائرة)، مع انتشار التخريجات لإحداث نوبة تشنجية رمعية معممة.

مايصل إلى 5% من بعض السكان الطبيعيين قد يظهر لديهم تخريجات الصرع على EEG، ومنع من استخدامه كاختبار مسح للصرع، أبرزها في المرضى الأصغر سناً الذين لديهم تاريخ عائلي للصرع. لذلك لا يجب استخدام EEG عندما يكون الصرع محتملاً. نستخدم EEG بالصرع للتصنيف والتنبؤ، ولكن يمكن أن يساعد في بعض المرضى بتحديد موقع مقعد التخريجات صرعية الشكل عند التفكير في الجراحة. أثناء النوبة، غالباً مايتم ملاحظة اضطرابات الجهد العالي لنشاط

الخلفية (التخريجات). قد تكون معممة، كما في "السَّفاة والموجة spike and wave" 3 هرتز في غياب الصرع في الطفولة، أو أكثر بؤرية كما في الصرع المرتبط بالموضع (الشكل 25.14). يمكن استخدام تقنيات مثل فرط التهوية أو التنبيه الضوئي لزيادة العائد من تخريجات الصرع، خاصة في متلازمة الصرع المعمم. بينما يناقش البعض بأنه ممكن اكتشاف "السَّفاة" و"الموجات الحادة" لدعم التشخيص السريري، فهذه غير محددة، وبالتالي ليست تشخيصية، ويمكن أن تقود الطبيب غير الحذر إلى الخطأ نسبةً للأعراض الأخرى إلى الصرع.

دراسات التوصيل العصبي Nerve conduction studies

يؤدي التحفيز الكهربائي للعصب إلى انتقال النبضات على طول المحاور العصبية الأساسية. تستفيد دراسات التوصيل العصبي (NCS) من هذه، حيث تسجل جهود الفعل أثناء مرورها على طول الأعصاب المحيطية و (مع الأعصاب الحركية) لأنها تمر في بطن العضلة. عزز التسجيل الرقمي حساسية ونتاج هذه الجهود الصغيرة. من خلال قياس الوقت المستغرق لقطع مسافة معروفة، يمكن حساب سرعة التوصيل العصبي (NCVs). تبلغ سرعة توصيل الأعصاب السليمة في درجة حرارة الغرفة 50-40 مم/ثا. إذا كان الجهد المسجل أصغر من المتوقع، فهذا يقدم دليلاً على انخفاض العدد الإجمالي للمحاور العصبية. بالمقابل يشير ضعف التوصيل إلى تباطؤ كبير في سرعة التوصيل بسبب إزالة الميالين العصبي المحيطي. قد تكون هذه التبدلات في NCS منتشرة (كما في الاعتلال العصبي المحيطي الوراثي المزيل للميالين)، أو متعددة البؤر (كما في متلازمة غيلان باريه، والتهاب العصب الأحادي المتعدد). يمكن أن تسمح المعلومات المكتسبة باستنتاج المرض المسؤول عن خلل الأعصاب المحيطية بشكل أفضل (انظر الإطار 25.84).

يسمح تحفيز الأعصاب الحركية بتسجيل جهود فعل العضلات المركبة (CMAPs) على العضلات (الشكل 25.15). وهي أكبر بحوالي 500 مرة من جهود الأعصاب الحسية، عادة حوالي 1-20 ملي فولت. ونظراً لأن نسبة من النبضات المحفزة ستنعكس مرة أخرى من جسم خلية القرن الأمامي (تشكل موجة F) فمن الممكن أيضاً الحصول على بعض المعلومات حول حالة الجذور العصبية. يوفر تحفيز العصب المتكرر (RNS) بمعدل 15-3/ثا تلائم CMAPs في العضلات السليمة. في الوهن العضلي الوخيم، يوجد حصر جزئي لمستقبلات الأستيل كولين، حيث يوجد انخفاض تشخيص (نقصان) في مدى CMAP. بالمقابل، لوحظ زيادة CMAP مع RNS عالي التردد في متلازمة لامبرت غيتون للوهن العضلي.

تخطيط كهربائية العضل Electromyography

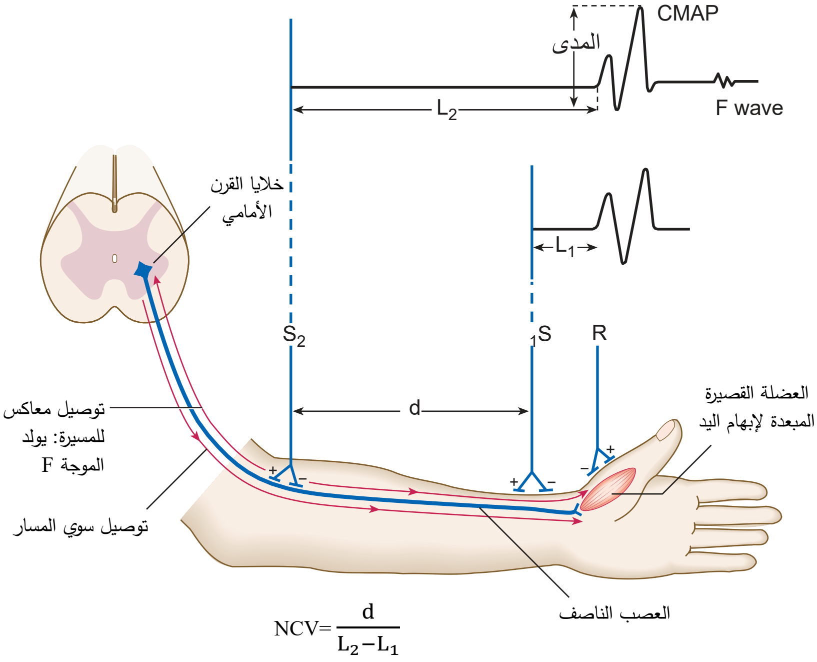
عادة مايتم إجراء تخطيط كهربائية العضل (EMG) مع NCS ويتضمن تسجيل إبرة للجهد الكهربائي للعضلات أثناء الراحة والانقباض. في حالة الراحة، تكون العضلات ساكنة كهربائياً ولكن فقدان إمداد العصب يتسبب بعدم استقرار غشاء العضلات، ويظهر على شكل رجفان أو موجات حادة إيجابية (نشاط لا إرادي) أو ارتجاف حزمي. يتم تسجيل جهود فعل الوحدة الحركية أثناء تقلص العضلات. يؤدي فقدان محور العمل أو تدميره إلى عدد أقل من الوحدات الحركية.

يؤدي النمو الناتج للوحدات الحركية إلى زيادة حجم كل وحدة فردية على EMG. بالمقابل، يسبب الاعتلال العضلي انقسام الألياف العضلية، مما يدي لعدد كبير من الوحدات الصغيرة على EMG. النشاط غير الطبيعي الآخر، مثل تخريجات تأَتُّر العضلات، قد تشير إلى توصيل قناة أيونية غير طبيعي، كما في الحثل العضلي أو تأَتُّر العضلي الخلقي.

يمكن استخدام EMG أحادي الألياف المتخصص (SFEMG) لاستقصاء الانتقال في الوصل العصبي العضلي. يمكن لقياس "الارتعاش" و" الإحصار" لتحديد تأثير الأجسام المضادة للحد من عمل الأستيل كولين على المستقبلات.

الجهود المُحَرَّضة Evoked potentials

يمكن قياس الاستجابة القشرية للتحفيز البصري أو السمعي أو الكهربائي على مخطط كهربائية الدماغ كجهد محرَّض



الشكل 25.15 اختبارات التوصيل العصبي الحركي. تسجل الأقطاب الكهربائية (R) على العضلات (المبعدة للإبهام هنا) جهد فعل العضلات المركبة (CMAP) بعد التحفيز في العصب الناصف عند الرسغ (S1) ومن المرفق (S2). يمكن تحديد السرعة من المرفق إلى الرسغ إذا كانت المسافة بين قطبي التحفيز (d) معروفة. قد يحدث L1 مطول (L= كمون) بسبب خلل وظيفي قاصي في العصب الناصف (مثل متلازمة النفق الرسغي). يحدث L2 مطول بسبب بطء التوصيل العصبي (كما في الاعتلال العصبي المزيل للميالين). الموجة F هي استجابة متأخرة صغيرة تظهر عندما تنتقل الإشارة الكهربائية الخلفية إلى خلية القرن الأمامي، مما يؤدي إلى جهد فعل ثاني في القليل من الالياف (انظر النص). (NCV= سرعة التوصيل العصبي).

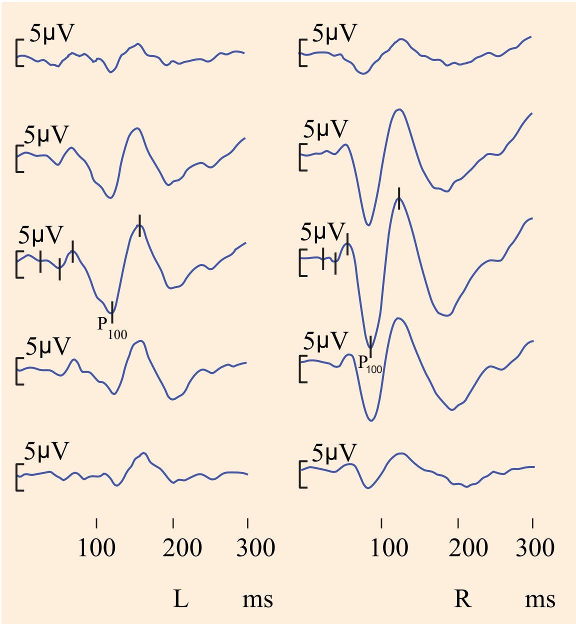
(EP). إذا تم توفير حافز مثلاً للعين، يمكن تمييز استجابة EEG الصغيرة عند متوسط 100-1000 حافز متكرر. يمكن أن يقدم تقييم زمن الوصول (التأخير الزمني) والمدى معلومات حول سلامة المسار ذي الصلة. يقدم MRI حالياً مزيد من المعلومات حول مسارات الجهاز العصبي المركزي، وبالتالي قلل الاعتماد على EPs. بالممارسة العملية، تستخدم الجهود البصرية المحرَّضة (VEPs) بشكل شائع للمساعدة في التمييز بين إزالة الميالين في CNS وتبدلات المادة البيضاء في الأوعية الصغيرة (الشكل 25.16).

التنبيه المغناطيسي Magnetic stimulation

يمكن قياس أوقات التوصيل المركزي باستخدام التنبيه الكهرومغناطيسي لجهود الفعل في القشرة أو النخاع الشوكي عبر التطبيق الموضعي للملفات المخصصة. مرةً أخرى، جعل MRI هذه التقنية زائدة عن الحاجة إلى حد كبير، بخلاف البحث.

اختبارات الدم الروتينية

يمكن تحديد العديد من الحالات الجهازية التي يمكن أن تؤثر على الجهاز العصبي عبر اختبارات الدم البسيطة. حيث يظهر نقص التغذية، أو الاضطرابات الاستقلابية، أو الحالات الالتهابية أو العدوى أو تترافق مع أعراض عصبية وقد توفر اختبارات الدم الأساسية أدلة مثل (تعداد الدم الكامل، سرعة تثفل الكريات الحمراء ESR، و CRP، والمسح الكيميائي). سيتم تسليط الضوء على اختبارات الدم المحددة في الأقسام الفرعية ذات الصلة من هذا الفصل. يتم التعرف بشكل متزايد على عدوى فيروس نقص المناعة البشري (HIV) كسبب



الشكل 25.16 تسجيل الجهد المرئي المحرَّض (VEP). الشذوذ في نصف الكرة الأيسر، مع تأخير في الكمون وانخفاض في إشارة P100.

للأمراض العصبية ويجب أن يكون لدى الطبيب عتبة منخفضة للتحقق من ذلك.

الاختبارات المناعية Immunological tests

شهدت التطورات الأخيرة ظهور مجموعة من الحالات المناعية الجديدة في علم الأعصاب السريري، مع الأجسام المضادة الهدفية التي تتراوح من اضطراب العضلات والوصل العصبي العضلي (بسبب الضعف وألم العضلات) إلى قنوات أيونية عصبية محددة (تسبب التدهور المعرفي، والصرع، وتبدلات نفسية). شهد القرن 21st تحديد العديد من الأجسام المضادة السببية (انظر **الإطارات 25.52 و25.53**) ومن المحتمل أن تتحول المزيد من الحالات إلى أساس مناعي.

الاختبارات الوراثية Genetic testing

يمثل هذا المجال المتطور مجالاً ضخماً غير مستغل للاكتشاف العصبي، ولا سيما مع تطوير دراسة الارتباط على مستوى الجينوم (GWAS) وتسلسل الجينوم الكامل. ستوضح الأقسام الفرعية ذات الصلة الأعداد المتزايدة من الحالات العصبية الوراثية التي يمكن تشخيصها الآن عبر تحليل DNA. تتضمن هذه الأمراض الناجمة عن الأعداد المتزايدة من تكرار ثلاثي النوكليوتيدات، مثل داء هنتغتون، والحثل العضلي، وبعض أنواع الرنح الشوكي المخيخي. يمكن أيضاً لتسلسل الحمض النووي DNA للمتقدرات تشخيص الاضطرابات.

البزل القطني Lumbar puncture

البزل القطني (LP) هو التقنية المستخدمة للحصول على عينة من السائل الدماغي الشوكي وقياس غير مباشر للضغط داخل القحف. بعد حقن التخدير الموضعي، يتم إدخال إبرة بين النواتئ الشوكية القطنية (عادة بين L3 وL4) عبر الجافية إلى القناة الشوكية. يمكن استنتاج الضغط داخل القحف (إذا كان المرضى مستلقين على جانبهم) وسحب السائل الدماغي الشوكي للتحليل. قياس ضغط السائل الدماغي الشوكي مهم بالتشخيص ومراقبة ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب. وفي هذه الحالة يكون البزل القطني بحد ذاته علاجي.

عادة ما يكون CSF صافي، وعديم اللون، والاختبارات المجراة بما في ذلك فحص CSF بالعين المجردة والتنبيذ لتحديد لون المادة الطافية (أصفر، أو مصفر، بعد بضعة ساعات من النزيف تحت العنكبوتي). يساعد قياس امتصاص الأطوال الموجية الضوئية الخاصة على تحديد كمية مستقبلات الهيم في CSF.

يتضمن التحليل الروتيني تعداد الخلايا، بالإضافة للغلوكوز وتراكيز البروتين. من المهم تقييم CSF لاستقصاء العدوى (التهاب سحايا أو التهاب دماغ)، والنزيف تحت العنكبوتي والحالات الالتهابية (التصلب المتعدد، والساركوئيد، والذئبة الدماغية). ويبين **الإطار 25.6** القيم الطبيعية وغير الطبيعية الموجودة في حالات خاصة.

يسمح التحليل الأكثر تعقيداً بقياس تشكل الأجسام المضادة فقط داخل الجهاز العصبي المركزي (الحزم قليلة النسائل)، والتحليل الوراثي (تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR للهربس البسيط أو السل)، والاختبارات المناعية (الأجسام المضادة للأباعد الورمية) والسيتولوجيا (للكشف عن الخلايا الخبيثة).

إذا كان هناك آفة تشغل مساحة من القحف وتسبب ارتفاع الضغط داخل القحف، فإن LP يشكل خطراً لنزول محتويات الدماغ، وهي عملية قاتلة محتملة تعرف باسم الكوز coning. وبالتي يكون LP مضاد استطباب إذا كان هناك أي علامة سريرية تشير لارتفاع الضغط داخل القحف (وذمة حليمة العصب البصري)، أو انخفاض بمستوى الوعي، أو علامات عصبية بؤرية تشير لآفة دماغية حتى يستبعد التصوير (ب CT أو MRI) الآفة التي تشغل حيز من الرأس أو استسقاء الرأس. عندما يكون هناك خطر لحدوث نزيف موضعي (نقص صفيحات، وتخثر منتشر داخل الأوعية، أو العلاج بمضادات التخثر)، عندها يجب توخي الحذر واتخاذ تدابير خاصة. يمكن إجراء LP بأمان في المرضى الذي يتناولون الأدوية المضادة للصفيحات أو جرعات منخفضة من الهيبارين، ولكن قد تكون غير آمنة في المرضى الذي يأخذون مضاد تخثر بالكامل بسبب زيادة خطر الإصابة بورم دموي فوق الجافية.

25.6 كيفية تفسير نتائج تحليل السائل الدماغي الشوكي

	الطبيعي	النزف تحت العنكبوتي	التهاب السحايا الجرثومي الحاد	التهاب السحايا الفيروسي	التهاب السحايا الدرني	التصلب المتعدد
الضغط	50–250 مم ماء	مرتفع	طبيعي /مرتفع	طبيعي	طبيعي/مرتفع	طبيعي
اللون	صافي	مدمى مصفر	عكر	صافي	صافي/عكر	صافي
تعداد الخلايا الحمراء $(\times 10^6/L)$	0–4	مرتفع	طبيعي	طبيعي	طبيعي	طبيعي
تعداد الخلايا البيضاء $(\times 10^6/L)$	0–4	طبيعي أو مرتفع قليلاً	1000–5000 معتدلات	10–2000 لمفاويات	50–5000 لمفاويات	0–50 لمفاويات
الغلوكوز	أكثر من 50% ل 60% من غلوكوز الدم	طبيعي	منخفض	طبيعي	منخفض	طبيعي
البروتين	أقل من 0،45 غ/ل	مرتفع	مرتفع	طبيعي/مرتفع	مرتفع	طبيعي/مرتفع
وجود الأحياء الدقيقة	عقيم	عقيم	إيجابية تلوين غرام و/ أو الزرع	عقيم/ كشف الفيروس	إيجابية تلوين زيل نلسون/ أو تلوين أرامين أو إيجابية زرعة عصية التدرن	عقيم
الحزم قليلة النسائل	سلبية	سلبية	قد تكون إيجابية	قد تكون إيجابية	قد تكون إيجابية	غالباً إيجابي

يتبع حوالي 30% من LPs صداع وضعي، بسبب انخفاض ضغط CSF. يمكن تقليل وتيرة الصداع باستخدام إبر صغيرة أو غير مؤلمة. تتضمن المضاعفات النادرة ألماً جذرياً عابراً، وألم في أعلى المنطقة القطنية خلال العملية. تقنية التعقيم تجعل العدوى الثانوية مثل التهاب السحايا نادراً للغاية.

الخزعة Biopsy

هناك حاجة إلى خزعات من الأنسجة العصبية (الأعصاب المحيطية، أو العضلات، أو السحايا، أو الدماغ) للتشخيص. يمكن أن تساعد خزعة العصب باستقصاء اعتلال الأعصاب المحيطي. عادة ما يتم استهداف العصب الحسي القاصي (الكعبري أو الربلي). يمكن أن يساعد الفحص النسيجي بتحديد الأسباب الكامنة، مثل التهاب الأوعية أو الاضطرابات الارتشاحية مثل الأميلوئيد. لاينبغي إجراء الخزعة روتينياً نظراً لوجود مراضة ملموسة، ويجب أن تكون مخصصة للحالات التي يكون فيها التشخيص موضع شك بعد الاستقصاءات الروتينية وعندما ستؤثر في العلاج.

يتم إجراء خزعة العضلات بشكل متكرر ونستخدمها للتمييز بين التهاب العضل واعتلال العضل. يمكن تمييز هذه الحالات عبر الفحص النسيجي، ويمكن أن تكون الكيمياء النسيجية للإنزيم مفيدة عند الاشتباه بأمراض المتقدرات وأمراض الخزن. يتم أخذ خزعة من عضلة الفخذ بشكل شائع ولكن يمكن أخذ عينات من عضلات أخرى إذا كانت مصابة سريرياً. على الرغم من أن الألم والإنتان يمكن أن يتبعا الإجراء، إلا أن هذه المشكلة أقل مما كانت عليه بعد خزعة العصب.

تكون خزعة الدماغ مطلوبة عندما يفشل التصوير بتوضيح طبيعة الآفات داخل الدماغ، مثل الأمراض التنكسية غير المكتشفة مثل الحالات غير العادية من الخرف وفي المرضى الذين لديهم أورام دماغ. يتم إجراء معظم الخزعات عبر جراحة التوضيع التجسيمي من خلال ثقب الجمجمة بالمثقب، مما يقلل من معدل المضاعفات. ومع ذلك، لايزال يحدث النزيف،

والإنتان والوفاة ويجب النظر بخزعة الدماغ فقط إذا كان التشخيص صعب المنال.

يمكن أن تكون الخزعة من الأعضاء الأخرى مفيدة في تشخيص الاضطرابات الجهازية التي تظهر كشكايات عصبية، مثل خزعة اللوزتين (تشخص أمراض البريون)، أو خزعة المستقيم أو الشحم (لتقييم الأميلوئيد).

الشكايات المُحضِرة للمريض في الأمراض العصبية

على الرغم من أن القصة السريرية مهمة في جميع الاختصاصات الطبية، إلا أنها خاصة بشكل أساسي في علم الأعصاب، حيث لاتملك العديد من التشاخيص العصبية اختبار تأكيدي. يسمح أخذ القصة للطبيب والمريض بالتعرف على بعضهما. تتبع العديد من الأمراض العصبية مسارات مزمنة وقد تكون هذه الأولى من بين العديد من الاستشارات، كما تسمح للطبيب بالحصول على معلومات حول تأثر المريض، وإدراكه وحالته النفسية.

أخذ القصة السريرية عملية فعّالة للغاية، حيث يوجد قوالب عامة (الإطار 25.7). كل قصة فردية ستتبع مسارها الخاص، والاعتبارات التشخيصية خلال القصة ستوجّه بالمزيد من الاستجواب. من المهم أن تكون واضحاً حول مايعنيه المرضى بكلمات معينة. قد يجدوا صعوبة بوصف الأعراض، على سبيل المثال، قد يسمى الضعف ب "تنميل"، بينما هناك العديد من التفسيرات المحتملة لل "الدوخة". يجب توضيح هذا حتى في الحالات الإسعافية، حيث القصة الواضحة والدقيقة هي أساس الخطة والعلاج. في حين أن القصة يجب أن تُؤخذ بالمقام الأول من المريض، فإن المداخلة من شهود العيان وأفراد العائلة أمر بالغ الأهمية إذا كان المريض غير قادر على تقديم التفاصيل أو كان فاقداً للوعي. هذه الحاجة للتأييد والإيضاح تعني أن الإخبار لايقل أهمية عن أي استقصاء.

الهدف من القصة معالجة قصتين رئيسيتين هما: أين الآفة وماهي الآفة (الإطار 25.8)؟ يجب أن تبقى هذه بالمقام الأول

25.7 كيف تأخذ القصة السريرية العصبية

المقدمة

- العمر والجنس
- اليد المسيطرة

الشكوى الظاهرة Presenting complaint

- الأعراض (للتوضيح: انظر للنص)
- النمط الإجمالي: متقطع أو مستمر؟
- إذا كان متقطع، كم مرة تحدث الأعراض وكم تستمر؟
- سرعة البداية: ثواني، دقائق، ساعات، أيام، أسابيع، أشهر، سنوات، عقود
- هل تتحسن أم تسوء أم تبقى كما هي بمرور الوقت؟
- الأعراض المرافقة (بمافي ذلك غير العصبية)
- العجز الناجم عن الأعراض
- تبدلات في المشي
- صعوبة في حركات اليد الدقيقة، مثل الكتابة، وأزرار التثبيت، واستخدام أدوات المائدة
- تأثيرها على العمل، والحياة العائلية والترفيه

السوابق Background

- الأعراض العصبية السابقة وما إذا كانت مشابهة للأعراض الحالية
- قصة طبية سابقة
- الحالة المنزلية
- حالة رخصة القيادة
- الأدوية (الحالية ووقت ظهور الأعراض)
- عادات الكحول والتدخين
- التعرض للأدوية الترويحية وغيرها من السموم
- القصة العائلية والقصة التطورية
- ماهي أفكار المريض ومخاوفه وقلقه؟

25.8 الأسئلة المفتاحية للتشخيص

أين الآفة؟

- هل هي عصبية؟
- إذا كانت كذلك. في أي جزء من الجهاز العصبي تتوضع؟
  - المركزي أم المحيطي
  - الحسي أم الحركي أم كلاهما

ماهي الآفة؟

- وراثية أو خلقية
- مكتسبة:
  - رضحي
  - عدوى
  - ورمي
  - تنكسي
  - التهابي أو متواسط بالمناعة
  - وعائي
  - وظيفي

25.9 الفحص العصبي عند كبار السن

- **الحدقة:** تميل لأن تكون أصغر، مما يجعل تنظير قعر العين أكثر صعوبة.
- **مقوية الطرف:** يصعب تقييمها بسبب ضعف الاسترخاء وداء المفاصل المرافق.
- **منعكسات الكاحل:** قد تكون غائبة.
- **تقييم المشي:** أكثر صعوبة بسبب الأمراض العضلية الهيكلية المتزامنة والعجز العصبي الموجود مسبقاً.
- **الاختبار الحسي:** صعب بشكل خاص عندما يكون هناك ضعف إدراكي.
- **حس الاهتزاز:** يمكن تقليله بعيداً في الساقين.

في ذهن الطبيب عندما يتم أخذ القصة من المريض. قد تشير مجموعة من الأعراض الشائعة إلى مواقع معينة للآفة (الإطار 25.10). الاستفسار عن استخدام اليدين مهم، يساعد إضفاء الطابع الجانبي على اليد المسيطرة بتعيين نصف الكرة المسيطر، والذي بدوره يساعد في تحديد موقع أي مرض، أو تخطيط استرتيجيات إعادة التأهيل أو العلاج في الاضطرابات غير المتماثلة مثل السكتة الدماغية أو داء باركنسون.

يجب أن تؤخذ الوبائيات بعين الاعتبار. ما مدى أن يكون لدى هذا المريض بالذات حالة خاصة قيد الدراسة؟ على سبيل المثال، لن يعاني الشخص البالغ من العمر 20 عاماً والمصاب بصداع ومضض في الجانب الأيمن من التهاب بالشريان الصدغي، ولكن هذا احتمال مهم إذا كانت هذه الأعراض موجودة في أنثى تبلغ من العمر 78 عاماً. ومن المهم تحديد تطور المرض، وسرعة ظهوره، وتقدمه (الإطار 25.11). على سبيل المثال، إذا حدث ضعف في اليد اليمنى فجأةً، فقد يشير ذلك إلى حدوث سكتة دماغية في شخص مسن أو اعتلال عصبي انحصاري حاد في شخص أصغر سناً. ومع ذلك، فإن التطور على مدار عدة أيام قد يجعل إزالة الميالين (التصلب المتعدد) تشخيصاً محتملاً، أو ربما ورم دموي تحت الجافية إذا كان الضعف مسبوقاً بإصابة في الرأس عند شخص يتناول الوارفارين. قد يشير التطور على مدار عدة أسابيع إلى آفة كتلية داخل القحف أو مرض العصبونات الحركية التفريقي. يشير التطور البطيء على مدى عام أو نحو ذلك، مع صعوبة استخدام اليد، إلى عملية تنكسية مثل داء باركنسون.

25.10 كيفية توضع الأمراض العصبية

مزيج من الأعراض والعلامات	الموقع المحتمل	الإمراضية الممكنة	معلومات مهمة أخرى
فقدان غير مؤلم لوظيفة النصف الوحشي	القشرة المخية	عادة وعائية، أو التهابية أو ورمية	أعراض جهازية المرافقة سرعة التطور
الضعف الهرمي لكل الأطراف الأربعة أو كلا الساقين، وعلامات مثانية، وفقدان الحس	النخاع الشوكي	عادة وعائية، او التهابية او ورمية	اعراض جهازية مرافقة سرعة التطور
آفات الأعصاب القحفية، مع علامات هرمية للأطراف أو فقدان حسي +/− اضطراب العضلة العاصرة	جذع الدماغ الدماغ المتوسط الجسر البصلة	عادة وعائية، او التهابية و نادرا ورمية	اعراض جهازية مرافقة سرعة التطور
فقدان البصر + علامات هرمية و/أو علامات مخيخية	آفات مخية واسعة الانتشار	عادة التهابية أقل شيوعاً التهاب الأوعية	سرعة التطور
ضعف و/أو فقدان الحس في مزيج من الأعصاب المحيطية الفردية	العديد من الأعصاب المحيطية (التهاب العصب الأحادي المتعدد)	عادة التهابية أو سكري	أعراض جهازية مرافقة
علامات LMN و UMN واسعة الانتشار	العصبونات المحركة العلوية والسفلية	داء العصبونات الحركية اعتلال النخاع والجذور الرقبية	أعراض رقبية موضعية مرافقة
فقدان الحس القاصي و/أو الضعف	الأعصاب المحيطية المعممة	انظر أسباب الاعتلال العصبي في فقرة أمراض الأعصاب المحيطية	أعراض جهازية مرافقة

(LMN/UMN= العصبونات المحركة العلوية/ السفلية).

25.11 تفاقم الأعراض

البدء	التفاقم	الأسباب المحتملة
مفاجئ (دقائق لساعات)	مستقر/ مُتحسن	وعائي (سكتة دماغية/ نوبة إقفارية عابرة (TIA)) متلازمات انحصار العصب وظيفية
تدريجي	يتفاقم خلال الأيام	الإصابة بزوال النخاعين
تدريجي	يتفاقم خلال أسابيع إلى شهور	الأورام/ paraneoplastic
تدريجي	يتفاقم خلال أشهر إلى سنوات	تنكُّس خلقي

يجب أيضاً تحديد التأثير على الأنشطة اليومية كالمشي وصعود السلالم والقيام بحركات يدوية دقيقة، من أجل قياس مستوى الإعاقة المرافقة.

تُعد تقديرات تواتر ومدة أحداث معينة ضرورية عند أخذ تفاصيل اضطراب انتيابي كالصداع النصفي والصرع. إنّ المصطلحات الغامضة مثل "الكثير" أو "أحياناً" غير مفيدة، ويمكن أن تساعد المريض إذا أعطيته خيارات لتقدير الأرقام؛ كمرة في اليوم أو الأسبوع أو الشهر.

إنّ العديد من الأعراض العصبية لا يُفسّرها المرض. ووصفها بأنها "وظيفية" أقل رفضاً وأكثر قبولاً بالنسبة للمرضى من وصف "نفسية المنشأ" أو "هيستيرية". تتطلب الأعراض الوظيفية خبرة كبيرة في التشخيص وغالباً ما يتم إغفالها.

الصُداع والألم الوجهي

إنّ معظم حالات الصداع هي اضطرابات مزمنة، ولكن الأعراض الحادة للصداع هي جانب مهم من جوانب الرعاية الطبية الطارئة. يمكن تقسيم الصداع إلى أولي (حميد) أو ثانوي، ومعظم المرضى سواءً المتواجدين في العيادة أو كحالات طارئة يُعانون من متلازمات أولية (انظر الإطار 10.10). تم شرح التقييم السريري الطارئ للصداع في الفصل 10.

ألم العين Ocular pain

بفرض أنه تم استبعاد مرض العين (كالغلوكوما الحادة) فقد يكون ألم العين ناجماً عن صداع العصب مثلث التوائم الذاتي (TACs) أو الآفات الالتهابية أو الارتشاحية في قمة الحجاج أو الجيب الكهفي بشكلٍ نادر، حيث تكون إصابة الأعصاب القحفية الثالث والرابع والخامس أو السادس واضحة عادةً. كما تمت مناقشة ألم العين والصداع في الفصل 27.

الألم الوجهي Facial pain

قد يكون ألم الوجه ناجماً عن مشاكل في الأسنان أو المفصل الصدغي الفكي. عادةً ما يظهر التهاب الجيوب الأنفية الحاد من السمات الأخرى لاحتقان/ عدوى الجيوب الأنفية وقد يسبب ألماً موضعياً على الجيوب الأنفية المصابة، لكنه لا يُفسّر أبداً ألم الوجه أو الصداع المُستمر.

إن ألم الوجه شائع في حالات الصداع النصفي، ولكن بعض المتلازمات يمكن أن تتظاهر فقط بألم وجهي. إن الأسباب العصبية الأكثر شيوعاً لألم الوجه هي ألم العصب مثلث التوائم والهربس النطاقي (shingles) والألم العصبي التالي للهربس، وجميعها تتميز بقوة شدتها. في ألم العصب مثلث التوائم، يصف المريض حدوث نوبات ألمية قصيرة (ثوانٍ) وألم لا انعكاسي ("صدمات كهربائية")، وغالباً ما يُشعر بها في الفرعين الثاني والثالث للعصب وتحدث عند التحدث أو المضغ. يُصيب الهربس النطاقي في الوجه الفرع الأول (العيني) للعصب الخامس بشكلٍ شائع، وعادةً ما يحدث الألم قبل ظهور الطفح الجلدي. وقد يتبعه ألم عصبي تالٍ للهربس، وعادةً ما يكون عبارة عن ألم حارق مستمر في جميع أنحاء المنطقة المصابة، مع حساسية ملحوظة للمس الخفيف (allodynia) ومقاوِم على العلاج. عادةً ما تُسبب الآفات المخرّبة للعصب مثلث التوائم خدراً بدلاً من الألم.

يُلاحظ ألم الوجه المستمر مجهول السبب عند النساء في منتصف العمر، اللائي يُبلِّغن عن ألمٍ مستمر دون وجود علامات أو فحوصات غير طبيعية، وهو مشابه للأشكال الأخرى من الألم المزمن مجهول السبب.

الدوخة والغشي blackouts و"الإيماءات المضحكة" ‘funny turns’

تأتي حالات الغشي أو الدوخة ذات البدء المُفاجئ إلى القسم الحاد للعناية الطبية. من الشائع في الممارسة العصبية التعامل مع مرضى لديهم تاريخ من الحوادث المتعددة. بينما يتم التعامل مع الأسئلة التفصيلية في القسم ذي الصلة، كما يتعيّن على طبيب الأعصاب تحديد نمط كل نوع من أنواع الهجمات المختلفة التي يُعاني منها المريض حتى يتمكن من تشكيل خطة علاج وفحص؛ وهي إحدى تحديات علم الأعصاب السريري.

الحالة الصَرَعية Status epilepticus

الحالة الصرعية هي نوبة فعّالة لا تزول بشكل ذاتي، أو نوبات صرع متكررة دون عودة الوعي بينها. يُعد استمرار النوبات النشطة حالة طبية طارئة، ويرتبط بمعدل وفيات مرتفع.

عادةً ما يكون التشخيص سريرياً ويمكن إجراؤه على أساس وجود الصمل المطوّل و/أو الحركات الرّمعية مع فقدان الوعي. وقد تُصبح الحركات أكثر دقة حين يطول نشاط النوبة. وقد تحدث زرقة وحمى وحماض وتعرّق، كما تشمل المضاعفات كلاً من الاستنشاق وانخفاض ضغط الدم وعدم انتظام ضربات القلب وفشل كلوي أو كبدي.

لدى المرضى الذين يُعانون من الصرع مسبقاً، يُعد السبب الأكثر ترجيحاً انخفاض مستويات الأدوية المضادة للصرع. أما في حالة الصرع الجديدة؛ فمن الضروري استبعاد المحرّضات كالعدوى (التهاب السحايا والتهاب الدماغ) والأورام والاضطرابات الاستقلابية (نقص سكر الدم أو نقص صوديوم الدم أو نقص كالسيوم الدم). وتم توضيح العلاج والاستقصاءات في الإطار 25.12.

الغيبوبة Coma

عادةً ما تقدِم حالات الغيبوبة وفقدان الوعي إلى قسم القبول الطبي الحاد. وقد يتطلب توضيح السبب والإنذار مدخلات عصبية متخصصة.

الهذيان Delirium

يصف الهذيانُ خلل الوظيفة القشرية، ويحل محل المصطلح الأقدم "حالة الارتباك الحاد". وله مجموعة من الأسباب الأولية بالنظر إلى دوره في تعجيل القبول الحاد، وتم تناوله بالتفصيل في الفصل 10.

فقدان الذاكرة Amnesia

إنّ اضطراب الذاكرة عَرَضٌ شائع. وفي حالة عدم وجود ضعف وظيفي هام (كعدم القدرة على العمل، وخلل الأداء وانخفاض الوظائف اليومية)، سيُظهر العديد من المرضى أنهم يُعانون من اضطراب الذاكرة الحميد المرتبط بالعمر أو المزاج أو الاضطرابات النفسية.

أدى الشيوع المتزايد للخرف المترافق مع الخوف الطبيعي من فقدان عقل المرء إلى زيادة عدد المرضى المصابين بفقدان الذاكرة ولكن العديد منهم يعانون من أعراض حميدة. تمت مناقشة الاستقصاءات في الخرف وعلاجه في مكان آخر (الفصل 28). قد يكون الفقد المؤقت للذاكرة ناتجاً عن هذيان عابر مرتبط بالعدوى، أو الفترة التالية للنشبة بعد النوبة، أو فقدان الذاكرة الشامل العابر وعادةً يتم تمييزها على أساس القصة المرضية. فقدان الذاكرة العابر الناجم مباشرة عن النوبة (فقدان الذاكرة الصرعي العابر) هو نتيجة نادرة لصرع الفص الصدغي.

فقدان الذاكرة الشامل العابر Transient global amnesia

يؤثر فقدان الذاكرة الشامل العابر (TGA) في الغالب على الأشخاص في منتصف العمر، مع فقدان مفاجئ ومنعزل لوظيفة الذاكرة التقدمية التي تستمر لبضع ساعات. خلال النوبة يتعذر على المرضى تسجيل ذكريات جديدة، مما يستدعي تكرار الاستجواب، وهو السمة المميزة لهذه الحالة. المريض وعيه مُحافظ عليه ويمكنه أداء حتى الأعمال الحركية المعقدة بشكل طبيعي. خلال النوبة هناك فقدان للذاكرة إلى الوراء لأحداث الأيام أو الأسابيع أو السنوات القليلة الماضية. بعد 4–6 ساعات تعود وظيفة الذاكرة وسلوكها إلى طبيعتها

25.12 تدبير حالة الصرع

التدبير الأولي

- التأكد من أن مجرى الهواء سالك؛ إعطاء الأكسجين للوقاية من نقص الأكسجة الدماغي
- فحص النبض وضغط الدم و BM stix ومعدل التنفس
- تأمين خط وريدي
- إرسال الدم للفحص من أجل:
  - الغلوكوز واليوريا والشوارد والكالسيوم والمغنيزيوم ووظائف الكبد
  - ومستويات الأدوية المضادة للصرع
  - تعداد الدم الكامل وفحوصات التخثر
  - تخزين عينة لتحليلها في المستقبل (مثل إساءة استخدام الأدوية)
- إذا استمرت النوبات لأكثر من 5 دقائق: أعط الميدازولام 10 مغ شدقي أو أنفي أو لورازيبام 4 مغ في الوريد في حال وجود خط وريدي أو الديازيبام 10 مغ عن طريق المستقيم أو وريدياً إذا لزم الأمر؛ كرر الجرعة لمرة واحدة فقط بعد 15 دقيقة
- تصحيح أي محرّض استقلابي، على سبيل المثال نقص سكر الدم

التدبير المستمر

إذا استمرت النوبات أكثر من 30 دقيقة

- التسريب الوريدي (مع مراقبة القلب) لواحد مما يلي:
  - الفينيتوين: 15 مغ / كغ حتى 50 مغ / دقيقة
  - فالبروات الصوديوم: 20–30 مغ/ كغ وريدياً حتى 40 مغ / دقيقة
  - الفينوباربيتال: 10 مغ/ كغ حتى 100 مغ/ دقيقة
- جهاز مراقبة القلب وقياس التأكسج النبضي: مراقبة الحالة العصبية وضغط الدم والتنفس؛ وفحص غازات الدم

إذا استمرت النوبات بعد 30–60 دقيقة

- الانتقال إلى العناية المركزة:
  - البدء بعلاج الحالة المُستعصية من خلال التنبيب والتهوية والتخدير العام باستخدام البروبوفول والثيوبنتال
  - جهاز مراقبة مخطط كهربية الدماغ

بمجرد السيطرة على الحالة

- البدء في تناول الأدوية المضادة للصرع طويلة المدى بواحد من:
  - فالبروات الصوديوم 10 مغ / كغ وريدياً خلال 3–5 دقائق، ثم 200–800 مغ / يوم
  - الفينيتوين: أعط جرعة تحميل (إذا لم تكن مستخدمة سابقاً على النحو الوارد أعلاه) 15 مغ / كغ يُسرَب حتى <50 مغ / دقيقة، ثم 300 مغ / يوم
  - كاربامازيبين 400 مغ عن طريق أنبوب أنفي معدي، ثم 400–1200 مغ / يوم
- التحقق من السبب

ولكن المريض يعاني من فقدان ذاكرة مستمر وكامل طوال مدة النوبة نفسها. لا توجد واسمات للنوبات، على عكس فقدان الذاكرة الصرعي، يتكرر فقدان الذاكرة الشامل العابر في حوالي 10–20٪ فقط من الحالات. من غير المحتمل وجود سببيات وعائية (لا يعتبر TGA عامل خطر للإصابة بأمراض الأوعية الدموية اللاحقة) وقد يكون فقدان الذاكرة ناتجاً عن عملية حميدة مشابهة للشقيقة تحدث في الحُصين. لا يُسبب TGA أي علامات جسدية، ولا يلزم إجراء استقصاءات ويمكن طمأنة المرضى بشرط وجود قصة مرضية نموذجية (يتطلب ذلك دليلاً).

فقدان الذاكرة المستمر Persistent amnesia

يجب استبعاد المرض العصبي الخطير في المرضى الذين يعانون من اضطراب الذاكرة المستمر، على الرغم من أن العديد منهم سيثبت بأن لديهم أعراض حميدة. من المرجح أن تكون الأعراض التي تم تأكيدها من الأقارب أو الزملاء أكثر أهمية من تلك التي لاحظها المريض فقط. عندما يكون التركيز الضعيف في جوهر التدهور المعرفي، فمن المرجح أن يكون السبب اضطراب مزاجي مُستَبطن. من المهم تقييم توقيت البدء وتحديد جوانب الذاكرة المتأثرة. الضياع أو فقدان القدرات المعقدة هي الشكاوى الأكثر مرضية من صعوبات البحث عن الكلمات. يجب التمييز بين اضطراب الذاكرة الانتيابية أو العاملة (التي كانت تُسمى سابقًا "الذاكرة قصيرة المدى") والذاكرة الدلالية (ذاكرة المعرفة القائمة على المفاهيم غير المرتبطة بتجارب محددة). تتأثر الذاكرة الانتيابية بشكل انتقائي في متلازمة كورساكوف (غالباً ما تكون ثانوية للكحول) أو تلف الفص الصدغي ثنائي الجانب. يمكن رؤيته أيضاً بالاقتران مع أنواع أخرى من الخرف. يشير التدهور التدريجي على مدى أشهر إلى وجود خَرَف مُستَبطن، ويجب إجراء تقييم طبي كامل لاكتشاف أي مشكلة طبية مُستَبطنة. من المهم تحديد ومعالجة الاكتئاب في المرضى الذين يعانون من فقدان الذاكرة. قد يظهر الاكتئاب على أنه "خَرَف زائف"، مع اختلال الذاكرة والتركيز كسمات سائدة وهذا الخرف غالباً يكون قابل للعكس باستخدام الأدوية المضادة للاكتئاب. ومع ذلك قد يصاب أي مريض مصاب بالخرف (خاصة من نوع الزهايمر) بالاكتئاب في المراحل المبكرة من مرضه. تم وصف الأسباب المحددة للخرف التدريجي مع الاستقصاءات والعلاج في مكان آخر (الفصل 28).

الضعف Weakness

يتطلب تقييم الضعف تطبيق أساسيات علم التشريح وعلم وظائف الأعضاء وبعض أساسيات علم الأمراض لتفسير القصة المرضية والموجودات السريرية. تظهر النقاط التي يجب مراعاتها في الشكل 25.17 وفي الإطارين 25.13 و 25.14. يوفر نمط وتطور الضعف والعلامات السريرية أدلة على موقع وطبيعة الآفة. من المهم تحديد فيما إذا كان المريض يعاني من فقدان القوة بدلاً من انخفاض الإحساس أو التعب العام. قد يحد الألم من الحركة وبالتالي يقلد الضعف. ومن المفارقات أن الإهمال الحسي قد يترك المرضى غير مدركين لضعف شديد. قد يشكو مرضى باركنسون من الضعف، يجب أن تكون العلامات خارج الهرمية للصمل (الدولاب المسنن أو أنبوب الرصاص) وبطء الحركة واضحة، وقد توفر الرعشة أثناء الراحة (غير متناظرة عادةً) دليلاً إضافياً. قد يكون التأمل البسيط للمريض الذي يدخل غرفة الاستشارات مُشَخِصاً، ولا يقل أهمية عن اختبار القوة الأساسي. يجب أن تكون الحركة المقيدة بالألم ظاهرة، كما أن السمات الأخرى (التقفعات والهزال والتحزُّمات والحركات / الوضعيات غير الطبيعية) كلها توفر أدلة تشخيصية. الضعف عرض شائع يظهر دون سبب مُستَبطن تنكسي أو مُخرب (أعراض وظيفية). الضعف الوظيفي لا يتوافق مع الأنماط العضوية النموذجية، والعلامات في الإطار 25.13 غائبة. وغالباً ما يكون الفحص السريري متغيراً (على سبيل المثال يمكن للمريض المشي ولكن عند تقييمه على السرير يظهر أنه ليس لديه حركة ساق)، وقد يظهر بأن القوة لديه تتلاشى في حين يكون المريض قادراً على إنجاز الدفعات القصيرة بقوة كاملة، والتي لا يمكن إنجازها في حال المرض. تعد علامة هوفر Hoover مفيدة لتأكيد الضعف الوظيفي، وتعتمد على إثارة الظاهرة الطبيعية المتمثلة في بسط الورك المتواقت مع ثني الورك المقابل. في الضعف الوظيفي يمكن ملاحظة ضعف بسط الورك؛ ثم يعود هذا الورك إلى القوة الكاملة عند اختبار ثني الورك المقابل. يمكن إثبات هذه العلامة للمريض بطريقة غير مباشرة، لإظهار أن الطرف المحتمل ضعفه ذو قوة سليمة.

الضعف الوجهي Facial weakness

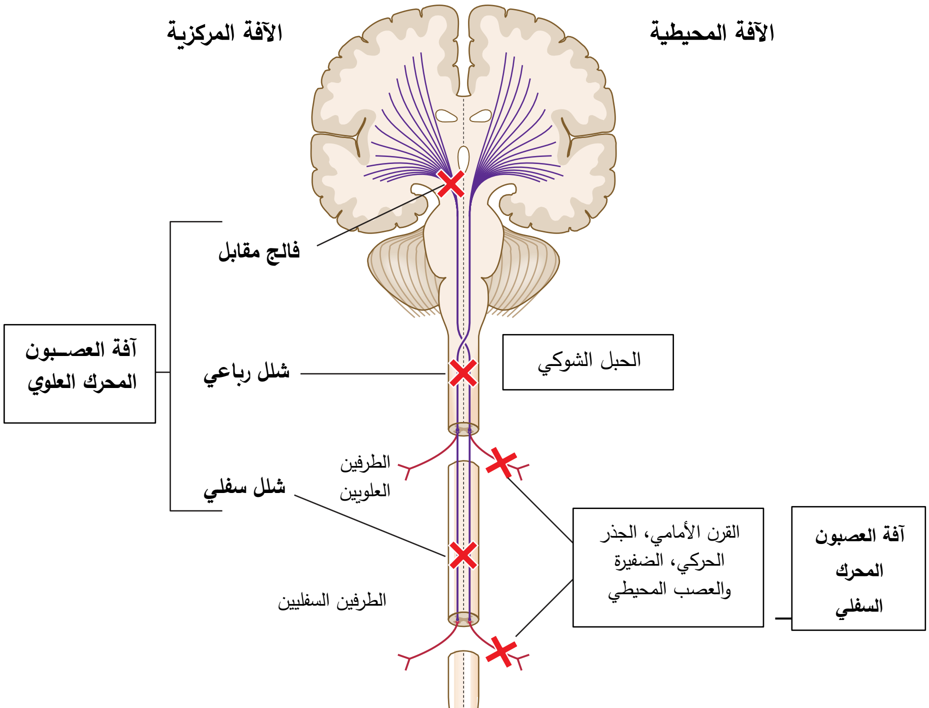
شلل العصب الوجهي (شلل بيل)

أحد الأسباب الأكثر شيوعاً لضعف الوجه هو شلل بيل، وهو عبارة عن آفة عصبية مُحركة سفلية في العصب السابع (الوجهي)، وتؤثر على جميع الأعمار وكلا الجنسين. وهو أكثر شيوعاً بعد التهابات المسالك التنفسية العلوية وأثناء الحمل وفي مرضى السكري وتثبيط المناعة وارتفاع ضغط الدم.

25.13 العلامات المميزة في متلازمات العصبون الحركي العلوي والسفلي

	آفة العصبون الحركي العلوي	آفة العصبون الحركي السفلي
التأمل	طبيعي (قد يوجد هزال في الآفات المزمنة)	الهُزال والتحزُّمات
التوتر	يتزايد مع رمع	طبيعي أو ينقص، لايوجد رمع
نمط الضعف	يفضل التأثير في باسطات الذراعين وقابضات الساقين خزل شقي، خزل سفلي أو خزل رباعي	نموذجياً بؤري في توزع جذر العصب أو العصب المحيطي مع تغيرات حسية مطابقة
منعكسات الأوتار العميقة	تزداد	تنقص أو غائبة
الاستجابة الأخمصية	انبساط (بابنسكي إيجابي)	الانقباض

إذا كانت الآفة داخل القناة الوجهيّة. تتطوّر الأعراض عادةً بشكلٍ تحت حاد على مدى بضع ساعات، مع وجود ألم حول الأذن يسبق ضعف الوجه أُحادي الجانب. يصِف المرضى الوجه غالبًا بأنّه ' مُتخدّر – نَمِل ' ولكن لا يوجد فقد حسّي موضوعي (باستثناء التذوّق، بحال كان عصب حبل الطبل مُصاباً). قد يحدث فرط السّمع إذا كان العصب الرّكابي مشمولاً بالإصابة وقد يتسبّب ضعف الألياف اللاودِيّة في تقليل إفراز اللعاب والدموع. يكشف الفحص عن شلل في العصبون


الآفة المحيطية
الآفة المركزية
فالج مقابل
آفة العصبون المحرك العلوي
شلل رباعي
الحبل الشوكي
شلل سفلي
الطرفين العلويين
الطرفين السفليين
القرن الأمامي، الجذر الحركي، الضفيرة، والعصب المحيطي
آفة العصبون المحرك السفلي

الشكل 25.17 أنماط فقدان الحركة تبعاً للموقع التشريحي للآفة

المحرّك السفلي للعصب الوجهي بنفس الجانب (بدون انتشار إلى عضلات الجبهة). قد تُشير الحويصلات في الأذن أو الحنك إلى الإصابة الأوليّة بعدوى الهربس النّطاقي. إنّ البحث السريري عن علامات المسببات الأخرى لضعف العصبون المحرّك السفلي للعصب الوجهي، مثل آفات الغدة النكفيّة أو فروة الرأس أو الرضوض أو آفات قاعدة الجمجمة، له ما يُبرّره.

تُحسّن القشرانيّات السكريّة معدلات الشفاء إذا تمّ البدء بها في غضون 72 ساعة من بدء التظاهر ولكن الأدوية المُضادة للفيروسات غير فعّالة. إنّ الدموع الاصطناعيّة التي يتم وضعها بانتظام تمنع جفاف القرنيّة ويُساعد لصق العين على إغلاقها طوال الليل مما يمنع التعرّض لالتهاب القرنية وسحجات القرنية. يجب إحالة المرضى غير القادرين على إغلاق العين إلى طبيب العيون حالًا. يتعافى حوالي 80% من المرضى عفويًا في غضون 12 أسبوعًا. قد يتمّ وضع الجراحة التجميلية بعين الاعتبار للأقلية التي تُعاني من تشوّه في الوجه بعد 12 شهرًا. النكس غير اعتيادي ويستدعي المزيد من الاستقصاءات. قد تحدث إعادة التعصيب الشاذة أثناء التعافي مما ينتج عنه حركات في الوجه غير مرغوبة، مثل

25.14 كيفية تقييم الضعف

الموجودات السريرية	إيجاد المستوى المحتمل للآفة / التشخيص
النمط والتوزع	
عضلات معزولة	اعتلال الجذور أو اعتلال العصب الأحادي
كلا الطرفين في جانب واحد من الجسم(خزل نصفي)	نصف الكرة المخية والأقل احتمالاً الحبل الشوكي أو جذع الدماغ
طرف واحد	اعتلال الأعصاب، اعتلال الضفيرة، الحبل الشوكي/ الدماغ
كلا الطرفين السفليين (خزل سفلي)	الحبل الشوكي؛ ابحث عن مستوى الحس
التعويضيَّة (قابلية التعب)	الوهن العضلي الوبيل
غريب ومتقلب ولا يتبع القواعد التشريحية	وظيفي
العلامات	
العصبون الحركي العلوي	الحبل الشوكي /الدماغ
العصبون الحركي السفلي	الجهاز العصبي المحيطي
تطور الضعف	
بشكل مفاجئ مع تحسن	السكتة الدماغية / اعتلال العصب الأحادي
التطور على مدى شهور أو سنوات	الورم السحائي واعتلال النُّخاع التَّالي لالتِهاب الفَقار العُنُقيَّة
يتفاقم تدريجياً على مدار أيام أو أسابيع	الكتلة الدماغية، زوال الميالين
الأعراض المصاحبة	
غياب الإصابة الحسية	مرض العصبون الحركي، اعتلال عضلي، وهن عضلي

إغلاق العين عند تحريك الفم (حركة تصاحُبيّة) أو ’ دموع التمساح ’ (الدُماع أثناء الإلعاب).

على عكس شلل بيل، فإنّ الآفات التي لها أصل عصبون محرّك علوي قد تعفّ عن القسم العلوي من الوجه. قد تسبّب الآفات القشرية ضعفًا في الوجه إمّا منعزلًا أو مُترافق مع شلل نصفي وصعوبات بالتكلّم.

الاضطراب الحسّي Sensory disturbance

الأعراض الحسيّة شائعة وغالبًا ما تكون حميدة. يجد المرضى صعوبة في وصف الأعراض الحسيّة غالبًا والفحص الحسّي يكون صعباً على الطبيب والمريض. في حين أنّ الأمراض العصبيّة يُمكن أن تُسبّب أعراضًا حسيّة، إلّا أنّ الاضطرابات الجهازيّة يُمكن أن تكون مسؤولة أيضًا. يُمكن أن يحدث الوخز في كلتا اليدين وحول الفم نتيجة فرط التهوية أو نقص كالسيوم الدم. عندما يكون هناك خلل وظيفي في القشرة المخيّة ذات الصلة فقد يتشوش إدراك المريض لكامل العضو أو للوجود الفعلي للجزء ذي الصلة من الجسم.

النمل والمذل Numbness and paraesthesia

قد تُعطي القصة أفضل الدلائل على التوضُّع والإمراضية. يتمّ التعرّف على أنماط شائعة معيّنة: في الشَقيقة (الصُداع النصفي)، قد تتكوّن الأورة من وخز منتشر أو مذل متبوعًا باخدرار يتطوّر على مدى 20–30 دقيقة في نصف الجسم، ويُصيب غالباً شطرَ اللسان. يحدث الفقد الحسّي الناجم عن السكتة الدماغيّة أو النوبة الإقفارية العابرة (TIA) بسرعة أكبر وعادةً ما يكون سلبيًّا (نمَل) وليس إيجابيًّا (وخزًا). نادرًا ما ينتشر مذل مُزعج من الصَرع الحسّي في غضون ثوانٍ. يصعد غالبًا التبدّل الحسّي لآفات الحبل الشوكي الالتهابية من أحد الأطراف السفلية أو كليهما إلى مستوى مميّز عل الجذع على مدار ساعات إلى أيام. يمكن أن يحدث التغيير الحسّي النفسي كمظهر من مظاهر القلق أو كجزء من اضطراب التحويل. في مثل هذه الحالات، لا يتوافق التوزُّع عادةً مع نمط تشريحي معروف ولا يتناسب مع أي مرض عضوي. يجب توخّي الحذر عند تشخيص المشاكل الحسيّة غير العضويّة؛ ستضمن القصة المأخوذة بدقّة والفحص عدم وجود عيب عصبي موضوعي آخر.

يجب إجراء الفحص العصبي الحسّي وتفسيره بعناية لأن الموجودات تعتمد بحكم التعريف؛ على التقارير الذاتيّة. يُمكن أن يكون التوزيع المبلّغ عنه للفقد الحسي مفيدًا، مع ذلك، عندما يترافق بالعجز المتزامن في وظيفة العصب المحرّك أو القحفي (الشكل 25.18).

فقدان الحسّ في آفات الأعصاب المحيطيّة

تظهر الأعراض هُنا بالفقدان الحسّي والنَمَل عادةً. تُسبّب الآفات العصبية المُفردة اضطرابًا في التوزيع الحسّي للعصب، بينما في الاعتلالات العصبية المنتشرة تتأثر العصبونات الأطول أولًا مما يُعطي توزيعًا مميزًا ’ القفاز والجوارب ’. إذا تأثرت الألياف العصبية الأصغر بشكلٍ تمييزي (على سبيل المثال في اعتلال الأعصاب السكري) فقد تنخفض درجة الحرارة ووخز الدبوس (الألم)، في حين أن حس الاهتزاز واستقبال الحس العميق (السبل التي تخدمها الأعصاب الحسيّة الأكبر حجمًا الغنية بالميالين) قد تبقى سليمة نسبيّاً. في المقابل، يتأثر حس الاهتزاز واستقبال الحس العميق بشكلٍ خاص إذا كان الاعتلال العصبي مُزال الميالين بشكلٍ مميّز، مما ينتج عنه أعراض ضيق وانتباج مع ضعف في استقبال الحس العميق وحس الاهتزاز.

فقدان الحسّ في آفات جذر العصب

تتظاهر هذه الآفات عادةً بالألم كسِمةٍ بارزة، إما داخل العمود الفقري أو في ضفائر الأطراف. يُشعَر بالألم في مِبضَع العضل بدلًا من القطاع الجلدي غالبًا. يُمكن استنتاج جذر العصب المُصاب من نمط القطاع الجلدي لفقدان الحس، على الرغم من أن التداخل قد يقود إلى أن يكون هذا أصغر من المتوقّع.

فقدان الحسّ في آفات الحبل الشوكي

تؤدي الآفات المستعرضة للنخاع إلى فقدان جميع الطرائق الحسيّة التي تقلّ عن هذا المستوى القطاعي، على الرغم من أنّ المستوى السريري قد يشمل فقداً حسياً في 2–3 شدف أقل من الموقع التشريحي للآفة. في كثير من الأحيان، هناك نطاق

من المذل أو فَرط الحس في الجزء العلوي من منطقة فقدان الحواس. قد يكشف الفحص السريري عن فقدان حسّي متفارق، أيّ أنماط مختلفة في المسالك النخاعية المهادية والعمود الظهري. إذا كانت الآفة المستعرضة وعائية بسبب خُثار الشريان الشوكي الأمامي فقد تتأثر السبل النخاعية المهادية بينما قد تعفّ عن الثلث الخلفي من الحبل الشوكي (مسارات العمود الظهري).

الآفات التي تؤذي جانبًا واحدًا من الحبل الشوكي ستؤدي إلى فقدان في المسالك النخاعية المهادية (الألم والحرارة) في الجانب المُقابل، وفي مسالك العمود الظهري (حس الاهتزاز وتموضع المفصل) في الجهة الموافقة من الجسم – متلازمة براون سيكوارد.

الآفات في مركز الحبل الشوكي (مثل تكهّف النخاع: انظر الإطار 25.83 والشكل 25.51) تعفّ عن الأعمدة الظهرية ولكنها تتضمّن الألياف النخاعية المهادية التي تعبر الحبل من كلا الجانبين على طول الآفة. لا يوجد فقد حسّي في الشدف أعلى وأسفل الآفة؛ ويوصف هذا الفقد الحسي ’مُنقطِع’. يوجد فقدان في المنعكس على مستوى الآفة أحيانًا إذا تأثرت الألياف الواردة في القوس الانعكاسية.

الآفة المعزولة للأعمدة الظهرية ليست غير شائعةٍ في التصلّب المتعدّد. ينتج عن ذلك شعور مميّز مزعج وشعور بضغط على الطرف (الأطراف) المعنية، وعلى الرغم من عدم فقدان الإحساس بالوخز أو درجة الحرارة، فإنّ فقدان استقبال الحس العميق المُرافق قد يحدّ بشدّة من وظيفة الطرف (الأطراف) المُتأثرة.

فقدان الحسّ في آفات جذع الدماغ

يُمكن أن ترتبط الآفات الموجودة في جذع الدماغ بفقدان الحس ولكن التوزيع يعتمد على موقع الآفة. الآفة التي تقتصر على نواة مثلث التوائم أو نتوءاتها الحسيّة ستسبّب اضطرابًا حسيًّا في الوجه بنفس الجانب. على سبيل المثال، يُمكن مشاهدة ألم يُشبه ألم العصب مثلث التوائم في مرضى التصلّب المتعدد. إنّ تشريح وصلات مثلث التوائم يعني أنّ الآفات في الحبل الشوكي أو النخاع يُمكن أن تقود إلى أنماط ’ balaclava ’ من فقدان الحس. يُمكن أيضًا أن تتأذّى المسالك الحسيّة التي تنطلق من الحبل الشوكي في جذع الدماغ، مما يؤدي إلى فقد حس متزامن في الذراع (الذراعين) و/أو الساق (الساقين).

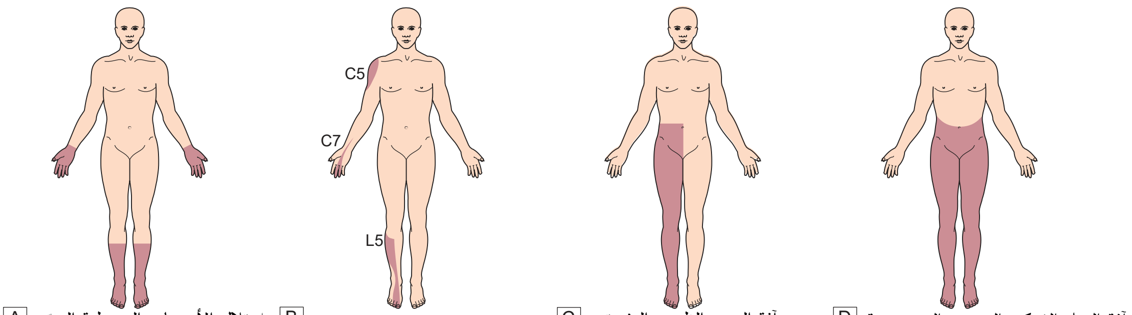
فقدان الحسّ في آفات نصف الكرة المخيّة

يتلقّى الفص الصدغي والجداري والقذالي معلومات حسيّة تتعلّق بالحواس المختلفة للمس والرؤية والسمع والتوازن (انظر الإطار 25.2). نقاط الدخول البدئية إلى القشرة هي المناطق القشريّة الأولية ذات الصلة (انظر الشكل 25.4). سيؤدي الضرر الذي يلحق بأيّ من هذه المناطق الأولية إلى تقليل أو فقدان القدرة على إدراك تلك الحاسّة المعيّنة: الأعراض ’سلبية’. يُمكن أن تؤدي الاستثارة غير الطبيعيّة لهذه المناطق إلى إدراك خاطئ (أعراض ’إيجابية’) وأكثرها شيوعًا هي الأورة البصرية للصداع النصفي (الأضواء الساطعة أو العتمة الومّاضة).

من المُحتمل أكثر أن تُسبّب الآفات القشرية فقدان مختلط حسّي وحركي. يُمكن أن تُسبّب الآفات الجوهريّة في القشرة الجدارية (كما في السكتات الدماغية الكبيرة) فقدانًا شديدًا في استقبال الحس العميق وقد تُبطل الإدراك الواعي بوجود الطرف (الأطراف) المُصابة، والمعروف باسم الإهمال؛ قد يكون من الصعب تمييزه عن الشلل. تكون المسارات مضغوطة بإحكام في المهاد لدرجة أنّ السكتات الدماغية الجوبيّة الصغيرة يُمكن أن تُسبّب فقداناً حسياً نصفيّاً معزولاً في الجانب المُقابل.

ألم الاعتلال العصبي Neuropathic pain

ألم الاعتلال العصبي هو عرض عصبي إيجابي ناتج عن خلل وظيفي في جهاز إدراك الألم، على عكس مُستقبلة أذية الألم، وهو ثانوي للعمليات المرضية مثل الالتهاب. يتميّز ألم الاعتلال العصبي بسمات واسمة وعادةً ما يُثير إحساسًا مزعجًا ومستمرًا وحارقًا. يكون هناك حساسية متزايدة للمس غالبًا بحيث تتسبّب الفرشنة الخفيفة في المنطقة المُصابة بألم حاد (الأم الخيفي). يشعر المريض بالمنبّهات المؤلمة كما لو

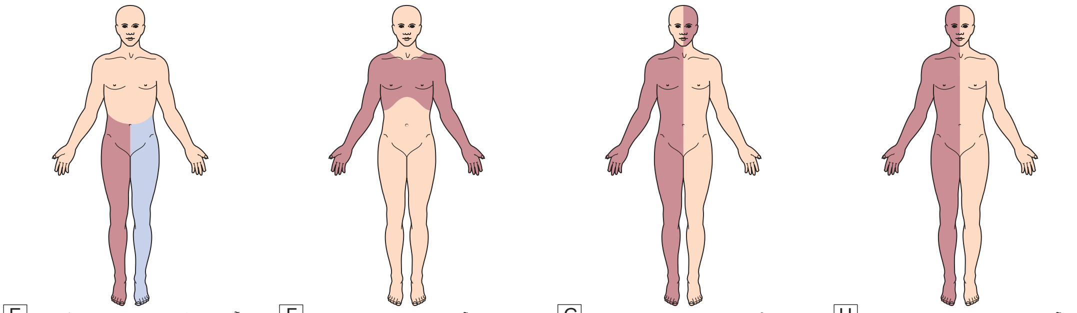


D آفة الحبل الشوكي الصدري المستعرضة

C آفة العمود الظهري المفردة

B الجذور الحسية

A اعتلال الأعصاب المحيطية المعمّم



H آفة نصف الكرة (المهادية)

G آفة منتصف جذع الدماغ

F آفة الحبل المركزي

E آفة الحبل وحيدة الجانب (براون سيكوارد)

الشكل 25.18 أنماط فقدان الحس. A اعتلال الأعصاب المحيطية المعمّم. B الجذور الحسية: بعض الأمثلة الشائعة. C آفة العمود الظهري المفردة (فقدان استقبال الحس العميق وبعض اللمس). D آفة الحبل الشوكي الصدري المستعرضة. E آفة الحبل وحيدة الجانب (براون سيكوارد): عجز العمود الظهري (والحركي) بنفس الجانب وعجز النخاعي المهادي في الجانب المقابل. F آفة الحبل المركزي: توزيع ’cape’ للفقدان النخاعي المهادي. G آفة منتصف جذع الدماغ: فقدان الحس بالوجه بنفس الجانب وفقدان في الطرف المقابل من الجس أسفل قمة الرأس. H آفة نصف الكرة (المهادية): فقدان في الجانب المقابل على جانب واحد من الوجه والجسم.

أنها تنشأ من منطقة أكبر من تلك التي تمّ لمسها، وقد تحدث أيضًا هبّات عفوية من الألم. قد ينشأ الألم عن طرق أخرى (الألم الخيفي) ويتأثّر بشكلٍ كبير بالمؤثرات العاطفية. الأسباب الأكثر شيوعًا لألم الاعتلال العصبي هي اعتلال الأعصاب السكري وألم العصب مثلث التوائم وما بعد الهربس والرضوض التي تُصيب العصب المحيطي. قد يكون علاج هذه المتلازمات صعبًا. قد تُساعد الأدوية التي تُعدّل أجزاء مختلفة من الجهاز المستقبل للألم، مثل الـ gabapentin أو carbamazepine أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. تنجح المعالجة الموضعيّة (العلاج الموضعي أو حصارات العصب) أحيانًا ولكنها قد تزيد من العجز الحسي وتزيد من سوء الحالة. أثبت التحفيز الكهربائي نجاحه في بعض الأحيان. للمزيد من المعلومات، راجع الفصل 34.

فقدان الحسّ في آفات نصف الكرة المخيّة

يتلقّى الفص الصدغي والجداري والقذالي معلومات حسيّة تتعلّق بالحواس المختلفة للمس والرؤية والسمع والتوازن (انظر الإطار 25.2). نقاط الدخول البدئية إلى القشرة هي المناطق القشريّة الأولية ذات الصلة (انظر الشكل 25.4). سيؤدي الضرر الذي يلحق بأيّ من هذه المناطق الأولية إلى تقليل أو فقدان القدرة على إدراك تلك الحاسّة المعيّنة: الأعراض ’سلبية’. يُمكن أن تؤدي الاستثارة غير الطبيعيّة لهذه المناطق إلى إدراك خاطئ (أعراض ’إيجابية’) وأكثرها شيوعًا هي الأورة البصرية للصداع النصفي (الأضواء الساطعة أو العتمة الومّاضة). من المُحتمل أكثر أن تُسبّب الآفات القشرية فقدان مختلط حسّي وحركي. يُمكن أن تُسبّب الآفات الجوهريّة في القشرة الجدارية (كما في السكتات الدماغية الكبيرة) فقدانًا شديدًا في استقبال الحس العميق وقد تُبطل الإدراك الواعي

بوجود الطرف (الأطراف) المُصابة، والمعروف باسم الإهمال؛ قد يكون من الصعب تمييزه عن الشلل. تكون المسارات مضغوطة بإحكام في المهاد لدرجة أنّ السكتات الدماغية الجوبيّة الصغيرة يُمكن أن تُسبّب فقداناً حسياً نصفيّاً معزولاً في الجانب المُقابل.

ألم الاعتلال العصبي Neuropathic pain

ألم الاعتلال العصبي هو عرض عصبي إيجابي ناتج عن خلل وظيفي في جهاز إدراك الألم، على عكس مُستقبلة أذية الألم، وهو ثانوي للعمليات المرضية مثل الالتهاب. يتميّز ألم الاعتلال العصبي بسمات واسمة وعادةً ما يُثير إحساسًا مزعجًا ومستمرًا وحارقًا. يكون هناك حساسية متزايدة للمس غالبًا بحيث تتسبّب الفرشنة الخفيفة في المنطقة المُصابة بألم حاد (الأم الخيفي). يشعر المريض بالمنبّهات المؤلمة كما لو أنها تنشأ من منطقة أكبر من تلك التي تمّ لمسها، وقد تحدث أيضًا هبّات عفوية من الألم. قد ينشأ الألم عن طرق أخرى (الألم الخيفي) ويتأثّر بشكلٍ كبير بالمؤثرات العاطفية. الأسباب الأكثر شيوعًا لألم الاعتلال العصبي هي اعتلال الأعصاب السكري وألم العصب مثلث التوائم وما بعد الهربس والرضوض التي تُصيب العصب المحيطي. قد يكون علاج هذه المتلازمات صعبًا. قد تُساعد الأدوية التي تُعدّل أجزاء مختلفة من الجهاز المستقبل للألم، مثل الـ gabapentin أو carbamazepine أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة. تنجح المعالجة الموضعيّة (العلاج الموضعي أو حصارات العصب) أحيانًا ولكنها قد تزيد من العجز الحسي وتزيد من سوء الحالة. أثبت التحفيز الكهربائي نجاحه في بعض الأحيان. للمزيد من المعلومات، راجع الفصل 34.

الحركات غير الطبيعية Abnormal movements

تؤدي اضطرابات الحركة إما إلى حركة إضافية غير مرغوب بها (اضطرابات فرط الحركة) أو قلّة الحركة (اضطرابات نقص الحركة) (الإطار 25,15). في كلتا الحالتين، تتوضّع الآفة في العقد القاعدية غالبًا على الرغم من أنّ بعض الرعاشات مرتبطة باضطراب المخيخ أو جذع الدماغ. تُعتبر اضطرابات الحركة الوظيفية شائعة وقد تُحاكي جميع المتلازمات العضوية أدناه. يُعتبر داء باركنسون من أهم اضطرابات نقص الحركة. الباركنسونيّة هي وصف سريري لمجموعة من الأعراض، بما في ذلك الرعاش وبطء الحركة والصمَل. في حين أنّ القصة مهمّة دائمًا، فمن الواضح أن المراقبة أمر حيويّ؛ تكمن الكثير من المهارة في تشخيص اضطرابات الحركة في التعرّف على الأنماط. حالما يتم إثبات المشكلة هل هي فرط حركة أو نقص فيها؟، تتمثل المهمة التالية في تصنيف الحركات إلى حد أبعد، مع القبول أنه يوجد تداخل في أغلب الحالات. وقد نستفيد من تسجيل فيديو للحركات (بموافقة المريض)، لكي نتمكن من عرضها على خبير باضطرابات الحركة ووضع تشخيص سريع في الحالات المُقلقة.

الرُّعاش Tremor

يسبِّب الرُّعاش التقلُّصُ المتناوب للعضلات الشادّة/الضادّة ويُحدِث اهتزازاً نظمياً في الجزء المتأثر من الجسم. عند تقييم الرعاش، ينبغي أخذ الوضع والجزء المتأثر من الجسم والتواتر والسعة بعين الاعتبار، لأنها تقدِّم مفتاحاً للتشخيص (الإطار 25.16).

المتلازمات الأخرى لفرط الحركية Other hyperkinetic syndromes

تتضمن الحركاتُ غيرُ الإرادية غيرُ النظمية الرَّقصَ والكَنَعَ والزَّفْنَ وعسرَ المقوية والرمعَ العضلي والعَرَّات. يتم تصنيفها من خلال المظهر السريري والموجودات المرافقة، ويشيع التداخل فيما بينها، كما في الكَنَع الرَّقصي.

الرَّقص Chorea

يشير الرَّقص إلى حركات نفضية موجزة غير إرادية وغير هادفة، تُبدي التململ وتؤثر على مناطق مختلفة. تقترح هذه الحركات مشكلةً في النواة المُذَنَّبة (كما في داء هنتينغتون) وتمثل اختلاطاً شائعاً للعلاج بالليفودوبا في داء باركنسون. تَظهر الأسباب الأخرى في الإطار 25.17.

25.15 اضطرابات الحركة

الوصف	السمات	الأمثلة
اضطرابات نقص الحركية Hypokinetic disorders		
الباركنسونية	تعذُّر الحركة الصَمَل الرُعاش فقدان منعكسات الوضعة السمات الأخرى تعتمد على السبب	داء باركنسون مجهول السبب المتلازمات التنكسية الأخرى المُحرَّضة بالعقاقير (انظر الإطار 25.54)
الجامود	الخَرَس أو الصُمات الوضعية المديدة والمرونة الشمعية	عادةً نفسي؛ إذا كان عصبياً، فالأشيع أن يكون من منشأ وعائي
اضطرابات فرط الحركية Hyprkinetic disorders		
الرُعاش Tremor	اهتزاز نظمي لجزء من الجسم (انظر الإطار 25.16)	الرعاش الأساسي. داء باركنسون. المُحرَّض بالأدوية.
الرَّقَص Chorea	نفضي، موجز ، حركات غير إرادية	داء هنتينغتون. المُحرَّض بالأدوية.
العَرَّات Tics	نمطية، حركات تكرارية، قابلة للكبح لفترة موجزة	متلازمة توريت Tourettes syndrome
الرَّمَع العضلي Myoclonus	نفضات عضلية مثل الصدمة	الصَّرَع نفضات نومية الداء القشري البؤري
عسر المقوية Dystonia	تقلص عضلي مديد يسبب وضعيات شاذة+/− رُعاشاً	وراثية المتلازمات المعممة لعسر المقوية حالات عسر المقوية البؤرية عند البالغين (مثل الصَّعَر)
أخرى Others	متنوعة	حالات عسر الحركية الانتيابي بفرط الحركية تشنُّج نصف الوجه المتلازمات المتأخرة

الكَنَع Athetosis

حركاتٌ متلويةٌ بطيئة في الأطراف تتشارك غالباً مع الرَّقَص ولها أسباب مُشابهة.

الزَّفْن Ballism

يسبب هذا الشكل حركاتٍ قذفية عنيفة في طرف واحد غالباً (الزَّفْن الأحادي) أو في جانب واحد من الجسم (الزَّفْن الشقي). تتمركز الآفة إلى النواة تحت المهادية subthalamic nucleus في الجانب المقابل وأشيع سبب له هو السكتة stroke.

عسر المقوية Dystonia

يسبب التقلُّص العضلي المديد غير الإرادي وضعياتٍ أو حركاتٍ شاذة. ربما يكون معمماً (عادةً في المتلازمات الوراثية التي تبدأ في الطفولة)، أو بصورة أشيع بؤري/قطعي (كما في الصَّعَر، عندما يلتوي الرأس بشكل متكرر باتجاه جانب واحد). تحدث بعض حالات عسر المقوية مع أعمال محددة فقط، مثل تشنُّج الكاتب أو 'التشنجات' المهنية الأخرى. وللرُّعاش بعسر المقوية ارتباط بهذا الموضوع وهو غير متناظر وذو سعة كبيرة.

الرَّمَع العضلي Myoclonus

يتألف الرمع العضلي من نفضات عشوائية معزولة موجزة في المجموعات العضلية. وقد يحدث بشكلٍ فيزيولوجي كالذي يحصل عند الدخول بالنوم (النفضات النومية). بصورة مُشابهة، تُعد النفضةُ الرمعيةُ العضليةُ من مكونات الاستجابة الإجفالية الطبيعية، التي ربما تتفاقم في بعض الاضطرابات النادرة (الوراثية بالمقام الأول). ربما يحدث الرمع العضلي في اضطرابات القشرة المخية، مثل بعض أشكال الصرع. كما أنه يمكن أن ينشأ من البنى تحت القشرية، أو بصورة أندر من قطع النخاع الشوكي.

العَرَّات Tics

العَرَّاتُ هي حركاتٌ تكراريةٌ نمطيةٌ، مثل الطَّرْف (بكلا العينين) أو الغمز (بعين واحدة) أو هز الرأس أو هز الكتف. بخلاف حالات عسر الحركية، وقد يكون المريض قادراً على كبحها لفترة قصيرة فقط. تشيع العرّاتُ المعزولة في الطفولة وتختفي فيما بعد. وتُعرَّف متلازمة توريت بأنها وجود عرّات صوتية وحركية متعددة ربما تتطور بمرور الوقت؛ ترتبط بصورة

25.16 أسباب وخصائص الرُّعاش

	الجزء المتأثر من الجسم	الوضع	التواتر	السعة	الخواص
الرعاش الفيزيولوجي Physiological	كلا الذراعَين>الساقَين	الوضعية، الحركة	عالٍ	صغيرة (ناعم)	يتعزز بالقلق والعاطفة والعقاقير والسموم
الباركنسونية Parkinsonism	أحادي الجانب أو غير متناظر الذراع>الساق، الذقن، لا يصيب الرأس مطلقاً	الراحة ربما يحدث الرعاش بالوضعية والرعاش المتأخر	منخفض (3-4 هرتز)	متوسطة	نموذجياً لف الأقراص، الإبهام والسبابة، السمات الأخرى للباركنسونية
الرُّعاش الأساسي Essential tremor	الذراعَان بالجانبين، الرأس	الحركة	عالٍ (8-10 هرتز)	منخفضة إلى متوسطة	القصة العائلية؛ 50% تستجيب على الكحول.
عسر المقوية Dystonic	الرأس والذراعَان والساقَان	الوضعية	متغيرة	متغيرة	السمات الأخرى لعسر المقوية، غالباً الرعاش النفضي
الوظيفي Functional	أي جزء	أي وضع	متغيرة	متغيرة	يشتت الانتباه

متكررة بمرض نفسي مثل الوساوس القهرية أو الاكتئاب أو إيذاء الذات أو اضطراب نقص الانتباه. ربما تحدث العرّات أيضاً في داء هنتينغتون وداء ويلسون، أو بعد الخمج بالعقديات.

الإدراك الشاذ Abnormal perception

يشترك الفصان الجداريان في المعالجةِ والتكاملِ العُلْويّنِ للمعلومات الحسية الأولية. يحدث ذلك في باحات يُشار لها باسم القشرة 'الترابطية' association cortex، إنّ الضرر الذي يصيب الباحة التي تُحدِث عدم الانتباه الحسي (بما فيه البصري)، واضطرابات الإدراك الفراغي، واختلال السلوك المُوجَّه بالفراغ، يؤدي إلى اللاأدائية. اللاأدائية هي العجزُ عن أداء النشاط المعقد المُنظَّم في ظل وجود وظيفة أساسية طبيعية حركية وحسية ومخيخية (بعد استبعاد الضعف والخَدَر والرنح كأسباب لذلك). تتضمن الأمثلةُ عن نشاطات حركية معقدة ارتداءَ الملابس واستعمالَ أدوات الطعام والتوجُّهَ الجغرافي. تتضمن الاضطراباتُ الأخرى التي يمكن أن تنتج من تأذي القشرة الترابطية صعوبةَ القراءةِ (عسر القراءة) أو الكتابةِ (عسر الكتابة) أو العجزَ عن تمييز الأشياء المألوفة (العَمَه). تظهر نتائج الضرر لفصوص معينة في الدماغ في الإطار 25.2.

25.17 أسباب الرَّقَص

وراثية

- داء هنتينغتون (HD) والمتلازمات المماثلة لـ HD
- داء ويلسون
- Neuroacanthocytosis
- الضمور اللوزي الشاحبي المسنني الحمراوي
- الرقص الوراثي السليم
- عسر الحركية الانتيابي

الأذية الدماغية عند الولادة (من ضمنها اليرقان النووي)

الرض الدماغي

الأدوية

- ليفودوبا (طويل الأمد مع داء باركنسون)
- مضادات الذُّهان
- مضادات الصرع
- موانع الحمل الفموية

الاستقلابية

- الاضطرابات التي تؤثر على الدرق وجارات الدرق وتوازن كل من الغلوكوز والصوديوم والكالسيوم والمغنزيوم
- الحمل

المناعية الذاتية

- بعد العقديات (رَقَص سيدينهام)
- متلازمة الأضداد المضادة للفوسفوليبيدات
- التهاب الدماغ المناعي الذاتي
- الذئبة الحمامية الجهازية

الآفات البنيوية في النوى القاعدية (في النواة المُذَنَّبة عادةً)

- الوعائية
- بزوال الميالين
- الأورام الدماغية

تبدلات التوازن والدُّوار Altered balance and vertigo

يُعد التوازنُ عمليةً ديناميكيةً معقدةً تتطلب التعديل المستمر لعضلات كل من المحور والأطراف بُغية مُعادلة تأثيرات الجاذبية والتبدلات في وضع الجسم وحمولة الوزن (وبالتالي مركز الجاذبية) مما يمنع الشخص من السقوط. يتطلب ذلك الأمرُ مُدخلاتٍ من مجموعة متنوعة من المستقبلات الحسية (البصرية والدهليزية والحس العميق)، والمعالجةَ من قبل المخيخ وجذع الدماغ، ومُخرجاتٍ عبر عدد من السبل النازلة (مثل السبل الدهليزي الشوكي والحمراوي الشوكي والشبكي الشوكي).

وبالتالي يمكن أن تنشأ اضطرابات التوازن من أي جزء من هذه العملية. الاضطرابات في المُدخلات (فقدان الرؤية أو الاضطرابات الدهليزية أو نقص حس الوضعة المفصلي) أو في المعالجة (تأذي النوى الدهليزية أو المخيخ) أو في الوظيفة الحركية (آفات النخاع الشوكي أو ضعف الساقين لأي سبب) يمكن لها جميعاً أن تلحق الضرر بالتوازن. ربما يشتكي المريض من أعراض مختلفة، بالاعتماد على موقع الآفة. على سبيل المثال، ربما يؤدي فقدانُ حسّ الوضعةِ المفصلي أو الوظيفةِ المخيخيةِ إلى الإحساس بعدم الثبات، بينما قد يؤدي تأذي النوى أو التيه الدهليزي إلى توهم وجود حركة، مثل الدوار (انظر في الأسفل). إن القصةَ الدقيقةَ ضروريةٌ. بما أن الرؤية يمكن غالباً أن تُعاوض عن نقص حس الوضعة المفصلي، فإن المرضى ذوي الاعتلالات العصبية المحيطية أو فقدان وظيفة العمود الظهري سيجدون غالباً مشاكلهم أوضح في الظلام.

ربما يُظهر فحص هؤلاء المرضى علامات جسدية تعتمد من جديد على موقع الآفة. ربما تتظاهر الشذوذات الحسية كتبدلات في حدة البصر أو الحقل البصري (ومن الممكن أن تترافق بشذوذات على تنظير قعر العين)، أو تبدلات في حركات العين (تتضمن الرأرأة)، أو تأذي وظيفة الدهليز، أو نقص حس الوضعة المفصلي. ربما يتظاهر اضطراب الوظيفة المخيخية بالرأرأة أو الرُّتَّة أو الرَّنَح أو صعوبة المشي (عدم الثبات أو العجز عن أداء مِشية ترادفية؛ انظر في الأسفل). سوف يُكتشف ضعف الساقين، إن وُجد، بفحص الأطراف.

الدُّوار Vertigo

يُعرَّف الدوارُ بأنه الإدراك الشاذ لحركة من قبل البيئة أو الذات، ويحدث بسبب معلومات متضاربة من البصر والحس العميق والدهليز حول وضع الشخص في الفراغ. ينشأ الدوار بشكل شائع من اختلال مُدخلات الدهليز وقد جرَّبه معظم الناس، على اعتبار أنه 'الدوخة' التي تحدث بعد أن يلف الشخص حول نفسه بقوة ويتوقف عندئذٍ. يسبب خللُ وظيفة التيه ثنائي الجانب غالباً بعضاً من عدم الثبات. يستمر الدوار التيهي عادةً أياماً متواصلة، رغم أنه قد يتكرر، بينما يكون الدوار الناتج عن الاضطرابات المركزية (جذع الدماغ) غالباً مستمراً ويترافق بعلامات أخرى لجذع الدماغ. يستمر دوار الوضعة الانتيابي السليم ثوانٍ قليلة أثناء حركة الرأس. سوف تُبدي القصةُ الدقيقةُ السببَ المرجحَ عند معظم المرضى.

المِشية الشاذة Abnormal gait

يمكن أن تؤثر العديد من الاضطرابات العصبية على المِشية. إن مراقبةَ المرضى أثناء دخولهم لغرفة الاستشارة يمكن أن تكون غنية بالمعلومات، رغم أن الفحصَ المنهجيَّ هامٌ أيضاً. تحتاج اضطرابات المِشية عصبية المنشأ للتمييز عن تلك التي تسببها الشذوذات الهيكلية، التي تتميز عادةً بالألم الذي يسبب مِشية عرجاء (لتفادي الألم)، أو العَرَج. ربما تكون تبدلات المِشية غير المتوافقة مع أي خلل تشريحي أو فيزيولوجي ناجمةً عن اضطراباتٍ وظيفيةٍ.

المِشية الهرمية Pyramidal gait

تسبب آفاتُ العصبون المحرك العلوي انبساطاً مميّزاً في الساق المتأثرة. إن الميل الناتج عن ذلك لأصابع القدم للارتطام بالأرض أثناء المشي يتطلب من الساق أن تتأرجح باتجاه الخارج بالنسبة للورك (الحركة بشكل دائري). ومع ذلك، قد يُقدِّم ارتداءُ حذاء في الجانب المتأثر إلى الأسفل من أصابع القدم دليلاً على هذا النمط من المِشية. ويكون اللاتناظر في الشلل النصفي hemiplegia بين الجانبين المصاب والطبيعي واضحاً عند المشي، ولكن في الخزل السفلي paraparesis يتأرجح كلا الطرفين السفليين ببطء بعيداً عن الورك بوضعية

البسط، ويُسحبان بصلابة فوق الأرض –تُوصَف بأنها 'المشي في الطين' walking in mud.

هبوط القدم Foot drop

في المشي الطبيعي، يكون العَقِب هو الجزء الأول من القدم الذي يرتطم بالأرض. سوف تسبب آفة العصبون المحرّك السفلي المؤثرة على الساق ضعفاً في العطف الظهري للكاحل، مما يؤدي إلى نزول مُسيطَر عليه بدرجة أقل في القدم، فتصدر صوتاً رطمياً عند ارتطامها بالأرض. في الحالات الشديدة، يجب رفع القدم عالياً إلى الركبة لإفساح المجال للقدم المعطوفة ظهرياً بشكلٍ غير كافٍ لتتأرجح مما يؤدي إلى مشية ذات خطوات عالية.

مشية اعتلال العضلات Myopathic gait

أثناء المشي، يتطلب النقل المتناوب لوزن الجسم من خلال كل ساق تبعيداً مناسباً للورك. في ضعف العضلات الداني الناجم عادةً عن أمراض العضلات، لا تثبِّت هذه العضلات الورك بشكلٍ ملائم وتكون حركات الجذع مُبالَغ فيها فتنتج المشية الدولابية أو المتهادية.

المشية الرنحية Ataxic gait

يمكن أن تنجم المشية الرنحية عن آفات في المخيخ أو الجهاز الدهليزي أو الأعصاب المحيطية. يمشي المرضى المصابون بآفات في القسم المركزي من المخيخ (الدودة) مشية عريضة القاعدة مميزة 'كما في حالة السُكرْ' (تُعدّ الوظيفة المخيخية حسّاسة بشكلٍ خاص للكحول). يمشي المرضى المصابون باضطرابات دهليزية حادة بشكلٍ مشابه إلّا أنّ الدوار المُصاحِب يكون مميزاً. قد تكون عدم القدرة على المشي بوضعية عقب إلى إصبع هي العلامة الوحيدة على انخفاض حدّة الوظيفة المخيخية. يمكن أن تسبب عيوب استقبال الحس العميق مشية رنحية أيضاً. يجعل ضعف حس الوضعة بالمفصل المشي غيرَ موثوقٍ به وخصوصاً في الضوء الضعيف. تميل الأقدام لأن توضَع على الأرض بتركيز كبير، ويُفترَض أنّ ذلك يعزز مدخول استقبال الحس العميق مما يؤدي إلى مشية 'الدَّمْغ' stamping' gait'.

المشية اللاأدائية Apraxic gait

في المشية اللاأدائية، تكون القوة والوظيفة المخيخية واستقبال الحس العميق طبيعية عند فحص الساقين. يمكن أن يكون المريض قادراً على تنفيذ المهام الحركية المعقّدة (مثل حركة ركوب الدرّاجة) عندما يكون مستلقياً، ومع ذلك لا يمكن برمجة الفعل الحركي للمشي. في خلل الوظيفة الدماغية العليا هذا، تبدو الأقدام ملتصقة بالأرض والمريض لا يستطيع المشي. تُعدّ المشية اللاأدائية علامة على مرض في نصف الكرة المخيّة ثنائي الجانب منتشر (مثل استسقاء الدماغ سوي الضغط) أو على مرض منتشر في الفص الجبهي.

المشية قصيرة الخطوة Marche à petitis pas

تتميز هذه المشية بخطوات صغيرة وبطيئة وغير مستقرة بشكلٍ واضح. تختلف هذه المشية عن المشية التسارعية المتواجدة في داء باركنسون parkinson's disease (انظر أدناه)، من حيث أنها تفتقر للسرعة المتزايدة والتجميد [الانقطاع عن الحركة]. والسببُ المعتاد هو الأمراض الدماغية الوعائية بإصابة الأوعية الصغيرة وتترافق مع علامات العصبون المحرِّك العلوي ثنائية الجانب.

المشية خارج الهرمية Extrapyramidal gait

تقود الصلابة وبطء الحركة الناجمة عن خلل وظيفة العقد القاعدية إلى وضعة منحنية وصعوبات مميزة في المشية، مع مشكلات في الشروع بالمشي وضبط إيقاع المشية. قد يتعثّر المرضى أثناء محاولتهم البدء بالمشي أو عند المشي عبر المداخل ('التجميد'). سيتم تحريك مركز الثقل للأمام للمساعدة في الدفعان والذي مع ضعف التحكم المحوري يمكن أن يؤدي إلى تسريع إيقاع جرّ القدم وصعوبة التوقف. ينتج عن هذه المشية المتسارعة: خطوات أوليّة متقطعة والتي تزداد بسرعة في التواتر بينما تتناقص في الطول.

شذوذات الكلام واللغة Abnormal speech and language

قد يكون اضطراب الكلام خللاً معزولاً في انفتاح مخرج الصوت (الرَتّة dysarthria) أو قد يتضمن الاضطراب اللغوي (خلل الكلام dysphasia). ينجم خلل التصويت dysphonia (النقص في الصوت) عادةً عن الاضطراب الميكانيكي في الحنجرة، بينما تكون الرُتّة بشكلٍ وصفي عصبية المنشأ. يُعدّ خلل الكلام عصبي دائماً ويتوضَّع في نصف الكرة المخيّة المسيطر (عادةً الأيسر، بغض النظر عن جانب اليد المسيطرة). شُرِحَت مجموعات من مشكلات الكلام والبلع أدناه.

خلل التصويت Dysphonia

يصف خلل التصويت الكلام الأبَحّ أو الهمسي. يكون السبب الأشيع هو التهاب الحنجرة، إلّا أنّ خلل التصويت قد ينجم أيضاً عن آفة في العصبون القحفي العاشر أو عن مرض في الحبال الصوتية بما فيها خلل التوتر الحنجري. قد تسبب الباركنسونية ضعف تصويت مع انخفاض واضح في مقدار الكلام، وتترافق غالباً مع رُتّة مما يجعل الكلام صعب الفهم.

الرُتّة dysarthria

تتميز الرُتّة بالكلام سيئ الوضوح أو المتداخل، وقد تحدث بالترافق مع آفات المخيخ وجذع الدماغ والأعصاب القحفية السفلية، بالإضافة إلى أمراض الوهن أو الاعتلال العضلي. لا تتأثر الوظيفة اللغوية. تميل جودة الكلام لأن تختلف بالاعتماد على السبب، إلّا أنّه قد يكون من الصعب للغاية تمييز الأنواع المختلفة سريرياً (الإطار 25.18). نوقِشَت الرَتّة بمزيد من التفصيل في القسم الخاص بالأعراض البصلية.

خلل الكلام Dysphasia

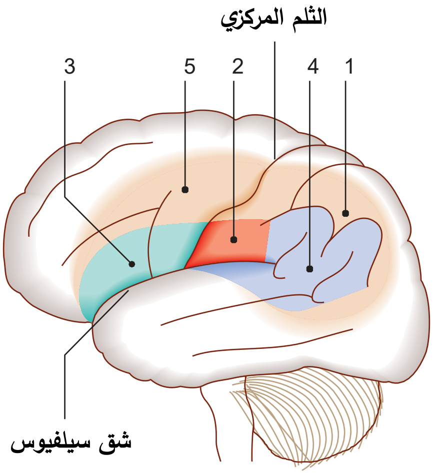
يُعدّ خلل الكلام (أو الحبسة aphasia) اضطراباً في المحتوى اللغوي للكلام. يمكن أن يحدث بسبب الآفات في مناطق واسعة من نصف الكرة المخية المسيطر (الشكل 25.19). يمكن أن تُصنَّف الحبسة وفقاً لمخرج الكلام إلى طليقة أو غير طليقة. الحبسة الطليقة، والتي تسمى أيضاً الحبسة الاستقبالية، هي اختلال مرتبط في الغالب بمدخلات أو استقبال اللغة، مع وجود صعوبات إما في الفهم السمعي اللفظي أو في تكرار الكلمات أو العبارات أو الجمل التي يتحدّث بها الآخرين. يكون الكلام سهلاً وطليقاً إلّا أنّ هناك صعوبات مرتبطة بمخرج اللغة كذلك، مثل خطل التسمية paraphasia (إما استبدال كلمات غير متشابهة أو كلمات غير صحيحة) والتكلُّم المُستحدَث neologisms (كلمات غير موجودة). تتضمن الأمثلة حبسة فيرنكة (التي تتركَّز في الفص الصدغي العلوي الخلفي) والحبسة عبر القشرية الحسية والحبسة التوصيلية وحبسة التسمية. يوجد في الحبسة غير الطليقة، التي تسمى

25.18 أسباب الرَتّة

النوع	الموقع	المميزات	الملامح المرافقة
الاعتلالية العضلية	عضلات الكلام	غير واضحة، سيئة النطق	ضعف في الوجه واللسان والعنق
الواهنة العضلية	الصفيحة المحركة الانتهائية	غير واضحة مع تعب وخلل تصويت وحدّة متقلبة	إطراق وشفع وضعف وجهي وعنقي
البصلية	جذع الدماغ	غير واضحة، متداخلة، أنفية غالباً	عسر بلع وشفع ورنح
'التفرُّسِية'	المخيخ	متداخلة، ضعف التوقيت والإيقاع، 'صوت رتيب'	رنح في الأطراف والمشية، رعاش في الرأس/الأطراف ورأرأة
التشنجية ('البصلية الكاذبة')	السبل الهرمية	غير واضحة، نبرة أنفية، تمتمة	حركات اللسان ضعيفة السرعة، زيادة المنعكسات ونفضة الفك
الباركنسونية	العقد القاعدية	غير واضحة، سريعة، متلعثمة، هادئة	رعاش، صلابة، مشية بطيئة متثاقلة
مختلّة التوتر	العقد القاعدية	متوترة، بطيئة، عالية النغمة	خلل التوتر وكنع

أيضاً الحبسة التعبيرية، صعوبات في اللفظ، ولكن في معظم الحالات يوجد فهم سمعي لفظي جيد نسبياً. تتضمن الأمثلة حبسة بروكا (المترافقة مع إمراضيات في المنطقة الجبهية السفلية)، والحبسة عبر القشرية الحركية والحبسة الشاملة.

تُعدّ الحبسات 'الصرفة' اختلال انتقائي في القراءة أو الكتابة أو إدراك الكلمات. قد تكون هذه الاضطرابات انتقائية تماماً. على سبيل المثال، شخص قادر على القراءة دون القدرة على الكتابة، أو أنه قادر على الكتابة دون القدرة على القراءة. تتضمن الأمثلة اللاقرائية واللاكتابية الصرفة وصمم الكلمات الصرف. كثيراً ما يُساء تفسير خلل الكلام (وهو عرض بؤري) على أنه تَوهان (وهو غير بؤري) ومن المهم دائماً اعتبار خلل الكلام على أنه تفسير بديل للمريض 'المرتبك' بوضوح. يمكن أن يُساء فهم/يُساء تهجئة خلل الكلام dysphasia على أنه عسر بلع dysphagia، ولهذا السبب يفضِّل البعض استخدام 'الحبسة aphasia' لتجنب الالتباس.



الشكل 25.19 تصنيف مشكلات الكلام القشرية. (١) حبسة فيرنكة: خلل كلام طليق مع فهم ضعيف وتكرار ضعيف. (٢) الحبسة التوصيلية: حبسة طليقة مع فهم جيد وتكرار ضعيف. (٣) حبسة بروكا: حبسة غير طليقة مع فهم جيد وتكرار ضعيف. (٤) الحبسة عبر القشرية الحسية: حبسة طليقة مع فهم ضعيف وتكرار جيد. (٥) الحبسة عبر القشرية الحركية: حبسة غير طليقة مع فهم جيد وتكرار جيد. تسبب الآفات الكبيرة المؤثرة على كل المناطق ١–٥ حبسة شاملة.

اضطراب الشم Disturbance of smeel

تنجم الغالبية العظمى من حالات فقد الشم العرضية عن أسباب موضعية (الانسداد الأنفي) لكن يمكن أن تتلو إصابة الرأس. قد يسبق نقص الشم الأعراض الحركية بعدّة سنوات في مرض باركنسون، على الرغم من أنه نادراً ما يُلاحَظ من قِبَل المريض. تُعدّ آفات الفص الجبهي سبباً نادراً. قد تُصادَف الأعراض الشمية الإيجابية في مرض ألزهايمر والصرع.

الاضطرابات البصرية والشذوذات العينية Visual disturbance and ocular abnormal

قد ينجم اضطراب الرؤية عن مرض عيني بدئي أو عن اضطرابات في الاتصالات المركزية والقشرة البصرية. تكون الأعراض البصرية عادةً سلبية (فقد الرؤية) ولكن أحياناً تكون إيجابية بشكلٍ أشيع في الشقيقة migraine. قد تضطرب حركات العين، مما يؤدي إلى ازدواج الرؤية (الشفع) أو تغيُّم الرؤية. نوقِش فقد الرؤية أيضاً في الفصل 27.

فقد البصر Visual loss

قد يحدث فقد البصر كنتيجة للآفات في أي منطقة بين الشبكية والقشرة البصرية. وضّحَت أنماط فقد الساحة البصرية من خلال تشريح السبل البصرية (انظر الشكل 25.7). وصِفَت التظاهرات السريرية المرافقة في الإطار 25.19. تنجم الأعراض البصرية المؤثرة على عين واحدة فقط عن آفات التصالب البصري الأمامي.

يُعدّ فقد البصر العابر شائعاً جداً ومن المحتمل أن يكون فقد البصر المفاجئ الذي يستمر لمدة أقل من 15 دقيقة ذا منشأ وعائي. قد يكون من الصعب معرفة فيما إذا كان فقد البصر أحادي العين (الدوران السباتي) أو ثنائي العينين (الدوران الفقري القاعدي)، ومن المهم أن تسأل عمّا إذا كان المريض قد حاول إغلاق كل عين بالترتيب لمعرفة ما إذا كانت الأعراض قد أثّرت على عين واحدة أو كلتا العينين. يُعدّ اختبار الساحة البصرية جزءاً مهماً في الفحص، إمّا على جانب السرير أو رسمياً في قياس مجال البصر. تصبح عيوب الساحة البصرية أكثر تناظراً (تطابقاً) كلما اقتربت الآفة من القشرة البصرية.

تُعتبَر الأعراض البصرية الشقيقية شائعة للغاية ونادراً ما تشكّل تحدياً تشخيصياً عندما تترافق مع الصداع النموذجي والمظاهر الأخرى للشقيقة. قد تحدث بشكلٍ معزول، ورغم ذلك، فإنّ تمييزها عن ال TIA صعباً، لكن تسبب ال TIA نموذجياً أعراض (عمى) سلبية، بينما تسبب الشقيقة ظاهرة إيجابية (انظر أدناه). غالباً ما تستمر ال TIA لوقتٍ أقصر (بضع دقائق)، بالمقارنة مع مدّة أَوْرَة (نسمة) الشقيقة التي تستمر 10–60 دقيقة، وتملك ال TIA بداية ونهاية مفاجئة، على عكس التطور التدريجي لأورة الشقيقة.

الظـاهرة البصـــريـة الإيجـابيـة Positive visual phenomena

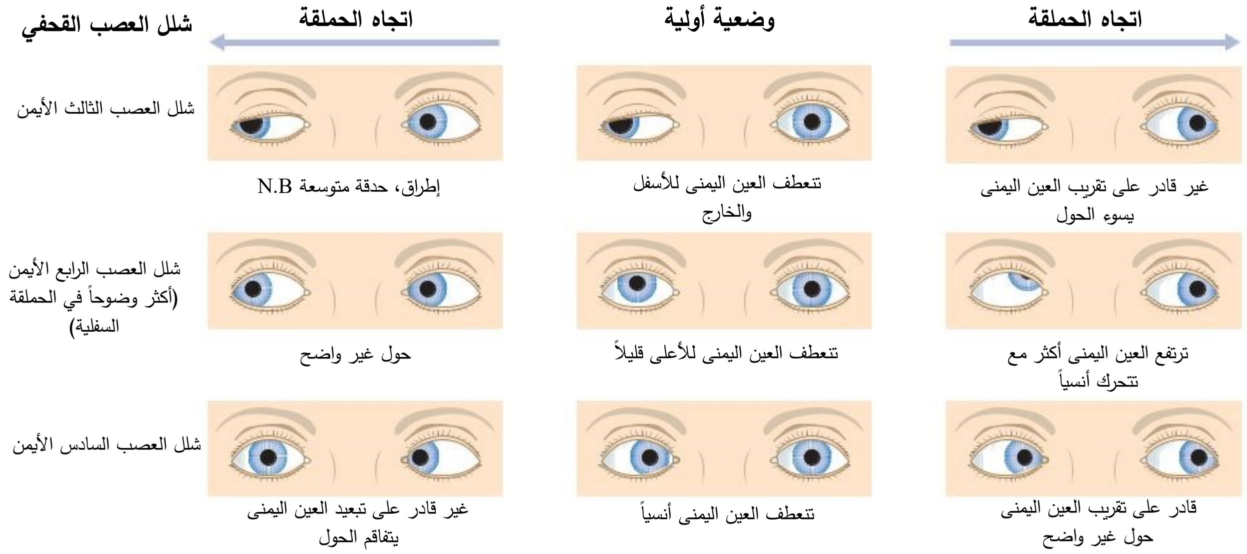
تُعدّ الشقيقةُ السببَ الأشيعَ، قد يصف المرضى الخطوط المتعرجة الفضية (طيف السُّوْر fortification spectrum) أو الأضواء الوامضة الملونة (عتمة جدارية teichopsia) وعادةً ما تسبق الصداع. قد تشير ومضات الضوء البسيطة (الوَبْصَة phosphenes) إلى أذية في الشبكية (مثل الانفصال) أو أذية في القشرة البصرية الأولية. قد تكون الهلوسات البصرية المتشكلة ناجمة عن الأدوية أو قد تنتج عن الصرع أو 'ظاهرة الفَكَاك' في الساحة البصرية العمياء (متلازمة شارلز بونيت Charles Bonnet syndrome).

25.19 المظاهر السريرية لفقدان المجال البصري

موقع الآفة	الأسباب الشائعة	الشكوى	فقدان المجال البصري	العلامات الفيزيائية المرافقة
القرص البصري/ الشبكية	أمراض الأوعية الدموية (بما في ذلك التهاب الأوعية الدموية) الزرق حالة التهابية	فقدان بصري جزئي / كامل حسب موقع الآفة، بما في ذلك إصابة عين واحدة أو كلتا العينين	عيب المجال البصري الأفقي عُتمة مقوسة	تدني القدرة البصرية انحراف بصري(بقعة) مظهر شبكية غير طبيعي
العصب البصري	التهاب العصب البصري الساركوئيد ورم اعتلال العصب البصري الوراثي ليبر	خسارة جزئية / كاملة لـ الرؤية في عين واحدة مؤلمة في كثير من الأحيان تتأثر الرؤية المركزية بشكل خاص	العُتمة المركزية أو المجاورة للمركز العمى أحادي العين	تدني القدرة البصرية تدني رؤية الألوان عيب حدقي وارد نسبي ضمور العصب البصري (متأخر)
التصالب البصري	ورم الغدة النخامية ورم قحفي بلعومي الساركويد	قد لاتوجد شكوى في حالات نادرة، ازدواج الرؤية/شفع ("شريحة نصفية)	عمى نصفي صدغي	شذوذ وظيفة الغدة النخامية
السبيل البصري	ورم مرض التهابي	رؤية مشوشة إلى جانب واحد من خط الوسط	عمى شقي مُماثل الجانب (مُتماصف) غير متطابق ثنائي الجانب	
الفص الصدغي	سكتة دماغية ورم مرض التهابي	رؤية مشوشة إلى جانب واحد من خط الوسط	عمى ربعي علوي متماصِف ثنائي الجانب	اضطرابات الذاكرة / اللغة
الفص الجداري	سكتة دماغية ورم مرض التهابي	رؤية مشوشة إلى جانب واحد من خط الوسط الاصطدام بالأشياء	عمى ربعي سفلي متماصِف ثنائي الجانب	اضطراب حسي بالجانب المقابل رأرأة عينية حركية
الفص القذالي	سكتة دماغية ورم مرض التهابي	رؤية مشوشة إلى جانب واحد من خط الوسط صعوبة في القراءة الاصطدام بالأشياء	عمى شقي مُتماصف (ربما بقعية)	الأضرار التي لحقت البنى الأخرى التي يغذيها الدوران الدموي الدماغي الخلفي

25.20 الأسباب الشائعة لتلف الأعصاب القحفية الثالث والرابع والسادس

الموقع	الإمراضيات الشائعة	الأعصاب المرتبطة	المظاهر المرتبطة
جذع الدماغ	احتشاء نزيف زوال الميالين الورم الداخلي	3 (منتصف الدماغ) 6 (تقاطع الجسر–البصلة السيسائية)	علامات هرمية بالجانب المقابل شلل الوجه بنفس جانب العصبون الحركي السفلي علامات جذع الدماغ / المخيخ الأخرى
داخل السحايا	التهاب السحايا (مُعدٍ / خبيث)	3 و 4 و / أو 6	السحايا، تظاهرات المرض الأولي
	ضغط مرتفع داخل الجمجمة	6	وذمة حليمة العصب البصري
		3(انفتاق شصّي)	تظاهرات الآفة التي تشغل مساحة
	أمهات الدم	3 (الشريان الوصالي الخلفي)	ألم
		6 (الشريان القاعدي)	ملامح النزف تحت العنكبوتية
	ورم الزاوية الجسرية المخيخية	6	8، 7، 5 آفات عصبية (حسب الاحتمال)
			علامات مخيخية
	رضح	3 و 4 و / أو 6	التظاهرات الأخرى للرضح
الجيب الكهفي	إنتان/ تخثر أم دم في الشريان السباتي الناسور السباتي الكهفي	3 و 4 و / أو 6	من الممكن إصابة العصب الخامس أيضًا الحدقة ثابتة ذات توضع متوسط (قد تكون الضفيرة الودية على الشريان السباتي متأثرة أيضًا)
الشق الحجاجي العلوي	الورم (مثل الورم السحائي في الجناح الوتدي) الورم الحبيبي	3 و 4 و / أو 6	قد تترافق مع جحوظ أو وذمة الملتحمة
الحجاج	الأوعية الدموية (مثل مرض السكري والتهاب الأوعية الدموية) إنتان ورم الورم الحبيبي رضح	3 و 4 و / أو 6	ألم غالبًا ما تنجو الحدقة من شلل العصب الثالث الوعائي


اتجاه الحملقة
وضعية أولية
اتجاه الحملقة
شلل العصب القحفي
غير قادر على تقريب العين اليمنى
يسوء الحول
تنعطف العين اليمنى للأسفل
والخارج
إطراق، حدقة متوسطة N.B
شلل العصب الثالث الأيمن
ترتفع العين اليمنى أكثر مع
تتحرك أنسياً
تنعطف العين اليمنى للأعلى قليلاً
حول غير واضح
شلل العصب الرابع الأيمن
(أكثر وضوحاً في الحملقة
السفلية)
قادر على تقريب العين اليمنى
حول غير واضح
تنعطف العين اليمنى أنسياً
غير قادر على تبعيد العين اليمنى
يتفاقم الحول
شلل العصب السادس الأيمن

الشكل 25.20 نتائج فحص شلل العصب الثالث والرابع والسادس. تميل الرؤية المزدوجة إلى أن تكون أكثر وضوحًا في النظرة الجانبية مقارنة بالموضع الأساسي.

ازدواج الرؤية (الشفع) Double vision

ينشأ الشفع من سوء ارتصاف misalignment في العينين، ويعني هذا أنّ الصورة لا يتم إسقاطها على النقاط ذاتها على كلا الشبكيتين. قد يتم الإبلاغ عن هذه الرؤية في أفضل الأحوال على أنها ضبابية بدلاً من الرؤية المزدوجة. يشير ازدواج الرؤية أحادي الجانب إلى مرض في تلك العين، بينما يشير ازدواج الرؤية ثنائي الجانب إلى سبب عصبي. سيؤدي إغلاق أي من العينين بدوره إلى إجهاض ازدواج الرؤية ثنائي العينين .بمجرد التأكد من وجود ازدواج الرؤية ثنائي العينين، يجب تحديد في أي اتجاه للنظرة يكون الشفع أعظمياً، سواء تم فصل الصور أفقيًا أو رأسيًا، وما إذا كانت هناك أي أعراض أو علامات مرتبطة بها، مثل إطراق الأجفان أو اضطراب الحدقة.

قد ينتج ازدواج الرؤية ثنائي العينين عن اضطرابات مركزية أو عن اضطراب في الأعصاب المحركة للعين أو العضلات أو الوصل العصبي العضلي انظر (الشكل25.8) عادةً ما يسمح نمط الرؤية المزدوجة بوجود تظاهرات مرضية مرافقة، للطبيب باستنتاج أي الأعصاب / العضلات المتأثرة، بينما توفر الوضعية الأولية والتظاهرات الأخرى (مثل التعب في الوهن العضلي) مزيدًا من الدلائل على السبب. تم تبيان أسباب شلل العصب الحركي البصري في (الإطار 25.20) ونتائج الفحص موضحة في(الشكل25.20).

الرأرأة Nystagmus

توصف بأنّها حركة متكررة للعين ذهاباً وإياباً. تكون الانحرافات البطيئة هي الحركة الأولية غير الطبيعية في الآفات المركزية، يتبع كل منها حركات سريعة (تصحيحية). تحدث الرأرأة بسبب خلل في أنظمة التحكم في العين، مما يؤدي إلى انحرافها عن الهدف؛ تصبح التصحيحات ضرورية بعد ذلك للعودة إلى موضع الهدف، مما يتسبب في رأرأة. عادة ما يتم تحديد اتجاه المرحلة السريعة على أنه اتجاه الرأرأة لأنه من الأسهل رؤيتها .قد تكون الرأرأة أفقية أو عمودية أو التوائية، وعادة ما تشمل كلتا العينين بشكل متزامن. قد تكون ظاهرة فيزيولوجية استجابة للتحفيز الدهليزي المستمر أو حركة العالم المرئي (رأرأة عينية حركية). هناك العديد من أسباب الإصابة بالرأرأة المرضية، وأكثر مواقع الآفات شيوعًا هي الجهاز الدهليزي وجذع الدماغ والمخيخ.

يشترك جذع الدماغ والمخيخ في الحفاظ على وضعيات النظرة البعيدة عن المركز وبالتالي ستسمح الآفات فيها للعيون بالعودة نحو الوضع الأساسي، مما ينتج رأرأة مع حركة سريعة في اتجاه الحملقة (رأرأة مُثارة بالحملقة). هذا هو النوع الأكثر شيوعًا من الرأرأة" المركزية". الأكثر شيوعًا أن يكون ثنائي الجانب ولا يصاحبه عادة دوار . قد تظهر علامات أخرى تدل على خلل وظيفة جذع الدماغ. قد تسبب أمراض جذع الدماغ رأرأة رأسية. قد تؤدي الآفات المخيخية التي تشغل جانباً واحداً إلى رأرأة تحدث عند النظر في اتجاه الآفة، حيث يتم توجيه الأطوار السريعة للرأرأة نحو الجانب التي حدثت به الآفة. تسبب آفات نصف الكرة المخيخية أيضًا" خللاً في التناسق البصري"، وهو تخطّي الهدف في الأطراف عند استخدام حركات العين السريعة (رَمْش) التي تشبه" الإشارة الماضية". في الآفات الدهليزية، فإن الضرر الذي يلحق بإحدى القنوات الأفقية أو اتصالاتها سيسمح بإخراج مقوي من الجانب السليم المقابل لتسبب انحراف العينين نحو جانب الآفة. هذا يثير حركات تعويضية سريعة متكررة بعيدًا عن جانب الآفة، ويتجلى ذلك على شكل رأرأة أفقية أحادية الاتجاه. يمكن رؤية المكونات الرأسية والالتوائية مع تأذي الأجزاء الأخرى من الجهاز الدهليزي. إن الرأرأة الناتجة عن الآفات التيهية المحيطية مصحوبة بدوار وغثيان وقيء وعدم ثبات، ولكن مع تأقلم الجهاز العصبي المركزي، تختفي الرأرأة (التعب) بسرعة كبيرة. بينما تكون الرأرأة الدهليزية المركزية أكثر ثباتًا. تحدث الرأرأة أيضًا نتيجة لسمية الأدوية وسوء التغذية (مثل التيامين). إنّ شدة الرأرأة متغيرةٌ، وقد تؤدي أو لا تؤدي إلى اضطراب بصري، على الرغم من أنها قد تكون مترافقة بالإحساس بحركة العالم المرئي (الذبذبات). قد تحدث الرأرأة كظاهرة خلقية، وفي هذه الحالة يكون كلا الطورين متساويين و "رأرأة نواسية"، بدلاً من وجود أطوار متناوبة سريعة وبطيئة.

الإطراق الجفني Ptosis

قد تتسبب الاضطرابات المختلفة في تدلي الجفون (الإطراق الجفني) وهي مذكورة في (الإطار 25.21) والموضحة في (الشكل 25.21).

استجابات الحدقة الشاذة Abnormal pupillary responses

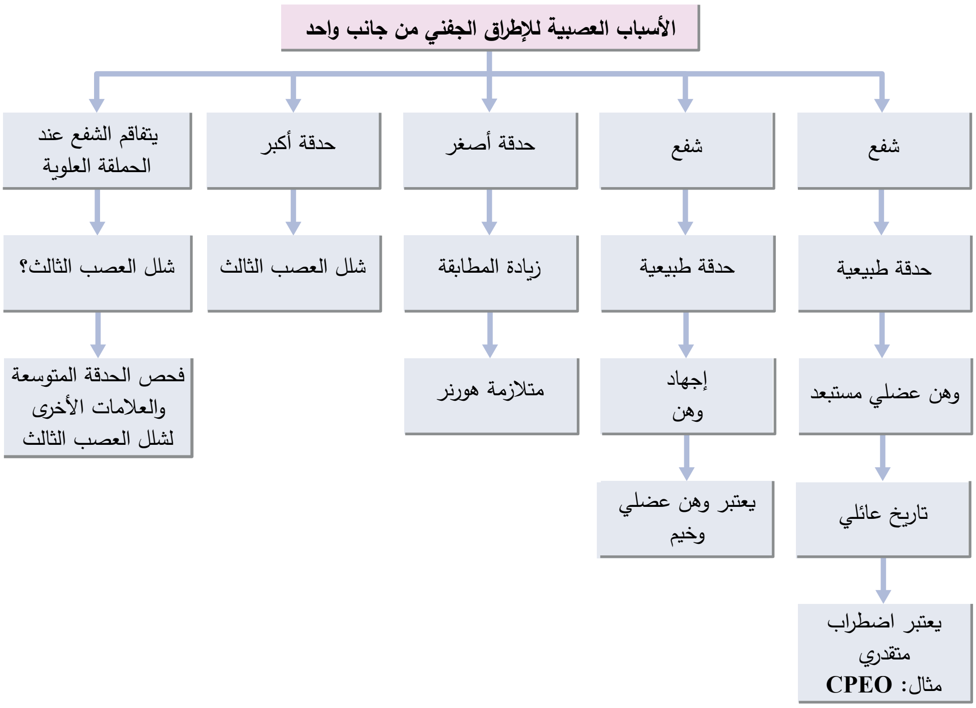
قد تنشأ استجابات الحدقة الشاذة من آفات متعددة تتوزع بين شبكية العين وجذع الدماغ. تؤدي آفات العصب المحرك للعين والعقدة الهدبية والتعصيب الودي إلى اضطرابات مماثلة في وظيفة الحدقة. تنتج العيوب "الواردة" عن تلف العصب البصري، مما يضعف استجابة الحدقة المباشرة للضوء، على الرغم من بقاء الاستجابة التوافقية من تحفيز العين الطبيعية سليمة. يمكن أن يؤدي الضرر البنيوي للقزحية نفسها إلى تشوهات حدقة العين أيضاً. تم توضيح الأسباب في (الإطار 25.22). تم عرض مثال لذلك في(الشكل 25.22).

وذمة حليمة العصب البصري (الوذمة الحليمية) Papilloedema

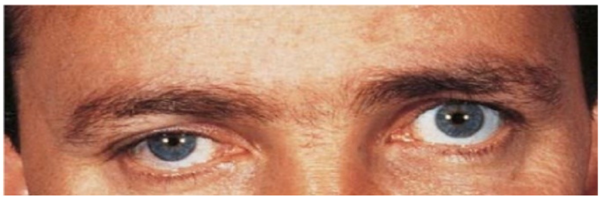
هناك عدة أسباب لتورم القرص البصري ولكن مصطلح "الوذمة الحليمية" مخصص للتوذم الثانوي لارتفاع الضغط داخل الجمجمة، ينتج توذم العصب عن انسداد جريان هيولى المحوار بخلايا العقدة الشبكية، مما يؤدي بدوره إلى احتقان الشعيرات الدموية والوريدية، منتجةً الوذمة الحليمية. العلامة الأولى هي توقف النبض الوريدي الذي يظهر في القرص، حيث يؤدي التقدم إلى احمرار هوامش القرص (فرط الدم). تصبح هوامش القرص غير واضحة وقد يحدث نزيف في الشبكية (الشكل 25.23). لا يستبعد عدم وجود الوذمة الحليمية ارتفاع الضغط داخل الجمجمة. تم سرد الأسباب الأخرى لتورم القرص البصري في الإطار 25.23. بعض الاختلافات الطبيعية في مظهر القرص (على سبيل المثال، العصب البصري) يمكن أن تحاكي تورم القرص. تمت مناقشة تورم القرص البصري أيضًا في الفصل 27.

25.21 الأسباب الشائعة للإطرق الجفني

الألية	الأسباب	المظاهر السريرية المرتبطة
شلل العصب الثالث	شلل منعزل (انظر الإطار 25.20) آفة مركزية / فوق نووية	عادةً يكون الإطراق تاماً. شلل العضلات الخارجية للعين (العين "للأسفل والخارج"). يمكن أن تُصاب أعصاب قحفية أخرى اعتمادًا على موقع الآفة، (مثل إصابة الأعصاب الثالث والرابع والسادس). أو علامات إصابة العصبون الحركي العلوي المقابل.
آفة وديّة (متلازمة هورنر الشكل 25.22)	مركزي (منطقة ما تحت المهاد / جذع الدماغ). محيطي (قمة الرئة، أمراض الشريان السباتي). مجهول السبب.	الإطراق جزئي. نقصان التعرق في الجانب المصاب. اعتمادًا على موقع الآفة، وعلامات جذع الدماغ، وعلامات مرض الضفيرة الرئوية القمية / العضدية، أو سكتة الشريان السباتي المماثل
يتعلق بالاعتلال العضلي	الوهن العضلي الوبيل. الحثل العضلي.	شلل عضلي خارج العين. عادة ثنائية. ضعف العضلات الأكثر انتشارًا، مع التعب في الوهن العضلي. شلل العين الخارجي التدريجي السمات المميزة الأخرى للأسباب الفردية
أخرى	الإطراق الوظيفي. الإطراق الزائف (مثل تشنج الجفن). مرض حجاجي / جفني موضعي. تنكس العضلة الرافعة للجفن المرتبط بالعمر.	مقاومة فتح العين. الحاجبان منخفضان وليس مرفوعان. قد يكون شذوذًا حجاجياً موضعياً.


الأسباب العصبية للإطراق الجفني من جانب واحد
شفع
حدقة طبيعية
وهن عضلي مستبعد
تاريخ عائلي
يعتبر اضطراب متقدري
مثال: CPEO
شفع
حدقة طبيعية
إجهاد وهن
يعتبر وهن عضلي وخيم
حدقة أصغر
زيادة المطابقة
متلازمة هورنر
حدقة أكبر
شلل العصب الثالث
يتفاقم الشفع عند الحملقة العلوية
شلل العصب الثالث؟
فحص الحدقة المتوسعة والعلامات الأخرى لشلل العصب الثالث

الشكل 25.21 التشخيص التفريقي لإطراق الجفون أحادي الجانب.(CPEO = chronic progressive external ophthalmoplegia).



الشكل 25.22 متلازمة هورنر في الجانب الأيمن بسبب نقائل مجاورة للفقرات في ص1. هناك إطراق جزئي للجفون بنفس الجانب وحدقة صغيرة.

ضمور العصب البصري Optic atrophy

فقدان ألياف العصب يؤدي إلى ظهور القرص البصري بمنظر شاحب، حيث تصبح المشيمية مرئية (الشكل 25.24). يتبع القرص الشاحب (ضمور العصب البصري) تلف العصب البصري، وتعتبر الحوادث الإقفارية وسوابق حدوث التهاب عصب بصري والوذمة الحليمية طويلة الأمد وانضغاط العصب البصري والرضوض والحالات التنكسية (مثل رنح فيردرايخ Friedreichs ataxia) من أهم الأسباب التي تؤدي إلى ضمور العصب البصري.

اضطرابات السمع Hearing disturbance

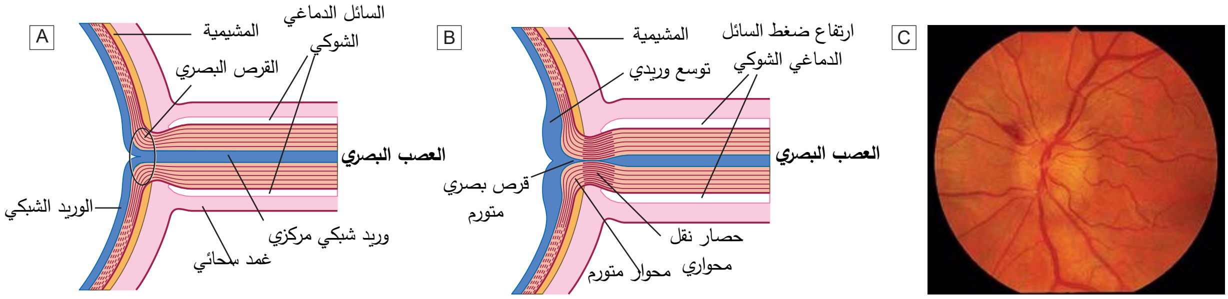
لكل عضو قوقعي تمثيل قشري مزدوج، لذلك يحدث فقدان السمع أحادي الجانب نتيجة تلف العضو المحيطي. يُعتبر ضعف السمع ثنائي الجانب أمر مُعتاد، ويُعزى ذلك بشكل أساسي إلى التنكس المرتبط بالعمر أو الأذية الضوضائية على الرغم أن الرضوض والأدوية (وخاصة مدرّات البول والمضاد الحيوي الامينوغليكوزيد) يُمكن أن تكون السبب الرئيسي. قد يُشير الصمم البارز إلى اضطراب الميتكوندريا (انظر الإطار 25.93)

الأعراض البصلية–عسر البلع والرُّتَّة Bulbar symptoms-dysphagia and dysarthria

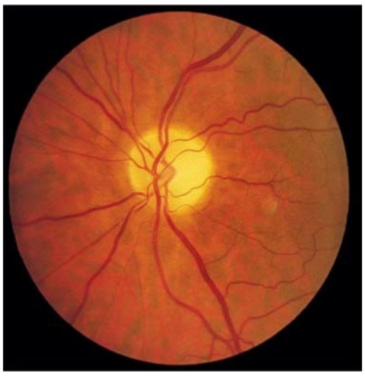
يُعدّ البلعُ نشاطاً معقداً ينطوي على التنسيق بين عمل كل من الشفاه واللسان والحنك الرخو والبلعوم والحنجرة، والتي تعصبها الأعصاب القحفية 7–9–10–11–12.ذُكرت أسباب عسر البلع في الفصل 21. الآليات العصبية عُرضة للإصابة بنقاط مختلفة والتي ينتج عنها عسر البلع الذي يترافق عادة

25.22 الاضطرابات الحدقية

الاضطراب	السبب	المظاهر العينية	المظاهر المرتبطة
شلل العصب الثالث	انظر الإطار 25.21	اتساع حدقة العين (خاصة مع الضغط الخارجي) شلل عضلي خارج مقلة العين (العين عادة تتجه للأسفل والوحشي) الإطراق الكامل للجفون	المظاهر الأخرى لشلل العصب الثالث (انظر الإطار 25.21)
متلازمة هورنر(انظر الشكل 25.22)	آفة في التغذية الودّية العصبية.	حدقة صغيرة الإطراق الجزئي تغاير لون القزحية (إذا كان خلقيًا)	فشل تعرق في نفس الجانب (اللاعرقية)
متلازمة هولمز–أيدي (حدقة متوترة) Holmes-Adie Syndrome	آفة العقدة الهدبية (عادة مجهول السبب)	حدقة متوسطة التفكك القريب من الضوء (يتكيف مع الضوء ولكن لا يتفاعل معه). الحركة الدودية للقزحية أثناء الانكماش. اضطرابات تكيفية.	امتناع منعكسات معمم
حدقة أرغيل روبرتسون	آفة ظهرية في منتصف الدماغ. (مرض الزهري أو مرض السكري)	حدقتان صغيرتان غير منتظمتين تتفارق بالقرب من الضوء.	مظاهر أخرى للتابس الظهري
ضرر حدقيّ محليّ	الرضوض / الأمراض الالتهابية	حدقتين غير منتظمين، غالبًا مع التصاقات بالعدسة (متزامن) درجة متغيرة من التفاعل	المظاهر الأخرى للصدمة / الأساسية مرض التهابي (مثل إعتام عدسة العين، العمى وما إلى ذلك)
عيب حدقي وارد نسبي (حدقة ماركوس غن) Marcus Gunn pupil	تلف العصب البصري	حدقتين متناظرتين–يَكشف اختبار الحملاج المتأرجح التوسع في العين غير الطبيعية	انخفاض حدة البصر / رؤية الألوان العتامة المركزية تورم القرص البصري أو شحوبه



الشكل 25.23 آلية وذمة القرص البصري (وذمة حليمة العصب البصري). A طبيعي. B وذمة القرص (على سبيل المثال بسبب ورم دماغي). **C** صورة لقاع العين اليسرى تظهر وذمة القرص البصري مع نزيف صغير على الجانب الأنفي من القرص. (CSF = cerebrospinal fluid).



الشكل 25.24 صورة لقاع العين اليسرى لمريض مصاب بضمور العصب البصري العائلي. لاحظ الشحوب الملحوظ للقرص البصري.

مع الرُّته، كذلك هناك شيء مهم آخر: قد تحدث بداية حادة لعسرة البلع كنتيجة للسكتة الدماغية أو اعتلال الأعصاب المترقي بسرعة مثل متلازمة غيلان بارية أو الدفتريا. قد يُشير ضعف العضلات المتقطّع (بما في ذلك عسرة البلع) إلى الوهن العضلي الوخيم. يمكن أن يُشاهد عسر البلع المترقي على مدى أسابيع أو أشهر في أمراض الخلايا العصبية الحركية والتهاب السحايا القاعدية وأمراض جذع الدماغ الالتهابية. يُشير عسر البلع الذي يتطوّر ببطء أكبر إلى الإعتلال العضلي أو ربما ورم جذع الدماغ أو ورم في قاعدة الجمجمة.

25.23 الأسباب الشائعة لتورم القرص البصري

ارتفاع الضغط داخل القحف (الوذمة الحليمية)

- آفة كتلية دماغية (ورم، خراج)
- استسقاء الرأس الانسدادي
- ارتفاع ضغط الدم داخل القحف مجهول السبب

انسداد التصريف الوريدي العيني

- انسداد الوريد الشبكي المركزي
- تجلط الجيوب الكهفية

الاضطرابات الجهازية التي تصيب الأوعية الشبكية

- ارتفاع ضغط الدم
- التهاب الأوعية الدموية
- فرط ثاني أكسيد الكربون في الدم

تلف العصب البصري

- إزالة الميالين (التهاب العصب البصري / التهاب الحليمة)
- السموم (مثل الميثانول)
- اعتلال العصب البصري الوراثي ليبر
- اختراق القرص البصري
- الاعتلال العصبي البصري الإقفاري الأمامي
- الساركويد
- ورم دبقي
- اللمفوما

غالباً ما تتظاهر الأمراض التي تؤثر على الأعصاب القحفية السفلية 9-10-11-12بشكل مزدوج، مما ينتج عنه عسرة البلع والرتة. يُستخدم مصطلح "الشلل البصلي" لوصف آفات العصبونات المحركة السفلية، إما داخل النخاع أو خارج جذع الدماغ (قد تتضاءل قوة اللسان وتتحدد حركته وتقل حركة الحنك) تعصيب العصبونات المحركة العلوية الخاصة بالبلع مزدوج لذلك يُعتبر عسر البلع المستمر نادر الحدوث عند إصابة العصبون المحرك العلوي أحادي الجانب (الاستثناء يكون بالمراحل الحادة من السكتة في نصف الكرة المخية . الآفات المنتشرة فوق النخاع ستتسبب في حدوث الشلل البصلي في الخلايا العصبية المحركة العلوية والمعروفة باسم الشلل البصلي الكاذب، حيث يكون اللسان صغير ومتقلص وحركته بطيئة ؛مع ملاحظة نفضة الفك، وربما يكون هناك تقلب عاطفي مرافق. تم عرض الأسباب في **الإطار 25-24**

المثانة والأمعاء والاضطرابات الجنسية Bladder, bowel and sexual disturbance

في حين أنّ الاضطرابات المعزولة في المثانة والأمعاء والوظيفة الجنسية نادراً ما تكون الأعراض الوحيدة للأمراض العصبية، إلا أنها مضاعفاتٌ شائعةٌ للعديد من الاضطرابات المزمنة مثل التصلب المتعدد والسكتة الدماغية والخرف، وكثيراً ما تُلاحظ بعد التعرّض للإصابة في الرأس. الشذوذات في هذه الوظائف تقلّل بشكل كبير من نوعية حياة المرضى. تمت مناقشة سلس البول وتدبيره في مكان آخر (**الفصول 15-21-32**).

ضعف المثانة وسوء وظيفتها Bladder dysfunction

تمت مناقشة التشريح والفزيولوجيا الخاصة بالتحكم بوظائف المثانة في **الفصل 15**. لكن يجب التأكيد على دور مركز التبول الجسري وهو نفسه الذي يخضع لسيطرة أعلى عن طريق المدخلات من قشرة الفص الجبهي والدماغ المتوسط وما تحت المهاد. في غياب السيطرة الواعية (على سبيل المثال في الغيبوبة أو الخرف), يؤدي تمدّد المثانة إلى ما يَقرب من السعة إلى تقلّص النافصة الانعكاسية (مشابه لمنعكس تمدد العضلات)، ومع التغيرات الانعكاسية في التفعيل الودي واسترخاء العضلة العاصرة القاصية تؤدي إلى إفراغ المثانة بشكل منسّق. ينتج عن تلف مسارات الخلايا العصبية المحركة السفلية (الأعصاب الحوضية والفرجية) ارتخاء المثانة والعضلة العاصرة مع سلس البول بالإفاضة، وغالباً ما يكون مصحوباً بفقدان الإحساس الفرجي. قد تنتج هذه الأذية عن أمراض النخاع المخروطي أو جذور الأعصاب العجزية إما داخل الجافية (كما هو الحال في التهاب السحايا الالتهابي أو السرطاني) أو عند تواجدها في العجز (الرضوض أو الخباثات), أو بسبب تلف الأعصاب نفسها في الحوض(الإنتان أو الأورام الدموية أو الرضوض أو الخباثات).

تؤدي إصابة المسارات العصبية أو الحبل الشوكي في "الخلايا العصبية المحركة العلوية" إلى نمط من خلل المثانة بسبب النشاط المفرط غير المنضبط للتعصيب اللّاودي. حيث أن المثانة صغيرة وحساسة جداً للتمدد . ينتج عن ذلك، التكرار والإلحاح وسلس البول الإلحاحي. كما أن فقدان التحكم التنسيقي في مركز التبول الجسري سيؤدي أيضاً إلى ظاهرة خلل التآزر بين النافصة والعضلة العاصرة، حيث لا يتم التنسيق بين تقلص النافصة واسترخاء العضلة العاصرة: غالباً ما تحاول المثانة المتشنجة الإفراغ باتجاه العضلة العاصرة المغلقة. يتظاهر ذلك على شكل إلحاح وعدم القدرة على التبول، وهو أمر مقلق ومؤلم للمريض. يؤدي هذا الإفراغ غير

25.24 أسباب الشلل البصلي والشلل البصلي الكاذب

النمط	البصلي الكاذب	البصلي
جيني	–	Kennedy’s disease (اعتلال الاعصاب البصلية الشوكية المرتبط بالصبغي X)
وعائي	احتشاء نصف الكرة المخية (الجوبي)	احتشاء النخاع (انظر الإطار 25.3)
التنكسي	اعتلال الاعصاب الحركية	اعتلال الاعصاب الحركية تكهف البصلة
الالتهاب\المُعْدي	التصلب المتعدد التهاب الأوعية الدماغية	الوهن العضلي متلازمة غيلان باريه شلل الأطفال داء لايم التهاب الأوعية الدموية
ورمي أو تنشؤي	أورام جذع الدماغ العلوية	أورام جذع الدماغ الدبقية التهاب السحايا الخبيث

الكامل للمثانة إلى الإصابة بعدوى المسالك البولية، وقد يؤدي الضغط العالي المطوّل داخل المثانة إلى اعتلال المسالك البولية الانسدادي والفشل الكلوي. قد تؤكد الأمواج فوق الصوتية للمثانة بعد التبول الإفراغ غير الكامل. يمكن أن تؤدي الأفات الأكثر شدة بالحبل الشوكي، كما هو الحال في انضغاط الحبل الشوكي أو الصدمة، إلى احتباس البول غير المؤلم حيث سيتم تعطيل الإحساس بالمثانة والذي يتم نقله عادة عبر المسالك الشوكية الجانبية. الأذيات التي تصيب الفص الجبهي تؤدي إلى فقدان الإحساس بامتلاء المثانة وما يترتب على ذلك من سلس البول. قد يؤدي وجود الخلل الإدراكي الى التبول غير الملائم. يمكن رؤية هذه الأعراض في استسقاء الرأس والأورام الجبهية والخرف والأورام الدموية تحت الجافية ثنائية الجبهة. عندما يتظاهر المريض بأعراض مثانية، من المهم تحديد موقع الآفة على أساس التاريخ والفحص، مع تذكر أن معظم مشاكل المثانة ليست عصبية ظاهرياً. تم تلخيص الاعراض السريرية والتدبير في الإطار 25.25

الخلل الوظيفي للمستقيم Rectal dysfunction

يحتوي المستقيم على مستقبلات كولينية استثارية من السبيل العجزي اللاودي، وتعصيب ودي مثبط مماثل لتعصيب المثانة .يعتمد الخروج بشكلٍ كبير على تقلّص العضلات الهيكلية في العانة وعضلات قاع الحوض والذي يتم عن طريق الأعصاب الفرجية، وكذلك العضلة المعصرة الشرجية الداخلية والخارجية. عادةً ما تؤدي إصابة المكوّنات اللاإرادية إلى الإمساك (أحد الأعراض المبكرة الشائعة في مرض باركنسون) ويمكن أن يترافق الاعتلال العصبي السكري بالإسهال. قد تُسبب الآفات التي تؤثر على النخاع المخروطي والجذور الجسدية S2-4 والأعصاب الفرجية سلس البراز.

25.25 المثانة العصبية: الأعراض السريرية والعلاج

النوع	موقع الآفة	النتيجة	العلاج
الوهنية (العصبون المحرك السفلي)	الأجزاء العجزية من النخاع (المخروط النخاعي) الجذور والاعصاب العجزية	فقدان تقلص النافصة البولية صعوبة بدء التبول تمدد المثانة بالإفاضة	قسطرة ذاتية متقطعة القسطرة المنزلية
مفرطة التوتر "تشنجيّة" (العصبون المحرك العلوي)	المسالك الهرمية في الحبل الشوكي أو جذع الدماغ	الإلحاح مع سلس البول الإلحاحي عدم تناسق العضلة العاصرة للمثانة (خلل التآزر) إفراغ غير كامل للمثانة	مضادات الكولين: سوليفيناسين تولتيرودين ايميبرامين القسطرة المتقطعة الذاتية
القشرية	ما بعد المركزية قبل المركزية الجبهية	فقدان الحس بامتلاء المثانة صعوبة بدء التبول التبول غير المناسب فقدان السيطرة الاجتماعية	القثطرة المتقطعة أو المنزلية

فشل الانتصاب وفشل القذف Erectile failure and ejaculatory failure

تخضع هذه الوظائف ذات الصلة للتحكم اللاإرادي عبر أعصاب الحوض (الودية, S2–4) والأعصاب الخثلية (اللاودية ,L1–2). التأثيرات النازلة من المخ مهمة للانتصاب ولكن يمكن أن تحدث كظاهرة انعكاسية استجابةً لتحفيز الأعضاء التناسلية. يُصنف الانتصاب عموماً على أنه فعل لاودي ويمكن أن يضعف بسبب بعض الأدوية, بما في ذلك مضادات الكولين والأدوية الخافضة للضغط ومضادات الاكتئاب. تفعيل الودي مهم للقذف ويمكن تثبيطه بواسطة مضادات مستقبلات α الأدرينالينية (حاصرات α) . ولمزيد من المعلومات حول ضعف الانتصاب.

تبدل الشخصية Personality change

يحدث غالباً بسبب مرض نفسي, إلا أنَّ الحالات العصبية التي تغير وظيفة الفص الجبهي يمكن أن تسبب تغييراً في الشخصية واضطراب المزاج (انظر الإطار 25.2). قد يحدث تبدل الشخصية بسبب اضطراب الفص الجبهي نتيجة للأذية البنيوية الناتجة عن السكتة الدماغية أو الصدمة أو الورم أو موه الرأس. قد تساعد طبيعة أي تغيير في تحديد موقع الآفة. يصبح المرضى الذين يعانون من آفات جبهية إنسية انطوائيين بشكل أكبر، وغير مستجيبين وصامتين (فاقدي الإرادة), وغالباً ما يكون ذلك مترافقاً مع سلس بولي، وتعذّر القيام بالمشي وزيادة في التوتر أو ما يعرف بمقاومة التحريك، حيث يغيّر المريض مقاومة الحركة بما يتناسب مع القوة التي يمارسها الفاحص. المرضى الذين يعانون من آفات في قشرة الفص الجبهي الظهراني الوحشي يصابون بمتلازمة عسر التنفيذ، والتي تتضمن صعوبات في الكلام والتخطيط الحركي والتنظيم. في المقابل، فإن أولئك الذين يعانون من آفات جبهية حجاجية في الفصوص الجبهية يصبحون كثيري الحركة ويبدون هوس العظمة والتهرب من المسؤولية. الذاكرة سليمة بصورة ملحوظة ولكن قد تظهر علامات الفكاك الجبهي مثل منعكس القبض أو استجابة المنعكس الراحي أو العبوس. القرب من البصلة الشمية والمسالك يعني أن أورام الفص الجبهي السفلي قد تترافق مع فقدان حاسة الشم . يمكن أن يؤدي اضطراب المناطق القشرية المسؤولة عن الكلام أو الذاكرة إلى تغييرات يمكن تفسيرها على أنها تبدلات في الشخصية.

اضطراب النوم Sleep disturbance

اضطرابات النوم شائعة ولا تحدث عادة بسبب مرض عصبي. قد يشكو المرضى من الأرق (صعوبة النوم)، والنعاس المفرط أثناء النهار، والسلوك المضطرب أثناء النوم ليلاً، والخطل النومي (المشي أثناء النوم والتحدث، أو الذعر الليلي)أو التجارب الذاتية المزعجة أثناء النوم و\أو ظهورها(الكوابيس والهلوسة التنويمية و شلل النوم). عادةً ما تسمح القصة المرضية الدقيقة (من شريك السرير وكذلك المريض) بتحديد أسباب محددة لاضطراب النوم ومناقشتها بمزيد من التفصيل في فقرة اضطرابات النوم من هذا الفصل.

الاضطرابات النفسية Psychiatric disorders

يتم وصف الاضطرابات النفسية في الفصل 28 ولكنها قد تسبب أو تنتج عن مشاكل عصبية . هناك حاجة الى الإهتمام في تحديدها لأن التدبير الناجح لها سيحسن المرض العصبي المستبطن.

الأعراض الوظيفية

العديد من المرضى الذين يعانون من أعراض عصبية ليس لديهم مرض عصبي محدد وأفضل وصف لهم هو وجود أعراض وظيفية. تكون بعض هذه الاضطرابات نفسية المنشأ (أو تحويلية)، وغالباً ما يعاني هؤلاء المرضى من أعراض تؤثر على أجهزة متعددة ولديهم قائمة طويلة بشكل مثير للانتباه من الاستشارات والاختبارات السلبية من التخصصات الطبية الأخرى عند ظهورها. النظر في إمكانية وجود منشأ وظيفي قد يوفر على المريض بعض القلق الإضافي والمزيد من الاستقصاءات (والذي سيكون غير ضروري ومكلف وربما غازي وغير مريح). يسود الضعف والتغيير الحسي بين المرضى الذين يعانون من اضطرابات عصبية وظيفية ولكن يمكن أن يحدث أيضًا الألم أو فقدان الوعي. الأعراض

المصاحبة، مثل التعب والخمول وضعف التركيز واضطراب الأمعاء (متلازمة القولون العصبي) والشكاوى النسائية، شائعة. يجب دائمًا مراعاة السبب الوظيفي، حيث يمكن أن يسمح بتشخيص أسرع ويقلل من الاستقصاء. قد تشير بعض السمات السريرية إلى أصل وظيفي للأعراض (الإطار 25.26). إنها وظيفة الطبيب (المجزية، وإن كانت صعبة في بعض الأحيان) لاستنباط سياق أعراض المريض بطريقة حساسة وغير حاسمة. مهما كان سبب المرض، من المهم الاعتراف بأن المزاج واضطراب النوم سيؤديان إلى تفاقم الأعراض العصبية، وبالتالي زيادة الإعاقة. يمتلك أفضل الممارسين المهارة لحمل المريض معهم عند وصف أنماط السلوك التي تساهم في تفاقم الأعراض.

يعد التقييم للكشف عن اضطراب المزاج الأساسي أو المتفاقم أمرًا حيويًا في جميع المرضى، مما يضمن تدبير الاكتئاب والقلق لتقليل آثارهما الثانوية على الأعراض العصبية.

متلازمات الصداع

يتم التعامل مع التدبير الحاد للصداع في الفصل 10 ولكن قد يتطلب تدبير الصداع المزمن أو المعقد أو المُعنّد مدخلات اختصاصية. يمكن تصنيف الصداع على أنه أساسي أو ثانوي، اعتمادًا على السبب الكامن وراءه (انظر الإطار 10.10).

25.26 المظاهر السريرية التي توحي بوجود اضطراب وظيفي

- نتائج الفحص غير المتسقة (مثل علامة هوفر Hoover sign)
- الاستفزاز التفاعلي للأحداث (مثال في الأماكن الطبية)
- اضطرابات الصحة العقلية المرتبطة بالـ:
    - اكتئاب
    - قلق
- فقدان السياق التشريحي للأعراض العصبية
- الأوصاف المبهجة أو الغريبة للأعراض الفردية
- قصة أعراض جهازية أخرى متعددة تم تفسيرها بشكل غير كافٍ عن طريق المرض (الربو / ضيق التنفس، الإرهاق والألم أوعراض هضمية)

قد يكون الصداع الثانوي ناتجًا عن حالات هيكلية أو مُعدية أو داخلية أو وعائية، والتي ستتم مناقشتها لاحقًا في هذا الفصل. تم وصف متلازمات الصداع الأولية هنا.

الصداع الناتج عن التوتر Tension-type headache

هذا هو أكثر أنواع الصداع شيوعًا ويصيب إلى حد ما غالبية السكان.

الفيزيولوجيا المرضية

الصداع الناتج عن التوتر غير مفهوم تمامًا، ويرى البعض أنه مجرد نسخة أخف من الصداع النصفي. من المؤكد أنه قد تم رفض الفكرة الأصلية القائلة بأنه يرجع في المقام الأول إلى توتر العضلات (ومن هنا جاء الاسم غير المرضي) منذ فترة طويلة. قد يؤدي القلق من الصداع نفسه إلى استمرار الأعراض، وقد يقتنع المرضى بوجود حالة كامنة خطيرة.

المظاهر السريرية

يتميز ألم صداع التوتر بأنه "خفيف" أو "ضيق" أو مثل "ضغط"، وقد يكون هناك إحساس بضيق في الرأس أو ضغط في الرأس. إنه ذو طابع ثابت ومعمم، لكنه غالبًا ما ينتشر إلى الأمام من المنطقة القذالية. قد يكون متقطعاً أو مستمرًا، على الرغم من أن شدته قد تختلف، ولا يترافق مع إقياء أو رهاب ضوئي. نادرًا ما يؤدي الصداع التوتري إلى إعاقة وتكون الحالة العامة للمريض جيدة. غالبًا ما يتطور الألم على مدار اليوم. قد يكون المضض موجودًا فوق قبو الجمجمة أو في القفا، ولكن يمكن تمييزه بسهولة عن الآلام الناتجة عن ألم العصب الثلاثي التوائم والمضض الحاد لالتهاب الشرايين الصدغي. يمكن تناول المسكنات بانتظام على نحو مزمن، على الرغم من قلة تأثيرها، وقد تؤدي إلى استمرار الأعراض (انظر "صداع الإفراط في استخدام الأدوية" أدناه).

التدبير

تستمد معظم الفوائد من التقييم الدقيق، تليها مناقشة المحرّضات المحتملة والتأكيد على أن الإنذار جيد. يحتاج مفهوم الصداع الناتج عن الإفراط في تناول الأدوية إلى شرح دقيق. تتمثل إحدى الخطوات العلاجية المهمة في السماح

للمرضى بإدراك أن مشكلتهم قد تم تقييمها بجدية ودقة. قد يساعد العلاج الطبيعي (مع استرخاء العضلات وتدبير الإجهاد) ويمكن أن توفر جرعة منخفضة من الأميتريبتيلين فائدة. نادرا ما نحتاج الاستقصاءات. إنّ القيمة التطمينية للتصوير الشعاعي للدماغ بحاجة للتقييم. ومعدل التقاط التشوهات الهيكلية منخفض للغاية، وقد نجد موجودات ليست بذات صلة بموضوعنا (على سبيل المثال، كيس عنكبوتي، أو تشوه كياري الأول chiari I، أو شذوذ في الأوعية الدموية). عادة ما يبالغ الأطباء والمرضى على حد سواء في تقدير قيمة "الطمأنينة".

الشقيقة(الصداع النصفي) Migraine

عادة ما يظهر الصداع النصفي قبل منتصف العمر، أو أحيانًا في وقت لاحق من الحياة، يصيب حوالي 20٪ من الإناث و 6٪ من الذكور في مرحلة ما من الحياة. يمكن التعرف على الصداع النصفي بسهولة من التاريخ المرضي، على الرغم من أن المتغيرات غير المعتادة يمكن أن تشكك في صحة التشخيص.

الفيزيولوجيا المرضية

سبب الصداع النصفي غير معروف ولكن هناك أدلة متزايدة على أن الأوْرَة (انظر أدناه) ناتجة عن خلل في القنوات الأيونية مما يتسبب في انتشار أمامي لزوال الاستقطاب القشري (الإثارة) متبوعًا بفرط الاستقطاب (خمود النشاط). تنتشر هذه العملية ("الخمود المنتشر لـ Leão") فوق القشرة بمعدل حوالي 3 مم / دقيقة، وهو ما يتوافق مع انتشار أعراض الأوْرَة. ترتبط مرحلة الصداع بتوسع الأوعية الدموية خارج القحف ويمكن أن تنتقل عن طريق نشاط الوطاء. ربما يكون تنشيط نظام الأوعية الدموية ثلاثي التوائم مهمًا. المساهمة الجينية متضمنة في التاريخ العائلي الإيجابي بشكل متكرر، وظواهر مماثلة تحدث في اضطرابات مثل DASILCA أو المرض المتقدري. كما أنه يشير رجحان الإناث وتواتر نوبات الصداع النصفي في نقاط معينة من الدورة الشهرية أيضًا إلى تأثيرات هرمونية. تؤدي موانع الحمل الفموية المحتوية على الإستروجين أحيانًا إلى تفاقم الصداع النصفي وتزيد من خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الصغيرة جدًا لدى المرضى الذين يعانون من الصداع النصفي المصحوب بأورة. غالبًا ما يبالغ الأطباء والمرضى في تقدير دور المحرضات الغذائية مثل الجبن أو الشوكولاتة أو النبيذ الأحمر. عندما تساهم العوامل النفسية، تحدث نوبة الصداع النصفي غالبًا بعد فترة من التوتر، وتزداد احتمالها مساء الجمعة في نهاية أسبوع العمل أو في بداية العطلة.

المظاهر السريرية

أبلغ بعض المرضى عن بداية الشعور بالضيق أو التهيج أو تغير السلوك لعدة ساعات أو أيام. يعاني حوالي 20٪ من المرضى من الأورة ويقال إنهم يعانون من الصداع النصفي المصحوب بأورة (المعروف سابقًا باسم الصداع النصفي الكلاسيكي). قد تظهر الأوْرَة كأي عرض عصبي تقريبًا ولكنها غالبًا ما تكون بصرية، وتتكون من أطياف التحصين، والتي عادة ما تكون ظواهر إيجابية مثل خطوط متعرجة فضية متلألئة تسير عبر الحقول البصرية لمدة تصل إلى 40 دقيقة، وتترك أحيانًا أثرًا مؤقتًا لفقدان المجال البصري (عتمة). تنتشر الأعراض الحسية بشكل مميز خلال 20–30 دقيقة، من جزء من الجسم إلى آخر، وهي أكثر شيوعًا من الأعراض الحركية، ويمكن أن تتأثر وظيفة اللغة، مما يؤدي إلى أوجه التشابه مع TIA / السكتة الدماغية. قد تحدث أوْرَة منعزلة (أي أنه لا تتبع الأعراض العصبية بصداع). يُقال إن 80٪ من المرضى الذين يعانون من صداع مميز ولكن ليس لديهم "أوْرَة" يعانون من الصداع النصفي بدون أوْرَة (التي كانت تسمى سابقًا الصداع النصفي "الشائع"). عادة ما يكون الصداع النصفي شديدًا ونابضًا، مع رهاب الضوء، ورهاب الصوت والقيء الذي يستمر من 4 إلى 72 ساعة. يزداد الألم ويسوء بالحركة ويفضل المرضى الاستلقاء في غرفة هادئة ومظلمة. قد تستمر الأوْرَة في عدد قليل من المرضى، مما يؤدي إلى اضطراب عصبي دائم. قد تحدث أوْرَة الصداع النصفي المستمرة مع أو بدون دليل على احتشاء الدماغ.

التدبير

قد يمنعُ تجنب بعض المثيرات المعروفة أو العوامل المفاقمة (مثل حبوب منع الحمل المركبة) حدوث النوبات. يتكون علاج النوبة الحادة من تسكين بسيط للألم باستخدام الأسبرين أو الباراسيتامول أو مضادات الالتهاب غير الستيرويدية. قد يتطلب الغثيان مضادات القيء مثل ميتوكلوبراميد أو دومبيريدون. يمكن إحباط الهجمات الشديدة بواسطة أحد "أدوية التريبتان" (مثل سوماتريبتان)، وهي منبهات 5-هيدروكسي تريبتامين (5-HT، السيروتونين) القوية. يمكن إعطاؤها عن طريق الفم أو تحت الجلد أو الأنف. يجب توخي الحذر مع مستحضرات الإرغوتامين لأنها قد تؤدي إلى الاعتماد. قد يساهم الإفراط في استخدام أي من المسكنات، بما في ذلك أدوية التريبتان، في الإصابة بصداع الإفراط في تناول الأدوية. إذا كانت النوبات متكررة (أكثر من نوبتين في الشهر)، ينبغي النظر في الوقاية. يمكن اختيار العديد من الأدوية ولكن الأكثر استخدامًا هي الأدوية الفعالة في الأوعية (حاصرات بيتا) ومضادات الاكتئاب (أميتريبتيلين ودوسولييين) وأدوية الصرع (فالبروات وتوبيراميت). يجب أن تتجنب النساء المصابات بالأورة علاج الإستروجين إما من أجل منع الحمل عن طريق الفم أو لاستبدال الهرمونات، على الرغم من أن خطر الإصابة بالسكتة الدماغية الإقفارية ضئيل للغاية.

الصداع الناتج عن الإفراط في تناول الأدوية Medication overuse headache

مع زيادة توافر الأدوية التي لا تستلزم وصفة طبية، أصبحت متلازمات الصداع الناتجة عن تناول المسكنات أكثر شيوعًا. يمكن أن يؤدي الإفراط في استخدام الأدوية إلى التسبب في مضاعفات لأي متلازمة صداع ولكنه شائع بشكل خاص مع الصداع النصفي والصداع المزمن المصاحب للتوتر. المسببات الأكثر شيوعًا هي المسكنات المركبة (خاصة الكودايين والمستحضرات الأخرى المحتوية على الأفيون) وأدوية التريبتان، وعادة ما يترافق صداع فرط جرعة الأدوية MOH باستخدامها لأكثر من 10-15 يومًا في الشهر.

يتم التدبير عن طريق سحب المسكنات المسؤولة. يجب تحذير المرضى من أن التأثير الأولي سيكون تفاقم الصداع، وقد تساعد الوقاية من الصداع النصفي في تقليل الصداع الارتدادي. معدلات النكس مرتفعة، وغالبًا ما يحتاج المرضى إلى المساعدة والدعم في عملية سحب التسكين هذه؛ التفسير الدقيق لهذا المفهوم المتناقض أمر حيوي.

الصداع العنقودي Cluster headache

الصداع العنقودي (المعروف أيضًا باسم الصداع النصفي العصبي) أقل شيوعًا من الصداع النصفي. على غير العادة بالنسبة لمتلازمات الصداع، هناك غلبة كبيرة للذكور وعادة ما يكون ظهوره في العقد الثالث.

الفيزيولوجيا المرضية

السبب غير معروف ولكن يختلف هذا النوع من الصداع عن الصداع النصفي من نواح كثيرة، مما يشير إلى أساس فيزيولوجي مرضي مختلف. على الرغم من أنه غير شائع، إلا أنه الأكثر شيوعًا من متلازمات الصداع المُستقل الناجم عن ألم مثلث التوائم. اقترحت دراسات التصوير الوظيفي وجود نشاط غير طبيعي في الوطاء. غالبًا ما يكون المرضى مدخنين مع استهلاك كحول أعلى من المتوسط.

المظاهر السريرية

الصداع العنقودي دوري بشكل لافت للنظر، ويضم نوبات من الصداع المتماثل تبدأ في نفس الوقت لأسابيع متقطعة ("العنقودية"). قد يعاني المرضى من نوبة واحدة أو عدة نوبات خلال فترة 24 ساعة، وعادة ما يتم إيقاظهم من النوم بسبب الأعراض ("صداع المنبه"). يسبب الصداع العنقودي ألمًا شديدًا حول الحجاج من جانب واحد مصحوبًا بسمات مستقلة، مثل حسّ التمزق في نفس الجانب واحتقان الأنف والملتحمة (أحيانًا مع السمات الأخرى لمتلازمة هورنر). ويكون الألمُ، على الرغم من شدتهِ قصيرٌ بشكلٍ مميزٍ (30-90 دقيقة). على عكس سلوك المصابين بالصداع النصفي، فإن المرضى يكونون في حالة هياج شديد خلال مرحلة الصداع. عادة ما تكون فترة العنقودية بضعة أسابيع، تليها فترة هجوع لشهور إلى سنوات، لكن نسبة صغيرة لا تهجع.

التدبير

يمكن عادة وقف النوبات الحادة عن طريق حقن تحت الجلد بالسوماتريبتان أو استنشاق 100٪ أكسجين. ربما يمنع قصر مدة الهجمة علاجات الصداع النصفي الأخرى من أن تكون فعالة. غالبًا ما تكون الوقاية من الصداع النصفي غير فعالة أيضًا ولكن يمكن منع الهجمات في بعض المرضى عن طريق فيراباميل أو فالبروات الصوديوم أو دورات قصيرة من القشرانيات السكرية عن طريق الفم. يمكن مساعدة المرضى الذين يعانون من هجمات صداع مُوهِنة وشديدة عن طريق العلاج بالليثيوم، على الرغم من أن هذا يتطلب المراقبة.

ألم العصب ثلاثي التوائم Trigeminal neuralgia

يتميز بألم في الوجه من جانب واحد، وغالبًا ما يشمل القسمين الثاني و / أو الثالث من منطقة العصب ثلاثي التوائم، عادةً في المرضى الذين تزيد أعمارهم عن 50 عامًا.

الفيزيولوجيا المرضية

بالنسبة لمعظم الناس، يظل ألم العصب الثلاثي التوائم حالة مجهولة السبب ولكن هناك ما يشير إلى أنه قد يكون ناتجًا عن آفة تهيجية تشمل منطقة جذر مثلث التوائم، وفي بعض الحالات عروة شاذة من الشريان. توجد أحيانًا آفات انضغاطية أخرى، عادة ما تكون حميدة. قد ينتج ألم العصب ثلاثي التوائم المرتبط بالتصلب المتعدد عن لويحة إزالة الميالين في جذع الدماغ.

المظاهر السريرية

الألم متكرر وشديد وقصير للغاية (ثوانٍ أو أقل). قد يحدث عن طريق اللمس أو الرياح الباردة أو الأكل. عادة ما تكون العلامات الجسدية غائبة، على الرغم من أن التشنجات قد تجعل المريض يجفُل ويجلس بصمت (عَرَةٌ مؤلمة). هناك ميل لتحول الحالة وانتكاسها على مدى سنوات عديدة. ويمكن الجمع "وبحالات نادرة" بين صفات ألم مثلث التوائم وبين الصداع العنقودي بما يسمى العرّة العنقودية "cluster tic".

التَّدبير Management

غالباً ما يستجيب الألم للكاربامازيبين carbamazepine. من الأفضل البدء بجرعةٍ منخفضةٍ منه ثم زيادتها بشكلٍ تدريجيّ حسب التأثير. يمكن أن تكون كُلٌّ من الأوكسكاربازيبين oxcarbazepine والجابابنتين gabapentin والبريجابالين pregabalin والأميتريبتيلين amitriptyline أو الستيروئيدات القشريَّة السكريَّة بدائلاً فعالةً للمرضى الذين لا يتحملون الكاربامازيبين carbamazepine، ولكن إذا كان العلاج الدَّوائيّ غير فعال أو سيء التحمل، فينبغي عندها وضع العلاج الجراحيّ في الحسبان. قد ذُكِرَ أنَّ تحرير ضغط الحلقة الوعائيَّة التي تضغط على جذر العصب مثلث التوائم تمتلك نسبة نجاح تصل إلى 90٪. بطريقةٍ أُخرى، قد يكون الحقن الموضعيّ للكحول أو الفينول في الفرع المحيطيّ للعصب فعالاً.

الصُّداع المرتبط بأنشطة محدَّدة Headaches associated with specific activities

إنَّ الصداع المرتبط بأنشطةٍ محدَّدةٍ عادةً ما يُصيب الرجال في الثلاثينيات والأربعينيات من العمر. حيث يُشكو المرضى من صداعٍ مفاجئٍ وحاد عند بذل جهد، متضمناً ذلك النشاط الجنسيّ. لا يوجد عادةً إقياء أو صلابة نقرة، ويستمر الصداع أقل من 10– 15 دقيقة، على الرغم من أنَّه قد يحدث خمود أقل حدةً ويستمر لبضع ساعات. يجب استبعاد النزف تحت العنكبوتيَّة بإجراء التَّصوير المقطعيّ المحوسب و/أو فحص السَّائل الدِّماغيّ الشوكيّ وذلك بعد أول حادثة (انظر للشكل 26.14). إنَّ الإمراضية المسبِّبة لهذا الصداع غير معروفة. على الرغم من أن الهجمات مخيفة، إلا أنها عادةً ما تكون قصيرة ويحتاج المرضى إلى الطمأنة فقط والتَّسكين البسيط للصداع المتبقي. قد تتكرر هذه المتلازمة، وتكون عندها الوقاية ضرورية بالبروبرانولول أو الإندوميتاسين.

متلازمات الصُّداع الأُخرى Other headache syndromes

ينتج عن عددٍ من متلازمات الصُّداع النادرة آلام حول العين تشبه الصُّداع العنقوديّ (الإطار 25.27). وتشمل هذه الحالات الشقيقة الانتيابية المزمنة و SUNCT (short–lasting unilateral neuralgiform headaches with conjunctival injection and tearing _ الصُّداع الشبيه بالألم العصبيّ أحادي الجانب قصير الأمد المصحوب

باحتقان الملتحمة وحس تمزقها). يُعدّ تمييز هذه المتلازمات مفيداً لأنَّها غالباً ما تستجيب لعلاجات معيَّنة مثل الإندوميتاسين.

الصَّرَع

يمكن تعريف النوبة بأنَّها ظهور لعلامات و/أو أعراض ناجمة عن نشاطٍ عصبيّ غير طبيعيّ أو مفرط أو متزامن في الدماغ. يبلغ خطر الإصابة بنوبة صرع وحيدة مدى الحياة حوالي 5 ٪، على الرغم من أن معدل الحدوث أعلى في طرفي العمر. يُعَرَّف الصَّرع بأنَّه الميل لحدوث نوبات غير محرضة. في حين أن انتشار الصرع النشط في البلدان الأوروبية يبلغ حوالي 0.5٪، فإنَّ الرقم في البلدان النامية قد يكون أعلى وذلك بسبب انتشار الأمراض الطفيلية مثل داء الكيسات المذنبة. يسمح التغيير الأخير في تعريف الصرع بتشخيصه بعد حدوث نوبة واحدة مع وجود مخاطر عالية لتكرارها (على سبيل المثال: نوبة واحدة مع تواجد آفة قشرية). قد تؤدي هذه التغييرات إلى زيادةٍ ملحوظة في حدوث الصَّرع.

تم استبدال المصطلحات القديمة مثل "الصرع الكبير grand mal" (يعني النَّوبات المقويّة الرَّمعيّة) و "الصرع الصغير petit mal" (المقصود به أساساً "نوبات الغياب" ولكن يساء استخدامه بشكلٍ شائع لوصف "أي شيء آخر غير الصرع الكبير"). إنّ المراجعات اللاحقة المُتضمِّنة لمصطلحات مثل "الجزئي المركب" و "الجزئي البسيط" غير دقيقة وتحمل معلوماتٍ قليلةٍ حول الإمراضية الأساسيَّة أو العلاج أو الإنذار. سيتم طرح المُكافِئات الحديثة لهذه المصطلحات أدناه، ولكن من الأفضل الالتزام بإصدار 2010 لتصنيف الرابطة الدُّوليَّة لمكافحة الصَّرع (**الإطار 25.28**).

الفيزيولوجيا المرضيَّة Pathophysiology

يجب أن يتم المحافظة على توازنٍ مستمرٍ بين التَّنبيه والتَّثبيط لكي يعمل الدِّماغ بشكلٍ طبيعيّ، وكذلك يجب أن يبقى متجاوباً مع المحيط مع تجنب النشاط التلقائي المستمر المُفرط. يُعدّ الناقل المثبط حمض غاما-أمينوبوتريك (gamma-aminobutyric acid GABA) مهماً بشكلٍ خاص، حيث يعمل على القنوات الشاردية لتعزيز تدفق الكلوريد وتقليل فرص تَشكُل كمونات العمل. إنَّ الحموض الأمينية المُنبِّهة (الغلوتامات والأسبارتات) تسمح بتدفق الصوديوم والكالسيوم، مِمَّا ينتج عنه التأثير المعاكس. من المحتمل أن تكون العديد من النوبات ناجمةً عن اختلال التوازن ما بين التَّنبيه والتَّثبيط. تُظهر التسجيلات داخل الخلوية حدوث تَغيُّر في زوال الإستقطاب النوبي في كمون الغشاء العصبي أثناء النوبات، حيث يكون هذا التغيُّر عبارة عن زيادة سرعة الكمون الداخلي مِمَّا يُؤهب لحدوث كمونات عمل متكررة. تُظهر الاختبارات الحيوية لقشرة الدماغ المُصاب بالصَّرع إفراغات متكررة تشمل مجموعات كبيرة من الخلايا العصبية.

الصرع البؤري Focal epilepsy

قد تكون النوبات مرتبطة باضطراب موضَّع في القشر الدماغي، وتظهَر بالدرجة الأولى كنوبات بؤريّة. يمكن أن يؤدي أي اضطراب في بنية ووظيفة القشر إلى حدوث ذلك، سواء كان خمجاً بؤريّاً أو ورماً خبيثاً أو ورماً عابياً أو ندبةً مرتبطة بالرض. إذا بقيت النوبات البؤرية موضّعة، فإن الأعراض التي يعاني منها المريض تعتمد على المنطقة القشرية المصابة. إذا تورّطت/أُصيبت مناطق في الفص الصدغي، فإن إدراك البيئة/المحيط سوف يتأثر سلباً ولكن بدون حركات مقويّة رمعيّة مرافقة. عندما يُصاب كلا نصفي الكرة المخيّة، تصبح النوبة معمّمة (**الشكل 25.25**).

25.27 الصُّداع الانتيابيّ الحميد

النوع	صفات الألم	المدة	الموقع	تعقيب
كسارة الثلج	طاعن	سريع جداً (جزء من الثانية)	متغير، عادةً صدغي جداري	حميد، أكثر شيوعاً في الصداع النصفيّ
المثلّجات	حاد وشديد	30 – 120 ثانية	صدغي/قذالي	يُثار بوضوح بالمنبِّهات الباردة
المرافق للجهد/النشاط الجنسيّ	انفجاري وصاعق	شديد يستمر لدقائق ثم يصبح أقل شدةً لساعات	معمم	يجب استبعاد النزف تحت العنكبوتيَّة
السعال	انفجاري	ثواني إلى دقائق	قذالي أو معمم	يجب استبعاد الإمراضية داخل القحف(خاصةً الوصل القحفي الرقبي)
الصُّداع العنقوديّ (الألم العصبيّ الشّقيقيّ)	شديد أحادي الجانب مترافق مع إطراق ودماع واحتقان الملتحمة واحتقان أنفي أحادي الجانب.	30 – 90 دقيقة، 1– 3 مرات في اليوم	حول الحجاج	يحدث عادةً لدى الرجال في مجموعات لمدة أسابيع/ أشهر
الشقيقة الإنتيابية المزمنة	حاد أحادي الجانب مترافق مع مظاهر ذاتية تشبه الصداع العنقودي (انظر أعلاه)	5 – 20 دقيقة، يحدث بشكلٍ متكرر خلال اليوم	حول الحجاج/صدغي	يحدث عادةً لدى النساء، يستجيب للإندوميتاسين
SUNCT*	شديد وحاد ينتج عن اللمس أو حركات الرقبة	15– 120 ثانية، يتكرر خلال اليوم	حول الحجاج	قد يستجيب للكاربامازبين

*Short-lasting, unilateral, neuralgiform headache with conjunctival injection, tearing, rhinorrhoea and forehead sweating. الصُّداع الشبيه بالألم العصبيّ أحادي الجانب قصير الأمد المصحوب باحتقان الملتحمة وحسّ تمزقها وسيلان الأنف وتعرق الجبهة.

25.28 تصنيف النوبات (تصنيف الرابطة الدولية لمكافحة الصرع 2010)

النوبات المعممة Generalised seizures

- مقويّة رمعية (ضمن أي مركب)
- غياب:
  - نموذجي
  - غير نموذجي
  - نوب غياب ذات سمات خاصة
- غياب رمعي عضلي
- رمعي عضلي:
  - رمعي عضلي
  - رمعي عضلي –رخو
  - رمع عضلي –مقوي
- رمعي
- مقوي
- رخو
- رمع الجفن

النوبات البؤرية Focal seizures

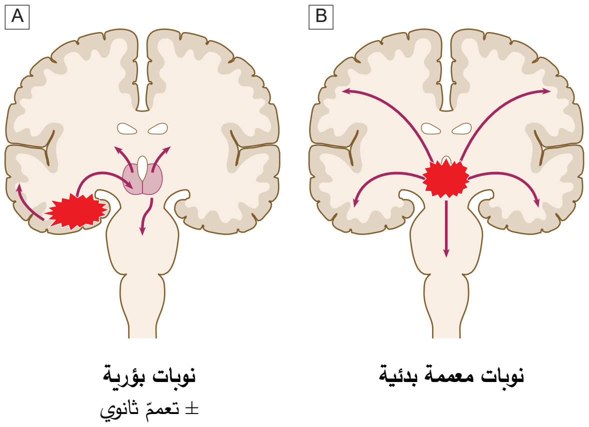
- بدون خلل في الوعي أو الإدراك ("كان يسمى بالصّرع البسيط الجزئي"):
  - مُحرّك بؤري
  - حسّي بؤري
- مع ضعف في الوعي أو الإدراك ("الجزئي المعقّد")
- التطور إلى نوبة ثنائية الجانب، نوبات تشنجيّة ("نوبة معممة بشكل ثانوي"):
  - مقويّ
  - رمعي
  - مقوي–رمعي

غير معروف Unknown

- تشنجات صرعيّة

الصرع المعمم Generalised epilepsies

المصطلح الجديد "الصرع المعمم الوراثي" (GGEs) (الصرع المعمّم مجهول السبب سابقاً) يعكس سببها المحتمل. تتعمّم هذه النوبات مُنذ البداية، ومن المحتمل أن يكون التنبيه الشاذ آتياً/نابعاً من البنى المركزيّة التي تتحكّم في التفعيل القشري (الشكل 25.25) ومنتشراً بشكلٍ سريع. تُشكل هذه المجموعة حوالي 30 % من جميع حالات الصرع ومن المرجّح أن تعكس اضطراباً واسعَ النطاق في البنية أو الوظيفة. دائماً ما تظهر نوبات الصرع المعمم الوراثي GGEs قبل سن 35 بشكلٍ تقريبي. يظهر نشاط النوبات عادةً على مخطط كهربية الدماغ EEG على شكل انفراغات ذات شكل الشوكة والموجة spike and wave (انظر الشكل 25.14). قد تتضمّن النوبات المعممة الأخرى مجرّد فقدان وعي لِفترة وجيزة (نوب الغياب absence seizures)، أو نفضات مفردة (رمع عضلي myoclonus) أو فقدان المقويّة (نوب فقدان المقويّة atonic seizures)، كما هو مفصّل في الإطار 25.28.



الشكل 25.25 **التصنيف الفيزيولوجي المرضي للنوبات.** A تنشأ النوبة البؤريّة من انفراغات انتيابية في منطقة بؤرية من القشر الدماغي (غالبًا الفص الصدغي)؛ قد تنتشر النوبة لاحقاً إلى بقيّة الدماغ (التعمّم الثانوي secondary generalisation) عبر مسارات التحفيز في الدماغ البيني. B في الصرع المعمم الوراثي (GGEs)، تنشأ الانفراغات الكهربائية الشاذّة من جهاز/منطقة التحفيز في الدماغ البيني وتنتشر في آنٍ معاً إلى جميع مناطق القشر.

25.29 العوامل المطلقة للنوبات

- الحرمان من النوم
- الجرعات الفائتة من الأدوية المضادة للصرع لدى المرضى المعالجين
- الكحول (خاصّة تناذر السحب)
- إساءة استعمال العقاقير الترويحية
- الإرهاق الجسدي والعقلي
- الأضواء الوامضة، بما في ذلك شاشات التلفاز والحاسوب (متلازمات الصرع المعممة فقط)
- انتانات واضطرابات استقلابيّة متزامنة
- غير شائعة: ضوضاء عالية، موسيقى، قراءة، حمامات ساخنة

المظاهر السَّريريَّة

نمط الاختلاج والنوبة الصرعية

يمكن أن يُعاني المرضى من أكثر من نوع من أنواع نوبات الصرع، ومن المهم توثيق نوع كل هجمة وعمر المريض عند بدايتها، بالإضافة لِتكرارها ومدتها وسماتها النوعيّة. يجب تحديد أية عوامل مُطلقة (الإطار 25.29). يمكن بعد ذلك استخدام نوع النوبة والسمات السريرية الأخرى والاستقصاءات لتحديد المتلازمة الصرعيّة، كما هو موضّح أدناه. عندما يكون هناك شك حول النوع، فمن الأفضل ذكر ذلك ويجب تأجيل التصنيف الكامل حتى يوضِح ترقّي السمات السريريّة الصورة.

لتصنيف نوع النوبة، يجب على الطبيب في البداية أن يستفسر فيما إذا كان هناك بداية بؤريّة وثانياً فيما إذا كانت النوبات تتوافق مع أحد الأنماط المعترف بها (انظر للإطار 25.28). الصرع الذي يبدأ عند المرضى بعد منتصف الثلاثينات من عمرهم سيُظهر –بشكل شبه دائم– حدثاً دماغياً بؤريّاً. فيما إذا بقيت الفعاليّة بؤرية سيكون التصنيف واضحاً. مع النوبات المقويّة الرمعية المعمّمة، سيتم الإعلان عن بدايّة بؤريّة من خلال أعراض عصبيّة إيجابيّة وعلامات موازيّة للوظيفة الطبيعيّة لتلك المنطقة. تُؤدي البداية القذاليّة إلى تغيّرات بصريّة (أضواء وبقع ملونة) والبداية الصدغيّة تُسبب إدراك خاطئ (ظاهرة "سبق رؤيته–Déjà vu") وتورّط القطاع الحسيّ يسبب تشوّهات/ تبدلات حسيّة (إحساس حارق وتنميل) وتورّط الشريط الحركي يسبب نفضات. بدلاً من ذلك يبلّغ المرضى عن أذيّة قشريّة موضعّة سابقة، وقد يدل ذلك بشكلٍ منطقيّ (ولكن ليس دائماً) على أنها (المنطقة المتأذية) بؤرة توليد الصرع.

النوبات البؤرية Focal seizures

يظهر تصنيف النوبات البؤرية في الإطار 25.28 وهي ناتجة عن نشاط قشري موضّع دون حدوث اضطراب في الوعي. وتم تصنيف هذه الأعراض أعلاه. وقد تتطور هذه النوبات إلى النمط المعم، ينتشر الإحساس غير الطبيعي بشكل أسرع (في ثوان) من النوبة الحسية البؤرية المتعلقة بالشقيقة. قد يصبح الوعي ضعيفًا إذا حدث انتشار للفص الصدغي (النوبة الجزئية المعقدة سابقًا). يتوقف المرضى ويحدقون بهدوء، وغالبًا ما يرمشون بشكل متكرر، ويقومون بحركات صفع على شفاههم أو يعرضون سلوك تلقائ، مثل التقاط ملابسهم. ويعود الوعي بعد بضع دقائق ولكن قد يبقى المريض مشوشًا ويشعر بالنعاس لمدة تصل إلى ساعة. عادة ما يُسهّل عمر البداية، والأورة السابقة، والمدة الأطول وأعراض ما بعد النوبة، من السهل التفريق بينها وبين نوبات الغياب في مرحلة الطفولة(انظر أدناه). قد تؤدي النوبات التي تنشأ من الأجزاء الأمامية من الفص الجبهي إلى أنماط سلوكية غريبة، بما في

ذلك وضعية الأطراف، أو المشي أثناء النوم، أو حتى النشاط الحركي شديد الهياج وغير الموجه مع الصراخ غير المترابط . قد يكون تخطيط كهربية الدماغ بالفيديو ضروريًا للتمييز بين هذه الهجمات والنوبات النفسية(الأكثر شيوعًا) ولكن البداية المفاجأة، والطبيعة النمطية، والإيجاز النسبي، والغالبية الليلية قد تشير إلى أصل جبهي .تم توضيح أسباب النوبات البؤرية في الإطار **25.30**

25.30 أسباب النوبات البؤرية

مجهول السبب

- الصرع الرولاندي الطفولي الحميد
- الصرع الطفولي القذالي الحميد

الآفات الهيكلية البؤرية

وراثي

- التصلب الحدبي
- مرض فون هيبل ليندو
- صرع الفص الجبهي الليلي السائد
- الورم العصبي الليفي
- الصرع الجزئي السائد ذو السمات السمعية (ADPEAF)
- تشوهات الهجرة الدماغية

شلل نصفي طفولي

عسر تصنّع مضغي

- خلل التكوّن القشري
- متلازمة ستروغ ويبر

التصلب الصدغي الميزاني أو التصلب الصدغي المتوسط (المرتبط بالتشنجات الحموية)

مرض الأوعية الدموية الدماغية (الفصل 26)

- نزف داخل الدماغ
- تشوه شرياني وريدي
- احتشاء دماغي
- ورم وعائي كهفي

الأورام (الابتدائية والثانوية)

الرضح (بما في ذلك جراحة المخ والأعصاب)

إنتاني Infective

- الخراج الدماغي (قيحي)
- الدبيلة تحت الجافية
- داء المقوسات
- التهاب الدماغ
- داء الكيسات المذنبة
- فيروس نقص المناعة البشري (HIV)
- الورم السلي

التهابي

- اعتلال الدماغ المناعي الذاتي (على سبيل المثال، الأجسام المضادة لقناة البوتاسيوم المضادة للجهد الكهربائي، الأجسام المضادة لمستقبلات NMDA، الأجسام المضادة لمستقبلات الغليسين)
- الساركوئيد
- التهاب الأوعية الدموية

النوبات المعممة Generalised seizures

النوبات المقوية الرمعية Tonic–clonic seizures قد يعاني المريض من "أَوْرَة" أولية، اعتمادًا على المنطقة القشرية التي تنشأ منها النوبة (على النحو الوارد أعلاه). ثم يصبح المريض متشنجاً (منشطًا) وفاقدًا للوعي، ويسقط بشدة إذا كان واقفًا ("مثل الحطب") ويحمل هذا خطورة حدوث إصابة الوجه والرأس. خلال هذه المرحلة، قد يحدث توقف في التنفس وزرقة مركزية. مع انخفاض معدل الإفرازات القشرية، تظهر حركات الرجيج (الارتجاجية) لمدة دقيقتين على الأكثر. بعدئذٍ، هناك حالة من السبات العميقة، والتي يمكن أن تستمر لبضع دقائق، وعند استعادة الوعي، قد يكون المريض مشوشاً، و/أو فاقداً للذاكرة. أثناء النوبة، قد يحدث سلس البول وعض اللسان. يعتبر اللسان النازف بشدة بعد نوبة فقدان الوعي واسماً لنوبة معممة ولكن يمكن أن تحدث إصابة لغوية أقل وضوحا في الإغماء. بعد ذلك، يشعر المريض عادة بالتوعك والنعاس، مع صداع وألم عضلي. عادة ما يخاف الشهود من الحدث، وغالبًا ما يعتقدون أن الشخص يحتضر، وقد يواجهون صعوبة في تقديم سرد واضح للحادث. قد لا يصف البعض المرحلة التوترية أو الارتجاجية وقد لا يذكر الزرقة أو عض اللسان. في النوبات الأقل شيوعًا، قد يكون هذيان ما بعد النوبة، أو عقابيل مثل الصداع أو الألم العضلي، المؤشرات الرئيسية للتشخيص. تم سرد أسباب النوبات التوترية الارتجاجية المعممة في الإطار **25.31**.

نوبات الغياب Absence seizures نوبات الغياب ("الصرع الصغير" سابقًا) تبدأ دائمًا في مرحلة الطفولة. نادرا ما يتم الخلط بين الهجمات والنوبات البؤرية بسبب قصرها. يمكن أن تحدث بشكل متكرر (20–30 مرة في اليوم) بحيث يتم الخلط بينها وبين أحلام اليقظة أو ضعف التركيز في المدرسة.

نوبات الرمع العضلي Myoclonic seizures حركات اهتزازية قصيرة وغالبًا ما تكون سائدة في الذراعين. في الصرع ، أكثر وضوحا في الصباح أو عند الاستيقاظ من النوم ، وتميل إلى أن يكون سببها التعب أو الكحول أو الحرمان من النوم.

25.31 أسباب النوبات المقوية الرمعية المعممة

النوبة المعممة الناجمة عن نوبة بؤرية
- انظر الإطار 25.30

وراثي
- الأخطاء الوراثية في التمثيل الغذائي
- الورام الأعْدَسُ (مثل التصلب الحدبي)
- أمراض التخزين

الإصابة الولادية الدماغية

استسقاء الرأس

نقص الأكسجين الدماغي

الأدوية
- المضادات الحيوية: بنسلين ، أيزونيازيد، ميترونيدازول
- مضادات الملاريا: الكلوروكين، الميفلوكين
- سيكلوسبورين
- الأمفيتامينات (الانسحاب)
- مضادات اضطرابات النظم القلبية: ليدوكائين، ديسوبيراميد
- المؤثرات العقلية: الفينوثيازينات، مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات، الليثيوم

الكحول (خاصة الانسحاب)

السموم
- الفوسفات العضوي (السارين)
- المعادن الثقيلة (الرصاص والقصدير)

مرض التمثيل الغذائي
- نقص كالسيوم الدم
- نقص صوديوم الدم
- نقص مغنسيوم الدم
- نقص سكر الدم
- الفشل الكلوي
- تليف كبدي

معدي
- التهاب الدماغ التالي للعدوى
- التهاب السحايا

التهابي
- التصلب المتعدد (غير شائع)
- الذئبة الحمامية الجهازية

الأمراض التنكسية المنتشرة
- مرض الزهايمر (غير شائع)
- مرض كروتزفيلد جاكوب (نادرًا)

النوبات الوانِية *Atonic seizures* تتضمن هذه النوبات فقدان خفيف في المقوية العضلية، ويؤدي إلى سقوط شديد عادةً مع أو بدون فقدان للوعي. تحدث فقط في سياق المتلازمات الصرعية التي تنطوي على أشكال أخرى من النوبات.

النوبات التوترية *Tonic seizures* ترتبط بزيادة عامة في المقوية وفقدان الوعي المرتبط به. يُنظر إليها عادةً على أنها جزء من متلازمة صرعية ومن غير المرجح أن يتم عزلها.

النوبات الارتجاجية *Clonic seizures* تشبه النوبات الارتجاجية النوبات المقوية الرمعية. تتشابه معها من حيث المظاهر السريرية إلا أن هذه النوبات لا تحوي علة طور مقوي سابق.

النوبات ذات الطبيعة البؤرية أو المعممة غير المؤكدة

التشنجات الصرعية *Epileptic spasms* بينما يتم إبرازها في نظام التصنيف ، فهي غير معتادة في ممارسة البالغين وتحدث بشكل رئيسي في مرحلة الطفولة. إنها تدل على اضطراب قشري واسع النطاق وتأخذ شكل تقلصات ملحوظة للعضلات المحورية ، تستمر لجزء من الثانية ولكنها تتكرر في مجموعات من 5 إلى 50 ، غالبًا عند الاستيقاظ.

المتلازمات الصرعية Epilepsy syndromes

يقع العديد من المرضى في أنماط صرعية مختلفة ، وتسمى بالمتلازمات الكهربية الإكلينيكية اعتمادًا على نوع (نوبات) الصرع ، وعمر البداية واستجابتها للعلاج، انظر في (الإطار 25.32). من المتوقع أن تظهر الاختبارات الوراثية في النهاية أوجه التشابه في الفيزيولوجيا المرضية الجزيئية. يسلط الإطار 25.33 الضوء على متلازمات الصرع الأكثر شيوعًا ، والتي تكون إلى ذات بداية مبكرة وتزداد نسبة حدوثها عند الحرمان من النوم وحدوث فرط في التنفس وتناول الكحول و التعرض لتنبيه ضوئي. يمكن تحديد الحالات الصرعية التي لا تندرج في أي من هذه الفئات التشخيصية أولاً على أساس وجود أو عدم وجود آفة بنيوية أو استقلابية معروفة (السبب المفترض)، ثم على أساس الوضع الأساسي لظهور النوبة (المعممة مقابل البؤرية).

الاستقصاءات

نوبة واحدة

يجب أن يكون لدى جميع المرضى الذين يعانون من فقدان عابر للوعي جهاز تخطيط كهربية القلب يتكون من 12 مسرى. في حالة الاشتباه في حدوث النوبة أو تحديدها ، يجب أن يخضع المرضى للتصوير القحفي إما باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب ، على

الرغم من انخفاض النتاج ما لم تكن هناك علامات بؤرية. قد يساعد مخطط كهربية الدماغ في تحديد الإنذار بمجرد إجراء التشخيص السريع. معدل التكرار بعد النوبة الأولى حوالي 40٪ وتحدث معظم الهجمات المتكررة في غضون شهر أو شهرين من النوبة الأولى. ويقل احتمال حدوث مزيد من النوبات إذا أمكن تجنب محفز محدد (انظر الإطار 25.29). قد تكون الاستقصاءات الأخرى للأسباب المعدية والسامة والاستقلابية مناسبة (الإطار 25.34). قد يكون مخطط كهربية الدماغ الذي يتم إجراؤه بعد النوبة مباشرة أكثر فائدة في إظهار المظاهر البؤرية مما لو تم إجراؤه بعد تأخير.

25.32 متلازمات الصرع السريرية الكهربية

من المراهقة إلى سن الرشد

- نوب الغياب عند اليافعين (JAE)
- الصرع الرمعي عند اليافعين (JME)
- الصرع المصحوب بنوبات الصرع التوترية الارتجاجية المعممة وحدها
- صرع الرمع العضلي المترقي (PMEs)
- صرع وراثي سائد مع سمات سمعية (ADEAF)
- أنواع صرع الفص الصدغي العائلية الأخرى

علاقة عمرية أقل تحديدًا

- الصرع البؤري العائلي مع بؤر متغيرة (من الطفولة إلى الكبار)
- الصرع الانعكاسي

المعقدات المميزة

- صرع الفص الصدغي المتوسط مع التصلب الحُصيني (MTLE)
- متلازمة راسموسن
- الجلاستيك (من الكلمة اليونانية التي تعني الضحك) نوبات الصرع مع الورم العابي الوطائي
- تشنج نصفي – شلل نصفي – صرع

الصرع لأسباب بنيوية – أيضية

- تشوهات النمو القشري (تضخم الدماغ الشقّي، الانتباذ، إلخ)
- المتلازمات الجلدية العصبية (معقد التصلب الحدبي، Sturge – Weber، إلخ)
- ورم
- عدوى
- صدمة
- ورم وعائي
- أذيات فترة ما حول الولادة
- السكتة الدماغية وما إلى ذلك.

الصرع مجهول السبب

حالات مصحوبة بنوبات صرع لا تحتاج إلى علاج طويل الأمد

- النوبات الحميدة لحديثي الولادة (BNS)
- النوبات الحُمَّوية (FS)

الصرع Epilepsy

راجع الاستقصاءات المطلوبة لدى مريض مصاب بالصرع (الإطار 25.34). قد يساعد EEG بتحديد نوع الصرع وتوجيه العلاج. ويجب إعادة النظر في الاستقصاءات إذا كان الصرع مستعصياً على العلاج.

تكون التسجيلات بين النوب غير طبيعية عند حوالي 50% فقط من المرضى المصابين بنوبات متكررة, وبالتالي لا يمكننا نفي الصرع. يمكن زيادة الحساسية إلى حوالي 85% عبر إطالة وقت التسجيل بما في ذلك فترة النوم الطبيعي أو الناجم عن الأدوية, لكن هذا لا يُغني عن القصة السريرية المأخوذة جيداً.

قد يساعد تسجيل EEG الجوّال أو مراقبة EEG بالفيديو في تمييز الصرع عن الاضطرابات الأخرى إذا كانت النوبات متكررة بما فيه الكفاية. تم تلخيص استطبابات التصوير في الإطار 25.35 .

لا يمكن للتصوير أن يثبت تشخيص الصرع ولكنه يحدد أي سبب بنيوي، وهو ليس مطلوباً إذا تم إجراء تشخيص مؤكد لمتلازمة GGF المعترف بها (مثل الصرع الرمعي العضلي اليفعي). بينما يستبعد CT الأسباب البنيوية الرئيسية للصرع، فإن MRI مطلوب لإظهار التبدلات الخفيفة مثل تصلب الحصين، والتي تُوجّه نحو التداخل الجراحي.

التدبير العلاجي

من المهم أن يشرح الطبيب للمرضى وأقاربهم طبيعة وسبب النوبات, وإرشاد الأقارب في التدبير الإسعافي الأولي للنوبات (الإطار 25.36). يشعر العديد من المصابين بالصرع بالوصم ويصبحون معزولين دون داعٍ عن العمل والحياة الاجتماعية. من المهم التأكيد على أن الصرع اضطراب شائع يصيب 0.5- 1% من السكان, وأنه يمكن توقع السيطرة الكاملة عند حوالي 70% من المرضى (الإطار 25.37).

25.33 متلازمات الصرع المعممة الشائعة

المتلازمة	عمر البدء	نوع النوبة	مظاهر ECG	التدبير	الإنذار
صرع غياب الطفولة	4–8 سنوات	كثرة الغياب القصير	3 / ثانية ارتفاع وموجة	إيثوسكسيميد فالبروات الصوديوم ليفيتيراسيتام	40٪ يطورون GTCS، 80٪ يهجعون في مرحلة البلوغ.
صرع الغياب عند اليافعين	10–15 سنة	حالات الغياب أقل تواترا من غياب الطفولة	بولي سبايك وموجة	فالبروات الصوديوم ليفيتيراسيتام	80٪ يطورون GTCS و 80٪ تخلو فترة البلوغ لديهم من النوبات.
صرع اليافعين الرمعي	15–20 سنة	GTCS ، الغياب ، الرمع العضلي الصباحي	شوكات متعددة وموجة، حساسية للضوء	فالبروات الصوديوم ليفيتيراسيتام	90٪ يهجع باستخدام AEDs مع انتكاس إذا تم سحب AEDs
GTCS على الصحوة	10–25 سنة	GTCS ، أحيانًا رمع عضلي	شوكة وموجة عند الاستيقاظ والنوم	فالبروات الصوديوم ليفيتيراسيتام	65٪ يتم التحكم بها باستخدام الأدوية المضادة للصرع مع انتكاس بترك العلاج.

الدواء المضاد للصرع AED = antiepileptic drug، نوبة مقوية رمعية معممة GTCS = generalised tonic–clonic seizur

25.34 الاستقصاءات في الصرع

من أين ينشأ الصرع؟

- تخطيط كهربائية الدماغ المعياري EEG
- تخطيط كهربائية الدماغ أثناء النوم EEG
- تخطيط كهربائية الدماغ بأقطاب كهربائية خاصة (الثقبة) البيضوية، وتحت الجافية)

ماهو سبب الصرع؟

آفة بنيوية؟

- CT
- MRI

اضطراب الاستقلاب؟

- البولة والكهارل
- اختبارات وظائف الكبد
- سكر الدم
- كالسيوم، ومغنيزيوم المصل

اضطراب التهابي أو عدوائي؟

- تعداد الدم الكلي، وسرعة تثفل الكريات الحمر، والبروتين الارتكاسي C
- الاختبارات المصلية للسفلس، و HIV، وأمراض الكولاجين
- صورة بسيطة للصدر
- فحص السائل الدماغي الشوكي CSF

هل هذه النوبات صرعية فِعلاً؟

- تخطيط كهربائية الدماغ الجَوّال
- تصوير فيديو عن بعد

(CSF= السائل الدماغي الشوكي، CT= الطبقي المحوري، EEG= تخطيط كهربائية الدماغ، HIV= فيروس نقص المناعة البشري، MRI= التصوير بالرنين المغناطيسي)

25.35 استطبابات تصوير الدماغ في الصرع

- بداية الصرع بعد عمر 16 سنة
- النوبات ذات ملامح سريرية بؤرية
- تخطيط كهربائية الدماغ يظهر مصدر لنوبة بؤرية
- التحكم بالنوبات صعب أو آخذ بالتفاقم

25.36 التدبير الإسعافي الأولي للنوبات

- إبعاد الشخص عن الخطر (النار، والماء، والآلات، والأثاث)
- بعد توقف الاختلاج، وضع المريض بوضعية الصحو (وضعية نصف الاضطجاع)
- التأكد من نفوذية الطريق الهوائي **ولا يوضع** أي شيء في الفم (يحدث عض اللسان في بداية الاختلاج ولا يمكن منعه من قبل الحاضرين)
- إذا استمرت الاختلاجات أكثر من 5 دقائق أو تكررت دون أن يستعيد المريض وعيه، تستدعى المساعدة الطبية الإسعافية
- لا يجب ترك المريض لوحده حتى يشفى بشكل كامل (قد يستمر الوسن والتخليط لمدة تصل إلى ساعة)

25.37 الصرع النتيجة بعد 20 سنة

- يصبح 50% بدون نوب، وبدون أدوية، لآخر 5 سنوات
- 20% بدون نوب لآخر 5 سنين ولكن مع استمرار أخذ الأدوية
- يستمر حدوث النوب عند 30% بالرغم من المعالجة

العناية الفورية

هناك القليل مما يمكن عمله أو يجب عمله للشخص أثناء حدوث نوبة صرعية كبيرة عدا الإسعافات الأولية والمناورات العفوية للحد من الأذية أو الاختلاطات الثانوية (انظر **الإطار 25.36**). يجب تقديم النصيحة بأنه لا يمكن بأي شكل من الأشكال إدخال أي شيء في فم المريض.

إرشادات نمط الحياة

يجب نصح المرضى بتجنب الأنشطة التي قد يعرضوا فيها أنفسهم أو الآخرين للخطر إذا أصيبوا بنوبة. وهذا ينطبق في العملِ والمنزلِ والترفيه. يجب أخذ الحمامات الضحلة فقط (أو الاستحمام) في المنزل. يجب عدم تشجيع رحلات الدراجة الطويلة حتى يتم تحقيق تحرر معقول من النوبات. يجب دائماً تنفيذ الأنشطة التي تنطوي على القرب المطول من الماء (السباحة أو صيد الأسماك أو ركوب القوارب) برفقة شخص يدرك المخاطر والحاجة المحتملة لتدابير الإنقاذ. تختلف لوائح القيادة بين البلدان ويجب أن يكون المريض على دراية بها (**الإطار 25.38**). بعض المهن, مثل رجال الإطفاء أو طيار الخطوط الجوية, ليست متاحة لأولئك الذين لديهم تشخيص سابق أو نشط للصرع. المزيد من المعلومات متوفرة من منظمات دعم الصرع.

يجب مناقشة خطر الضرر الناجم عن الصرع في وقت قريب من التشخيص. ويجب أن يتم ذلك بعناية وحساسية, وبهدف تحفيز المريض على تكييف العادات ونمط الحياة لتحسين السيطرة على الصرع وتقليل مخاطر حدوث مضاعفات خطيرة.

الأدوية المضادة للصرع

يجب النظر في الأدوية المضادة للصرع (AEDs) حينَ يكون خطر تكرار النوبات مرتفعاً. تشخيص نوبتين أو أكثر يبرر العلاج بما يكفي ولكن الفاصل الزمني المطول بين النوبات قد يردع بعض المرضى والأطباء. يجب دائماً مشاركة قرارات العلاج مع المريض, لتشجيعه على الالتزام. تتوفر مجموعة واسعة من الأدوية. هذه العوامل إما تزيد من النقل العصبي المثبط في الدماغ أو تغير قنوات الصوديوم العصبية لمنع الانتقال السريع بشكل غير طبيعي للنبضات. يمكن أن يحصل لدى معظم المرضى سيطرة كاملة على النوب باستخدام دواء واحد. ويجب إبقاء أنظمة الجرعة بسيطة قدر الإمكان. ترد التوجيهات الإرشادية في **الإطار 25.39**. بالنسبة للصرع البؤري، تشير إحدى الدراسات الكبيرة إلى أن اللاموتريجين lamotrigine هو أفضل علاج وحيد محتمل، وإنَّ تأثيراته الجانبية الإيجابية والنقص النسبي في إحداثه للتفاعلات الدوائية يجعله من أدوية الخط الأول في العلاج, مع أنه يجب أخذ الحذر عند استخدامه مع وسائل منع الحمل الفموية. يستجيب الصرع المعمم غير المصنف أو الوراثي بشكل أفضل لفالبروات الصوديوم, على الرغم من أن المشاكل المتعلقة بالحمل تعني أنه لا ينبغي استخدام فالبروات الصوديوم عند النساء في سن الإنجاب مالم تكن الفائدة تتجاوز المخاطر بشكل واضح. يجب أن يكون الخيار الأول في العلاج من أدوية الخط الأول المعترف بها (**الإطار 25.40**), وتترك الأدوية الحديثة كخيار ثان.

مراقبة العلاج Monitoring therapy

يخلط بعض الممارسين رعاية الصرع بمراقبة مستوى الأدوية في المصل. للأدوية الحديثة حرائك دوائية قابلة للتوقع بشكل أكثر من الأدوية القديمة والاستطباب الوحيد لقياس مستويات المصل هو الشكُّ في الالتزام. يجب تفسير مستويات الدم وإجراء تبديلات في الجرعة لعلاج المريض بدلاً من ضمان مستوى المصل في "النطاق العلاجي". تدعو بعض المراكز إلى مراقبة مستوى المصل أثناء الحمل (لاسيما مع لاموتريجين) ولكن لا يوجد دليل قوي على فائدة ذلك.

25.38 قوانين القيادة في المملكة المتحدة

الواجب الأساسي للطبيب هو التأكد من أن المريض على دراية بالالتزام القانوني بإبلاغ سلطة القيادة

الاستخدام الخاص

نوبة واحدة

- التوقف عن القيادة لمدة 6 أشهر ، وقد يكون هناك حاجة لفترة أطول إذا كان خطر التكرار مرتفعاً

الصرع (أي أكثر من نوبة واحدة آخر 5 سنوات)

- التوقف عن القيادة حالاً
- استعادة الترخيص عندما يكون المريض بدون نوب لمدة سنة, أو تُتبع نوبة النوم البدئية بنوبات نوم حصرية لمدة سنة، أو أنَّ نوبات اليقظة والنوم المختلطة تليها 3 سنوات من نوبات النوم الحصرية
- سيتطلب تجديد الترخيص كل 3 سنوت بعد ذلك حتى يصبح المريض بدون نوب لمدة 10 سنوات

سحب الأدوية المضادة للصرع

- التوقف عن القيادة خلال فترة السحب ولمدة 6 أشهر بعد ذلك

السائقون المهنيون (البضائع الثقيلة ومركبات الخدمة العامة)

- لا يسمح بأي ترخيص إذا حدثت أي نوبة آخر 5 سنوات حتى يتوقف المريض عن تناول الدواء ويكون بدون نوب لأكثر من 10 سنوات, ولا يعاني من آفة دماغية يحتمل أن تكون مسببة للصرع

25.39 التوجيهات الإرشادية للعلاج بالأدوية المضادة للصرع

- ابدأ بدواء الخط العلاجي الأول (انظر الإطار 25.40).
- ابدأ بجرعة منخفضة, ثم قم بزيادة الجرعة تدريجياً حتى تتم السيطرة الفعالة على النوبات أو الآثار الجانبية الناشئة.
- تحسين الالتزام (استخدام الحد الأدنى لعدد الجرعات في اليوم).
- إذا فشل الدواء الأول (استمرت النوبات أو تطورت الآثار الجانبية), ابدأ بدواء الخط الثاني, يليه إن أمكن السحب التدريجي للأول.
- إذا فشل الدواء الثاني (استمرت النوبات أو تطورت الآثار الجانبية), ابدأ بدواء الخط الثاني بالترافق مع الدواء الأساسي المفضل بأقصى جرعة يمكن تحملها (احذر التداخلات).
- إذا فشلت هذه المشاركة (استمرار النوبات أو تطور الآثار الجانبية), استبدل دواء الخط الثاني بدواء الخط الثاني البديل.
- إذا فشلت هذه المشاركة, تحقق من الالتزام بالعلاج وأعد النظر في التشخيص (هل الأحداث تأتي بشكل نوبات اختلاجية؟ أو آفة غامضة؟ الالتزام بالعلاج / الكحول / استجابة مربكة للأدوية؟).
- يجب النظر في العلاجات البديلة غير الدوائية (مثل جراحة الصرع وتنبيه العصب المبهم).
- استخدم الحد الأدنى من الأدوية المشتركة في أي وقت.

جراحة الصرع Epilepsy surgery

يستجيب بعض مرضى الصرع المعند على العلاج الدوائي، لاستئصال أنسجة الدماغ الصرعية جراحياً. تتضمن العلاجات الأقل غزواً، تنبيه العصب المبهم أو التنبيه العميق للدماغ، قد تكون مفيدة في بعض المرضى. يجب النظر في إمكانية إجراء العلاج الجراحي عند جميع المرضى الذين تحدث عندهم النوبات بشكلٍ مستمر بالرغم من العلاج الدوائي المناسب. يتطلب التخطيط لمثل هذه التداخلات تقييماً واستقصاءً متخصصاً ومكثفاً لتحديد موقع بداية النوبة وإمكانية الاستغناء عن أي مناطق مستهدفة للاستئصال، أي عندما تكون منطقة الدماغ المعينة ضرورية لوظيفة حرجة مثل الرؤية أو الوظيفة الحركية.

25.40 التوجيهات الإرشادية لاختيار الأدوية المضادة للصرع [1]

نمط الصرع	الخط الأول	الخط الثاني	الخط الثالث
الصرع ذو البدء البؤري و/أو النوب الصرعية المقوية الرمعية المعممة GTCS الثانوية	اللاموتريجين	الكاربامازبين الليفيتيراستيام فالبروات الصوديوم التوبيرامات الزونيساميد اللاكوساميد	كلوبازام غابابنتين اوكساربازبين فينوباربتيال فينيتون بريغابالين بريميديون تياغابين
النوب الصرعية المقوية الرمعية المعممة الأولى GTCS [2]	فالبروات الصوديوم الليفيتيراستيام	اللاموتريجين التوبيرامات الزونيساميد	كاربامازيبين فينيتون بريميديون فينوباربتيال اسيتوزولاميد
نوبة صرعية مصحوبة بغَيبَة [2]	إيتوسوكسمايد	فالبروات الصوديوم	لاموتريجين كلونازيبام
الرمعي العضلي [2]	فالبروات الصوديوم	ليفيتيراستيام كلونازيبام	لاموتريجين فينوباربتيال

[1] : راجع إرشادات الشبكة الاسكتلندية المشتركة SIGN 143 – تشخيص وتدبير الصرع عند البالغين (May 2015).

[2] : الصرع الوراثي المعمم.

ملاحظة: استخدم أقل عدد ممكن من الأدوية بأقل جرعة ممكنة.

(GTCS= الصرع المقوي الرمعي المعمم)

سحب العلاج المضاد للصرع Withdrawing antiepileptic therapy

يمكن النظر في سحب الدواء بعد مرور سنتين خاليتين من النوب الصرعية. يحمل الصرع الذي يبدأ في الطفولة وخاصة النوبات الكلاسيكية التي تترافق مع نوب الغياب إنذاراً أفضل لسحب الدواء بنجاح. تملك المتلازمات الصرعية الأخرى، مثل الصرع الرّمعي العضليّ عند الشباب juvenile myoclonic epilepsy ميلاً ملحوظاً للنكس بعد سحب الدواء. من المحتمل أيضاً أن ينكس الصرع البؤري الذي يبدأ عند الكبار في السن، خاصة إذا كان هناك آفة بنيوية محددة. بشكل عام يعتمد معدل النكس بعد سحب الدواء على تاريخ الصرع عند الفرد، يمكن الحصول على تقدير لكل فرد من الجداول الإرشادية "SIGN" (انظر "المعلومات إضافية"، في نهاية هذا الفصل). يجب إبلاغ المرضى بمخاطر النكس, للسماح لهم بتحديد ما إذا كانوا يرغبون في السحب أم لا. إذا تم ذلك, يجب أن يتم السحب ببطء, بإنقاص جرعة الأدوية تدريجياً على مدى أسابيع أو أشهر. قد يتطلب السحب أخذ احتياطات حول القيادة أو المهنة (انظر الإطار 25.38)

منع الحمل

تحفز بعض مضادات الصرع (AEDs) الإنزيمات الكبدية التي تستقلب الهرمونات الصنعيّة، مما يزيد من خطر فشل وسائل منع الحمل، يُلاحظ هذا الأمر بشكل كبير مع الكاربامازيبين Carbamazepine والفينيتوئين Phynetoin والباربيتورات Barbiturates، ولكن يمكن ملاحظة تأثيرات ذات أهمية سريرية مع اللاموتريجين Lamotrigine والتوبيرامات Toperamate، عند عدم إمكانية تغيير مضاد الصرع يمكن إعطاء جرعات أعلى من وسائل منع الحمل الفموية، لا تتفاعل فالبروات الصوديوم Sodium valproate والليفيتيراسيتام Levetiracetam مع وسائل منع الحمل الهرمونية.

الحمل والتكاثر

يشكل الصرع مشكلةً نوعيّةً في التدبير خلال الحمل (الإطار 25.41). عادةً ما يكون هناك قلق بشأن التشوهات الجنينية المرتبطة بمضادات الصرع (AEDs). من المهم التعرف على المخاطر النسبية: المخاطر الأساسية لحدوث تشوهات خطيرة في الجنين عند مجمل السكان تبلغ حوالي 2–3٪ في حين أن مضاد الصرع الأكثر ارتباطاً بالتشوهات الخلقية هو فالبروات الصوديوم الذي يزيد المخاطر عند إعطائه بجرعة عالية إلى حوالي 6–7٪، تظهر الدراسات الاستطلاعية طويلة المدى أن معظم مضادات الصرع المستخدمة بشكل شائع يمكن إعطاؤها بأمان خلال الحمل. يمكن أن يقلل العلاج قبل الحمل بحمض الفوليك (5 ملغ يوميّاً) جنباً إلى جنب مع استخدام أصغر جرعات فعالة ممكنة من أقل عدد ممكن من مضادات الصرع من خطر الشذوذات الخلقية عند الجنين. يجب التأكيد على مخاطر سحب مضادات الصرع بشكل مفاجئ عند الأم. قد تصبح النوبات الصرعية أكثر تكراراً خلال الحمل، وخاصة إذا أدَّت التغيّرات في الحرائك الدوائية

25.41 الصرع في الحمل

- **تقديم المشورة قبل الحمل هو أفضل الممارسات:** بدء تناول حمض الفوليك (5 ملغ يوميّاً لمدة شهرين) قبل الحمل لتقليل خطر التشوهات الخلقية عند الجنين
- **التشوهات الخلقية عند الجنين:** يتم تقليل المخاطر إذا تم استخدام دواء واحد.

  يتميز كل من الكاربامازيبين واللاموتريجين بأقل نسبة للتشوهات الخلقية الكبرى في الجنين.

  يزيد الخطر مع فالبروات الصوديوم ولكن يجب موازنة المخاطر بحذر مع الفوائد.

  قد يكون ليفيتيراسيتام آمناً ولكن يجب تجنب الأدوية الحديثة الأخرى إذا كان ذلك ممكنًا.
- **صعوبات التعلم عند الأطفال:** قد يكون معدل الذكاء (IQ) أقل عندما يتعرض الأطفال لفالبروات الصوديوم في الرحم لذلك يجب استخدامه بحذر دائماً.
- **الداء النزفي عند الوليد:** تزيد المخاطر مع مضادات الصرع التي تحفز الإنزيمات، أعطِ فيتامين ك فموياً (20 ملغ يوميّاً) للأم خلال الشهر الأخير من الحمل وفيتامين ك عضلياً (1 ملغ) للرضيع عند الولادة.
- **زيادة تكرار النوبات الصرعية:** يجب مراقبة مستويات مضادات الصرع عند حدوث نوبات صرعية أثناء العلاج وضبط جرعة العلاج وفقًا لذلك.
- **الحرائك الدوائية في الحمل:** قد تنخفض مستويات الكاربامازيبين في الثلث الأخير من الحمل، قد تنخفض مستويات اللاموتريجين والليفيتيراسيتام في وقت مبكر من الحمل. يدعو البعض إلى مراقبة مستويات الأدوية.

لانخفاض المستويات المصليّة لمضادات الصرع (انظر الإطار 25.41). تعتبر الاضطرابات الحيضيّة menstrual irregularities والخصوبة المنخفضة أكثر شيوعاً في النساء المصابات بالصرع، وتزداد أيضاً بواسطة فالبروات الصوديوم. يتعرض مرضى الصرع لمخاطر أكبر للإصابة بهشاشة العظام osteoporosis ويكون ذلك على ما يبدو بشكل مستقل عن الدواء المستخدم. تدعو بعض المراكز إلى تعويض الفيتامين د في أي مريض يعاني من الصرع، ولكن كون الإناث أكثر تعرضاً للإصابة بهشاشة العظام فهذا الأمر أكثر أهمية في النساء. يمكن أن تتفاعل وسائل منع الحمل الفموية مع مضادات الصرع الفردية (الإطار 25.41).

الإنذار Prognosis

تكون نتائج الصرع المشخص حديثاً جيدة عموماً. بشكل عام، يتم التحكم بالصرع المعمم والنوبات الصرعية المعممة بشكل أسهل من النوبات الصرعية البؤرية. يقلل وجود آفة بنيوية من فرص التخلص من النوبات الصرعية. يظهر الإنذار الإجمالي للصرع في الإطار 25.37. تم تلخيص المشاكل الخاصة التي يطرحها الصرع عند كبار السن والمراهقين في الإطار 25.42 والإطار 25.43 على التوالي.

الحالة الصرعية Status epilepticus

لقد تم وصف التظاهرات والتدبير في فقرة الشكايات المحضرة للمريض من هذا الفصل. في حين أن الحالة الصرعية المعممة هي الأكثر سهولة من جهة التعرف عليها فإن الحالة الصرعية غير الاختلاجية قد تكون أقل دراماتيكية وأقل سهولة في التشخيص. يمكن أن تسبب فقط تبدُّلاً في الوعي أو هذياناً أو شروداً مع تلقائيّة wandering with automatisms. تُعدّ مراقبة مخطط كهربيّة الدماغ (EEG) أمراً ضرورياً في وحدة العناية المركزة لضمان تحسين التشخيص والعلاج.

اضطراب النوبات غير الصرعية ("النوبات الانفصالية")

لقد تمت مناقشة صعوبة التسمية في فقرة الصرع. يمكن أن يتظاهر المرضى بنوبات تشبه النوبات الصرعية ولكنها

25.42 الصرع عند المسنين

- **الحدوث والانتشار:** يعد الصرع الذي يبدأ في وقت متأخر من العمر شائعاً جداً كما تزداد معدلات الإصابة السنوية في الأشخاص الذين تجاوزوا سن الستين.
- **النوبات الصرعية والإغماءات:** قد تكون الملامح التي تميز بينهما عادةً أقل تحديدًا مما هو عليه في المرضى الأصغر سناً.
- **الحالة الصرعية غير الاختلاجية:** يمكن أن تظهر على شكل هذيان عند كبار السن.
- **الأمراض القلبية الوعائية:** السبب المستبطن للنوبات الصرعية في 30–50٪ من المرضى الذين تجاوزوا سن الخمسين عاماً. يمكن أن تحدث نوبة صرعية مع سكتة دماغية واضحة أو مع مرض وعائي خفي.
- **أنظمة العلاج بمضادات الصرع:** يجب الحفاظ على بساطة العلاج قدر الإمكان وتوخي الحذر لتجنب التفاعلات مع الأدوية الأخرى التي يتم وصفها.
- **هبوط مستوى الصوديوم المُحرَّض بالكاربامازيبين:** يزداد بشكل كبير مع التقدم في العمر؛ هذا مهم بشكل خاص في المرضى الذين يتناولون مدرات البول أو الذين يعانون من قصور القلب.
- **سحب العلاج بمضادات الصرع:** يجب محاولة سحب الدواء فقط عندما تتجاوز الفوائد المخاطر الناتجة عن النوبات الصرعية.

25.43 الصرع في سن المراهقة

- **التأثير على المدرسة / التعليم:** قد تعيق النوبات الصرعية ومضادات الصرع (AEDs) والمضاعفات النفسية للصرع التعليم. قد يجعل الخوف بعض المؤسسات التعليمية مقيّدة بشكل زائد.
- **التأثير على العلاقات الأسرية:** قد يميل الأهل لأخذ منحى وقائي، يمكن أن يؤدي إلى أن يصبح الصرع (ومضادات الصرع) منطلقاً للإصرار والتمرد.
- **التأثير على اختيار المهنة:** قد يستبعد الصرع أو يقيد التوظيف في الخدمات الطارئة والقوات المسلحة.
- **الكحول:** قد يؤثر على نمط النوم؛ قد يرتبط الإفراط بالكحول بالالتزام السيئ بمضادات الصرع.
- **العقاقير غير القانونية:** قد تؤثر على عتبة النوبات الصرعية وترتبط بالالتزام السيئ بمضادات الصرع.
- **اضطرابات النوم:** قد تزداد سوءًا بسبب الأنشطة الاجتماعية وألعاب الكمبيوتر.
- **وسائل منع الحمل الفموية:** قد تحدث تفاعلات مع مضادات الصرع. قد لا يتم الكشف عن استخدامها للآباء دوماً.

تحدث بسبب ظواهر نفسية ولا تترافق مع تفريغ كهربائي شاذ على مخطط كهربية الدماغ EEG، يمكن أن تكون مثل هذه الهجمات طويلة جداً وتقلّد في بعض الأحيان الحالة الصرعية. يمكن أن تترافق الهجمات الصرعية وغير الصرعية ويتطلب الأمر الوقت والجهد لتوضيح المساهمة النسبية لكل منها مما يسمح بعلاج أكثر دقة وشمولية.

يمكن أن يترافق اضطراب النوبات غير الصرعية (NEAD) بتموج دراماتيكيّ في الأطراف وانحناء في الظهر مع حركات رأس "جنباً إلى جنب" وإصدار أصوات، تكون الزرقة والعض الشديد للسان نادرَين ولكن يمكن أن يحدث السلس البولي، يكون الإجهاد والبكاء شائعين بعد الهجمات غير الصرعية. يمكن أن يكون التمييز بين الهجمات الصرعية التي تنشأ في الفصوص الجبهية والهجمات غير الصرعية صعباً بشكل خاص، وقد يتطلب الأمر تسجيل فيديو الرصد videotelemetry مع تسجيل لمخطط كهربية الدماغ (EEG) طويل الأمد. تكون الهجمات غير الصرعية أكثر شيوعاً بثلاث مرات عند النساء من الرجال وقد ترتبط بقصة لصدمة حياتية سابقة أو مستمرة وليس بالضرورة أن تكون مرتبطة بمرض نفسي واضح. قد يحتاج المرضى والمرافقون إلى تطمين بأن القبول في المستشفى ليس مطلوباً لكل هجمة. تتطلب الوقاية علاجاً نفسيّاً بدلاً من العلاج الدوائي.

اضطرابات الدهليز

الدوار vertigo هو العرض النموذجي الذي يسببه خلل وظيفة الدهليز ومعظم المرضى الذين يعانون من الدوار لديهم قصور دهليز حاد أو دوار وضعة حميد benign paroxysmal positional vertigo أو مرض منيير Ménière's disease، تعد الأسباب المركزية (الدماغية) للدوار نادرة بالمقارنة مع تلك الأسباب باستثناء الصداع النصفي (الشقيقة) migraine.

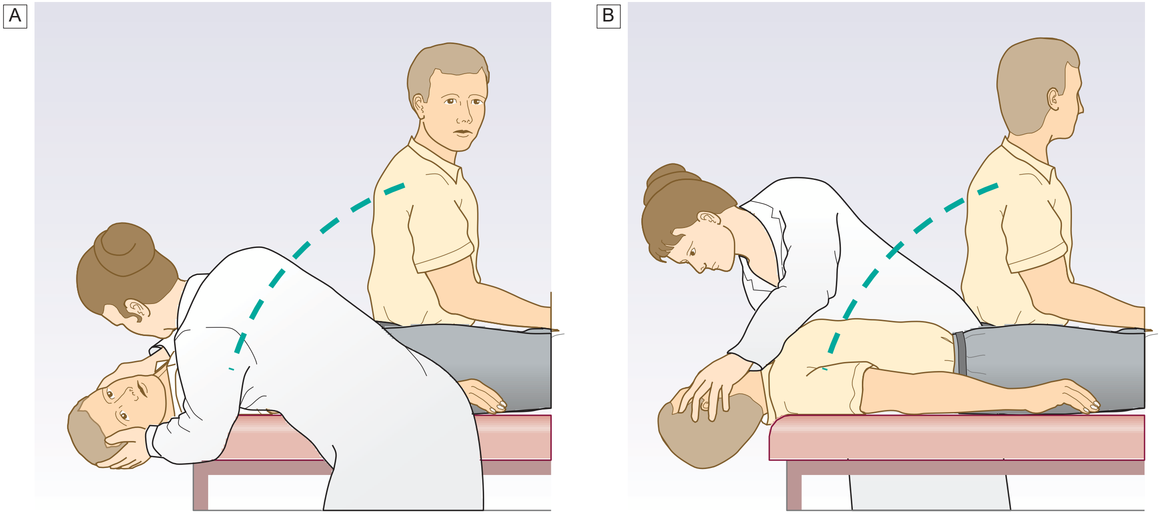
قصور الدهليز الحاد Acute vestibular failure

على الرغم من أنه يسمى بشكل شائع "التهاب التّيه labyrinthitis" أو "التهاب العصبون الدهليزي vestibular neuronitis" إلا أن فشل الدهليز الحاد هو مصطلح أكثر دقة حيث تكون معظم الحالات مجهولة السبب، يتظاهر عادةً على شكل دوار حاد معزول مع تقيؤ وعدم استقرار unsteadiness، يبدأ بشكل مفاجئ وذلك غالباً ما يكون عند الاستيقاظ ويكون العديد من المرضى في البداية ملازمين للفراش، يستقر الدوار خلال بضعة أيام على الرغم من أن حركة الرأس قد تستمر في إثارة أعراض عابرة (دوار وضعة) لبعض الوقت. خلال الهجمة الحادة سيكون هناك رأرأة nystagmus لبضعة أيام.

يخفف كل من السيناريزين Cinnarizine أو البروكلوربيرازين Prochlorperazine أو البيتاهيستين betahistine من الأعراض التي يشعر بها المريض ولكن يجب عدم استخدامها على المدى الطويل حيث يمكن أن يؤخر ذلك الشفاء، تفشل نسبة صغيرة من المرضى في الشفاء بشكلٍ كامل ويشكون من عدم التوازن المستمر ongoing imbalance وعدم الاستقرار dysequilibrium بدلاً من الدوار؛ يمكن أن تساعد إعادة التأهيل الدهليزي التي يقوم بها المعالج الفيزيائي.

دوار الوضعة الحميد Benign paroxysmal positional vertigo

يرجع دوار الوضعة الحميد (BPPV) إلى وجود بقايا من غبار التوازن otolithic debris من الكُييس saccule أو القُريبة utricle يؤثر على التدفق الحر للمف الداخلي في القنوات الهلالية semicircular canals (تحصي القبيبة cupulolithiasis)، قد يحدث بعد إصابة رأس طفيفة ولكنه عادةً ما يكون عفويًا، تكون القصة مشخصة عند وجود دوار عابر (ثوانٍ) يُثار بالحركة (نموذجياً: الدوران في السرير أو الدخول إلى أو الخروج من السرير)، على الرغم من أنه حميد وعادةً ما يكون محدداً لذاته بعد أسابيع أو أشهر إلا أن المرضى غالبًا ما يشعرون بالقلق بسبب الأعراض، يمكن تأكيد التشخيص عن طريق "مناورة هالبايك Halpike manœuvre" لإثبات وجود رأرأة وضعة (الشكل 25.26)، يتكون العلاج من الشرح والطمأنة، جنباً إلى جنب مع إجراءات التموضع المصممة لإعادة بقايا غبار التوازن من القناة



الشكل 25.26 **مناورة هالبايك Halpike manœuvre لتشخيص دوار الوضعة الحميد (BPPV).** يُطلب من المرضى الحفاظ على عيونهم مفتوحة والنظر إلى الفاحص أثناء تأرجح رأسهم بسرعة إلى الخلف بزاوية 120 درجة ليتدلى على حافة الأريكة. A يتم القيام بها أولاً مع الأذن اليمنى للأسفل. B يتم القيام بها بعد ذلك مع الأذن اليسرى للأسفل. يبحث الفاحص عن الرأرأة (التي يرافقها عادةً الدوار). في دوار الوضعة الحميد، تحدث الرأرأة عادةً في A أو B فقط وتكون دورانية، حيث يتجه الطور السريع نحو الأذن السفلى. يتأخر البدء عادةً بضع ثوانٍ ويستمر لمدة 10–20 ثانية. عندما يتم إعادة المريض إلى وضعه العمودي، قد تحدث رأرأة عابرة في الاتجاه المعاكس. تقل (تتعب) الرأرأة والدوار عادةً عند إعادة الاختبار.

الهلالية إلى الكُييس أو القُريبة (مثل مناورة إيبلي Epley manœuvre) و/أو إعادة تعليم الدماغ للتعامل مع الإشارات غير المناسبة من التيه (مثل تمارين كوثورن- كوكسي Cawthorne-Cooksey exercises؛ انظر "معلومات إضافية").

مرض مينيير Ménière's disease

يحدث بسبب شذوذ في اللمف الداخلي يسبب نوبات من الدوار مصحوبة بطنين واحساس بامتلاء في الأذن، ويستمر كل هجوم عادةً لبضع ساعات، قد يطور المرضى على مر السنين صمماً مترقياً (عادةً منخفض النغمة على جهاز قياس السمع audiometry)، عادةً ما يكون الفحص طبيعياً بين الهجمات، يكون التشخيص سريرياً مدعوماً بفحص السمع غير الطبيعي، إنّ مرض مينيير مجهول السبب ولكن يمكن أن تحدث متلازمة مماثلة بسبب رضّ أو إنتان في الأذن الوسطى، ويجب طلب التصوير لاستبعاد أمراض الزاوية المخيخية الجسرية أو آفات جذع الدماغ البؤرية الأخرى والتي تكون طبيعية في داء مينيير Ménière's disease، ويجب أن يشمل التدبير حمية غذائية منخفضة الملح واستخدام المثبطات الدهليزية vestibular sedatives للنوبات الحادّة (مثل السيناريزين cinnarizine أو البروكلوربيرازين prochlorperazine)، وأحياناً تُجرى الجراحة لزيادة النزح اللمفاوي الداخلي من الجهاز الدهليزي، وقد تسبّب الشقيقة migraine أيضاً دواراً انتيابياً ويتمّ الخلط بينه وبين داء مينيير على الرغم من ظهور ملامح أخرى للشقيقة في القصة.

اضطرابات النوم

تشمل اضطرابات النوم الإفراط الزائد في النوم (فرط النعاس أو النعاس المفرط أثناء النهار)، والنوم غير الكافِ أو السيّئ (الأرق insomnia) والسلوك غير الطبيعي أثناء النوم (خطل النوم parasomnias). يكون الأرق ناتجاً عن اضطرابات سيكولوجية أو نفسية عادةً والعمل بنظام المناوبات والأسباب البيئية الأخرى والألم وما إلى ذلك ولن تتم مناقشته بمزيدٍ من التفصيل، وقد تؤثر العديد من الأعراض والاضطرابات على النوم وجودته (كالألم والاكتئاب والقلق والباركنسونية parkinsonism).

النعاس المفرط أثناء النهار (hypersomnolence)

هنالك أسباب أولية وثانوية (**الإطار 25.44**)، تتضمّن الأسباب الأكثر شيوعاً ضعف النوم بسبب مشاكل وضغوطات الحياة أو اضطراب التنفّس أثناء النوم، حيث يمكن تقدير درجة النعاس باستخدام مقياس إيبوورث للنعاس Sleepiness Epworth Score (انظر **الإطار 17.86**)، ويتم تحديد معظم الأسباب من خلال أخذ قصة مفصلة من المريض وشريكه في السرير ومذكّرة النوم خلال أسبوعين.

التغفيق (داء النوم الانتيابي) Narcolepsy

تبلغ نسبة انتشار هذا المرض حوالي 1/2000 مع ظهور ذروة في مرحلة المراهقة وبداية منتصف العمر، يتمثّل العرض الرئيسي بحدوث نوبات مفاجئة النوم ولا يستطيع المريض مقاومتها وتكون في ظروف غير مناسبة مثل أثناء الأكل أو التحدث غالباً، وتساعد الملامح المميزة الأخرى على تفريق ذلك عن النعاس المفرط أثناء النهار (**الإطار 25.45**)، وقد تكون الأعراض بسبب فقدان العصبونات الوطائية المفرزة للهيبوكريتين، ويتطلب التشخيص دراسة النوم مع اختبار كمون للنوم (والذي يُظهر البداية السريعة لطور حركات العين السريعة REM أثناء النوم)، قد يستجيب التغفيق للمنبّهات كالمودافينيل modafinil لكن الحالات الأكثر شدّة قد تتطلب أوكسيبات الصوديوم sodium oxybate أو ديكسامفيتامين dexamfetamine أو ميثيلفينيديت methylphenidate أو المثبطات الانتقائية لإعادة قبط السيروتونين (SSRIs)، يمكن أن يكون التغفيق مرهقاً ويمكن أن يستجيب لأوكسيبات الصوديوم أو مضادات الاكتئاب مثل كلوميبرامين chlomepramine أو فينلافاكسين venlafaxine.

خطل النوم Parasomnias

هي سلوكيات حركية غير طبيعية تحدث أثناء النوم. قد ينشأ إما أثناء طور حركات العين السريعة REM أو حركات العين غير السريعة non-REM أثناء النوم مع ملامح وأوقات مميزة، ويميل خطل النوم الذي يحدث أثناء طور حركات العين غير السريعة إلى الحدوث في وقت مبكر من النوم، ويجب التمييز بين خطل النوم والاضطرابات الحركية الأخرى (مثل حركات الأطراف الدورية periodic limb movements ونفضات النوم hypnic jerks أو الكلام أثناء النوم) ونوبات الصرع التي تبدأ أثناء النوم، وإنّ أخذ القصة من شريك النوم أو شاهد آخر أمر ضروري.

25.44 أسباب فرط النعاس

الأسباب الأولية

- التغفيق
- أذية دماغية
- فرط النعاس مجهول السبب

الأسباب الثانوية (بسبب النوم غير الجيد)

- انقطاع التنفس الانسدادي أثناء النوم
- الاكتئاب/ القلق
- الألم
- عوامل بيئية (الضجة والحرارة...إلخ)
- الباركنسونية أو الأمراض العصبية التنكّسية الأخرى
- تملُّل الساق/ حركة الأطراف الدورية أثناء النوم
- الأدوية

25.45 أعراض التغفيق

نوبات نوم

- فرط نعاس غير طبيعي أو متكرّر أو وجيز

الجُمدة cataplexy

- فقدان مفاجئ للمقوية العضلية تُثار بانفعالات قوية أو مضحكة أو مفاجئة...إلخ

الهلوسة التنويمة Hypnagogic or hypnopompic hallucinations

- هلوسات مخيفة خلال بداية النوم أو الاستيقاظ بسبب تداخل طور حركات العين السريعة أثناء الاستيقاظ (يحدث لدى الأشخاص الطبيعيين)

شلل النوم sleep paralysis

- شلل مؤقت يحدث عند الاستيقاظ (يحدث لدى الأشخاص الطبيعيين)

خطل النوم أثناء طور حركات العين غير السريعة

تعود هذه الأعراض إلى الاستيقاظ غير الكامل من النوم أثناء طور حركات العين غير السريعة وتتظاهر على هيئة ذعر ليلي ومشي أثناء النوم واستيقاظ مشوّش (سُكْر النوم drunkenness)، تحدث في غضون ساعة أو ساعتين من بداية النوم عادةً وهي شائعة عند الأطفال ولا تكون ذات أهمية

مرضية عادةً، ومن النادر أن تستمر حتى مرحلة البلوغ ومن الممكن أن تصبح أكثر تعقيداً بما في ذلك ارتداء الملابس أو تحريك الأشياء أو الأكل أو الشرب أو حتى أعمال العنف، يتذكر المرضى النوبات قليلاً أو لا يتذكرونها على الإطلاق على الرغم من أنهم يبدون متيقّظين، وقد تحدث النوبات بسبب الكحول أو حالات النوم غير المألوفة ومن الممكن أن تكون عائلية، ويكون العلاج غير مطلوب عادةً ولكن يمكن استخدام كلونازيبام clonazepam.

اضطراب سلوك النوم أثناء طور حركات العين السريعة RBD

يقوم مرضى هذا الاضطراب بـ "تمثيل act–out" أحلامهم أثناء طور حركات العين السريعة، بسبب فشل الونى العضلي المعتاد muscle atonia، يقدم شركاء النوم قصة نموذجية لـ "شجار" أو "صراع" المريض أثناء نومه، مما يؤدّي إلى إصابة أنفسهم أو شريكهم في بعض الأحيان، يستيقظ أولئك المرضى بسهولة من هذه الحالة مع تذكّر أحلامهم على عكس الحالات التي تحدث أثناء طور حركات العين غير السريعة، يعتبر هذا الاضطراب أكثر شيوعاً عند الرجال وقد يكون أحد الأعراض المبكرة للأمراض التنكسية العصبية مثل اعتلالات ألفا سينوكلين alpha synucleinpathies وربما يسبق الأعراض الأكثر شيوعاً لهذه الحالات بسنوات، يؤكد تخطيط النوم polysomnography عدم وجود ونى أثناء النوم في طور حركات العين السريعة، ويكون كلونازيبام clonazepam هو العلاج الأكثر نجاحاً.

متلازمة تَمَلْمُلِ الساقين Restless legs syndromes

إن متلازمة تَمَلْمُلِ الساقين (RLS) شائعة مع انتشار يصل إلى 10%، لكن العديد من المرضى لا يطلبون استشارة طبية أبداً، تتميز المتلازمة بأحاسيس غير سارة في الساق (نادراً بالذراع) يتم تخفيفها بالحركة (تململ حركي) ويكون التشخيص سريرياً (الإطار 25.46)، للمتلازمة ميل عائلي قوي ويمكن أن يصاحبها نعاس somnolence أثناء النهار بسبب قلة النوم، تكون مجهولة السبب عادةً ولكنها قد ترتبط بنقص الحديد أو الحمل أو اعتلال الأعصاب المحيطية أو داء باركنسون parkinson's disease أو اليوريميا. يجب تمييزها عن تعذّر الجلوس akathisia وهو تململ حركي يحدث خلال النهار يعدّ تأثيراً ضاراً للأدوية المضادة للذهان، يُعالج إن لزم الأمر بأدوية الدوبامين (ناهضات الدوبامين أو ليفودوبا levodopa) أو البنزوديازيبينات benzodiazepines.

i 25.46 معايير تشخيص متلازمة تمَلْمُل الساقين

الحاجة إلى تحريك الساقين مصحوبة أو ناجمة عن أحاسيس غير مريحة في الساقين عادةً مع الملامح التالية:

- تتظاهر الأعراض أو تصبح أسوأ خلال فترات الراحة أو عدم النشاط كالاستلقاء أو الجلوس
- تخفّ جزئياً أو كلياً بحركات معيّنة كالمشي أو الشدّ stretching على الأقلّ طالما النشاط مستمرّ
- تحدث فقط أو تصبح أسوأ في المساء أو الليل بشكلٍ عام

حركات الأطراف الدورية أثناء النوم

تحدث حركات الأطراف الدورية أثناء النوم (PLMS) فقط أثناء النوم وتتسبب في حركات ثني متكرّرة للأطراف في مراحل النوم المبكرة عادةً (في طور حركات العين غير السريعة) على عكس متلازمة تململ الساقين (RLS)، وعلى الرغم من أن المرضى غير مدركين لأعراضهم إلّا أنّها قد تعطل نوعية النوم وتزعج الشركاء في كثير من الأحيان، وإنّ الأهمية المرضية لـ PLMS غير مؤكّدة وتحدث لدى الأصحّاء عادةً، ويوجد تداخل مع RLS، ويكون العلاج الأكثر نجاحاً باستخدام كلونازيبام clonazepam أو الأدوية الدوبامينية.

الأمراض الالتهابية العصبية

التصلّب المتعدّد Multiple sclerosis

يعدّ التصلّب المتعدّد (MS) سبباً مهماً للعجز طويل الأمد لدى البالغين خاصةً في المملكة المتحدة حيث يبلغ معدل انتشاره حوالي 120 لكل 100000 شخص، وتبلغ الإصابة السنوية به حوالي 7 لكل 100000 شخص بينما يبلغ خطر

الإصابة بالتصلب المتعدد خلال الحياة حوالي 1 لكل 400 شخص، ويكون معدل الإصابة بمرض التصلّب المتعدد أعلى في أوروبا الشمالية ويكون أشيع بمقدار الضعف لدى الإناث.

الفيزيولوجيا المرضية

يوجد أدلّة تُثبت أنّ العوامل الوراثية والبيئية تلعب دوراً مسبباً، إنّ انتشار مرض التصلّب المتعدّد منخفض بالقرب من خط الاستواء ويزيد في المناطق المعتدلة في نصفي الكرة الأرضية، يبقى الناس تحت خطر الإصابة بالمرض في المنطقة التي نشأوا فيها ممّا يشير إلى أهمية التعرض البيئي أثناء النمو والتطور، ويرتبط الانتشار أيضاً بالعوامل البيئية مثل التعرض لأشعة الشمس وفيتامين د (ارتباط مثير للجدل) والتعرض لفيروس إبشتاين بار (EBV) على الرغم من أن الآليات المسببة لا تزال غير واضحة، وإنّ العوامل الوراثية هي أيضاً ذات صلة، حيث يبلغ خطر الإصابة ضمن العائلة الواحدة في التصلب المتعدد 15% مع وجود خطر أعلى في الأقارب من الدرجة الأولى (الخطر المصحّح حسب العمر 4-5% للأشقاء و 2-3% للوالدين أو النسل)، والتوائم أحادية البيضة الملقحة لديها نسبة توافق 30%، لم يتم تحديد الجينات التي تؤهب للإصابة بالتصلّب المتعدد بشكل كامل ولكن يبدو أن الوراثة متعددة الجينات مع تأثيرات من الجينات الخاصة بتنميط مستضدات كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) ومستقبلات الإنترلوكين CLEC16A (C-type lectin domain family 16 member A) وجينات CD226، يتمّ دعم فرضية المناعة من خلال زيادة مستويات الخلايا اللمفاوية التائية المُفعَّلة في السائل الدماغي الشوكي وزيادة تخليق الغلوبولين المناعي ضمن الجهاز العصبي المركزي.

يتضمّن التهاب الجهاز العصبي المركزي البدئي في مرض التصلب المتعدد عبور الخلايا اللمفاوية التائية المفعّلة للحاجز الدموي الدماغي، تتعرّف المستضدات المشتقة من النخاعين على سطح الخلايا المُقدِّمة للمستضد في الجهاز العصبي (الخلايا الدبقية الصغيرة microglia) وتخضع لتكاثر نسيلي، يطلق الشلال الالتهابي الناتج السيتوكينات ويبدأ بتخريب نخاعين أو ميالين وحدة الخلايا الدبقية قليلة التغصن-نخاعين oligodendrocyte-myelin بواسطة البالعات macrophages، ونسيجياً تكون الآفة الناتجة عبارة عن لويحة التهابية منزوعة النخاعين وتكون أكثر في المناطق المحيطة ببطينات الدماغ والعصبين البصريين والمناطق تحت الحَنون subpial من الحبل الشوكي (الشكل 25.27)، تبدأ كمنطقة محدّدة من تفتُّت غمد النخاعين مصحوبةً بارتشاح الخلايا اللمفاوية المُفعّلة والبالعات مع التهاب واضح حول البطينات غالباً، ويتبع النوبة الحادّة دُباق gliosis تاركاً ندبة منكمشة.

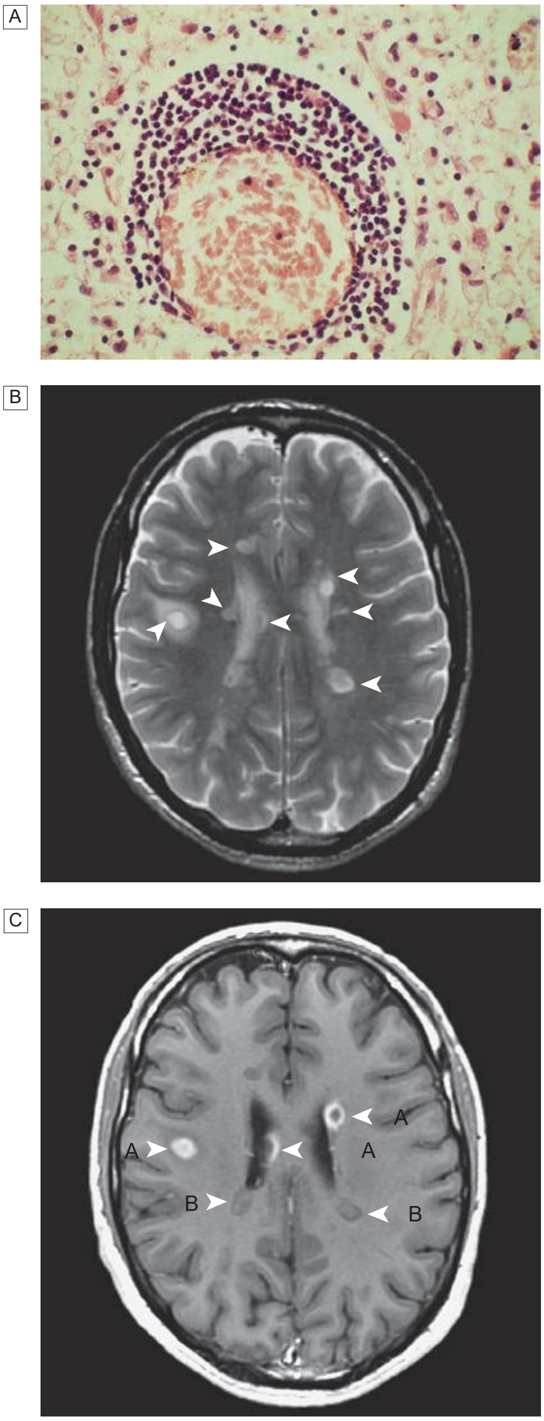
ينتج الكثير من العجز السريري الحادّ الأولي عن تأثير السيتوكينات الالتهابية على نقل الدُفعات العصبية بدلاً من التخرّب البنيوي للميالين، وقد يفسّر ذلك الشفاء السريع لبعض حالات العجز وإمكانية الفائدة الإسعافية للقشرانيات السكرية، يؤدي تراكم فقدان الميالين على المدى الطويل إلى تقليل كفاءة انتشار الدُفعات أو يسبّب حصار توصيلي تامّ، ممّا يؤدّي إلى اعتلال مستمرّ في وظائف الجهاز العصبي المركزي، ومن المحتمل أيضاً أن تؤدي الوسائط الالتهابية التي يتم إطلاقها أثناء النوبة الحادّة (خاصة أكسيد النيتريك nitric oxide) إلى حدوث تخرّب في المحوار العصبي وهو سمة من سمات المراحل الأخيرة من المرض، ويحدث في التصلب المتعدد الأساسي فقدان محواري تدريجي قد يكون بسبب الضرر المتتالي للنوبات الحادة والفقدان اللاحق لعوامل التغذية العصبية من الخلايا الدبقية قليلة التغصن، وقد يكون هذا الفقد المحواري مسؤولاً عن طور المرض الذي يتميز بعجزٍ مترقٍّ ومستمرّ (الشكل 25.28).

الملامح السريرية

يتطلّب تشخيص التصلّب المتعدد نفي آفات الجهاز العصبي المركزي غير المُفسّرة والتي لا علاقة لها بالزمان والمكان (الإطار 25.47)، يعني ذلك تقليدياً حدوث انتكاسين سريريين أو أكثر يؤثران على مناطق مختلفة من الجهاز العصبي، وتمّت تسمية النوبة الأولى "بالمتلازمة المعزولة سريرياً clinical isolated syndrome" (CIS)، تعني التغييرات الأخيرة في معايير التشخيص أنه يمكن تشخيص مرض التصلب المتعدد بعد نوبة معزولة (أيْ في مرحلة المتلازمة المعزولة سريرياً) بشرط استيفاء معايير معينة (الإطار

25.47)، تكون ذروة حدوث مرض التصلب المتعدد في العقد الرابع من العمر ومن النادر ظهور المرض قبل سن البلوغ أو بعد عمر الستين، وتتطوّر أعراض وعلامات التصلب المتعدد على مدى أيام أو أسابيع عادةً وتختفي خلال أسابيع أو شهور ، ونادراً ما تحدث تظاهرات شبيهة بالسكتة الدماغية الحادّة، حوالي 85–90% من المرضى تبدأ لديهم دورة سريرية من النكس والتردّد مع فترات مختلفة من التعافي، بالرغم من أن معظم المرضى سيدخلون في النهاية إلى الطور المترقّي الثانوي، ويتّبع معظم الباقين مساراً سريرياً مترقّياً ببطء (ما يسمى بالتصلّب المتعدد المترقّي البدئي)، بينما عدد قليل من المرضى لديهم تنوّع خاطف للتظاهرات يؤدي إلى الموت المبكّر (انظر الشكل 25.28)، والنكس المتكرّر مع الشفاء غير التامّ يشير إلى سوء الإنذار ، بينما تحدث بعض الحالات الأخرى الأكثر اعتدالاً بفواصل زمنية من رتبة السنوات أو العقود بين النوبات بينما في حالات أخرى (خاصة إذا كان التهاب العصب البصري هو التظاهر الأولي) لا يوجد نكس للمرض.

هناك عدد من الأعراض والمتلازمات السريرية التي توحي بالإصابة بالتصلب المتعدد والتي تحدث إمّا في بداية المرض أو أثناء سيره (الإطار 25.48)، ويتمّ تحديد العلامات الجسدية التي لوحظت في مرض التصلب المتعدد من خلال الموقع التشريحي لزوال النخاعين، ويُعدّ الجمع بين علامات الحبل الشوكي وجذع الدماغ أمراً شائعاً بالرغم من إمكانية وجود دليل على التهاب عصب بصري سابق على هيئة عجز حدقة وارد، واعتلال فكري هامّ يظهر في وقت متأخر فقط من المرض، عندما يكون فقدان وظائف الفص الجبهي وضعف الذاكرة أمرًا شائعاً. يصعب التنبؤ بمآل مرض التصلب العصبي المتعدد بثقة ، خاصة في وقت مبكر من المرض. أولئك الذين يعانون من الشكل الهاجع والمنتكس أو الناكس من التصلب المتعدد، يتعرضون في المتوسط لـ 1–2 انتكاسة كل عامين، على الرغم من أن هذا قد ينخفض مع مرور الوقت. ما يقرب من 5 ٪ من المرضى الذين يموتون في غضون 5 سنوات من ظهور المرض، وأكثر بقليل لديهم نتائج جيدة جدًا على المدى الطويل مع إعاقة قليلة أو معدومة. الإنذار جيد للمرضى الذين



الشكل 25.27 التصلب المتعدد. A صورة مجهرية من اللويحات المزيل للميالين ، والتي تُظهِر ارتشاحاً مُغَلِّفاً حول الأوعية الدموية بواسطة الخلايا الليمفاوية. B التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ في حالة التصلب المتعدد. آفات متعددة عالية الإشارة (أسهم) تُرى بشكل خاص في المنطقة المجاورة للبطين على صورة T2 . C في صورة T1 مع تعزيز الجادولينيوم ، تظهر الآفات الحديثة (سهام A) تحسنًا ، مما يشير إلى التهاب نشط (يستمر التحسين لمدة 4 أسابيع) ؛لا تظهر الآفات القديمة (الأسهم B) أي تحسن ولكن إشارة منخفضة ، مما يوحي بالتدبّق gliosis.

25.47 معايير ماكدونالد لتشخيص التصلب المتعدد (2011)[1]

العرض السريري[2]	الأدلة الإضافية المطلوبة لتشخيص مرض التصلب العصبي المتعدد
هجومان أو أكثر مع دليل سريري موضوعي على ما لا يقل عن آفتين أو دليل سريري موضوعي على هجمة واحدة مع دليل معقول (في القصة السريرية) على هجمة واحدة سابقة على الأقل .	لا شيء
هجومان أو أكثر بدليل سريري موضوعي على إصابة واحدة.	التبعثر في "الفراغ " الذي يظهره التصوير بالرنين المغناطيسي لآفة أو أكثر في ما لا يقل عن 2 من مناطق MS النموذجية[3] (آفات متعددة في مواقع مختلفة) أو انتظار المزيد من الهجمات السريرية في مواقع تشريحية مختلفة.
هجوم واحد مع دليل سريري موضوعي على آفتين او اكثر .	يُظهر التبعثر في "الوقت" من خلال التصوير بالرنين المغناطيسي المتطور الذي يظهر الآفات المعززة(الجديدة) وغير المعززة (القديمة) أو آفة واضحة على T2 أو الآفة المعززة على تكرار التصوير بالرنين المغناطيسي أو انتظار هجمة سريرية إضافية (ثانية) في موقع تشريحي مختلف
هجوم واحد مع دليل سريري على آفة واحدة فقط (متلازمة معزولة سريرياً).	التبعثر في " الفراغ " المثبت عبر وجود آفة أو أكثر على T2 في منطقتين نموذجيتين على الأقل من MS أو الانتشار في "الوقت "، يتضح من خلال الآفات المعززة وغير المعززة في وقت واحد أو T2 الجديد أو الآفات المعززة عند تكرار التصوير بالرنين المغناطيسي أو الانتظار أكثر (ثانيًا) هجمة سريرية.
تطور عصبي مخاتل يوحي بمرض التصلب العصبي المتعدد.	عام واحد من الترقّي بالإضافة إلى 2 مما يلي: دليل على الانتشار في الفراغ مع آفة أو أكثر على الزمن T2 في مناطق نموذجية لمرض التصلب العصبي المتعدد. دليل على التبعثر المكاني بناءً على وجود آفتين أو أكثر في الحبل الشوكي أو السائل الدماغي الشوكي الإيجابي (دليل على أشرطة قليلة النسيلة و / أو ارتفاع مؤشر الغلوبولين المناعي G)

[1]: إذا كان العرض السريري في العمود الأيسر مرتبطًا بالسمات الموجودة في العمود الأيمن ، يكون التشخيص هو مرض التصلب العصبي المتعدد. إذا كان هناك ارتباط غير كامل ، فإن التشخيص هو "احتمال الإصابة بمرض التصلب العصبي المتعدد". [2]: يفترض أن الأسباب المحتملة الأخرى لالتهاب الجهاز العصبي المركزي (مثل الساركويد ، الذئبة الحمامية الجهازية) قد تم استبعادها. [3]: MS− مناطق نموذجية = محيط بطيني، مجاور للقشر، تحت البطينات، الحبل الشوكي

25.48 المظاهر السريرية لمرض التصلب المتعدد

الأعراض الشائعة لمرض التصلب المتعدد

- التهاب العصب البصري
- نكس الأعراض الحسية / نكس الأعراض الحركية
- إصابة الحبل الشوكي تحت الحادة وغير المؤلمة
- متلازمة جذع الدماغ الحادة
- فقدان تحت حاد لوظيفة الطرف العلوي (عجز العمود الظهري)
- شلل العصب القحفي السادس

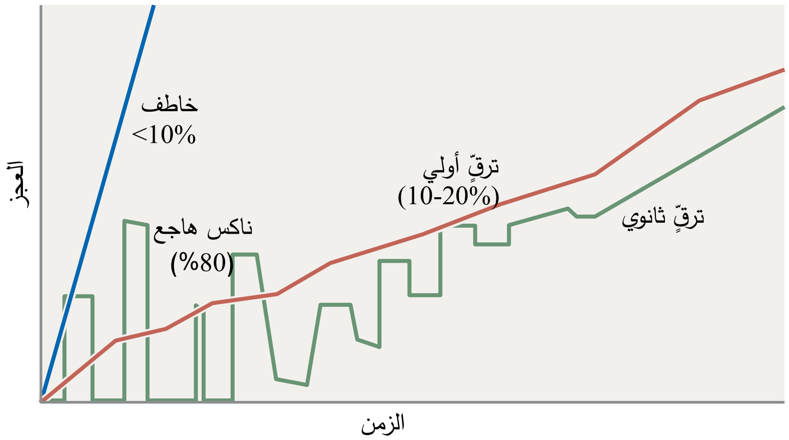
أعراض ومتلازمات أخرى توحي في إزالة النخاعين في الجهاز العصبي المركزي

- عيب الحدقة وضمور العصب البصري (التهاب العصب البصري السابق)
- أعراض ليرميت (وخز في العمود الفقري أو الأطراف عند ثني العنق)
- الشلل السفلي التدريجي غير الانضغاطي
- متلازمة براون سيكارد الجزئية
- شلل العين الداخلي مع الرنح
- الوضعي ("Holmes،rubral") رعاش
- ألم العصب ثلاثي التوائم تحت سن 50
- شلل الوجه المتكرر

يعانون من التهاب العصب البصري والانتكاسات الحسية فقط. بشكل عام، يعاني حوالي ثلث المرضى من إعاقة لدرجة الحاجة إلى المساعدة في المشي بعد 10 سنوات ، وترتفع هذه النسبة إلى حوالي النصف بعد 15 عامًا. يبدو من المحتمل (على الرغم من أن هذا لم يثبت بعد) أن الأدوية المعدلة للمرض سيكون لها تأثير على الإعاقة طويلة المدى.

الاستقصاءات Investigations

لا يوجد اختبار تشخيصي واحد محدد لمرض التصلب العصبي المتعدد ويجب دمج نتائج الفحص مع الصورة السريرية من أجل إجراء التشخيص ؛ التصوير بالرنين المغناطيسي هو أهم استقصاء (الشكل 25.29). يجب استبعاد تقليد MS (انظر أدناه). بعد الحدث السريري الأول (CIS) ، قد تساعد الاستقصاءات في التشخيص من خلال تأكيد الطبيعة المنتشرة للمرض. التصوير بالرنين المغناطيسي هو الأسلوب الأكثر حساسية لتصوير آفات الدماغ والنخاع الشوكي (الشكل 25.30) ولاستبعاد الأسباب الأخرى التي تسببت في حدوث عجز عصبي. ومع ذلك ، قد يتم الخلط بين مظاهر التصوير بالرنين المغناطيسي في مرض التصلب



الشكل 25.28 تطور الإعاقة في التصلب المتعدد الخاطف، والانتكاسي الهاجع، والتصلب المتعدد المترقّي.
Courtesy of Prof. D.A.S. Compston.

العصبي المتعدد مع تلك الخاصة بمرض الأوعية الدموية الصغيرة أو التهاب الأوعية الدموية الدماغية ، وينبغي النظر في هذه التشخيصات واستبعادها. قد تكتشف المناطق المتأثرة (البصرية أو السمعية أو الحسية الجسدية) الآفات الصامتة سريريًا ولكنها نادرًا ما تستخدم في الوقت الحاضر مع ظهور التصوير بالرنين المغناطيسي.

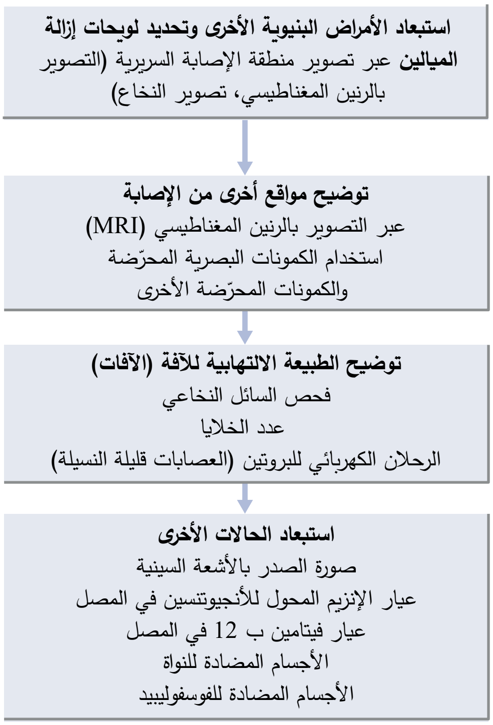
قد يُظهر السائل الدماغي النخاعي كثرة الخلايا الليمفاوية في المرحلة الحادة مع عُصابات قليلة النسيلة فريدة بنوعها (غائبة من المصل) من نوع IgG في 70–90٪ من المرضى بين النوبات. العصابات قليلة النسيلة ليست نوعية لمرض التصلب العصبي المتعدد وتشير فقط إلى التهاب داخل القراب ، بشرط أن تكون إيجابية فقط في الـ CSF. يمكن أن تظهر هذه العصابات في اضطرابات أخرى، والتي يجب استبعادها عن طريق الفحص والاستقصاء. من المهم استبعاد الحالات الأخرى التي يمكن علاجها ، مثل العدوى ونقص فيتامين ب 12 وانضغاط الحبل الشوكي.

التدبير

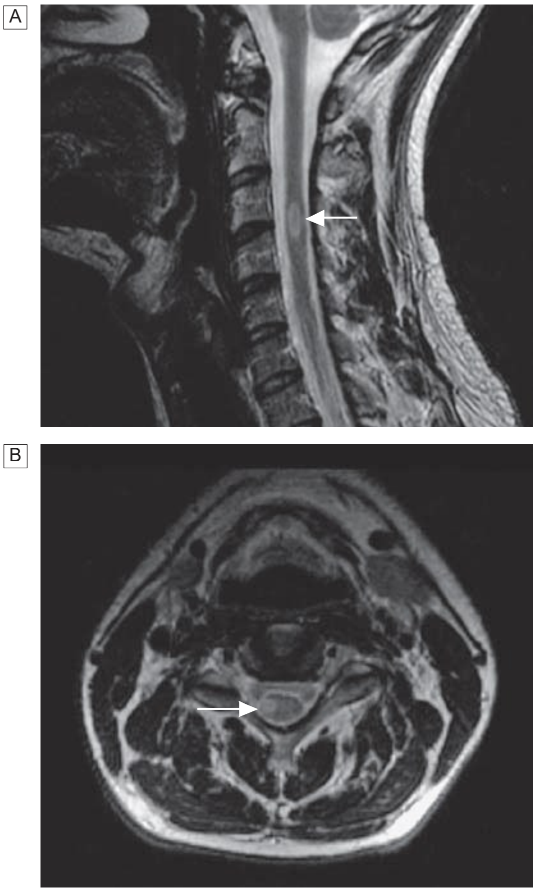
يتضمن تدبير ال MS أربعة أمور أساسية: العلاج للحالة الحادة والوقاية من الانتكاسات المستقبلية وعلاج المضاعفات وعلاج الإعاقة لدى المريض.

النوبة الحادة

مع تفاقم العجز لمرض التصلب العصبي المتعدد، يوصى بجرعة عالية من القشرانيات السكرية بشكل نبضي. يعطى إما وريدياً أو فموياً على مدى 3–5 أيام. هذا سيقصر مدة النوبة الحادة. قد لا يغير التدبير طويل الأمد بالقشرانيات السكرية من النتيجة، كما يرتبط بتأثيرات ضارة شديدة، لذلك ينبغي تجنبه. يمكن إعطاء نبضات من القشرانيات السكرية بما يصل إلى ثلاث مرات في السنة ولكن يجب أن يقتصر الاستخدام على هؤلاء الأفراد الذين يعانون من عجز كبير يهدد الوظيفة. يجب أخذ الوقاية من ترقق العظام الناجم عن القشرانيات السكرية بعين الاعتبار عند المرضى الذين يحتاجون إلى عدة جلسات من القشرانيات السكرية.


استبعاد الأمراض البنيوية الأخرى وتحديد لويحات إزالة الميالين عبر تصوير منطقة الإصابة السريرية (التصوير بالرنين المغناطيسي، تصوير النخاع)
توضيح مواقع أخرى من الإصابة
عبر التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)
استخدام الكمونات البصرية المحرّضة
والكمونات المحرّضة الأخرى
توضيح الطبيعة الالتهابية للآفة (الآفات)
فحص السائل النخاعي
عدد الخلايا
الرحلان الكهربائي للبروتين (العصابات قليلة النسيلة)
استبعاد الحالات الأخرى
صورة الصدر بالأشعة السينية
عيار الإنزيم المحول للأنجيوتنسين في المصل
عيار فيتامين ب 12 في المصل
الأجسام المضادة للنواة
الأجسام المضادة للفوسفوليبيد

الشكل 25.29 الاستقصاءات عند مريض يشتبه بإصابته بمرض التصلب المتعدد.



الشكل 25.30 التصلب المتعدد: آفة مزيلة للميالين في النخاع الشوكي الرقبي. صورة T2 عالية الإشارة (الأسهم) A المستوى السهمي، B المستوى المحوري.

العلاج المعدل للمرض

حتى التسعينيات ، لم يكن هناك علاجات معدلة فعالة للمرض (DMTs) لمرض التصلب العصبي المتعدد. لقد أظهر الآزوثيوبرين بعض الأمل ولكن بالمقابل كان هناك آثاراً ضارة ونادراً ما استخدم الدواء. إن إدخال البيتا إنترفيرون وأسيتات جيلاتيرامر مهدت الطريق لعصر جديد ومثير من DMTs ، والذي لايزال قيد التطوير. كل ذلك يقلل من معدلات النكس السنوية وعددها وحجم الآفات في التصوير بالرنين المغناطيسي MRI وبعضها قد يقلل الإعاقة. لم يتم وصفها لعلاج حالات MS المبكرة أو قبل السريرية. هذه الأدوية متوفرة عن طريق الفم، كحقن منتظمة تحت الجلد أو عن طريق الوريد بشكل نبضي. ويمكن تقسيمها في مجموعتين (الإطار 25.40). جميع DMTs لديها معايير ترخيص صارمة وهي كذلك ترتبط بمجموعة من الآثار الضارة وأحياناً يكون بعضها قاتل، وخاصة الأدوية الأكثر فعالية. إن الاختيار الدقيق واستشارة المرضى ضرورية ويجب أن تكون هذه الأدوية تحت إشراف فرق من ذوي الخبرة في استخدامها، على النحو الموصى به في المبادئ التوجيهية الوطنية.

25.49 العلاجات المعدلة للمرض في التصلب المتعدد

العلاج	طريق التطبيق /الجرعات	تعليق
فعالية معتدلة للحالات الأقل خطورة ، متوسط انخفاض معدل النكس 30–50%		
انترفيرون بيتا	يومياً أو أسبوعياً حقناً عضلياً أو تحت الجلد	في الاستخدام على نطاق واسع لتقليل معدل النكس
أسيتات جلاتيرامر	يوم بديل / حقن تحت الجلد	فعالية مماثلة لمضاد الفيروسات بيتا
تيريفلونوميد	يومياً عن طريق الفم	قد يسبب الإسهال ، الثعلبة وسمية كبدية شديدة ماسخة
ثنائي ميتيل فومارات	يومياً عن طريق الفم	قد يسبب احمرار وإزعاج في الجهاز الهضمي ، خطر الإصابة بال PML
Fingolimod	يومياً بشكل فموي	فعالية تفوق الانترفيرون بيتا في التجارب العشوائية ، عيوب في الجهاز القلبي وخاصة مع الجرعة الأولى
فعالية عالية للحالات الشديدة : متوسط تقليل معدل النكس أكبر من 50%		
Alemtuzumab	تسريب وريدي لأكثر من مرتين بفاصل 12 شهر ، تسريب 5 أيام في البداية ، والثاني ثلاث أيام	قد يتسبب بتفاعلات المناعة الذاتية مثل أمراض الغدة الدرقية ، ITP
Natalizumab	تسريب وريدي 4 أسبوعياً	اكتشف مؤخراً ، قد يكون أكثر فعالية من الانترفيرون بيتا وخلات جلاتيرامر، خطر الإصابة ب PML

ITP: فرفرية نقص الصفيحات مجهول السبب، PML: اعتلال المادة البيضاء بالدماغ متعدد البؤر المترقي.

تشير التجارب السريرية إلى أن خيارات DMTs الأولية والثانوية ل MS المترقي ستكون متاحة في السنوات القادمة. إن الأنظمة الغذائية الخاصة بما في ذلك الأنظمة الخالية من الغلوتين أو حمض اللينوليك ، والمكملات الغذائية والعلاج

بالأكسجين عالي الضغط شائعة لدى المرضى ولكن لم تثبت فعاليتها.

علاج الأعراض والمضاعفات والعجز

تم تلخيص علاجات مضاعفات مرض التصلب العصبي المتعدد في الإطار 25.50 . ومن المهم تزويد المرضى بشرح دقيق لطبيعة المرض ونتائجه، وفي حال حدوث الإعاقة يحتاج المرضى وأقاربهم للدعم المناسب. وتعتبر الممرضات المتخصصات اللواتي يعملن في فرق متعددة التخصصات من المحترفين في الرعاية الصحية أُولاتِ أهمية كبيرة في تدبير المرحلة المزمنة للمرض. وقد تحسن فترات العلاج الطبيعي الفيزيائي والعلاج المهني من القدرة الوظيفية لدى هؤلاء الذين أصبحوا معاقين، ويمكن تقديم النصيحة بشأن توفير المساعدة في المنزل، والتخفيف من شدة الإعاقة، ومن المهم العناية بالمثانة تحديداً حيث يمكن علاج السلس وتعدد البيلات دوائياً (انظر الإطار 25.25) ولكن ذلك يؤدي إلى درجة من الركودة مع ارتفاع خطر حدوث الإنتانات والأخماج البولية. يمكن تدبير الأسر البولي بداية عن طريق قثطرة بولية متقطعة (يقوم بها المريض إن أمكن) ولكن قد تصبح القثطرة الداخلة ضرورية. ويعد العجز الجنسي مصدراً للقلق المتكرر. فيساعد السيلدينافيل أو التادالافيل في علاج العنانة وفي بعض الأحيان قد يستفاد من بعض الإجراءات التداخلية أو استخدام مواد صنعية في علاج هكذا حالات. كما أن الحمل لايزيد من مخاطر ترقي الـ MS ولكن قد يحدث نُكس للحالة بعد الولادة (الإطار 25.50).

التهابُ الدماغ والنخاع الحادُ المنتشرُ Acute disseminated encephalomylitis

إنها حالة حادة أحادية الطور مزيلة للميالين ، تنتشر مناطق إزالة الميالين حول الوريد على نطاق واسع في جميع أنحاء الدماغ والحبل الشوكي، قد يحدث المرض بشكل عفوي ولكن غالباً ما يحدث بعد أسبوع أو نحو ذلك من الإصابة بعدوى فيروسية. خاصة الحصبة أو جدري الماء، أو بعد اللقاح مما يشير إلى أنه متواسط بالمناعة.

25.50 علاج المضاعفات الناتجة عن التصلب المتعدد MS

الشلل التشنجي Spasticity

- علاج فيزيائي
- باكلوفين (عادةً عن طريق الفم)
- دانترولين
- جابابنتين
- ساتيفكس
- تيزانيدين
- حقن الباكلوفين ضمن القراب
- الحقن الموضعي (العضلي) من توكسين البوتولينيوم
- استئصال العصب الكيميائي

شواش الحس Dysaesthesia

- كاربامازبين
- جابابنتين
- الفينيتوين
- أميتربتلين

أعراض المثانة

- انظر الإطار 25.25

التعب Fatigue

- أمنتادين
- مودافينيل
- أميتربتلين

الضعف الجنسي لدى الرجال Erectile dtsfunction

- سيلدينافيل Sildnafil 50–100 مجم/ اليوم
- تادالافيل Tadalafil.

25.51 التصلب المتعدد أثناء الحمل

- **الاستشارة:** تقديم المشورة قبل الحمل هو الممارسة الأفضل
- **مخاطر النكس:** تأثيرات الغدد الصم على جهاز المناعة تضمن خفض خطر النكس أثناء الحمل
- **الأدوية المعدلة للمرض:** خطر المسخ يعني أنه يجب إيقاف كل الأدوية المعدلة للمرض بشكل مثالي من 6–8 أسابيع قبل الحمل واستئنافها بعد إيقاف الرضاعة الطبيعية
- **معدل النكس بعد الولادة:** نشاط الجهاز المناعي يعني أن أعلى خطر للنكس يكون خلال السنة الأولى بعد الولادة

المظاهر السريرية

قد تكون المظاهر الظاهرة هي الصداع والإقياء والحمى والهذيان والتهيج السحائي. وتترافق غالباً مع علامات بؤرية أو متعددة البؤر لإصابة الدماغ والحبل الشوكي. قد تحدث نوبات صرعية أو غيبوبة وسبات. لكن قلة من المرضى المتعافين ستتكرر لديهم النوبات مرة أخرى.

الاستقصاءات

يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي عدة مناطق ذات إشارة عالية في نمط مشابه لتلك الخاصّة بالتصلب العصبي المتعدد. على الرغم من وجود مناطق متجمعة كبيرة من الشذوذ في كثير من الأحيان. قد يكون CSF طبيعياً أو قد يظهر زيادة في البروتين والخلايا اللمفاوية (أحياناً أكبر من 10^6. 100 خلية / ليتر). يمكن العثور على عصابات قليلة النسيلة في النوبة الحادة ولكن على عكس مرض التصلب العصبي المتعدد، قد لا تستمر بعد التعافي السريري. قد تتشابه الصورة السريرية جداً مع الانتكاس الأول لمرض التصلب العصبي المتعدد.

التدبير

إن تشخيص التهاب الدماغ والنخاع الحاد المنتشر هو تشخيص جيد عموماً، على الرغم من أنه يمكن أن يكون قاتل في بعض الأحيان (ربما أقل من 10%). يكون العلاج بجرعة عالية من الميثيل بريدنيزلون وريدياً. ومن المستحسن اعتماد نفس نظام الانتكاس لمرض التصلب المتعدد.

التهاب النخاع المستعرض Transverse myelitis

التهاب النخاع المستعرض هو التهاب حاد أحادي الطور عادة، مزيل للميالين يصيب النخاع الشوكي. يعتقد عادة أنه تالٍ للعدوى بشكل أساسي. يحدث في أي عمر ويتظاهر بشلل جزئي سفلي تحت حاد مع مستوى حسّي، يترافق بألم شديد في الرقبة أو الظهر بدايةً. يجب أن يميز ال MRI هذه الإصابة عن أي آفة خارجية أخرى تصيب الحبل الشوكي. كما يظهر فحص السائل الدماغي الشوكي زيادة في الكريات البيض غالباً مع تعدد الأشكال في البداية. غالباً ما تغيب العصابات قليلة النسيلة. ويكون العلاج بجرعة عالية من الميثيل بريدنيزلون وريدياً، وتختلف النتائج. حيث يعاني الثلث من العجز الثابت ويستمر الثلث الثاني في تطوير مرض التصلب العصبي المتعدد أما الثلث الثالث فيتعافى دون أي نكس لاحق. قد تشير بعض المظاهر السريرية إلى ارتفاع مخاطر الإصابة بمرض التصلب العصبي المتعدد بعد التهاب النخاع المستعرض.

التهاب النخاع والعصب البصري Neuromyelitis optica

التهاب النخاع والعصب البصري (داء ديفك سابقاً Devics disease) هو حدوث ترافق لالتهاب النخاع المستعرض والتهاب العصب البصري. لقد عرف المرض لسنوات عدة ولا سيما في آسيا. ترتبط معظم الحالات بأضداد قناة الغشاء العصبي aquaporin 4 . في حال شوهدت تغيرات في التصوير بالرنين المغناطيسي للدماغ (وقد يختلف ذلك) فهي عادة آفات عالية الإشارة محصورة بالمناطق المحيطة بالبطينين . تظهر فحوصات الرنين المغناطيسي الآفات الأطول من ثلاثة قطع شوكية عادةً. (على عكس MS الذي تكون فيه أقصر من ذلك) .يميل العجز العصبي إلى التعافي بشكل أقل مما هو في مرض التصلب العصبي المتعدد. قد يكون المرض أكثر عدوانية مع المزيد من الانتكاسات المتكررة. أما العلاج فهو بالقشرانيات السكرية والآزوثيوبرين أو سيكلوفوسفاميد و / أو فصد البلازما الذي يبدو أكثر فعالية مما كان عليه في MS .

الاضطرابات العصبية نظيرة الورمية

قد يحدث المرض العصبي مع الأورام الجهازية الخبيثة حتى في حال عدم وجود نقائل دماغية. تم التعرف على المرض حديثاً. في معظم الحالات يؤدي إنتاج المستضدات في الجسم المصاب بالورم إلى تطوير أجسام مضادة لأجزاء من الجهاز العصبي المركزي. تزداد حالات المتلازمات نظيرة الورمية المعترف بها وعدد الأجسام المضادة التي يتك تحديدها أيضاً آخذة في الازدياد (**الإطاران 25.52 و 25.53**) تترافق هذه المتلازمات بشكل خاص مع سرطان صغير الخلايا في الرئة، وأورام المبيض والأورام اللمفاوية. تم كشف الأجسام المضادة في المصل و /أو يظهر الـCSF والخزعة ارتشاحاً لمفاوياً في النسيج العصبي المتأثر .

المظاهر السريرية

المظاهر السريرية ملخصة في **الإطارين 25.52 و 25.53**.

في معظم الحالات ، تتطور الحالة العصبية بسرعة كبيرة

25.52 الاضطرابات المواكبة للورم للجهاز العصبي المركزي

التظاهر السريري	الورم المرافق	الاضداد الظاهرة
التهاب الدماغ الحوفي	SCLC خصوي، ثدي ورم التيموس تيراتوما المبيض −الخصية	Anti−Hu, anti−CV2, PCA−2, anti−VGKC, anti−Ma1, anti−amphiphysin, anti−Ri ,ANNA−3, anti−VGCC, anti−Zic4, anti−GluR1/2, anti−GABAR Anti−Ma2, anti−GluR1/2 Anti−VGKC, anti−CV2, anti−GluR1/2 Anti−NMDAR
اعتلال نخاعي	SCLC، ورم التيموس، أخرى	Anti−CV2, anti−amphiphysin, anti−aquaporin
مرض العصبون الحركي	SCLC،اخرى	Anti−Hu
متلازمة الشخص المتيبس	SCLC،ثدي، ورم التيموس، اخرى	Anti−amphiphysin, anti−Ri, anti−GAD, anti−GlyR
تنكس مخيخي	ثدي، مبيض، اخرى SCLC،اخرى لمفوما	Anti−Yo, anti−Ma1, anti−Ri Anti−Hu, anti−CV2, PCA−2, ANNA−3, anti−amphiphysin, anti−VGCC, anti−Ri, anti−Zic4, anti−GAD Anti−Tr, anti−mGluR1
التهاب دماغ ونخاع متعدد البؤر	SCLC، ورم التيموس	Anti−Hu, anti−CV2, anti−VGKC, anti−Ma1, anti−amphiphysin, anti−Ri, ANNA−3
رمع عضلي	ثدي، مبيض SCLC ورم الارومة العصبية خصوي	Anti−Ri, anti−Yo, anti−amphiphysin Anti Hu, anti−Ri, anti−CV2, anti−amphiphysin, anti−VGCC Anti−Hu Anti−Ma1/2, anti−CV2
التهاب دماغ خارج السبيل الهرمي	SCLC، ورم التيموس، خصوي	Anti−CV2, anti−Hu, anti−VGKC, anti−Ma
التهاب العصب البصري	SCLC	Anti−CV2, anti−aquaporin
تنكس شبكي	SCLC	Anti−recoverim

ANNA=مضاد للأجسام المضادة النووية العصبية، GABAR=مستقبل GABA، GAD= حمض جلوتاميك ديكاربوكسيلاز، GIU= مستقبل الغلوتامات، GIYR= مستقبل الغلايسين، NMDAR=مستقبلN−ميتيل D−اسبارتات، PCA=الجسم المضاد لخلية بوركنجي، SCLC=سرطان الرئة صغير الخلايا، VGCC=قنوات البوتاسيوم المبوبة بالفولتاج

25.53 الاضطرابات المواكبة للورم في الجهاز العصبي المحيطي

التظاهر السريري	الورم المرافق	الاضداد الظاهرة
تقلص عضلي موجي	ورم التيموس و SCLC، أخرى.	Anti-VGKC
الوهن العضلي الوخيم	ورم التيموس	Anti-Achr, anti-MuSK
اعتلال الاعصاب الحسية الحركية	لمفوما وSCLC، أخرى.	Anti-Hu, anti-CV2, ANNA-3, anti-Ma1, anti-amphiphysin
متلازمة لامبرت ايتون	SCLC	Anti-VGCC
اعتلال الاعصاب الحركية	لمفوما وSCLC، أخرى.	Anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2
اعتلال الاعصاب الحسية	لمفوما وSCLC، أخرى.	Anti-Hu, anti-Yo, anti-CV2
التهاب عضلات /التهاب جلد عضلات	سرطان رئة ، سرطان ثدي	Anti-Jo1

(MuSK = كيناز نوعي للعضلات، للاختصارات الأخرى انظر للإطار 25.52)

خلال بضعة أشهر، وتسبق المرض الخبيث في حوالي نصف الحالات. إن نطاق الأنماط السريرية واسعٌ جدًا بحيث يجب أخذ العرض نظير الورمي في الاعتبار عند تشخيص أي متلازمة عصبية مترقّية غير عادية. تؤثر الاضطرابات نظيرة الورمية للجهاز العصبي المحيطي بشكل خاص على الشق المشبكي.

الاستقصاءات والتدبير

قد يكون وجود الأجسام المضادة الذاتية المميزة في سياق الصورة السريرية المشبوهة مشخّصاً. قد يكون الورم المسبب صغيرًا جدًا وبالتالي قد يكون التصوير المقطعي CT للصدر أو البطن أو التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET ضروريًا للعثور عليه. يجب متابعة هذه الاستقصاءات فقط عندما يتم إثبات المرض نظير الورمي، وليس عند الاشتباه به. غالبًا ما يُظهر السائل الدماغي الشوكي زيادة في عدد البروتينات والخلايا اللمفاوية مع الشرائط قليلة النسائل. يتم توجيه العلاج إلى الورم الرئيسي. في بعض الأحيان، يرتبط العلاج الناجح للورم بتحسين المتلازمة نظيرة الورمية. قد يحدث بعض التحسن بعد إعطاء الغلوبيولين المناعي عبر الوريد.

الأمراض التنكسية العصبية

في حين أن التصلب المتعدد هو السبب الأكثر شيوعًا للإعاقة لدى الشباب في المملكة المتحدة ، إلا أن أمراض الأوعية الدموية والأمراض التنكسية العصبية تزداد أهمية في وقت لاحق من الحياة. تتحد الأمراض التنكسية العصبية في وجود عملية مرضية تؤدي إلى موت عصبوني نوعي، مما يتسبب في ظهور أعراض تقدمية بلا هوادة ،مع ارتفاع معدل الحدوث بتقدم العمر. الأسباب غير معروفة بعد، على الرغم من أهمية التأثيرات الجينية. يعد مرض ألزهايمر ومرض باركنسون الأكثر شيوعًا.

اضطرابات الحركة

تظهر اضطرابات الحركة على شكل مجموعة واسعة من الأعراض. قد تكون وراثية أو مكتسبة، والأهم هو مرض باركنسون. يتم تصنيف معظم اضطرابات الحركة سريريًا ، مع وجود عدد قليل من الاستقصاءات التأكيدية المتاحة باستثناء تلك التي فيها خلل جيني معروف.

داء باركنسون مجهول السبب

الباركنسونية هي متلازمة سريرية تتميز في المقام الأول ببطء الحركة، مع زيادة الصلابة (الصمل)، والارتعاش وفقدان منعكسات الوضعية. هناك العديد من الأسباب (الإطار 25.54) ولكن الأكثر شيوعًا هو مرض باركنسون (PD). يبلغ معدل الإصابة السنوية بداء باركنسون حوالي 100000/18 في المملكة المتحدة ويبلغ معدل الانتشار حوالي 100000/180. للعمر تأثير حاسم على معدل الإصابة والانتشار ، حيث يرتفع هذا الأخير إلى 300–500 / 100000 بعد 80 عامًا من العمر. يبلغ متوسط عمر ظهور المرض حوالي 60 عامًا وأقل من 5٪ من المرضى يتظاهرون قبل سنّ ال 40 عامًا. يتم التعرف على العوامل الوراثية بشكل متزايد وتم تحديد العديد من الجينات المفردة المسببة للباركنسونية، على الرغم من أنها تمثل نسبة صغيرة جدًا من الحالات بشكل عام. إن وجود قريب من الدرجة الأولى مصاب بداء باركنسون يزيد من خطر الإصابة بمقدار 2–3 مرات. وهو مرضٌ مترقٍّ وغير قابل للشفاء، مع إنذار متغير. في حين أن الأعراض الحركية هي أكثر سمات التظاهر شيوعًا، فإن الأعراض غير الحركية (خاصة تدهور الوظائف المعرفية والاكتئاب والقلق) تصبح بارزة بشكل متزايد مع تقدم المرض، وتقلل بشكل كبير من جودة الحياة.

الفيزيولوجيا المرضيّة

على الرغم من تحديد طفرات جينية متعددة في بعض الحالات، إلا أن السبب في معظم المرضى لا يزال مجهولاً. يشير اكتشاف أن الميثيل–فينيل–تتراهيدروبيريدين (MPTP)

25.54 أسباب الباركنسونية

داء باركنسون مجهول السبب Idiopathic (على الأقل 80% من الباركنسونية)

المرض الوعائي الدماغي

الأدوية والسموم

- الأدوية المضادة للذهان
- ميتوكلوبراميد، بروكلوربيرازين
- تيترابينازين
- فالبروات الصوديوم
- ليثيوم
- منغنيز
- MPTP

أمراض تنكسية أخرى

- الخرف مع أجسام ليوي
- الشلل فوق النووي المترقّي
- الضمور الجهازي المتعدد
- التنكس القشري القاعدي
- داء ألزهايمر

وراثية

- داء هنتنغتون
- متلازمة الرنح والرعاش المرتبطة بالصبغي X الهشّ
- الرَّنح النّخاعي المخيخي
- خلل التوتر المستجيب للدوبامين
- داء ويلسون

إصابة الدماغ المتعلقة بنقص الأوكسجين

MPTP= methyl-phenyl-tetrahydropyridine.

يسبب باركنسونية شديدة في الشباب الذين يتعاطون المخدرات يشير إلى أن داء باركنسون قد يكون ناتجًا عن سم بيئي ولكن لم يتم التعرف على أي سم بشكل مقنع.

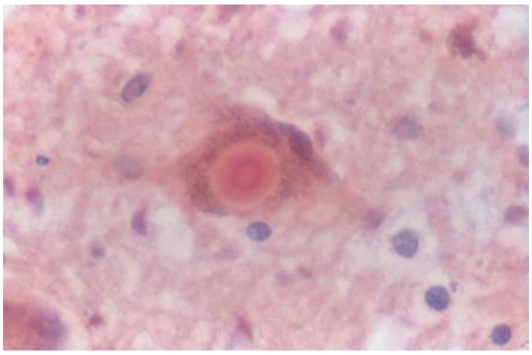
العلامات المرضية لداء باركنسون هي نفاد الخلايا العصبية الدوبامينية المصطبغة في المادة السوداء وجود ألفا سيونكلين‐α synuclein وشوائب بروتينية أخرى في الخلايا السوداء (أجسام ليوي، **الشكل 25.31**). يُعتقد أن العوامل البيئية أو الجينية تغير بروتين ألفا سينوكلين ، مما يجعلها سامة وتؤدي إلى تكوين جسم ليوي داخل الخلايا السوداء. توجد أجسام ليوي أيضًا في العقد القاعدية وجذع الدماغ والقشرة الدماغية، وتزداد مع تقدم المرض. يتم تعريف داء باركنسون كـ"اعتلال سيونكليني" جنبًا إلى جنب مع الضمور الجهازي المتعدد والخرف مع أجسام ليوي. يعد فقدان النقل العصبي الدوباميني مسؤولاً عن العديد من المظاهر السريرية.

المظاهر السريرية

قد تسبق الأعراض غير الحركية ، بما في ذلك انخفاض حاسة الشم (نقص الشم) والقلق والاكتئاب و واضطراب سلوكيات النوم في مرحلة حركات العين السريعة والإمساك وتطور المظاهر الحركية النموذجية بسنواتٍ عديدة ولكن نادراً ما يتظاهر المرضى في هذه المرحلة. تكون الأعراض الحركية دائمًا تقريبًا غير متناظرة في البداية. السمة المميزة هي بطء الحركة ، مما يؤدي إلى ظهور أعراض كلاسيكية مثل الكتابة بحروف صغيرة بشكل متزايد (micrographia) وصعوبة ربط أربطة الحذاء أو الأزرار الملابس، وصعوبة التقلب على السرير. الرعاش هو سمة مبكرة ولكن قد لا يكون موجودًا في 20٪ على الأقل من المصابين بداء باركنسون. عادةً ما يكون رعاشًا أثناء الراحة وأحادي الجانب يؤثر على الأطراف والفك والذقن ولكن ليس الرأس. في بعض المرضى، يظل الرعاش هو العَرَض السائد لسنوات عديدة. الصلابة تسبب تيبّساً وانثناءًا للوضعية. على الرغم من ضعف منعكسات الوضعية السليمة في وقت مبكر من المرض ، إلا أن السقوط لا يحدث إلا في وقت متأخر من المرض. مع تقدم المرض ، يصبح الكلام خافتاً أكثر وغير واضح. هناك عدد من الشذوذ في الفحص العصبي (**الإطار 25.55**). على الرغم من أن السمات أحادية الجانب في البداية ، إلا أن السمات الثنائية التدريجية تتطور مع مرور الوقت. لا تتأثر الوظائف المعرفية في المرض المبكر ؛ وفي حال وجود خلل فيها ، يجب أن يؤدي ذلك إلى التفكير في التشاخيص البديلة ، مثل الخرف مع أجسام ليوي.

الأعراض غير الحركية

قد تسبق الأعراض غير الحركية ظهور الأعراض الأكثر نموذجيةً بسنوات عديدة، وتصبح هذه السمات شائعة ومعروفة بالنسبة لمعظم المرضى وتؤدي إلى إعاقة مع تقدم داء باركنسون. ومن أكثر الأعراض التي تضعف نوعية الحياة للمرضى ومساعديهم هي ضعف الإدراك والخرف، و يتراوح معدل حدوث الخرف من 30٪ إلى 80٪، اعتمادًا على



الشكل 25.31 **داء باركنسون.** صورة بقوة تكبير عالية(× 400) للمادة السوداء لدى مريض مصاب بداء باركنسون تظهر جسم ليوي الكلاسيكي (الهيماتوكسيلين والأيوزين). Courtesy of Dr J. Xuereb.

التعاريف وفترة المتابعة. ومن أهم الأعراض غير الحركية التي تحدث في سياق باركنسون الأعراض العصبية والنفسية مثل القلق والاكتئاب واللامبالاة والذهان والهلوسة، واضطرابات في النوم أو إفراط في النوم وتعب وألم واضطراب مصرات وإمساك ومشاكل جنسية (فشل انتصاب وفقدان الرغبة الجنسية أو فرط في الرغبة الجنسية) وإفراز مفرط للعاب وفقدان الوزن.

الاستقصاءات Investigations

التشخيص سريري وغالباً ما يكون التصوير الطبقي المحوري أو الرنين المغناطيسي طبيعياً نسبةً للعمر لذا فهو نادراً ما يكون مفيداً، على الرغم من أنه قد يدعم السبب الوعائي المشتبه به في إحداث الباركنسونية parkinsonism. بينما يكون التصوير الوظيفي للدوبامين (PET – SPECT) غير طبيعي حتى في المراحل المبكرة (انظر الشكل 25.32) لكنه لا يُفرّق بين الأشكال المختلفة للباركنسونية التنكّسيّة (انظر الإطار 25.54)، وبالتالي هو غير نوعي لداء باركنسون Parkinson Diseases. وقد تكون بعض الاستقصاءات المحددة مناسبة عند الأشخاص الأصغر عمراً (لأجل استبعاد داء ويلسون Wilsons diseases أو داء هنتغتون Huntingtons diseases) وقد يلجأ البعض إلى الاختبارات الجينية عند وجود قصة عائلية على الرغم من أن دور الاستشارات الوراثية غير مؤكد في الوقت الحالي.

25.55 العلامات الفيزيائية والجسدية في سياق داء باركنسون

علامات عامة

- كلام سريع وغير واضح وذو لحن منخفض (عسرة تصويت dysphonia)
- وضعية الانحناء flexed posture
- ضعف بمنعكسات الوضعة
- فقدان تعابير الوجه

المشية

- بطء أو صعوبة في البدء بالمشي
- خطوات سريعة وقصيرة (المشية التسارعية)
- نقصان تأرجح الأذرع
- ضعف توازن أثناء الدوران

الرعاش

رعاش أثناء الراحة (وهو الأكثر شيوعاً) يحدث بتواتر 3–4 هرتز "سعة متوسطة"

- غير متناظر ويبدأ في الذراع أولاً أو في اليد (يسمى رعاش عدّ النقود "pill roling")
- قد يصيب الساقين والفك والذقن ويعفّ عن الرأس
- متقطع، ويحدث أثناء الراحة ويخف بحركة أحد الأطراف، ويزداد ويتفاقم خلال المشي

رعاش الوضعة، يحدث بتواتر 6–8 هرتز "سعة متوسطة"

- يظهر فوراً عند بسط الذراعين باتجاه الأمام

عودة ظهور الرعاش بسعة متوسطة قدرها 3–4 هرتز

- لا يظهر الرعاش في البداية عند بسط الذراعين باتجاه الخارج، لكنه يعاود الظهور بعد بضع ثوانٍ على هيئة رعاش راحة

الصمل

- من نمط الدولاب المسنن cogwheel type، ويحدث غالباً في الطرفين العلويين (نتيجة تراكب الرعاش مع الصمل)
- نمط أنبوب الرصاص Lead pipe type

اللاحركية Akinesia (سمة أساسية في داء باركنسون)

- بطاءة حركية.
- تعب أثناء القيام بالمجهود الحركي وتحدد بحجم الحركة

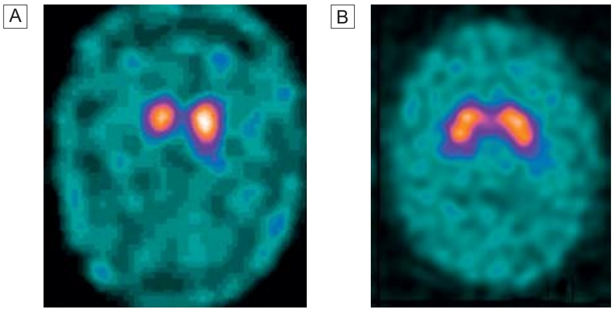
الموجودات التي تبقى طبيعية (يجب التفكير بأسباب وأمراض أخرى في حال لم تكن طبيعية)

- القوة، والمنعكسات الوترية العميقة والاستجابة الأخمصية
- حركات العين
- الفحص الحسّي والمخيخي

التدبير Management

العلاج الدوائي Drugs therapy

لا يزال علاج باركنسون هو علاج عرضي وغير شافٍ ولا يوجد أي دليل على أنّ أياً من الأدوية المتاحة حالياً يستطيع أن يحمي الأعصاب. ولا يزال الليفودوبا Levodopa هو العلاج الأكثر فعالية من بين العلاجات المتاحة، وتشمل العلاجات الأخرى على ناهضات الدوبامين ومضادات الكولين ومثبطات المونو أمينوكسيداز ومثبطات الكاتيكول ميثيل ترانسفيراز والأمانتيدين ولا تزال بعض الخلافات قائمة على موعد البدء بالعلاج وما هو العلاج الذي يجب أن نبدأ به، وبشكلٍ عام يوصي معظم المختصّين ببدء العلاج عندما تؤثر الأعراض على النشاطات اليومية، بينما يُفضّل البعض الآخر أن يبدأ العلاج بمجرد إثبات تشخيص المرض. ولا يوجد إلى الآن دليل واضح على أفضلية البدء بالليفودوبا أو ناهض دوبامين أو مثبطات المونو أمينوكسيداز، لكنّ معظمهم يعتبرون الليفودوبا هو الأفضل كونه الأرخص سعراً والأفضل تحمّلاً والأكثر فعاليةً. قد تستجيب بعض الأعراض غير الحركية مثل القلق والاكتئاب على العلاجات الدوائية وغير الدوائية وقد يكون بعضها معنّداً وقد تكون بعض الأعراض الحركية مثل الرعاش والتجمد والسقوط وسقوط الرأس والانحناء غير الطبيعي مقاومة تماماً على العلاج أيضاً. وقد تم ترخيص الريفاستغمين revastigmine في المملكة المتحدة على الرغم من تأثيره الضعيف لاستخدامه في حالات الخرف المرتبط بداء باركنسون. ومن المهم عدم إيقاف أدوية باركنسون بشكلٍ مفاجئ لأن هذا يمكن أن يؤهب لارتفاع الحرارة الخبيث.



الشكل 25.32 التصوير الشعاعي للدماغ في سياق داء باركنسون. A التصوير المقطعي المحوسب بإصدار فوتون وحيد (SPECT) في سياق داء باركنسون يُظهر انخفاض نشاط الدوبامين في العقد القاعدية. B طبيعية.

الليفو دوبا Levodopa الليفو دوبا هو طليعة دوبامين، يؤخذ عن طريق الفم وتُنتزع جزيئات الكاربوكسيل من أكثر من 90% منه ويتحول إلى دوبامين محيطي في الجهاز الهضمي والأوعية الدموية وتصل نسبة ضئيلة فقط منه إلى الدماغ، ويعتبر هذا التحوّل المحيطي للدوبامين هو المسؤول عن التأثيرات الجانبية الشديدة وغير المرغوبة، وللوقاية منها يتم الجمع بين الليفودوبا مع مثبطات الدوبا ديكاربوكسيلاز DDI (والتي لا تعبر الحاجز الوعائي الدماغي) وهذا بدوره يوقف نزع الكاربوكسيل غير المرغوب به في الدماغ. ويتوافر مثبطان محيطيان لإنزيم الديكاربوكسيلاز هما الكاربيدوبا Carbidopa والبنزيرازيد Benserazide على شكل مستحضرات مشتركة مع الليفو دوبا.

يعتبر الليفو دوبا هو الأفضل والأكثر فعالية في التخفيف من البطاءة الحركية akinesia والصمل rigidity، بينما تأثيره على الرعاش termor أقل فعالية وليس له أي تأثير على العديد من الأعراض الحركية (مثل التجمد freezing وحس الوضعة posture) وغير الحركية. كما أن فشل استجابة البطاءة الحركية والصمل على العلاج بالليفو دوبا بجرعة 1000مغ/يوم يستدعي إعادة النظر في التشخيص. وعلى الرغم من وجود أشكال صيدلانية مضبوطة التحرر لليفودوبا LD إلا أنه من الأفضل الاحتفاظ بها للاستخدام الليلي، لأن توافرها البيولوجي المتغيّر يجعل من الصعب استخدامها خلال ساعات النهار. كما يتوفر دواء Madopar أيضاً كأقراص قابلة للتبعثر (الذوبان) في الفم لضمان حصول بدء سريع لمفعولها الدوائي.

وتشمل التأثيرات الجانبية غير المرغوبة لليفودوبا هبوط الضغط الانتصابي (الوضعي) وغثيان وإقياء والتي يمكن

تعديلها والسيطرة عليها باستخدام الدومبيريدون domperidone وقد تكون أيضاً على شكل هلوسة hallucinations أو سلوك غير طبيعي (متلازمة خلل تنظيم الدوبامين) عندما يتناول المريض جرعات زائدة من الليفودوبا LD وهي غير شائعة. ومع تقدم المرض تصبح الاستجابة على الليفودوبا LD أقل فعالية وتؤدي إلى تقلبات حركية (فترات من الباركنسونية الشديدة متناوبة مع خلل الحركة والهياج) ويعود سبب هذا التدهور إلى الفقدان التدريجي للقدرة على تخزين الدوبامين التالي لنقصان عدد العصبونات المخططة السوداء striatonigral neurons. وقد تحدث حركات لاإرادية (عسر الحركة dyskinesia) نتيجة جرعة زائدة أو كظاهرة ثنائية الطور (تحدث في كلا الطورين طور التزايد التدريجي Build-up وطور التناقص التدريجي "التخامد" Wearing-off) وتتظاهر التقلبات الأصعب والأكثر تعقيداً على شكل تبدلات مفاجئة وغير متوقعة (لا يمكن التنبؤ بها) حيث تتناوب بين الباركنسونية الشديدة ("off" phasae) وتحسن حركي (مع استمرار عسر الحركة dyskinesias لكنها تكون أخف من التي تحدث في الباركنسونية الشديدة) ("on" phase). ومن الصعب جداً أن نسيطر على المضاعفات الحركية الحاصلة، لكن قد يستجيب طور التناقص التدريجي "التخامد" Wearing-off على زيادة جرعة الليفودوبا LD أو تكرارها أو إضافة مثبطات COMT (COMT inhibitor) (انظر أدناه)، ويمكن إضافة ناهضات الدوبامين (عبر تسريب الأبومورفين apomorphine وريدياً) أو حقن الليفودوبا ضمن الأمعاء مباشرةً عبر فغر الصائم بالمنظار عبر الجلد، أو زرع محفز دماغي عميق في الحالات الأصعب والمعقّدة أكثر.

ناهضات (منبّهات) مستقبلات الدوبامين Dopamine receptor agonists تُعطى كخيار لعلاج داء باركنسون في مراحله الباكرة لتأخير البدء بالليفودوبا LD وتقليل الحاجة إليه وبالتالي تأخير المضاعفات الحركية الناجمة عنه. يمكن أن تعطى عن طريق الفم أو عبر الأدمة أو تحت الجلد (انظر **الإطار 25.56**). وحالياً لم يعد يُوصى بناهضات الأرغوت بسبب تأثيراتها التليفية النادرة والخطيرة.

تعتبر جميع ناهضات مستقبلات الدوبامين أقلّ فعالية من الليفودوبا LD وأكثر تكلفةً وأكثر إحداثاً للتأثيرات الجانبية (غثيان وإقياء وهلوسة وخلل في السيطرة على الانفعالات) باستثناء الأبومورفين apomorphine، ولا يزال دورها في علاج داء باركنسون PD (كعلاج أحادي أو كعلاج مساعد) غير مؤكد، وتُشير الأدلة إلى أن فائدتها كعلاج أحادي أولي هي فائدة قصيرة الأمد.

مثبطات مستقبلات المونوأمينوكسيداز من النمط B (MOAI-B inhibitors) تُسهّل هذه المثبطات (MOAI-B inhibitors) من تفكك الدوبامين الزائد في المشبك، ويُستخدم اثنان منها في علاج داء باركنسون PD وهما السيليجيلين selegiline والراساجيلين rasagiline، تأثيرهما العلاجي خفيف وتحملهما جيد، لكنهما لا يؤمنان أي حماية للأعصاب مع وجود آمال أولية على تطوير العلاج بها.

25.56 منبهات الدوبامين*

مشتقات الأرغوت	
• بروموكريبتين Bromocriptine	• برجولايد Pergolide
• ليزورايد Lisuride	• كابيرجولين Cabergoline
غير مشتقّ من الأرغوت	
• روتيجوتين Rotigotine (لصاقات جلدية)	• أبومورفين Apomorphine (تحت الجلد)
• روبينيرول Ropinirole	• براميبيكزول Pramipexole

* تُعطى جميعها بالطريق الفموي ما لم يُنص خلاف ذلك

مثبطات الكاتيكول ميثيل ترانسفيراز (Catechol-O-methyl trransferase inhibitors "COMT inhibitors") تعمل مثبطات الـ COMT جنباً إلى جنب مع الدوبا ديكاربوكسيلاز

dopa decarboxylase في عملية التخريب المحيطي ونزع جزيئات الكاربوكسيل من الليفودوبا LD وتحويله إلى دوبامين محيطي، ويوجد منه مستحضران دوائيان هما entacapone و tolcapone (يعملان على تثبيط الـ COMT مركزياً).للـ entacapone تأثير علاجي ضعيف لكنه جيد إذا استُخدم في المراحل الباكرة من مرحلة التناقص التدريجي "التخامد" Wearing-off، وهو متوفر على هيئة أقراص تؤخذ مع مركب LD/DDI أو على شكل أقراص تحوي كلاً من الـ LD وDDI و COMT inhibitors. بينما يكون الـ tolcapone هو الأكثر فاعليّة، والأقل استخداماً بسبب سميته الكبدية النادرة والخطيرة.

الأمانتيدين Amantadine ذو تأثير ضعيف ويكون عمره النصفي قصير في تأثيره على البطاءة الحركية ونادراً ما يستخدم، إلا إذا كان المرضى غير قادرين على تحمل الأدوية الأخرى، ويستخدم بشكل أكبر كعلاج لعسر الحركة dyskinesais الناجم عن الليفودوبا LD، وحتى في هذه الحالة تكون الفائدة المرجوّة منه ضئيلة وقصيرة الأمد. وتشمل تأثيراته الجانبية على إحداث أذية في شبكية العين ووذمة محيطية وهذيان وتأثيرات أخرى مضادة للكولين.

الأدوية المضادة للكولين Anticholinergic drugs كانت هي العلاج الأساسي لمرضى باركنسون PD قبل إدخال الليفودوبا LD إلا أن دورها الآن محدود بسبب نقصان فعاليتها وتأثيراتها الجانبية السيئة وغير المرغوبة من جفاف في الفم وعدم وضوح في الرؤية والإمساك واحتباس للبول والهذيان والهلوسة والمخاوف طويلة الأمد المتعلقة بضعف الإدراك (وقد تسبب رعاش tremor في بعض الأحيان). ويتوفر العديد من الأدوية المضادة للكولين ومنها: trihexyphenidyl (benzhexol) و orphenadrine.

الجراحة Surgery

تمّ استخدام الجراحة المخرّبة للعصب والمدمرة له بشكلٍ شائع قبل إدخال الليفودوبا LD للعلاج، وفي العشرين عاماً الماضية برز جراحة التوضيع التجسيمي stereotactic surgery التي تعمل على التحفيز العميق للدماغ وتنبيهه DBS بدلاً من تخريب العصب. وتم استهداف نقاط مختلفة أهمها المهاد Thalamus (فعّال فقط في حالة الرعاش termor) والكرة الشاحبة globus pallidus والنواة تحت المهاد subthalamic nucleus. وغالباً ما يُحتفظ بالتحفيز العميق للدماغ لحالات الرعاش المعند على العلاج الدوائي وللأعراض الحركية المترددة، مع التدقيق والتركيز على اختيار المرضى المؤهلين لهذا الإجراء لأن ذلك مهمٌ جداً لإنجاح العلاج. ولا يزال غرس الخلايا الجنينية وبعض عوامل النمو المحددة داخل القحف أمراً تجريبياً.

العلاجي الفيزيائي والسلوكي الوظيفي والكلامي

يستفيد المرضى بجميع مراحل داء باركنسون على المعالجات الفيزيائية التي تساعد على التخفيف من الصمل الحاصل وتصحيح الوضعيات الشاذّة ويعمل المعالجون الفيزيائيون على توفير معدّات وأدوات تساهم في التغلّب على الصعوبات الحركية الموجودة عند المرضى مثل قضبان السلالم والمراحيض الخاصّة وأدوات الاستحمام. وقد تساعد المعالجة الكلامية في الحالات التي تؤثر فيها الرّتّة الكلامية dysarthria وعسر التصويت dysphonia interfere على التواصل، ويمكن تقديم النصح والمساعدة عند الذين يعانون من عسرة بلع dysphagia أيضاً. وعندما يعاني المريض من اضطرابات عصبية متعددة ومعقّدة فهنا يجب أن يتمّ تدبيره من قِبل مجموعة من الأطباء من مختلف الاختصاصات وممرضين مختصين ومُدربين على العناية بهذه الحالات.

متلازمات باركنسونية أخرى

يعد كل من الداء الدماغي الوعائي والباركنسونية المحرضة بالأدوية الأسباب الأخرى الأكثر شيوعاً للباركنسونية (الإطار 25.54). يوجد العديد من الحالات التنكسية التي تسبب الباركنسونية، تتضمن: الضمور الجهازي المتعدد والشلل فوق النووي المترقي والتنكس القشري القاعدي. تتصف هذه الحالات نموذجياً بتطور أكثر سرعة من داء باركنسون PD وتميل لأن تكون مقاومة للعلاج بالليفودوبا LD. يتم التعرف على هذه الحالات بالتشريح المرضي ويعد ذلك أثناء الحياة صعباً. يمكن أن تتظاهر حالات أخرى بشكل نادر كباركنسونية مثل داء هنتنغتون Huntington's disease وداء ويلسون Wilson's disease.

الضمور الجهازي المتعدد *Multiple system atrophy*

يتميز الضمور الجهازي المتعدد (MSA) بالباركنسونية والفشل العصبي الذاتي وأعراض مخيخية، مع سيطرة إما للباركنسونية (MSA-P) أو للملامح المخيخية (MSA-C). يعد أقل شيوعاً بكثير من داء باركنسون PD مع معدل انتشار حوالي 100000/4. على الرغم من أن التمييز المبكر بين داء باركنسون و MSA-P يمكن أن يكون صعباً فإن السقوط المبكر وعدم الاستقرار الوضعي ونقص الاستجابة لليفودوبا LD تعد عناصر مهمة للتفريق بينهما. إن السمة المميزة للتشريح المرضي هي الاندخالات السيتوبلاسمية الدبقية المحتوية على ألفا–سينوكلين α-synuclein الموجودة في العقد القاعدية والمخيخ والقشرة المحركة. التدبير عرضي والإنذار أسوأ من PD مع معدل بقيا وسطي أقل من عشر سنوات من بدء الأعراض وعجز مبكر. الإدراك المعرفي لا يتأثر في هذا المرض.

الشلل فوق النووي المترقي (الشلل البصلي الكاذب المترقي) *Progressive supranuclear palsy*

يتظاهر الشلل فوق النووي المترقي (PSP) بباركنسونية متناظرة واختلال معرفي وسقوط مبكر وأعراض بصلية. إن اضطراب حركة العين المميز له الذي يتظاهر بالبطء بالرمش الشاقولي الذي يؤدي إلى اختلال في الحملقة gaze العلوية والسفلية يمكن أن يحتاج إلى سنين للظهور. للشلل فوق النووي المترقي خصائص تشريحية مرضية مختلفة؛ حيث يتم ربطه بالتراكم غير الطبيعي للبروتينات تاو (τ) وتنكس المادة السوداء substantia nigra والنواة تحت المهادية subthalamic nucleus والدماغ المتوسط mid-brain. لذلك يعد اعتلال في بروتين تاو tauopathy أكثر من كونه اعتلال في السينوكلين synucleinopathy. إن معدل الانتشار هو حوالي 100000/5 مع معدل بقيا قريب لما هو عليه في MSA. لا يوجد علاج وعادة لا تستجيب الباركنسونية لليفودوبا LD.

التنكس القشري القاعدي *Corticobasal degeneration*

يعد التنكس القشري القاعدي (CBD) أقل شيوعاً من الضمور الجهازي المتعدد والشلل فوق النووي المترقي. تتنوع التظاهرات السريرية وتتضمن: الباركنسونية وخلل التوتر dystonia والرمع العضلي myoclonus وظاهرة الطرف الغريب 'alien limb' phenomenon وفيها يتحرك الطرف (عادة العلوي) أو يتداخل مع الطرف الآخر بدون تحكم واعي ظاهر. تعد الأعراض القشرية بما فيها الخرف dementia وخصوصاً اللاأدائية apraxia شائعة ويمكن أن تكون الملامح الوحيدة في بعض الحالات. عدد من الأمراض الأخرى يمكن أن توجد في المتلازمة القشرية القاعدية corticobasal syndrome تتضمن حالات أخرى من الخرف. يعد التنكس القشري القاعدي اعتلال في بروتين تاو tauopathy مع توضع واسع الانتشار في أنحاء الدماغ ويتميز بمعدل بقيا مشابه للضمور الجهازي المتعدد والشلل فوق النووي المترقي.

داء ويلسون *Wilson's disease*

إنه اضطراب عصبي وراثي جسدي متنحِّ (مقهور) ناتج من طفرة في المورثة *ATP7B* والتي تسبب عيب في استقلاب النحاس. يعد سبب قابل للعلاج لاضطرابات حركية متنوعة تتضمن: الرعاش tremor وخلل التوتر dystonia والباركنسونية والرنح ataxia؛ كما يمكن أن تحدث أعراض نفسية. يجب أن يستبعد داء ويلسون دائماً في المرضى الأصغر من 50 سنة الذين يتظاهرون بأي اضطراب للحركة.

داء هنتنغتون *Huntington's disease*

يعد داء هنتنغتون (HD) اضطراب عصبي جسدي سائد، يتظاهر عند البالغين عادةً لكن أحياناً يتظاهر عند الأطفال. يحدث بسبب زيادة تكرار الثلاث نكليوتيدات CAG في المورثة *Huntingtin* على الصبغي 4. يتميز المرض بشكل متكرر بظاهرة الاستباق، يحدث فيها بدء المرض في عمر أصغر مع انتقاله عبر الأجيال وذلك بسبب الزيادة المترقية للتكرارات. إن معدل الانتشار حوالي 4–100000/8.

الملامح السريرية

يتظاهر داء هنتنغتون نموذجياً باضطراب سلوكي مترقٍ وحركات غير طبيعية (عادة الرقص chorea) واختلال معرفي يؤدي إلى الخرف. يعد البدء بعمر أقل من 18 سنة نادر لكن هنا يمكن أن يتظاهر المرضى بالباركنسونية بدلاً من الرقص (متغير فيستفال 'the 'Westphal variant). هنالك دائماً قصة عائلية على الرغم من أنها قد تكون مخفية.

الاستقصاءات والتدبير

يؤكد التشخيص بالفحص الوراثي؛ يتوافر اختبار ما قبل ظهور الأعراض لأفراد العائلة الآخرين لكن يجب أن يُسبق بتقديم المشورة المناسبة. يمكن أن يظهر تصوير الدماغ ضمور الفص المذنب لكن لا يمكن الوثوق به. هنالك العديد من مقلدات داء هنتنغتون.

التدبير عرضي. يمكن أن يستجيب الرقص على مضادات الذهان neuroleptics مثل ريسبيريدون risperidone أو سولبيريد sulpiride أو تيترابينازين tetrabenazine. يشيع وجود الاكتئاب والقلق ويمكن أن تساعد الأدوية بالسيطرة عليهما.

الرَنَح (فقد الانتظام) Ataxias

هي مجموعة متغايرة من الاضطرابات الموروثة والمكتسبة، تتظاهر إما برنح صرف أو بالمشاركة مع ملامح عصبية أو غير عصبية أخرى. الفارق بينها واسع (الأطُر 25.57 و25.58) ويتم التوجه إلى التشخيص عن طريق: عمر البدء

25.57 أسباب الرَنَح المكتسب

بنيوية

- ورم دماغي
- خراج دماغي

سمية

- أدوية: الليثيوم والفينيتوئين phenytoin والاميودارون والتولوين toluene و 5–فلورويوراسيل وارابينوزيد السيتوزين cytosine arabinoside
- الكحول
- المعادن الثقيلة/المواد الكيميائية: الزئبق والرصاص والثاليوم

خمجية/ما بعد خمجية

- فيروس العوز المناعي البشري HIV
- الفيروس النطاقي الحماقي
- داء ويبل
- متلازمة ميلر فيشر Miller Fisher syndrome

تنكسية

- الضمور الجهازي المتعدد
- داء كريوتزفيلد–جاكوب الفرادي Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease
- الرنح المخيخي متأخر البدء مجهول السبب (أو الفرادي)

التهابية/متواسطة بالمناعة

- التصلب المتعدد
- رنح الغلوتين (الداء الزلاقي coeliac disease)
- الرنح المصاحب للورم paraneoplastic
- اعتلال الداغ بداء هاشيموتو

استقلابية

- عوز فيتامين B1 أو E
- قصور جارات الدرق
- قصور الدرقية

وعائية

- السكتة stroke (إقفارية أو نزفية)
- تشوهات وعائية
- الحُداد (فرط الحديد) السطحي superficial siderosis

25.58 الرنح الموروث

نمط الوراثة	عمر البدء	الملامح السريرية
الوراثة الجسدية السائدة		
الرنح النوبي Episodic ataxia	الطفولة وبداية البلوغ	نوبات موجزة من الرنح، تحرض في بعض الأحيان بالتوتر أو الإجفال. من الممكن أن تطور رنح مترقٍّ
الرنح الشوكي المخيخي Spinocerebellar ataxias (SCAs)	من الطفولة إلى منتصف العمر	تم تحديد أكثر من 30 تحت نوع له حتى الآن. يعد رنحاً مترقياً يرتبط ببعض الأحيان بملامح أخرى، تتضمن: التهاب الشبكية الصباغي retinitis pigmentosa وشذوذات السبيل الهرمي والاعتلال العصبي المحيطي وعيوب معرفية
الضمور تحت المهادي الشاحب المسنني الحمراوي Dentato-rubro-pallidoluysian atrophy (DRPLA)	من الطفولة إلى منتصف العمر	يتظاهر الأطفال بصرع رمعي ورنح مترقٍّ. يعاني البالغون من رنح مترقٍّ مع ملامح نفسية وخرف وكنع رقصي choreoathetosis
الوراثة الجسدية المتنحية		
رنح فريدرايخ Friedreich's ataxia	الطفولة/المراهقة (البدء المتأخر ممكن)	الرنح والرأرأة nystagmus والرتة dysarthria والشناج spasticity وفقد المنعكسات areflexia وخلل باستثارية الحس العميق proprioceptive impairment والداء السكري وضمور بصري وشذوذات قلبية. عادة ما يكون المريض غير قادر على ترك كرسيه بسبب المرض chair-bound
رنح توسع الشعيرات Ataxia telangiectasia	الطفولة	الرنح المترقي والكنع athetosis وتوسع الشعيرات على الملتحمة والخلل في إصلاح ال DNA والعوز المناعي والميل للإصابة بالخباثات
فقد البروتين الشحمي بيتا من الدم Abetalipoproteinemia	الطفولة	الإسهال الدهني steatorrhoea والاعتلال العصبي الحسي الحركي والتهاب الشبكية الصباغي وسوء الامتصاص للفيتامينات (A,D,E,K)
الرنح الموروث مع عوز فيتامين E	<20 سنة	مشابه لرنح فريدرايخ مع فقدان الرؤية أو التهاب الشبكية الصباغي والرقص chorea
أسباب أخرى	عادة البدء بعمر صغير	متعددة ويمكن تحديد المورثات في البعض منها فقط
مرتبطة بالصبغي X		
متلازمة الرنح والرعاش المرتبطة مع الصبغي X الهش Fragile X tremor ataxia syndrome	>50 سنة	الرعاش والرنح والباركنسونية والفشل العصبي المستقل والخلل المعرفي والخرف
حثل الكظر وبيضاء الدماغ Adrenoleukodystrophy	من الطفولة إلى البلوغ	وظيفية كظرية ومعرفية عليلة وفي بعض الأحيان خزل سفلي تشنجي spastic paraparesis
الداء المتقدري	متنوع	نجد ملامح الرنح في العديد من الأمراض المتقدرية ومنها: متلازمة كيرنز ساير Kearns-Sayre syndrome و MELAS و MERRF ومتلازمة لي Leigh syndrome

(MELAS=اعتلال متقدري واعتلال دماغي وحماض لبني ونوبات شبيهة بالسكتة؛ MERRF= الصرع الرمعي مع الألياف الحمراء الممزقة

والتطور والملامح السريرية. يبقى جزء مهم من الحالات مجهول السبب على الرغم من الاستقصاء.

الرَنَح الموروث هو مجموعة من الاضطرابات الموروثة يحدث فيها تغيرات تنكسية لمساحات متفاوتة في المخيخ وجذع الدماغ والسبل الهرمية والسبل النخاعية المخيخية والأعصاب البصرية والمحيطية مؤثرة على التظاهرات السريرية. يمتد مجال البدء من الطفولة إلى البلوغ مع نمط وراثة متنحية أو مرتبطة بالجنس أو سائدة (**انظر الإطار 25.58**). وعلى الرغم من تحديد الشذوذ الصبغي لبعض الاضطرابات – سامحاً بإجراء فحوص تشخيصية – فإن العديد من حالات الرنح الموروث لم تحدد وراثياً في الوقت الحالي.

اضطرابات الرعاش Tremor disorders

يعد الرعاش ملمحاً للعديد من الاضطرابات لكن المتلازمات السريرية الأكثر أهمية هي: داء باركنسون PD والرعاش مجهول السبب والرعاش المحرض بالأدوية (**الإطار 25.59**) والرعاش الوظيفي (نفسي المنشأ).

الرعاش مجهول السبب Essential tremor

يتميز بمعدل انتشار حوالي 100000/300 ومن الممكن أن يظهر نمط سائد من الوراثة على الرغم من أن المورثات لم تحدد حتى الآن. من الممكن أن يتظاهر بأي عمر برعاش ثنائي الجانب في الذراعين (8–10 هرتز)، من النادر ان يظهر أثناء الراحة حيث يظهر نموذجياً مع الحركة. من الممكن أن يتضمن الرأس والصوت. يتحسن الرعاش في حوالي 50% من المرضى بتناول كميات صغيرة من الكحول. لا توجد اختبارات نوعية، ويجب أن يتم تمييز الرعاش مجهول السبب عن متلازمات الرعاش الأخرى ومنها الرعاش مختل التوتر. يمكن أن تساعد أحياناً حاصرات بيتا والبريميدون primidone، كما يعد التحفيز الدماغي العميق DBS للمهاد علاجاً فعالاً للحالات الشديدة.

خلل التوتر Dystonia

يتميز خلل التوتر بزيادة بؤرية بالتوتر تؤثر على عضلات الأطراف أو الجذع. من الممكن أن يكون ملمح للعديد من الحالات العصبية (داء باركنسون PD، داء ويلسون)، أو يحدث بشكل ثانوي لأذية دماغية (رضح أو سكتة) أو لأدوية (متلازمات متأخرة). يحدث أيضاً خلل التوتر كاضطراب أولي. عندما يكون البدء في مرحلة الطفولة فإن السبب عادة ما يكون وراثي ويكون خلل التوتر معمم، لكن عندما يحدث البدء في البلوغ فإنه يكون عادة بؤري؛ من أمثلته: العنق المفتول (الصَّعَر) torticollis والطَّرْف المتكرر (تشنج الجفن blepharospasm) أو الرعاش. إن الأعراض المرتبطة بالعمل (مثال: مَعَص الكاتب وخلل التوتر عند الموسيقي) تكون غالباً خللاً في التوتر. يعد العلاج صعباً لكن من الممكن أن يُفيد الحقنُ والبرجميون بالذيفان الوشيقي botulinum toxin أو التحفيز الدماغي العميق DBS.

25.59 الرعاش المحرض بالأدوية (عادة وضعي)

- شادات بيتا (مثال: سالبوتامول salbutamol)
- تيوفيلين Theophylline
- البروات الصوديوم Sodium valproate
- الثيروكسين
- الليثيوم
- الكافئين
- مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة
- الأدوية التي تستخدم للإحساس بالمتعة (مثال امفيتامين amphetamines)
- الكحول

*الأدوية التي تسبب الباركنسونية مع رعاش مرافق تم ذكرها في الإطار 25.54

تشنج نصف الوجه Hemifacial spasm

يتظاهر عادةً بعد منتصف العمر بنفضان متقطع حول عين واحدة ينتشر بشكل أحادي الجانب إلى عضلات وجهية أخرى. تُثار التشنجات بالتحدث والأكل والتوتر. يكون تشنج نصف الوجه عادة مجهول السبب، يشبه بذلك الألم العصبي ثلاثي التوائم؛ إقتُرح أنه من الممكن أن يحدث بسبب عروة شريانية زائغة تؤثر على العصب السابع خارج الجسر. بينما من الممكن أن يكون عرضياً وثانوياً لآفات بنيوية. يعد العلاج الدوائي غير فعال لكن يفيد حقن الذيفان الوشيقي في العضلات المصابة، على الرغم من أن هذه الحُقن يجب أن

تعاد كل 3 أشهر أو ما يقاربها. في الحالات المُعندة على العلاج يمكن أن نأخذ تخفيف ضغط الأوعية الدقيقة microvascular decompression بعين الاعتبار.

داء العصبون المحرك Motor neuron disease

يعد داء العصبون المحرك (MND) حالة تنكسية عصبية تحدث بسبب خسارة العصبونات المحركة العلوية والسفلية في النخاع الشوكي ونُوى الأعصاب القحفية والقشرة المحركة. معدل الحدوث السنوي هو حوالي 100000/2 مع معدل انتشار حوالي 100000/7. تحدث معظم الحالات فرادياً لكن 10% من الحالات تحدث عائلياً. تعد الشذوذات في مورثة فوق أكسيد الديسموتاز superoxide dismutase (*SOD1*) حوالي 20% من مثل هذه الحالات، كما ترتبط زيادة تكرار التتالي في المورثة *C9orf72* على الصبغي 9 بداء العصبون المحرك والخرف الجبهي الصدغي. إن الشكل الأكثر شيوعاً لداء العصبون المحرك (**الشكل 25.33**) هو التصلب الجانبي الضموري amyotrophic lateral sclerosis (ALS) ويستعمل العديد أي من المصطلحين "داء العصبون المحرك" أو "التصلب الجانبي الضموري" بالتناوب لنفس القصد. يتميز التصلب الجانبي الضموري بتوليفة من علامات العصبون المحرك العلوي والسفلي؛ هنالك حالات أندر يحدث فيها اشكال متفاوتة من داء العصبون المحرك كعصبون محرك سفلي صرف (ضمور عضلي مترقِّ) أو عصبون محرك علوي صرف (تصلب جانبي مترقِّ). إن وسطي العمر عند البدء هو 65 وتتظاهر 10% من الحالات قبل عمر 45.

الملامح السريرية

يمكن أن يكون التشخيص صعباً وغالباً ما يكون آجل. يتظاهر داء العصبون المحرك نموذجياً بشكل بؤري؛ إما ببدء في الطرف (مثال: هبوط قدم أو فقدان مهارة يدوية) أو بأعراض بصلية (مثال: الرتة dysarthria أو صعوبة بالبلع)، إن البدء التنفسي نادراً لكن يعد القصور التنفسي نمط II حادثة نهائية شائعة. حسياً، لا تحدث الأعراض البصرية أو العصبية المستقلة على الرغم من أن المَعَص cramp شائع (**الإطار 25.60**). يظهر الفحص توليفةً من علامات العصبون المحرك العلوي والسفلي (مثال: منعكسات نشطة في عضلات هزيلة مرتجفة حزمياً) بدون أن يشتمل على علامات حسية (**الشكل 25.33**). لا يتم التعرف على الخلل المعرفي بشكل جيد في داء العصبون المحرك: سنجد فيما يصل إلى 50% خلل تنفيذي رئيسي في الاختبار المنهجي، ويطور حوالي 10% الخرف الجبهي الصدغي frontotemporal dementia (FTD). يتظاهر حوالي 10% من المرضى بالخرف الجبهي الصدغي ويطورون التصلب الجانبي الضموري خلال بضعة سنوات من بدء الخرف. يعد داء العصبون المحرك مترقياً بشدة حتى مع العلاج لكن يتم تحسين البقيا الوسطية بمتابعة الاختصاصي الذي يقترح التهوية غير الغازية وإجراءات الإطعام والوصول إلى العلاج الدوائي.

الاستقصاءات

تكون الملامح السريرية غالباً نموذجية لكن يجب استبعاد التشاخيص الأخرى. إن استبعاد الأسباب القابلة للعلاج مثل الاعتلال العصبي المحرك متعدد البؤر المتواسط بالمناعة مع حصار التوصيل واعتلال النخاع والجذور الرقبية cervical myeloradiculopathy يعد أمراً أساسياً. تكون اختبارات الدم عادة طبيعية عدا ارتفاع معتدل في الكرياتين كيناز. تكون دراسات التوصيل العصبي الحسي والحركي طبيعية لكن من الممكن أن نجد انخفاض في مدى جهد الفعل المحرك بسبب الخسارة المحورية. يؤكد عادة مخطط كهربية العضل EMG الملامح النموذجية لزوال التعصيب وعودة التعصيب واسع الانتشار. لا يعد تحليل السائل الشوكي ضرورياً. تزداد أهمية الاختبارات الوراثية، حيث يمكن أن تساعد الطفرات المكتشفة في المورثات *SOD1* و*FUS* و *TARDBP* و *C9orf72* في التنبؤ بالاختطار والنمط الظاهري للمرض عند الذين يمتلكون قصة عائلية لداء العصبون المحرك.

التدبير

يجب أن يتم تدبير المرضى ضمن خدمة متعددة الاختصاصات، تتضمن: معالجين فيزيائيين ومعالجين مهنيين واختصاصيين معالجة النطق وأخصائيي تغذية والدعم الخاص بالتهوية والإطعام وفرق العناية التلطيفية مع المساعدة

العصبية والتنفسية. تمت إجازة الدواء ريلوزول Riluzole – وهو ضاد تحرير الغلوتامات– للتصلب الجانبي الضموري لكن يمتلك فقط تأثيراً ضئيلاً حيث يطيل البقيا الوسطية حوالي 2-3 أشهر.

25.60 الملامح السريرية لداء العصبون المحرك

البدء

- عادة بعد عمر 50 سنة
- نادراً قبل عمر 30 سنة
- عند الذكور أشيع من الإناث

الأعراض

- ضعف في عضلات الطرف ومعص وارتجاف حزمي أحياناً
- اضطراب في الكلام/البلع (الرتة/عسر البلع)
- ملامح معرفية وسلوكية شائعة (تشبه الخرف الجبهي الصدغي)

العلامات

- ضياع وارتجاف حزمي للعضلات
- ضعف عضلي في الأطراف واللسان والوجه والحنك
- مشاركة للسبيل الهرمي، تسبب الشناج ومنعكسات وترية مفرطة واستجابات لمنعكس البسط الأخمصي
- تبقى عادة عضلات العين الخارجية والمصرات سالمة
- لا يوجد عجز حسي موضوعي
- دلائل على خلل معرفي مع سيطرة جبهية صدغية للإصابة

مسار المرض

تبدأ الأعراض غالباً بؤرياً في جزء واحد ثم تنتشر تدريجياً لكن بشدة لتصبح واسعة الانتشار

تزيد التهوية غير الغازية معدل البقيا الوسطية بشكل ملحوظ وتحسن أو تحافظ على نوعية الحياة عند الأشخاص المصابين بالتصلب الجانبي الضموري. لقد تحسنت البقيا وبعض معايير نوعية الحياة بشكل ملحوظ في المجموعة الفرعية من الأشخاص التي تتمتع بقيمة قاعدية أفضل للوظيفة البصلية، لكن لم تتحسن عند الأشخاص الذين يعانون من خلل بصلي شديد. يمكن أن يحسن الإطعام عن طريق بضع المعدة عبر الجلد percutaneous gastrotomy نوعية الحياة ويطيل البقيا حتى لو تم تطبيقه في مرحلة متأخرة. يعد الوصول السريع لفرق العناية التلطيفية أساسياً للمرضى الذين يصلون للمراحل النهائية لداء العصبون المحرك.

الضمور العضلي النخاعي Spinal muscular atrophy

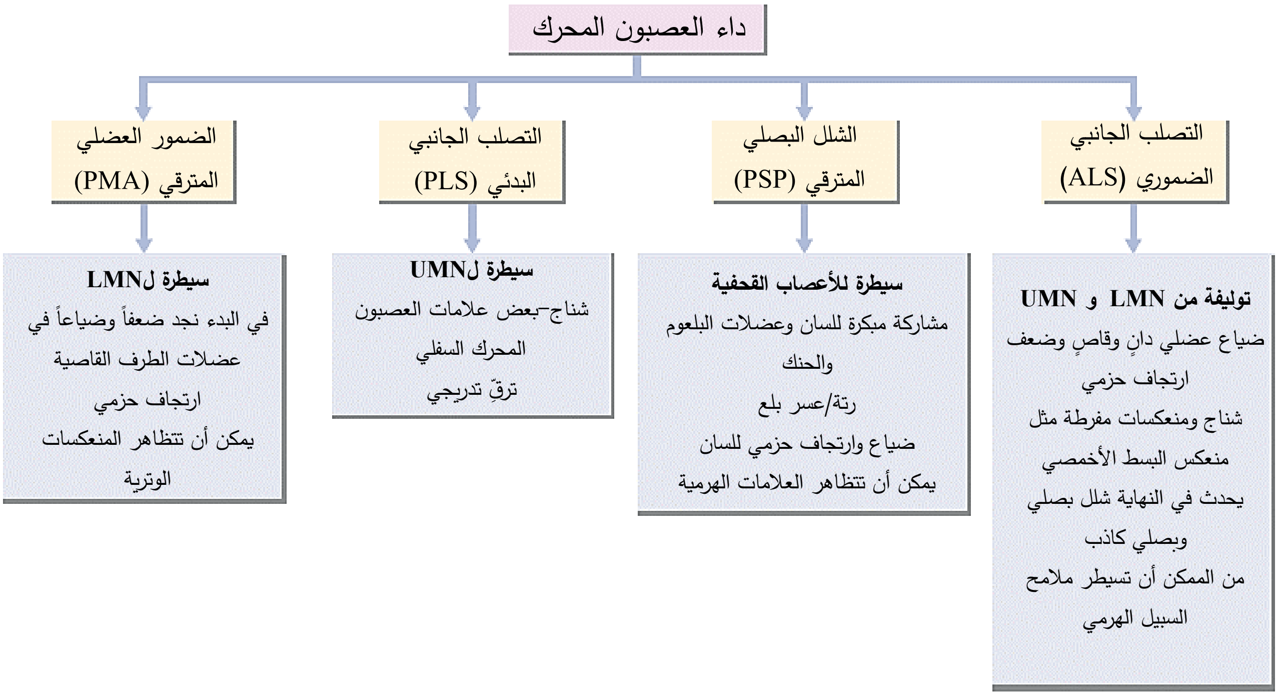
مجموعة من الاضطرابات المحددة وراثياً تؤثر على العصبونات المحركة السفلية النخاعية والقحفية، تتميز بضياع عضلي دانٍ وقاصٍ وارتجاف حزمي وضعف في العضلات. عادة ما يكون متناظر لكن أحياناً تحدث أشكال موضعة. باستثناء الشكل الطفلي، يكون الترقي بطيئاً والإنذار أفضل من داء العصبونات المحركة MND.

أخماج الجهاز العصبي

تعتمد الملامح السريرية لأخماج الجهاز العصبي على مكان الخمج (السحايا أو متن الدماغ والنخاع الشوكي) والعُضيَّات المسببة (فيروسات أو جراثيم أو فطور أو طفيليات) وفيما إذا كان الخمج حاداً أو مزمناً. لقد صنفت الأخماج الرئيسية للجهاز العصبي **في الإطار 25.61**. يختلف تواتر هذه الأخماج جغرافياً. لقد وصفت الأخماج الدودية مثل داء الكيسات المذنبة cysticercosis والداء العَداري hydatid disease وأخماج الأوالي **في الفصل 11**

التهاب السحايا Meningitis

هو خمج حاد في السحايا، يتظاهر بتوليفة مميزة من الحمى pyrexia والصداع والحالة السحائية meningism. تتألف الحالة السحائية من الصداع ورهاب الضوء وتيبس العنق، تترافق غالبا بعلامات أخرى من التهيج السحائي تتضمن: علامة كيرنيغ Kernig's sign (بسط الركبة مع عطف مفصل الورك يسبب التشنج في العضلات المأبضية) وعلامة برودزينسكي Brudzinski sign (العطف المنفعل للعنق يسبب عطف الأوراك والرُكَب). إن الحالة السحائية ليست نوعية للالتهاب السحايا ويمكن أن تكون في المرضى المصابين بالنزف تحت العنكبوتي.


داء العصبون المحرك
التصلب الجانبي الضموري (ALS)
الشلل البصلي المترقي (PSP)
التصلب الجانبي البدئي (PLS)
الضمور العضلي المترقي (PMA)
توليفة من LMN و UMN
ضياع عضلي دانٍ وقاصٍ وضعف
ارتجاف حزمي
شناج ومنعكسات مفرطة مثل
منعكس البسط الأخمصي
يحدث في النهاية شلل بصلي
وبصلي كاذب
من الممكن أن تسيطر ملامح
السبيل الهرمي
سيطرة للأعصاب القحفية
مشاركة مبكرة للسان وعضلات البلعوم
والحنك
رتة/عسر بلع
ضياع وارتجاف حزمي للسان
يمكن أن تتظاهر العلامات الهرمية
سيطرة لـUMN
شناج–بعض علامات العصبون
المحرك السفلي
ترقٍّ تدريجي
سيطرة لـLMN
في البدء نجد ضعفاً وضياعاً في
عضلات الطرف القاصية
ارتجاف حزمي
يمكن أن تتظاهر المنعكسات
الوترية

الشكل 25.33 نماذج الإصابة في داء العصبون المحرك. (*LMN*= العصبون المحرك السفلي، *UMN*= العصبون المحرك العلوي)

تختلف شدة الملامح السريرية حسب العضيّة المسببة والتي تؤدي أيضا إلى وجود ملامح أخرى كالطفح rash. تعد الشذوذات في السائل الدماغي الشوكي CSF (انظر **الإطار 25.6**) مهمة في تمييز سبب التهاب السحايا. تم تصنيف أسباب التهاب السحايا **في الإطار 25.62**

التهاب السحايا الجرثومي Bacterial meningitis

تعد الفيروسات السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا، تؤدي عادة لمرض حميد محدد لذاته لا يتطلب علاج نوعي. يعد أقل خطراً بكثير من التهاب السحايا الجرثومي مالم يترافق بالتهاب الدماغ. هنالك عدد من الفيروسات يمكن أن تسبب التهاب السحايا (انظر **الإطار25.62**)، أكثرها شيوعاً الفيروسات المعوية. عندما لا يتم تطبيق التمنيع النوعي فإن فيروس النكاف يعد سبباً شائعاً.

الملامح السريرية

يحدث التهاب السحايا الفيروسي بشكل رئيسي في الأطفال أو البالغين الشباب، يحدث فيه بدء حاد للصداع والهيوجية وتطور سريع للحالة السحائية. يكون الصداع عادة الملمح الأكثر شدة. من الممكن أن توجد حمى عالية لكن العلامات العصبية البؤرية نادرة.

الاستقصاءات

يتم وضع التشخيص بالبزل القطني lumbar puncture. يحتوي السائل الدماغي الشوكي عادة على زيادة من اللمفاويات. بينما تكون مستويات الغلوكوز والبروتين طبيعية بشكل شائع، لكن البروتين يمكن أن يرتفع. من المهم أن يتم التحقق أن المريض لم يتلقَّ صادات حيوية (لأي سبب) قبل إجراء البزل القطني لأن كثرة لمفاويات السائل الدماغي الشوكي يمكن أن توجد أيضاً في التهاب السحايا الجرثومي المُعالج جزئياً.

التدبير

لا يوجد علاج نوعي وعادة ما تكون الحالة حميدة ومحددة لذاتها. يجب أن يعالج المريض عرضياً في بيئة هادئة. يحدث الشفاء عادة خلال أيام على الرغم من أن كثرة الخلايا اللمفاوية في السائل الدماغي الشوكي يمكن أن تستمر. يمكن أن يحدث

التهاب السحايا أيضاً كاختلاط لخمج فيروسي جهازي كالنكاف والحصبة measles وداء كثرة الوحيدات الخمجي infectious mononucleosis والهربس النطاقي herpes zoster والتهاب الكبد. مهما كان الفيروس فإن الشفاء التام بدون معالجة نوعية هو القاعدة.

25.61 أخماج الجهاز العصبي

الأخماج الجرثومية

- التهاب السحايا
- التهاب الدماغ القيحي
- خراج الدماغ
- الخراج المجاور للفقرات (فوق الجافية)
- التدرن
- الإفرنجي العصبي
- الجذام (داء هانسن) (الأعصاب المحيطة)*
- الخناق (الأعصاب المحيطة)*
- الكزاز (الخلايا المحركة)

الأخماج الفيروسية

- التهاب السحايا
- التهاب الدماغ
- التهاب النخاع المستعرض
- اعتلال بيضاء الدماغ المترقي متعدد البؤر
- الخمج بفيروس العوز المناعي البشري HIV (الفصل 12)
- التهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال)
- التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد (عقبول متأخر)
- داء الكَلَب

الأخماج البريونية

- داء كريوتزفيلد–جاكوب Creutzfeldt-Jakob disease
- الكورو Kuru

أخماج الأوالي

- البَرداء Malaria*
- داء المقوسات (عند مثبطي المناعة)*
- داء المِتَقبيات*
- الخراج الأميبي*

الأخماج الدودية

- داء البلهارسيات (النخاع الشوكي)*
- داء الكيسات المذنبة*
- الداء العَداري*
- داء الاسطوانيات*

الأخماج الفطرية

- التهاب السحايا بالمبيضات البيض أو خراج الدماغ
- التهاب السحايا بالمستخفيات

*تمت مناقشة هذه الأخماج في الفصل 11

التهاب السحايا الفيروسي Viral meningitis

يمكن للعديد من الجراثيم أن تسبب التهاب السحايا تختلف فيما بينها بأنماط التوزع الجغرافي والحساسية المرتبطة بالعمر (الإطار 25.63). في 'حزام التهاب السحايا' لصحراء إفريقيا الجنوبية يرتبط الجفاف والعواصف الرملية بفاشيات من المكورات السحائية meningococcal outbreaks (التهاب السحايا مع رياح هارماتان Harmattan meningitis). يكون التهاب السحايا الجرثومي عادة جزء من مرض مُجرثم للدم على الرغم من أنه قد يحدث بسبب الانتشار المباشر من بؤرة خمج مجاورة في الأذن أو كسر في الجمجمة أو أحد الجيوب. ساعدت الصادات الحيوية في جعل هذا المرض أقل شيوعاً لكن ما تزال المراضة والوفيات معتبرة. يعد التشخيص المبكر عاملاً هاماً في تحديد الإنذار والبدء الفوري للعلاج المناسب. تعد المكورات السحائية مع أسباب أخرى شائعة لالتهاب السحايا مُطاعمات طبيعية للسبيل التنفسي العلوي. تُكتسب سلالات جرثومية جديدة ومن المحتمل أن تكون مرضية عن طريق النقل بالهواء ويعد التماس القريب ضرورياً لذلك. تحدث أوبئة من التهاب السحايا بالمكورات السحائية خصوصاً في ظروف الحياة الضيقة أو حيثما يكون المناخ حار وجاف. تغزو العضويات الجسم عن طريق البلعوم الأنفي ينتج عنها إنتان دم sepsis يؤدي إلى التهاب السحايا.

الفيزيولوجيا المرضية

تعد حالياً المكورات السحائية (النَّيسَريّة السحائيّة *Neisseria meningitides*) السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا الجرثومي في أوروبا الغربية بعد العُقديّة الرئويّة *Streptococcus pneumoniae*، بينما في الولايات المتحدة الأمريكية تبقى المُستدمية النزليّة *Haemophilus influenzae* شائعة. في الهند من المحتمل أن تكون المُستدمية النزليّة B والعُقديّة الرئويّة الأسباب الأكثر شيوعاً لالتهاب السحايا الجرثومي خصوصاً عند الأطفال. تعد العِقديّة الخنزيرية *Streptococcus suis* سبباً نادراً حيواني المصدر لالتهاب السحايا المرتبط بالتماس مع الخنزير. ينبه الخمج استجابة مناعية تؤدي لأن يحتقن الغشاء الحنون العنكبوتي ويرتشح بالخلايا الالتهابية. يتجمع القيح بعدها في طبقات من الممكن أن تتعضى لاحقاً لتشكل التصاقات. هذه الالتصاقات ممكن

أن تسد التدفق الحر للسائل الدماغي الشوكي مما يؤدي إلى مَوَه الرأس hydrocephalus أو ممكن أن تؤذي الأعصاب القحفية في قاعدة الدماغ. يعد فقدان السمع اختلاطاً شائعاً. يرتفع ضغط السائل الدماغي الشوكي بسرعة، ويزداد محتواه من البروتين، كما تحدث استجابة خلوية تختلف بالنوع والشدة حسب طبيعة الالتهاب والعضوية المسببة. إن التهاب بطانة الشريان الساد الذي يصيب شرايين السحايا الرقيقة التي تعبر خلال النضح السحائي يمكن أن يؤدي إلى احتشاء دماغي ثانوي. يرتبط غالباً التهاب السحايا بالمكورات الرئوية بسائل دماغي شوكي شديد القيحة ووفيات عالية خصوصاً عند المتقدمين بالعمر.

25.62 أسباب التهاب السحايا

الخمجية

الجراثيم (انظر الإطار 25.63)

الفيروسات

- الفيروسات المعوية (الفيروس الإيكوية، كوكساكي، شلل الأطفال)
- النكاف
- النزلة الوافدة
- الهِربس البسيط
- الفيروس النطاقي الحماقي
- فيروس آيبشتاين-بار Epstein-Barr
- فيروس العوز المناعي البشري HIV
- التهاب السحايا والمَشيميّات اللمفاوي
- التهاب السحايا لمولاريه Mollaret's meningitis (فيروس الهربس البسيط نمط 2)

الأوالي والطفيليات

- الكيسات المذنبة
- الأميبة

الفطور

- المُستخفية المورِّمة
- المبيضات البيض
- النُوسَجة
- البُرْعُمية
- الكُرَوانية
- الشَعرية المُبوَّغة

غير الخمجية ('العقيمة')

داء خبيث

- سرطان الثدي
- سرطان القصبات
- ابيضاض الدم
- لِمفومة

داء التهابي (من الممكن أن يكون ناكس)

- الساركوئيد
- الذئبة الحمامية الجهازية
- داء بهجت Behçet's disease

25.63 الأسباب الجرثومية لالتهاب السحايا

عمر البدء	الشائع	الأقل شيوعاً
الوَليد	العصيات سلبية الغرام (الإشريكية القولونية والمُتقلِّبة) المجموعة B من العُقديّات	الليستريّة المُستوحدة
الطفل في مرحلة ما قبل المدرسة	المُستدمية النزليّة النَيسَريّة السحائيّة (تحت الأنواع B,C,Y,W) العِقديّة الرئويّة	المُتفطِّرة السليّة
طفل أكبر وبالغ	النَيسَريّة السحائيّة (تحت الأنواع B,C,Y,W) العُقديّة الرئويّة	الليستريّة المُستوحدة المُتفطِّرة السليّة العُنقوديّة المُذهّبة (كسر في الجمجمة) المُستدمية النزليّة

الملامح السريرية

إن الملامح التي تتظاهر بشكل معتاد هي: الصداع والنعاس drowsiness والحمى وتيبُّس العنق. في التهاب السحايا الجرثومي الشديد يمكن أن يكون المريض مصاب بالغيبوبة، ويطور لاحقاً علامات عصبية بؤرية. سيصاب تسعون بالمئة من المصابين بالتهاب السحايا بالمكورات السحائية باثنين مما يلي: الحمى- تيبُّس العنق- الوعي المتبدل altered consciousness- الطفح. عندما يترافق بإنتان الدم فإن العلامات المُتظاهرة ممكن أن تطور بسرعة، مع بدء مفاجئ لتبلُّد الإحساس obtundation بسبب الوذمة الدماغية. تم ذكر اختلاطات إنتان الدم بالمكورات السحائية **بالإطار 25.64**. يعد إنتان الدم بالمكورات السحائية المزمن حالة نادرة من الممكن أن يكون فيها المريض متوعكاً لأسابيع وحتى لأشهر يعاني أثناءها من حمى ناكسة وتعرق وآلام في المفاصل وطفح عابر وهذا يحدث عادة عند الأشخاص في منتصف العمر والمسنين، وعند الذين خضعوا سابقاً لاستئصال الطحال splenectomy. يمكن أن نجد في أخماج المكورات الرئوية والمستدميات ترافقاً مع التهاب الأذن الوسطى otitis media. يمكن أن يرتبط التهاب السحايا بالمكورات الرئوية مع ذات

الرئة pneumonia ويحدث ذلك خصوصاً عند المتقدمين بالعمر والكحوليين بالإضافة إلى المصابين بقصور الطحال. تعد الليستريّة المُستوحدة Listeria monocytogenes سبباً متزايداً لالتهاب السحايا والتهاب الدماغ المؤخر rhombencephalitis (التهاب الدماغ الذي يحدث في جذع الدماغ) عند المثبطين مناعياً والمصابين بالسكري والكحوليين والنساء الحوامل ومن الممكن لليستريّة المُستوحدة أيضاً أن تسبب التهاب السحايا عند الولدان.

25.64 اختلاطات إنتان الدم بالمكورات السحائية

- التهاب السحايا
- الطفح (حَصبي الشكل–حَبَري–فُرفُري)
- الصدمة
- التخثر داخل الأوعية
- الفشل الكلوي
- الغنغرينة المحيطية
- التهاب المفاصل (إنتاني أو ارتكاسي)
- التهاب التامور (إنتاني أو ارتكاسي)

الاستقصاءات

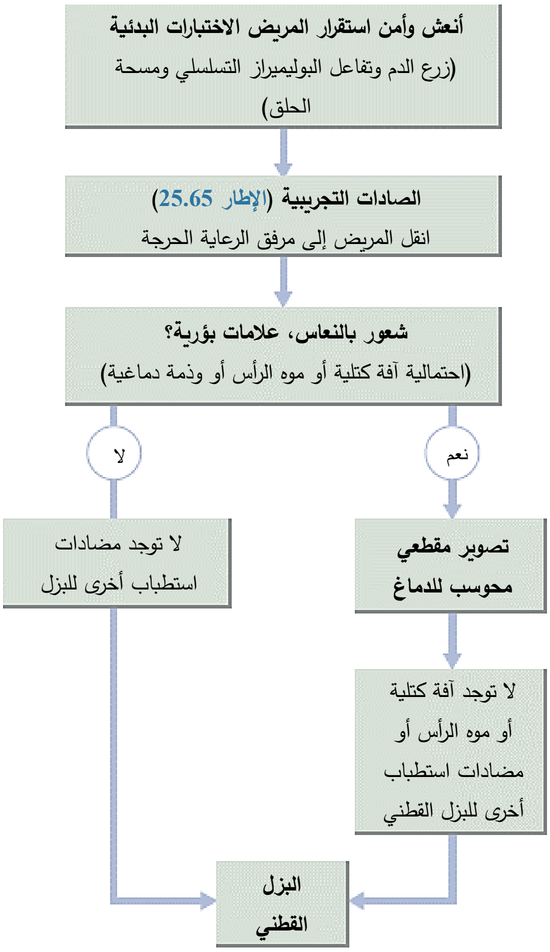
يعد البزل القطني إلزامياً ما لم تكن هناك مضادات استطباب. من الحكمة أن نجري التصوير المقطعي المحوسب CT إذا كان المريض يشكو من النعس، أو يُبدي علامات عصبية بؤرية أو نوبات seizures، أو كان مُثبط مناعياً، أو خضع لجراحة عصبية حديثة، أو تعرض لأذية في الرأس لاستبعاد أي آفة كتلية (كالخراج الدماغي)، وذلك قبل إجراء البزل القطني بسبب خطر التكوُّز coning. لكن لا يجب أن يؤخر ذلك علاج التهاب السحايا المُفترض. إذا تم تأجيل أو إهمال البزل القطني فإنه من الأساسي إجراء زروع الدم والبدء بالمعالجة التجريبية **(الشكل 25.34)**. سيساعد البزل القطني في التمييز بين العضويات المسببة: يكون السائل الدماغي الشوكي في التهاب السحايا الجرثومي غيمياً (عَكِر) بسبب وجود العديد من العَدِلات (غالباً $>1000\times10^6$ خلية/لتر)، يرتفع محتوى البروتين بشكل ملحوظ وينخفض الغلوكوز. ممكن أن يسمح الزرع والتلوين بصبغة غرام بالتعرف على العضوية. يمكن أن تكون زروع الدم إيجابية. يمكن استخدام تقنية تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR على الدم والسائل الدماغي الشوكي لتحديد الحمض النووي الريبي منزوع الأوكسجين DNA الجرثومي. يمكن أن تكون هذه الطرق مفيدة في تحديد الخمج بالمكورات السحائية وفي تنميط العضية الممرضة.

التدبير

إن معدل الوفيات عند عدم المعالجة هو حوالي 80%، لذلك يجب التصرف بسرعة. يجب أن يُعطى المريض المشتبه بإصابته بالتهاب السحايا الجرثومي مباشرة البنزيل بنسلين benzylpenicillin حقناً (يُفضل عن طريق الوريد) ويجب أن يتم ترتيب القبول الفوري في المستشفى. تعد قصة التأق عند إعطاء البنسلين مضاد الاستطباب الوحيد. تم إيجاز المعالجات التجريبية التي يُنصح بها في **الإطار 25.65**، وتم تحديد الصادات الحيوية المفضلة عند معرفة العضوية المسببة بعد فحص السائل الدماغي الشوكي في **الإطار 25.66**. تعد المعالجة المساعدة بالقشرانيات السكرية مفيدة في إنقاص فقدان السمع والعقابيل العصبية في كل من الأطفال والبالغين في البلدان المتقدمة حيث يكون معدل حدوث مقاومة البنسلين منخفضاً، بينما يكون دورها غير واضحاً عند وجود معدلات عالية من المقاومة أو في البلدان التي تمتلك معدلات عالية من عوز المناعة البشري HIV غير المعالج.

تتضاعف الوفيات في داء المكورات السحائية إذا تظاهر المريض بملامح إنتان الدم بدلاً من التهاب السحايا. من المحتمل أن يحتاج الأفراد إلى مرافق العناية المركزة وإلى خبرات تستطيع التعامل مع الذين يعانون من مشاركة قلبية أو تنفسية أو كلوية بالإضافة للذين يحدث لديهم انخفاض في وظيفة الجهاز العصبي المركزي CNS يؤذي الطريق التنفسي. يحمي تنبيب الرغامى المبكر والتهوية الآلية الطريق التنفسي ومن الممكن أن يمنع تطور متلازمة الضائقة التنفسية الحادة (ARDS). تتضمن ملامح الإنذار السيء: صدمة انخفاض الضغط– الطفح الذي يتطور بسرعة– الأهبة النزفية– فشل الأجهزة المتعددة– العمر فوق 60 سنة. يجب أن يعطى المخالطون عن قرب للمرضى المصابين بخمج المكورات السحائية **(الإطار 25.67)** ريفامبيسن فموياً لمدة يومين. بديلها

عند البالغين جرعة واحدة من سيبروفلوكساسين ciprofloxacin. إذا لم يتم معالجة الحالة الدّالة index case بالسيفترياكسون فيجب أن تُعطى علاجاً مشابهاً لإزالة الخمج من البلعوم الأنفي قبل التخريج من المشفى. تتوافر اللقاحات لمعظم المجموعات الفرعية من المكورات السحائية لكن لا تتوافر للمجموعة B، والتي تعد واحدة من أكثر الزمر المصلية المعزولة في العديد من البلدان.


أنعش وأمن استقرار المريض الاختبارات البدئية
(زرع الدم وتفاعل البوليميراز التسلسلي ومسحة الحلق)
الصادات التجريبية (الإطار 25.65)
انقل المريض إلى مرفق الرعاية الحرجة
شعور بالنعاس، علامات بؤرية؟
(احتمالية آفة كتلية أو موه الرأس أو وذمة دماغية)
نعم
لا
تصوير مقطعي محوسب للدماغ
لا توجد مضادات استطباب أخرى للبزل
لا توجد آفة كتلية أو موه الرأس أو مضادات استطباب أخرى للبزل القطني
البزل القطني

الشكل 25.34 استقصاء التهاب السحايا

التهاب السحايا السُلي Tuberculous meningitis

يعد الآن التهاب السحايا السلي غير شائع في البلدان المتطورة عدا الأفراد المثبطين مناعياً، على الرغم من أنه لا يزال يُشاهد في المناطق الموطونة وفي البلدان النامية. يوجد بشكل أكثر شيوعاً كخمج ثانوي في المرضى المصابين بمتلازمة عوز المناعة المكتسبة (AIDS).

25.65 علاج التهاب السحايا المُقيّح مجهول السبب

1. البالغون بأعمار 18-50 سنة مع أو بدون طفح المكورات السحائية النموذجي

- سيفوتاكسيم Cefotaxime 2 غرام وريدياً 4 مرات يومياً أو
- سيفترياكسون Ceftriaxone 2 غرام وريدياً مرتين يومياً

2. المرضى المقاومون للبنسلين الذين يشتبه لديهم الخمج بالمكورات الرئوية، أو في مناطق حدوث مقاومة البنسلين بشكل معتبر في المجتمع

كما في (1) لكن مع إضافة:

- فانكومايسين Vancomycin 1 غرام وريدياً مرتين يومياً أو
- ريفامبيسين Rifampicin 600 ميلي غرام وريدياً مرتين يومياً

3. البالغون >50 سنة وعند الذين يشتبه لديهم الخمج بالليستريّة المُستوحدة (علامات إصابة جذع الدماغ- التثبيط المناعي- المصاب بالسكري- الكحولي)

كما في (1) لكن مع إضافة:

- أمبيسلين Ampicillin 2غرام وريدياً 6 مرات يومياً أو
- كوتريموكسازول Co-trimoxazole 5 ميلي غرام/الكيلو غرام يومياً في جرعتين مُقسمتين

4. المرضى مع قصة خالية من التأق عند إعطاء صادات البيتا لاكتام β-lactams

- كلورامفينيكول Chloramphenicol 25 ميلي غرام/الكيلو غرام 4 مرات يومياً مع
- فانكومايسين Vancomycin 1 غرام وريدياً مرتين يومياً

5. المعالجة المساعدة (انظر للنص)

- ديكساميثازون Dexamethasone 0.15 ميلي غرام/الكيلو غرام 4 مرات يومياً لمدة 2-4 أيام

الفيزيولوجيا المرضية

يحدث التهاب السحايا السلي بشكل أكثر شيوعاً بعد فترة قصيرة من الخمج البدئي في الطفولة أو يحدث كمظهر للسُل الدخني. إن المصدر الموضعي المعتاد للخمج هو البؤرة الجُبْنية caseous focus في السحايا أو المادة الدماغية المجاورة لسبيل السائل الدماغي الشوكي. يغطى الدماغ بنضحة هلامية مُخضرة خصوصاً حول القاعدة، كما نجد العديد من الدرنات المتناثرة على السحايا.

25.66 المعالجة الكيميائية لالتهاب السحايا الجرثومي عند معرفة السبب

العامل الممرض	التدبير المُختار	البدائل
النَّيسَريّة السحائيّة	بنزيل بنسلين 2.4 غرام وريدياً 6 مرات يومياً لمدة 5-7 أيام	سيفوروكسيم Cefuroxime، أمبيسلين، كلورامفينيكول*
العِقديّة الرئويّة (الحساسة لصادات البيتا لاكتام، MIC <1 ميلي غرام/لتر)	سيفوتاكسيم 2غرام وريدياً 4 مرات يومياً *أو* سيفترياكسون 2 غرام وريدياً مرتين يومياً لمدة 10-14 يوم	كلورامفينيكول*
العِقديّة الرئويّة (المقاومة لصادات البيتا لاكتام)	كما في السلاسل الحساسة لكن مع إضافة: فانكومايسين 1 غرام وريدياً مرتين يومياً *أو* ريفامبيسين 600 ميلي غرام وريدياً مرتين يومياً	فانكومايسين مع ريفامبيسين* موكسيفلوكساسين Moxifloxacin غاتيفلوكاسين Gatifloxacin
المُستدمية النزليّة	سيفوتاكسيم 2غرام وريدياً 4 مرات يومياً *أو* سيفترياكسون 2 غرام وريدياً مرتين يومياً لمدة 10-14 يوم	كلورامفينيكول*
الليستريّة المُستوحدة	أمبيسلين 2 غرام وريدياً 6 مرات يومياً مع جنتامايسين Gentamicin 5 ميلي غرام/الكيلو غرام وريدياً يومياً	أمبيسلين 2 غرام وريدياً كل 4 ساعات مع كوتريموكسازول 50 ميلي غرام/الكيلو غرام يومياً في جرعتين مُقسمتين
العِقدية الخنزيرية	سيفوتاكسيم 2غرام وريدياً 4 مرات يومياً *أو* سيفترياكسون 2 غرام وريدياً مرتين يومياً لمدة 10-14 يوم	كلورامفينيكول*
*للمرضى الذين لديم قصة تأق عند إعطاء صادات البيتالاكتام (MIC= التركيز المُثبط الأصغري)		

الملامح السريرية

تم ذكر الملامح السريرية ومعايير التصنيف في **الإطار 25.68**. يعد البدء أكثر بطئاً بكثير من التهابات السحايا الجرثومية الأخرى، حيث يمتد لأكثر من 2-8 أسابيع. يعد التهاب السحايا السلي مميتاً خلال بضعة أسابيع إذا لم يعالج، لكن يكون الشفاء التام معتاداً إذا بدأ العلاج في المرحلة I **(الإطار 25.68)**. أما إذا تمّ البدء بالعلاج بعد ذلك فإن معدل الموت أو العجز العصبي الخطير ممكن أن يرتفع إلى 30%.

الاستقصاءات

يجب أن يتم إجراء البزل القطني إذا تم الشك بالتشخيص. يكون السائل الدماغي الشوكي تحت ضغط متزايد. يكون عادة صافياً لكن عندما يترك بلا حركة من الممكن أن تتشكل جلطة دقيقة (شبكة العنكبوت'). يحتوي السائل ما يصل إلى 500×10^6 خلية/لتر، تسيطر عليها اللمفاويات لكن يمكن أن تحوي على عَدِلات. يوجد ارتفاع في البروتين وهبوط ملحوظ في الغلوكوز. يمكن كشف العصية السلية في لطاخة من الراسب الذي تم تثفيله من السائل الدماغي الشوكي لكن لا تستبعد النتيجة السلبية التشخيص. يجب أن يتم زرع السائل الدماغي الشوكي لكن بما أن النتيجة لا يمكن معرفتها حتى 6 أسابيع، يجب بدء العلاج دون انتظار التأكيد. يمكن أن يظهر تصوير الدماغ مَوَه الرأس وتعزيز سحائي شديد على التصوير المقطعي المحوسب المعزز inhanced CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي MRI و/أو تورُّم سلي داخل قحفي.

التدبير

حالما يتم وضع التشخيص أو الشك به بقوة يجب البدء بالمعالجة الكيميائية باستخدام أحد الأنظمة التي تحوي على البيرازيناميد pyrazinamide والتي وُصفت في **الفصل 17**. لقد كان استعمال القشرانيات السكرية إضافة إلى المعالجة المضادة للسل موضع جدل. تقترح الأدلة الحديثة أنها تحسن

من نسب الوفيات، خصوصاً إذا تم إعطاؤها باكراً لكن لا تحسن الأذية العصبية البؤرية. يمكن أن نكون بحاجة إلى النزح البطيني الجراحي إذا تطور مَوَه الرأس الانسدادي. تعد العناية التمريضية الماهرة أمراً أساسياً خلال المرحلة الحادة من المرض، ويجب المحافظة على التغذية والإماهة الكافيتين.

25.67 الوقاية الكيميائية بعد التعرض للمكورات السحائية

التماس عن قرب الذي يسوّغ الوقاية الكيميائية

- المخالطة المنزلية (تتضمن الأشخاص الذين أكلوا أو ناموا بنفس المسكن مع المريض خلال 7 أيام تسبق بدء المرض)
- الاختلاط المرتبط بالحضانة ورعاية الأطفال
- الأشخاص الذين كانوا على تماس مع مفرزات المريض الفموية خلال 7 أيام تسبق بدء المرض:
  - التقبيل
  - مشاركة فُرَش الأسنان
  - مشاركة أدوات الأكل
  - الإنعاش فم–إلى–فم
  - التماس بدون حماية خلال التنبيب الرغامي
- الأشخاص المخالطون للمريض في الطائرة الذين جلسوا >8 ساعات بجانبه

الأشخاص الأقل اختطاراً والذين لا يُنصح بالوقاية الكيميائية لهم

- المخالطة العفوية (مثال: في المدرسة أو العمل) بدون التعرض المباشر لإفرازات المريض الفموية
- التماس غير المباشر الوحيد (التماس مع مخالط عالي الاختطار وغير مصاب)
- العامل في العناية الصحية بدون التعرض المباشر لإفرازات المريض الفموية

أشكال أخرى من التهاب السحايا

التهاب السحايا الفطري (خصوصاً داء المُستَخفيات cryptococcosis) يحدث عادة عند المرضى المثبطين مناعياً ويعد اختلاطاً معروفاً لخمج فيروس العوز المناعي البشري HIV. تكون موجودات السائل الدماغي الشوكي مشابهة لما نجده في التهاب السحايا السلي لكن يمكن تأكيد التشخيص بالفحص المجهري أو الاختبارات المصلية النوعية. في بعض المناطق، يمكن أن يحدث التهاب السحايا بسبب المُلتويات spirochaetes (داء البَريميَّات leptospirosis، داء لايم Lyme disease، الإفرنجي syphilis؛)، أو الريكِتْسيَّات rickettsiae (حمى التَّيفوس typhus fever) أو الأوالي (داء الأَميبات amoebiasis). يمكن أن يحدث أيضاً التهاب السحايا بسبب عوامل ممرضة غير خمجية. هذا ما نراه في التهاب السحايا اللاإنتاني الناكس الناتج من الذئبة الحمامية الجهازية systemic lupus erythematosus (SLE) أو داء بهجت Behçet didease أو الساركوئيد sarcoidosis، بالإضافة لحالة غير معروفة المنشأ تدعى متلازمة مولاريه Mollaret's syndrome، يرتبط فيها التهاب السحايا الناكس بالخلايا الظهارية في السائل الشوكي (خلايا 'مولاريه'). تقترح الدلائل الحديثة أن هذه الحالة يمكن أن تحدث بسبب فيروس الهِربس البسيط نمط 2 ولذلك تعد في نهاية المطاف حالة خمجية. يمكن أيضاً أن يحدث التهاب السحايا بسبب غزو السحايا بشكل مباشر من قبل الخلايا الورمية ('التهاب السحايا الخبيث'؛ انظر **الإطار 25.62**).

25.68 الملامح السريرية والتصنيف لالتهاب السحايا السُلي

الأعراض

- صداع
- قَيء vomiting
- حمى منخفضة الدرجة
- إنهاك lassitude
- اكتئاب
- هذيان delirium
- تغيرات سلوكية

العلامات

- الحالة السحائية (من الممكن ان تكون غائبة)
- شلل مُحرك العين
- انخفاض مستوى الوعي
- علامات بؤرية لنصف الكرة المخية
- وذمة حليمة العصب البصري papilloedema

تصنيف الشدة

المرحلة I (المبكرة): أعراض وعلامات غير نوعية دون أن يحدث تبدل في الوعي

المرحلة II (المتوسطة): تبدل في الوعي دون أن تحدث غيبوبة أو هذيان مع علامات عصبية بؤرية بسيطة

المرحلة III (المتقدمة): ذهول stupor أو غيبوبة، عجز عصبي شديد، نوبات اختلاجية أو حركات غير طبيعية

الأخماج الفيروسية المَتنيّة Parenchymal viral infections

يؤدي خمج مادة الجهاز العصبي إلى أعراض خلل وظيفي بؤري (عجز و/أو نوبات) مع العلامات العامة للخمج التي تعتمد على حدة الخمج ونوع العضية.

التهاب الدماغ الفيروسي Viral encephalitis

يمكن للعديد من الفيروسات أن تسبب التهاب الدماغ لكن أقلية من المرضى فقط تبلغ عن خمج فيروسي جهازي حديث. في أوروبا، يعد الهِربس البسيط herpes simplex السبب الأكثر خطورة لالتهاب الدماغ الفيروسي، والذي من المحتمل أنه يصل إلى الدماغ بواسطة الأعصاب الشمية. يعد الفيروس الحماقي النطاقي varicella zoster سبباً مهماً أيضاً. إن تطور العلاج الفعال لبعض أشكال التهاب الدماغ قد زاد من أهمية التشخيص السريري والفحص الفيروسي للسائل الدماغي الشوكي. في بعض أنحاء العالم، تعد الفيروسات المنقولة بواسطة البعوض والقُراد (الفيروسات المنقولة بالمفصليات arboviruses) سبباً هاماً لالتهاب الدماغ. إن الوبائيات لبعض هذه الأخماج في حالة تبدل. لقد انتشر التهاب الدماغ الياباني بشدة عبر آسيا إلى استراليا، وقد حصلت فاشيات من التهاب الدماغ النِّيلي الغربي في رومانيا ونيويورك. تعرض فيروس زيكا Zika virus لطفرات في العقود الأخيرة وأصبح مشكلة صحية عالمية أكثر اعتباراً. يمكن أن يسبب فيروس العوز المناعي البشري HIV التهاب الدماغ مع تظاهرات تحت حادة أو مزمنة لكنه يتظاهر أحياناً بشكل حاد مع انقلاب تفاعلية المصل.

الفيزيولوجيا المرضية

يسبب الخمج استجابة التهابية تحدث في القشرة والمادة البيضاء والعقد القاعدية وجذع الدماغ. يختلف توزع الآفات حسب نوع الفيروس. على سبيل المثال في التهاب الدماغ بفيروس الهِربس البسيط تتأثر عادة الفصوص الصدغية أولاً، بينما يمكن أن يؤثر الفيروس المضخم للخلايا cytomegalovirus على المناطق المجاورة للبطينات (التهاب البطين). يمكن أن تتواجد المُشتَملات في العصبونات والخلايا الدبقية، كما يحد4ث ارتشاح للخلايا مفصّصة النوى في الحَيِّز المحيط بالأوعية. يحدث تنكس عصبي وتكاثر دبقي منتشر، يرتبط غالباً يالوذمة الدماغية.

الملامح السريرية

يتظاهر التهاب الدماغ الفيروسي ببدء حاد للصداع والحمى والعلامات العصبية البؤرية (حبسة aphasia و/أو شلل نصفي hemiplegia، عيوب في حقل الرؤية) والنوبات. يتدرج اضطراب الوعي من النعاس إلى غيبوبة عميقة تحدث باكراً وممكن أن تتقدم بطريقة دراماتيكية. تحدث الحالة السحائية في العديد من المرضى. يتظاهر داء الكلب بصورة سريرية مميزة تُوصف في الأسفل.

الاستقصاءات

يمكن أن يظهر التصوير المقطعي المحوسب آفات منخفضة الكثافة في الفصوص الصدغية لكن يعد التصوير بالرنين المغناطيسي أكثر حساسية في الكشف عن الشذوذات الباكرة. يجب أن يُجرى البزل القطني حالما يستبعد التصوير وجود آفة كتلية. يحتوي السائل الدماغي الشوكي عادة على لمفاويات زائدة لكن يمكن أن تسيطر الخلايا مفصّصة النوى في المراحل الباكرة. يمكن أن يكون السائل الدماغي الشوكي طبيعياً في 10% من الحالات. يمكن أن تسبب بعض الفيروسات بما فيها فيروس غرب النيل west Nile virus سائلاً دماغياً شوكياً معززاً بالعدلات. يمكن أن يرتفع محتوى البروتين لكن يكون الغلوكوز طبيعياً. يكون مخطط كَهربيّة الدماغ EEG عادة غير طبيعي في المراحل المبكرة خصوصاً في التهاب الدماغ بفيروس الهِربس البسيط، حيث يتميز بنشاط بطيء الموجة دوري في الفصوص الصدغية. يمكن أن تظهر الاستقصاءات الفيروسية للسائل الدماغي الشوكي بما فيها تفاعل البوليميراز التسلسلي PCR العضية المسببة، لكن لا يجب أن ينتظر العلاج البدئي ذلك.

التدبير

لقد خفّض العلاج الأمثل التهاب الدماغ بفيروس الهِربس البسيط (أسيكلوفير aciclovir 10 ميلي غرام/الكيلوغرام وريدياً 3 مرات يومياً لمدة 2–3 أسابيع) من معدل الوفيات من 70%

إلى حوالي 10%. يجب أن يُعطى هذا العلاج باكراً لجميع المرضى المشتبه بإصابتهم بالتهاب الدماغ الفيروسي.

يمكن أن يعاني بعض الناجين من الصرع المتبقي أو الخلل المعرفي. إن المعالجة المضادة للصرع يمكن أن تكون مطلوبة كما أن الضغط داخل القحف المرتفع يمكن أن يُسوّغ الحاجة للديكساميتازون dexamethasone.

التهاب جذع الدماغ Brainstem encephalitis

يتظاهر بالرنح أو الرتّة أو الشَّفَع diplopia أو شلل أعصاب قحفية أخرى. يكون السائل الدماغي الشوكي غنياً باللمفاويات، طبيعي الغلوكوز. مع ذلك، يمكن أن تسبب الليستريّة المُستوحدة متلازمة مشابهة مع التهاب السحايا (وغالباً مع كثرة الخلايا مفصّصة النوى في السائل الدماغي الشوكي) وهي تتطلب علاجاً نوعياً بالأمبيسيلين (500 ميلي غرام 4 مرات يومياً؛ انظر **الإطار 25.66**).

داء الكلب Rabies

يحدث داء الكلب بسبب الفيروسة الرَّبديَّة rhabdovirus التي تؤثر على النسيج العصبي المركزي والغدد اللعابية لمجموعة واسعة من الثديّات. ينتقل عادة بواسطة اللعاب من خلال العضات أو لعق السحجات أو الأغشية المخاطية السليمة. في معظم الأحيان يحدث انتقال الخمج إلى البشر بسبب الكلاب والخفافيش. في أوروبا، يعد الثعلب مستودع الخمج. تختلف فترة الحضانة عند البشر من 9 أيام كحد أدنى إلى العديد من الأشهر، لكنها تكون عادة بين 4 و8 أسابيع. ترتبط العضات القوية وخصوصاً إذا كانت على الرأس أو الرقبة بفترة حضانة أقصر. يعد داء الكلب عند الإنسان مرضاً نادراً حتى في المناطق الموطونة. ومع ذلك، بسبب كونه مرضاً مميتاً عادة فيتم توجيه جهود كبيرة للحد من انتشاره والوقاية من توريده إلى البلدان الخالية منه كالمملكة المتحدة UK.

الملامح السريرية

عند البدء يمكن أن نجد حمى ومَذَل paresthesia في مكان العضة. يصبح المريض خلال الفترة البادرية التي تمتد 1-10 أيام قلقاً بشكل متزايد مما يؤدي إلى 'رهاب الماء hydrophobia' المميز لهذه الحالة. على الرغم من عطش المريض فإن محاولات الشرب تسبب تقلصات عنيفة للحجاب الحاجز والعضلات التنفسية الأخرى. يمكن أن يتطور الؤهام delusions والهلوسات hallucinations مترافقة مع البصق والعض والهَوَس، مع فترات من الصحو يكون فيها المريض قلقاً بشكل ملحوظ. تتطور آفات في الأعصاب القحفية كما يعد فرط السخونة في المراحل النهائية شائعاً. يحدث الموت في النهاية، عادة خلال أسبوع من بدء الأعراض.

الاستقصاءات

أثناء الحياة، يوضع عادة التشخيص بناء على الموجودات السريرية لكن تقنيات التألق المناعي السريع rapid immunofluorescent يمكن أن تحدد المستضد في لطخات انطباع القرنية أو الخزعات الجلدية.

التدبير

المرض المُثبت:

لقد نجا بعض المرضى فقط ممن أُثبت لديهم المرض. تلقى جميعهم شيئاً من التدبير الوقائي ما بعد التعرض (انظر للأسفل) واحتاجوا لمرافق العناية المركزة للسيطرة على الفشل القلبي والتنفسي. فيما عدا ذلك تكون المعالجة التلطيفية فقط ممكنة إذا ظهرت الأعراض. يجب تهدئة المريض بقوة بواسطة الديازيبام diazepam وقد تُدعَم هذه التهدئة بالكلوربرومازين chlorpromazine عند الحاجة. يجب أن تُعطى السوائل والمغذيات وريدياً أو عن طريق فغر المعدة.

الوقاية ما قبل التعرض:

يكون اتقاء ما قبل التعرض مطلوباً عند الذين يتعاملون مع حيوانات مشتبه بإصابتها أثناء عملهم أو يتعرضون لفيروس داء الكلب خلال عملهم بالخابر أو يعيشون تحت خطر استثنائي في المناطق الموطونة بداء الكلب. يتم تحقيق الحماية بحُقَن داخل الأدمة من لقاح السلالة الخلوية البشرية المُضاعف human diploid cell strain vaccine أو حقنتين داخل العضل تعطى بفارق 4 أسابيع بينهما تتبع بجرعات داعمة سنوية من اللقاح.

الوقاية ما بعد التعرض:

يجب أن يتم تنظيف الجروح بشكل كامل، يُفضل باستخدام منظف رباعي الأمونيوم أو صابون؛ يجب إزالة الأنسجة المتأذية وأن يُترك الجرح بدون خياطة. يمكن الوقاية من داء الكلب عادة إذا تم البدء بالعلاج خلال يوم أو يومين من العض. يمكن أن تبقى المعالجة المتأخرة ذات قيمة. يكون المصل فائق التمنيع hyperimmune serum واللقاح مطلوبين من أجل الحماية القصوى.

التهاب سنجابية النخاع (شلل الأطفال) Poliomyelitis

الفيزيولوجيا المرضية

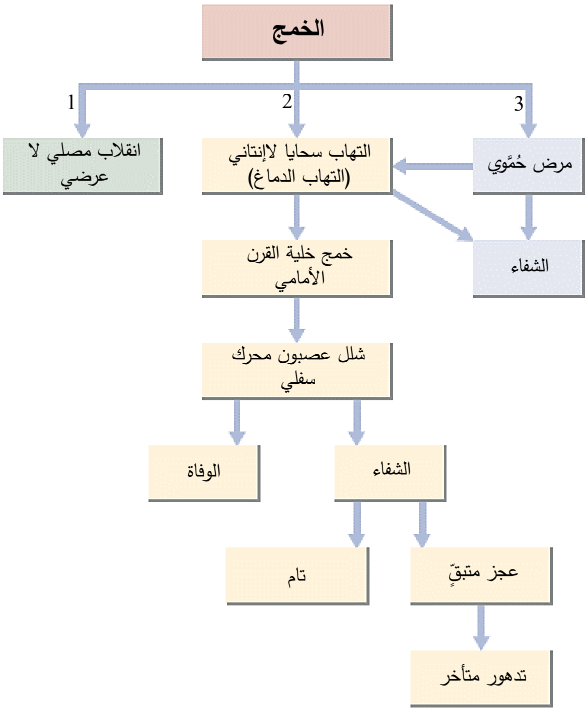
يحدث المرض بسبب أحد الفيروسات السنجابية polioviruses الثلاثة، والذين يشكلون مجموعة فرعية من الفيروسات المعوية. لقد أصبح التهاب سنجابية النخاع أقل شيوعاً بكثير في البلدان المتقدمة بعد الاستخدام الواسع للقاحات الفموية، لكنه لا يزال مشكلة في البلدان النامية وخصوصاً في مناطق من إفريقيا. يحدث الخمج عادة عن طريق البلعوم الأنفي. يسبب الفيروس التهاب سحايا لمفاوي، ويؤثر على المادة الرمادية للنخاع الشوكي وجذع الدماغ والقشرة. لديه نزعة خاصة لأذية خلايا القرن الأمامي، خصوصاً في الشدف القطنية.

الملامح السريرية

تمتد فترة الحضانة بين 7 و14 يوم. يوضح **الشكل 25.35** الملامح المتنوعة للخمج. يتعافى العديد من المرضى بشكل كامل بعد مرحلة بدئيّة من الحمى المعتدلة والصداع تمتد لبضعة أيام، بينما يحدث عند أفراد آخرين بعد أسبوع من العافية تكرار للحمى والصداع والحالة السحائية. يمكن أن يبدأ لاحقاً الضعف في مجموعة عضلية واحدة ويمكن أن يترقى إلى خَزَل paresis واسع الانتشار. من الممكن أن يحدث الفشل التنفسي إذا تعرضت العضلات الوربية للشلل أو أُصيبت النُّوى المحركة النخاعية بالمرض. يوجد اختلاف واسع في وبائيات المرض كمعدل حدوث الحالات اللاشللية ومعدل الوفيات. تحدث الوفاة بسبب الشلل التنفسي. يكون الضعف العضلي أعظمياً في نهاية الأسبوع الأول، وعندها يمكن أن يحدث تعافٍ تدريجي على مدى أشهر. إن العضلات التي لا تبدي علامات التعافي بعد شهر من المحتمل ألا تستعيد وظيفتها. تعد الهجمات الثانوية نادرة جداً لكن يبدي المرضى أحياناً تدهوراً متأخراً في كتلة وقوة العضلات بعد عدة سنوات من الخمج البدئي (يُدعى ذلك 'متلازمة ما بعد شلل الأطفال').

الاستقصاءات

يظهر في السائل الدماغي الشوكي كثرة الخلايا اللمفاوية وارتفاع في البروتين ومحتوى طبيعي من الغلوكوز. يمكن زرع فيروس التهاب سنجابية النخاع من السائل الدماغي الشوكي والبراز.



الشكل 25.35 التهاب سنجابية النخاع. العواقب المحتملة للخمج.

التدبير

المرض المُثبت

في المراحل الباكرة تكون الراحة في السرير أمراً إلزامياً لأنه قد ظهر أن التمرين يُعجل الشلل أو يجعله أسوأ. يكون فغر الرغامى tracheostomy والتهوية مطلوبين عند بدء الصعوبات التنفسية. تتحقق المعالجة المتممة بالمعالجة الفيزيائية وإجراءات تقويم العظام.

الوقاية

تتم الوقاية من التهاب سنجابية النخاع بالتمنيع بواسطة اللقاح الحي (سابين Sabin). تم استبدال اللقاح الحي في البلدان المتقدمة (حيث يكون شلل الأطفال نادراً جداً) باللقاح المقتول في برامج تمنيع الأطفال.

الهِربس النطاقي Herpes zoster (shingles)

يحدث الهِربس النطاقي نتيجة لإعادة تفعيل الفيروس النطاقي الحماقي الذي كان هاجعاً في عقدة جذر العصب بعد إصابة بالحُماق chickenpox كانت قد حصلت سابقاً. يمكن أن تحدث إعادة التفعيل بشكل عفوي (تحدث عادة في منتصف العمر أو عند المسنين) أو بسبب التثبيط المناعي (كما في المصابين بالسكري أو بمرض خبيث أو بمتلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS). أُعطيت التفاصيل كاملة في **الفصل 11**.

التهاب الدماغ الشامل المُصلِّب تحت الحاد Subacute sclerosing panencephalitis

يُعد اختلاطاً نادراً مزمناً مترقياً مميتاً في النهاية للحصبة، من المحتمل أنه يحدث نتيجة لعدم قدرة الجهاز العصبي على استئصال الفيروس. يحدث عند الأطفال والمراهقين، عادة بعد عدة سنوات من الخمج الفيروسي البدئي. يحدث تدهور عصبي معمم ويكون البدء مُخاتلاً بالتدهور الفكري واللامبالاة apathy والحماقة clumsiness، يتبع بنفضات رمعية myoclonic jerks وصمل rigidity وخرف. يمكن أن يبدي السائل الدماغي الشوكي كثرة خلايا لمفاوية كما يوضح مخطط كهربية الدماغ EEG الهبَّات الدورية للموجات ثلاثية الطور المميزة للمرض. على الرغم من الوجود المُستديم الغلوبيولين المناعي IgG G النوعي للحصبة في المصل والسائل الدماغي الشوكي فإن المعالجة المضادة للفيروس تكون غير فعالة وتحدث الوفاة خلال بضعة سنوات.

اعتلال المادة البيضاء للدماغ متعدد البؤر المترقي Progressive multifocal leucoencephalopathy

تم وصفه أولاً كاختلاط نادر للمفومة أو ابيضاض الدم أو لداء سرطاني منتشر carcinomatosis، لكنه أصبح بشكل أكثر تواتراً ملحماً لمتلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS أو ثانوياً للتثبيط المناعي، على سبيل المثال: بعد زرع الأعضاء أو استخدام الأدوية المُحوِّرة للمرض عند مرضى التصلب المتعدد MS. يعد خمجاً للخلايا الدبقية قليلة التغصن oligodendrocytes بواسطة فيروس التَّوَرام نمط 2 البشري polyomavirus JC والذي يسبب إزالة الميالين بشكل واسع من المادة البيضاء لنصفي الكرة المخية. تتضمن العلامات السريرية: الخرف والخزل الشقي والحَبسة، والتي تتطور بسرعة مؤدية عادة إلى الوفاة خلال أسابيع او أشهر. يمكن مشاهدة مناطق من الكثافة المنخفضة في المادة البيضاء على التصوير المقطعي المحوسب لكن يعد التصوير بالرنين المغناطيسي أكثر حساسية حيث يظهر إشارة عالية منتشرة في المادة البيضاء الدماغية في الصور التي تؤخذ بالزمن الثاني T2. إن العلاج الوحيد المتوفر هو استرداد الاستجابة المناعية (عن طريق علاج متلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS أو عكس التثبيط المناعي).

الأخماج الجرثومية المَتنيّة Parenchymal bacterial infections

الخراج الدماغي Cerebral abscess

يمكن أن تدخل الجراثيم إلى المادة الدماغية عن طريق أذية نافذة أو عن طريق الانتشار المباشر من الجيوب المجاورة للأنف أو الأذن الوسطى أو ثانوياً لإنتان الدم. يعد المرض القلبي الخلقي غير المعالج عامل اختطار معروف. يرتبط كل من موقع تشكل الخراج والعضية المسببة المحتملة بمصدر الخمج (**الإطار 25.69**). يؤدي الخمج البدئي لتقيُّح موضعي يُتبع بتوضُّع القيح ضمن جدار محيطي من الدُّباق gliosis، والذي يمكن أن يشكل في الخراج المزمن محفظة قاسية. يمكن أن يؤدي الانتشار الدموي لخراجات متعددة.

الملامح السريرية

يمكن أن يتظاهر الخراج الدماغي بشكل حاد بالحمى والصداع والحالة السحائية والنعاس، لكنه يتظاهر بشكل أكثر شيوعاً على مدى أيام أو أسابيع كآفة كتلية دماغية مع القليل أو بدون وجود دليل على الخمج. يحدث كل من: النوبات الاختلاجية وارتفاع الضغط داخل القحف والعلامات البؤرية لنصف الكرة

المخية بشكل مفرد أو معاً. من الممكن أن يكون تمييزه عن الورم الدماغي مستحيلاً بناء على المعطيات السريرية.

الاستقصاءات

من المحتمل أن يكون البزل القطني خَطِراً بظل وجود ارتفاع الضغط داخل القحف ويجب أن يسبقه دائماً التصوير المقطعي المحوسب CT. يظهر التصوير المقطعي المحوسب مناطق منخفضة الكثافة وحيدة أو متعددة والتي تُظهر تعزيزاً بشكل الخاتم مع تباين ووذمة دماغية محيطة (الشكل 25.36). يمكن أن يرتفع تعداد الكريات البيضاء وسرعة تثفل الكريات الحمراء ESR عند المرضى المصابين بخمج موضعي فعال. يجب أن يُؤخذ دائماً في عين الاعتبار احتمالية داء المقوسات الدماغي أو الداء السِّلي الثانوي لخمج فيروس العوز المناعي البشري.

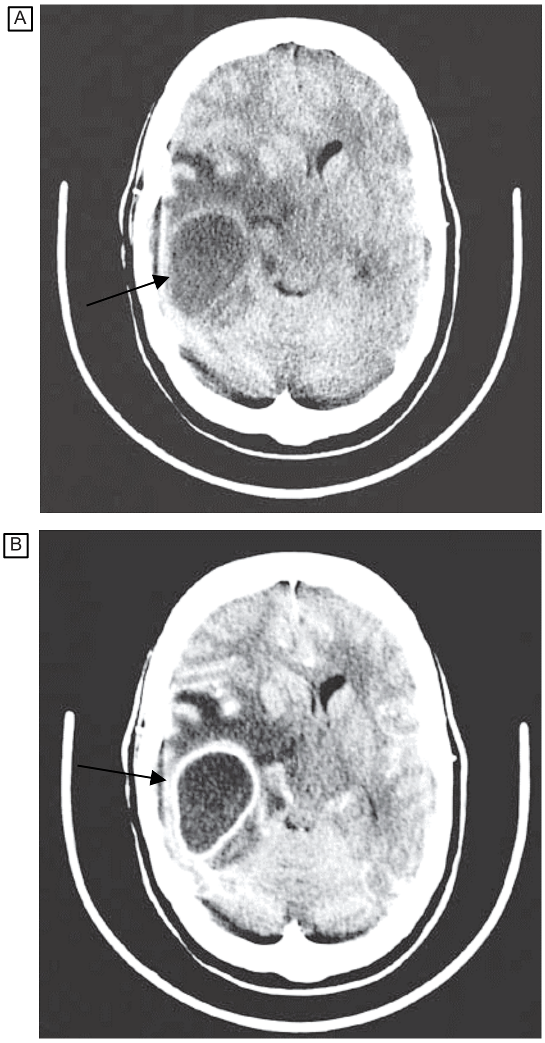
التدبير والإنذار

تُستطب المعالجة المضادة للمِكروبات فورَ وضع التشخيص. يجب أن يساعد المصدر المحتمل للخمج في اختيار الصاد الحيوي (انظر الإطار 25.69). يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار إضافة الفانكومايسين عند مرضى الجراحة العصبية. يمكن أن يكون من الضروري إجراء النزح الجراحي بواسطة الرشف عبر ثقب في غلاف المخ burr-hole aspiration أو الاستئصال، خصوصاً في المكان الذي يمكن أن يؤدي وجود محفظة فيه إلى بؤرة مستديمة من الخمج. يتطور الصرع كثيراً ويكون غالباً معنِّداً على العلاج. على الرغم من التقدم في العلاج، يبقى معدل الوفيات 10–20% ومن الممكن أن يرتبط جزئياً بالتأخير بالتشخيص والعلاج.

دُبَيلة تحت الجافية Subdural empyema

يعد اختلاطاً نادراً لالتهاب الجيوب الجبهية أو التهاب العظم والنقي الذي يحدث في قبو الجمجمة أو لداء الأذن الوسطى. ينتشر تجمع قيحي من الحيز تحت الجافية على سطح نصف الكرة المخية مما يسبب وذمة قشرية مُستبطنة أو التهاب وريد خثاري. يتظاهر المرضى بألم شديد في الوجه أو الرأس مع حمى، وغالباً نجد قصة خمج سابق في الجيوب المجاورة للأنف أو في الأذن. يشعر المريض بعد ذلك بالنعاس مع حدوث نوبات اختلاجية وعلامات بؤرية كالخزل الشقي المترقي.

يعتمد التشخيص على الشك السريري القوي عند المرضى المصابين ببؤرة موضعة من الخمج. يمكن أن يُظهر التقييم الحَذِر بالتصوير المقطعي المحوسب المعزز تباينياً أو التصوير بالرنين المغناطيسي تراكماً تحت الجافية مع وذمة دماغية مُستبطنة. يكون التدبير عن طريق رشف القيح عبر ثقب في غلاف المخ، والصادات المناسبة التي تعطى حقناً. يجب معالجة أي مصدر موضعي للخمج للوقاية من إعادة الخمج.



الشكل 25.36 خراج دماغي صدغي أيمن (الأسهم)، مع وذمة محيطية وانزياح للخط الناصف نحو اليسار. A صورة التصوير المقطعي المحوسب *CT* غير المعزز. B صورة التصوير المقطعي المحوسب المعزّزة بالمادة الظليلة.

25.69 السببيات والعلاج للخراج الدماغي الجرثومي

مكان الخراج	مصدر الخمج	العضويات المحتملة	العلاج الذي يُنصح به
الفص الأمامي	الجيوب المجاورة للأنف الأسنان	العِقديات اللاهوائيات	سيفوتاكسيم Cefotaxime 2–3 غرام وريدياً 4 مرات يومياً مع ميترونيدازول Metronidazole 500ميلي غرام وريدياً 3 مرات يومياً
الفص الصدغي	الأذن الوسطى	العِقديات الأَمْعائِيَّات	أمبيسيلين Ampicillin 2–3 غرام وريدياً 3 مرات يومياً مع ميترونيدازول Metronidazole 500ميلي غرام وريدياً 3 مرات يومياً مع *أحدها*
المخيخ	الجيب الوتدي الخُشاء/الأذن الوسطى	أجناس الزوائف اللاهوائيات	سيفتازيديم Ceftazidime 2 غرام وريدياً 3 مرات يومياً أو جينتامايسين* Gentamicin 5 ميلي غرام/الكيلو غرام وريدياً يومياً
أي مكان	رض نافذ	العُنقوديَّات	فلوكلوكساسيلين Flucloxacillin 2–3 غرام وريدياً 4 مرات يومياً *أو* سيفوروكسيم Cefuroxime 1.5 غرام وريدياً 3 مرات يومياً

*راقب مستويات الجينتامايسين

الخراج فوق الجافية الشوكي Spinal epidural abscess

إن الملامح السريرية المميزة له هي: الألم في مناطق انتشار الجذر العصبي ومتلازمة النخاع الشوكي المُستعرض المترقية مع الخزل السفلي، الخلل الحسي، خلل وظيفة المَصَرات. يمكن أن تكون ملامح البؤرة الخمجية الأولية أقل وضوحاً وبالتالي يمكن أن تُهمل. إن حدوث طفرات جديدة من خمج العُنقوديات المقاوم وسوء استعمال الأدوية الوريدية قد ساهم بالزيادة الملحوظة مؤخراً في معدل الحدوث.

تحدث التغيرات في الأشعة السينية X-ray بشكل متأخر وذلك في حال وجودها، لذلك فإن إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي أو تصوير النخاع myelography يجب أن يسبق التدخل الجراحي العصبي المستعجل. إن خزع الصفيحة الفقرية المزيل للضغط decompressive laminectomy مع نزح الخراج يُفرِّج الضغط عن الأم الجافية. يمكن أن تُستنبت (تُزرع) العضيات من القيح أو الدم ويمكن للجراحة مع الصادات الحيوية المناسبة أن تقي من الشلل السفلي التام غير العكوس.

داء لايم Lyme disease

يمكن أن يسبب الخمج بالبوريلية البورغدوفيرية Borrelia burgdoferi العديد من المشاكل العصبية، تتضمن: اعتلال الجذور polyradiculopathy والتهاب السحايا والتهاب الدماغ والتهاب الأعصاب المتعددة mononeuritis multiplex.

الإفرنجي العصبي Neurosyphilis

يمكن أن يتظاهر الإفرنجي العصبي كآلية حادة أو مزمنة كما أنه من الممكن أن يشتمل على التهاب السحايا أو يؤثر على الأوعية الدموية و/أو متن الدماغ والنخاع الشوكي. لقد أظهر العقد ما قبل 2008 زيادة بمقدار 10 أضعاف في معدل حدوث الإفرنجي وذلك غالباً بسبب الطمأنينة المضللة في الاستغناء عن إجراء الجنس الآمن مع ظهور المعالجات الفعالة المضادة للفيروسات القهقرية لمرض متلازمة العوز المناعي المكتسب AIDS. لا يمكن تجنب الزيادة المستقبلية

المماثلة في حدوث الإفرنجي العصبي. تعد التظاهرات السريرية متعددة، ويكون التشخيص والعلاج المبكر أمراً أساسياً.

الملامح السريرية

إن الملامح السريرية وملامح التشريح المرضي للتظاهرات الثلاثة الأكثر شيوعاً تم تلخيصها في **الإطار 25.70**. يظهر الفحص العصبي علامات دالة على التوضع التشريحي للآفة. يوحي وجود وُهام العظمة delusions of grandeur بالخزل المعمم عند المجانين، لكن من الأشيع أن نجد ببساطة خرفاً مترقياً. تدعى الحدقات الصغيرة والشاذة والتي ترتكس للتقارب وليس للضوء باسم حدقات أرجيل روبيرتسون Argyll Robertson (انظر **الإطار 25.22**)، وهذه الآفات يمكن أن ترافق أية متلازمة إفرنجية لكنها ترافق التابس الظهري tabes dorsalis بشكل أكثر شيوعاً.

الاستقصاءات

من المبرر إجراء المسح الروتيني للإفرنجي عند العديد من المرضى العصبيين. تكون الأضداد اللولبية إيجابية في المصل عند معظم المرضى، لكن يكون فحص السائل الدماغي الشوكي أساسياً إذا تم الاشتباه بالإصابة العصبية. ومما يقترح المرض الفعال هو ارتفاع تعداد الخلايا والتي عادة ما تكون لمفاوية، كما يمكن ان يرتفع المحتوى البروتيني إلى 0.5–1.0 غرام/لتر مع زيادة نسبة الغاما غلوبيولين. تكون الفحوص المصلية للسائل الدماغي الشوكي عادة إيجابية لكن يمكن أن تكون سلبية في المرض المترقي.

التدبير

يكون حقن البنزيل بنسلين بروكائين (بنسلين بروكائين) والبروبينيسيد probenecid لمدة 17 يوم أمراً أساسياً في علاج كافة أنماط السفلس العصبي. يجب إعطاء جرعات إضافية من البنسلين إذا لم تهدأ الأعراض أو إذا استمرت الحالة في التطور أو إذا استمر السائل الدماغي الشوكي في إبداء علامات المرض الفعال. يعود تعداد الخلايا للمستوى الطبيعي خلال 3 شهور من إكمال العلاج، لكن يأخذ مستوى البروتين المرتفع وقتاً أطول ليختفي كما من الممكن لبعض الفحوص المصلية ألا تعود أبداً للطبيعي. يعد وجود دليل على الترقي السريري في أي وقت استطباباً لتكرار العلاج.

25.70 الملامح السريرية وملامح التشريح المرضي للإفرنجي العصبي

النمط والفترة الفاصلة من الخمج البدئي	التشريح المرضي	الملامح السريرية
السحائي الوعائي (5 سنوات)*	التهاب باطنة الشريان الساد نضحة سحائية ورم حبيبي (صَمْغة gumma)	سكتة شلول أعصاب قحفية نوبات/آفة كتلية
الشلل المعمم عند المجانين (5–15 سنة)*	تنكس في القشرة المخية/ضمور مخي تسمك في السحايا	خرف رعاش علامات عصبون محرك علوي ثنائية الجانب
التابس الظهري (5–20 سنة)*	تنكس العصبونات الحسية ضياع الأعمدة الظهرية ضمور القرص البصري	ألم بارق رَنَح حسي فشل بصري أزمات بطنية السَلَس تغيرات إغتذائية
كل ما سبق		حدقات أرجيل روبيرتسون

الأمراض التي تحدث بسبب الذيفانات الجرثومية
Diseases caused by bacterial toxins

الكُزاز Tetanus

ينتج المرض عن الخمج بالمِطَثيَّة الكُزازيَّة Clostridium tetani والتي تعد عضيةً مُطاعمةً في مِعى البشر والحيوانات المنزلية يوجد في التربة. يدخل الخمج إلى الجسم عن طريق الجروح والتي يمكن أن تكون طفيفة. المرض نادرٌ في المملكة المتحدة حيث يحدث غالباً عند البستانيين والمزارعين لكن شوهد مؤخراً بشكل متزايد عند الذين يستخدمون الأدوية الوريدية بشكل خاطئ. على العكس نجد أن المرض يكون شائعاً في العديد من البلدان النامية حيث يحتوي الغبار على الأبواغ المستمدة من فضلات الإنسان والحيوان. يمكن أن تؤدي الممارسات غير الصحية بعد فترة قصيرة من الولادة إلى خمج الجَدَعة

السرية umbilical stump أو مكان الختان مما يسبب كُزاز وليدي. ما يزال الكُزاز واحداً من الأمراض القاتلة الأكثر أهمية للبالغين والأطفال وحديثي الولادة في البلدان النامية حيث يمكن ان يكون معدل الوفيات 100% تقريباً عند حديثي الولادة وحوالي 40% عند الآخرين.

تتشكل الأبواغ في الظروف غير المفضلة لنمو العضوية، ويمكن أن تبقى هذه الأبواغ هاجعة لسنوات في التربة. تنتش الأبواغ وتتضاعف العصيات في الظروف اللاهوائية فقط والتي تحدث في مناطق التنخر النسيجي أو إذا تم إنقاص ضغط الأوكسجين بسبب وجود عضيات أخرى خصوصاً إذا كانت هوائية. تبقى العصيات متوضعة لكن تنتج ذيفان خارجي ذو إلفة للنهايات العصبية المحركة وخلايا الأعصاب المحركة.

تتأثر خلايا القرن الأمامي بعد أن يدخل الذيفان الخارجي لمجرى الدم وتؤدي إصابتها إلى الصلابة والاختلاجات. أول ما تظهر الأعراض بعد يومين إلى أسابيع عدة من الأذية وكلما كانت فترة الحضانة أقصر كانت النوبة أكثر شدة والإنذار أكثر سوءاً.

الملامح السريرية

يكون الضَّزَز trismus (تشنج العضلات الماضغة) العرض المبكر الأكثر أهمية بكثير من الأعراض الأخرى، والذي يسبب صعوبة في فتح الفم والمضغ؛ من هنا يُدعى "الفك المقفول lockjaw". يكون الفك المقفول في الكزاز غير مؤلم بعكس تشنج العضلات الماضغة بسبب خراج سني أو إنتان في الحلق أو أسباب أخرى. تتضمن الحالات التي يمكن أن تقلد الكزاز: الهستيريا أو الجرعة الزائدة من الفينوتيازين phenothiazine أو الجرعة الزائدة عند استخدام الأدوية الوريدية بشكل خاطئ.

تنتشر الصلابة التوترية في الكزاز لتشمل عضلات الوجه والعنق والجذع. يؤدي تشنج العضلات الجبهية وعضلات زوايا الفم إلى ما يسمى "التَّكْشيرة السَّردُونِيَّة risus sardonicus". يوجد صلابة في عضلات العنق والجذع بدرجات متفاوتة. يكون الظهر عادة مقوساً بشكل طفيف ("التشنج الظهري opisthotonus") كما يُصبح جدار البطن كاللوح.

في الحالات الأكثر شدة، تحدث تشنجات عنيفة تدوم من بضع ثوانٍ إلى 3–4 دقائق عفوياً أو يمكن تحريضها بالمنبهات كالحركة أو الضجيج. تكون هذه النوبات مؤلمة ومُنهِكة وتشير إلى احتمالات وخيمة خصوصاً إذا ظهرت بعد فترة قصيرة من بدء الأعراض. تزداد هذه النوبات تدريجياً في الشدة والتكرار لحوالي أسبوع ويمكن أن يموت المريض بسبب الإنهاك أو الاختناق asphyxia أو ذات الرئة الاستنشاقية. في المرض الأقل شدة، يمكن ألا تبدأ نوبات التشنج حتى أسبوع –أو ما يقاربه –بعد مشاهدة العلامة الأولى من الصلابة، ويمكن ألا تظهر أبداً في الأخماج الخفيفة جداً. يمكن أن تسبب الإصابة العصبية المستقلة اختلاطات قلبية وعائية كارتفاع الضغط. بشكل نادر، يمكن أن يكون التظاهر الوحيد للمرض "الكُزاز الموضعي" –تَيَبُّس أو تشنج في العضلات قرب الجرح المخموج–ويكون الإنذار جيداً إذا بدأ العلاج في هذه المرحلة.

الاستقصاءات

يتم وضع التشخيص بناءً على الموجودات السريرية. من النادر إمكانية عزل العضية الخامجة من الموضع الأصلي للدخول.

التدبير

المرض المثبت

يجب أن يبدأ تدبير المرض المثبت أبكر ما يمكن، كما يظهر في **الإطار 25.71**.

الوقاية

يمكن الوقاية من الكزاز عن طريق التمنيع والعلاج الفوري للجروح الملوثة بواسطة التنضير débridement والصادات الحيوية. يمكن إنقاص الخطر المباشر للكزاز بشكل كبير عند المرضى المصابين بالجروح الملوثة عن طريق حقن 1200 ميلي غرام من البنسلين يتبعها علاج لمدة 7 أيام بالبنسلين الفموي. يجب استخدام الإيريثرومايسين erythromycin عند من لديه حساسية للبنسلين. يجب إعطاء حقنة عضلية من ضد ذيفان الكزاز البشري بجرعة 250 وحدة دولية بالإضافة إلى الذيفان المعطل عند تقدير وجود خطر للإصابة بالكزاز، ويجب تكراره بعد شهر ثم بعد 6 أشهر. يحتاج الذين تم

تمنيعهم مسبقاً إلى جرعة داعمة من الذيفان المعطل toxoid فقط.

25.71 علاج الكزاز

تعديلُ ومعاكسة الذيفان الممتص

- أعطِ حقنة وريدية بجرعة 3000 وحدة دولية من أضداد ذيفان الكزاز البشري

امنع الإنتاج الإضافي للذيفان

- نضِّر الجرح
- أعطِ بنزيل بنسلين 600 ميلي غرام وريدياً 4 مرات يومياً (ميترونيدازول إذا كان المريض يعاني من حساسية للبنسلين)

سيطر على التشنجات

- عالج في غرفة هادئة
- تجنب المنبهات غير الضرورية
- أعطِ ديازيبام diazepam وريدياً
- إذا استمرت التشنجات، قم بإرخاء المريض ووضعِهِ على جهاز التهوية الآلية

إجراءات عامة

- حافظ على الإماهة والتغذية
- عالج الأخماج الثانوية

التَّسمم السُّجُقِّي Botulism

يحدث التَّسمم السُّجُقِّي بسبب الذيفانات العصبية التي تفرز عن طريق *المِطَثِّيَّة الوَشيقِيَّة Clostridium botulinum* والذي يكون فعالاً بشدة ويمكن أن يسبب المرض حتى بعد دخول كميات بمقدار البيكوغرامات منه. الشكل المعهود من المرض هو البدء الحاد لاعتلال الأعصاب القحفية ثنائي الجانب يرتبط مع ضعف نازل متناظر.

تكون الظروف اللاهوائية أساسية لنمو العضوية. من الممكن أن تلوّث وتنمو في العديد من المواد الغذائية حيث يؤمن الإغلاق المحكم والتعليب الظروف المطلوبة. لقد تورط العسل الملوث في التسمم السجقي عند الأطفال وفيه تستعمر العضوية السبيل المعدي المعوي. يعد التسمم السجقي الناتج عن الجروح مشكلة متزايدة عند مستخدمي الأدوية التي تعطى عن طريق الحقن. يسبب الذيفان بشكل رئيسي شللاً بصلياً وعينياً (صعوبة في البلع وتغيم الرؤية أو الرؤية المزدوجة والإطراق ptosis)، يترقى إلى ضعف في الأطراف وشلل تنفسي. تظهر معايير التشخيص السريري في **الإطار 25.72**.

25.72 تعريف مراكز الولايات المتحدة للسيطرة على الأمراض (CDC) للتَّسمم السُّجُقِّي

المتلازمات الثلاثة الرئيسية

- طِفلي
- منقول بالغذاء
- خمج الجروح

الملامح السريرية

- غياب الحمى
- أذية عصبية متناظرة
- يبقى المريض مستجيباً
- تكون سرعة القلب طبيعية أو بطيئة وضغط الدم طبيعي
- لا يوجد أذية حسية باستثناء تغيم الرؤية

يتضمن التدبير التهوية المساعدة والإجراءات الداعمة العامة حتى ينفصل الذيفان في النهاية عن النهايات العصبية بعد 6–8 أسابيع من دخوله. يتوافر ضد الذيفان متعدد التكافؤ لوقاية ما بعد التعرض ولعلاج التسمم السجقي المشكوك به. يعاكس على وجه الخصوص الأنماط A وB وE من الذيفان ويكون غير فعال في التسمم السجقي الطفلي (والذي يسمح فيه النمو الفعال للعُضيَّة بالإنتاج المستمر للذيفان).

الأمراض البريونية Prion diseases

تعد البريونات فريدة من نوعها من بين العوامل الخامجة حيث تكون مجردة من أي حمض نووي. يبدو أنها تنتقل عن طريق اكتساب بروتين طبيعي ينتمي للثدييات (بروتين البريون، PrP^{C}) والذي يكون في هيئة شاذة (PrP^{SC}، والتي تحتوي زيادة من بروتين الصفيحة بيتا)؛ يُثبط البروتين الشاذ البروتوزوم 26S proteasome والذي يمكن أن يُدَرِّك البروتينات سيئة التطوِّي مما يؤدي إلى تراكم البروتين PrP^{SC} ذو التكوين الشاذ بدلاً من البروتين PrP^{C} الطبيعي. تكون النتيجة تراكم البروتين الذي يشكل النَّشواني amyloid في الجهاز العصبي المركزي

مما يسبب اعتلال دماغي اسفنجي انتقالي transmissible spongiform encephalopathy (TSE) عبر العديد من الأنواع.

تتميز الأمراض البريونية البشرية (**الإطار 25.73**) بثلاثي التشريح المرضي النسيجي: تغيرات قشرية اسفنجية وخسارة الخلايا العصبية ودُباق gliosis. يوجد مع هذه التغيرات ترسب للنشواني؛ والذي يصطنع من شكل متبدل من بروتين يتواجد بشكل طبيعي والذي هو بروتين البريون. لا تُعَطَّل بروتينات البريون بالطهي أو بالتعقيم التقليدي، ويُعتقد أن الانتقال يحدث عن طريق استهلاك أنسجة الجهاز العصبي المركزي المخموجة أو عن طريق التلقيح (على سبيل المثال: عن طريق مساري جهاز مخطط كهربية الدماغ بالعمق والطعوم القرنية وطعوم الأم الجافية الجُثِّية ومُحَضّرات هرمون النمو المجمعة من الجثث). يمكن ان تحدث نفس الأمراض بشكل وراثي بسبب الطفرات في المورثة *PrP*.

25.73 الأمراض البريونية التي تصيب البشر

المرض	الآلية
داء كرويتزفيلد–جاكوب	
الفرادي	غير معروف: تحول عفوي للبروتين PrP^{C} إلى البروتين PrP^{SC} أو طفرة جسدية
العائلي	وراثي: طفرات في المورثة *PrP*
المتغير	ابتلاع غذائي: الخمج باعتلال الدماغ الاسفنجي البقري
داء غيرشتمان–شترويسلر–شاينكير Gerstmann-Stäussler-Scheinker disease	وراثي: طفرات في المورثة *PrP*
الأرق العائلي المُميت	وراثي: طفرات في المورثة *PrP*
الأرق المُميت الفرادي	وراثي: تحول عفوي للبروتين PrP^{C}البروتين PrP^{SC} أو طفرة جسدية
الكورو Kuru	غذائي: تناول دماغ بشري مصاب

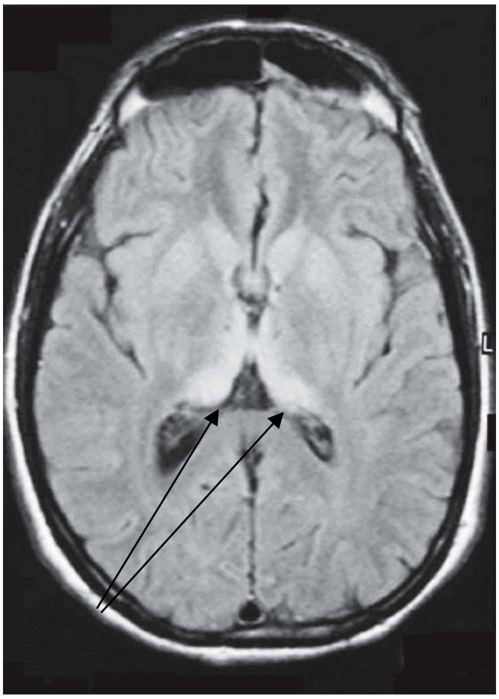
اعتُقِد بكون الانتقال الظاهري لاعتلال الدماغ الاسفنجي البقري (BSE) للبشر مسؤولاً عن ظهور متغير جديد من مرض كريوتزفيلد جاكوب CJD (vCJD) في المملكة المتحدة (انظر للأسفل). أدت هذه الفاشية إلى إجراءات احترازية على مستوى العالم مثل: إزالة الكريات البيض من جميع عينات الدم المستعملة لنقل الدم والاستعمال الإلزامي للمعدات الجراحية وحيدة الاستعمال حيثما يكون ممكن من أجل استئصال اللوزتين واستئصال الزائدة الدودية والإجراءات العينية.

داء كريوتزفيلد–جاكوب Creutzfeldt-Jakob disease

يعد داء كريوتزفيلد–جاكوب (CJD) اعتلال الدماغ الاسفنجي الانتقالي الأكثر تميزاً عند البشر. تظهر حوالي 10% من الحالات بسبب طفرة في ترميز مورثة بروتين البريون. يعد النمط الفرادي الأكثر شيوعاً، يحدث عند المرضى في منتصف العمر حتى المرضى المسنين. تتضمن الملامح السريرية عادة: خرفاً مترقياً بسرعة مع رمع ونموذج مميز على مخطط كهربية الدماغ EEG (مركبات متكررة بطيئة الموجة)، على الرغم من أن عدد من الملامح الأخرى كاضطراب الرؤية والرنح يمكن أن تُشاهد. تكون هذه الملامح شائعة بشكل خاص في داء كرويتزفيلد جاكوب المنقول عن طريق التلقيح inoculation (مثال: عن طريق طعوم الأم الجافية المخموجة). يحدث الموت بعد متوسط 4-6 أشهر. لا يوجد علاج فعال.

متغير داء كريوتزفيلد–جاكوب Creutzfeldt-Jakob Variant disease

ظهر هذا النمط من داء كريوتزفيلد جاكوب (vCJD) في أواخر التسعينات من القرن الماضي، وقد أصاب عدداً صغيراً من المرضى في المملكة المتحدة. يبدو أن العامل المسبب مماثل لذلك الذي يسبب اعتلال الدماغ الاسفنجي البقري عند الأبقار ويمكن أن المرض قد حدث كنتيجة لوباء اعتلال الدماغ الاسفنجي البقري في المملكة المتحدة خلال العقد السابق. يكون المرضى المصابون ب متغير داء كريوتزفيلد–جاكوب نموذجياً أصغر عمراً من المصابين بداء كريوتزفيلد–جاكوب الفرادي ويتظاهرون بتغيرات عصبية عقلية وأعراض حسية في



الشكل 25.37 التصوير بالرنين المغناطيسي في متغير داء كريوتزفيلد–جاكوب. تدل الأسهم على زيادة إشارة الوسادة ثنائية الجانب.

الأطراف، يتبعها الرنح والخرف والموت. يكون الترقي أبطأ بقليل من المرضى المصابين بداء كروتزفيلد–جاكوب الفرادي (يكون زمن الوفاة الوسطي فوق السنة). لا تظهر التغيرات المميزة على مخطط كهربية الدماغ EEG لكن يظهر تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي تغيرات عالية الإشارة مميزة في وسادة المهاد في نسبة عالية من الحالات (الشكل 25.37). تكون دراسة أنسجة الدماغ مميزة حيث يوجد لويحات وردية بشدة تحتوي على بروتينات البريون. لقد تم التعرف على بروتين البريون الشاذ في عينات اللوزات المأخوذة من المرضى المصابين بمتغير داء كريوتزفيلد–جاكوب، مما يوحي أن المرض يمكن أن ينتقل عن طريق الأنسجة الشبكية البطانية (مثل اعتلالات الدماغ الاسفنجية الانتقالية عند الحيوانات لكن بعكس داء كرويتزفيلد–جاكوب الفرادي عند البشر). لقد أدى ظهور هذا الشكل من الاضطراب إلى تغيرات في الصحة العامة وسياسة الزراعة في المملكة المتحدة؛ على الرغم من انخفاض معدل حدوث متغير داء كريوتزفيلد–جاكوب بشكل كبير، ما زالت المراقبة والأبحاث مستمرة.

الآفات الكتلية داخل القحفية وارتفاع الضغط داخل القحف

يمكن أن تنشأ العديد من أنماط الآفات الكتلية ضمن جوف القحف (الإطار 25.74). يعد الورم السلي والأخماج الأخرى من الأسباب الشائعة في البلدان النامية، بينما يكون النزف داخل القحف وأورام الدماغ أكثر شيوعاً في الغرب. تعتمد الملامح السريرية على مكان الآفة وطبيعتها ومعدل اتساعها. تنتج الأعراض والعلامات (انظر الإطار 25.75) عن عدد من الآليات.

ارتفاع الضغط داخل القحف Raised intracranial pressure

يمكن أن يحدث ارتفاع الضغط داخل القحف (RICP) بسبب الآفات الكتلية والوذمة الدماغية والانسداد في دوران السائل الدماغي الشوكي CSF مما يؤدي إلى مَوَه الرأس والخلل في امتصاص السائل الدماغي الشوكي والانسداد الوريدي الدماغي (انظر الإطار 25.74).

الملامح السريرية

يكون الضغط داخل القحف عند البالغين أقل من 10–15 ملم زئبقي. تم ذكر ملامح ارتفاع الضغط داخل القحف في الإطار 25.75. تؤثر سرعة ارتفاع الضغط على التظاهرات. فإذا كانت بطيئة، يمكن أن تحدث الآليات المعاوِضة والتي تتضمن: التبدل في حجم السائل في أحياز السائل الدماغي الشوكي والجيوب الوريدية مما يخفف الأعراض. لا تسمح الزيادة السريعة في الضغط (كما في الأورام العدوانية) بحدوث آليات المعاوضة تلك مما يؤدي إلى أعراض باكرة منها الموت المفاجئ. لا تحدث دائماً وذمة حليمة العصب البصري papilloedema إما بسبب حدوث ارتفاع الضغط بسرعة شديدة أو بسبب الشذوذات التشريحية في الغمد السحائي للعصب البصري.

إن علامة التوضع الكاذب هي إحدى الملامح التي تكون فيها الحدثية المرضية بعيدة عن مكان الآفة المتوقعة؛ تكون

25.74 الأسباب الشائعة لارتفاع الضغط داخل القحف

الآفات الكتلية

- النزف داخل القحف (رضي او عفوي):
  - الورم الدموي خارج الجافية
  - الورم الدموي تحت الجافية
  - النزف داخل الدماغ
- الورم الدماغي (خصوصاً آفات الحفرة الخلفية أو الأورام الدبقية عالية الدرجة: انظر **الإطار 25.76**)
- الخمجية:
  - الخراج الدماغي
  - الورم السلي
  - داء الكيسات المذنبة
  - الكيسة العدارية
- الكيسة الغروانية (في البطينات)

اضطراب دوران السائل الدماغي الشوكي

- مَوَه الرأس الانسدادي (غير المُستطرق): يكون الانسداد ضمن الجهاز البطيني
- مَوَه الرأس المُستطرق: يكون مكان الانسداد خارج الجهاز البطيني

الانسداد في الجيوب الوريدية

- الخثار الوريدي الدماغي
- الرضح (الكسور المنخفسة فوق الجيوب)

الوذمة الدماغية المنتشرة أو التورم الدماغي المنتشر

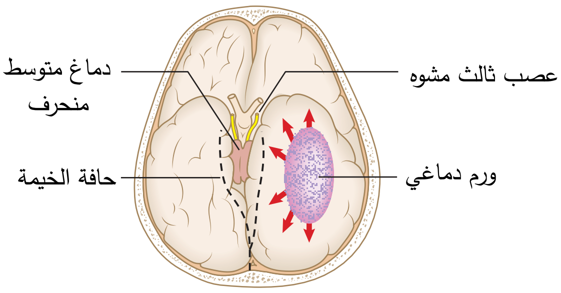
- التهاب السحايا والدماغ
- الرضح (أذية دماغية منتشرة، الغرق الوشيك)
- النزف تحت العنكبوتي
- أسباب استقلابية (مثل التسمم بالماء)
- ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب

أذية العصب القحفي السادس (وحيدة أو ثنائية الجانب) هي الأكثر شيوعاً في ارتفاع الضغط داخل القحف لكن يمكن أن تشمل الأذية العصب القحفي الثالث والخامس والسابع. يُعتقد بأن شلل العصب القحفي السادس يحدث إما بسبب التمطط للعصب الطويل الهزيل أو بسبب انضغاطه على الحرف الصخري للعظم الصدغي. يمكن أن يضغط انفتاق المِعقَف uncus خلال الخيمة العصب الثالث في الجانب المماثل ويؤثر عادة على الألياف الحدقية بداية، مما يسبب حدقة متوسعة؛ ومع ذلك، يمكن أن يحدث أيضاً شلل العصب الثالث ذو التوضع الكاذب في الجانب المقابل، ربما بسبب الضغط الخارجي الذي تسببه حافة الخيمة. إن الملامح المتأخرة لارتفاع الضغط داخل القحف هي: القياء والسبات وبطء النبض وهبوط الضغط الشرياني.

25.75 الملامح السريرية للآفات الكتلية داخل القحف

التظاهر	الملامح
النوبات	بدء بؤري ± انتشار معمم
الأعراض البؤرية	الخسارة المترقية للوظيفة الضعف الخَدَر خلل الكلام اعتلال الأعصاب القحفية
علامات التوضع الكاذب	شلل العصب القحفي السادس وحيد/ثنائي الجانب العصب الثالث في الجانب المعاكس (عادة ما تتأثر الحدقة أولاً)
ارتفاع الضغط داخل القحف (عادة تسبب الأورام العدوانية وذمة وعائية المنشأ أو مَوَه الرأس الانسدادي)	صداع يسوء بالاستلقاء/الإرهاق إقياء الشَّفَع (أذية العصب السادس) وذمة حليمة العصب البصري بطء النبض، ارتفاع ضغط الدم خلل في الوعي
أعراض شبيهة بالسكتة/TIA	النزف الحاد إلى داخل الورم الانتيابية "هجمة الورم"
تغيرات معرفية/سلوكية	عادة في الآفات الكتلية الجبهية
شذوذات غدية	الأورام النخامية
موجودات عارضية	تكون لا عرضية لكن يمكن تحديدها بالتصوير (الأورام السحائية بشكل شائع)

(TIA = نوبة إقفارية عابرة)

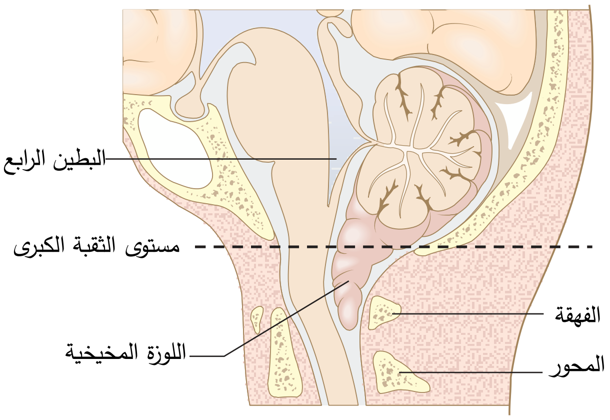


الشكل 25.38 يزيح الورم الدماغي الفص الصدغي الأنسي ويسبب الضغط على الدماغ المتوسط والعصب القحفي الثالث

يمكن أن يسبب ارتفاع الضغط داخل القحف بسبب آفة كتلية انزياحاً في الدماغ. يمكن أن يؤدي انزياح الفص الصدغي الأنسي (المِعقَف) للأسفل من خلال الخيمة بسبب كتلة كبيرة في نصف الكرة المخية إلى "التكوُّز الصدغي temporal coning" (الشكل 25.38). يمكن أن يؤدي ذلك إلى تمطيط العصب القحفي الثالث و/أو العصب القحفي السادس أو يمكن ان يسبب ضغطاً على السويقة الدماغية في الجانب المعاكس (تعطي منشأ لعلامات العصبون المحرك العلوي في الجانب المماثل)، ويرافقها عادة سبات مترقٍّ. يمكن أن تسبب حركة اللوزات المخيخية للأسفل عبر الثقبة الكبرى انضغاط البصلة – "التكوز اللوزي tonsillar coning" (الشكل 25.39). يمكن أن يؤدي ذلك إلى النزف في جذع الدماغ و/أو الانسداد الحاد في مسارات السائل الدماغي الشوكي. بينما يترقى التكوز، يحدث السبات والوفاة مالم تتم معالجة الحالة بسرعة.

التدبير

يجب أن يستهدف التدبير البدئي لارتفاع الضغط داخل القحف إزالة السبب (مثال: تخفيف ضغط الآفة الكتلية جراحياً أو القشرانيات السكرية لتخفيف الوذمة وعائية المنشأ أو إجراءات التحويلة لإزالة مَوَه الرأس). تتضمن العلاجات الداعمة المحافظة على توازن السائل وضبط ضغط الدم ورفع الرأس واستخدام المدرات كالمانيتول mannitol. إن الحاجة لدعم العناية المشددة قد تكون مطلوبة.



الشكل 25.39 التكوز اللوزي. انزياح اللوزات المخيخية للأسفل تحت مستوى الثقبة الكبرى

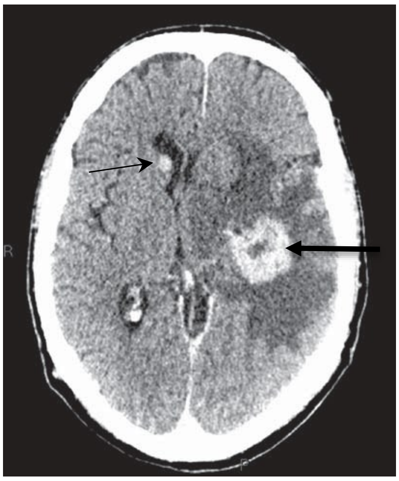
الأورام الدماغية Brain tumours

تعد الأورام الدماغية البدئية مجموعة متغايرة من الأورام التي تنشأ من النسيج الدماغي أو من السحايا، وتتراوح من الأورام الحميدة إلى الخبيثة بشدة. تكون الأورام الدماغية البدئية الخبيثة نادرة (الإطار 25.76)، وتشكل 1% من جميع أورام البالغين لكن تمتلك نسبة أعلى عند الأطفال. يعد الورم السحائي الورم الدماغي الحميد الأكثر شيوعاً. لا تنتقل أورام الدماغ البدئية بسبب غياب النزح اللمفاوي في الدماغ. لكن توجد أنواع فرعية تشريحية مرضية نادرة كالورم الأرومي النخاعي medulloblastoma والتي لديها ميل للانتقال؛ لا تكون أسباب هذا الانتقال واضحة. تكون معظم الأورام الدماغية فرادية لكن يمكن أن ترتبط بمتلازمات وراثية كالورام الليفي العصبي neurofibromatosis أو التصلب الحدبي tuberous sclerosis. لا يتم تصنيف أورام الدماغ بنظام TNM المعتاد لكن بالتصنيف I-IV الصادر عن منظمة الصحة العالمية (WHO) الذي يرتكز على الدراسة النسيجية (مثال: تعدد الأشكال النووية ووجود الانقسامات الفتيلية ووجود التنخر)، يكون التصنيف I الأكثر سلامة والتصنيف IV الأكثر خباثة. تشكل الأورام الدبقية 60% من أورام الدماغ ويكون الورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال glioblastoma multiforme العدواني (تصنيفه IV حسب منظمة الصحة العالمية) هو الورم الدبقي الأكثر شيوعاً، يتبعه الأورام السحائية (20%) والأورام النخامية (10%). على الرغم من أن الأورام الدبقية منخفضة الدرجة (I و II) يمكن أن تكون بطيئة النمو بشكل كبير ويقاس إنذارها بالسنوات، فإنها يمكن أن تتحول لورم بدرجة أعلى في أي وقت، ونتيجة لذلك يحدث انخفاض حاد في المعدل المتوقع للحياة.

تحدث معظم أورام الدماغ الخبيثة بسبب النقائل، حيث تحدث النقائل داخل القحفية كاختلاط لحوالي 20% من الخباثات خارج القحفية. يكون المعدل أعلى عندما تكون الخباثات البدئية في القصبات والثدي والسبيل المعدي المعوي (الشكل 25.40). تحدث النقائل عادة في المادة البيضاء لأنصاف الكرة المخية أو المخيخية لكن توجد أنماط منتشرة متعلقة بالسحايا الرقيقة.

25.76 الأورام الدماغية البدئية

النمط النسيجي	المكان الشائع	العمر
الأورام الخبيثة		
الورم الدبقي (الورم النجمي)	نصف الكرة المخية المخيخ جذع الدماغ	البالغين الطفولة/البالغين الطفولة/البالغين بعمر صغير
ورم الدبقيات قليلة التغصن	نصف الكرة المخية	البالغين
الورم الأرومي النخاعي	الحفرة الخلفية	الطفولة
الورم البطاني العصبي	الحفرة الخلفية	الطفولة/المراهقة
اللمفومة الدماغية	نصف الكرة المخية	البالغين
الأورام الحميدة		
الورم السحائي	الجافية القشرية مجاور للجيب السهمي الحرف الوتدي فوق السرج التركي التَلَم الشمي	البالغين (غالبا ما يكون موجوداً عارضياً)
الورم الليفي العصبي	ورم عصبي سمعي	البالغين
الورم القحفي البلعومي	فوق السرج التركي	الطفولة/المراهقة
الغدوم النخامي	الحفرة النخامية	البالغين
الكيسة الغروانية	البطين الثالث	أيّ عمر
الأورام الصنوبرية	صهريج رباعي التوائم	الطفولة (أورام مسخية) البالغين بعمر صغير (أورام خلية إنتاشية)



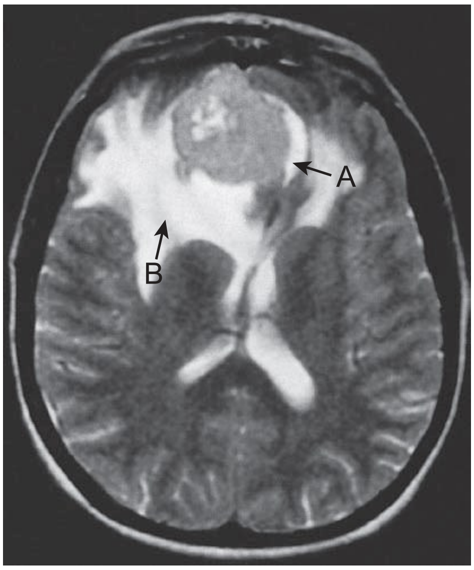
الشكل 25.40 صورة بالتصوير المقطعي المحوسب معززة تباينياً للرأس تظهر انتقالات واسعة ضمن نصف الكرة الأيسر (السهم الكبير). توجد وذمة دماغية محيطة وانتقالات أصغر (السهم الصغير) ضمن جدار البطين الجانبي الأيمن. كانت الآفة البدئية سرطانة في الرئة.

الملامح السريرية

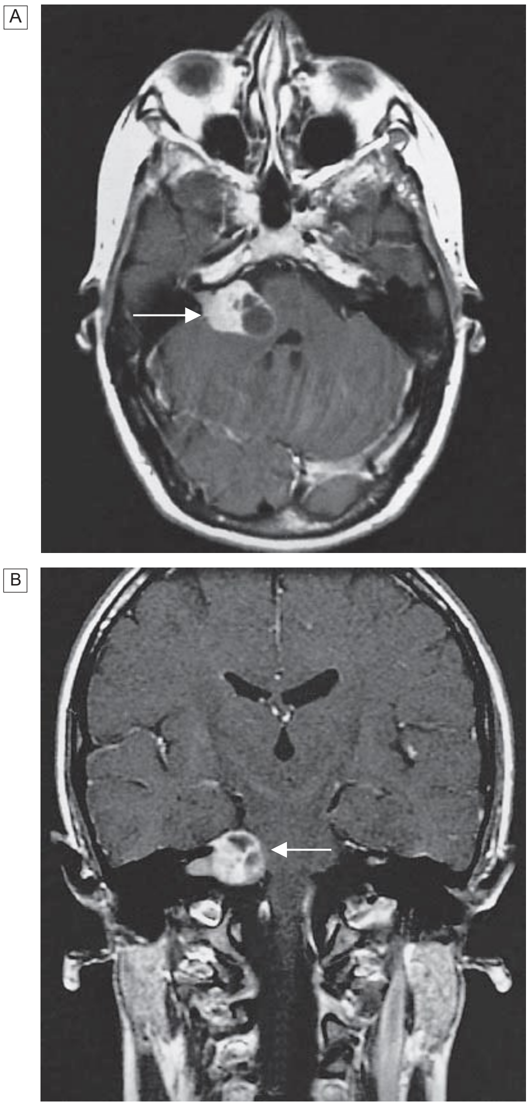
تكون التظاهرات متغيرة وتتأثر عادة بمعدل النمو. تميل الأورام عالية الدرجة (تصنيفها III وIV حسب منظمة الصحة العالمية) لأن تتظاهر بقصة حديثة (أسابيع) بتأثير الكتلة (الصداع، الغثيان ثانوياً لارتفاع الضغط داخل القحف)، لكن يمكن ان تتظاهر الأورام الأبطأ نمواً بأذية عصبية بؤرية مترقية ببطء، تكون هذه الأذية حسب الموقع (انظر الإطار 25.75)؛ تكون النوبات البؤرية أو المعممة شائعة في كل منهما. يترافق الصداع عادة في حال وجوده بأذية بؤرية أو نوبات، وعلى الأغلب لا يكون الصداع المستقر المعزول ناتجاً عن ورم داخل قحفي. يكون حجم الورم البدئي أقل أهمية إنذارية بكثير من موقعه ضمن الدماغ. ستؤدي الأورام ضمن جذع الدماغ لأذية عصبية باكرة، بينما يمكن أن تكون الأورام في المنطقة الجبهية كبيرة جداً قبل حدوث الأعراض.

الاستقصاءات

يتم وضع التشخيص بالتصوير العصبي (الأشكال 25.41 و25.42) ويكون التصنيف التشريحي المرضي بعد الخزعة أو الاستئصال عندما يكون ممكناً. كلما كان الورم أكثر خباثة زاد احتمال أن يظهر تعزيزاً تباينياً على الصورة. إذا ظهر أن الورم انتقالي، فإنه من المطلوب إجراء استقصاءات أخرى لإيجاد الورم البدئي.



الشكل 25.41 صورة بالرنين المغناطيسي تظهر ورماً سحائياً في الفص الجبهي (السهم A) مع وذمة مرافقة (السهم B).



الشكل 25.42 **صورة بالرنين المغناطيسي لورم عصبي سمعي (الأسهم) في الحفرة الخلفية يضغط على جذع الدماغ.** A صورة بالمقطع المحواري. B صورة بالمقطع الإكليلي.

التدبير

تتم معالجة أورام الدماغ بالجمع ما بين الجراحة والمعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية، ويعتمد ذلك على نمط الورم والمريض. يكون العمر المتقدم العامل الإنذاري الأشد خطورة في أورام الجهاز العصبي المركزي، لذلك فإن الرعاية الداعمة المُثلى (بما فيها العلاج بالقشرانيات السكرية) يمكن أن تكون أكثر ملاءمة عند المرضى بعمر متقدم الذين يعانون من النقائل أو الأورام عالية الدرجة. يمكن ألا يستطب العلاج دائماً في الأورام الدبقية منخفضة الدرجة ويكون من المناسب الانتظار مع المراقبة، على الرغم من زيادة تفضيل استخدام أسلوب أكثر هجومية.

يمكن أن يخفف الديكساميتازون المعطى فموياً (أو وريدياً عندما يكون ارتفاع الضغط داخل القحف حاداً أو مرتفعاً بشدة) من الوذمة وعائية المنشأ والتي ترتبط نموذجياً بالنقائل والأورام الدبقية عالية الدرجة.

يمكن أن تستجيب بشكل جيد الغدومات النخامية المفرزة للبرولاكتين أو لهرمون النمو للعلاج بناهضات الدوبامين dopamine agonists (مثل البروموكربتين bromocriptine أو الكابرغولين cabergoline أو الكيناغوليد quinagolide)؛ في هذه الحال، يمكن أن يكون كل ما نحتاجه لتثبيت التشخيص هو التصوير وقياس مستويات الهرمون، مما يزيل الحاجة للجراحة.

التدبير الجراحي

تكون الجراحة الدعامة الأساسية للعلاج البدئي، إما بالاستئصال (إزالة الكتلة بشكل تام أو جزئي) أو لإجراء الخزعة، اعتماداً على المكان والتشخيص الشعاعي المحتمل. من الواضح أنه إذا حدث الورم في منطقة ذات أهمية عالية في الدماغ للقيام بوظيفة طبيعية (مثل الشريط المحرك) فإن الخزعة يمكن أن تكون التداخل الآمن الوحيد، لكن بشكل عام يكون الاستئصال الأعظمي الآمن التدبير الجراحي الأمثل. تمنح الأورام السحائية والأورام العصبية السمعية الإمكانية الأفضل للإزالة الكاملة وبالتالي الشفاء. مع ذلك، يمكن أن تنكس بعض الأورام السحائية وخصوصاً تلك الموجودة في الحرف الوتدي وهذا يحدث غالباً عندما يكون الاستئصال الجزئي كل ما هو ممكن. من الممكن الحاجة بعد ذلك لإجراء المراقبة التالية للجراحة، حيث تكون المعالجة الشعاعية فعالة في منع النمو الإضافي للورم المتبقي. يمكن إزالة الغدومات النخامية بالطريق عبر الوتدي مما يجنبنا الحاجة لحَجِّ القحف craniotomy. لسوء الحظ، لا يمكن استئصال الأورام الدبقية –والتي تشكل غالبية أورام الدماغ– بشكل تام، لأن ارتشاحها ينتشر أبعد بكثير من الحدود الشعاعية الظاهرة للكتلة داخل القحف. لذلك يكون النكس هو القاعدة حتى إذا تمت إزالة كتلة الورم بشكل تام ظاهرياً؛ يمكن أن يكون الاستئصال الجزئي

('debulking') مفيداً في تخفيف الأعراض التي يسببها ارتفاع الضغط داخل القحف، لكن على الرغم من وجود دلائل متزايدة بأن درجة الاستئصال الجراحي يمكن أن تؤثر إيجابياً على البقيا فإن ذلك لم يتم إثباته بشكل مُقنع.

المعالجة الشعاعية والمعالجة الكيميائية

يتم استخدام الأشعة والمعالجة الكيميائية في غالبية أورام الجهاز العصبي المركزي البدئية للسيطرة على المرض وإطالة البقيا أكثر من استخدامها للشفاء. إن الاحتمال الأكبر للهجوع على مدى الحياة يكون في الورم السحائي والغدوم النخامي. تكون الأورام الدبقية غير قابلة للشفاء؛ لا يزال الورم عالي الدرجة والذي يكون تصنيفه حسب منظمة الصحة العالمية IV يتميز بمعدل بقيا أكثر من سنة بقليل. في هذه الحالة يجب دائما إشراك المريض والعائلة في اتخاذ القرارات المتعلقة بالعلاج. يكون التشخيص وغالباً الأعراض مدمرين ويكون الحصول على الدعم من العناية التلطيفية والخدمة الاجتماعية شديد الأهمية في المرحلة المبكرة. يكون الإنذار أفضل بقليل في الورم ذو التصنيف III بحسب منظمة الصحة العالمية (2–4 سنوات) ويمكن أن تكون البقيا لمدة طويلة في الأورام الأندر والأبطأ نمواً.

لقد تم إحراز التقدم مؤخراً من ناحية النتيجة العلاجية. إن الرعاية المعيارية حالياً للورم الأرومي الدبقي متعدد الأشكال ذو التصنيف IV حسب منظمة الصحة العالمية هو المعالجية الشعاعية مع المعالجة الكيميائية بالتيموزولوميد temozolomide؛ على الرغم من أن ذلك يحسن البقيا الوسطية من 12 إلى 14.5 شهر فقط إلى أكثر من سنتين عند ما يصل إلى 25% من المرضى (مقارنة بما يقارب 10% عند إجراء المعالجة الشعاعية لوحدها). سوف يبقى 10% على قيد الحياة لأكثر من 5 سنوات عند استخدام التيموزولوميد (لم يسمع به فعلياً مع المعالجة الشعاعية فقط). تكون الاستفادة أكثر احتمالاً عند المرضى الأصغر والأسلم جسمانياً المستأصل الورم عندهم بشكل جيد. يعطي غرس جهاز للمعالجة الكيميائية implantation of chemotherapy فائدة ضئيلة في البقيا.

لقد سمح فهم البيولوجيا الجزيئية لأورام الدماغ باستخدام الواسمات الحيوية biomarkers لإرشاد العلاج والأبحاث الإنذارية. تكون البقيا لمدة سنتين حوالي 50% عند المرضى الذين يحصل لديهم مَثيَلة لمنطقة المعزاز للمورثة *MGMT* (متيل غوانين متيل ترانسفيراز methyl guanine methyl transferase) (عند حوالي 30% من السكان). ينقص المتيل غوانين متيل ترانسفيراز MGMT السمية الخلوية للتيموزولوميد ويمكن أن تنقص هذه الطفرة أيضاً من فعالية الإنزيم، مما يساعد على جعل الورم أكثر حساسية للمعالجة الكيميائية. في الأورام الدبقية ذات التصنيف II وIII فإن وجود الشذوذ الصبغي الناتج عن خسارة تغاير الزيجوت loss of heterozygosity (LOH) على الذراع القصير للصبغي 1 والذراع الطويل للصبغي 19 (1p19q) يعطي حساسية للمعالجة الكيميائية وبالتالي يحسن الإنذار. إن وجود طفرة نادرة في المورثة *IDH-1* (نازعة هيدروجين الإيزوسترات isocitrate dehydrogenase) يعطى إنذاراً أفضل عند المرضى المصابين بالورم الأرومي الدبقي.

توجد مجموعة صغيرة من الأورام عالية الخباثة التي تصنف IV التي يمكن شفاؤها بالمعالجة الهجومية. تمتلك الأورام الأرومية النخاعية فرصة جيدة للهجوع على مدة الحياة عند إجراء الاستئصال الأعظمي يتبعه تشعيع كامل الدماغ والنخاع الشوكي؛ يمكن أن يستفيد أيضاً المرضى الأصغر من المعالجة الكيميائية المتممة والمساعدة. لكن لا يتحمل المرضى الأكبر سناً ذلك.

حالما تنكس الأورام، تكون معدلات الاستجابة للمعالجة الكيميائية منخفضة وتكون البقيا لمدة قصيرة في الأورام عالية الدرجة. يمكن أن يؤدي تكرار جرعات المعالجة الكيميائية في الأورام منخفضة الدرجة الأقل شيوعاً لمعدل بقيا أطول بكثير. تؤدي المعالجة الشعاعية للأورام المنتقلة لتحسن ضئيل في معدل البقيا لكن على حساب نوعية الحياة؛ لذلك تحتاج المعالجة لمناقشة دقيقة مع المريض. يمكن أن تكون الفائدة أكبر في سرطان الثدي لكن تختلف الإمراضيات الأخرى بوجود تحسن ضئيل. يمكن أن تستفيد السرطانات قليلة الحدوث الحساسة للمعالجة الكيميائية كسرطان الرئة صغير

الخلايا من العلاج الكيميائي الجهازي، لكن تمثل النقائل داخل القحف مرحلة متأخرة من المرض ويكون إنذارها سيئاً.

الإنذار

يمكن التنبؤ بشكل جيد بإنذار أورام الجهاز العصبي المركزي البدئية باستخدام نظام التصنيف النسيجي بحسب منظمة الصحة العالمية، على الرغم من أنه لا يأخذ الواسمات الحيوية الفردية بعين الاعتبار حتى الآن. يكون العمر المتقدم وحالة التدهور الوظيفي الملامح الإنذارية السلبية التالية بالأهمية بالنسبة لكل نوع وتصنيف للورم. يقبّع معدل الحياة الإجمالي لمدة 5 سنوات عند حوالي 14% من البالغين الاختلاف الواسع الذي يعتمد على نمط الورم.

الورم العصبي السمعي Acoustic neuroma

يعد ورماً حميداً لخلايا شوان في العصب القحفي الثامن، يمكن أن ينشأ بشكل معزول أو كجزء من الوُرام الليفي العصبي نمط 2 (انظر للأسفل). يحدث الورم العصبي السمعي عندما يكون فرادياً بعد العقد الثالث ويكون أكثر شيوعاً عند الإناث. ينشأ الورم بشكل شائع بالقرب من نقطة دخول العصب للبصلة أو ضمن الصماخ السمعي الباطن، عادة ما يكون ضمن القسم الدهليزي. تشكل الأورام العصبية السمعية حوالي 80–90% من الأورام في الزاوية المخيخية الجسرية.

الملامح السريرية

يتظاهر الورم العصبي السمعي نموذجياً بفقدان السمع المترقي أحادي الجانب، وأحياناً يترافق مع طنين tinnitus. يعد الدُّوار vertigo عرضاً نادراً، حيث يسمح النمو البطيء بتطور آليات المعاوضة في جذع الدماغ. تؤدي زيادة الحجم المترقية في بعض الحالات إلى انفتال جذع الدماغ و/أو السويقة المخيخية، مما يسبب الرنح و/أو العلامات المخيخية في الأطراف. يمكن أن يسبب انفتال البطين الرابع والمَسال المخي cerebral aqueduct مَوَه الرأس (انظر للأسفل)، والذي يمكن أن يكون أحد التظاهرات. يكون الضعف الوجهي تظاهراً نادراً لكن يمكن أن يحدث شلل العصب الوجهي بعد الإزالة الجراحية للورم. يمكن التعرف إلى الورم بشكل عارضي أثناء تصوير القحف.

الاستقصاءات

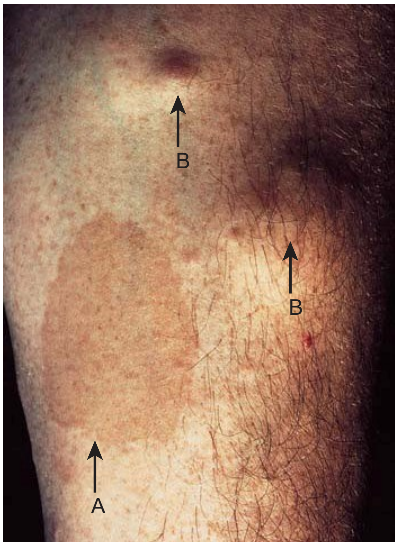
يعد التصوير بالرنين المغناطيسي الاستقصاء المختار (انظر الشكل 25.42).

التدبير

تكون الجراحة العلاج المختار. يكون الإنذار ممتازاً إذا أمكن استئصال الورم بشكل كامل على الرغم من كون الصمم deafness اختلاطاً شائعاً للجراحة. يمكن أن تكون الجراحة الشعاعية بالتوجه التجسيمي stereotactic radiosurgery (المعالجة الشعاعية) ملائمة لبعض الآفات.

الوُرام الليفي العصبي Neurofibromatosis

يشمل الوُرام الليفي العصبي حالتين منفصلتين سريرياً ووراثياً ويتميزان بنمط وراثة جسمي سائد. يحدث الوُرام الليفي العصبي نمط 1 (NF1) الأكثر شيوعاً بسبب الطفرات في المورثة *NF1* على الصبغي 17، يكون نصفها عبارة عن طفرات جديدة. يتميز الوُرام الليفي العصبي نمط 1 بالأورام الليفية العصبية (أورام حميدة في غمد العصب المحيطي) والإصابة الجلدية (الشكل 25.43) ويمكن أن يصيب العديد من الأجهزة (الإطار 25.77).



الشكل 25.43 بقعة قهوة بحليب (السهم A) وعقيدات تحت الجلد (السهم B) على ساعد مريض مصاب بالوُرام الليفي العصبي نمط 1.

25.77 الوُرام الليفي العصبي نمط 1 و2: الملامح السريرية

الوُرام الليفي العصبي نمط 1	الوُرام الليفي العصبي نمط 2
الجلد	
الأورام الليفية العصبية الجلدية/تحت الجلدية	أقل شيوعاً بكثير من الوُرام الليفي العصبي نمط 1
الأورام الوعائية	لطخات القهوة بحليب (عادة<6)
لطخات القهوة بحليب (>6)	الأورام الشفانية الجلدية
النمش في المنطقة الإبطية/الإربية	الآفات اللويحية
اللطخات ناقصة التصبغ	الأورام الشفانية تحت الجلدية
العيون	
عقيدات ليش *Lisch nodules* (ورم ليفي في القزحية)	الساد
الزرَق	الأورام العابية الشبكية
الإطراق الخلقي	الورم السحائي للعصب البصري
الجهاز العصبي	
الأورام الليفية العصبية ضفيرية الشكل	الأورام الشفانية الدهليزية
الأورام الخبيثة في غمد العصب المحيطي	الأورام الشفانية في العصب القحفي (لا توجد في 1 و2)
تضيق المَسَال	الأورام الشفانية الشوكية
نزول لوزي بسيط	الأورام الشفانية في العصب المحيطي
الخلل المعرفي	الأورام السحائية القحفية
الصرع	الأورام السحائية الشوكية
	الأورام البطانية العصبية الشوكية/في جذع الدماغ
	الأورام النجمية الشوكية/القحفية
العظم	
الجَنَف	
تَخَلْخُل العظام	
الفُصال الكاذب	
الأجهزة القلبية التنفسية	
تضيق الشريان الرئوي	
ارتفاع الضغط	
تضيق الشريان الكلوي	
الانضغاط بسبب الورم الليفي العصبي يسبب أذية رئوية حاصرة	
الجهاز المعدي المعوي	
الورم السدوي المعدي المعوي (GIST)	
الورم العصبي الصماوي العفجي/الأمبولي	

يحدث الوُرام الليفي العصبي نمط 2 (NF2) بسبب الطفرات في المورثة *NF2* على الصبغي 22، ويتميز بالأورام الشفانية schwannomas (أورام حميدة في غمد العصب المحيطي تشمل خلايا شوان فقط) مع إصابة جلدية طفيفة؛ تكون التظاهرات السريرية محصورة بشكل أكبر في العين والجهاز العصبي (الإطار 25.77). يمكن أن يحدث الحؤول الخبيث في الأورام العصبية ضمن الوُرام الليفي العصبي نمط 1 لكن يكون نادراً في الأورام الشفانية ضمن الوُرام الليفي العصبي نمط 2. يكون معدل انتشار الوُرام الليفي العصبي نمط 1 والوُرام الليفي العصبي نمط 2 حوالي 20–100000/50 و 100000/1.5 على التوالي.

داء فون هيبل–ليندو Von Hippel-Lindau disease

يعد مرضاً ينتقل بالوراثة الجسمية السائدة ويحدث بسبب الطفرات في المورثة *VHL* الكابحة للورم على الصبغي 3. يعزز من نمو الأورام التي تصيب الكلية والغدة الكظرية والجهاز العصبي المركزي والعين والأذن الداخلية والبربخ والمعثكلة، والتي يمكن أن تتعرض لحؤول خبيث. تصيب الأورام الوعائية الدموية السليمة والأورام الأرومية الوعائية الدموية حوالي 80% من المرضى، وتكون غالباً مخيخية وشبكية.

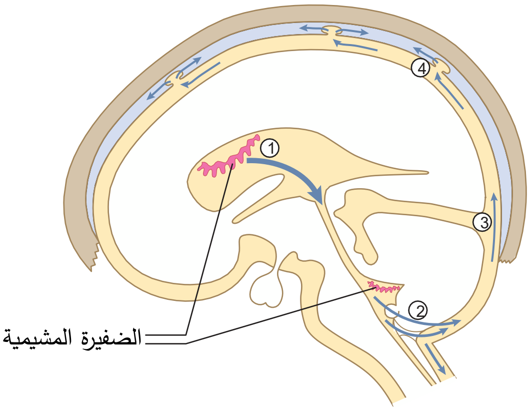
الداء العصبي المرافق للأورام (نظير الورمي) Paraneoplastic neurological disease

تتظاهر غالباً المتلازمات نظير الورمية العصبية قبل أن يعلن الورم المُستبطن عن نفسه ويسبب عجزاً معتبراً.

مَوَه الرأس Hydrocephalus

إن مَوَه الرأس هو التراكم الزائد للسائل الدماغي الشوكي CSF ضمن الدماغ، ويمكن أن يحدث بسبب إما زيادة إنتاج السائل الدماغي الشوكي أو بسبب نقص امتصاصه أو بسبب الانسداد في دورانه (الشكل 25.44). تتدرج الأعراض من غيابها إلى الموت المفاجئ، اعتماداً على سرعة ودرجة تطور مَوَه الرأس. تم ذكر الأسباب في الإطار 25.78. تشير المصطلحات: مَوَه الرأس "التواصلي" "communicating" و

"اللاتواصلي" (يعرف أيضاً بالانسدادي) إلى الانسداد إما خارج أو ضمن الجهاز البطيني على التوالي (الشكل 25.45).



الشكل 25.44 دوران السائل الدماغي الشوكي (*CSF*). (1) يتم اصطناع السائل الدماغي الشوكي في الضفيرة المشيمية للبطينات ويجري من البطينات الجانبية إلى البطين الثالث وعبر المَسَال إلى البطين الرابع. (2) يخرج من الدماغ عبر ثُقَب لوشكا *Luschka* وماجندي *Magendie* ويجري فوق نصفي الكرة (3) وللأسفل حول النخاع الشوكي والجذور في الحيز تحت العنكبوتي. (4) عندها يتم امتصاصه إلى الجيوب الوريدية ضمن الجافية عن طريق الزغابات العنكبوتية.

25.78 أسباب مَوَه الرأس

التشوهات الخلقية

- تشوهات كياري Chiari malformations
- متلازمة داندي–ووكر Dandy-Walker syndrome
- الكيسات داخل القحفية الحميدة
- أمهات دم وريد غالِن
- أخماج الجهاز العصبي المركزي الخلقية
- الشذوذات القحفية الوجهية
- تضيق المَسَال

الأسباب المكتسبة

- الآفات الكتلية (خصوصاً التي توجد في الحفرة الخلفية)
- الورم
- الخراج
- الورم الدموي
- الكيسة الغروانية في البطين الثالث
- منع الامتصاص بسبب: الالتهاب (أمثلة: التهاب السحايا، الساركوئيد، النزف داخل القحف)

مَوَه الرأس سوي الضغط Normal pressure hydrocephalus

يعد مَوَه الرأس سوي الضغط (NPH) موجوداً جدلياً، يُقال بأنه يتضمن زيادات متقطعة في ضغط السائل الدماغي الشوكي، خصوصاً في الليل. يوصف عند المتقدمين بالعمر بأنه مرتبط بالثلاثية: اللاأدائية أثناء المشي gait apraxia والخرف والسلس البولي urinary incontinence.

التدبير

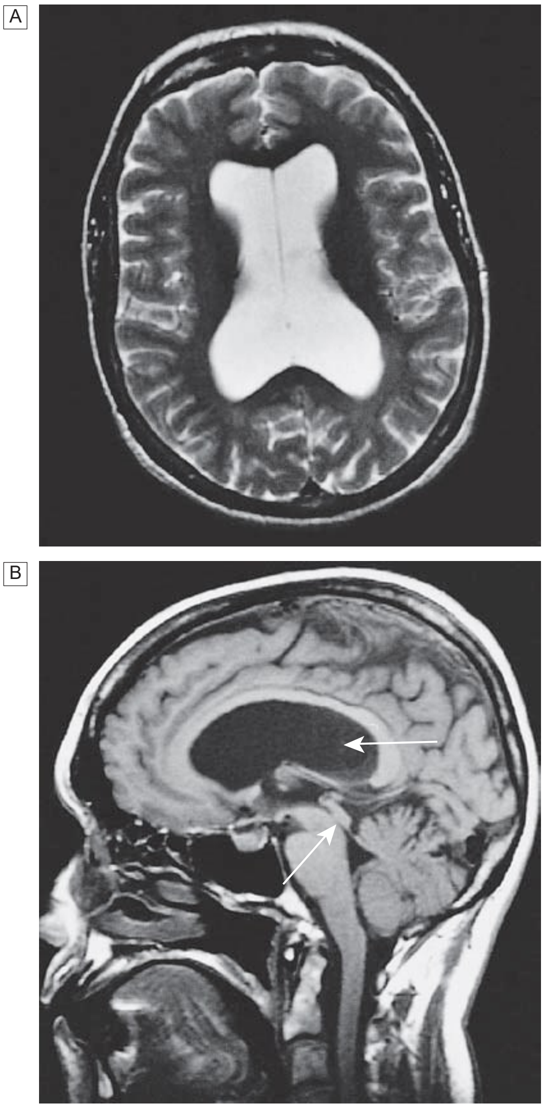
يمكن أن يؤدي تحويل مجرى السائل الدماغي الشوكي بواسطة تحويلة توضع بين الجهاز البطيني والجوف البريتواني أو الأذين الأيمن إلى تفريج سريع للأعراض في حالة مَوَه الرأس الانسدادي. تكون نتائج التحويل في مَوَه الرأس سوي الضغط أقل قابلية للتنبؤ بكثير، وإلى أن يمكن التنبؤ باستجابة جيدة فإن التدبير للحالات الفردية يبقى غير مؤكد.

ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب Idiopathic intracranial hypertension

يحدث عادة عند النساء الشابات البدينات. إن معدل الحدوث السنوي هو حوالي 3/100000. يحدث ارتفاع الضغط داخل القحف RICP بظل غياب آفة بنيوية أو مَوَه الرأس أو سبب آخر يمكن تحديده. لا يمكن تأكيد السببيات لكن يوجد ارتباط بالبدانة عند الإناث، ربما تحرض عجزاً في امتصاص السائل الدماغي الشوكي من قبل الزغابات العنكبوتية. يمكن لعدد من الأدوية أن يكون لها علاقة، منها: التتراسايكلين tetracycline والفيتامين A ومشتقات الريتينويد retinoid derivatives.

الملامح السريرية

يكون التظاهر المعتاد هو الصداع، يرافقه أحياناً الشفع واضطرابات الرؤية (أكثرها شيوعاً الضبابية العابرة في الرؤية التي ترتبط بالتغيرات في الوضعية). يظهر الفحص السريري وذمة حليمة العصب البصري لكن يظهر القليل غيرها. يمكن أن يوجد شلل العصب القحفي ذو التوضع الكاذب (عادة في العصب السادس). من المهم تسجيل حقول الرؤية بدقة للمراقبة المستقبلية.



الشكل 25.45 **صورة بالرنين المغناطيسي لمَوَه الرأس بسبب تضيق المَسَال.** A صورة محوارية بالزمن الثاني (يظهر السائل الدماغي الشوكي أبيضاً): لاحظ البطينات الجانبية المتوسعة. B صورة سهمية بالزمن الأول (يظهر السائل الدماغي الشوكي أسوداً): لاحظ البطينات المتوسعة (السهم العلوي) والمَسَال المتضيق (السهم السفلي).

الاستقصاءات

تكون الحاجة لإجراء تصوير الدماغ لاستبعاد السبب البنيوي أو غيره من الأسباب (مثل خثار الجيب الوريدي الدماغي). تكون البطينات نموذجياً طبيعية الحجم أو صغيرة (البطينات الشقية "slit"). يمكن تأكيد التشخيص بالبزل القطني، الذي يظهر ارتفاعاً في مقومات السائل الدماغي الشوكي الطبيعية تحت الضغط المرتفع (عادة يكون ضغط السائل الدماغي الشوكي >30 سم ماء).

التدبير

يمكن أن يكون التدبير صعباً ولا توجد دلائل تدعم أي علاج نوعي. يمكن أن تساعد خسارة الوزن عند المرضى البدينين إذا أمكن تحقيقها. يمكن أن يساعد الاسيتازولاميد acetazolamide أو التوبيرامات topiramate في تخفيض الضغط داخل القحف، يمكن أن يساعد التوبيرامات في إنقاص الوزن عند بعض المرضى. يعد البزل القطني المتكرر علاجاً فعالاً للصداع لكن يمكن أن يكون صعباً تقنياً عند المرضى البدينين وسيء التحمل. يمكن أن يحتاج المرضى الذين يفشلون في الاستجابة للعلاج والذين تهدد عندهم وذمة حليمة العصب البصري الرؤية إلى نَوْفَذة غمد العصب البصري optic nerve sheath fenestration أو إلى تحويلة قطنية-بريتوانية.

أذية الرأس Head injury

يكون تشخيص رض الرأس واضحاً عادة-إما من القصة أو من علامات الرض الخارجي للرأس. إن الاحتمال الأكبر هو حدوث كسر في الجمجمة مع أذية الدماغ، لكن يمكن أن تحدث الأذية بدونه. يمكن أن تتأذى الأعصاب القحفية فردياً في كسور العظام الوجهية أو قاعدة الجمجمة. يمكن أن تكون الأذيات داخل القحف معتبرة وتأخذ أشكالاً متعددة: الورم الدموي خارج الجافية (تجمع للدم بين الجمجمة والأم الجافية)؛ أو الورم الدموي تحت الجافية (تجمع للدم بين الأم الجافية وسطح الدماغ)؛ أو الورم الدموي داخل الدماغ؛ أو أذية محوارية منتشرة.

مهما كانت الآلية الإمراضية فإن ارتفاع الضغط داخل القحف الناتج يمكن أن يؤدي إلى التكوُّز coning (انظر **الأشكال 25.38 و25.39**). يتم التعرف إلى الأورام الدموية بواسطة التصوير المقطعي المحوسب CT ويكون التدبير بالنزح الجراحي، عادة بواسطة ثقب الجمجمة بالمثقاب burr hole. تؤدي كسور الجمجمة النافذة لزيادة خطر الخمج. تتضمن العواقب طويلة الأمد: الصداع والانحطاط المعرفي والاكتئاب، تساهم جميعها في حدوث صعوبات اجتماعية وفي العمل وشخصية وعائلية هامة. يمكن أن يحدث الورم الدموي

تحت الجافية عفوياً، وخصوصاً عند المرضى المعالجين بمضادات التخثر وعند التقدم بالعمر والتعاطي الخاطئ للكحول. إن قصة الرض يمكن أن تكون موجودة أو غير موجودة. يتظاهر المرضى بخلل تحت حاد في وظيفة الدماغ، بشكل شامل (تبلُّد الإحساس والغيبوبة) وبؤري (الخزل الشقي والنوبات). يمكن ألا يوجد الصداع. يجب وضع التشخيص دائماً في عين الاعتبار عند الذين يتظاهرون بتدني مستوى الوعي. بعيداً عن النتائج الفورية لأذية الدماغ، يوجد شك متزايد بحدوث النتائج طويلة الأمد والتي تتضمن الخرف، والذي يُفترض حدوثه بعد الأذيات المفردة (المعتدلة أو الشديدة) أو حتى بعد الأذيات الخفيفة المتعددة كالتي تحدث عند الملاكمين. إذا تم إثباتها، فإن ذلك سيحث على بذل جهد أكبر للتوجه إلى الوقاية من أذية الدماغ المتكررة في سياق الرياضة.

اضطرابات الوظيفة المخيخية

يمكن أن يتظاهر خلل الوظيفة المخيخية كخلل في التنسيق في وظيفة الطرف أو رنح المشية أو الكلام أو حركة العين. يمكن أن يحدث خلل الوظيفة الحاد بسبب الكحول أو الأدوية التي تحتاج لوصفة (خصوصاً الأدوية المضادة للذهان التي تحصر قناة الصوديوم مثل: الفينيتوئين phenytoin والكاربامازبين carbamazepine). يمكن أن تسبب التغيرات الالتهابية في المخيخ أعراضاً كعقابيل لبعض الأخماج (خصوصاً الهربس النطاقي) أو كظاهرة نظير ورمية.

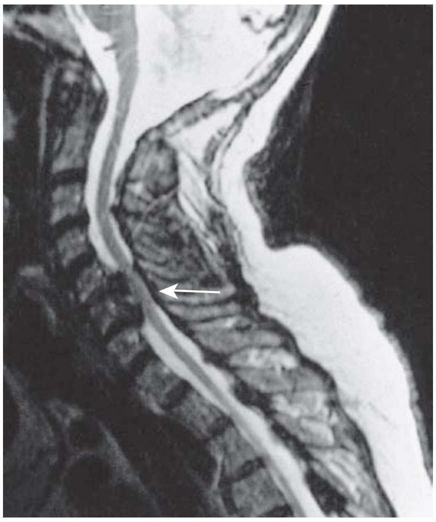
يتظاهر كرنح مترقٍّ عند المرضى في منتصف العمر وعند المسنين، غالباً ما يترافق مع ملامح عصبية أخرى تساعد في وضع التشخيص النوعي.

اضطرابات العمود الفقري والنخاع الشوكي

يمكن أن يصاب النخاع الشوكي والجذور العصبية الشوكية بمرض داخلي المنشأ أو باضطرابات السحايا المحيطة والعظام. يعتمد التظاهر السريري لهذه الحالات على المستوى التشريحي لإصابة النخاع أو الجذور العصبية، بالإضافة لطبيعة الآلية المرضية المشاركة. من المهم إدراك خطورة انضغاط النخاع الشوكي لكي يتم اتخاذ الإجراء العاجل.

تَنَكُّس الفَقَار الرقبي Cervical spondylosis

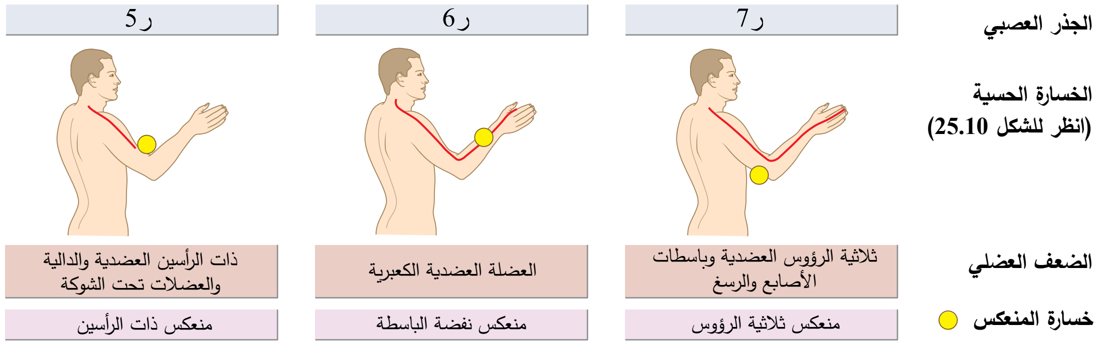
يحدث تَنَكُّس الفَقَار الرقبي بسبب الفُصَال العظمي osteoarthritis في النخاع الرقبي. يتميز بتنكُّس الأقراص بين الفقرية وتشكل نابتة عظمية osteophyte. يكون "التمزق بالاستعمال "wear and tear" شائعاً بشدة كما توجد التغيرات الشعاعية بشكل متكرر عند الأفراد اللاعرضيين بعمر فوق 50 سنة. يمكن أن يرتبط تَنَكُّس الفَقَار بخلل الوظيفة العصبية. يكون ترتيب الشيوع للإصابة بمستوى الفقرات (ر5/6) و(ر6/7) والجذور العصبية (ر6) و(ر7) و(ر5) على التوالي (الشكل 25.46).



الشكل 25.46 صورة بالرنين المغناطيسي تظهر انضغاط النخاع الرقبي (السهم) في تَنَكُّس الفَقَار الرقبي.

اعتلال الجذور العصبية الرقبية Cervical radiculopathy

يحدث البدء الحاد لانضغاط الجذر العصبي عندما ينتأ (يتبارز) القرص بين الفقري وحشياً. يمكن أن يحدث البدء بشكل أكثر تدرُّجاً عند تجاوز النابتة العظمية للثُّقَب بين الفقرية.


الجذر العصبي
ر7
ر6
ر5
الخسارة الحسية
(انظر للشكل 25.10)
الضعف العضلي
ثلاثية الرؤوس العضدية وباسطات الأصابع والرسغ
العضلة العضدية الكعبرية
ذات الرأسين العضدية والدالية والعضلات تحت الشوكة
خسارة المنعكس
منعكس ثلاثية الرؤوس
منعكس نفضة الباسطة
منعكس ذات الرأسين

الشكل 25.47 الموجودات في انضغاط الجذور العصبية الرقبية.

الملامح السريرية

يشكو المريض من الألم في العنق الذي يمكن أن ينتشر بحسب توزع تعصيب الجذر العصبي المُصاب. يكون العنق قاسياً كما يمكن أن تثير حركات العنق الألم. يمكن أن يوجد المَذَل paraesthesia وخسارة الإحساس في الشدفة المصابة كما يمكن أن تحصل علامات العصبون المحرك السفلي، والتي تتضمن: الضعف والضياع العضلي وخلل المنعكسات (الشكل 25.47).

الاستقصاءات

لا يجب أن يُجرى التصوير عند وجود الألم الرقبي المعزول دون حدوث الرض. يكون التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) الاستقصاء المُختار عند المصابين بأعراض الجذور العصبية. يقدم التصوير البسيط بالأشعة السينية (X-rays) فائدة محدودة فيما عدا الآفات المُخرِّبة، ومن النادر إضافة الدراسات الفيزيولوجية الكهربائية للفحص السريري مع التصوير بالرنين المغناطيسي.

التدبير

يؤدي العلاج المحافظ بالمُسكنات والمعالجة الفيزيائية لإزالة أعراض الغالبية العظمى من المرضى، لكن يحتاج البعض للجراحة والتي تكون إما باستئصال القرص discectomy أو بإزالة الضغط عن الجذور العصبية radicular decompression.

اعتلال النخاع الرقبي Cervical myelopathy

يمكن أن يؤدي الفتق الظهراني الأنسي للقرص بين الفقري وتطور لويحات عظمية معترضة أو نابتات عظمية خلفية للضغط على النخاع الشوكي أو الشريان الشوكي الأمامي الذي يقوم بتروية الثلثين الأماميين للنخاع (انظر للشكل 25.46).

الملامح السريرية

يكون البدء مخاتلاً عادةً وغير مؤلم لكن يمكن أن يحدث التدهور الحاد بعد الرضوض وخصوصاً بعد أذية فرط البسط. تتطور علامات العصبون المحرك العلوي في الأطراف، حيث يظهر عادةً الشُّناج spasticity في الأطراف قبل إصابة الذراعين. يكون فقدان الحس في الأطراف العلوية شائعاً، حيث يؤدي للنخز tingling والخَدَر وفقدان الحس العميق في اليدين مع سوء مترقٍّ في التصرف progressive clumsiness. تكون التظاهرات الحسية في الساقين أقل شيوعاً بكثير. تتطور الأذية العصبية عادةً بشكل تدريجيّ، كما يعد اضطراب التبول ملمحاً يظهر بشكل متأخر جداً.

الاستقصاءات

يتم التوجه للمداخلة الجراحية بعد إجراء التصوير بالرنين المغناطيسي (انظر للشكل 25.46) (أو نادراً تصوير النخاع myelography). يُقدم أسلوب التصوير الأول معلومات عن حالة النخاع الشوكي في مستوى الانضغاط.

التدبير

يمكن أن تُوقف الإجراءات الجراحية كاستئصال الصفيحة الفقرية laminectomy والاستئصال الأمامي للقرص بين الفقرات ترقي العجز لكن لا يكون تحسن الأذية العصبية هو القاعدة. يمكن أن يكون اتخاذ قرار إجراء الجراحة صعباً. لم يتم إثبات فائدة التقويم اليدوي manual manipulation للعمود الفقري الرقبي بل يمكن أن يؤهب لتدهور عصبي حاد.

الإنذار

إن الإنذار في اعتلال النخاع الرقبي يكون متغايراً. تستقر حالة العديد من المرضى، بل يمكن أن تتحسن دون تداخل. إذا أدى الترقي لخلل وظيفة المعصرات أو لعلامات هرمية فيجب أن يؤخذ إجراء إزالة الضغط جراحياً بعين الاعتبار.

تَنَكُّس الفَقَار القطني Lumbar spondylosis

يشمل هذا المصطلح الداء التنكسي للقرص بين الفقرات والتغيرات الفصالية العظمية في العمود الفقري القطني. يكون الألم في مناطق تعصيب الجذور العصبية القطنية أو العجزية ("عِرق النسا sciatica") –بشكل دائم تقريباً– بسبب تبارز القرص بين الفقري، لكن يمكن أن يكون ملمحاً لاضطرابات أخرى نادرة مهمة والتي تتضمن: الأورام الشوكية والأمراض الخبيثة في الحوض والتدرُّن الذي يصيب أجسام الفقرات.

فتق القرص بين الفقرات القطني Lumbar disc herniation

على الرغم من كون فتق القرص بين الفقرات القطني يحدث غالباً بسبب الرض (يكون عادةً بسبب حمل أوزان ثقيلة مع كون العمود الفقرى مثنيّاً) فإن العوامل الوراثية يمكن أن تكون مهمة أيضاً. يمكن للنواة اللبية للقرص أن تبرز أو تتمزق من خلال الحلقة الليفية للقرص، يؤدي ذلك للضغط على النهايات العصبية في الأربطة الشوكية أو لتغيرات في المفاصل الفقرية أو للضغط على الجذور العصبية.

الفيزيولوجيا المرضية

يؤدي تبدل ميكانيكية العمود الفقري القطني لخسارة القَعَس القطني lumbar lordosis كما يمكن أن تحدث تشنجات في مجموعة العضلات المحيطة بالنخاع. يتم التفكير بانضغاط الجذور العصبية عند التحدد في عطف الورك في الطرف المصاب إذا تم رفع الساق الممدودة (علامة لاسيغ Lasègue's sign). يمكن أن تكون علامة لاسيغ سلبية إذا كان الإصابة في الجذر العصبي القطني الثالث أو الرابع، لكن يمكن تحريض ألم الظهر عن طريق فرط بسط الورك (اختبار تمدد العصب الفخذي). إن الإصابات الأشيع تحدث في الجذور العصبية (ع1) و(ق5) و (ق4)؛ تم تلخيص علامات انضغاط الجذور العصبية في هذه المستويات في الشكل 25.48.

الملامح السريرية

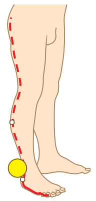
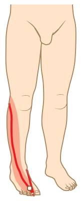
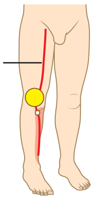
يمكن أن يكون البدء مفاجئاً أو تدريجياً. يمكن أن تحدث بدلاً من ذلك نوبات متكررة من ألم أسفل الظهر قبل ألم عرق النسا بأشهر أو سنوات. يتم الشعور بالألم المستمر في المنطقة القطنية ويمكن أن ينتشر إلى الألية والفخذ والرَّبلة والقدم. يُثار الألم بالسعال أو الإجهاد لكن يمكن أن يتحسن بالاستلقاء على سطح مُسطَّح.

الاستقصاءات

يكون التصوير بالرنين المغناطيسي هو الاستقصاء المُختار في حال توافره، لأنه يصوِّر النسج الرخوة بشكل جيد، بينما يكون للتصوير البسيط بالأشعة السينية فائدة قليلة في تشخيص أمراض القرص بين الفقري على الرغم من إظهاره الحالات التي تصيب الجسم الفقري. يمكن أن يقدم التصوير المقطعي المحوسب (CT) صوراً مفيدة لتبارز القرص بين الفقري و/أو تضيق ثقب الخروج.

التدبير

يتعافى 90% من المرضى المصابين بألم عرق النسا بعد العلاج المحافظ بالمسكنات والحركة الباكرة؛ لا تفيد الراحة

مستوى القرص	ق5/ع1	ق4/ق5	ق3/ق4
الجذر العصبي	ع1	ق5	ق4
الخسارة الحسية (انظر للشكل 25.10)			
الضعف العضلي	العطف الأخمصي	العطف الظهري للكاحل الانقلاب الداخلي للكاحل	بسط الركبة
خسارة المنعكس ●	الكاحل	لا يوجد	الركبة

الشكل 25.48 الموجودات السريرية في انضغاط الجذور العصبية القطنية.

في السرير في الشفاء. يجب أن يُعطى تعليمات للمريض بإجراء تمارين تقوِّي عضلات الظهر ويُنصح بتجنب الحركات التي من المحتمل أنها تجهد العمود الفقري القطني. يمكن أن يكون حقن المخدرات الموضعية أو القشرانيات السكرية علاجاً مساعداً مفيداً إذا حدثت الأعراض بسبب الأذية الرباطية أو بسبب خلل وظيفة المفصل. يمكن أن تؤخذ الراحة بعين الاعتبار إذا لم تحدث استجابة للعلاج المحافظ أو إذا تطورت أذية عصبية مترقية. يتطلب التدلي المركزي للقرص بين الفقري مع الأعراض والعلامات ثنائية الجانب والاضطراب في وظيفة المعصرات إزالة ضغط جراحي مستعجل.

تضيُّق القناة القطنية Lumbar canal stenosis

يحدث عند وجود قناة شوكية قطنية متضيقة خلقياً، ويُثار بالتغيرات التنكسية التي تحدث بشكل شائع مع التقدم بالعمر.

الفيزيولوجيا المرضية

يُعتقد بأن أعراض التضيق الشوكي تحدث بسبب انخفاض الجريان الوعائي vascular compromise ثانوياً لتضيق القناة، مما يؤدي لإقفار الجذور العصبية وجعلها غير قادرة على تحمل الحاجة المتزايدة للتروية التي تحدث أثناء التمرين.

الملامح السريرية

يطور المرضى –والذين يكونون عادةً مسنين– ضعفاً عضلياً محرضاً بالتمرين ومَذَلاً في الساقين ("العرج المتقطع شوكي المنشأ spinal claudication"). تترقى هذه الأعراض بحدوث الإجهاد المستمر وغالباً حتى تصل لمرحلة عدم قدرة المريض على الاستمرار بالمشي، لكن تتحسن هذه الأعراض بسرعة بفترة قصيرة من الراحة. يظهر الفحص الفيزيائي أثناء الراحة بقاء النبض المحيطي مع منعكس كاحلي غائب. يمكن أن يظهر الضعف العضلي أو فقدان الحس فقط عند فحص المريض بعد التمرين مباشرةً.

الاستقصاءات

يعد التصوير بالرنين المغناطيسي الخيار الأول للاستقصاء، لكن يمكن أن تجعل مضادات الاستطباب (بنية الجسم أو الغرسات المعدنية) استخدام التصوير المقطعي المحوسب أو تصوير النخاع أمراً ضرورياً.

التدبير

يمكن أن يزيل استئصال الصفيحة الفقرية القطنية الأعراض ويؤدي لتحسن التحمل الطبيعي للتمرين.

انضغاط النخاع الشوكي Spinal cord compression

يعد انضغاط النخاع الشوكي واحداً من أشيع الحالات الطارئة العصبية التي تُصادف في الممارسة السريرية وتم تصنيف أسبابها الاعتيادية في **الإطار 25.79**. يمكن أن تؤذي آفة شاغلة للحيز في القناة الشوكية النسيج العصبي، وذلك إما بشكل مباشر عن طريق الضغط أو بشكل غير مباشر بإعاقة التروية الدموية. تؤذي الوذمة الناتجة عن

الانسداد الوريدي الوظيفة العصبية، كما يمكن أن يؤدي الإقفار الناتج عن الانسداد الشرياني لتنخر النخاع الشوكي. تكون المراحل المبكرة للأذية قابلة للعكس لكن لا يمكن للعصبونات المتأذية بشدة أن تُشفى؛ وهنا تكمن أهمية التشخيص والعلاج الباكرين.

الملامح السريرية

يكون بدء اعراض انضغاط النخاع الشوكي عادةً بطيئاً (على مدى أسابيع) لكن يمكن أن يكون حاداً إذا حدث الانضغاط كنتيجة للرض أو النقائل (انظر **للأشكال 25.46** و**25.49** و**25.50**) وخصوصاً عند ترافقه مع انسداد الشرايين. تظهر الأعراض في **الإطار 25.80**.

يحدث الألم والأعراض الحسية بشكل باكر بينما يتظاهر الضعف العضلي وخلل وظيفة معصرات بشكل متأخر عادة. تتنوع العلامات بحسب مستوى الانضغاط في النخاع والبُنى المصابة. يمكن أن يحدث إيلام tenderness بالقرع فوق العمود الفقري عند وجود مرض في الفقرات وهذا ما نجده عادةً عند الإصابة بالحُداب الموضع local kyphosis. يمكن أن تسبب إصابة الجذور العصبية في مستوى الانضغاط خللاً حسياً في القطاع الجلدي وعلامات عصبون محرك سفلي موافقَين للجذر العصبي المصاب. يسبب انقطاع ألياف النخاع الشوكي فقداناً في الحس وعلامات عصبون محرك علوي تحت مستوى الآفة، كما يوجد غالباً اضطراب في وظيفة المعصرات. يختلف توزع هذه العلامات بحسب مستوى الآفة (**الإطار 25.81**).

تحدث متلازمة براون سيكوارد Brown-Séquard syndrome (انظر **للشكل 25.18E**) إذا اقتصرت الأذية على إصابة جانب واحد من النخاع؛ يفسر تشريح السبل الحسية موجودات هذه المتلازمة (انظر **للشكل 25.11**). في الآفات الضاغطة، يوجد عادةً حزام من الألم على مسار توزع الجذور العصبية المنضغطة في مستوى الآفة.

الاستقصاءات

يجب استقصاء المرضى مع قصة لمتلازمة النخاع الشوكي الحاد أو تحت الحاد بشكل عاجل كما ذكر في **الإطار 25.82**.

25.79 أسباب انضغاط النخاع الشوكي

المكان	الشيوع	الأسباب
فقري	80%	الرض (خارج الجافية) تدلي القرص بين الفقرتين الانتقالات السرطانية (مثل: الثدي، البروستاتة، القصبات) الورم النِقْيِيّ التدرن
السحايا (داخل الجافية، خارج النخاع)	15%	الأورام (مثل: الورم السحائي، الورم الليفي العصبي، الورم البطاني العصبي، النقائل، اللمفومة، ابيضاض الدم) الخراج فوق الجافية
النخاع الشوكي (داخل الجافية، داخل النخاع)	5%	الأورام (مثل: الورم الدبقي، الورم البطاني العصبي، النقائل)

25.80 أعراض انضغاط النخاع الشوكي

الألم

- موضع فوق العمود الفقري أو على مسار توزع الجذر العصبي، يمكن أن يتفاقم بالسعال أو العطاس أو الإجهاد

الأعراض الحسية

- المَذَل أو الخَدَر أو الإحساس بالبرودة، وخصوصاً في الأطراف السفلية، حيث ينتشر بشكل دانٍ وغالباً إلى مستوى الجذع

الأعراض الحركية

- الضعف العضلي أو الثِقَل أو تَيَبُّس الأطراف، الأكثر شيوعاً إصابة الساقين

المعصرات

- الإلحاح أو التردد في التبول، يؤدي في النهاية لاحتباس بولي

يعد التصوير بالرنين المغناطيسي الاستقصاء المختار (**الشكل 25.49**) لأنه يمكن أن يحدد مساحة الانضغاط والشذوذ المرافق في النسيج الرخو (**الشكل 25.50**). يمكن أن يظهر التصوير البسيط بالأشعة السينية تخرُّباً عظمياً وشذوذات في النسيج الرخو. يمكن أن تظهر الاستقصاءات الروتينية بما فيها صورة الصدر البسيطة دليلاً على مرض جهازي. إذا تم إجراء تصوير النخاع فيجب أن تؤخذ عينة من السائل الدماغي

الشوكي من أجل التحليل؛ في حالات الإحصار النخاعي التام، يظهر التحليل تعداد خلايا طبيعي مع بروتين مرتفع بشدة يسبب تبدل لون السائل للأصفر (متلازمة فروين Froin's syndrome). إن خطر التدهور الحاد في الحالة بعد إجراء تصوير النخاع عند الإصابة بانضغاط النخاع الشوكي يتطلب من الجراحين العصبيين أن يأخذوا الحيطة والحذر قبل إجرائه. يمكن أن تستلزم الحالة إجراء خزعة بالإبرة للقيام بالتشخيص النسيجي عندما يكون الضغط ناتجاً عن ورم ثانوي.

25.81 علامات انضغاط النخاع الشوكي

الشدف الرقبية فوق (ر5)

- علامات عصبون محرك علوي وفقدان الحس في الأطراف الأربعة
- ضعف في الحجاب الحاجز (العصب الحجابي)

الشدف الرقبية (ر5–ص1)

- علامات عصبون محرك سفلي وفقدان شدفي للحس في الذراعين؛ علامات عصبون محرك علوي في الساقين
- ضعف عضلي تنفسي (وربي)

النخاع الصدري

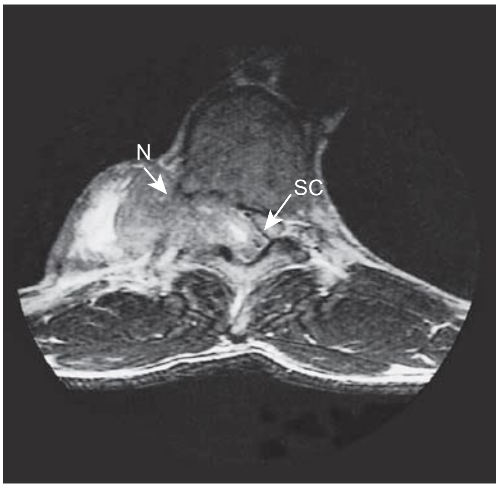
- شلل نصفي سفلي تشنجي مع أذية حسية حسب المستوى على الجذع
- ضعف في عضلات الساقين، فقدان جزئي للحس واستجابة لمنعكس البسط الأخمصي

ذَنَب الفرس

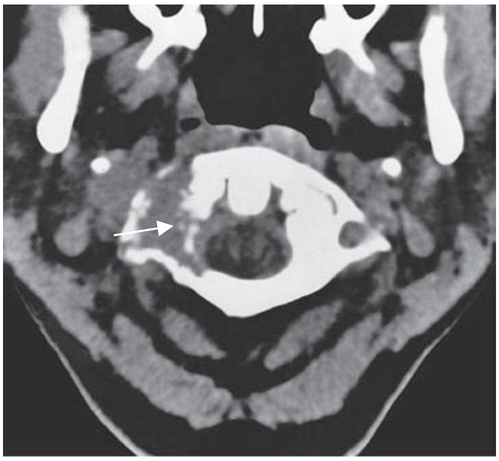
- ينتهي النخاع الشوكي تقريباً عند المستوى (ص12/ق1) من العمود الفقري ولذلك يمكن أن تسبب الآفات الشوكية تحت هذا المستوى علامات عصبون محرك سفلي عند إصابتها ذَنَب الفرس فقط

25.82 استقصاءات متلازمة النخاع الشوكي الحادة

- تصوير العمود الفقري بالرنين المغناطيسي أو تصوير النخاع
- صورة بسيطة بالأشعة السينية للعمود الفقري
- صورة صدر بسيطة
- فحص السائل الدماغي الشوكي
- المستويات المصلية لفيتامين (B_{12})



الشكل 25.49 صورة بالرنين بالمغناطيسي بالمقطع المحواري للعمود الفقري الصدري. يوجد ورم ليفي عصبي (N) يضغط على النخاع الشوكي (SC). ويُظهر شكل "الثِّقل" "dumbbell" عبر الثقبة الفقرية إلى الحيز المجاور للنخاع



الشكل25.50 صورة للنخاع بالتصوير المقطعي المحوسب للعمود الفقري الرقبي في مستوى (ر2) تظهر تآكل عظمي في الفقرة بسبب نقائل (السهم).

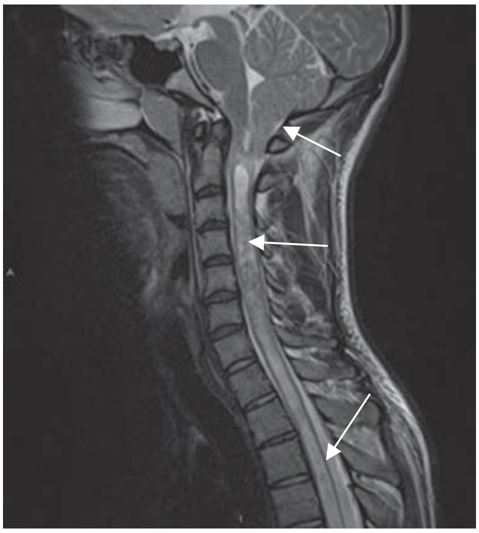
التدبير

يعتمد العلاج والإنذار على طبيعة الآفة المُستبطنة، حيث يجب استئصال الأورام الحميدة جراحياً ويمكن توقع شفاء وظيفي جيد مالم يكون قد تطور عجزٌ عصبي قبل التشخيص. يعد الانضغاط خارج الجافية بسبب الخباثة السبب الأشيَع لانضغاط العمود الفقري في البلدان المتقدمة ويتميز بإنذار سيِّئ. يمكن استعادة الوظيفة بشكل جيد إذا تم البدء بالعلاج (كالمعالجة الشعاعية) خلال 24 ساعة من بدء الضعف العضلي الشديد أو خلل وظيفة المصرات. يجب

أن يتضمن التدبير تعاوناً كبيراً مع كلٍّ من أخضائيي الأورام والجراحين العصبيين. يعد انضغاط العمود الفقري الناتج عن السل شائعاً في بعض المناطق من العالم ويمكن أن يتطلب علاجاً جراحياً، يجب أن يُتبع هذا العلاج بالمعالجة الكيميائية المضادة للسل المناسبة لمدة طويلة. تتطلب الآفات الرضية للعمود الفقري معالجة جراحية عصبية خاصة.

الأمراض داخلية المنشأ التي تصيب الحبل الشوكي
Intrinsic diseases of the spinal cord

تتداخل العديد من الاضطرابات مع وظيفة الحبل الشوكي بسبب الإصابة غير الانضغاطية للعمود الفقري بحد ذاته، تم ذكر قائمة من هذه الاضطرابات في **الإطار 28.83**. تكون الأعراض والعلامات مشابهةً بشكل عام لمثيلاتها التي يمكن ان تحدث عند الانضغاط الخارجي (انظر **للأُطُر 25.80** و**25.81**) على الرغم من أن خسارة الحس المنقطعة suspended sensory loss (انظر **للشكل 25.18F**) يمكن أن تحدث فقط في المرض داخلي المنشأ مثل تكهُّف النخاع syringomyelia. تحدث الأعراض البولية عادةً بشكل أبكر في مَسَار اضطراب الحبل الشوكي داخليّ المنشأ مما هو في الاضطرابات الانضغاطية.



الشكل 25.51 صورة بالرنين المغناطيسي بالمقطع السهمي تُظهر نزول اللوزات المخيخية والأنبوب المركزي central syrinx. يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي نزول اللوزات المخيخية (السهم العلوي) مع وجود أنبوب كبير مركزي في العمود الفقري يتدلى للأسفل من الحبل النخاعي الرقبي (السهم المتوسط) إلى الحبل النخاعي الصدري (السهم السفلي).

يبدأ استقصاء المرض داخليّ المنشأ بالتصوير لاستبعاد أي آفة ضاغطة، يقدم التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) معظم المعلومات عن الآفات البنيوية مثل تضاعُف النخاع diastematomeyelia أو تكهُّف النخاع (**الشكل 25.51**) أو الأورام داخلية المنشأ، يمكن أن يُشاهد تغير إشارة العمود الفقري اللانوعي في الحالات الالتهابية (انظر **للشكل 25.30**) أو الخمجية وفي الاضطرابات الاستقلابية كعوز فيتامين B_{12}. يمكن طلب البزل القطني أو الفحوص الدموية لوضع التشخيص الدقيق.

أمراض الأعصاب المحيطيّة

تكون اضطرابات الجهاز العصبي المحيطي شائعةً ويمكن أن تصيب العناصر المحركة أو الحسية أو الذاتية إما بشكل منعزل أو معاً، يمكن أن تحدث الآلية الإمراضية في جذر العصب (اعتلال الجذور العصبية radiculopathy) أو الضفيرة العصبية (اعتلال الضفيرة plexopathy) أو العصب (اعتلال الأعصاب neuropathy)، يمكن أن تتظاهر اعتلالات الأعصاب كاعتلال عصب أحادي mononeuropathy (إصابة عصبية مفردة) أو اعتلالات عصبية أحادية متعددة ("التهاب الاعصاب المتعددة mononeuritis multiplex") أو اعتلال الأعصاب المتعددة المتناظر symmetrical polyneuropathy (**الإطار 25.84**). تتشارك الأعصاب القحفية 3−12 نفس الخصائص النسيجية مع الأعصاب المحيطية الموجودة في مكانٍ آخر وتتعرض لنفس مجموعة الأمراض التي يمكن أن تصيبها.

الفيزيولوجيا المرضية

يمكن أن تحدث الأذية في جسم الخلية العصبية (المِحوار axon) أو في الغمد المَيَاليني (خلية شوان) مما يؤدي لاعتلال عصبي محواري أو مُزيل للمَيَالين، يكون التمييز بينهما مهماً لأن الاعتلال العصبي المُزيل للمَيَالين فقط يكون عادةً قابلاً للعلاج، يتطلب التمييز بينهما إجراء دراسات الفيزيولوجيا العصبية (دراسات التوصيل العصبي

25.83 الأمراض داخلية المنشأ التي تصيب الحبل الشوكي

نوع الاضطراب	الحالة	الملامح السريرية
خُلْقيّ	تضاعُف النخاع (السَّنْسَنة المشقوقة (spina bifida	تتظاهر الملامح بشكل متغاير عند الولادة وتتدهور بعد ذلك ملامح العصبون المحرك السفلي والتشوُّه وخسارة الإحساس في الساقين خلل في وظيفة المعصرات بقعة مشعرة أو وَهْدة على أسفل الظهر يتم إنقاص معدل الحدوث بزيادة وارد الأم من حمض الفوليك أثناء الحمل
	الشلل السفلي التشنُّجيّ الوراثيّ	يحدث البدء عادةً عند البلوغ يكون نمط الوراثة عادةً جسدياً سائداً ملامح عصبون محرك علوي مترقية ببطء تؤثر على الساقين>الذراعين يكون فقدان الإحساس بسيطاً أو معدوماً
خمجيّ/التهابيّ	التهاب النخاع المُستعرِض بسبب الفيروسات (فيروس الهِربِس النطاقي HSV) أو داء البِلْهارْسِيَّات أو فيروس العوز المناعي البشري HIV أو التصلُّب المتعدِّد MS أو الساركوئيد	الضعف العضلي وفقدان الإحساس، يترافق غالباً مع ألم، يتطور على مدى ساعات إلى أيام ملامح عصبون محرك علوي تحت مستوى الآفة خلل في وظيفة المعصرات
	حالة نظيرة ورمية paraneoplastic	يمكن أن تحدث قبل تشخيص الورم
وعائيّ	احتشاء الشريان الشوكي الأمامي بسبب التصلُّب العصيديّ أو تسلُّخ الأبهر أو صمة	بدء مفاجئ خسارة خلية القرن الأمامي (العصبون المحرك السفلي) في مستوى الآفة ملامح العصبون المحرك العلوي أسفل الآفة خسارة إحساس السبيل الشوكيّ المهاديّ أسفل الآفة لكن إحساس العمود الظهري يبقى سليماً
	تشوه شرياني وريدي شوكي/ناسور جافويّ	يعد البدء متغايراً (يتراوح من البدء الحاد إلى المترقي ببطء) اضطرابات متغايرة في وظائف العصبون المحرك السفلي والعصبون المحرك العلوي وفي الإحساس وفي المعصرات لا تكون الأعراض والعلامات موَضَّعة بشكل جيد غالباً في مكان التشوُّه الشرياني الوريدي
ورميّ	الورم الدبقي أو الورم البطاني العصبي	الضعف العضلي وفقدان الإحساس، يترافق غالباً مع الألم، يتطور على مدى أشهر إلى سنوات ملامح عصبون محرك علوي أسفل الآفة في العمود الفقريّ بالإضافة إلى ملامح عصبون محرك سفلي في المَخروط النخاعيّ خلل في وظيفة المعصرات
استقلابيّ	عوز فيتامين B_{12} (تنكُّس مشترك تحت حاد)	خَزَل سفليّ تشنجي مترقٍّ مع فقدان الإحساس العميق غياب المنعكسات بسبب اعتلال الأعصاب المحيطي ±إصابة الدماغ والعصب البصري
	عَوَز النحاس	زيادة في الزنك القُوتِيّ
	السمية بأُكسيد النِيتروز	يُغيّر من استقلاب فيتامين B_{12}
تنكُّسيّ	داء العصبون المحرك	ملامح عصبون محرك علوي وسفلي مترقية باستمرار ، يرتبط مع ضعف عضليّ بسبب بصليّ لا توجد إصابة حسية
	تكهُّف النخاع	يكون البدء تدريجياً على مدى أشهر أو سنوات مع الألم في مناطق تعصيب الشدف الرقبية خسارة خلايا القرن الأمامي (العصبون المحرك السفلي) في مستوى الآفة، مع ملامح العصبون المحرك العلوي أسفل الآفة الفقدان المنقطع في إحساس السبيل الشوكي المهادي في مستوى الآفة دون أذية الأعمدة الظهرية (انظر للأشكال 25.18F و 25.51)

(AVM=تشوُّه شرياني وريدي، HIV= فيروس العوز المناعي البشري، HZV=فيروس الهِربِس النطاقي، LMN=العصبون المحرك السفلي، MS=التصلب المتعدد، UMN=العصبون المحرك العلوي)

ومخطط كهربية العضل EMG). يمكن أن تحدث اعتلالات الأعصاب بالمشاركة مع العديد من الأمراض الجهازية والسموم والأدوية (الإطار 25.85).

الملامح السريرية

تؤدي إصابة الأعصاب المُحرِّكة لملامح آفة العصبون المحرك السفلي، تعتمد أعراض وعلامات إصابة الأعصاب الحسية على نوع العصب الحسي المُصاب؛ حيث تكون اعتلالات الأعصاب التي تحدث في الأعصاب الصغيرة مؤلمة عادةً، يمكن أن تسبب إصابة الأعصاب الذاتية هبوط ضغط وضعيّ واضطراب كلٍّ من التعرُّق والنظم القلبي ووظائف السبيل المعدي المعوي والمثانة والوظيفة الجنسية؛ تعد الاعتلالات العصبية الذاتية المعزولة نادرة وتنتج بشكل أكثر شيوعاً كاختلاط لاعتلالات عصبية أخرى.

الاستقصاءات

تعكس الاستقصاءات المطلوبة الطيفَ الواسِعَ من الأسباب (الإطار 25.86)، تعد الاختبارات الفيزيولوجية العصبية المفتاح في التمييز بين الاعتلالات العصبية المُزيلة للمَيَالين والمحوارية وفي كشف الاعتلالات العصبية الانحصارية entrapment neuropathies. تكون معظم الاعتلالات العصبية من النمط المحواري المزمن.

الاعتلال العصبي الانحصاري Entrapment neuropathy

يعد الانضغاط البؤري أو الانحصار السبب المُعتاد لاعتلال العصب الأحادي mononeuropathy، تم ذكر أعرض وعلامات الاعتلال العصبي الانحصاري في الإطار 25.87. يمكن أن تصيب الاعتلالات العصبية الانحصارية أي شخص، لكن يمكن أن يكون السكري أو الاستخدام الزائد للكحول أو السموم أو المتلازمات الوراثية من العوامل المؤهِّبة. سوف تُشفى الاعتلالات العصبية الانحصارية ما لم تحدث خسارة محوارية وذلك بعد إزالة السبب الأولي، ويحدث التعافي إما بتجنُّب الإسراع في الحركة أو بإزالة الانضغاط الجراحي.

25.84 أسباب اعتلال الأعصاب

أسباب وراثية

- داء شاركوت–ماري–توث Charcot-Marie-Tooth disease (CMT)
- الاعتلال العصبي الوراثي المسؤول عن شلول الضغط (HNPP)
- الاعتلالات العصبية الحسية±الذاتية الوراثية (HSN, HSAN)
- اعتلال الأعصاب النشواني العائلي
- الضمور العضلي المؤلم الوراثي

أدوية

- الأميودارون Amiodarone
- الصادات الحيوية (دابسون dapsone، ايزونيازيد isoniazid، ميترونيدازول metronidazole، إيتامبوتول ethambutol)
- الفينيتوئين Phenytoin
- المعالجة الكيميائية (سيسبلاتين cisplatin، فينكريستين vincristine، ثاليدوميد thalidomide)
- مضادات الفيروسات القهقهرية

سموم

- الكحول
- أكسيد النِيتروز Nitrous oxide (الاستخدام الترفيهي)
- نادراً: الرصاص، الزرنيخ، الزئبق، الفوسفات العضوية، المُذيبات

عوز الفيتامينات

- التيامين Thiamin
- البيريدوكسين Pyridoxine
- فيتامين B_{12}
- فيتامين E

أخماج

- الجُذام
- داء البرُوسِيلات
- فيروس العوز المناعي البشري HIV

أسباب التهابية

- متلازمة غيلان–باريه Guillain-Barré syndrome
- اعتلال الجذور والأعصاب المُزيل للمَيَالين الالتهابي المزمن
- التهاب الأوعية (التهاب الشرايين العُقديّ، الوُرام الحبيبي مع التهاب الأوعية (يعرف أيضاً بالوُرام الحبيبي لفاغنر Wagner's granulomatosis)، التهاب المفاصل الروماتويدي، الذئبة الحماميّة الجهازية)
- حالات نظيرة ورمية (متواسطة بالأضداد)

حالات طبية جهازية

- السكري
- الفشل الكلوي
- الساركوئيد

مرض خبيث

- الارتشاح

أسباب أخرى

- وجود البارابروتين في الدم
- الداء النشواني
- اعتلال أعصاب/اعتلال عضلات في سياق المرض الحَرِج

25.85 الأسباب الشائعة للاعتلالات العصبية المحوارية والمُزيلة للمَيَالين المزمنة

محوارية

- الداء السكري
- الكحول
- تبولن الدم
- التشمُّع
- الداء النشواني
- الوذمة المخاطية
- ضخامة النهايات
- الحالة نظير الورمية
- الأدوية والسموم (انظر للإطار 25.84)
- حالات العَوَز (انظر للإطار 25.84)
- العوامل الوراثية
- الخمج (انظر للإطار 25.84)
- عوامل مجهولة السبب

المُزيلة للمَيَالين

- اعتلال الجذور والأعصاب المُزيل للمَيَالين الالتهابي المزمن
- اعتلال الأعصاب المُحرِّكة متعدد البؤر
- الاعتلال العصبي المُزيل للمَيَالين المُرتبط بالباربروتين
- النمط I والنمط X من داء شاركوت-ماري-توث

25.86 الاستقصاءات في اعتلال الأعصاب المحيطية

الاختبارات البدئية

- الغلوكوز (الصيامي)
- سرعة تثفُّل الكريات الحمر، البروتين الارتكاسي-C
- تعداد دم كامل
- البولة والشوارد
- اختبارات وظائف الكبد
- ANA, ANCA
- الرحلان الكهربائي لبروتينات المصل
- فيتامين B_{12}، الفولات
- صورة صدر بالأشعة السينية
- اختبار فيروس العوز المناعي البشري

إذا كانت الاختبارات البدئية سلبية

- دراسات التوصيل العصبي
- الفحوص الوراثية (انظر للإطار 25.84)
- مستويات البروتين النشواني في المصل
- الفحص المصلي لداء لايم
- المستويات المصلية للإنزيم المحوِّل للأنجيوتنسين
- الفيتامينات E و A

(ANCA= الضد السيتوبلاسمي المُضاد للعدِلات، ANA= الضد المُضاد للعدلات)

الاعتلال العصبي متعدد البؤر Multifocal neuropathy

يتميز الاعتلال العصبي متعدد البؤر (التهاب الأعصاب المتعددة mononeuritis multiplex) بآفات تصيب جذور عصبية متعددة أو أعصاب محيطية أو أعصاب قحفية (الإطار 25.88). يعد التهاب الأوعية سبباً شائعاً ويكون جزءاً من مرض جهازي أو معزولاً في الأعصاب أو يمكن أن ينشأ في ظل اعتلال أعصاب متعددة (مثل السكري). يعد الاعتلال العصبي المحرك متعدد البؤر multifocal motor neuropathy (MMN) مع حصار النقل اعتلالاً عصبياً مُحرِّكاً صرفاً نادراً، يصيب الذراعين نموذجياً ويرتبط بأضداد الغانغليوزيد anti-GM1 في حوالي 50% من المرضى، يستجيب المرض للمعالجة بالغلوبيولين المناعي الوريدي.

اعتلال الأعصاب المتعددة Polyneuropathy

يرتبط اعتلال الأعصاب المتعدد نموذجياً بنموذج "معتمد على الطول"، حيث يحدث في الأعصاب المحيطية الأطول أولاً ويصيب الأطراف القاصية السفلية قبل الأطراف العلوية. تتطور الأعراض والعلامات الحسية بتوزع صاعد من نمط "القفازات والجوارب"، يمكن أن يكون توزع الحدثية المرضية في الاعتلالات العصبية المُزيلة للمَيَالين الالتهابية لُطخيَّاً patchy بشكل أكبر ويصيب الأطراف العلوية بدلاً من الأطراف السفلية.

متلازمة غيلان-باريه Guillain-Barré syndrome

تعد متلازمة غيلان-باريه (GBS) مجموعة متغايرة من الحالات المرتبطة بالمناعة والتي تحدث بمعدل 1-2/100000/سنة. يعد اعتلال الأعصاب المتعددة المُزيل للمَيَالين الالتهابي الحاد acute inflammatory demyelinating polyneuropathy (AIDP) النموذج الأشيع من المرض في أوروبا وأمريكا الشمالية، بينما تعد النماذج المحوارية والتي تكون إما مُحرِّكة (الاعتلال العصبي المحواري المُحرِّك الحاد acute motor axonal neuropathy (AMAN)) أو حسية مُحرِّكة (الاعتلال العصبي المحواري الحسي والمُحرِّك الحاد acute motor and sensory axonal neuropathy (AMSAN)) الأكثر شيوعاً في الصين واليابان وتشكل حوالي 10% من متلازمة غيلان-باريه في البلدان الغربية (ترتبط عادةً بالعَطيفَة الصَّائِميَّة Campylobacter jejuni). إن السمة المميزة للمرض هي الشلل الحاد الذي

25.87 الأعراض والعلامات في الاعتلالات العصبية الانحصارية الشائعة

العصب	الأعراض	الضعف العضلي/الضياع العضلي	منطقة خسارة الإحساس
المتوسط (في المعصم) (متلازمة نفق الرسغ)	الألم والمَذَل في الجزء الراحي من اليدين والأصابع يوقظ المريض من النوم، يمكن أن يمتد الألم إلى الذراع والكتف	مُبعِّدة الإبهام القصيرة	القسم الوحشي من راحة اليد والإبهام، السبابة، النصف المتوسط والوحشي من الإصبع الرابع (البُنْصُر)
الزّندي (في المرفق)	المَذَل على الحافة الأنسية من اليد، الضياع والضعف في عضلات اليد	كل عضلات اليد الصغيرة باستثناء مُبعِّدة الإبهام القصيرة	القسم الأنسي من راحة اليد والخُنْصُر، والنصف الأنسي من الإصبع الرابع
الكُعْبُريّ	ضعف بسط المعصم والأصابع، يُثار غالباً بالنوم بوضعية شاذة ككون الذراع على ظهر الكرسي	باسطات المعصم والأصابع، العضلة الباسطة	ظهر الإبهام
الشظويّ الأصلي	هبوط القدم، رض رأس الشظيَّة	العطف الظهري والانقلاب الخارجي للقدم	لا يوجد أو يكون في ظهر القدم
العصب الجلدي الوحشي للفخذ (ألم الفخذ المَذَلي)	النخز tingling وضعف الحس على الحافة الوحشية للفخذ	لا يوجد	الحافة الوحشية للفخذ

يتطور على مدى أيام أو أسابيع مع خسارة المنعكسات الوترية. يمتلك حوالي ثلثي المصابين باعتلال الأعصاب المتعددة المُزيل للمَيَالين الالتهابي الحاد قصة سابقة للخمج حيث تسبب الاستجابة المناعية الذاتية التي يتم إطلاقها بالخمج السابق إزالة المَيَالين. لقد تم وصف عدد من أنماط متلازمة غيلان–باريه التي ترتبط بالأضداد النوعية المضادة للغانغليوزيد anti-ganglioside antibodies، أكثرها شهرةً متلازمة ميلر فيشر Miller Fisher syndrome والتي تتضمن الأضداد anti-GQ1b.

الملامح السريرية

يحدث المَذَل القاصي والألم قبل الضعف العضلي والذي ينتشر بسرعة بشكل صاعد من الأطراف السفلية إلى الأطراف العلوية وتتم ملاحظته في القسم الداني بشكل أكبر من القسم القاصي، يتطور الضعف العضلي بشكل شائع في العضلات الوجهية وفي العضلات التي تستمد تعصيبها من البصلة، كما يحدث ضعف العضلات التنفسية الذي يتطلب التهوية المساعدة في حوالي 20% من الحالات، يترقى الضعف العضلي على مدى 4 أسابيع كحد أقصى (تكون المدة عادةً أقل)، يمكن أن يحدث التدهور السريع نحو الفشل التنفسي خلال ساعات. يظهر الفحص السريري ضعفاً عضلياً منتشراً مع خسارة المنعكسات. تتظاهر متلازمة ميلر فيشر بشلل عضلات العين ophthalmoplegia الداخلية والخارجية والرَّنَح ataxia وفَقْد المنعكسات areflexia.

25.88 أسباب اعتلال الأعصاب الأحادي متعدد البؤر

محوارية (تُكشف في دراسات التوصيل العصبي)

- التهاب الأوعية (جهازي أو غير جهازي)
- الداء السكري
- الساركوئيد
- الأخماج (فيروس العوز المناعي البشري، التهاب الكبد C، داء لايم، الجُذام، الخُنَّاق)

إزالة المَيَالين البؤرية مع/بدون حصار التوصيل

- اعتلال الأعصاب المُحرِّكة متعدد البؤر
- الاعتلالات العصبية الانضغاطية المتعددة (ترتبط عادةً بمرضٍ مُستبطَن كالسكري أو الكحولية)
- اعتلال الأعصاب الحسية والمُحرِّكة المزيل للمَيَالين المُكتَسَب متعدد البؤر *(MADSAM)*
- الاعتلال العصبي الوراثي مع أُهبَة لشلل الضغط (جسدي سائد في مورثة بروتين المَيَالين المحيطي على الصبغي 22)
- اللمفومَة

الاستقصاءات

يرتفع البروتين في السائل الدماغي الشوكي (CSF) لكن يمكن أن يكون طبيعياً في الأيام العشر الأولى، لا يوجد عادةً ارتفاع في تعداد الكريات البيض في السائل الدماغي الشوكي (يشير التعداد > 10×10^6 خلية/لتر لتشخيص آخر). يمكن أن تظهر التغيرات الفيزيولوجية الكهربائية بعد أسبوع أو ما يقاربه، حيث يحدث حصار في النقل العصبي وبطء حركي بؤري يكون في بعض الأحيان أكثر وضوحاً في القسم الداني كموجات F متأخرة. توجد أضداد الغانغليوزيد GM1 في حوالي 25% من الحالات ويكون المرض عادةً من النمط المحواري المُحرِّك. يجب استبعاد الأسباب الأخرى للشلل العصبي العضلي الحاد (مثل: التهاب سنجابية النخاع poliomyelitis أو التسمم الوشيقيّ botulism أو الخُنَّاق diphtheria أو متلازمات العمود الفقري أو الوَهَن العضليّ myasthenia) وذلك عن طريق القصة والفحص السريري بدلاً من الاستقصاءات.

التدبير

تؤدي المعالجة الفعالة عن طريق تبديل المصل أو المعالجة بالغلوبيولين المناعي الوريدي لتقصير مدة التهوية المساعدة وتحسين الإنذار. يقوم كل من الغلوبيولين المناعي البشري الوريدي (IVIg) وتبديل المصل عندما يتم البدء بهما خلال أسبوعين من بدء المرض بتسريع الشفاء في الحالات الشديدة من متلازمة غيلان–باريه ويمتلكان الآثار الضارة نفسها لكن من المحتمل بشكل أكبر أن يتم إكمال العلاج بالغلوبيولين المناعي الوريدي بدلاً من تبديل المصل. في المجمل يُشفى 80% من المرضى بشكل كامل خلال 3–6 أشهر ويموت 4% منهم ويعاني الباقي من عجزٍ عصبيٍّ متبقٍّ يمكن أن يكون شديداً. تتضمن ملامح الإنذار السيّئ: العمر المتقدم والتدهور التنفسي السريع ووجود دليل على الخسارة المحوارية في مخطط كَهرَبية العضل (EMG). تكون الإجراءات الداعمة للوقاية من قرحات الضغط والخثار الوريدي العميق أساسية، كما توجد حاجة للمراقبة المنتظمة للوظيفة التنفسية (السعة الحياتية vital capacity) في المرحلة الحادة لأن الفشل التنفسي يمكن أن يتطور مع وجود دلائل تحذيرية بسيطة تشير لحدوثه.

اعتلال الأعصاب المتعددة المزمن Chronic polyneuropathy

ذُكرت أسباب اعتلال الأعصاب المتعددة المحوارية والمُزيلة للمَيَالين الأكثر شيوعاً في **الإطار 25.85**. يعد اعتلال الأعصاب المتعددة المحواري المتناظر المزمن الذي يتطور على مدى أشهر أو سنوات الشكلَ الأكثر شيوعاً للاعتلال العصبي المزمن، كما يعد الداء السكري السبب الأكثر شيوعاً لكن في حوالي 25–50% من الحالات لا يمكن إيجاد السبب.

الاعتلال العصبي الوراثي Heriditary neuropathy

يعد داء شاركوت–ماري–توث Charcot-Marie-Tooth disease (CMT) المصطلح الشامل لاعتلالات الأعصاب الوراثية، يمتلك أعضاء هذه المجموعة من المتلازمات ملامح سريرية ووراثية مختلفة. إن داء شاركوت–ماري–توث الأكثر شيوعاً هو النمط 1 منه ذو الوراثة الجسدية السائدة والذي يحدث عادةً بسبب طفرة في المورثة *PMP-22*، تتجلى العلامات الشائعة في الضياع العضلي القاصي (ساقا "قارورة الشامبانيا المقلوبتان داخلياً" 'inverted champagne bottle' legs) ويترافق غالباً مع القدم عالية التقوُّس pes cavus مع سيطرة للإصابة الحركية. يمكن أن تحدث أيضاً أشكال ذات أنماط وراثة متنحية ومرتبطة بالصبغي X تسبب اعتلالات أعصاب محوارية ومُزيلة للمَيَالين.

اعتلال الأعصاب المتعددة المُزيل للمَيَالين المزمن Chronic demyelinating polyneuropathy

تتضمن اعتلالات الأعصاب المُزيلة للمَيَالين المزمنة المكتسبة: اعتلال الأعصاب المحيطية المُزيل للمَيَالين الالتهابي inflammatory demyelinating peripheral neuropathy (CIDP) والاعتلال العصبي المحرك متعدد البؤر multifocal motor neuropathy (انظر للأعلى) والاعتلال العصبي المُزيل للمَيَالين المرتبط بالباraprotein paraprotein-associated demyelinating neuropathy. يتظاهر اعتلال الأعصاب المحيطية المُزيل للمَيَالين الالتهابي نموذجياً

بتغيرات حسية وحركية ناكِسة أو مترقية تتطور على مدى أكثر من 8 أسابيع (مما يميزها عن متلازمة غيلان–باريه الأكثر حدة). من المهم التعرف على هذه الأمراض لأنها تستجيب عادةً على العلاج بالقشرانيات السكرية أو تبديل المصل أو الغلوبيولين المناعي الوريدي. يمتلك 10% من المرضى المصابين باعتلال الأعصاب المتعددة المُزيل للمَيَالين المكتسب بارابروتين مصلي شاذ يرتبط أحياناً بالخباثة التكاثرية اللمفية lymphoproliferative malignancy. يمكن أن تظهر هذه الأمراض إيجابية في أضداد البروتين السكري المرتبط بالمَيَالين (الأضداد anti-MAG).

اعتلال الضفيرة العضدية Brachial plexopathy

يؤدي الرض عادةً الأقسام العلوية أو السفلية من الضفيرة العضدية وذلك حسب آلية الإصابة، تعتمد الملامح السريرية على الموقع التشريحي للأذية (الإطار 25.89). تكون الأقسام السفلية من الضفيرة العضدية عِرضةً للارتشاح من أورام الثدي أو قمة الرئة (ورم بانكوست pancoast tumor) أو للأذية الناتجة عن التشعيع العلاجي. يمكن أن تنضغط أيضاً الضفيرة السفلية بالضلع الرقبية أو بالرباط الليفي الذي يربط بين (ر7) والضلع الأولى في مخرج الصدر.

يتظاهر الضمور العضلي المؤلم neuralgic amyotrophy (يُعرف أيضاً بالالتهاب العصبي العضدي brachial neuritis) كاعتلال ضفيرة عضدية حاد ذو منشأ التهابي محتمل. يحدث ألم الكتف الشديد قبل ظهور آفة الضفيرة العضدية العلوية اللطخية مع حدوث إصابة حركية و/أو حسية. لا يوجد علاج نوعي ويكون الشفاء غالباً غير كامل حيث يمكن أن ينكُس في حوالي 25% من الحالات كما يوجد شكل وراثي نادر ذو وراثة جسدية سائدة. يجب أن يوجه ظهور الحويصلات لتشخيص الهِربِس النطاقي في الأعصاب المُحرِّكة بدلاً من اعتلال الضفيرة العضدية.

اعتلال الضفيرة القطنية العجزية Lumbosacral plexopathy

يمكن أن تحدث آفات الضفيرة القطنية العجزية بسبب الارتشاح الورمي أو الانضغاط بالأورام الدموية خلف البريتوان. يمكن أن يؤدي اعتلال الأوعية الدموية الصغيرة لاعتلال ضفيرة قطنية أحادي أو ثنائي الجانب وذلك بسبب الداء السكري ("الضمور العضلي السكري") أو يحدث بشكل مجهول السبب في المرضى غير السكريين. يتظاهر هذا الاعتلال بضياع عضلي مؤلم في رباعية الرؤوس الفخذية مع ضعف في بسط الركبة وغياب منعكسها.

آفات الجذر الشوكي Spinal root lesions

لقد تم وصف آفات الجذر الشوكي (اعتلال الجذور العصبية radiculopathy) مسبقاً. تتضمن الملامح السريرية: الضعف والضياع العضلي وخسارة إحساس القطاع الجلدي الموافق وفقدان المنعكسات، حيث تتعلق هذه الملامح بنموذج الجذور العصبية المصابة. يمكن أن يكون الألم في العضلات المُعصَّبة بالجذور العصبية بارزاً.

أمراض الوصل العصبي العضلي

الوَهَن العضلي الوخيم Myasthenia gravis

يعد السبب الأكثر شيوعاً للضعف العضلي المُتعِب المتطور بشكل حاد والذي تبرز فيه إصابة العضلات العينية والوجهية والتي تستمد تعصيبها من البصلة.

الفيزيولوجيا المرضية

يعد الوَهَن العضلي الوخيم مرضاً مناعياً ذاتياً، يحدث في معظم الحالات (80% من الحالات) بسبب أضداد مستقبلات الأستيل كولين acetylcholine الموجودة في الغشاء بعد المشبكي في الوصل العصبي العضلي. يؤدي الحصر الناتج للنقل العصبي العضلي والاستجابة المناعية المتواسطة بالمتممة لإنقاص عدد مستقبلات الأستيل كولين ولأذية الصفيحة الانتهائية end plate (الشكل 25.52)، يمكن أن تؤدي أضداد أخرى لصورة سريرية مشابهة وخصوصاً الأضداد الذاتية للكيناز النوعي للعضلات muscle-specific kinase (MuSK) والذي يساهم في التنظيم والمحافظة على مستقبلات الأستيل كولين.

25.89 العلامات الفيزيائية لآفات الضفيرة العضدية

المكان	العضلات المصابة	فقدان الحس
القسم العلوي من الضفيرة (إرب–دوشين Erb-Duchenne)	ثنائية الرؤوس العضدية، الدالية، العضلة تحت الشوكة، العضلات المَعينية، العضدية الكعبرية (ثلاثية الرؤوس العضدية، المنشارية الأمامية)	بقعة فوق العضلة الدالية
القسم السفلي من الضفيرة (ديجورين–كلامبكي Déjerine-Klumpke)	كل عضلات اليد الصغيرة، يد المخلب (قابضات المعصم الزندية)	الحافة الزندية لليد/الساعد
متلازمة مخرج الصدر	عضلات اليد الصغيرة، عضلات الساعد الزندية	الحافة الزندية لليد/الساعد/أعلى الذراع

يعاني حوالي 15% من المرضى (خصوصاً الذين يحدث البدء لديهم بشكل متأخر) من الورم التوتي thymoma ويظهر معظم باقي المرضى فرط تنسج جريبيّ توتيّ. يكون المرضى المصابين بالوهن العضلي أكثر احتمالاً لأن يعانوا من أمراض مناعية ذاتية نوعية لأعضاء معينة. لا تكون المثيرات واضحة دائماً لكن يمكن لبعض الأدوية (مثل البينسلامين penicillamine) أن تحثَّ متلازمة الوهن العضلي المتواسطة بالأضداد والتي يمكن أن تستمر حتى بعد إيقاف استخدام الدواء، يمكن أن تُفاقم أدوية أخرى (خصوصاً الأمينوغليكوزيدات aminoglycosides والكينولونات quinolones) الحصار العصبي العضلي وبالتالي يجب تجنبها عند المرضى المصابين بالوهن العضلي.

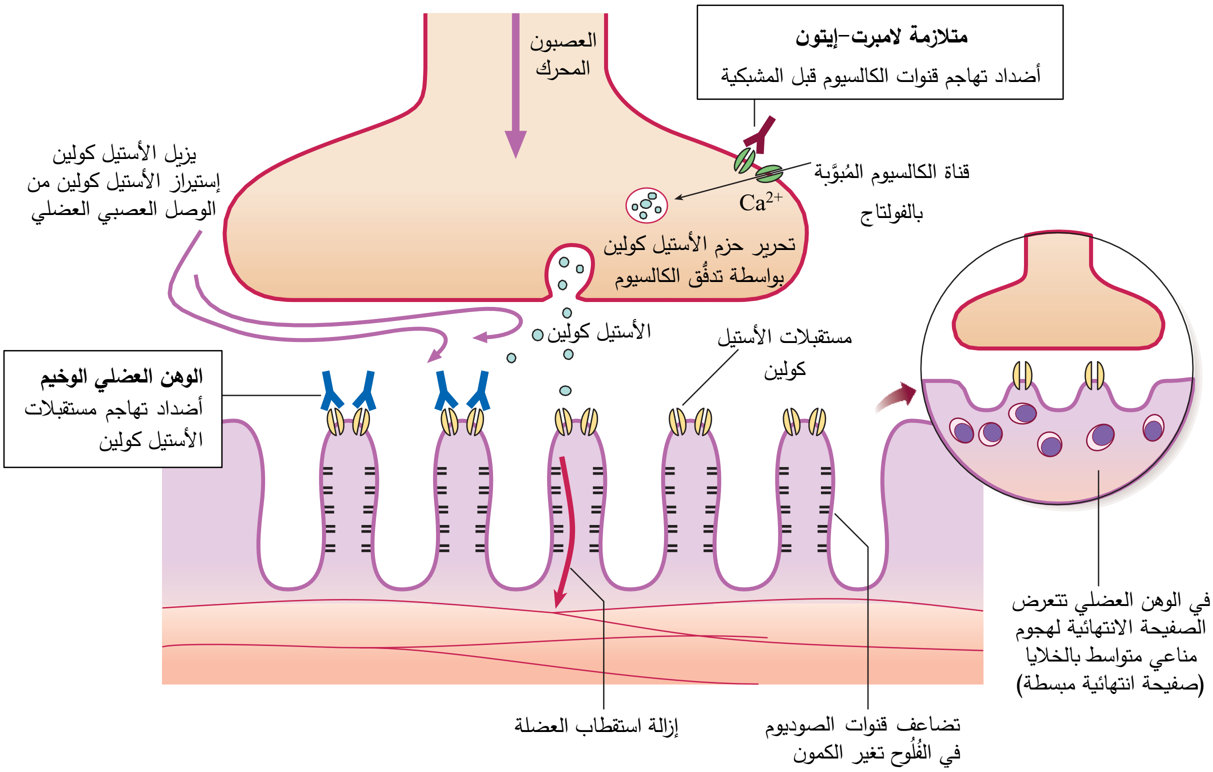
الملامح السريرية

يتظاهر الوهن العضلي الوخيم عادة بالأعمار بين 15 و50 سنة ويوجد ميل لإصابة الإناث في الأعمار الصغيرة، في الأعمار الأكبر يُصاب الذكور بشكل أكثر شيوعاً. يميل المرض لأن يتمتع بمسار من النكس والهمود. يعد الضعف العضلي المُتعِب العرضَ الأكثر وضوحاً؛ حيث تكون الحركة نشيطة في بدايتها لكنها تضعُف بسرعة مع استمرار استخدام العضلة، يعد سوء الأعراض مع نهاية اليوم أو بعد القيام بالتمرين مميزاً للمرض، لا توجد علامات حسية أو علامات لإصابة الجهاز العصبي المركزي على الرغم من أن ضعف العضلات المُحرّكة للعين يمكن أن يقلِّد اضطراب حركة العين ذو المنشأ المركزي. تكون الأعراض الأولية عادةً الإطراق المتقطع intermittent ptosis أو الشفَع diplopia لكن يمكن أن يحدث أيضاً الضعف في المضغ أو البلع أو التحدُّث أو في حركات الأطراف، يمكن أن يتبع إراحة الأجفان (النظر للأسفل) بارتفاع انعكاسي زائد للجفن مع حَمْلَقَة علوية gaze (وتدعى علامة نفضة الجفن لكوغان Cogan's lid twitch sign)، يمكن أن تصاب أي عضلة في الأطراف وأكثرها شيوعاً تلك الموجودة في الحِزام الكتفي؛ يكون المريض غير قادر على القيام بالمهمات أعلى مستوى الكتف (مثل تمشيط الشعر) دون أن يأخذ استراحات متكررة، يمكن أن تُصاب العضلات التنفسية ويعد الفشل التنفسي سبباً للموت يمكن تجنبه، تكون الحاجة للتهوية المساعدة عندما يكون الضعف العضلي شديداً أو البدء مفاجئاً.

الاستقصاءات

لقد قلّ استخدام الحقن الوريدية من بروميد الإدروفونيوم edrophonium bromide (اختبار التينسلون Tensilon test) عن قبل والذي يعد مضاداً للأستيل كولين إستراز قصير الأمد، يحدث التحسن في وظيفة العضلات خلال 30 ثانية ويستمر عادةً لمدة 2–3 دقائق لكن لا يعد الاختبار نوعياً أو حساساً بشكل كامل، تعد التغطية بالأتروبين atropine الوريدي مهمة لتجنب بطء القلب bradycardia، يؤدي التخطيط المسبق للتقييم (مثل الكلام أو حركات الأطراف) لبعض الموضوعية في تقييم الأذية.

يمكن أن يظهر التنبيه المتكرر أثناء إجراء دراسات التوصيل العصبي استجابة تناقُصيّة decremental response نوعية للمرض وذلك إذا كانت العضلة مصابة سريرياً. تكون الأضداد الذاتية للكيناز النوعي للعضلات anti-MuSK أكثر شيوعاً عند المرضى الذين يبدون سلبية في أضداد مستقبلات الأستيل كولين مع إصابة بصلية بارزة. يجب أن


متلازمة لامبرت–إيتون
أضداد تهاجم قنوات الكالسيوم قبل المشبكية
العصبون المحرك
يزيل الأستيل كولين إستيراز الأستيل كولين من الوصل العصبي العضلي
قناة الكالسيوم المُبوَّبة بالفولتاج
Ca^{2+}
تحرير حزم الأستيل كولين بواسطة تدفُّق الكالسيوم
الأستيل كولين
مستقبلات الأستيل كولين
الوهن العضلي الوخيم
أضداد تهاجم مستقبلات الأستيل كولين
في الوهن العضلي تتعرض الصفيحة الانتهائية لهجوم مناعي متواسط بالخلايا (صفيحة انتهائية مبسطة)
إزالة استقطاب العضلة
تضاعف قنوات الصوديوم في الفُلُوح تغير الكمون

الشكل 25.52 **الوهن العضلي الوخيم ومتلازمة الوهن العضلي لامبرت–إيتون (LEMS).** في الوهن العضلي توجد أضداد تهاجم مستقبلات الأستيل كولين في الغشاء بعد المشبكي مما يؤدي لحصر النقل العصبي عبر الوصل العصبي العضلي (*NMJ*)، يمكن تخفيف أعراض متلازمات الوهن العضلي بشكل عابر عن طريق تثبيط الأستيل كولين إستيراز (بواسطة مثلاً التينسلون *Tensilon*– بروميد الإدروفونيوم *edrophonium bromide*) والذي يزيل عادةً الأستيل كولين. تؤدي الاستجابة المناعية المتواسطة بالخلايا لتبسيط الغشاء بعد المشبكي مما يؤدي لضرر إضافي في "عامل الأمان" للنقل العصبي العضلي. في متلازمة الوهن العضلي لامبرت–إيتون تؤثر الأضداد التي تهاجم قنوات الكالسيوم قبل المشبكية بشكل سلبي على تحرير الاستيل كولين من نهاية العصب المُحرِّك، حيث يساعد الكالسيوم في دمج الحويصلات التي تحوي على الأستيل كولين مع الغشاء قبل المشبكي لتحريره إلى الوصل العصبي العضلي.

يخضع جميع المرضى لتصوير مقطعي محوسب للصدر لاستبعاد الورم التوتي خصوصاً المرضى الذين لا يملكون أضداداً لمستقبلات الأستيل كولين. يكون المسح بحثاً عن اضطرابات مناعية ذاتية مرافقة وخصوصاً أمراض الغدة الدرقية مهماً.

التدبير

تتجلى أهداف العلاج في استغلال تأثير الأستيل كولين للحد الأقصى على المستقبلات المتبقية في الوصل العصبي العضلي وفي الحد أو إبطال الهجوم المناعي على الصفائح الانتهائية المحركة. تتم زيادة مدة عمل الأستيل كولين عن طريق تثبيط الأستيل كولين إستيراز، يعد البيريدوستغمين pyridostigmine الدواء المضاد للكولين إستيراز الأكثر استعمالاً، يمكن ضبط التأثيرات الجانبية الموسكارينية مثل الإسهال dirrhoea والمَغْص colic عن طريق البروبانتيلين propantheline، يمكن أن تسبب الجرعات المفرطة من الأدوية المضادة للكولين إستيراز "الأزمة الكولينيرجية" بسبب حصار إزالة الاستقطاب في الصفائح الانتهائية المحركة والتي تتظاهر بالارتجاف الحزمي للعضلات muscle fasciculation والشلل paralysis والشحوب pallor والتعرُّق sweating والإلعاب المفرط excessive salvation وتضيُّق الحدقات small pupils.، يمكن تمييز ذلك عن الضعف العضلي الشديد بسبب سَوْرة exacerbation الوهن العضلي ("أزمة الوهن العضلي") عن طريق الملامح السريرية بالإضافة إلى حقن جرعة صغيرة من الإدروفونيوم إذا لزم الأمر.

لقد تم شرح الخطوط العريضة لعلاج الوهن العضلي المناعي في الإطار 25.90. يحسن استئصال التوتة thymectomy من الإنذار الإجمالي لكن يتطلب إجراؤه انتظار قرار المحاكمة السريرية. يعد الإنذار متغايراً ويمكن أن يحدث الهمود بشكل عفوي، فعندما يكون الوهن العضلي عينياً بشكل

كامل يكون الإنذار ممتازاً والعجز ضئيلاً، يمكن أن تستفيد المريضات الإناث بعمر صغير والمصابات بالمرض المعمم من استئصال التوتة لكن يكون المرضى الأكبر سناً أقل احتمالاً لحدوث الهمود لديهم على الرغم من العلاج، يكون الترقي السريع للمرض بعد أكثر من 5 سنوات من البدء غير شائع.

متلازمة الوَهَن العضلي لامبرت–إيتون Lambert-Eaton myasthenic syndrome

يمكن أن تتظاهر حالات نادرة أخرى بالضعف العضلي الناتج عن خلل النقل عبر الوصل العصبي العضلي، أكثرها شيوعاً متلازمة الوَهَن العضلي لامبرت–إيتون (LEMS) والتي يمكن أن تحدث كظاهرة التهابية أو نظيرة ورمية، تسبب أضداد قنوات الكالسيوم المبوَّبة بالفولتاج قبل المشبكية (انظر **للشكل 25.52**) خللاً في تحرير الناقل. يمكن أن يعاني المرضى من خلل وظيفي عصبي ذاتي (مثل جفاف الفم) بالإضافة للضعف العضلي لكن يكون غياب المنعكسات الوترية والتي تعود عند التقلص المستمر في العضلة المتعلقة بالمنعكس هو العلامة السريرية الجوهرية. ترتبط هذه الحالة بخباثة مُستبطنة في نسبة عالية من الحالات لذلك يجب توجيه الاستقصاءات نحو الكشف عن أي خباثة قد توجد، يتم وضع التشخيص عن طريق إجراء الدراسة الفيزيولوجية الكهربائية وذلك بوجود تأييد تالٍ للتكزُّز post-tetanic potentiation للاستجابة الحركية عند تنبيه العصب بمعدل تكرار 20–50 مرة/الثانية. تكون المعالجة باستخدام 3،4 ثنائي أمينو بيريدين 3,4 diaminopyridine أو باستخدام البيريدوستغمين pyridostigmine والتثبيط المناعي.

أمراض العضلات

تعد أمراض العضلات نادرة سواء كانت وراثية أو مكتسبة، تتظاهر في الغالب بضعفٍ عضليٍّ دانٍ متناظرٍ، يعتمد التشخيص على التعرف على الدلائل السريرية مثل: الإصابة القلبية التنفسية والتطور والقصة العائلية واستخدام الأدوية ووجود التقفُّعات contractures وتشنُّج العضل التوتري myotonia والملامح الجهازية الأخرى بالإضافة لنتائج الاستقصاءات والتي يكون أكثرها أهمية مخطط كهربية العضل (EMG) والخزعة العضلية، تتضمن المتلازمات الوراثية: الحِثَال العضلية muscular dystrophies واعتلالات القنوات العضلية muscle channelopathies والاعتلالات العضلية الاستقلابية metabolic myopathies (والتي تتضمن الأمرض المتقدرية) والاعتلالات العضلية الخلقية congenital myopathies.

الحِثَال العضلية Muscular dystrophies

تعد اضطرابات موروثة يحدث فيها تخريب مترقٍّ في العضلات ويمكن أن ترتبط بإصابة قلبية و/أو تنفسية بالإضافة لملامح غير متعلقة بالاعتلال العضلي في بعض الأحيان (**الإطار 25.91**)، يعد حَثَل التأَتُّر العضليّ myotonic dystrophy أكثرها شيوعاً حيث يتميز بمعدل انتشار حوالي 100000/12.

الملامح السريرية

تحدد المتلازمات النوعية نمط الملامح السريرية، يحدث البدء غالباً في الطفولة على الرغم من أن بعض المرضى يمكن أن يتظاهر المرض لديهم وهم بالغين وخصوصاً الذين يعانون من حَثَل التأَتُّر العضليّ، يكون الضعف والضياع العضلي عادةً متناظرين دون حدوث الارتجاف الحزمي fasciculation أو فقدان الحس وتبقى عادةً المنعكسات الوترية موجودة حتى مرحلة متأخرة من المرض، يكون الضعف العضلي عادةً دانٍ ما عدا في النمط 1 من حَثَل التأَتُّر العضليّ حيث يكون قاصياً.

الاستقصاءات

يتم تأكيد التشخيص بالفحص الوراثي الجزيئي النوعي ويضاف إليه مخطط كهربية العضل (EMG) والخزعة العضلية إذا لزم الأمر، يرتفع الكرياتين كيناز بشكل ملحوظ في الاعتلالات الحثلية (دوشين وبيكر Duchenne and

25.91 الحِثَال العضلية

النوع	الوراثة	عمر البدء	العضلات المصابة	ملامح أخرى
حَثَل التأَثُّر العضليّ (DM1)	جسدية سائدة؛ تكرار ثلاثي واسع على الذراع الطويلة للصبغي 19 (19q)	أي عمر	الوجه (يحدث الإطراق)، العضلات القصية الخشائية، عضلات الأطراف القاصية، يصبح معمماً لاحقاً	تشنُّج العضل التوتري، خلل في الوظيفة المعرفية، شذوذات في النقل القلبي، عتامات في العدسة، صلع جبهي، قصور الغدد التناسلية
حَثَل تأثري عضلي دانٍ (PROMM;DM2)	جسدية سائدة؛ زيادة تكرار رباعي في المورثة *Zn finger protein 9* على الذراع الطويلة للصبغي 3 (3q)	8–50 سنة	العضلات الدانية وخصوصاً في الفخذ، تحدث في بعض الأحيان ضخامة عضلية	كما في حَثَل التأَثُّر العضليّ (DM1) لكن لا تتأثر الوظيفة المعرفية ألم عضلي
الحَثَل العضلي لدوشين	مرتبطة بالصبغي X، حذف في المورثة *dystrophin* على القطعة 21 من الذراع القصيرة للصبغي X (Xp21)	<5 سنوات	العضلات الدانية وحزام الطرف	اعتلال عضلة قلبية وفشل تنفسي
الحَثَل العضلي لبيكر	مرتبطة بالصبغي X، حذف في المورثة *dystrophin* على القطعة 21 من الذراع القصيرة للصبغي X (Xp21)	الطفولة/المرحلة الباكرة من البلوغ	العضلات الدانية وحزام الطرف	يكون اعتلال العضلة القلبية شائعاً لكن من غير الشائع حدوث الفشل التنفسي
الحَثَل العضلي في حزام الطرف	طفرات متعددة في العديد من الصبغيات	الطفولة/المرحلة الباكرة من البلوغ	حزام الطرف	متغيرة كثيراً بحسب النمط الفرعي الوراثي، يشمل بعضها إصابة الأجهزة القلبية والتنفسية
الحَثَل العضلي الوجهي الكتفي العضدي (FSH)	جسدي سائد؛ حذف تكرار ترادفي في القطعة 35 من الذراع الطويل في الصبغي 4 (4q35)	7–30 سنة	الوجه وحزام الطرف العلوي، ضعف عضلي قاصٍ في الطرف السفلي	يكون الألم في الحزام الكتفي شائعاً الصمم تكون الإصابة القلبية التنفسية نادرة
الحَثَل العضلي العيني البلعومي	جسدي سائد ومتنحٍ، زيادة تكرار ثلاثي في المورثة *PABP2* على الذراع الطويل للصبغي 14 (14q)	30–60 سنة	الإطراق، شلل عضلات العين الخارجية، عسر البلع، ضعف اللسان	ضعف في عضلات القسم المتوسط من الطرف السفلي
الحثل العضلي إيمري- دريفوس Emery-Dreifuss	مرتبط بالصبغي X متنحٍّ؛ طفرات في المورثة *emerin*	4–5 سنوات	العضلات العضدية والشظوية، حزام الطرف الداني في المرحلة المتأخرة	تتطور التقفُّعات باكراً تؤدي الإصابة القلبية للموت المفاجئ

becker) لكن يكون طبيعياً أو مرتفعاً بشكل طفيف في الحِثَال الأخرى، يعد المسح بحثاً عن شذوذ قلبي مرافق (اعتلال العضلة القلبية cardiomyopathy أو خلل النظم dysrhythmia) أمراً مهماً.

التدبير

لا توجد معالجة نوعية لمعظم هذه الحالات لكن تساعد المعالجة الفيزيائية والمعالجة بالعمل occupational therapy المرضى في التعامل مع عجزهم. يمكن أن تستخدم القشرانيات السكرية في علاج الحثل العضلي لدوشين Duchenne muscular dystrophy لكن يجب استباق وتجنب الآثار الجانبية عن طريق تعديل الجرعة، يعد الأتالورين ataluren مركباً يعطى عن طريق الحقن للافراد المصابين بالحثل العضلي لدوشين الذين يمكن أن يحتاجوا لأن "يتجاوزوا override" جرعة التوقف مما يؤدي نظرياً لعودة بروتينات العضلات للوضع الطبيعي واحتمالية إنقاص أو إيقاف التدهور الوظيفي، يمكن أن يحتاج المريض لعلاج

الفشل القلبي أو خلل النظم المرافقين (عن طريق زرع ناظم الخطا إذا كان ضرورياً)، وبشكل مشابه يمكن أن يحسن تدبير المضاعفات التنفسية (والتي تتضمن نقص التهوية الليلي) نوعية الحياة، لقد أدت التطورات في طرق التهوية غير الغازية لتحسن معتبر في معدلات البقيا عند المرضى المصابين بالحَثَل العضلي لدوشين. تعد الاستشارة الوراثية مهمة.

الاعتلالات العضلية الاستقلابية الموروثة Inherited metabolic myopathies

يوجد العديد من الاضطرابات الموروثة النادرة التي تتداخل مع السُبُل الكيميائية الحيوية التي تحافظ على تزويد العضلات بالطاقة (الأدينوزين ثلاثي الفوسفات، ATP)، تكون هذه الاضطرابات في الغالب أعوازاً في الإنزيمات الضرورية لاستقلاب الغليكوجين والحموض الدسمة (الأكسدة-بيتا β-oxidation) موروثة بنمط متنحّ (الإطار 25.92)، تتظاهر نموذجياً بالضعف العضلي والألم.

الاضطرابات المتقدرية Mitochondrial disorders

لقد تمت مناقشة الأمراض المتقدرية في الفصل 3. توجد المتقدرات في جميع الأنسجة ويسبب الخلل في عملها أذيات واسعة الانتشار تؤثر على الرؤية (ضمور القرص البصري optic atrophy، التهاب الشبكية الصباغي retinitis pigmentosa، الساد cataracts) والسمع (الصمم الحسي العصبي sensorineural deafness) والأجهزة الغدية والقلبية الوعائية والمعدية المعوية والكلوية، يجب أن يثير أي اجتماع لهذه الأذيات الشك بحدوث الاضطراب المتقدري وخصوصاً عند وجود دليل على الانتقال من الأم. يمكن أن يحدث خلل الوظيفة المتقدرية بسبب التبدلات في المادة الوراثية DNA للمتقدرات أو في المورثات التي ترمز عمليات الأكسدة، يمكن أن تؤثر الشذوذات الوراثية أو الطفرات في DNA المتقدرات بشكل فردي بين الناس وعلى أنسجة مفردة (أكثرها شيوعاً العضلات)، وبالتالي فإن المرضى الذين يعانون من عدم تحمل التمارين والألم العضلي myalgia وفي بعض الأحيان بيلة الميوغلوبين myoglobinuria المتكررة يمكن أن يمتلكون طفرات مرضية معزولة في المورثات التي ترمز سُبُل الأكسدة.

تسبب الاضطرابات الموروثة في سُبُل الأكسدة للسلسلة التنفسية في المتقدرات مجموعةً من الاضطرابات تكون إما محصورة في العضلات أو تترافق مع ملامح غير متعلقة بالاعتلال العضلي (الإطار 25.93). تنتقل العديد من هذه

25.92 الاضطرابات الموروثة في استقلاب العضلات

المرض	الملامح السريرية	التشخيص
استقلاب الكربوهيدرات (الغليكوجين)		
عوز الفوسفوريلاز العضلي (داء مكاردل McArdle disease): جسدي متنحّ	الألم العضلي المحرض بالتمرين، التيبُّس، الضعف العضلي (مع ظاهرة "الطاقة المتجددة second wind")، بيلة الميوغلوبين	ارتفاع الكرياتين كيناز (CK) الخزعة العضلية المقايسة الإنزيمية
عوز مالتاز الحمض (داء بامب Pompe's disease): جسدي متنحّ	الشكل الرضيعي: الوفاة خلال سنتين الطفولة: الوفاة في العشرينات أو الثلاثينات البلوغ: اعتلال عضلي دانٍ مترقٍّ مع فشلٍ تنفسي	ارتفاع الكرياتين كيناز تحليل لمفاويات الدم لتقييم حبيبات الغليكوجين الخزعة العضلية المقايسة الإنزيمية
استقلاب الشحم (الأكسدة بيتا)		
عوز كارنيتين-بالميتول ترانسفيراز (CPT)	الألم العضلي بعد التمرين، بيلة الميوغلوبين، الضعف العضلي	الكرياتين كيناز طبيعي بين الهجمات الحموض العضوية في البول المقايسات الإنزيمية الخزعة العضلية

25.93 المتلازمات المتقدرية

المتلازمة	الملامح السريرية
الصرع الرمعيّ مع الألياف الحمراء الممزقة (MERRF)	الصرع الرمعي والرنح المخيخي والخرف والصمم الحسي العصبي±الاعتلال العصبي المحيطي وضمور القرص البصري والأورام الشحمية المتعددة
الاعتلال العضلي المتقدري والاعتلال الدماغي والحُماض اللبني والنوبات الشبيهة بالسكتة (MELAS)	الاعتلال الدماغي النوبي والنوبات الشبيهة بالسكتة والتي يسبقها غالباً صداع يشبه صداع الشقيقة والغثيان والإقياء
شلل عضلات العين الخارجية المزمن (المترقي) (CPEO)	الإطراق المترقي وشلل العصب المحرك لعضلات العين الخارجية والاعتلال العضلي الداني±الصمم والرنح وعيوب النقل القلبي
متلازمة كيرنز–ساير Kearns-Sayre syndrome	مثل شلل عضلات العين الخارجية المزمن لكن تحدث بعمر أصغر (<20 سنة)، حصار قلبي، اعتلال شبكية صباغي
الاعتلال العضلي الدماغي المعدي المعوي العصبي متقدري السبب (MNGIE)	الإطراق المترقي وشلل العصب المحرك لعضلات العين الخارجية وعسر الحركة المعدية المعوية (غالباً ما يعرف بالانسداد الكاذب) واعتلال المادة البيضاء للدماغ المنتشر وشكل الجسم النحيل والاعتلال العصبي المحيطي والاعتلال العضلي
الاعتلال العصبي والرنح والتهاب الشبكية الصباغي (NARP)	الضعف العضلي والرنح والخسارة المترقية للرؤية ويرافقها الخرف والنوبات الاختلاجية والضعف العضلي الداني

الاضطرابات المتقدرية بواسطة المجين genome المتقدري من مصدر أمومي. يتم وضع التشخيص بالاعتماد على المظاهر السريرية والتي يتم تعزيزها بمظاهر الخزعة العضلية (عادةً ما توجد الألياف "الحُمُر الممزقة ragged red" و/أو الألياف سلبية السيتوكروم أوكسيداز cytochrome oxidase) بالإضافة لوجود طفرات نوعية تظهر إما بفحص الدم أو الفحص العضلي والذي يعوَّل عليه أكثر، يمكن أن تحدث الطفرات إما كطفرات نقطية أو بسبب الحذف في DNA المتقدرات.

هنالك اضطراب يدعى باعتلال العصب البصري الوراثي لِليبير Leber hereditary optic neuropathy (LHON) يتميز بخسارة الرؤية الحادة أو تحت الحادة، يكون أكثر شيوعاً عند الذكور، يحدث بسبب ضمور القرص البصري ثنائي الجانب، تسبب ثلاث طفرات نقطية أكثر من 90% من حالات اعتلال العصب البصري الوراثي لِليبير.

اعتلالات القنوات Channelopathies

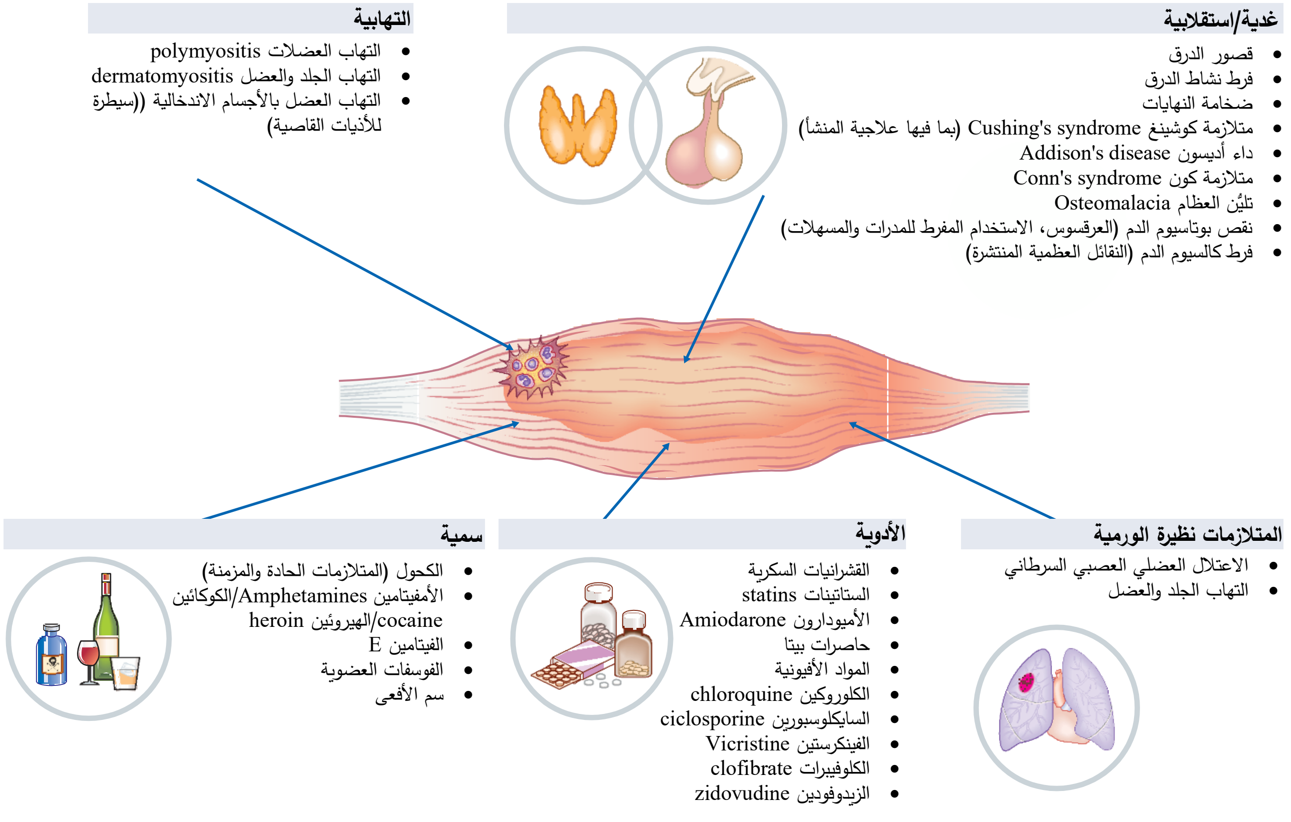
تؤدي الشذوذات الموروثة في القنوات الشاردية لشوارد الصوديوم والكالسيوم والكلور في العضلات المخططة لحدوث متلازمات متنوعة من الشلل النوبي العائلي وتشنج العضل التوتري myotonia وفرط الحرارة الخبيث malignant hyperthermia، يمكن تشخيص هذه المتلازمات عن طريق خصائصها السريرية والشذوذات في مستوى البوتاسيوم (الإطار 25.94)، يعد الفحص الوراثي متوفراً لهذه الاضطرابات.

الاعتلالات العضلية المكتسبة Acquired myopathies

تتضمن الاعتلالات العضلية الالتهابية أو الاعتلال العضلي المرتبط بمجموعة من الاضطرابات الاستقلابية والغدية أو التعرُّض للأدوية والسموم (الشكل 25.53).

25.94 اعتلالات القنوات العضلية

القناة	الداء العضلي	المورثة ونمط الوراثة	الملامح السريرية
الصوديوم	نظير داء التشنج العضلي التوتري الخلقي paramytonia congenita	SCN4A في القطعة 35 من الذراع الطويل للصبغي 17 (17q35) جسدي سائد	تشنج عضلي توتري يسببه البرد مع ضعف عضلي نوبي يحدث بسبب التمرين والبرد
	التشنج العضلي التوتري الذي يتفاقم بالبوتاسيوم	SCN4A	تشنج عضلي توتري صرف دون ضعف عضلي يحدث بسبب البوتاسيوم
	شلل فرط البوتاسيوم النوبي	SCN4A جسدي سائد	يحدث لفترة قصيرة (دقائق لساعات)، نوبات متكررة من الضعف العضلي الذي يحدث بسبب الراحة والبرد والبوتاسيوم والصيام والحمل والشدة أقل شيوعاً من شلل نقص البوتاسيوم النوبي
	شلل نقص البوتاسيوم النوبي	SCN4A جسدي سائد (تحدث ثلث الحالات بسبب طفرات جديدة)	ضعف عضلي نوبي يحدث لفترة أطول (ساعات لأيام) يُثار بالراحة واستهلاك الكربوهيدرات والبرد
الكلور	داء التشنج العضلي التوتري الخلقي myotonia congenital:		
	داء تومسن Thomsen's disease	CLCN1 جسدي سائد	يكون التشنج العضلي التوتري عادةً بسيطاً مع ضعف عضلي بسيط
	داء بيكر Becker's disease	CLCN1 جسدي متنحّ	يكون التشنج العضلي التوتري غالباً شديداً مع ضعف عضلي عابر
الكالسيوم	شلل نقص البوتاسيوم النوبي	CACNA1S جسدي سائد	ضعف عضلي نوبي يُثار بوجبة من الكربوهيدرات
	فرط الحرارة الخبيث	CACNA1S, CACNL2A جسدي سائد	يحدث فرط في السخونة بسبب النشاط العضلي الزائد والذي يُحرَّض بالأدوية التي عادةً ما تكون من العوامل المُخدِّرة، يعد السبب الأكثر شيوعاً للموت أثناء التخدير العام
البوتاسيوم	متلازمة أنديرسين–تاويل Andersen-Tawil syndrome	KCNJ2 جسدي سائد	مشابه لشلل نقص البوتاسيوم النوبي ويرتبط بالملامح القلبية وغير المتعلقة بالاعتلال العضلي (الهيكلية والوجهية)
مستقبل الريانودين Ryanodine	فرط الحرارة الخبيث	RYR1 في القطعة 13 من الذراع الطويل من الصبغي 19 (19q13)	كما في فرط الحرارة الخبيث أعلاه
	داء لب العضلات المركزي ومتعدد المراكز	RYR1 في الغالب جسدي سائد	يتظاهر في سن الإرضاع بضعف عضلي بسيط مترقّ


غدية/استقلابية
قصور الدرق
فرط نشاط الدرق
ضخامة النهايات
متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome (بما فيها علاجية المنشأ)
داء أديسون Addison's disease
متلازمة كون Conn's syndrome
تليُّن العظام Osteomalacia
نقص بوتاسيوم الدم (العرقسوس، الاستخدام المفرط للمدرات والمسهلات)
فرط كالسيوم الدم (النقائل العظمية المنتشرة)
التهابية
التهاب العضلات polymyositis
التهاب الجلد والعضل dermatomyositis
التهاب العضل بالأجسام الاندخالية ((سيطرة للأذيات القاصية)
المتلازمات نظيرة الورمية
الاعتلال العضلي العصبي السرطاني
التهاب الجلد والعضل
الأدوية
القشرانيات السكرية
الستاتينات statins
الأميودارون Amiodarone
حاصرات بيتا
المواد الأفيونية
الكلوروكين chloroquine
السايكلوسبورين ciclosporine
الفينكرستين Vicristine
الكلوفيبرات clofibrate
الزيدوفودين zidovudine
سمية
الكحول (المتلازمات الحادة والمزمنة)
الأمفيتامين Amphetamines/الكوكائين cocaine/الهيروئين heroin
الفيتامين E
الفوسفات العضوية
سم الأفعى

الشكل 25.53 أسباب الاعتلال العضلي الداني المكتسب.

للمزيد من المعلومات

مقالات المجلات

Scolding N, Barnes D, Cader S, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease- modifying treatments in multiple sclerosis. Pract Neurol 2015; 0:1–7.

المواقع

aneuroa.org/ American Neurological Association.

brainandspine.org.uk and dizziness-and-balance.com/disorders diagnosing benign paroxysmal positional vertigo.

epilepsydiagnosis.org International League Against Epilepsy: free access to videos of different seizure types and clinical summaries of the epilepsies.

headinjurysymptoms.org Symptoms and management of mild and moderate head injury.

ihs-classification.org/en/ International Headache Society: full access to 3rd edition of International Classification of Headache Disorders.

neurosymptoms.org Advice on managing functional neurological symptoms.

ninds.nih.gov National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

sign.ac.uk Scottish Intercollegiate Guidelines network: SIGN 107 Diagnosis and management of headache in adults; SIGN 110 Early management of patients with a head injury; SIGN 113 Diagnosis and pharmacological management of Parkinson’s disease; SIGN 143 Diagnosis and management of epilepsy in adults.

wfneurology.org World Federation of Neurology.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

26

P Langhorne

طِبُّ السكتة الدماغية

الفحص السريري في داء السّكتة 1866

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا 1869

الاستقصاءات 1869

الشكايات المُحضِرة للمريض 1872

- الضعف 1872
- اضطراب الكلام 1872
- العجز البصريّ 1872
- الخلل الإبصاريّ الفراغيّ 1872
- الرَّنَح 1872
- الصُّداع 1872
- نوبة الصرع 1872
- السُّبات 1872

السكتة الدماغيّة 1873

- الفيزيولوجيا المرضيّة 1873
- الملامح السريريّة 1875
- الاستقصاءات 1879
- التدبير العلاجيّ 1881

النزف تحت العنكبوتيّ 1884

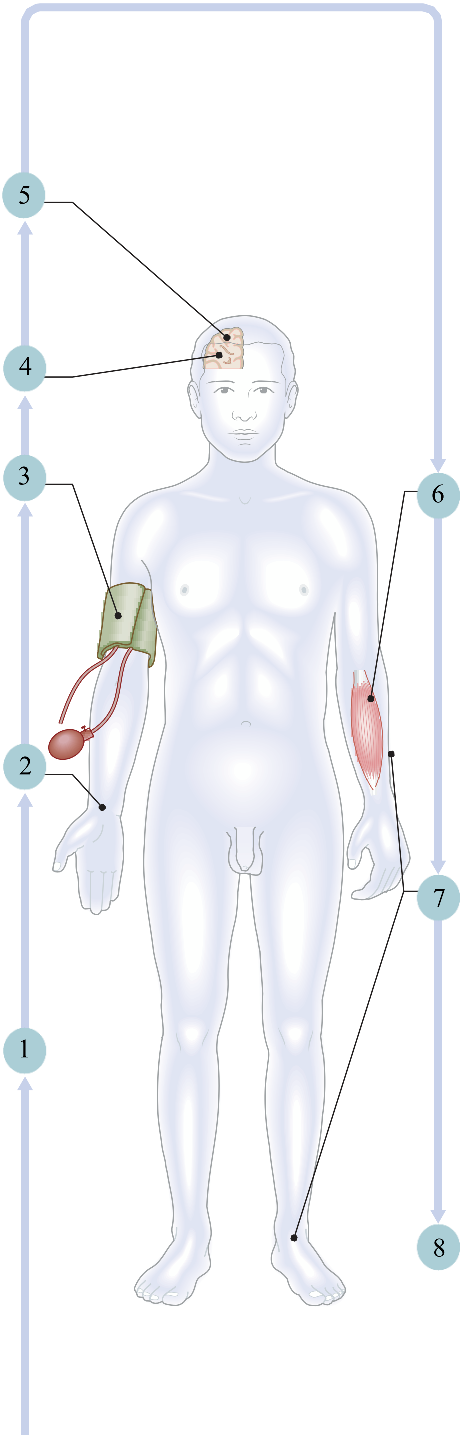
- الملامح السريريّة 1885
- الاستقصاءات 1885
- التدبير العلاجيّ 1885

آفات الأوردة الدماغيّة 1886

- الملامح السريريّة 1887
- الاستقصاءات والتدبير العلاجيّ 1887

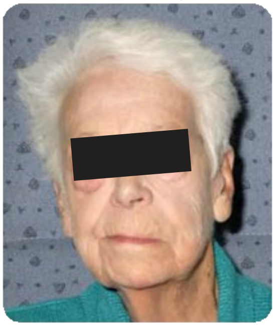
للمزيد من المعلومات 1887

الفحص السريري في داء السّكتة



1 المظهر العام

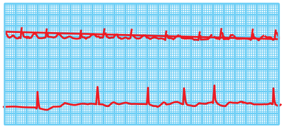
مستوى الوعي
الوضعية: هل هو مائل لجهة واحدة؟
التناظر الوجهي


[redacted]

شلل العصب الوجهي (العصب السابع) الأيسر

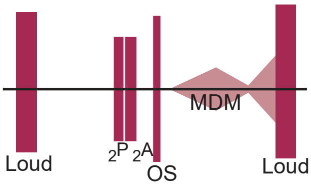
2 النبض

المعدل والنُّظُم



رجفان أذيني

3 الضغط الدموي والإصغاء القلبي



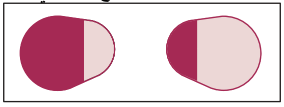
تضيُّق تاجي

4 الوظيفة الدماغية العليا

الكلام واللغة
الانتباه والإهمال
اختبار عقلي مختصر

5 وظيفة الأعصاب القحفية

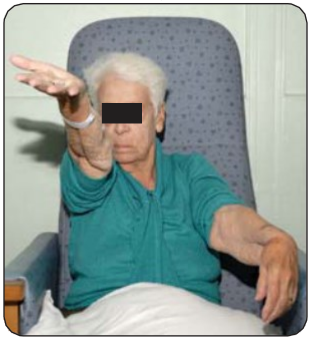
صلابة/ألم العنق
الحقول البصرية
الشلل العصبي، على سبيل المثال: العصب الثالث أو السادس أو السابع أو الثاني عشر



عيب في المجال البصري

6 الجهاز الحركي

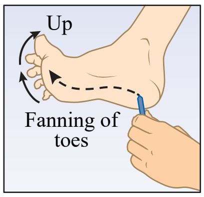
الكتلة العضلية
الشذوذ في الوضعية والحركة
التوتر
القوة، والتي تشمل الميل للكبّ pronator drift
التناسق
المنعكسات الوترية
المنعكسات الأخمصية


[redacted]

ميل أيسر للكبّ

7 الجهاز الحسي

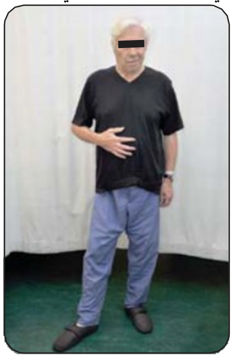
إحساس اللمس
الوظيفة الحسية القشرية: عدم الانتباه أو الإهمال الحسي



المنعكس الأخمصي بالبسط

8 المشية

هل هو قادر على حمل وزنه؟
مترنِّح
نمط المشي الخاص بالخزل الشقي


[redacted]

وضعية الخزل الشقي

التقييم السريع للسكتة المشتبه بها

مقياس روزيير Rosier scale

يمكن أن يستخدم من قبل طاقم الإسعاف كدليل على احتمالية وجود السكتة بوجود التظاهرات الحادة التالية:

الضعف الوجهي أحادي الجانب	+1	خسارة الوعي	−1
ضعف القبضة أحادي الجانب	+1	النوبة الصرعية	−1
ضعف الذراع أحادي الجانب	+1		
ضعف الساق أحادي الجانب	+1		
خسارة الكلام	+1		
عيوب المجال البصري	+1		

الإجمالي (−2 إلى +6)؛ يشير الناتج>0 لكون السكتة سببا محتملاً

استبعاد انخفاض سكر الدم

- قياس غلوكوز الدم في السرير بواسطة BMstix

عيوب اللغة

- يمكن أن تشير القصة والفحص السريري لعيوب في اللغة
- افحص الاستيعاب ("ارفع ذراعيك، أغلق عينيك") لكشف الخلل في فهم الكلام receptive dysphasia
- اطلب من المريض أن يسمي الأشخاص/الأشياء (مثل: ممرضة، ساعة، قلم) لكشف خلل التسمية nominal dysphasia
- افحص النطق (اطلب من المريض أن يكرر العبارات من بعدك) لكشف الرتّة dysarthria

العيوب الحركية

العلامات الهرمية الدقيقة:

- تحقق من وجود الميل للكب: اطلب من المريض أن يمد ذراعيه وأن يحافظ على هذه الوضعية مع إغلاق العينين (شاهد العكس)
- تحقق من التبدلات في حركات الأصابع الدقيقة

عدم الانتباه الحسي والبصري

- تحقق من سلامة المجال الحسي/البصري وذلك باختبار كل جانب على حدى
- أعِد اختبار المجالات الحسية/البصرية وذلك بالاختبار المتزامن للجهتين؛ حيث لن يحدث الاحساس/الرؤية في الجانب المصاب
- أجري اختبار رسم الساعة (انظر للأسفل)

الرنح الجذعي Truncal ataxia

- تحقق إذا كان المريض قادراً على النهوض أو الوقوف بدون دعم

الفحص العام

الجلد

- اللويحة الصفراء Xanthelasma
- الطفح (التهاب الشرايين، النزوف الشظوية)
- تغير اللون (نقص تروية الطرف، الخثار الوريدي العميق)
- أذية الانضغاط

العيون

- القوس الشيخية Arcus senilis
- اعتلال الشبكية السكري
- اعتلال الشبكية بارتفاع ضغط الدم
- الصمات الشبكية

الجهاز القلبي الوعائي

- نُظُم القلب (هل يوجد رجفان أذيني؟)
- ضغط الدم (عالي أو منخفض)
- اللغط السباتي Carotid bruit
- النبض الوريدي الوداجي (يرتفع في القصور القلبي وينخفض في انخفاض حجم الدم)
- النفخات (مصدر الانصمام)
- النبض واللغط المحيطي (هل يوجد اعتلال شرياني معمم؟)

الجهاز التنفسي

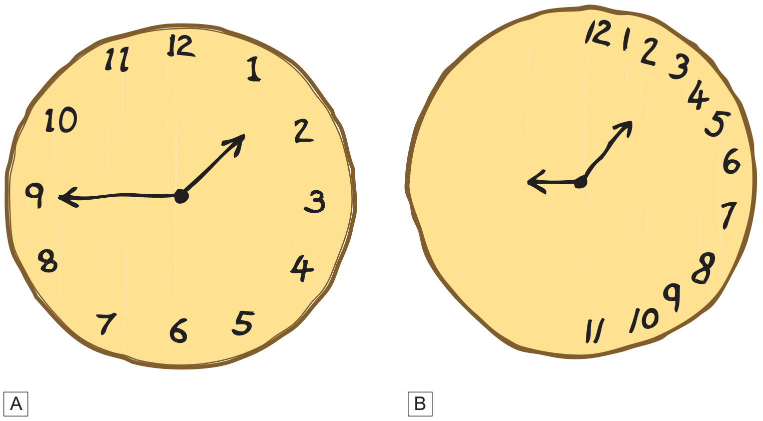
- علامات على الوذمة الرئوية أو على الخمج
- الإشباع الأوكسجيني

البطن

- مثانة مجسوسة (احتباس بولي)

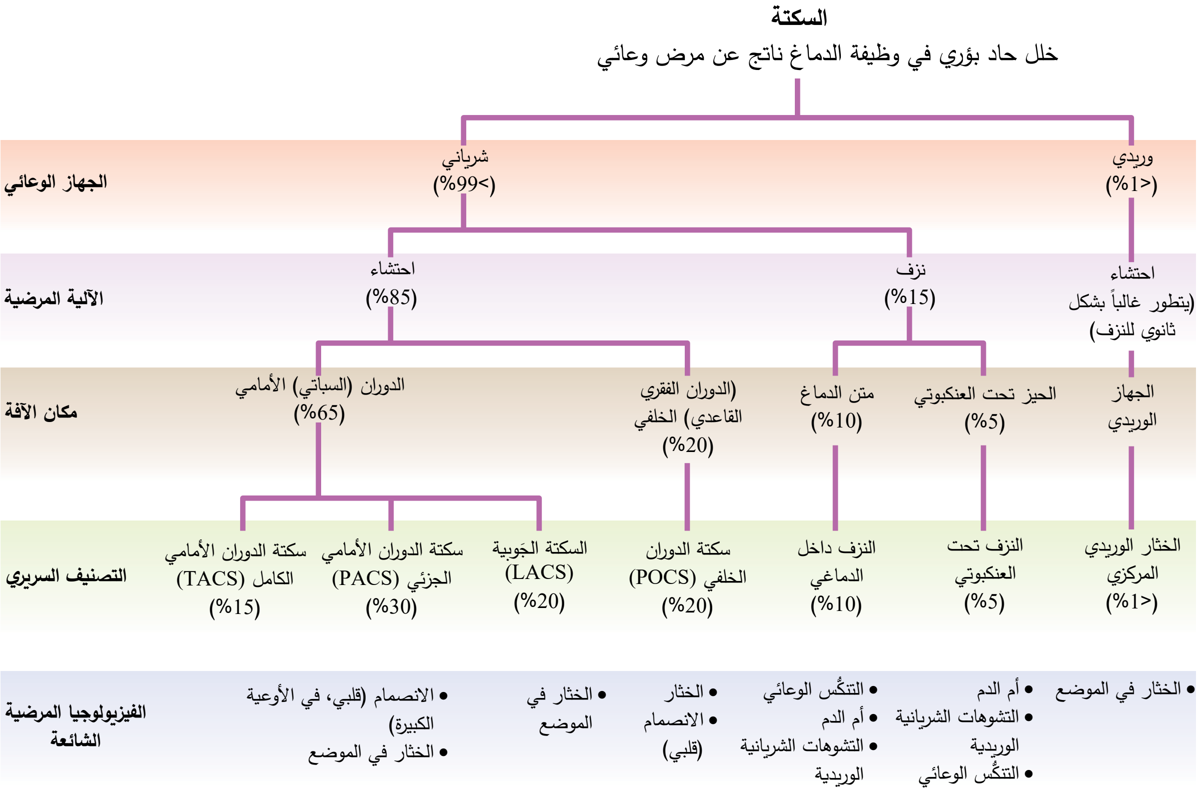
الجهاز التحرُّكي

- الإصابات التي تحدث أثناء الانهيار والسقوط
- الأمراض المرافقة التي تؤثر على الشفاء مثل: الفُصال العظمي

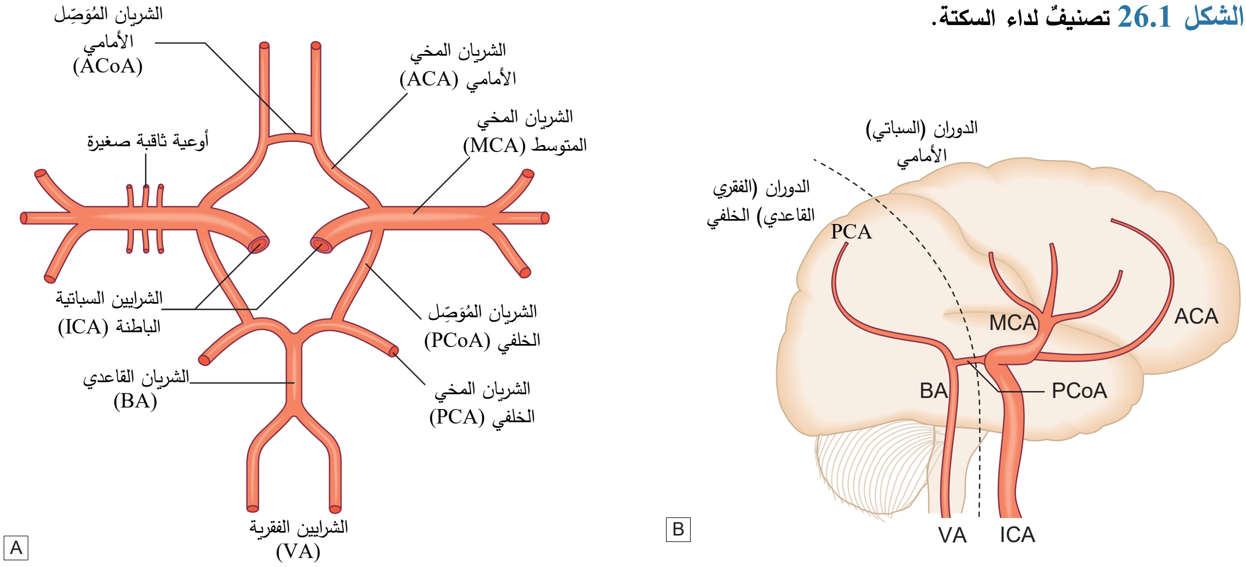


اختبار رسم الساعة A صورة رُسمت من قبل طبيب. B صورة رُسمت من قبل مريض مصاب بإهمال الجانب الأيسر *left-sided neglect*.

يعد الداء الوعائي الدماغي سبب الوفاة الثالث بالشيوع في البلدان ذات الدخل العالي بعد السرطانات والداء القلبي الإقفاري والسبب الأكثر شيوعاً للإعاقة الجسدية الشديدة. يتضمن مجالاً من اضطرابات الجهاز العصبي المركزي (الشكل 26.1)، تعد السكتة Stroke التظاهر السريري الأكثر شيوعاً للداء الوعائي الدماغي حيث تؤدي لنوبات من خلل الوظيفة الدماغية بسبب نقص التروية الموضعية أو النزف. ستتم مناقشة كل من النزف تحت العنكبوتي subarachnoid haemorrhage (SAH) والخثار الوريدي الدماغي cerebral venous thrombosis (CVT) بشكل منفصل بسبب اختلاف فيزيولوجيتهما المرضية وتظاهراتهما السريرية وتدبيرهما عن السكتة.


السكتة
خلل حاد بؤري في وظيفة الدماغ ناتج عن مرض وعائي
الجهاز الوعائي
وريدي (<1%)
شرياني (>99%)
الآلية المرضية
احتشاء (يتطور غالباً بشكل ثانوي للنزف)
نزف (15%)
احتشاء (85%)
مكان الآفة
الجهاز الوريدي
الحيز تحت العنكبوتي (5%)
متن الدماغ (10%)
(الدوران الفقري) القاعدي) الخلفي (20%)
الدوران (السباتي) الأمامي (65%)
التصنيف السريري
الخثار الوريدي المركزي (<1%)
النزف تحت العنكبوتي (5%)
النزف داخل الدماغي (10%)
سكتة الدوران الخلفي (POCS) (20%)
السكتة الجَوبية (LACS) (20%)
سكتة الدوران الأمامي الجزئي (PACS) (30%)
سكتة الدوران الأمامي الكامل (TACS) (15%)
الفيزيولوجيا المرضية الشائعة
• الخثار في الموضع
• أم الدم
• التشوهات الشريانية الوريدية
• التنكُّس الوعائي
• التنكُّس الوعائي
• أم الدم
• التشوهات الشريانية الوريدية
• الخثار
• الانصمام (قلبي)
• الخثار في الموضع
• الانصمام (قلبي، في الأوعية الكبيرة)
• الخثار في الموضع

الشكل 26.1 تصنيفٌ لداء السكتة.


الشريان المُوَصِّل الأمامي (ACoA)
الشريان المخي (ACA) الأمامي
أوعية ثاقبة صغيرة
الشريان المخي (MCA) المتوسط
الشرايين السباتية (ICA) الباطنة
الشريان المُوَصِّل (PCoA) الخلفي
الشريان القاعدي (BA)
الشريان المخي (PCA) الخلفي
الشرايين الفقرية (VA)
A
الدوران (السباتي) الأمامي
الدوران (الفقري) القاعدي) الخلفي
PCA
MCA
ACA
BA
PCoA
VA
ICA
B

الشكل 26.2 الدوران الشرياني للدماغ. A مظهر أفقي. B مظهر جانبي.

التشريح الوظيفي والفيزيولوجيا

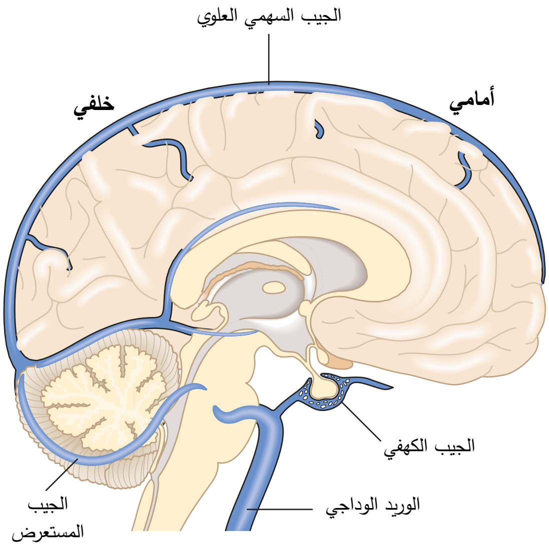
تأتي التروية الرئيسية للدماغ من الشريانين السباتيّين الباطنين اللذين يرويان القسم الأمامي من الدماغ بواسطة الشرايين المخية الأمامية والمتوسطة بالإضافة للشرايين الفقرية والقاعدية (الجهاز الفقري القاعدي) الذين يروون القسم الخلفي من الدماغ بواسطة الشرايين المخية الخلفية، يقوم الشريانان المخي الأمامي والمتوسط بتروية الفصوص الجبهية والجدارية بينما يروي الشريان المخي الخلفي الفص القذالي، تقوم الشرايين الفقرية والقاعدية بتروية جذع الدماغ والدماغ المتوسط والمخيخ (الشكل 26.2). لقد تم وصف وظائف هذه المناطق من الدماغ في الفصل 25. تروي الشرايين الموصلة مناطق الاتصال بين مناطق التروية الأمامية والخلفية بالإضافة لما بين نصفي الكرة الأيمن والأيسر مشكلة اتصالات تفاغرية واقية تشكل حلقة ويليس the circle of Willis. تحافظ الآليات المنظمة في حالة الصحة على جريان دموي دماغي ثابت عبر امتلاكها مجالاً واسعاً من الضغوط الدموية الشريانية لتلبي النشاط الاستقلابي الدماغي العالي في حالة الراحة؛ تتوسع الأوعية الدموية الدماغية عند انخفاض الضغط الدموي الجهازي وتتقبض عندما يرتفع، يمكن أن تتعطل آلية التنظيم الذاتي تلك بعد السكتة. يتشكل جهاز العود الوريدي باجتماع الجيوب الوريدية على سطح الدماغ وينزح إلى الأوردة الوداجية (الشكل 26.3).

الاستقصاءات

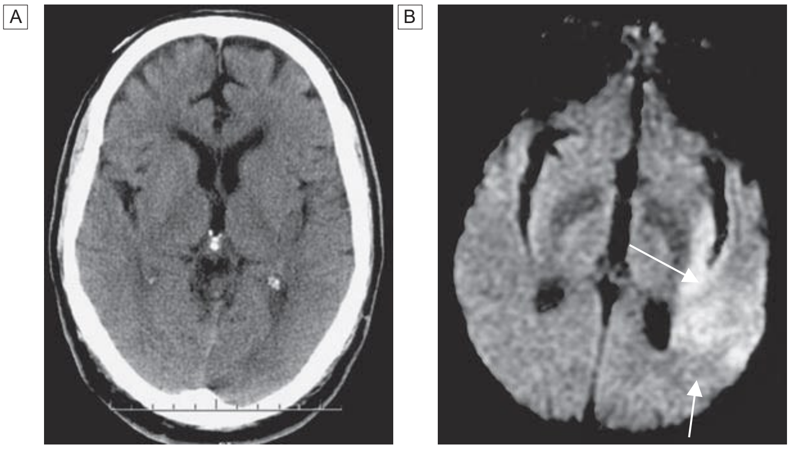
يمكن أن تكون مجموعة من الاستقصاءات مطلوبة للإجابة عن أسئلة معينة بما يخص بنية ووظيفة الدماغ إضافة لوظيفة الجهاز الوعائي.

التصوير العصبي Neuroimaging

يعد المسح بالتصوير المقطعي المحوسب (CT) عماد التصوير الطارئ في حالة السكتة، يسمح بالتعرف السريع على النزف داخل الدماغي بالإضافة "لمقلدات" السكتة (والتي هي



الشكل 26.3 الدوران الوريدي للدماغ.



الشكل 26.4 سكتة حادة تُشاهد على المسح بالتصوير المقطعي المحوسب *(CT)* مع مظهر موافق على التصوير بالرنين المغناطيسي *(MRI)*. A يمكن ألا يظهر التصوير المقطعي المحوسب أي دليل في الاحتشاء الباكر. B صورة موافقة عند إجراء متتالية التصوير بالتوزُّع *diffusion weighted imaging (DWI)* في سياق التصوير بالرنين المغناطيسي تظهر تغيرات تدل على الاحتشاء في منطقة توزع الشريان المخي المتوسط (الأسهم). *تعود ملكية الصور A و B لـ Dr A.Farrel و Prof. J. Wardlaw.*

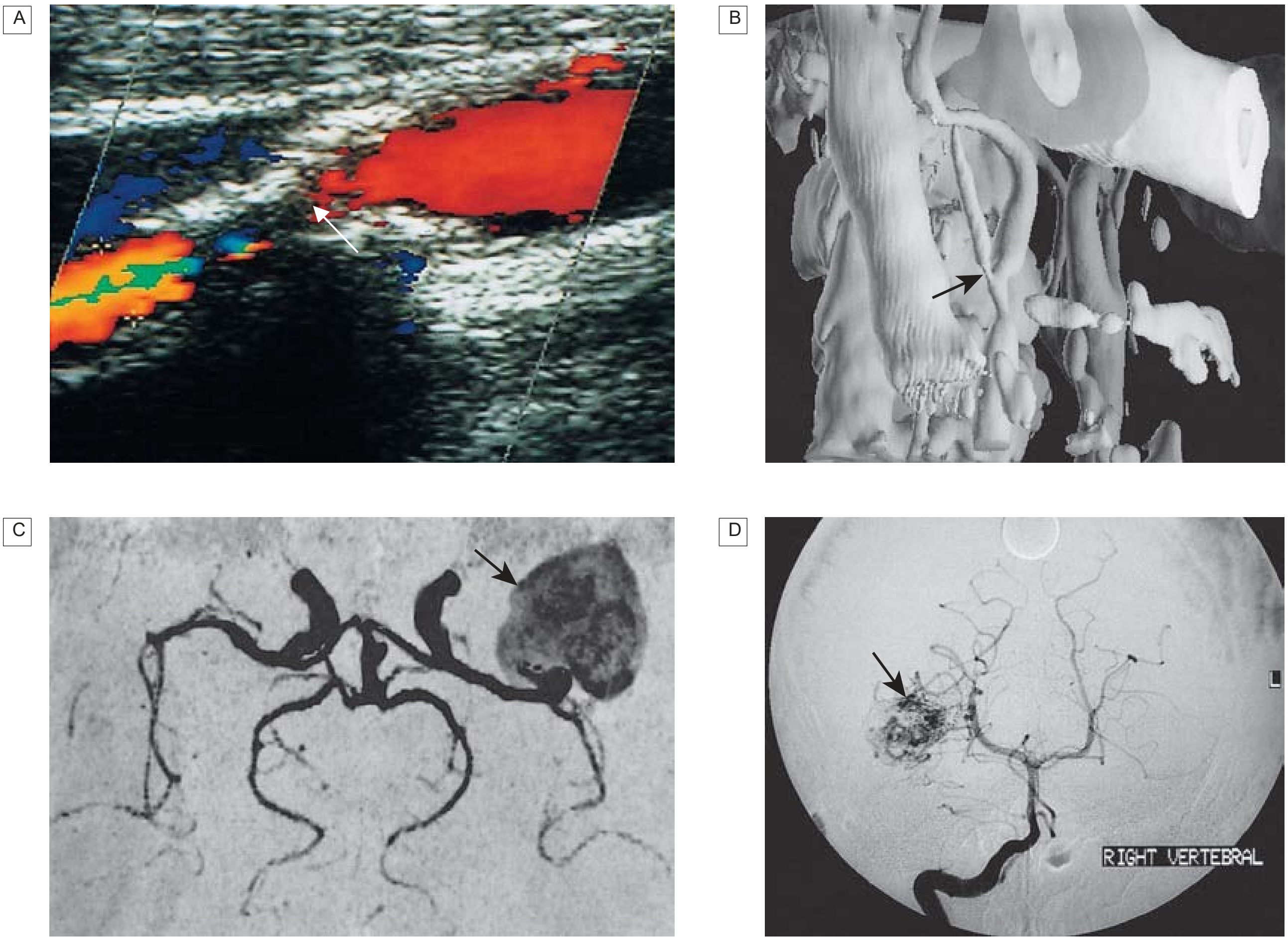
الآليات المرضية غير السكتة التي تتمتع بتظاهرات مشابهة) كالأورام. يستخدم التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) عند عدم تأكيد التشخيص أو وجود تظاهرات متأخرة وعند الحاجة للمزيد من المعلومات عن بنية ووظيفة الدماغ (الشكل 26.4)، تتضمن مضادات استطباب التصوير بالرنين المغناطيسي: ناظمات الخُطى القلبية بالإضافة لرُهاب الأماكن المغلقة claustrophobia الذي يظهر عند الدخول إلى الماسح. يستخدم الآن كلّ من تصوير الأوعية المقطعي المحوسب (CTA) وتصوير التروية المقطعي المحوسب CT perfusion لتمييز الدوران الدماغي ومناطق نقص التروية بشكل أفضل.

التصوير الوعائي Vascular imaging

يتم استخدام تقنيات متنوعة للحصول على صور للأوعية الدموية خارج وداخل القحف (الشكل 26.5)، يعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية أقلها غزواً (المسح بالدوبلر أو الدوبلكس) ويستخدم لتصوير الشرايين السباتية والفقرية في العنق، وعند إجرائه بيد خبيرة يمكن الحصول على معلومات موثوقة حول درجة التضيُّق الشرياني ووجود اللويحات المتقرحة، يمكن فحص الجريان الدموي ضمن الأوعية داخل الدماغ بواسطة الدوبلر عبر القحف، ولأن الدقة التشريحية محدودة في هذه الطريقة فإنها تتطور ولم تعد العديد من المراكز تطلب التصوير الوعائي التقليدي قبل إجراء استئصال باطن الشريان السباتي carotid endarterectomy (انظر للأسفل). يمكن التحري أيضاً عن جريان الدم بمتتاليات خاصة عند تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسي (MRA) أو بتصوير الأوعية المقطعي المحوسب (CTA) لكن الدقة التشريحية ما تزال أقل جودة من التصوير الوعائي داخل الشرياني والذي يكشف حدود الأوعية الدموية عن طريق حقن مادة ظليلة على الأشعة وريدياً أو داخل الشريان. يمكن دعم صور الأشعة السينية باستخدام الاقتطاع الرقمي المحوسب أو باستخدام التصوير المقطعي المحوسب الحلزوني spiral CT، وبسبب وجود نسبة عالية من خطر حدوث الاختلاطات يتم الاحتفاظ بتصوير الأوعية الظليل داخل الشرياني للوقت الذي تقدم فيه الوسائل غير الغازية صورة تناقضية أو معلومات غير كاملة أو عندما يكون من الضروري تصوير الدوران داخل القحف بشكل مفصل كما يحدث عند الحاجة لتصوير أم الدم الكيسية saccular aneurysm أو التشوه الشرياني الوريدي أو التهاب الأوعية بدقة.

اختبارات الدم Blood tests

تكشف هذه الاختبارات عن الأسباب المستبطنة للداء الوعائي الدماغي والأمثلة على ذلك: غلوكوز الدم (الداء السكري) أو الشحوم الثلاثية والكوليسترول (ارتفاع شحوم الدم) أو تعداد الدم الكامل (احمرار الدم)، يمكن أن تكون سرعة التثفل الكريوية (ESR) والاختبارات المناعية كالأضداد السيتوبلاسمية المضادة للعدلات (ANCAs) مطلوبة عند الشك بالتهاب الأوعية، يمكن أن تُستطب اختبارات مورثية لكشف حالات موروثة نادرة مثل اعتلال الشرايين الدماغية الجسمي السائد مع احتشاءات تحت قشرية واعتلال المادة البيضاء للدماغ cerebral autosomal arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy (CADASIL).



الشكل 26.5 **التقنيات المختلفة لتصوير الأوعية الدموية.** A يظهر المسح بالدوبلر تضيق 80% ضمن الشريان السباتي الباطن (السهم). B إعادة تشكيل ثلاثية الأبعاد للتصوير الوعائي المقطعي المحوسب تظهر تضيُّقاً في التفرع السباتي (السهم). C تصوير للأوعية بالرنين المغناطيسي يظهر أم دم عملاقة في منتصف تفرُّع الشريان المخي المتوسط (السهم). D تصوير وعائي داخل الشريان يظهر تشوهاً شريانياً وريدياً (السهم).

تعود ملكية الصور من A إلى D لـ Dr D. Collie.

الاستقصاءات القلبية الوعائية Cardiovascular investigations

يمكن أن يُظهر تخطيط كهربية القلب ECG بما فيه مراقبة مخطط كهربية القلب وتصوير القلب بالأمواج فوق الصوتية الشذوذات التي يمكن أن تسبب الانصمام القلبي في السكتة.

البزل القطني Lumbar puncture

يتم الاحتفاظ بالبزل القطني لاستقصاء النزف تحت العنكبوتية (SAH).

الشكايات المُحضِرة للمريض

تتطور معظم الآفات الوعائية في غضون دقائق أو ساعات لذا يجب أخذ التشخيصات التفريقيّة للمرضى الذين يعانون من أيّة تظاهرات عصبيّة حادة بعين الاعتبار.

الضعف Weakness

الضعف أحادي الجانب هو التظاهر التقليدي للسكتة الدماغية ونادراً ما يحدث في الخثار الوريدي المخي CVT. يكون الضعف مفاجئ ويتطوّر بسرعة كما أنّه يتّبع نمط الفالج hemiplegic (انظر الشكل 25.17) ونادرا ما يسبّب حركة غير طبيعية مرتبطة به. تقلّ المنعكسات في البداية لكن فيما بعد تصبح مزدادة مع ظهور النمط التّشنجيّ (انظر الإطار14.25) وغالباً ما يكون هناك ضعف بالعصبون المحرِّك العلوي للوجه (العصب القحفيّ السابع).

اضطراب الكلام Speech disturbance

يعدّ عسر الكلام Dysphasia والرُّتَّة Dysarthria من أكثر التظاهرات شيوعاً لاضطرابات الكلام.

يشير عسر الكلام إلى تلف الفص المسيطر الجبهي أو الجداري (الإطار 25.2) في حين أن الرُّتَّة هي سِمة غير موضعيّة تعكس ضعف أو عدم تناسق الوجه أو البلعوم أو الشفتين أو اللسان أو الحنك.

العجز البصريّ Visual deficit

يمكن أن يكون فقدان البصر ناتجاً عن نقص تروية أحادي الجانب بالعين (يدعى كُمنَة عابِرَة amaurosis fugax) الناجم عن اضطراب جريان الدّم في الشريان السباتيّ الباطن والشريان العينيّ مما يؤدي إلى العَوَر monocular blindness. ينتج العمى الشِقّي في الجانب المقابل Contralateral hemianopia عن نقص تروية القشرة القذالية أوالمسالك العصبية التالية للتصالب.

الخلل الإبصاريّ الفراغيّ Visuo-spatial dysfunction

يؤدي الضرر الذي يلحق بالقشرة غير المسيطرة غالباً إلى خلل إبصاريّ فراغيّ في الجانب المقابل على سبيل المثال إهمال حسي أو بصري neglect ولاأدائيّة apraxia (عدم القدرة على أداء المهام المعقدة على الرغم من أنّ الوظائف الحسيّة والحركيّة والمخيخيّة طبيعيّة) ويشخَّص بشكل خاطئ أحياناً على أنَّه هذيان delirium.

الرَّنَح Ataxia

تسبب السكتة الدماغيّة ضرراً في المخيخ وتوصيلاته التي يمكن أن تظهر على شكل رَنَح حاد.

وقد يكون هناك ملامح لإصابة جذع الدماغ مرافقة للرَّنَح مثل الشَفَع diplopia والدّوار vertigo. يتضمّن التشخيص التفريقيّ الاضطرابات الدهليزيّة Vestibular disorders

الصُّداع Headache

إنّ الصداع الشديد المفاجئ هو أحد الأعراض الرئيسية للنزف تحت العنكبوتيّ Subarachnoid haemorrhage كما أنّه يحدث أيضاً في آفات الوريد المخيّ و النزف داخل المخ intracerebral haemorrhage. على الرغم من أنّ الصُّداع شائع في السكتة الدماغيّة الإقفاريّة الحادّة إلّا أنّه من النّادرأن يكون له سمة سائدة، ويشيع الصداع أيضاً في أمراض الوريد المخيّ.

نوبة الصرع Seizure

إنّ النوبة الصرعيّة غير معتادة الحدوث في السكتة الدماغيّة الإقفاريّة الحادّة، وعند حدوثها قد تكون معمَّمة أو بؤريّة (خاصّةً في آفات الأوردة الدماغيّة).

السُّبات Coma

إنّ السُّبات غير شائع الحدوث في السكتة الدماغيّة الإقفاريّة الحادّة على الرغم من حدوثه بحالات إصابة جذع الدماغ،

وفي حال وجوده في ال24ساعة الأولى فإنّه يشير إلى نزف تحت العنكبوتيّ أو نزف داخل المخ.

السكتة الدماغيّة

السكتة الدماغيّة هي حالة طبيّة طارئة شائعة الحدوث ، يزاد معدل وقوعها مع التقدُّم بالعمر وفي العديد من البلدان ذات الدخل المنخفض والمتوسط بالاقتران مع أنماط الحياة الأقلّ صحة.

يموت حوالي20% من مرضى السكتة الدماغيّة في غضون شهر من حدوثها ومالا يقلّ عن نصف أولئك الذين بقوا على قيد الحياة يعانون من إعاقة جسدية.

الفيزيولوجيا المرضيّة Pathophysiology

من بين 10000 شخص من العامّة يعاني 180−300 منهم من السكتة الدماغيّة سنويّاً، 85% من أولئك المرضى لديهم احتشاء دماغي بسبب عدم كفاية جريان الدم إلى جزء ما من الدماغ، و معظم الباقين لديهم نزف داخل المخ haemorrhage intracerebral (الشكل 26.1).

احتشاء الدماغ Cerebral infraction

يحدث احتشاء الدماغ في الغالب بسبب داء الانصمام الخثاريّ thromboembolic disease الثانويّ للتصلُّب العصيديّ atherosclerosis في الشرايين الرئيسيّة خارج القحف (الشريان السباتي وقوس الأبهر). حوالي20% من حالات الاحتشاء ناتجة عن صمّة منطلقة من القلب، و20% أخرى ناتجة عن خثار في الموضع thrombosis in situ ناجم عن آفة داخليّة المنشأ في الأوعية الثاقبة الصغيرة (الشرايين العدسيَّة المُخَطَّطة lenticulostriate artery) ممّا ينتج ما يسمّى الاحتشاءات الجَوبيّة lacunar infraction.

تعكس عوامل خطر السكتة الدماغيّة الإقفاريّة عوامل خطر مرض الأوعية المُسْتَبطَنة (الإطار 26.1)

حوالي 5% من الحالات تكون بسبب أسباب نادرة تتضمّن التهاب الأوعية الدموية والتهاب شغاف القلب وآفات الوريد المخي(انظر أدناه).

يستغرق الاحتشاء الدماغي بضع ساعات حتى يكتمل على الرغم من أن عجز المريض قد يكون في أقصى الحدود بعد فترة وجيزة من انسداد الأوعية الدموية.

يمكن منع حدوث الاحتشاء بعد انسداد الشريان الدماغي من خلال فتح قنوات تفاغريّة من مناطق الشرايين الأخرى التي تعيد التروية الدموية لمناطقها.

وبالمثل، يؤدي انخفاض ضغط التروية إلى تغييرات استتبابيّة معاوضة للمحافظة على أكسجة النسج (الشكل26.6)؛ حيث يمكن لهذه التغييرات المعاوضة في بعض الأحيان أن تمنع حتى انسداد الشريان السباتي من أي تأثير ظاهر سريرياً.

26.1 عوامل خطر السكتة الدماغية

عوامل خطر ثابتة

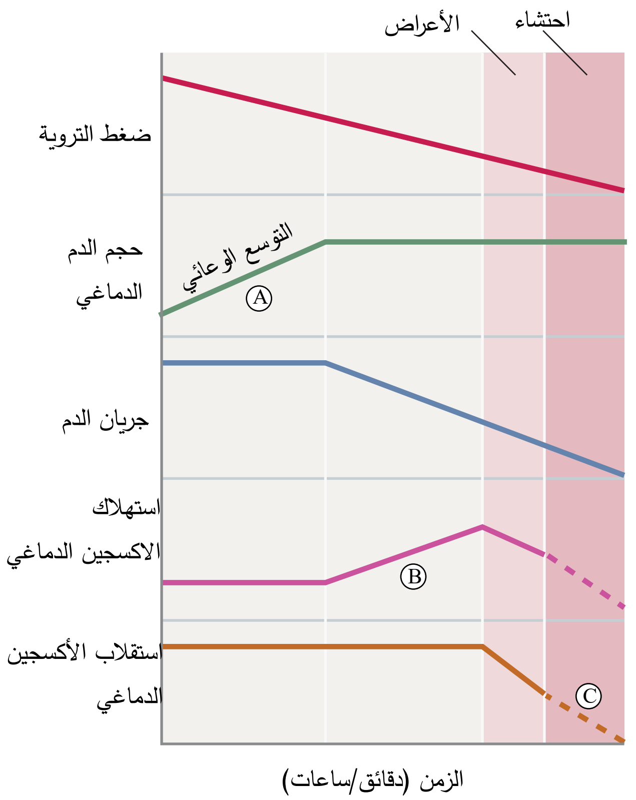
- الجنس (الذكور>الإناث باستثناء حالة التقدم بالعمر)
- العمر
- الوراثة
- فقر الدم المنجلي
- ارتفاع الفيبرينوجين
- العرق (الكاريبيون الأفارقة>الآسيويين>الأوربيين)
- سوابق حادث وعائي (احتشاء العضلية القلبية–السكتة الدماغية–أمراض الأوعية المحيطية)

عوامل خطر قابلة للتعديل

- ضغط الدّم
- التدخين
- فرط الشحوم
- داء السكري
- الإفراط في شرب الكحول
- داء كثرة الكريات الحمر polycythemia
- أمراض القلب (الرجفان الأذيني– قصور القلب الاحتقاني–التهاب شغاف القلب الخمجي)
- الأدوية الحاوية على الأستروجين (موانع الحمل الفموية– المعالجة الهرمونيّة المُعيضة)

ومع ذلك، فعندما تفشل آليات الاستتباب هذه تبدأ عملية نقص التروية وتؤدي في النهاية إلى حدوث الاحتشاء مالم يتم استرداد إمدادات الأوعية الدموية، كما تفشل الوظائف العصبية المختلفة في عتبات مختلفة مع انخفاض جريان الدم الدماغي. (الشكل 26.7)

يتطور العجز العصبي بمجرد انخفاض جريان الدم إلى ما دون عتبة الحِفاظ على نشاط كَهربِيّ، ففي هذا المستوى من



الشكل 26.6 استجابات الاستتباب لانخفاض ضغط التروية الدماغيّ التالي لانسداد شريان ما. يحافظ توسع الأوعية في البداية على جريان الدم في الدماغ *(A)*، ولكن بعد توسع الأوعية لأقصى حد يؤدي المزيد من الانخفاض في ضغط التروية إلى انخفاض *decline* في جريان الدم. ومع ذلك، فإن زيادة استهلاك الأكسجين النسيجي يحافظ على معدل الاستقلاب الدماغي للأوكسجين *(B)*. وفي حال استمرار المزيد من انخفاض التروية بحيث لا يمكن تعويض جريان الدم، فإنَّ توافر الأوكسجين الدماغيّ يقلّ وتبدأ الأعراض بالظهور ثم يحدث الاحتشاء *(C)*.

جريان الدم لا تزال الخلايا العصبيّة عَيوشة؛ فإذا زاد جريان الدم مرة أخرى ستعود الوظيفة وسيكون قد حدث لدى المريض ما يسمّى بالنوبة الإقفاريّة العابرة transient ischemic attack. ومع ذلك، يتم الوصول إلى المستوى الذي يبدأ عنده موت الخلايا بشكل غير عكوس اذا انخفض جريان الدم أكثر، كما يؤدي نقص الأكسجة إلى نقص الإمداد بالأدينوزين ثلاثي الفوسفات ATP والذي يؤدي بدوره إلى فشل المضخات الغشائيّة مما يسمح بتدفق الصوديوم والماء إلى الخلايا (الوذمة السامّة للخلايا cytotoxic oedema) وإطلاق الناقل العصبيّ الاستثاريّ (الغلوتامات) في السائل خارج الخلوي.

يفتح الغلوتامات قنوات غشائية مما يسمح بتدفق الكالسيوم والمزيد من الصوديوم إلى داخل الخلايا العصبيّة، حيث يفعِّل الكالسيوم الإنزيمات داخل الخلايا الّتي تكمل عملية الهدم، كما يتسبّب إطلاق الوسائط الالتهابيّة بوساطة الخلايا الدبقيّة الصغيرة microglia والخلايا النجميّة astrocytes بموت جميع أنواع الخلايا بمنطقة نقص التروية الأعظمي، وتتفاقم عملية الاحتشاء بسبب الانتاج اللّاهوائي لحمض اللّاكتيك وما يترتّب على ذلك من انخفاض في درجة الحموضة PH النسيجيّة.

كانت هناك محاولات لتطوير عقاقير وقائيّة للأعصاب neuroprotective drugs لإبطاء العمليّات الّتي تؤدي إلى موت الخلايا اللّاعكوس لكن أثبتت هذه المحاولات أنّها مخيّبة للآمال حتى وقتنا هذا.

وبالتالي النتيجة النهائية لانسداد الأوعية الدمويّة الدماغية تعتمد على كفاءة آليات استتباب الدوران ومتطلبات الاستقلاب وشدّة ومدّة انخفاض جريان الدم، ففي حالة ارتفاع درجة حرارة الدماغ على سبيل المثال ترافق كل من ارتفاع نسبة الغلوكوز في الدّم والحمّى بحجم أكبر من الاحتشاء مقابل انخفاض معيّن في جريان الدّم في الدماغ.

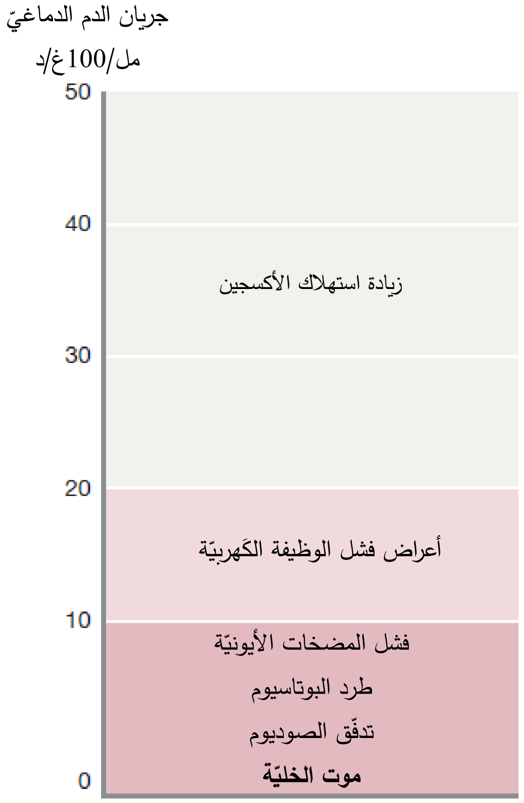
قد تؤدّي الاستعادة اللّاحقة لجريان الدّم إلى حدوث نزف في المنطقة المصابة بالاحتشاء (التحوّل النزفي haemorrhage transformation). يحدث ذلك بشكل خاص للمرضى الذين يتناولون الأدوية المضادّة للتخثّر أو الحالّة للتخثّر وأيضاً للّذين لديهم احتشاءات أكبر.

شعاعيّاً، يُنظر إلى احتشاء الدماغ على أنّه آفة تتكوّن من مزيج من الأنسجة الميّتة الّتي تخضع للانحلال الذاتيّ autolysis والأنسجة الّتي تكون إقفاريّة و متورّمة لكنّها قابلة للشفاء (الإقفار الظِّلاليّ ischaemic penumbra).

يتضخّم الاحتشاء مع مرور الوقت ليبلغ حجمه الأقصى بعد يومين من بداية السكتة الدماغيّة، ففي هذه المرحلة قد يكون كبير بما يكفي ليظهر تأثيره الكتليّ سريريّاً وشعاعيّاً فيلزم أحياناً قَطع القِحف craniectomy لإزالة الضغط (انظر أدناه)، وبعد بضع أسابيع تختفي الوذمة وتُستبدل المنطقة المصابة بالاحتشاء بتجويف مملوء بسائل محدّد بشكلٍ واضح.

النزف داخل الدماغ Intracerebral haemorrhage

يسبب النزف داخل الدماغ حوالي 10% من أسباب السكتة الدماغية الحادّة ويكون أكثر شيوعاً في البلدان ذات الدخل



الشكل 26.7 عتبات نقص التروية الدماغيّة. تظهر أعراض نقص التروية الدماغيّة عندما يقل جريان الدم إلى أقلّ من نصف المعدّل الطبيعيّ وعندما تكون إمدادات الطاقة غير كافية للحفاظ على الوظيفة الكَهربيّة العصبيّة. يمكن أن يحدث الشفاء التامّ إذا عاد هذا المستوى من الجريان لطبيعته دون أن يستمرّ بالانخفاض، فالمزيد من الانخفاض في جريان الدم إلى ما دون العتبة التالية يؤدي إلى فشل المضخّات الأيونيّة الخلويّة و يبدأ الشلال الإقفاريّ بالحدوث مما يؤدي إلى موت الخليّة.

المنخفض، إذْ يكون النزف عادة ناتج عن تمزُّق الأوعية الدمويّة داخل مَتْن الدماغparenchyma كما يحدث أيضاً للمصابين بالنزف تحت العنكبوتيّ SAH انظر أدناه _ SAH تمزّق الشريان داخل مَتْن الدماغ وكذلك في الحيز داخل العنكبوتيّ. يحدث النزف بشكل متكرِّر في منطقة الدماغ المصابة باحتشاء، فإذا كان حجم النزف كبيراً يكون من الصعب تمييزهُ عن النزف داخل الدماغ البدئيّ من الناحية السريريّة والشعاعيّة (الشكل 26.9).

(تم سرد عوامل الخطر والأسباب الكامنة وراء النزف داخل الدماغ في الإطار 26.2). يؤدّي الدخول الانفجاريّ للدّم إلى مَتْن الدماغ إلى توقف فوري للوظيفة في تلك المنطقة، كما تتلف الخلايا العصبيّة وتنفصل المسالك الليفيّة للمادّة البيضاء عن بعضها البعض. قد يتوسّع النزف ذاته خلال الدقائق والساعات الأولى أو قد يترافق مع حافّة من الوذمة الدماغيّة والّتي تُسبِّب مع الورم الدمويّ haematoma تأثيراً يشبهُ الآفة الكتليّة ممّا يساهم في تطوّر في العجز العصبيّ، وإذا كان النزفُ كبيراً بما يكفي يمكن أن يتسبّب في حدوث انزياحاً في المحتويات داخل القحف ممّا ينتج عنه تبارز مخروطيّ الشكل عبر خيمة المخ trastentorial coning وموت سريع في بعض الأحيان وعند شفاء المريض يتمّ ارتشاف الورم الدمويّ تدريجيّاً تاركاً شقّاً مبطّناً بالهيموسيدرين داخل مَتْن الدماغ.

الملامح السريريّة Clinical features

تتميّز كل من السكتة الدماغيّة الحادّة والنوبة الإقفاريّة العابرة TIA ببداية سريعة و عجز بؤري في وظائف الدماغ والّتي يمكن اعتبارها جملة من الأعراض متدرّجة من عابرة TIA إلى مستمرّة (سكتة دماغيّة).

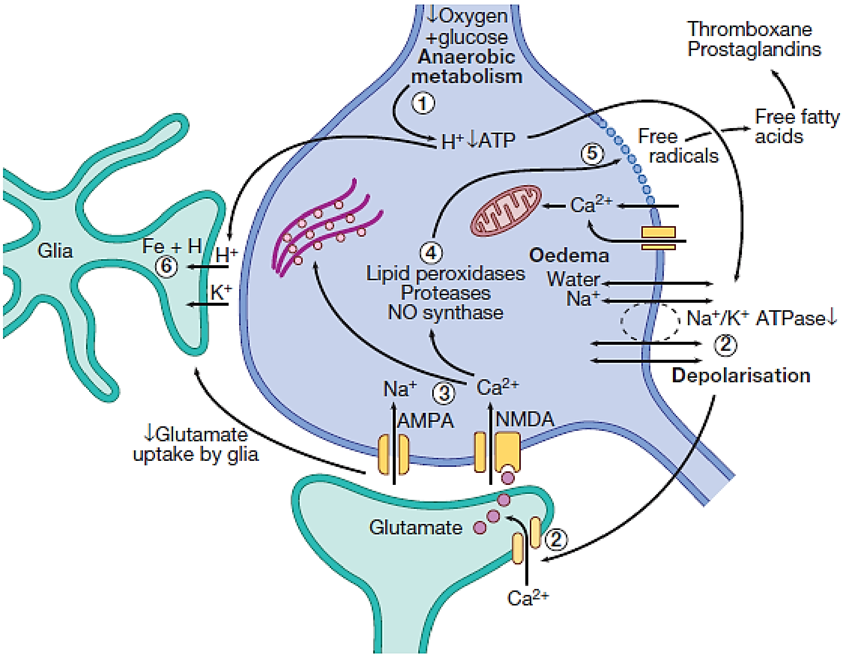
يحدث التظاهر النموذجي خلال دقائق و يؤثّر على منطقة محدّدة من الدماغ ويكون "سلبيّاً" في طبيعته (أيْ فقدان مفاجئ وظيفي بدون ملامح إيجابيّة مثل حركات غير طبيعيّة)، وبشرط وجود قصة واضحة لذلك فإنّ احتمال كون الآفة الدماغيّة غير وعائيّة هو ٥% أو أقلّ (الإطار 26.3)، فإذا تطوّرت الأعراض على مدار ساعات أو أيّام فيجب استبعاد التشخيصات الأخرى.

غالباً مايكون الهذيان delirium واضطرابات الذاكرة أو التوازن ناتجاً عن مقلدات mimics السكتة الدماغيّة.

إنّ الأعراض العابرة مثل الغشي syncope، فقد الذاكرة amnesia، والهذيان delirium والدوخة dizziness لا تعكس الخلل الوظيفيّ الدماغيّ البؤريّ ولكنّها غالباً ما تُنسب بالخطأ إلى النوبة الإقفاريّة العابرة (الشكل 10.3 الإطار 26.4).

تَستخدم حملات رفع مستوى الوعي العامّ للإسعاف الطبيعيّ للسكتة الدماغيّة أعراض ضعف الوجه أو الذراع أو اضطرابات الكلام كملامح أكثر شيوعاً لحدوث السكتة الدماغيّة.

تعتمد الملامح السريريّة للسكتة الدماغيّة على المنطقة الشريانيّة المصابة وحجم الآفة (الشكل 26.1) حيث أنّ كل


↓Oxygen
+glucose
Anaerobic
metabolism
①
H⁺↓ATP
Thromboxane
Prostaglandins
Free fatty
acids
Free
radicals
⑤
Ca²⁺
Glia
Fe + H
⑥
H⁺
K⁺
④
Lipid peroxidases
Proteases
NO synthase
Oedema
Water
Na⁺
Na⁺/K⁺ ATPase↓
②
Depolarisation
Na⁺
③
Ca²⁺
AMPA
NMDA
↓Glutamate
uptake by glia
Glutamate
②
Ca²⁺

الشكل 26.8. عمليّة نقص تروية واحتشاء الخليّة العصبيّة. 1 يقلّل انخفاض جريان الدمّ من إمداد الأكسجين وبالتّالي انخفاض الأدينوزين ثلاثيّ الفوسفات *ATP*، يتمّ انتاج شوارد الهيدروجين *H+*عن طريق الاستقلاب اللّاهوائيّ للغلوكوز المُتاح. 2 عندما تفشل المضخات الأيونيّة الغشائيّة المعتمدة على الطاقة سيؤدي ذلك إلى وذمة سامّة للخلايا *cytotoxicoedema* و إزالة استقطاب الغشاء ممّا يسمح بدخول شوارد الكالسيوم و إطلاق الغلوتامات، 3 فيدخل الكالسيوم إلى الخلايا عبر القنوات المُبوّبة بالغلوتامات *glutamate-gated channels* و 4 ينشّط إنزيمات الهدم داخل الخلايا 5، كما يخرِّب الأغشية الخلويّة والعضيّات داخل الخلايا بإطلاق الجذور الحرّة. يؤدّي إطلاق الحموض الدسمة الحرّة إلى تفعيل السُبُل المُحفِّزة للتخثُّر *pro-coagulant pathways* والّتي تؤدّي إلى تفاقم نقص التروية الموضعيّة. 6 تقوم خلايا الدّبق العصبيّ بقبط شوارد الهيدروجين ولا يكون بإمكانها قبط الغلوتامات خارج الخليّة، ويؤدّي الموت الخلوي إلى حدوث النخر التميُّعي *liquefactive necrosis* لكامل المنطقة الشريانيّة.
(AMPA = α-amino-3-hydroxy-5-methyl-4isoxazolepropionic acid receptor; NMDA = N-methyl-D-aspartate; NO = nitric oxide)

منها يشكّل ركيزة للتدبير العلاجيّ مثل ملاءمة استئصال بطانة الشريان السباتيّ.

26.3 التشخيصات التفريقيّة للسكتة الدماغيّة والنوبة الإقفاريّة العابرة

مقلدات السكتة الدماغيّة "بنيويّاً"

- زوال الميلانين
- الآفات العصبيّة المحيطيّة (الوعائيّة أو الضاغطة)
- خراج الدماغ
- الأورام الدماغيّة البدئيّة
- الأورام الدماغيّة النقيليّة
- الورم الدمويّ داخل أو خارج الجافية

مقلدات السكتة الدماغيّة "وظيفيّاً"

- الاختلاجات البؤريّة
- داء مينيير أو الاضطرابات الدهليزيّة الأخرى
- التهاب الدماغ
- هبوط السكّر
- اضطراب التحويل p.1202
- خَزَل تود Todd's paresis (بعد نوبة صرعيّة)
- أوْرَة متعلّقة بالشقيقة migrainous aura مع أو بدون صداع.

26.2 أسباب النزف داخل الدماغ وعوامل الخطر المتعلّقة به

الآفة	عامل الخطر
مرض الأوعية الصغيرة المركّب مع تمزّق جدار الوعاء الدمويّ	العمر ارتفاع الضغط ارتفاع الكوليسترول
اعتلال الأوعية بالأميلويئيد	عائلي (نادر) العمر
خلل تخثّر الدم	المعالجة المضادّة للتخثّر اعتلالات الدم المعالجة الحالّة للتخثّر
شذوذات الأوعية	التشوّهات الشريانيّة الوريديّة الورم الوعائيّ الكهفي
اساءة استخدام مادة ما	الكحول الأمفيتامين الكوكائين

26.4 السّمات المميّزة للسكتة والمتلازمات غير السكتة الدماغيّة (مقلّدات السكتة الدماغيّة)

السّمة	السكتة الدماغيّة	مقلّدات السكتة الدماغيّة
بدء الأعراض	تبدأ بشكل مفاجئ (دقائق)	تبدأ بشكل أبطأ غالباً
تطوُّر الأعراض	سريعة الوصول للحد الأعلى من الخطورة	تبدأ بشكل تدريجي غالباً
شدّة العجز	تامّ	ربّما يكون متغيّر/غير محدّد
نمط العجز	النمط نصف الكروي hemispheric pattern	قد يكون غير محدّد مع الهذيان وفقدان الذاكرة واضطرابات التوازن
فقدان الوعي	غير شائع	أكثر شيوعاً

يمكن تحديد العجز العصبيّ من سوابق المريض ومن خلال الفحص العصبيّ (إذا كان مستداماً)، فعادةً ما يؤدي وجود عجز حركيّ أحادي الجانب أو عجز وظيفي بالمراكز الدماغيّة العليا مثل الحُبْسَة aphasia، الإهمال neglect أو عيب في ساحة الرؤية إلى توضّع الآفة في نصف الكرة المخيّة، كما أنّ وجود الرَنَح ataxia أو الشَّفَع diplopia أو الدّوار vertigo يشير عادةً إلى وجود آفة في جذع الدماغ أو المخيخ، فالتراكيب المختلفة من العجز آنفة الذكر تحدّد العديد من متلازمات السكتة الدماغيّة (الشّكل 26.10) والتي تعكس مَوضِع وحجم الآفة كما قد توفّر أدلّة لمعرفة الأمراض المُستبطِنة.

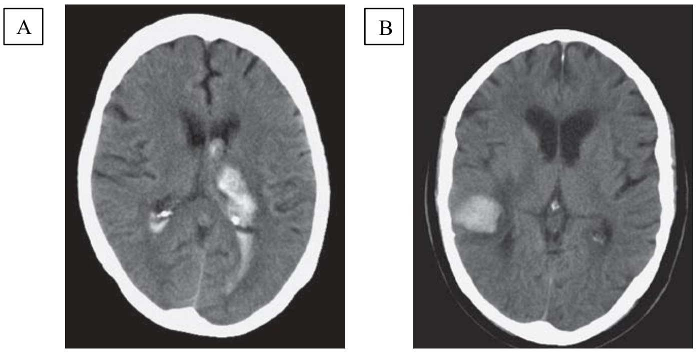
يشير تدنيّ مستوى الوعي عادةً إلى وجود آفة كبيرة الحجم في نصف الكرة المخيّة كما أنّه قد ينجم عن وجود آفة في جذع الدماغ أو عن مضاعفات مثل مَوَه الرأس الانسداديّ obstructive hydrocephalous أو نقص الأكسجة أو الخمج الجهازيّ الشديد.

إنّ اجتماع الصداع الشديد مع الإقياء يوحي بوجود نزف داخل الدماغ في بداية العجز البؤريّ، فالفحص العامّ قد يوفّر أدلّة عن السبب ويساعد بتحديد الأمراض المصاحبة والمضاعفات المهمّة.

لقد تمّ استخدام العديد من المصطلحات لتصنيف السكتة الدماغيّة والّتي غالباً ما تستند إلى مدّة الأعراض وتطوّرها:

- *النوبة الإقفاريّة العابرة (TIA)* تصف السكتة الّتي تختفي فيها الأعراض في غضون ٢٤ ساعة والّتي ليس لها قيمة كبيرة في الممارسة السريريّة بصرف النظر عن دورها في الإشارة إلى أنّ النزف الدماغيّ المُستبطِن أو الاحتشاء الدماغيّ الشامل أمرٌ غير محتملٍ للغاية، كما أنّ مصطلح TIA يشمل أيضاً المرضى الّذين لديهم كُمنة عابرة amaurosis fugax والّتي تحدث عادةً بسبب انسداد وعائيّ في شبكيّة العين.
- *السكتة الدماغيّة Stroke* تصف تلك الأحداث الّتي تستمرّ فيها الأعراض لأكثر من 24 ساعة، فالتشخيص التفريقيّ للمرضى الّذين تدوم لديهم الأعراض لبضع دقائق أو ساعات مشابه للّذين لديهم أعراض مستمرّة (الإطار 26.3)، كما أنّ مصطلح السكتة الدماغيّة الصغرى `minor stroke` يستخدم أحياناً للدلالة على الأعراض الّتي تدوم لأكثر من 24 ساعة لكنّها لا تسبّب عجز خطير.
- *السكتة الدماغيّة المُترقّية Progressing stroke* (المتطوّرة) تصف السكتة الّتي يتدهور فيها العجز العصبيّ البؤري بعد الظهور الأوّل للأعراض، فقد يكون هذا التدهور بسبب زيادة حجم الاحتشاء أو التحوّل النزفي haemorrhage transformation أو زيادة الوذمة الدماغيّة.
- *السكتة الدماغيّة المُكتملة Completed stroke* تصف السكتة الّتي يستمرّ فيها العجز البؤري دون تطوّره.

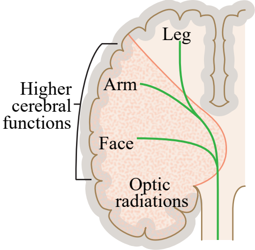
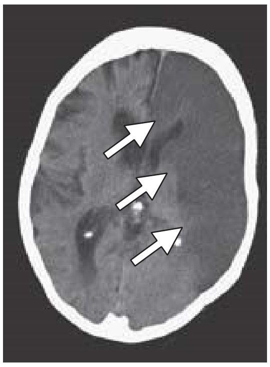
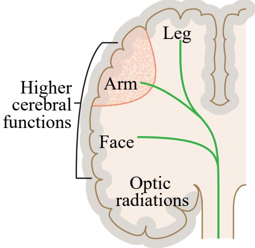
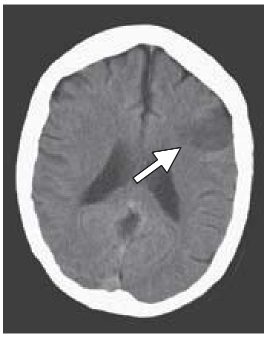
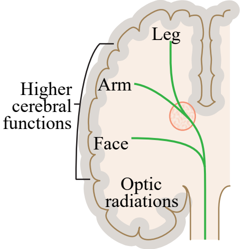
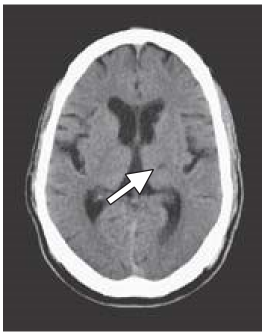
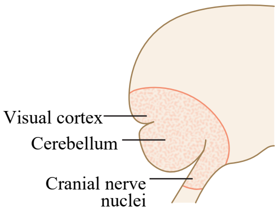
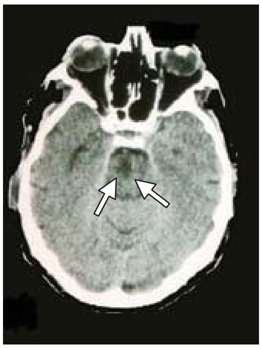
عند تقييم المريض في غضون ساعات من بدء الأعراض من غير الممكن تمييز السكتة الدماغيّة عن النوبة الإقفاريّة العابرة مالم تختفي تلك الأعراض، ففي الممارسة السريريّة من المهمّ تمييز مرضى السكتة الدماغيّة الّذين تستمرّ لديهم الأعراض العصبيّة البؤريّة بالظهور عن أولئك الّذين تختفي الأعراض لديهم.



الشكل 26.9 تظهر الأشعة المقطعيّة المحوسبة *CT scan* نزف داخل الدماغ.

A نزف النوى القاعديّة مع امتداد داخل بطينيّ *intraventicular extension*.

B نزف قشريّ صغير. " *A and B courtesy of dr.Farrell and Prof.J.Wardlaw* "

المتلازمة السريريّة	الأعراض الشائعة	السبب الشائع	ملامح التصوير المقطعيّ المحوسب
Total anterior Circulation syndrome (TACS) متلازمة الدوران الأماميّ الشامل  Leg Arm Higher cerebral functions Face Optic radiations	مجموعة ممّا يلي: الخَزل الشِّقيّ Hemiparesis خلل وظيفة المراكز الدماغية العليا (مثل الحبسة aphasia) فقد حسيّ شقيّ عمى شِقيّ مماثل الجانب (يتضرر التشعع البصري optic radiation)	انسداد الشريان المخيّ الأوسط middle cerebral artery (صمّة منطقة من القلب أو الأوعية الرئيسيّة)	
Partial anterior Circulaltion syndrome (PACS) متلازمة الدوران الأماميّ الجزئيّ  Leg Arm Higher cerebral functions Face Optic radiations	الفقد الحركيّ المعزول (على سبيل المثال القدم فقط، الذراع فقط، الوجه) خلل وظيفة المراكز العليا المعزول (على سبيل المثال الحُبسة والإهمال neglect) مزيج من خلل وظيفة المراكز العليا وفقدان الحركة (على سبيل المثال حُبسة مع خزل شِقيّ أيمن)	انسداد فرع من الشريان المخيّ الأوسط أو الشريان المخيّ الأماميّ (صمّة منطقة من القلب أو الأوعية الرئيسيّة)	
Lacunar Syndrome (LACS) المتلازمة الجَوبيّة  Leg Arm Higher cerebral functions Face Optic radiations	سكتة دماغيّة حركيّة (تصيب كلا الطرفين) سكتة دماغيّة حسيّة سكتة دماغيّة حسيّة حركيّة لا يوجد خلل بوظيفة المراكز الدماغيّة العليا أو عمى شِقيّ	انسداد خُثاريّ للشرايين الثاقبة الصغيرة small perforating arteries (خُثار في الموضع)	
posterior circulation stroke (POCS) السكتة الدماغية الدورانيّة الخلفيّة (منظر جانبي)  Visual cortex Cerebellum Cranial nerve nuclei	عمى شِقيّ مماثل الجانب (تتضرّر القشرة البصريّة) المتلازمة المخيخيّة متلازمات الأعصاب القحفيّة	انسداد في منطقة الشريان المخيّ الخلفيّ أو القاعديّ basilar أو الفِقريّ vertebral (صمّة منطقة من القلب أو خُثار في الموضِع)	

الشكل 26.10 **الملامح السريريّة والشعاعيّة لمتلازمات السكتة الدماغيّة.** تُظهر المخطّطات الثلاث الأولى مقاطع إكليليّة للدماغ بينما يُظهر الجزء السفليّ مقطعاً سهميّاً، كما تَظهر المواقع التشريحيّة للوظائف الدماغيّة مع المسالك العصبيّة باللون الأخضر. يمكن أن يحدث عجز حركيّ (أو حسيّ) [كما هو موضّح في المناطق المُظلّلة باللّون الأحمر] مع تضرُّر القشرة ذات الصلة *(PACS)* أو المسالك العصبيّة *(LACS)* أو كليهما *(TACS)*. تُظهر فحوصات التصوير المقطعي المحوسب *CT Scan* المقابلة مقاطع أفقيّة في مستوى الآفة والّتي تُبرزها الأسهم.

الاستقصاءات investigations

يهدف استقصاء السكتة الدماغيّة في المرحلة الحادّة معرفة طبيعة الآفة الوعائيّة والتمييز بين الاحتشاء والنزف وأيضاً معرفة الأمراض الوعائيّة المُستبطِنة وعوامل الخطر (الإطار 26.5).

تحليل عوامل الخطر Risk factors analysis

يتضمّن الاستقصاء الأوليّ مجموعة من فحوصات الدمّ البسيطة وتخطيط القلب الكهربائيّ ECG وأيضاً تصوير الدماغ لتحرّي عوامل الخطر الوعائيّة الشائعة ودلالات الأسباب النادرة، وفي حال عدم اليقين بشأن طبيعة السكتة الدماغيّة يلزم عندها إجراء المزيد من الاستقصاءات، حيث ينطبق ذلك بشكل خاصّ على المرضى اليافعين الّذين تقلّ احتماليّة إصابتهم بأمراض الشرايين التصلّبيّة atherosclerotic disease(الإطار 26.6).

26.5 الاستقصاء المُجرى المريض في المرحلة الحادّة للسكتة الدماغيّة

التساؤل التشخيصي	الاستقصاء
هل هناك آفة وعائيّة؟	CT/MRI
هل هنالك إقفار أم نزف؟	CT/MRI
هل يوجد نزف تحت العنكبوتيّ؟	CT/بزل قطنيّ
هل يوجد مصدر قلبيّ المنشأ للصمّة؟	ECG إيكو قلب المراقبة بجهاز الهولتر
ما هو المرض الوعائيّ المُستبطِن؟	تصوير بالإيكو دوبلر للشرايين السباتيّة CTA MRA تصوير الأوعية الظليل
ما هي عوامل الخطر؟	تعداد الدمّ الكامل الكوليسترول غلوكوز الدمّ
هل هنالك أسباب نادرة؟	ESR الرحلان الكهربائيّ لبروتينات المصل لتحرّي عن التجلّط أو عن أهبّة للختار

التصوير المقطعيّ المحوسب CT/ تصوير الأوعية المقطعيّ المحوسب CTA/ تخطيط القلب الكهربائيّ ECG/ سرعة تثفّل الكريات الحمراء ESR/ التصوير بالرنين المغناطيسي MRI/ تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسيMRA.

التصوير العصبيّ Neuroimaging

يجب تصوير الدماغ بالأشعة المقطعيّة المحوسبة CT أو بالرنين المغناطيسيMRI لجميع مرضى السكتة الدماغيّة الحادّة باستثناء أولئك الذين يعانون من مرض عُضال ما في مراحله المتقدّمة إذْ تكون نتائج المعالجة غير مُجدية لديهم، ولا يزال التصوير بالأشعّة المقطعيّة المحوسبة الطريقة الأكثر عمليّة ووفرة على نطاق واسع لتصوير الدماغ.

يتوجّب عادةً استبعاد الآفات الأخرى غير السكتة الدماغيّة والتّي تتضمّن الأورام الدمويّة تحت الجافية subdural haematomas وأورام الدماغ، كما سيتوضّح النزف داخل الدماغ في غضون دقائق من بداية السكتة (الشكل 26.9)، وخلال الساعات القليلة الأولى من بداية الأعراض قد تكون تغيرات الCT في احتشاء الدماغ خفيّة أو غائبة تماماً، إذْ تتطوّر التغيّرات بمرور الوقت (الشكل 26.13) ولكن الاحتشاءات الصغيرة قد لا تظهر أبداً في هذا التصوير.

يُقبل إجراء التصوير بالCT في بعض الظروف في غضون ٢٤ ساعة ولكن يتوجّب إجراؤها مباشرةً في ظروف أُخرى (الإطار 26.7)، ففي حال عدم وجود تغييرات تشير إلى احتشاء يمكن رؤية تروية شاذّة لنسيج الدماغ باستخدام ال CT بعد حقن مادّة ظليلة ما (مسح التروية بال CT)،حيث يكون ذلك مفيداً في توجيه العلاج الفوريّ للسكتة الدماغيّة الإقفاريّة. لا يتوافر التصوير بال MRIعلى نطاق واسع مثل الCT كما أنّ زمن الفحص به أطول، ومع ذلك يمكن للتصوير بال MRI الموزّن ب بمعامل الانتشار (DWI) الكشف عن نقص التروية في وقت أبكر من الCT، كما يمكن أيضاً استخدام تقنيّات التصوير الأخرى لل MRI والتّي توضّح التروية الشاذّة (الشكل 26.4).

يكون التصوير بال MRI أكثر حساسيّة من الCT في كشف السكتات الّتي توثّر بدورها على جذع الدماغ والمخيخ، وعلى عكس الCT يمكن أن يميّز ال MRI بشكل مؤكّد بين النزف والسكتة الإقفاريّة حتى بعد أسابيع عدّة من ظهورها.

قد يكشف التصوير بال MRI و CT عن أدلّة على طبيعة الآفة الشريانيّة، على سبيل المثال قد يوجد احتشاء جَوبيّ lacunar صغير وعميق يشيرإلى آفة وعائيّة صغيرة أو احتشاء

26.6 أسباب واستقصاءات السكتة الدماغيّة الحادّة لدى المرضى اليافعين

السبب	الاستقصاء
احتشاء الدماغ	
صمّة قلبيّة المنشأ	إيكو قلب (بما فيه إيكو عبر المريء)
تصلّب عصيدي باكر	شحوم المصل
تسلّخ شريانيّ Arterial dissection	CTA MRI
متلازمات تضيّق الأوعية الدماغيّة العكوسة	CTA MRI
أهبّة الخثار Thrombophilia	البروتين C البروتين S مضادّ الثرومبين III العامل الخامس (V) لايدن البروثرومبين
بيلة الهوموسيستين Homocystinuria	الأحماض الأمينيّة للبول اختبار التحميل بالمثيونين
متلازمة أضداد الشحوم الفوسفوريّة	أضداد الكارديوليبين مضادّ التخثّر الذئبيّ lupus anticoagulant
الذئبة الحماميّة الجهازيّة	ANA
التهاب وعائيّ (على سبيل المثال التهاب الأوعية البدئيّ للجهاز العصبي المركزيّ)	ANCA CRP ESR
CADASIL	تصوير الدماغ ب MRI
CARASIL	تحليل جينيّ خزعة الجلد
الاعتلال الخلويّ بالمتقدرات	لاكتات المصل DNA متقدّرات الكريّة البيضاء خزعة العضلات الجزيئات الوراثيّة للمتقدّرات
داء فابري Fabry's disease	مستويات ألفا غالاكتوزيداز
داء فقر الدم المنجليّ	دراسات الخلايا المنجلة
السفلس العصبيّ الوعائيّ	دراسة خصائص مصل المريض
النزف داخل الدماغ البدئيّ	
AVM	MRI/MRA
إساءة استخدام العقاقير	التحرّي عن تعاطي أدوية مثل الأمفيتامين والكوكائين
اعتلال تخثري	PT and PTT تعداد الصفيحات
النزف تحت العنكبوتي	
أمّ دمّ كيسيّة(التوتيّة) Saccular ('berry') aneurysm	MRI/MRA
AVM	MRI/MRA
تسلّخ الشريان الفقريّ	MRI/MRA

أضداد النوى ANA/ أضداد سيتوبلازما العدلات ANCA/ زمن الثرومبوبلاستين الجزئي المنشّط APTT التشوّه الشريانيّ الوريديّ AVM/ اعتلال الأوعية المخيّة الجسميّ السائد– المتنحّي مع احتشاءات تحت القشرة واعتلال بيضاء -CARASIL CADASIL/ البروتين الارتكاسيّ CRP C/ تصوير الأوعية المقطعيّ المحوسب CTA/ سرعة تثفّل الكريات الحمراء ESR/ التصوير بالرنين المغناطيسيّ MRI/ تصوير الأوعية بالرنين المغناطيسيّ MRA/ زمن البروثرومبين PT.

26.7 استطبابات إجراء تصوير فوريّ ب CT/MRI لمرضى السكتة الدماغيّة الحادّة

- المرضى الّذين يتناولون مضادّات التخثّر أو الّذين لديهم اعتلالات بالتخثّر
- عند الأخذ بعين الاعتبار إجراء إعادة التروية (حلّ الخثرة) أو إعطاء مضادّات التخثّر الفوريّة
- تدهور مستوى الوعي أو تطوّر عجز سريع
- الاشتباه بورم دمويّ في المخيخ لاستبعاد مَوَه الرأس

أكثر محيطيّة يقترح وجود مصدر خارج القحف للصّمة (الشكل 26.10)، وقد يشير موضِع الآفة النزفيّة إلى وجود تشوّه وعائيّ مُستبطِن أو أمّ دمّ كيسيّة saccular aneurysm أو اعتلال وعائيّ بالأميلويد amyloid angiopathy.

في الآونة الأخيرة، تم استخدام تقنيّة تصوير الأوعية المقطعيّ المحوسب CTA لإظهار الانسداد الوعائيّ التداخل عليه وإزالة الخثرة الدمويّة (انظر لاحقا).

التصوير الوعائيّ Vascular imaging

تحدث الكثير من السكتات الدماغيّة الإقفاريّة بسبب الأمراض التصلّبيّة الصمّيّة الخثاريّة للأوعية الرئيسيّة خارج القحف، كما يساعد اكتشاف الآفة الوعائيّة خارج القحف في تحديد سبب الإصابة بالسكتة الإقفاريّة، وقد يؤدّي وضع المرضى على علاجات محدّدة كاستئصال بطانة الشريان السباتيّ إلى تقليل خطر حدوث المزيد من السكتات (انظر أدناه).

إنّ سماع لغط الشريان السباتيّ bruit أو عدم سماعه ليس مؤشراً يُعتمد عليه لتحديد درجة تضيّق الشريان، حيث يمكن الكشف عن أمراض الشرايين خارج القحف باستخدام التقنيّات غير الباضعة كالإيكو دوبلر و MRA و CTA (شكل 26.5)، وأحياناً عن طريق تصوير الشرايين الظليل على النحو الوارد أعلاه.

الاستقصاءات القلبيّة Cardiac investigations

يحدث ما يقارب 20% من السكتات الدماغيّة الإقفاريّة بسبب صمّة منطلقة من القلب، ومن الأسباب الأكثر شيوعاً الرجفان الأذيني، صمّامات القلب الصنعيّة، التشوّهات الصمّاميّة واحتشاء العضلة القلبيّة الحديث، ويُمكن تحديد ما سبق من خلال الفحص السريريّ وتخطيط قلب الكهربائيّ وإجراء إيكو قلب عبر الصدر أو عبر المريء؛ لتأكيد وجود آفة قلبية المنشأ مشكوك بها بالفحص السريريّ أو لتحرّي آفة غير واضحة بالفحص السريريّ كالتهاب الشغاف أو الورم المخاطيّ الأذيني atrial myxoma أو خثرة داخل القلب أو ثقبة بيضيّة سالكة، ولكلّ ممّا سبق علاجه النوعيّ.

التدبير العلاجيّ Management

يهدف التدبير العلاجيّ (الشكل 26.11) إلى تحديد السبب وتقليل حجم الأذيّة الدماغيّة اللاعكوسة ومنع المضاعفات (الشكل26.12)، ممّا يقلّل من عجز وإعاقة المريض من خلال إعادة تأهيله وتقليل خطر تكرار حدوث سكتات أو حوادث وعائيّة أخرى.

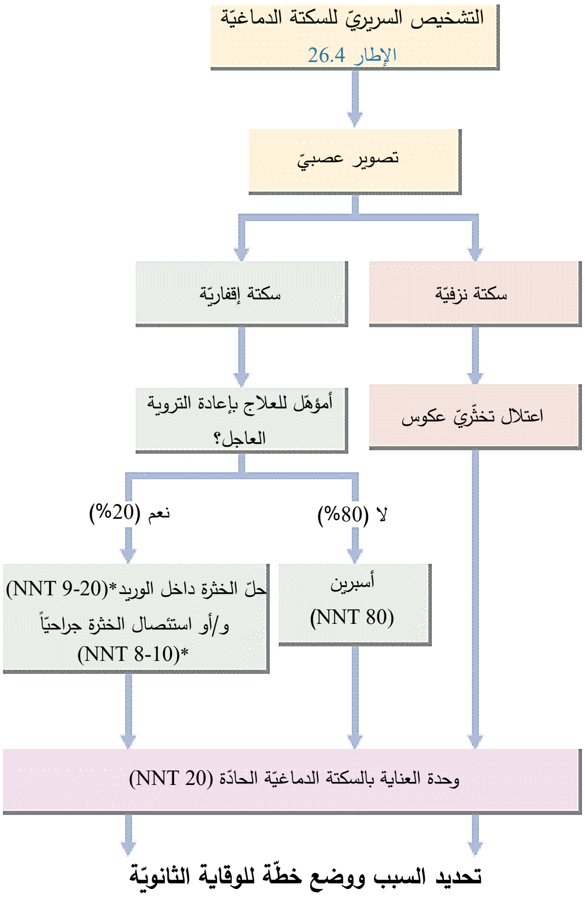
بالنسبة للنوبة الإقفاريّة العابرة لا يوجد تضرّر أو عجز دائم بالدماغ، لذا فإن أولويّة التدبير العلاجيّ هي التقليل من خطر حدوث المزيد من الحوادث الوعائيّة.

الرعاية الداعمة Supportive care

يسهّل القبول السريع للمرضى في الوحدة المختصّة بالسكتة الدماغيّة الرعاية عملية التنسيق مع فريق متعدّد الاختصاصات، كما ثبت أنّه يقلّل من معدل الوفيّات والعجز المستمرّ للمرضى الناجين.

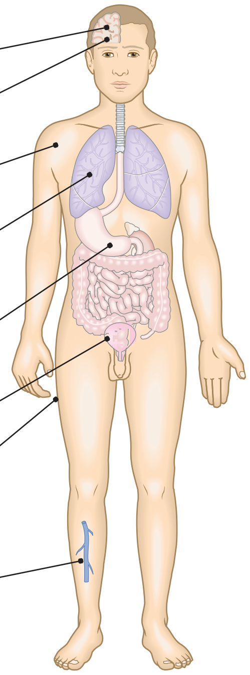
مقابل كل 100 مريض تم تدبيرهم في الوحدة المختصّة بالسكتة سيتفادى ما يزيد عن 50 شخص منهم الموت أو العجز طويل الأمد مقارنة مع أولئك الذين تمّ علاجهم في المشافي العامّة، كما يجب الأخذ بعين الاعتبار احتياجات إعادة تأهيل المريض بالتزامن مع التدبير الطبيّ.

إنَّ عسرة البلع dysphagia عرضٌ شائعٌ ويُكشف باكراً بإجراء اختبار البلع، ممّا يسمح بإعطاء الماء والغذاء والأدوية بأمان، كما يمكن إعطاؤها عن طريق الأنبوب الأنفيّ المعديّ أو عن طريق الوريد إذا لزم الأمر.


التشخيص السريريّ للسكتة الدماغيّة
الإطار 26.4
تصوير عصبيّ
سكتة نزفيّة
سكتة إقفاريّة
اعتلال تخثّري عكوس
أمؤهّل للعلاج بإعادة التروية العاجل؟
لا (80%)
نعم (20%)
أسبرين (NNT 80)
حلّ الخثرة داخل الوريد*(NNT 9-20) و/أو استئصال الخثرة جراحيّاً (NNT 8-10)*
وحدة العناية بالسكتة الدماغيّة الحادّة (NNT 20)
تحديد السبب ووضع خطّة للوقاية الثانويّة

الشكل 26.11 التدبير العلاجيّ الإسعافيّ للسكتة الدماغيّة. *يختلف باختلاف المريض والتأخّر بالعلاج، (*NNT*= العدد المطلوب علاجه لتفادي حالة وفاة واحدة أو إعاقة طويلة الأمد).

تكون قائمة الفحص مفيدة (الإطار 26.8) في الطور الحادّ للسكتة وتضمن تدبير جميع العوامل التي قد تؤثّر على حالة المريض، وقد طُوّرت العديد من خدمات وحدات السكتة مفرطة الحدّة (HASUs)؛ لضمان حصول المريض الفوريّ على التداخلات اللازمة بالإضافة للمعالجة الطبيّة الملحّة. يتفاقم العجز العصبيّ لدى المريض خلال الساعات أو الأيام الأولى بعد ظهوره، وقد يحدث ذلك بسبب توسّع منطقة الاحتشاء وحدوث التحوّل النزفي أو بسبب تطوّر الوذمة مع ظهور تأثيرها الكتليّ، ومن المهمّ تمييز هؤلاء المرضى عن أولئك الذين تتدهور حالتهم نتيجة لمضاعفات كنقص الأكسجة والإنتان ونوبات الصرع epileptic seizures واضطرابات الاستقلاب الّتي يمكن عكسها بسهولة.



المضاعفات	الوقاية	العلاج
نُوب صرعيّة	الحفاظ على أكسجة الدماغ– تجنب الاضطرابات الاستقلابيّة	مضادّات اختلاج
اكتئاب و قلق	إبقاء السلوك إيجابيّاً و تقديم المعلومات	مضادّات اكتئاب
ألم كتفيّ	تجنّب إصابات الجرّ – دعم الذراع والكتف– المعالجة الفيزيائيّة	معالجة فيزيائيّة–حقن ستيروئيدات موضعيّة
إنتان صدريّ	إرضاع الطفل بوضعيّة شبه مستقيمة تجنّب الاستنشاق (عدم السماح بالأكل عن طريق الفمnil by mouth وضع أنبوب أنفي	صادّات حيويّة–معالجة فيزيائيّة
إمساك	الحمية واخذ المليّنات المناسبة	مليّنات مناسبة
إنتان بوليّ	تجنّب القثطرة ما أمكن واستخدام غمد قضيبيّ penile sheath	صادّات حيويّة
قرحات الضغط	تقليب متكرّر– تحريك المناطق المعرّضة للضغط– تجنّب ملامسة البول للجلد	رعاية تمريضيّة الفراش المخفّف للضغط
خُثار وريديّ عميق/ صمّة رئويّة	الإماهة الجيّدة– التحريك الباكر–هيبارين (فقط للمرضى عاليي الخطورة)	مضادّات التخثّر(يجب استبعاد النزف أوّلاً)

الشكل 26.12 مضاعفات السكتة الدماغيّة الحادّة.

قد يتطوّر مَوَه الرأس لدى المرضى الذين لديهم أورام دمويّة مخيخيّة أو احتشاءات ذات تأثير كتليّ، ويمكن تدبير البعض بإدخال مَنْزَح بطينيّ ventricular drain أو بإجراء جراحة لتخفيف الضغط (الشكل 26.11)، كما قد يستفيد البعض الذين لديهم أورام دمويّة كبيرة او احتشاءات ضخمة في نصفيّ الكرة المخيّة من العوامل المضادّة للوذمة كالمانيتول و التهوية الاصطناعيّة artificial ventilation، كما يجب الأخذ بعين الاعتبار إجراء عمل جراحيّ لتخفيف الضغط داخل القحف للمرضى القابلين للجراحة.

إعادة التروية (حلّ الخثرة واستئصالها)

يمكن أن تُقلّل إعادة التروية السريعة من مدى تضرّر الدماغ في حالة السكتة الإقفاريّة، كما يؤدّي حلّ الخثرة داخل الوريد باستخدام منشّط البلاسمينوجين النسيجيّ المأشوب (rt-PA) إلى زيادة خطر التحوّل النزفي للاحتشاء الدماغيّ مع حدوث نتائج قاتلة، ومن مضادّات الاستطباب الرئيسيّة خطر النزف (كحدوث نزف سابق والمعالجة المضادّة للتخثّر) بالإضافة للتأخّر بالعلاج، فكلّما كانت المعالجة أبكر كانت الفائدة أكبر ، فإذا أُعطيت مهلة أربع ساعات ونصف من ظهور الأعراض لمرضى تمّ اختيارهم بعناية فإنّ خطر حدوث النزف يُقابل بنتائج جيّدة إجماليّاً، وفي الآونة الأخيرة يمكن لاستئصال الخثرة الجراحيّ في المرضى الّذين لديهم انسداد وعاء دمويّ كبير أن يزيد بشكل كبير من فرص تجنّب الإعاقة (الشكل 26.11).

26.9 منع تخثّر الدمّ في الشيخوخة

- **زيادة الخطر:** إنّ التقدّم بالعمر وسوابق حدوث سكتة يزيدان من خطر حدوث سكتة دماغيّة بوجود رجفان أذينيّ ومن خطر حدوث النزف في حال استخدام مضادّات التخثّر.
- **مخاطر السقوط:** المرضى المسنّون أكثر عرضة للسقوط بما في ذلك إصابات الرأس الّتي تزيد من خطر حدوث النزف.
- **مراقبة العلاج:** قد تكون التعديلات الدقيقة للجرعة اليوميّة من الوارفارين أكثر صعوبة وكذلك مراقبة العلاج.
- **تأثير الأمراض المرافقة:** إنّ وجود أمراض كالقصور الكلويّ المزمن والسكريّ وقصور القلب قد يؤثّر على النسبة بين الخطر والفائدة، لذا يجب الموازنة بعناية لاتّخاذ قرار إعطاء المريض مضادّ تخثّر، لذا تمّ تصميم مُساعدات تُساعد على اتّخاذ القرار.

26.8 كيفيّة تدبير مريض السكتة الدماغية الحادّة

الطريق الهوائي Airway	**التنفس Breathing**
• قم بإجراء الفحص والمريض على السرير مع تجنّب إطعامه عن طريق الفم إذا كان هناك اضطرابات بالبلع أو حدث استنشاق.	• تحقّق من معدّل التنفس وأعطِ الأوكسجين إذا قلّ إشباعه عن 95%.
السَّلَس Incontinence	**الحرارة Temperature**
• تحرّى عن وجود إمساك أو احتباس بولي وقُمْ بتدبيرهم عند وجودهم. • تجنّب وضع قطرة بوليّة ما لم يعاني المريض من احتباس بوليّ حادّ أو تضرّر مناطق الضغط بالسَّلَس.	• تحقّقْ من وجود مرض مُستبطِن وعالجه في حالة الحمّى. • قُمْ بإعطاء المريض خافضات حرارة لأنّ ارتفاع درجة حرارة الدماغ قد يؤدّي لزيادة حجم الاحتشاء.
التميُّه Hydration	**مناطق الضغط Pressure areas**
• قُمْ بإعطاء السوائل حقناً أو عن طريق الأنبوب الأنفيّ المعديّ إذا وُجِدَت علامات التجفاف.	• قلّل من خطر تأذّي الجلد وذلك بمعالجة الإنتان، التغذية الجيّدة، توفير الفراش المخفِّف للضغط والتقليب المنتظم لمرضى الغير قادرين على الحركة.
التغذية Nutrition	**غلوكوز الدمّ Blood glucose**
• قَيّم الحالة التغذويّة للمريض وقُمْ بإعطاء المُكمّلات الغذائيّة إن لزم الأمر. • قُمْ بتغذية المريض باستخدام الأنبوب الأنفيّ المعديّ إن استمرّ عسر البلع لأكثر من 48 ساعة.	• تحقّقْ من مستوى غلوكوز الدمّ وقُمْ بضبطه عندما يزيد مستواه عن 11 mmol/L (200 mg/dL) (بتسريب الأنسولين أو غلوكوز/بوتاسيوم/أنسولين(GKI)). • راقِبْ المريض بحذر لتجنّب حدوث هبوط سكر الدمّ لديه.
الأدوية Medication	**التّحريك Mobilisation**
• إذا كان لدى المريض عسر بلع فكّر بطرق أُخرى لإعطاء الأدوية.	• يجب تجنّبُ الراحة المُطوّلة بالسرير ما أمكن.
ضغط الدمّ Blood Pressure	
• لا تقُمْ بخفض ضغط الدمّ بشكل سريع في الأسبوع الأوّل لأنّ ذلك قد يؤدّي لتقليل التروية الدماغيّة مالم يكن هناك قصور قلبيّ أو كلويّ أو دليل على اعتلال الدماغ بارتفاع الضغط أو تسلخ الأبهر. • يعود ضغط الدمّ للطبيعيّ في غضون أيّام غالباً.	

الهيبارين Heparin

لقد تمّ استخدام الهيبارين كمانع تخثّر في الماضي على نطاق واسع لعلاج السكتة الإقفاريّة الحادّة، وعلى الرغم من أنّه يقلّل من خطر النكس الباكر لحدوث السكتة الإقفاريّة والانصمام الخُثاريّ الوريديّ إلّا أنّه يزيد من خطر حدوث النزف داخل و خارج القحف.

لا يؤدّي الاستخدام الروتينيّ للهيبارين إلى حدوث نتائج أفضل على المدى الطويل، وبالتالي لا يجب أن يُستخدم في التدبير الروتينيّ للسكتة الحادّة.

من غير الواضح ما إذا كان الهيبارين مفيداً لمرضى معيّنين كالّذين لديهم احتشاء عضلة قلبيّة حديث أو تسلخ شرايين أو سكتة دماغيّة مُترقّية، كما يجب تصوير الدماغ لاستبعاد النزف داخل القحف قبل التفكير بإعطاء مضادّ تخثّر.

الأسبرين Aspirin

يجب البدء بتناول الأسبرين (بجرعة 300 ملغ يوميّاً) مباشرةً بعد حدوث السكتة الدماغيّة في حال عدم وجود مضادّ استطباب لأخذه، إلّا في حال تمّ أخذ rt-PA فيجب إيقافه لمدّة 24 ساعة على الأقلّ.

يقلّل الأسبرين من خطر النكس الباكر لحدوث السكتة ويكون تأثيره طفيف لكنّه مهمّ سريريّاً على النتائج على المدى الطويل (الشكل 26.11)، كما يمكن إعطاؤه بشكل تحاميل شرجيّة أو عن طريق الأنبوب الأنفيّ المعديّ لدى مرضى عسر البلع.

شذوذات تخثّر الدمّ Coagulation abnormalities

يجب عكس شذوذات التخثّر بأسرع ما يُمكن لدى الأشخاص الّذين لديهم نزف داخل الدماغ؛ لتقليل احتماليّة تضخّم الورم الدمويّ.

يحدث ذلك لدى الأشخاص المُعالجين بالوارفارين بشكل شائع، كما أنّه لا يوجد دليل على أنّ إعطاء عوامل التخثّر مفيدٌ في حال عدم وجود خلل بالتخثّر.

تدبير عوامل الخطر Management of risk factors

تمّ تلخيص الأساليب المُستخدَمة في (الشكل 26.13).

يكون متوسّط خطر حدوث سكتة دماغيّة أُخرى 10-5% خلال الأسبوع الأوّل من حدوث السكتة أو النوبة الإقفاريّة العابرة TIA و 15% في السنة الأولى و5% سنويّا بعد ذلك.

لا تختلف المخاطر بشكل كبير عن النزف داخل الدماغ، ويمكن التعبير عن المكسب المُحتمل من الوقاية الثانويّة الجيّدة بأنّه العدد اللّازم للعلاج (NNT) لتجّنب تكرار حدوث السكتة الدماغيّة، فالمرضى الّذين لديهم حوادث إقفاريّة يجب أن يُوضعوا على معالجة طويلة الأمد من الأدوية المضادّة لالتصاق الصفيحات (NNT 100) والستاتينات (NNT 60) لخفض الكوليسترول، وبالنسبة لمرضى الرجفان الأذيني يمكن تقليل الخطر بشكل كبير (NNT 15) باستخدام مضادّات التخثّر الفمويّة مع الوارفارين للوصول للنسبة الطبيعيّة الدوليّة(INR) 2-3.

تُستخدم الآن مضادّات التخثّر الفمويّة الأحدث مثل الدابيغارتان dabigartan والريفاروكسابان rivaroxaban والأبيكسابان apixaban على نطاق واسع، والّتي توفّر الأمان والفعاليّة الجيّدة مع زيادة تكلفة الدواء.

يمكن الحدّ من خطر تكرار حدوث السكتات الدماغيّة الإقفاريّة والنزفيّة بخفض ضغط الدمّ حتى بالنسبة لأولئك الذين ضغطهم طبيعي نسبيّاً (NNT 50).

استئصال بطانة الشريان السباتيّ و رأبه Carotid endarterectomy and angioplasty

إنّ نسبة قليلة من مرضى السكتة الدماغيّة الإقفاريّة بمنطقة الشريان السباتيّ أو النوبة الإقفاريّة العابرة يكون لديهم تضيّق بالشريان السباتيّ بنسبة أكثر من 50% إلى جانب الآفة الدماغيّة، حيث أنّ هؤلاء المرضى لديهم معدّل خطر أعلى لتكرار حدوث السكتة، وبالنسبة لأولئك الّذين ليس لديهم عجز كبير فقد ثبت أن إزالة التضيّق يقلّل من خطر نكس الإصابة (NNT 15) على الرغم من أن العملية نفسها تحمل خطر الإصابة بالسكتة الدماغية بنسبة 5٪، وتكون الجراحة أكثر فاعليّة للمرضى الّذين لديهم تضيق شديد (70-99%) عندما يتمّ إجراؤها خلال الأسبوعين الأولين بعد النوبة الإقفاريّة العابرة أو السكتة الدماغيّة.

يكون رأب السباتيّ مع وضع دعامات ممكن من الناحية الفنية ولكن لم تثبت فاعليّته كاستئصال بطانة الشريان بالنسبة لغالبيّة المرضى المؤهلين، كما ثبَت أنّ استئصال بطانة الشريان السباتيّ المُتضيّق بدون أعراض يقلّل من المخاطر اللاحقة للسكتة الدماغيّة ولكن الفائدة الصغيرة المطلقة لا تبرّر استخدامه الروتينيّ.

حالات نادرة

تحدث السكتة الدماغيّة الصُغرى بسبب تسلّخ الشريان السباتيّ أو الشريان الفقريّ، وتتضمّن القصّة المرضيّة وجود ألم بالوجه أو الرقبة، ويكون العلاج إمّا باستخدام الأدوية المضادّة لالتصاق الصفيحات أو المضادّة للتخثّر بعد تأكيد تصوير الأوعية (MRA أو CTA)، كما تتطلّب متلازمات تضيّق الأوعية العكوس ضبطاً فيزيولوجيّاً جيّداً(خاصّة ضغط الدمّ).

النزف تحت العنكبوتيّ

النزف تحت العنكبوتيّ (SAH) أقلّ شيوعاً من السكتة الدماغيّة الإقفاريّة أو النزف داخل الدماغ (الشكل 26.1) ويصيب 6 من كلّ 100000 من السكّان، كما تُصاب النساء أكثر من الرجال قبل سن ال65 غالباً.

يبلغ معدّل وفيّات نزف أمّ دمّ تحت العنكبوتيّة حوالي 30%، كما أنّ مُعدّل النكس (أو عودة النزف) هو 40% من الناجين في الأسابيع الأربعة الأولى و3% سنويّاً بعد ذلك.

يحدث حوالي 85% من حالات النزف تحت العنكبوتيّ بسبب تمزّق أمّ الدمّ الكيسيّة (التوتيّة) الّتي تنشأ من تشعّب شرايين الدماغ (شكل26.2) وبشكل خاص منطقة مَسبع ويليس، وأكثر المواقع شيوعاً الشريان الموصّل الأماميّ 30%،

الشريان الموصل الخلفيّ 25% والشريان المخيّ الأوسط 20%.

يوجد خطورة متزايدة لأقارب الدرجة الأولى الّذين لديهم أمّ دمّ كيسيّة ومرضى الكلية عديدة الكيسات polycystic kidney disease وللمصابين بآفات النسيج الضامّ الخِلقيّة كمتلازمة إهلرس–دانلوس Ehlers-Danlos syndrome.

لا ينجم النزف تحت العنكبوتيّ عن تمزّق أم الدمّ في حوالي 10% من الحالات (تدعى هذه الحالة بالنزف ما حول الدماغ المتوسّط)، والّتي لها مظهر مميّز بالتصوير المقطعيّ المحوسب وإنذار جيّد من حيث الوفيّات والنكس، وفي حوالي 5% من الحالات يحدث النزف تحت العنكبوتيّ بسبب تشوّهات شريانيّة وريديّة و تسلّخ الشريان الفقري.

الملامح السريريّة Clinical features

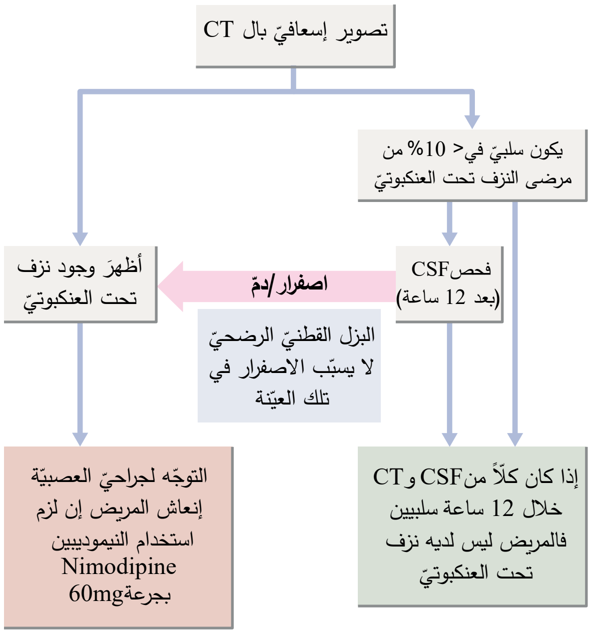
يتظاهر النزف تحت العنكبوتيّ بصداع شديد مفاجئ غالباً مايكون قذالياً 'يشبه قصف الرعد thunderclap' بشكل نموذجيّ، والّذي يستمرّ لساعات أو لأيّام مصحوباً بالإقياء وارتفاع ضغط الدمّ وتيبُّس الرقبة والألم، ويحدث عادةً عند القيام بمجهود بدنيّ أو الإرهاق أو الإثارة الجنسيّة، وقد يكون فقدان الوعي كأول عَرَض لذا ينبغي الأخذ بعين الاعتبار حدوث نزف تحت العنكبوتيّ لدى مريض وُجِد بحالة غيبوبة. حوالي مريض من كل ثمانية مرضى يعانون من صداع حادّ مفاجئ لديهم نزف تحت العنكبوتيّ، وبالتالي يحتاج أولئك المرضى لإجراء الاستقصاءات اللّازمة لاستبعاده. (الشكل 26.14).

يكون المريض عند فحصه سريع الانفعال وقَلِق ويعاني من رُهاب الضوء photophobia، وقد يكون لديه تيبُّس بالرقبة بسبب النزف تحت العنكبوتيّ، وقد تحتاج العلامات البؤريّة لنصف الكرة المخيّة لبضع ساعات حتّى تظهر كالخَزَل الشقّيّ hemiparesis والحُبسة aphasia الّتي قد تكون موجودة في البداية إذا كان هناك ورم دمويّ داخل الدماغ، كما قد يحدث انضغاط العصب الثالث بسبب الضغط الموضعيّ لأمّ دمّ الشريان الموصّل الخلفيّ لكن ذلك نادر الحدوث، وقد يكشف تنظير قاع العين Fundoscoby عن نزف داخل الزجاجيّة subhyaloid haemorrhage الّذي يمثّل استمراريّة لنزف الدمّ على طول الحيّز داخل العنكبوتيّ حول العصب البصريّ.

الاستقصاءات Investigation

يُتطلّب تصوير الدماغ بالأشعّة المقطعيّة المحوسبة CT والبزل القطنيّ.

يمكن لCT أن تُشخّص النزف تحت العنكبوتيّ ولكنّ سلبيّة الصورة لا تنفيه تماماً، إذْ أنّ كميّات صغيرة من الدمّ في الحيّز داخل العنكبوتيّ لا يمكن أن تكتشف بال CT (الشكل 26.14)، كما يُطلب إجراء البزل القطنيّ بعد 24 ساعة من بدء الأعراض إذا كان ذلك ممكناً؛ وذلك للكشف عن الاصفرار xanthochromia، فإذا أبدى أحد الاختبارين السابقين إيجابيّة فيتطلّب تصوير الأوعية الدماغيّة (الشكل 26.5)؛ لوضع خطة علاجيّة مُثلى لمنع نكس النزف.

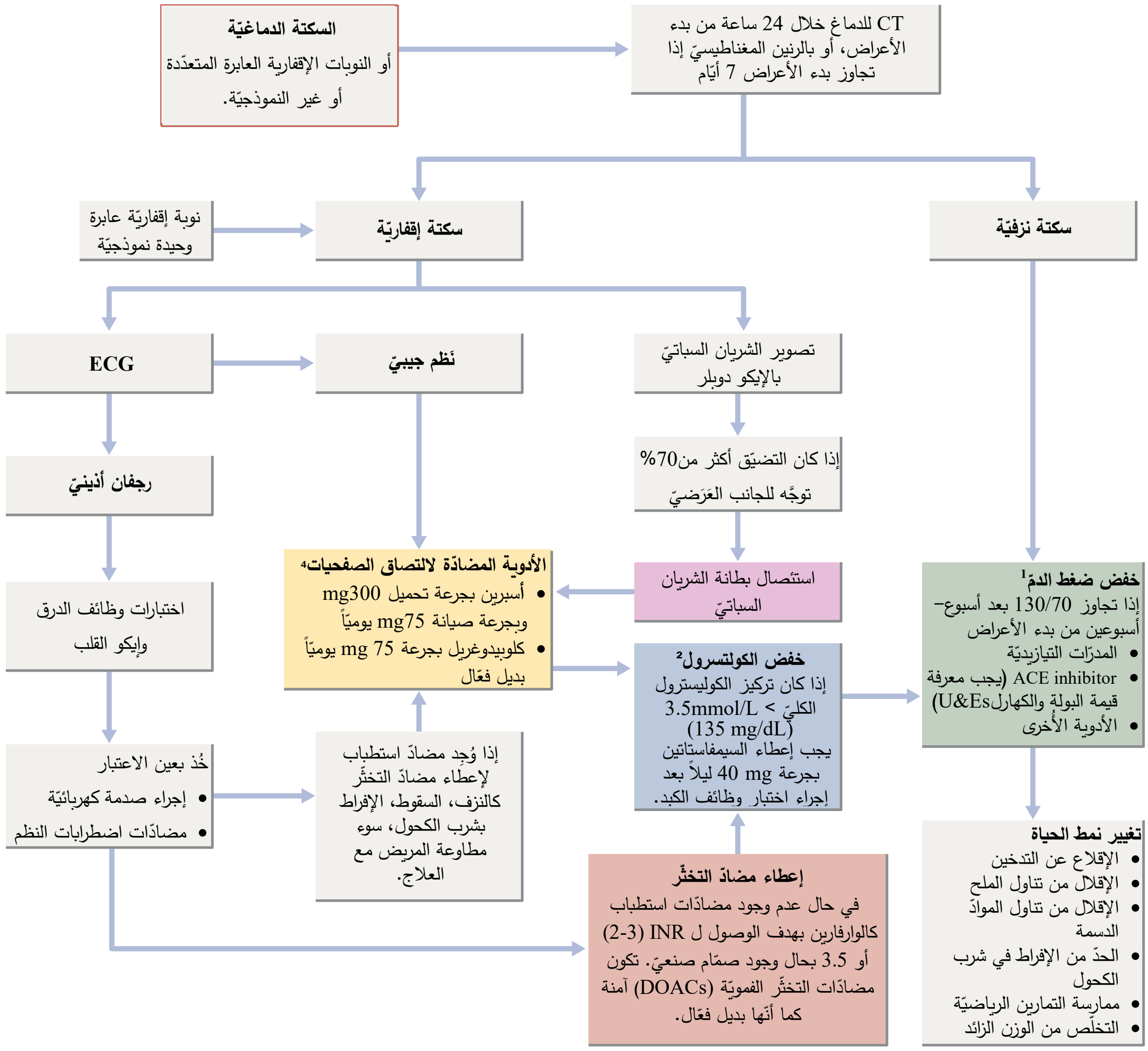

تصوير إسعافيّ بال CT
يكون سلبيّ في< 10% من مرضى النزف تحت العنكبوتيّ
فحص CSF (بعد 12 ساعة)
اصفرار/دمّ
أظهرَ وجود نزف تحت العنكبوتيّ
البزل القطنيّ الرضحيّ لا يسبّب الاصفرار في تلك العيّنة
إذا كان كلّاً من CSF و CT خلال 12 ساعة سلبيين فالمريض ليس لديه نزف تحت العنكبوتيّ
التوجّه لجراحيّ العصبيّة إنعاش المريض إن لزم استخدام النيموديبين Nimodipine بجرعة 60mg

الشكل 26.14 استقصاءات النزف تحت العنكبوتيّ

التدبير العلاجيّ Management

يتمّ عادةً إعطاء النيموديبين (30–60 ملغ وريديّاً لمدّة 5–14 يوماً يتبعه إعطاء 360 ملغ فمويّاً ل7 أيّام أُخرى) وذلك لمنع الإقفار المتأخر في الطور الحادّ.

يقلّل إدخال لفائف البلاتين داخل أمّ الدمّ (تداخل جراحيّ عبر الوعاء) أو القطع الجراحيّ لعنق أمّ الدمّ من خطر النكس



السكتة الدماغيّة
أو النوبات الإقفارية العابرة المتعدّدة أو غير النموذجيّة.
CT للدماغ خلال 24 ساعة من بدء الأعراض، أو بالرنين المغناطيسيّ إذا تجاوز بدء الأعراض 7 أيّام
سكتة نزفيّة
سكتة إقفاريّة
نوبة إقفاريّة عابرة وحيدة نموذجيّة
تصوير الشريان السباتيّ بالإيكو دوبلر
نظم جيبيّ
ECG
إذا كان التضيّق أكثر من70%
توجّه للجانب العَرَضيّ
رجفان أذينيّ
خفض ضغط الدمّ¹
إذا تجاوز 130/70 بعد أسبوع-أسبوعين من بدء الأعراض
المدرّات التيازيديّة
ACE inhibitor (يجب معرفة قيمة البولة والكهارلU&Es)
الأدوية الأُخرى
استئصال بطانة الشريان السباتيّ
الأدوية المضادّة لالتصاق الصفحيات⁴
أسبرين بجرعة تحميل 300mg وبجرعة صيانة 75mg يوميّاً
كلوبيدوغريل بجرعة 75 mg يوميّاً بديل فعّال
اختبارات وظائف الدرق وإيكو القلب
خفض الكولسترول²
إذا كان تركيز الكوليسترول الكليّ > 3.5mmol/L (135 mg/dL)
يجب إعطاء السيمفاستاتين بجرعة 40 mg ليلاً بعد إجراء اختبار وظائف الكبد.
خُذ بعين الاعتبار
إجراء صدمة كهربائيّة
مضادّات اضطرابات النظم
إذا وُجِد مضادّ استطباب لإعطاء مضادّ التخثّر كالنزف، السقوط، الإفراط بشرب الكحول، سوء مطاوعة المريض مع العلاج.
تغيير نمط الحياة
الإقلاع عن التدخين
الإقلال من تناول الملح
الإقلال من تناول الموادّ الدسمة
الحدّ من الإفراط في شرب الكحول
ممارسة التمارين الرياضيّة
التخلّص من الوزن الزائد
إعطاء مضادّ التخثّر
في حال عدم وجود مضادّات استطباب كالوارفارين بهدف الوصول ل INR (2-3) أو 3.5 بحال وجود صمّام صنعيّ. تكون مضادّات التخثّر الفمويّة (DOACs) آمنة كما أنّها بديل فعّال.

الشكل 26.13 استراتيجيّات الوقاية الثانويّة من السكتة الدماغيّة. (1) خَفض ضغط الدمّ بحذر لدى مرضى هبوط الضغط الانتصابيّ والقصور الكلويّ وتضيّق الشريان السباتيّ ثنائيّ الجانب. (2) يمكن أن تُستخدم الستاتينات الأُخرى كبدائل للسيمفاستاتين لدى المرضى المعالجين بالوارفارين أو الديجوكسين *digoxin*.(3) يستخدم كلا الوارفارين والأسبرين لدى مرضى صمامات القلب الصنعيّة. (4) لا يستطبّ الجمع بين الأسبرين والكلوبيدوغريل إلّا لمرضى خناق الصدر غير المستقرّ أو أولئك الذين لديهم خطر عالي مؤقّت للنكس (كتضيّق الشريان السباتيّ).

الباكر والمتأخر، فطريقة إدخال لفائف البلاتين تستخدم حالياً كخيار أوّل للعلاج إذْ تقلّل من مضاعفات الجراحة و تكون نتائجها أفضل.

يمكن معالجة التشوّهات الشريانيّة الوريديّة إمّا بالاستئصال الجراحيّ بربط الوعاء الدمويّ الّذي يغذّي أو ينزح من الآفة أو بحقن مادّة لإغلاق الناسور أو لتصريف الأوردة.

قد يكون هناك حاجة أيضاً لعلاج مضاعفات النزف تحت العنكبوتيّ كمَوَه الرأس الانسداديّ (الذي قد يتطلّب النزح عبر تحويلة shunt)، والإقفار الدماغيّ المتأخّر التالي للتشنّج الوعائيّ (الذي يمكن معالجته بالموسعات الوعائيّة)، ونقص صوديوم الدمّ (أفضل تدبير له يكون عن طريق تقييد السوائل) و المضاعفات الجهازيّة المرتبطة بانعدام الحركة immobility كالإنتانات الصدريّة والخُثار الوريديّ.

آفات الأوردة الدماغيّة

يعدّ خُثار الأوردة المخيّة والجيوب الوريديّة (الخثار الوريديّ الدماغيّ) أقلّ شيوعاً من الخُثار الشريانيّ.

ومع ذلك، فقد تم التعرف عليه بوتيرة متزايدة في السنوات الأخيرة، حيث أُتيحَ الوصول إلى تقنيّات التصوير الغير الغازية للجيوب الوريدية باستخدام التصوير الوريدي بالرنين المغناطيسي بشكل متزايد.

(تم سرد الأسباب الرئيسية في **الإطار 26.10**).

الملامح السريريّة Clinical features

يتظاهر خُثار الجيوب الوريديّة الدماغيّة مع أعراض ارتفاع التوتّر داخل القحف والنوبات الصرعيّة والأعراض العصبيّة البؤريّة، حيث تختلف الملامح السريريّة وفقاً للجيوب المصابة (**الإطار 26.11** وانظر **للشكل 26.3**).

يتظاهر خُثار الأوردة القشريّة بعجز قشريّ بؤريّ كالحبسة والخَزَل الشقّيّ (حسب المنطقة المصابة) والصرع (بؤريّ أو معمّم)، كما يمكن أن يزداد العجز بحدوث انتشار التهاب الوريد الخُثاريّ thrombophlebitis.

26.10 أسباب خُثار الأوردة الدماغيّة

أسباب جهازيّة مؤهّبة

- التجفاف
- الحمل
- داء بهجت
- أهبة الخُثار
- هبوط الضغط
- استخدام مانعات الحمل الفمويّة

أسباب موضعيّة

- التهاب الجيوب الأنفيّة
- التهاب السحايا والدُّبيلَة تحت الجافية subdural empyema
- جروح الوجه والعين النافذة
- إنتانات جلد الوجه
- التهاب الأذن الوسطى otitis media
- التهاب الخشّاء mastoiditis
- كسور الجمجمة

الاستقصاءات والتدبير العلاجيّ Investigations and management

يوضّح تصوير الأوردة بالرنين المغناطيسيّ وجود عيب امتلاء في الوعاء المصاب، ويكون منع تخثّر الدمّ باستخدام الهيبارين متبوعاً بالوارفارين مفيداً في البداية حتّى بوجود النزف الوريديّ، كما تم علاج مرضى محدّدين بحلّ الخثرة دخل الوعاء، ويكون من المهمّ تدبير الأمراض المُستبطِنة والاختلاطات كارتفاع التوتّر داخل القحف المستمرّ. يرتبط حوالي 10% من حالات خُثار الجيوب الوريدية الدماغيّة وبشكل خاص خُثار الجيب الكهفيّ بالأخماج (أكثرها شيوعاً العنقوديّات المُذهبة stapylococcus aureus) والّتي تحتاج إلى معالجة بالصادّات الحيويّة، إلّا أنّ العلاج المُختار هو منع تخثّر الدمّ.

26.11 الملامح السريريّة لخُثار الأوردة الدماغيّة

خُثار الجيب الكهفيّ

- جحوظ proptosis، إطراق الجفن ptosis صُداع ، شلل عينيّ ophthalmoplegia ، وذمة حليمة العصب البصريّ papilloedema، قلّة إحساس بالمناطق الّتي يعصّبها الفرع الأوّل لعصب مثلث التوائم.
- يكون غالباً ثنائيّ الجانب مع حمّى وحالة عامّة سيّئة

خُثار الجيب السهميّ العلويّ

- صُداع، وذمة حليمة العصب البصريّ، نوبات صرع.
- قد يبدي ملامح سريريّة تشابه ارتفاع الضغط داخل القحف المجهول السبب
- قد يتضمّن أوردة كِلا نصفيّ الكرة المخيّة مسبّباً عجز حركي وحسيّ بؤريّ متقدّم.

خُثار الجيب المُستعرِض

- خَزَل شقّيّ، نوبات صرع، وذمة حليمة العصب البصريّ
- قد ينتشر للثقبة الوداجيّة ويؤثّر على الأعصاب القحفيّة 9,10,11.

للمزيد من المعلومات

مواقع ويب

eso-stroke.org *European Stroke Organisation guidelines.*

nhs.uk/actfast *FAST (face, arms, speech, time) campaign to raise public awareness of the emergency nature of stroke.*

nice.org.uk/guidance *National Institute for Health and Care Excellence CG180 'Tools and resources' includes a patient decision aid – Atrial fibrillation: medicines to help reduce your risk of a stroke – what are the options?*

rcplondon.ac.uk/resources/stroke-guidelines *Royal College of Physicians of London clinical guideline.*

stroke.cochrane.org *Systematic reviews of stroke treatments.* stroketraining.org *Stroke Training and Awareness Resources.*

تم ترك هذه الصفحة فارغة

27

J Olson

طِبُّ العيون

التشريح الوظيفيّ والفيزيولوجيا 1890
استقصاءات اضطرابات الرؤية 1897
قياس مجال البَصَر 1897
التصوير 1898
الفيزيولوجيا الكهربيّة للرؤية 1898
الشِكايات في الأمراض العينيّة 1899
الدُماع وجفاف العين 1899
الحكّة 1900
الألم والصُداع 1900
رُهاب الضوء وبَهَرُ البصر 1900
ترائي الوَمَضات 1901
تغيُّم البصر 1901
فُقدان البصر 1901
تشوُّش الرؤية 1901
انكماش الجفن 1902
تورّم القرص البصريّ 1902
الجُحوظ 1902
حالات خاصّة في طبّ العيون 1902
التهاب المُقلة 1902
حالات خمجيّة 1905
السادّ 1907
اعتلال العين في سياق داء السكّريّ 1908
انسداد الأوعية الشبكيّة 1912
التنكّس البقعيّ المرتبط بالتقدّم بالعمر 1914
معلومات أُخرى 1914

تُعدّ القدرة على الرؤية جانباً مهمّاً من جوانب الحياة اليوميّة، وعلى الرغم من أنّها نادراً ما تكون سبباً للوفاة ، إلّا أنّ اعتلالاتها قد يكون لها تأثير سلبيّ عميق على الحالة الاجتماعيّة والاقتصاديّة. على الرغم من أنّ الأخطاء الانكساريّة refractive errors والسادّ Cataract لا يزالان من الأسباب الرئيسيّة لاعتلالات الرؤية على المستوى العالميّ، فقد أُحدثَ تطوّر كبير في الوقاية والعلاج، كما أدّت تدابير الصحّة العامّة إلى تقليل الأمراض الناتجة عن سوء النظافة وتلوّث المياه كالتراخوما Trachoma وداء كلابيّة الذنب onchocerciasis، وكما أدّى تطوّر الجراحة إلى تقليل عقابيل السادّ والزرق glaucoma غير المعالجين، وقد قادت التطوّرات العلميّة في المجالات المتعلّقة بالتعمير longevity كالتنكّس البقعيّ المرتبط بالعمر Age-related macular degeneration واعتلال الشبكية السكريّ diabetic retinopathy وانسداد الوريد الشبكيّ retinal vein occlusion إلى علاجات فعّالة ولكنها باهظة الثمن تتطلّب مواظبة مستمرّة وطويلة الأمد. يعتمد طِبّ العيون بشكل تقليدي على الاختصاصات الأُخرى لإجراء الفحص والعلاج خارج مُقلة العين، كما يتخطّى الاعتماد المشترك ممّا يسمح للمرضى الّذين يعانون من اضطرابات بصريّة بالحصول على رعاية شاملة في طِبّ العيون، وعلى هذا النحو فإنّه يتطلّب أسساً جيّدة في الطبّ وبشكل خاص الأمراض الجلديّة والسكريّ وأمراض الغدد الصمّاء والأمراض الهضميّة والأمراض الخمجيّة وعلم الوراثة الطبيّة وطبّ الأعصاب وأمراض الروماتيزم وطبّ السكتة الدماغية. يمثّل طبّ العيون تحديًا لأيّ كتاب طبّيّ؛ لأنّه يتداخل مع جميع الاختصاصات الأخرى تقريبًا و بشكل خاص طبّ الأعصاب، ففي هذا الكتاب تم تناول طبّ العيون العصبيّ في الفصل 25، حيث يركّز هذا الفصل بشكل أساسي على الالتهابات داخل العين والذي كان الدافع الرئيسيّ لابتكار التخصّص والظروف التي تتطلّب العلاج بالحقن داخل الجسم الزجاجي، لذلك فهو لا يمثّل مجمل أعباء عمل طبيب العيون، وتمّت مناقشة حالات طب العيون التي عادة ما يتم تدبيرها ضمن اختصاصات أُخرى غير طبّ العيون في الفصول القادمة، على الرغم من أنّه تمّ سرد التظاهرات العينيّة الأكثر شيوعاً للحالات غير العينيّة في جميع أنحاء هذا الفصل لتسهيل الرجوع إليها (أمراض الدمّ في **الإطار 27.1** ، مرض السكريّ وأمراض الغدد الصمّاء في **الإطار 27.2** ، أمراض القلب والأوعية الدموية في **الإطار 27.3** ، أمراض الجهاز التنفسيّ في **الإطار 27.4** ، أمراض الروماتيزم والعضلات والعظام في **الإطار 27.5** أمراض الجهاز الهضميّ في **الإطار 27.6** والأمراض الجلديّة في **الإطار 27.7**).

التشريح الوظيفيّ والفيزيولوجيا

تمّت مناقشة السبُل البصريّة، تعصيب العين و السيطرة على حركاتها في **الفصل 25**.

الحَجاج Orbit

الحَجاج هو التجويف المملوء بالشحم والّذي تتوضّع به العين، يكون على شكل مربّع هرميّ مجوّف قاعدته هي حافّة الحجاج. يكون سمحاق الحجاج orbital periosteum 'periorbita' مستمرًا مع الطبقة السمحاقيّة للأمّ الجافية القحفيّة، وتشكّل الطبقة الجافية والعنكبوتيّة غمد العصب البصريّ optic nerve، إذْ يحوي الحيز تحت العنكبوتيّ على السائل الدماغيّ الشوكيّ المستمرّ مع البطين الثالث third ventricle.

الجَفن eyelid/ الحاجز الحجاجيّ orbital septum/ المُلتحمة conjunctiva

تغطّي الجفون القرنيّة العلويّة والسفليّة cornea فقط في النظرة الأوّليّة، كما تحتوي على الحاجز الحجاجيّ والصفائح الجَفنيّة tarsal plate والّتي تحوي على غدد زهميّة معدّلة (غدد ميبوميان Meibomian glands) تنتج عامل فعّال بالسطح زيتيّ القوام ليبطئ تبخّر الدموع. يغطّي الغشاء المخاطيّ للمُلتحمة السطح الخلفيّ للأجفان، ويقتصر التصاقة بالصفائح الجفنيّة والوَصل الصلبيّ القرنيّ scleral/corneal junction، كما تقوم الغدد الدمعيّة الملحقة بوظيفة الإنتاج الأساسيّ للدموع، حيث يعمل المخاط المنتج من الخلايا الكأسيّة goblet cells على استقرار طبقة الدموع عن طريق خَفض التوتّر السطحيّ.

27.1 الملامح العينيّة للأمراض الدمويّة

الحالة	الموجودات العينيّة
فقر الدمّ الشديد لأيّ سبب (اعتلال الشبكيّة بفقر الدمّ)	نزوف بشكل اللّهب flame haemorrhages بُقع قُطنيّة (في الشبكيّة) cotton wool spots بُقع روث (في الشبكيّة) Roth's spots نزف قبل شبكيّ pre-retinal haemorrhage
فقر الدمّ الضخم الأرومات	اعتلال العصب البصريّ optic neuropathy
فقر الدمّ المنجليّ	اعتلال الأوعية القرنيّة تكوّن أوعية محيطيّة شبكيّة جديدة
التلاسيميا	اعتلال شبكيّة صباغي مرافق لاستخدام خالبات الحديد desferrioxamine
ابيضاض الدم (اعتلال الشبكيّة بابيضاض الدمّ)	غمير قيحيّ كاذب pseudohypopyon نزوف بشكل اللّهب بقع روث (في الشبكيّة) توذّم شبكيّة انسداد الوعاء الشبكيّ
اللّمفوما Lymphoma	
لمفوما لاهودجكن	ارتشاح الغدد الدمعيّة
لمفوما الجهاز العصبيّ المركزيّ	التهاب العِنبيّة الخلفيّ (التهاب المشيميّة غير النموذجيّ)
الاضطرابات التكاثريّة النقويّة	
فرط اللّزوجة	انسداد الوريد الشبكيّ
الخُثار الوريديّ الدماغيّ	وذمة حُليمة العصب البصريّ papilloedema
وجود البارابروتين في الدمّ	
وجود الغلوبولين الكبرويّ لفالدنستروم بالدمّ	انسداد
الورم النقويّ المتعدّد	تحفُّل الوعاء الشبكيّ
أهبّة الخُثار	وذمة حُليمة العصب البصريّ
الخُثار الوريديّ الدماغيّ	

الغدّة الدمعيّة والنَزح الدمعيّ

تقع الغدّة الدمعيّة ضمن سمحاق السطح الأماميّ الجانبيّ للحَجاج، إذْ تقوم بإزالة المُهيّجات السطحيّة والتعبير عن العواطف، كما تُنزح الدموع الزائدة عبر قُنيّات موجودة بالأجفان إلى الكيس الدمعيّ والقناة الأنفيّة الدمعيّة والصُماخ الأنفيّ السفليّ.

العضلات خارج المُقلة Extraocular muscles

تتكوّن العضلات خارج المُقلة (الشكل 27.1) من أربع مستقيمات recti ومائلتين oblique ورافعة واحدة levator، إذْ تنشأ العضلة المستقيمة من تكثُّف دائريّ لسمحاق الحَجاج يدعى حلقة زين annulus of Zinn، the والّتي تحيط بالشقّ الحجاجيّ العلويّ والنفق البصريّ وتمتدّ للأمام لتدخل في الصُّلبَة الأماميّة، وتنشأ العضلة رافعة الجفن العلويّة فوق النفق البصريّ وتدخل في الصفيحة الجفنيّة والجلد المغطّي لمنطقة فوق الجفن، وتنشأ العضلة الجفنيّة العلويّة (عضلة مولر Müller's muscle) من القسم السفليّ للعضلة الرافعة وتدخل أيضاً في الصفيحة الجفنيّة، وتنشأ العضلة المائلة العلويّة من فوق الأنف للعضلة المستقيمة وتمتدّ على طول سطح الحجاج، كما يعبُر وترها البَكَرة trochlea بشكل أفقيّ على حافّة الحجاج ليدخل إلى الصّلبة الأماميّة، أمّا العضلة المائلة السفليّة فتنشأ من أرضيّة الحَجاج الأماميّ خلف الكيس الدمعيّ، وتتّجه أفقيّاً عابرةً أسفل العضلة المستقيمة السفليّة لتدخل إلى الصلبة الأماميّة السفليّة.

العَين Eye

تنشأ الحُويصِلة البصريّة optic vesicle من الدماغ البينيّ diencephalon لذا تكون العَين متجاورة مع الدماغ، وينعكس ذلك في بنية العين المُكوَّنة من ثلاث طبقات:

- الصُلبَة/القرنيَّة: وهي طبقة خارجيّة ليفيّة تُشابه الطبقة الجافية السحائيّة.
- المشيميَّة، الجسم الهدبيّ ciliary body والقزحيّة iris(يُعرفان بالسبيل العِنبيّ uveal tract) : وهي طبقة الأوعية الدمويّة الوسطى المُشابهة الأمّ الحَنون العنكبوتيّة.
- الشبكيَّة retina: وهي الطبقة الداخليّة المُشابهة للمادّة البيضاء white matter.

27.2 الملامح العينيّة للسكّري والأمراض الغديّة الصمّاويّة الأخرى

الحالة	الموجودات العينيّة
السكّريّ diabetes	اعتلال الشبكيّة التكاثريّ وذمة بُقعيّة Macular oedema تقبُّض الحدقة (اعتلال الأعصاب الذاتيّة) السادّ Cataract (يتضمّن سادّ النُّدف الثلجيّة snowflake)
الانسمام الدرقيّ (أيّ سبب) Thyrotoxicosis	انكماش الجفن
داء غريفز Graves' disease (إيجابيّة أضداد مستقبلات الـTSH)	اعتلال القرنيّة التعرُّضيّ exposure keratopathy وذمة ملتحمة العين وما حول الحجاج تقيُّد حركة مُقلة العين جُحوظ اعتلال العصب البصريّ
آفات جارات الدرق parathyroid disease	اعتلال القرنيّة الشريطيّ Band keratopathy ترسُّب الكالسيوم في القرنيّة
ورم القواتم phaeochromocytoma	اعتلال الشبكيّة بِفرط ضغط الدمّ بُقع قطنيّة (في الشبكيّة) نزوف بشكل اللّهب وذمة القرص البصريّ مع أو بدون وذمة بُقعيّة
متلازمة كوشينغ Cushing's syndrome	سادّ تحت المحفظة الخلفيّة اعتلال الشبكيّة السكّريّ اعتلال الشبكيّة المركزيّ المصليّ Central serous retinopathy
سرطان الدرق Thyroid carcinoma	متلازمة هورنر Horner's syndrome مع غياب التعرُّق أحاديّ الجانب بالوجه

الهرمون المُنبِّه الدرقيّ=TSH

27.3 الملامح العينيّة للأمراض القلبيّة الوعائيّة

الحالة	الموجودات العينيّة
تصلّب الشرايين arteriosclerosis	انضغاط شريانيّ وريديّ Arteriovenous nipping انسداد الوريد الشبكيّ بسبب انضغاط شريانيّ وريديّ أمّ دمّ شريانيّة شبكيّة كبيرة اعتلال العصب البصريّ الإقفاريّ شلل العصب السادس أو الثالث التالي لاحتشاء أوعية العصب
ارتفاع الضغط Hypertension	اعتلال الشبكيّة بفرط الضغط بُقع قُطنيّة (في الشبكيّة) نزوف بشكل اللّهب وذمة القرص البصريّ مع أو بدون وذمة بُقعيّة
التهاب شغاف القلب الخمجيّ Infective endocarditis	نزوف بشكل اللّهب بُقع روث (في الشبكيّة) التهاب باطن المقلة التالي لانتشار خمج دمويّ المنشأ
أدوية Drugs	اعتلال القرنيّة الدوّارة Vortex keratopathy (ترسُّب ظهارة القرنيّة) التالي لاستخدام الأميدارون amiodarone (وتُشاهد أيضاً في داء فابري Fabry's disease) اعتلال العصب البصريّ ثنائيّ الجانب التالي لاستخدام الأميودارون
الاضطرابات الصميّة الخثريّة (بما فيها الصمّات الخثريّة الناتجة عن رجفان أذينيّ)	انسداد الشريان الشبكيّ التالي لانتقال صمّة من شريان لشريان عمى شِقّيّ مماثِل الجانب homonymous hemianopia التالي لصمّة مسبّبة لسكتة دماغيّة

27.4 الملامح العينيّة للأمراض التنفسيّة

الحالة	الموجودات العينيّة
الداء الرئويّ السادّ المزمن	وذمة القرص البصريّ (قصور تنفسيّ نمط 2)
التليّف الكيسي	اعتلال الشبكيّة السكّري
السلّ	التهاب العنبيّة الأماميّ ورم حبيبيّ مشيميّ *Choroidal granuloma* التهاب القرنيّة الساعِيّ *Serpiginous choroiditis* التهاب الشرايين الشبكيّة المحيطيّة اعتلال العصب البصريّ وفقدان الرؤية واضطراب في رؤية الألوان (الآثار الضارّة للإيزونيازيد *Isoniazid* والإيثامبتول *ethmbotul*
الساركوئيد	التهاب العنبيّة الأماميّ رُسابات كيراتينيّة عُقيدات في القزحيّة ورم حبيبيّ مشيميّ التهاب العِنبيّة الشامل *panuveitis* التهاب المشيميّة متعدّد البؤر التهاب حوائط الوريد الشبكيّ *Retinal perphlebitis* متلازمة جُفافيّة *Sicca syndrome* (التالية لارتشاح الغدّة الدمعيّة) اعتلال القرنيّة التعرُّضيّ (التالي لتعرّض القرنيّة الثانويّ لشلل العصب الوجهي اعتلال العصب البصريّ التالي لوذمة القرص البصريّ الثانويّة لارتشاح سحائيّ
سرطان الرئة	متلازمة هورنر اعتلال الشبكيّة المُرتبط بالسرطان

27.5 الملامح العينيّة للأمراض العضليّة الهيكليّة والروماتيزمية

التهاب المفاصل الرثيانيّ Rheumatoid arthritis

- التهاب القرنيّة والمُلتحِمة الجاف
- التهاب القرنيّة القرحيّ المحيطيّ 'القرنيّة المنصهرة'
- التهاب ظاهر الصُلبة المؤلِم
- التهاب وتليُّن الصُلبة

اعتلال الفقار سلبيّ المصل Seronegative spondyloarthropathies

- التهاب المُلتحمة (الكلاميديا- المرتبط بالتهاب المفاصل الارتكاسيّ
- التهاب العنبيّة الأماميّ

آفات النسيج الضامّ Connective tissue diseases

التهاب الجلد والعضل

- وذمة محيط الحَجاج مع طفح بنفسجيّ بالجفن

متلازمة جوغرن

- جفاف العينان

ناتج عن تأثير علاجيّ

- اعتلال البُقعة (عين الثور) (الهيدروكسي كلوروكين)
- التهاب الشبكيّة الفيروسيّ(كابتات المناعة)

التهاب الأوعيّة الجهازيّ Systemic vasculitides

التهاب الشريان ذو الخلايا العَرطَلة

- انسداد الشريان الشبكيّ المركزيّ أو الفرعيّ
- اعتلال العصب البصريّ الإقفاريّ

داء بهجَت

- التهاب الأوعية الشبكيّة السادّ (العنبيّة الخلفيّة)
- التهاب العنبيّة الأماميّ ذو الغمير القيحيّ

التهاب الأوعية المتعدّد مع وُرام حبيبيّ (فاغنر)

- التهاب الصُلبة المُتضمّن القرنيّة المجاورة (التهاب الصُلبة والقرنيّة)
- التهاب خلف الحَجاج (الشكل 25.49)

التهاب الشرايين العُقدي

- التهاب القرنيّة القرحيّ المحيطيّ
- التهاب الشرايين الشبكيّة
- التهاب الصُلبة

حالات أُخرى غير محدّدة

- التهاب الصُلبة المواتيّ/
- التهاب الصُلبة والقرنيّة/التهاب القرنيّة القرحيّ المحيطيّ
- التهاب العضلات خارج المُقلة (الشَّفع المؤلم)
- جُحوظ
- التهاب الشرايين الشبكيّة
- شلل العصب القحفيّ الثالث
- شلل العصب القحفيّ السادس
- احتشاء الفَصّ القذاليّ
- اعتلال العصب البصريّ الأماميّ الإقفاريّ

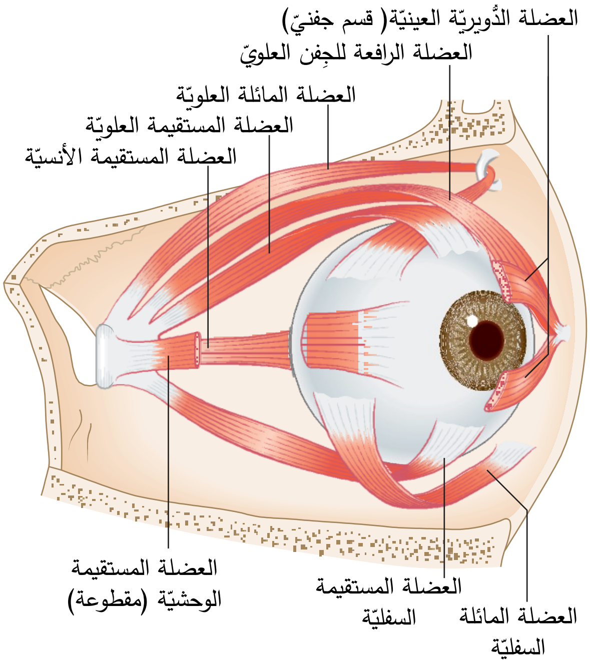
أمراض العظام Diseases of bone

داء باجيت، خَلل التنسُّج اللّيفي متعدّد العظام

- اعتلال العصب البصريّ

حالات أُخرى غير محدّدة

- التهاب العنبيّة الأماميّ (تأثير ضارّ للبايفوسفونيت)


العضلة الدُّويريّة العينيّة(قسم جفنيّ)
العضلة الرافعة للجِفن العلويّ
العضلة المائلة العلويّة
العضلة المستقيمة العلويّة
العضلة المستقيمة الأنسيّة
العضلة المستقيمة الوحشيّة (مقطوعة)
العضلة المستقيمة السفليّة
العضلة المائلة السفليّة

الشكل 27.1 العضلات خارج المُقلة (العين اليُمنى).

Adapted from Batterbury M, Bowling B, Murphy C. Ophthalmology. An illustrated colour text, 3rd edn. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2009.

26.6 الملامح العينيّة للأمراض الهضميّة

سوء الامتصاص

- تقرُّن القرنيّة والملتحمة
- فقدان مستقبلات العصي الضوئيّة

التهاب البنكرياس المزمن

- اعتلال الشبكيّة السكّري

الداء المعوي الالتهابي

- التهاب ظاهر الصّلبة
- التهاب الصّلبة غير المواتي
- التهاب العنبيّة الأماميّ

الأورام المعويّة الكبيرة

- ضخامة الظهارة الشبكيّة الصِّباغيّة الخِلقيّة اللّانموذجيّة (داء السلائل الورميّة الغديّة العائليّة)

أمراض الكبد الوراثيّة

- حلقات كايزر فلايشر القرنيّة، ساد بشكل عبّاد الشمس (داء ويلسون)
- اعتلال الشبكيّة السكّري (الهيموكروماتوز)

26.7 الملامح العينيّة للأمراض الجلديّة

العدّ الورديّ

- التهاب الجَفن الخلفيّ
- التهاب القرنيّة

العدّ الشائع

- جفاف العين (ناتج عن التأثير الضارّ للإيزوتريتينوين)
- وذمة حُليمة العصب البصريّ(ناتجة عن التأثير الضارّ للتتراسيكلين)

الصَّداف

- التهاب العنبيّة الأماميّ

الإكزيمة

- التهاب القرنيّة والمُلتحمة التأتُّبيّ

الشَّرى

- وذمة وعائيّة

الأمراض الفُقاعيّة

- شبيه الفُقاع النَدبيّ العينيّ
- متلازمة ستيفن جونسون

الثعلبة البُقعيّة

- فقدان الأهداب والحواجب

الميلانوما الجلديّة

- اعتلال الشبكيّة المرتبط بالميلانوما

أورام الجلد

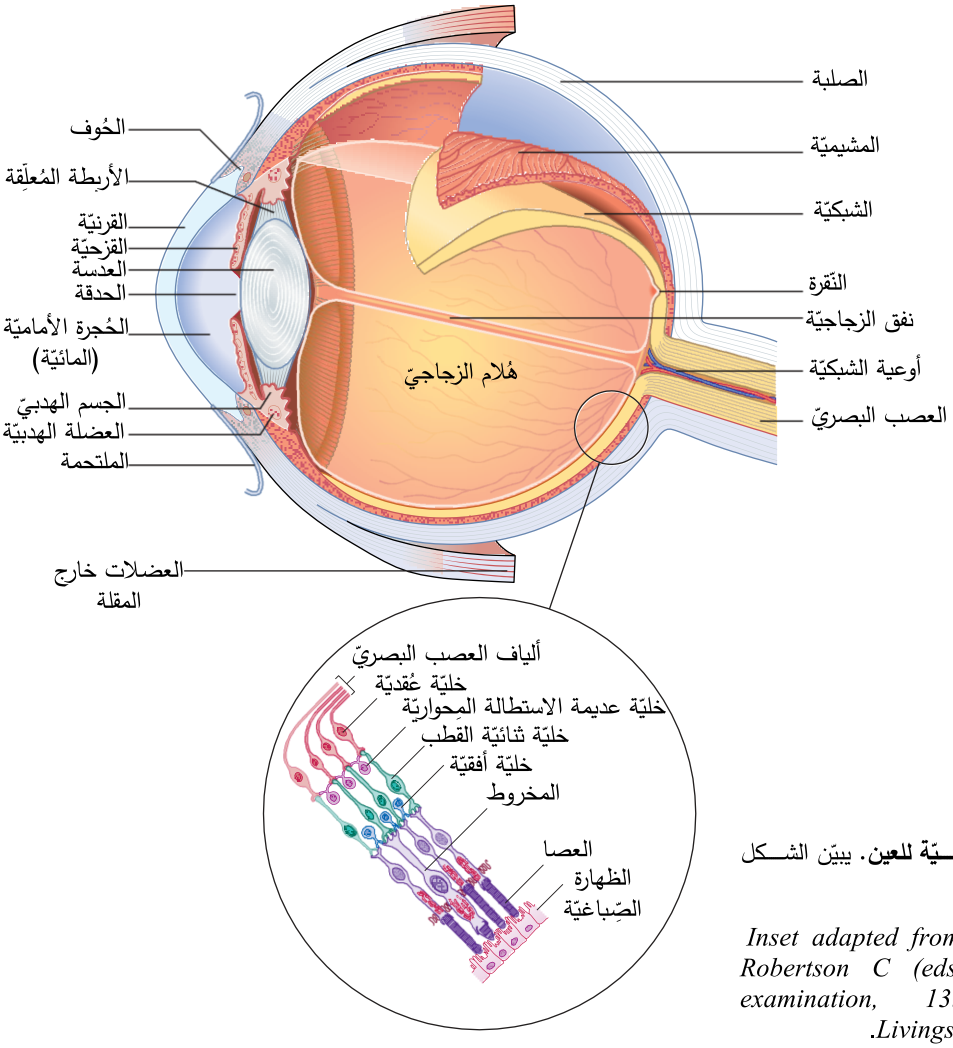
- أورام الجفن (سرطانة الخليّة القاعديّة، الورم الشائكيّ المُتقرّن، الوَحمة، الميلانوما)

أخماج الجلد

- الجُدجُد Stye (التهاب الجريبات الهدبيّة)
- التهاب الجفن والملتحمة الحادّ (الحلأ البسيط)
- التهاب الملتحمة المُزمن (المُليساء المُعدية)

البنى الرئيسيّة للعين تُبيَّن في **الشكل 27.2**.

يتداخل الأديم الظاهر العلويّ في الأديم الظاهر العصبيّ للحويصِلة البصريّة ليشكِّل الحويصلة العدسيّة lens vesicle أثناء التطوُّر الجنينيّ، والّتي تحرّض بدورها على تشكيل المحجم البصريّ ذي الطبقتين. تشكّل الطبقتين الداخليّة والخارجيّة الشبكيّة الحسيّة العصبيّة والظهارة الصباغية الشبكيّة على التوالي، كما يكون الحيّز المتداخل مستمرّ مع البطين الثالث من الدماغ البينيّ، و تستمرّ أهداب البطين الثالث كأهداب على الشبكيّة الحسيّة العصبيّة الخارجيّة، إذْ تشكّل تلك الأهداب فيما بعد الأجزاء الخارجيّة للمستقبلات


الصلبة
المشيميّة
الشبكيّة
النقرة
نفق الزجاجيّة
أوعية الشبكيّة
العصب البصريّ
الحُوف
الأربطة المُعلِّقة
القرنيّة
القزحيّة
العدسة
الحدقة
الحُجرة الأماميّة (المائيّة)
الجسم الهدبيّ
العضلة الهدبيّة
الملتحمة
هُلام الزجاجي
العضلات خارج المقلة
ألياف العصب البصريّ
خليّة عُقديّة
خليّة عديمة الاستطالة المِحواريّة
خليّة ثنائيّة القطب
خليّة أفقيّة
المخروط
العصا
الظهارة الصِّباغيّة

الشــكل 27.2 البني الرئيســيّة للعين. يبيّن الشــكل الجانبيّ ترتيب خلايا الشبكيّة.

Inset adapted from Douglas G, Nicol F, Robertson C (eds). Macleod's Clinical examination, 13th edn. Churchill Livingstone, Elsevier Ltd; 2013.

الضوئيّة. يُغذّي شريان الزجاجيّة hyaloid artery العَدَسة والجسم الزجاجيّ في البداية، وفي شكله النهائي يتطور الجسم الزجاجي من شبكيّة العين ويتراجع الشريان تاركاً فقط الشريان الشبكيّ المركزيّ وفروعه. تُشكّل اللُّحمة المتوسطة mesenchyme الصفائح الجفنيّة للأجفان وسَدَى stroma وبطانة القرنيّة والصّلبة والأديم الظاهر السطحيّ المشيموي، كما تُشكّل العدسة وبشرة الجفن والمُلتحمة وظهارة القرنيّة والغدّة الدمعيّة.

الصُّلبة/القَرنيّة

تُضفي الصّلبة شكلًا على العين وتوفّر ارتباطًا لعضلاتها، كما أنّها تشكّل خمسة أسداس مقلة العين أمّا السدس الآخر يتكون من القرنيّة شفافة. يقع الحُوف limbus عند التقاطع بين القرنيّة والصُّلبة، ويحتوي على الخلايا الجذعية وقناة شليم Schlemm's canal، إذْ تسمح الخلايا الجذعية بالتجديد المستمر لظهارة القرنية، كما تقوم قناة شليم بشبكتها التربيقيّة العلويّة بتصريف السائل المائيّ aqueous fluid من الحجرة الأمامية إلى الأوردة الخارجية لظاهر الصّلبة والملتحمة، أمّا القرنيّة اللّاوعائية تتغذّى بالانتشار من الحجرة الأمامية والشعيرات الدموية الحُوفية والأكسجين المذاب في طبقة الدموع، وتحدِّد القرنيّة بالإضافة للعدسة وطول العين القدرة الانكسارية للعين. يَثقُب العصب البصري الصُّلبة من الخلف في صفيحتها المِضفويّة lamina cribrosa وهي عبارة عن قناة تشبه الغربال، إذ تتكوّن طبقتها الخارجية (ظاهر الصّلبة) من

نسيج ضام رخو يفصلها عن محفظة تينون Tenon's capsule الجوف النسيجيّ الرخو للعين.

المشيميّة، الجسم الهدبيّ والقزحيّة–السبيل العِنبيّ

تعمل المشيميّة من الخلف كقناة لفروع الشرايين والأوردة العينية، كما أنّ الشعيرات المشيميّة تكون عبارة عن شبكة من الشُعيرات الدمويّة المُثقَّبة ذات التجويف الواسع ترتكز على ظهارة الشبكيّة الصباغيّة. يشكّل الجسم الهدبيّ الوصل بين المشيميّة والقزحيّة ويقع في مستوى أدنى من الحُوف، ومن الأمام تنتج أهدابه سائلاً مائياً يحيط بالحدقة ليدخل الحجرة الأماميّة، ومن الخلف يشكّل الجزء المُسطّح pars plana كما يشكل أيضاً مرتكزاً للأربطة المعلّقة للعدسة. تحيط العضلة الهدبية بالعين ضمن الجسم الهدبيّ و يؤدي تقلّص تلك العضلة إلى ارتخاء الأربطة المعلّقة للعدسة، ممّا يؤدّي إلى التركيز على الأشياء القريبة. تنحني القزحيّة للأمام برفق لأنها تقع مقابل العدسة و تكون مقسّمة إلى منطقة الحدقة الّتي تحوي العضلة الحدقيّة العاصرة المحيطيّة circumferential sphincter pupillae muscle والمنطقة الهدبيّة الّتي تحوي الحدقة الموسّعة.

الشبكيّة

تتكوّن شبكيّة العين من الشبكيّة الحسيّة العصبيّة والظهارة الشبكيّة الصباغيّة، وتكون الطبقتان متلاصقتان بجوار القرص البصري وعلى حافة الجزء المُسطّح للجسم الهدبيّ. يُطلق على مركز الشبكيّة نسيجياً اسم البُقعة الصفراء macula lutea، ويكون مظهرها المصفرّ بسبب وجود الزانثوفيل xanthophylls (أصبغة صفراء) لوتين والزيازانثين zeaxanthin، تنخفض الشبكيّة الحسية العصبية لتشكّل النُقرة في مركز البُقعة، حيث تكون ظهارة الشبكية الصباغية أحادية الطبقة عالية النشاط الاستقلابيّ وهي ضروريّة لصيانة المستقبلات الضوئية العلويّة وإبقائها حيّة. يبدأ السبيل البصريّ بشبكيّة العين الحسيّة العصبيّة، إذْ تتشابك مستقبلاتها الضوئية مع خلايا عصبية ثنائيّة القطب مرتّبة بشكل شعاعيّ والّتي بدورها تتشابك مع خلايا عُقديّة عصبيّة بصريّة مرتّبة محيطيّاً. تُعدِّل الخلايا الأفقيّة والخلايا العديمة الاستطالة المحواريّة داخل طبقات الضفيرة النشاط العصبيّ بين الخلايا ثنائيّة القطب والمستقبلات الضوئية والخلايا العُقديّة، حيث يقود الارتباط بين المخاريط والخلايا العصبيّة ثنائيّة القطب والخلايا العقدية في النقرة إلى أعلى حدّة من البصر، كما تتلاقى العديد من العصيّ مع عصبون ثنائيّ القطب في الشبكيّة المحيطيّة، وتتلاقى العديد من الخلايا العصبيّة ثنائيّة القطب مع خليّة عقديّة ممّا يؤدي إلى انخفاض حدّة البصر، وتقوم شبكيّة العين المحيطيّة بنقل الرؤية الخافِرة بالأبيض والأسود، وتتنبّه الدماغ لنقل الرؤية اللونيّة للنقرة عالية الحدّة إلى العين. المستقبلات الضوئية هي خلايا عصبيّة متخصصة تتسبب بإطلاق النواقل العصبيّة استجابة للضوء ("النقل الضوئي")، وهناك ثلاثة أنواع من المستقبلات الضوئية: العصيّ والمخاريط والخلايا العقديّة، والأخيرة تستجيب للضوء الأزرق بشكل مستقل ممّا يؤثر على النُّظم اليوماويّ circadian rhythms.

العَدَسة

هي عبارة عن بُنية مرنة شفّافة معلّقة بين القزحيّة والجسم الزجاجي، تمكِّن مرونتها الأشياء الواقعة عبر مدى مسافة معيّن أن تُركَّز على الشبكيّة، ولها محفظة ونواة مركزية وقشرة محيطية، كما تستمرّ بالنموّ طوال الحياة وتصبح أقل مرونة مع تقدم العمر.

الجسم الزجاجيّ

يتكوّن الهُلام الزجاجيّ من 99٪ ماء و 1٪ كولاجين وحمض الهيالورونيك، إذْ تتكثّف الحافة الخارجية (القشرة) للزجاجي لتشكيل الأغشية الهياليّنيّة الأماميّة والخلفيّة، وتلتصق قاعدة الجسم الزجاجي بحافة الحاشِية المشرشَرة للشبكيّة ora serrata والجزء المسطّح للجسم الهدبيّ وحافة القرص البصريّ بقوّة حيث يكون الغشاء الداخليّ المحدِّد للشبكيّة أرقّ، كما تحدث درجات أقل من الالتصاق في الشبكيّة المجاورة للنقرة وعلى طول الأوعية الشبكيّة.

التروية الدمويّة للحجاج والعَين

يأتي مصدر الدم الرئيسيّ للحَجاج من الشريان السباتيّ الداخليّ داخل الجمجمة، إذْ يكون الشريان العينيّ أوّل فرع من الشريان السباتيّ الداخليّ، حيث يعبّر الحيّز تحت العنكبوتيّ

ليدخل القناة البصريّة ضمن الغمد الجافيّ للعصب البصريّ، وعند مغادرته النفق البصريّ يخرج من غمد الجافية ليسير مسافة قصيرة على طول العصب البصريّ ثمّ فوقه ويصل إلى الجدار الإنسيّ للحَجاج، كما تتشكّل عدة حَلقات شريانيّة كالدائرة الشريانيّة الرئيسيّة للقزحيّة ضمن الجسم الهدبيّ بواسطة الشرايين الهدبيّة الأماميّة والّتي تتفاغر مع الشرايين الهدبيّة الخلفيّة، وتتّحد الفروع الحَنونيّة pial للعصب البصريّ والشرايين الهدبيّة القصيرة معاً لتشكّل حلقة زين circle of Zinn؛ لتروية العصب البصريّ داخل العين. يساهم الشريان تحت الحجاج والّذي هو فرع من الشريان الفكيّ العلويّ أيضاً في إمداد الدم إلى الحجاج، وبشكل خاصّ العضلة المستقيمة السفليّة والمائلة السفليّة والكيس الدمعيّ، كما يتمّ النَّزح الوريديّ للحَجاج بوساطة الأوردة العينيّة العلويّة والسفليّة والّتي تتلاقى لتنزَح من خلال الشق الحَجاجيّ العلويّ لتصبّ في الجيب الكهفيّ.

استقصاءات اضطرابات الرؤية

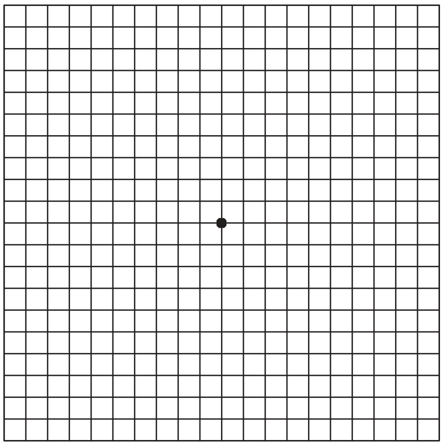
إنّ القصّة المَرَضيّة هي المفتاح لتشخيص الاضطرابات البصريّة، ويتمّ تأكيد أو نفي الاحتمالات المرضيّة التي قادت لها القصّة بالفحص السريريّ والاستقصاءات اللّازمة.

قياس مجال البَصَر Perimetry

لقد تمّ استخدام مقياس مجال البصر اليدويّ كإجراء غير غازٍ من "التصوير العصبيّ" في عصر سابق للأشعّة الحديثة، حيث يستخدم ذلك القياس على نطاق واسع في الوقت الحالي ويكمن دوره الرئيسيّ في مراقبة الجلوكوما كما أنّ دوره محدود في تقييم الاضطرابات العصبيّة للعين، إذْ أنّ جميع طرق القياس ذاتيّة وتعتمد على تعاون المريض وقدرته الذهنيّة.

مُخطّط أمزلِر Amsler chart

الشكل 27.3 هو أبسط طريقة لتوثيق ساحة الرؤية، كما يَسهُل على المرضى والأطباء فهمُه واستخدامه، إذْ يمكن استخدامه لجميع أشكال فقدان الرؤية ولكنّه الأنسب لمتابعة العُتامات المركزيّة central scotomata للاضطرابات البُقعيّة، حيث يكون الأدقّ بالمقارنة مع طرق القياس الأُخرى.



الشكل 27.3 مُخطّط أمزلِر *Amsler chart*. هو عبارة عن شبكة من مربعات بقياس 0.5 سم تحوي نقطة في المنتصف، حيث يُطلب النظر إلى النقطة المركزية بعين واحدة ويتمّ تسجيل أيّ انحراف أو فَقد بالخطوط.

الشاشة التماسيّة ومقياس غولدمان الحركيّ Tangent/Goldmann kinetic perimetry

تَصلُح الأساليب اليدوية كالشاشة التماسيّة ومقياس غولدمان الحركيّ لغير المتخصّصين؛ لأنّها تنتج خرائط كِفائيّة لساحة الرؤية تُفسّر بسهولة. الشاشة التماسيّة عبارة عن قطعة من القماش الأسود مُتّصلة بجدار، يقوم الطبيب بإدخال أهداف متحرّكة في ساحة رؤية المريض، حيث تحتفظ بدور مهم في التحديد الإيجابيّ لفقدان ساحة الرؤية المحيطيّ الوظيفيّ (رؤية النفق) مقابل فقدان الساحة المرضيّ (رؤية القمع) بالرغم من أن النتائج تعتمد إلى حدّ ما على الطبيب، كما أنّ مقياس غولدمان هو شكل مُحسَّن ميكانيكيّاً لمقياس الشاشة التماسيّة، والّذي يستخدم أهدافاً ذات أحجام وإضاءة متفاوتة ويوجد نسخة آليّة متاحة.

عتبة قياس مجال البصر الآليّة Automated threshold of perimetry

تختبر عتبة قياس مجال البصر الآليّة قدرة العين على الرؤية في نقاط مختلفة ضمن ساحة الرؤية، وتشكّل مخرجات معقّدة يمكن تخزينها رقميّاً، حيث تضبط آليّات ضمان الجودة الداخلية استقرار التثبيت والإيجابيّات الكاذبة بسبب المرضى المتهوّرين والسلبيّات الكاذبة بسبب الأداء المُتعِب، إذْ يحتاج

العديد من المرضى إلى التدريب للحصول على نتائج دقيقة، ومن النادر أن تكون الساحات موثوقة للمرّة الأولى فغالبًا ما تُظهِر نتائج زائفة ومخادعة. تُقيّم معظم المقاييس الآليّة الرؤية المركزيّة فقط، ويبدأ عدد قليل من الاضطرابات العصبيّة المحيطيّة بالظهور باستثناء فقدان ساحة الرؤية المحيطيّ أحاديّ الجانب المترافق مع إصابة القطب الأمامي للفصّ القذاليّ، ومع ذلك يمكن تفويت تشخيص أمراض الشبكيّة كانفصال الشبكيّة والتهاب الشبكيّة الصباغيّ إذا تمّ الاعتماد على المقياس الآليّ بدلاً من الفحص السريريّ. يجب التمييز بين عيوب ساحة الرؤية المكتشفة على المقياس الآليّ الّتي تؤثّر على كامل النصف العلويّ أو السفليّ من الساحة عن عيوب الساحة المقوّسة arcuate الّتي تؤثّر على الساحة المركزيّة فقط، وعيوب الساحة الارتفاعيّة altitudinal الّتي تؤثّر على كل من الرؤية المركزيّة والمحيطيّة، إذْ تحدّد عيوب الساحة المقوّسة إصابة مقدّمة العصب البصريّ، في حين أن الإصابة فيّ أي مكان على طول العصب يمكن أن تسبب عيباً ارتفاعيّاً.

التصوير Imaging

الشكل 27.4

التصوير الفوتوغرافيّ Photography

يستخدم التصوير الرقميّ لتوثيق التشريح السطحيّ، فالصور الملوّنة مثاليّة للآفات التي تصيب الجلد والقرنيّة، كما أنّ التصوير الخاليّ من اللّون الأحمر يعطي مزايا إضافية بالنسبة للشبكيّة، لاسيما عند التمييز بين النزوف الحمراء و تشكّل أوعية جديدة شاذّة من الخلفية الحمراء للشبكيّة.

التصوير المقطعيّ للترابط البصريّ optical coherence tomography

هو المكافئ البصري للموجات فوق الصوتية يستخدم الضوء بدلاً من الموجات الصوتية لإنشاء صوره، وتكوت قيمته ثمينة فهو يقيّم سلامة طبقات الشبكية كما يكتشف الوذمة البقعية لأيّ سبب.

التألُّق الذاتيّ Autofluroscence

تحتوي ظهارة الشبكية الصِّباغيّة على صِباغ شحميّ متألّق ذاتياً يمكن تحفيزه بالضوء ذي اللّونين الأزرق والأخضر يُلتقط بالتصوير الرقمي. تحدث زيادة التألّق الذاتيّ عندما يكون هناك تكدّس غير طبيعي للأصبغة الشحميّة، إذْ تُرى في بعض الآفات كضمور الشبكيّة الوراثيّ وفرط النشاط الاستقلابيّ لظهارة الشبكيّة الصِّباغيّة كالتنكّس البقعيّ الضموريّ المترقّي، أو ترسّب الأدوية كالهيدروكسي كلوروكين hydroxycholorquine.

تصوير أوعية قاع العين Fundus angiography

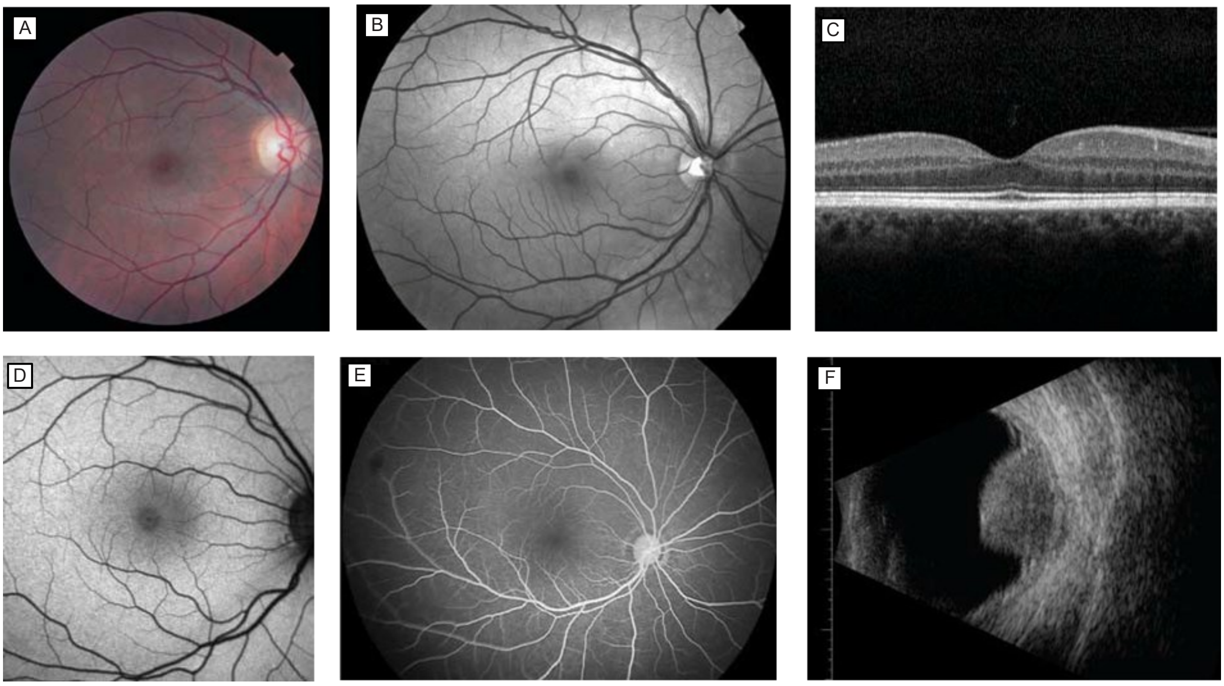
تصوير الأوعية بالتألّق هو استقصاء غازي له مخاطر كالتأق و التسرّب الموضعيّ للصباغ في مكان الحقن في بالوريد، إذ يقتصر دوره في الوقت الحالي على تشخيص التهاب الأوعية الشبكيّة وتكوّن أوعية دمويّة جديدة في الشبكيّة والمشيميّة وانسداد الشعيرات الدموية، حيث أصبح الآن تصوير الأوعية غير الغازي ممكناً باستخدام التصوير المقطعيّ للترابط البصريّ، ولكن قابليّة تطبيقه محدودة في حال كانت ساحة الرؤية صغيرة وعدم القدرة على إثبات الانسياب أو التسرّب. يُظهر تصوير الأوعية بالإندوسيانين indocyanine الدورة الدمويّة المشيميّة بشكل مباشر، كما يفيد في العلاج المُوجَّه باللّيزر لسليلات polyps المشيميّة في اعتلال الأوعية المشيمويّ السليليّ بشكل خاصّ.

تصوير العين بالأمواج فوق الصوتيّة Ocular ultrasound

يتمثّل الدور الرئيسي للموجات فوق الصوتية في حالات عتامَة الشبكية، على سبيل المثال السادّ أو النزف الزجاجيّ، كما يلعب دوراً مهماً في تشخيص ميلانوما المشيميّة اعتماداً على انعكاساته الداخليّة المميّزة.

الفيزيولوجيا الكهربيّة للرؤية Visual electrophysiology

تُستخدم الفيزيولوجيا الكهربيّة لتحديد الاضطرابات في المستقبلات الضوئيّة (مخطّط كهربيّة الشبكيّة electroretinogram)، والخلايا العُقديّة الشبكية (مخطّط



الشكل 27.4 تصوير العين. A–تُظهر الصورة شبكية ملونة لشخص سليم، B–تُظهر الصورة شبكية خالية من اللّون الأحمر لشخص سليم، C تُظهر الصورة طبقات الشبكية بتقنيّة التصوير المقطعي للترابط البصريّ لعين السليمة، كما تُظهر البُقعة تثلُّم طبيعيّ للنقرة، D – التألق الذاتيّ القاعيّ *Fundus autofluroscence*(*FAF*) لعين يُمنى لشخص طبيعيّ، حيث تُظهر كثافة توزّع (*FAF*) إشارة خلفية نموذجيّة مع إشارة منخفضة في القرص البصري (غياب مادة التألّق الذاتيّ) والأوعية الشبكية (الامتصاص)، إذْ تنخفض الكثافة بشكل ملحوظ فوق النقرة بسبب امتصاص الصِباغ البقعي الأصفر للضوء الأزرق، E –تصوير الأوعية بالتألّق الذاتيّ القاعيّ لشبكية شخص بالغ طبيعيّ، F – صورة للعين بتقنيّة الأمواج فوق الصوتية تُظهر المظهر النموذجي المحدّب الوجهين لميلانوما المشيميّة.

A, B, C and F. Courtesy of Aberdeen Royal Infirmary. D, From Schmitz - Valckenberg S, Fleckenstein M, Hendrik PN, et al. Fundus autofluorescence and progression of age - related macular degeneration. Survey Ophthalmol 2009; 54 (1): 96-117. E From Witmer MT, Szilárd K. Wide - field imaging of the retina. Survey A, B, C and F. Courtesy of Aberdeen Royal Infirmary. D, From Schmitz - Valckenberg S, Fleckenstein M, Hendrik PN, et al. Fundus autofluorescence and progression of age - related macular degeneration. Survey Ophthalmol 2009; 54 (1): 96-117. E From Witmer MT, Szilárd K. Wide - field imaging of the retina. Survey Ophthalmol 2013; 58 (2): 143-154.

كهربيّة الشبكيّة النمطيّ) أو السُبُل البصريّة (استثارة كهربيّة الرؤية)، كما يمكن تحديد موضِع المستقبلات الضوئيّة في مناطق معيّنة من الشبكيّة (مخطط كهربية الشبكية متعدد البؤر) أو البقعة بحدّ ذاتها(مخطط كهربيّة الشبكيّة النمطيّ). تتطلّب الفيزيولوجيا الكهربيّة التعاون وتصحيح الأخطاء الانكسارية والقدرة على التثبيت، كما أنّ الكبح الطوعيّ للاستجابات الكهربيّة ممكن ببساطة عن طريق عدم التركيز على الهدف، وبالرغم من ذلك لا تزال الاستقصاءات الخيار الأفضل للأعراض البصريّة الغير المفسّرة بالفحص السريريّ.

الشِكايات في الأمراض العينيّة

إنّ شَكايات مرضى العينيّة هي في الغالب مظاهر عينيّة لأمراض عصبيّة (كإطراق الجفن، الشَّفَع، الإبصار التذبذبيّ oscillopsia، الرأرأة وشذوذات حدقة العين) تمّت مناقشتها في الفصل 25.

الدُّماع وجفاف العين Watery/dry eye

السبب الأكثر شيوعاً للدُّماع هو جفاف العين الذي يؤدّي إلى إثارة منعكس إفراز الدموع، وقد يشكو المرضى الذين يعانون من جفاف العين من وجود جسم أجنبيّ أو إحساس بوجود رمل

في العين أو ضبابية متقطّعة بالرؤية ناتجة عن قلّة طَرْف العينين كما يحدث عند القراءة أو عند التركيز على شيء بعيد كالتلفاز.

الحكّة pruritus

إنّ الاستجابة التحسّسيّة الحادّة للمؤرِّجات المحمولة جوّاً أو المنقولة بالتماس المباشر من الأسباب الشائعة للحكّة، إذْ أنّ نسبة كبيرة من الناس لديهم حساسية تجاه الكلورامفينيكول cholramphenicol الموضعيّ والّذي هو علاج أوليّ للعديد من أمراض العين البسيطة.

الألم والصُّداع Headache/pain

الاعتبار الرئيسي في اتخاذ قرار كَون ألم المقلة (مع أو بدون صداع) عينيّ المنشأ هو وجود التبيُّغ الهدبيّ (العين الحمراء) أو عدم وجوده (العين البيضاء).

العين الحمراء Red eye

إنّ وجود تبيُّغ هدبيّ في منطقة الحُوف أو عدم وجوده هو مفتاح كشف أسباب الألم داخل المقلة، كما أنّ وجود دُماع أو نجيج مائيّ ليس ملمح مميَّز، وغالبًا ما يؤدي الاعتماد المُبالَغ على هذه الأعراض إلى تشخيص التهاب القزحية الأماميّ بشكل خاطئ على أنه التهاب ملتحمة فيروسيّ.

العين البيضاء White eye

يكون السبب الأكثر شيوعاً لألم العين أو ما حول الحجاج هو الشّقيقة migraine في حال عدم وجود تبيُّغ هدبيّ، حيث يعتبر الألم عند تحريك العين من الملامح الأساسيّة لالتهاب العصب البصريّ والتهاب الصلبة، إذْ تكون العين بيضاء في التهاب العصب البصريّ بينما تكون حمراء في التهاب الصلبة باستثناء التهاب الصلبة الخلفيّ. يجب أن يُشخّص التهاب الصلبة الخلفيّ حيث تكون الصلبة المرئيّة بيضاء في حال ظهور علامات إيجابية مثل تورُّم القرص البصريّ وانفصال الشبكية النضحيّ، أو العلامات المؤكّدة عن طريق تصوير العين بالموجات فوق الصوتية. الصداع العنقوديّ هو السبب الأكثر شيوعاً لألم المقلة أو ما حول المقلة الشديد المصحوب برهاب الضوء وإفراز الدموع، والّذي غالباً ما يتمّ تشخيصه بشكل خاطئ على أنه التهاب في الصلبة، فهو يستجيب للقشرانيّات السكّريّة الفمويّة تماماً مثل التهاب الصلبة ممّا يزيد الارتباك عند التشخيص. يمكن أن يسبّب زَرَق انسداد الزاوية المتقطع تحت الحاد صداعاً، ولكن عادةً ما تسبّب الوذمة القرنيّة المرافقة هالات (شكل من بهر البصر لألوان قوس القزح) تحدث خلال النظر إلى الأضواء أو عند ضبابية الرؤية. التهاب الشرايين ذو الخلايا العَرطلة هو سبب غير شائع، لكنّه عادّةً ما يكون سبباً بارزاً للصداع إذْ يحدث عند كبار السن غالباً، كما أنّه من النادر أن يُحدث فقدان بصر مفاجئ غير مؤلم بغياب ترقّي العلامات الالتهابيّة، ويُشخّص من خلال ملاحظة إغلاق المشيميّة بتقنيّة تصوير الأوعية بالتألُّق.

رُهاب الضوء وبَهر البصر Photophobia/glare

تشير الحساسية المفرطة للضوء (بدلاً من الخوف من الضوء) عادةً إلى تشنّج العضلات الهدبيّة بسبب التهاب في القزحيّة، ومن الأسباب الشائعة تسحّج القرنيّة والتهاب العنبيّة الأماميّ الحادّ والتهاب القرنية المرتبط بالعدسات اللاصقة، كما يمكن أن يكون رهاب الضوء أحد أعراض ضمور الشبكيّة الخلقيّ أحياناً خاصةً عَوَز مستقبلات الضوء المخروطيّة، كما قد يكون رهاب الضوء أيضًا ملمح من ملامح التهاب السحايا، ويصاحبه عادةً تيبُّس في الرقبة وصداع (السحايا).

بهرُ البصر هو ملمح باكر شائع للسادّ، يُثار عند التعرّض للمصابيح الأمامية للسيارات القريبة عند القيادة ليلاً كما أنّه استطباب شائع نسبيًا للجراحة، كما قد يكون هناك أيضًا مشكلة بعدم وجود كميّة كافية من الميلانين في ظهارة الشبكيّة الصباغيّة، على سبيل المثال في التنكّس البقعيّ الضموريّ المرتبط بالعمر و المَهَق العينيّ أو بعد العلاج باللّيزر لكامل الشبكيّة، ومن الممكن تقليل أعراض بهر البصر بارتداء قبعة عريضة الحواف إذا لم تكن الجراحة خياراً أو أثناء انتظار الجراحة.

ترائي الوَمَضات Photopsia

يشير الإحساس بالضوء الوامض إلى نشاط المستقبلات الضوئية، إما من خلال الجرّ كما هو الحال في الانفصال الزجاجيّ الخلفيّ، أو الالتهاب كما هو الحال في اعتلال الشبكيّة المناعيّ الذاتيّ أو اعتلال الشبكيّة المرافق للأورام، ونادرًا ما يكون ترائي الومضات من أعراض صرع الفصّ القذاليّ حيث تتصاحب هذه الحالة عادةً بعمى شِقيّ مماثل الجانب.

27.8 الأعراض المُنذِرة بالسوء لفقدان البصر.*

العَرَض	السبب المُحتمل
البدء المُفاجئ	انسداد الشريان الشبكيّ اعتلال العصب البصريّ الإقفاريّ
الصداع	التهاب الشرايين ذو الخلايا العَرطلة إذا كان العمر > سنة55
الألم العينيّ	زَرَق انسداد الزاوية التهاب القرنيّة التهاب الصُّلبة التهاب العِنبيّة الأماميّ
ألم في تحريك العين	التهاب العصب البصريّ التهاب الصُّلبة
تشوُّش الرؤية distortion	تشكُّل غشاء مشيمويّ حديث التوعّي: التنكُّس البُقعيّ المرتبط بالعمر حَسَر البصر المَرضيّ التهاب العنبيّة الخلفيّ مجهول السبب الثقب البُقعيّ الغشاء فوق الشبكيّة
سوء الأعراض الصباحيّ	وذمة البُقعة: وذمة البُقعة السكّريّ انسداد الوريد الشبكيّ التهاب العنبيّة

*إنّ وجود أيّ من هذه الأعراض لدى مريض فاقِد البصر يتطلّب إحالة إسعافيّة لأخصائي طِبّ العيون.

تغيُّم البصر Blurred of vision

يصِف تغيُّم البصر الحالة الّتي يكون فيها المرضى قادرين على الرؤية لكن ما ينظرون إليه يكون خارج نطاق التركيز، والسبب الأكثر شيوعاً لتغيُّم البصر المتقطّع هو جفاف العين، أمّا السبب الأكثر شيوعاً لتغيُّم البصر الدائم هو السادّ، فإذا كان التغيُّم شديد السوء في الصباح ويخفّ مع تقدّم اليوم فهذا يشير إلى الوذمة البقعية.

فُقدان البصر Loss of vision

المرضى لن يعودوا قادرين على رؤية كل ما ينظرون إليه أو جزء ممّا ينظرون إليه في حالة فقدان البصر، كما تتطلّب بعض الأعراض المرتبطة به تقييماً من قِبَل أخصائيّ طِبّ العيون (الإطار 27.8).

إنّ السبب الأكثر شيوعاً لفقدان البصر العابر هو أَوْرَة الشقيقة aura of migraine، ويكون عادةً ظاهرة إيجابيّة عندما تُظهر أنّ شيئاً ما مخفي بواسطة شيء آخر يقف في طريقه، بدلاً من ظاهرة سلبيّة عندما يكون جزء أو كل ما يتمّ النظر إليه مفقوداً. يكون غالباً الانسداد أبيضاً أو ملوّناً ويتوسّع عبر ساحة الرؤية أو في وضع ثابت ولكن متلألئًا بالنسبة للظواهر البصرية الإيجابية، أمّا الظواهر البصريّة السلبيّة فهي ملامح أساسيّة لإقفار شبكي عيني مع الغياب التام للرؤية (السواد) الذي يحتل جزءاً من ساحة الرؤية أو كله. يكون عادةً نقص تروية العين العابر صميّاً بطبيعته ولكنّه يحدث أحيانًا في التهاب الشرايين ذي الخلايا العَرطلة حيث يشير إلى نقص تروية العصب البصري الحرج، كما تشير عادة الظواهر البصريّة السلبيّة الدائمة أحاديّة العين إلى احتشاء شبكيّة أو عصب بصريّ سابق، ويمكن أيضاً رؤية ظواهر بصريّة سلبيّة صغيرة في اضطرابات الشعيرات الدموية كاعتلال الشبكيّة السكّريّ، حيث قد يتسبّب انسداد الشعيرات الدموية اللّطخيّ على سبيل المثال في فقدان الأحرف من الكلمات عند القراءة.

تشوُّش الرؤية distortion of vision

هو أحد الأعراض الأساسيّة لاضطراب انتظام المستقبلات الضوئيّة النقريّ، يكون السبب الأكثر شيوعاً هو تكوين أوعية

جديدة مشيموي، كما يمكن أن يحدث بسبب تكوين الغشاء فوق الشبكيّ حيث يتسبّب تندب السطح الخلفي الهيالينيّ بحدوث جرّ نقريّ لكن ذلك أقلّ شيوعاً. لا تكون الأشياء مشوّشة فحسب بل تكون أيضاً أصغر حجماً (رؤية مُستصغِرةmicropsia) بسبب تفكّك المستقبلات الضوئيّة. تكون الرؤية الضخاميّة غير شائعة حيث تبدو الأشياء أكبر من المعتاد، إذْ تُشاهد أحياناً في متلازمة "أليس في بلاد العجائب" وهي نوع من الشقيقة عند الأطفال حيث يكون هناك تغيّر في الإدراك البصريّ لصور الجسم.

انكماش الجفن Eyelid retraction

يحدث انكماش الجفن عادةً بسبب التهاب الغدّة الدرقيّة أو الانسمام الدرقيّ (الشكل 18.8).

أول عضلة تتأثر باعتلال العين الدرقيّ هي المستقيمة السفليّة، كما تؤدّي ضخامة العضلات الّتي تربط العين وتحدّ من الحَملقة وزيادة التعصيب المعاوِض للمستقيمة العلويّة ورافعة الأجفان العلويّة بالإضافة للالتهاب المباشر إلى انكماش الجفن.يؤدّي زيادة النشاط العصبيّ الوديّ في حالة الانسمام الدرقيّ إلى انكماش الجفن ثنائيّ الجانب، ويتمّ حلّ ذلك باستخدام حصر مستقبلات بيتا وعلاج الانسمام الدرقيّ. نادراً ما يكون تراجع الجفن ثنائيّ الجانب علامة على إمراضيّة الدماغ الظهرانيّ (علامة كولير Collier’s sign)، حيث يكون مصحوباً بشلل حملقيّ فوق نوويّ supranuclear upgaze palsy ورأرأة تقاربيّة انكماشيّة convergence-restriction nystagmus.

تورّم القرص البصريّ Optic disc swelling

يمكن أن يكون تورّم القرص البصري تغيّراً تطوريّاً لوذمة حليمة العصب البصريّ الكاذبة pseudopapilloedema الطبيعيّة أو ناتجاً عن إمراضيّة العصب البصريّ أو يعكس وذمة الألياف العصبيّة الواسعة الانتشار كما هو الحال مع انسداد الوريد الشبكيّ. تمت مناقشة الأسباب العصبية لتورم القرص البصري في الفصل 25.

الجُحوظ Proptosis

يتمّ غالباً التعرّف على الجُحوظ للمرّة الأولى وبشكل خاص إذا كان متناظراً وثنائيّ الجانب عندما يكون بحالة متقدّمة جداً، كما يُعدّ انكماش الجفن المرافق للجحوظ سمة نموذجيّة لاعتلال العين الدرقيّ، و يكون السبب الأكثر شيوعاً لتوصيف بروز العين من تجويفها exophthalmos هو اعتلال العين الدرقيّ.

يكون الجُحوظ علامة لتوسّع خلف الحَجاج وقد يكون داخل أو خارج المخروط، فعندما يكون التوسّع داخل مخروط العضلات خارج العين فإنّ الحركة إلى الأمام ستكون متماشية مع محور الرؤية، أمّا عندما يكون في الخارج فيتمّ إزاحة العين بشكل إضافي إلى الجانب.

إنّ الاهتمام السريريّ الأساسيّ هو ما إذا كانت الرؤية معرضة للخطر بسبب انضغاط العصب البصري أو التعرّض القرنيّ بالإضافة إلى الرؤية المزدوجة، قد يغيب الشَفَع إذا كان المرض متناظراً في اعتلال العين الدرقيّ، وبدلاً من ذلك يدفع تقييدُ حركاتِ العين المرضى لتحريك رؤوسهم ككتلةٍ واحدةٍ عند النظر إلى الأشياء التي تنحرف عن الموضع الأساسي للنظرة، ومع ذلك يكون غالباً الاهتمام الأساسيّ هو التغيّر في هيئة المريض غالباً.

حالات خاصّة في طبّ العيون

التهاب المُقلة Ocular inflammation

يمكن أن يؤثّر الالتهاب على أي جزء من العين، ففي البُنى المتصلة بشكل مباشر مع البيئة، وخاصة القرنيّة والملتحمة من المرجح أن يكون سبب الالتهاب خمجيّاً، وفي البُنى الأخرى كالسبيل العنبيّ والصلبة من المرجح أن يكون الالتهاب ناتجاً عن أمراض المناعة الذاتية على الرغم من أنه قد يكون مظهراً من مظاهر الخمج أو الخباثة، وعلى الرغم من أنّ الحالات الأخيرة قد تظهر بعلامات تدلّ على إصابة المقلة إلّا أنه غالباً ما يتمّ إثبات وجودها بالطريق الراجع بعد فشل الاستجابة لكابتات المناعة. معظم أشكال التهاب العين غير الخمجيّة مجهولة السبب، ويزداد شيوعها أكثر بوجود أمراض

المناعة الذاتيّة الأخرى، قد يكون بعضها مرتبطاً بشكل مباشر ولكن غير متزامن في نشاط المرض كالتهاب العنبيّة الأماميّ بسبب التهاب الفقار المُقَسِّط ankylosing spondylitis، والبعض الآخر هو تظاهر مباشر لحالة التهابية شاملة مُستبطِنة كالتهاب القرنيّة والصلبة بسبب وُرام حبيبيّ مع التهاب أوعية (المعروف سابقاً باسم وُرام فاغنر الحبيبيّ).

متلازمة جوغرن

هي مرض مناعيّ ذاتيّ نموذجيّ يرتبط شكله الثانويّ بعدد كبير من أمراض المناعة الذاتيّة الأخرى (انظر **الإطار 24.64**)، تكون الملامح الأساسية التهاب الغدة الدمعية والغدد الملحقة للملتحمة والغدة النكفيّة والّذي يؤدّي إلى نقص إفراز الدموع واللّعاب، إذْ تسبّب إصابة الغدة الدمعية وحدها التهاب القرنية والملتحمة الجافّ وهو متلازمة جفاف العين وتهيُّج القرنية والملتحمة، كما يمكن أن يحدث التهاب القرنية والملتحمة الجافّ أيضاً بسبب تدنيّ وظيفة الغدد الدمعيّة و/أو القنوات الدمعيّة لأسباب أخرى.

يتمّ علاج المظاهر العينية لمتلازمة جوغرن بمعالجة الأعراض وإعاضة إنتاج الدموع بالدموع الاصطناعية (كالهيدروكسي بروبيل مثيل سيللوز hypromellose) وتقليل فقدان الدموع عن طريق الترطيب humidification وتجنّب البيئات الجافّة، كما يتمّ تقليل نزح الدمع عن طريق الجراحة كوضع سُدادات وحشوات نُقَطيّة إذا كانت الإجراءات السابقة غير فعّالة.

التهاب القرنيّة التقرحيّ المحيطيّ

التهاب القرنية التقرحي المحيطي (انصهار القرنيّة) هو اضطراب في المناعة الذاتيّة يؤثّر على حُوفُ القرنيّة ويترافق مع التهاب الصلبة المجاور، وقد يكون مرتبطاً بشكل مباشر بالاضطرابات الالتهابيّة الّتي تتشكّل فيها المعقّدات المناعيّة وخاصة التهاب المفاصل الرثيانيّ والذئبة الحماميّة الجهازيّة والوُرام الحبيبيّ مع التهاب الأوعية، إذْ يعتبر الألم والاحمرار من المؤشرات المفيدة ولكن قد لا تكون موجودة دائماً، تكون كابتات المناعة الجهازيّة مطلوبة دائماً ولكن يجب استخدام القشرانيّات السكّريّة الموضعيّة بحذر نظرًا لخطر تفاقُم انحلال القرنيّة (ترقق القرنيّة). يجب منع حدوث الإنتان الثانويّ باستخدام الصادات الحيويّة الموضعيّة والاهتمام بترطيب القرنيّة من خلال استخدام الدموع الاصطناعيّة والمزلّقات.

يعدّ التهاب الجفن والعدّ الورديّ من الأسباب الأكثر شيوعاً لتقرّح القرنيّة المحيطيّ ممّا يسبّب تهيّج المُقلة بدلاً من الألم الصريح، وتؤدّي الحساسيّة المُفرِطة للذيفانات الخارجيّة للمكوّرات العنقوديّة إلى ارتشاح مجاور سدويّ بسيط للحُوف (التهاب القرنيّة الهامشيّ)، يمكن المساعدة في حلّ هذه الحالة المُحدّدة ذاتيّاً عن طريق استخدام الكلورامفينيكول الموضعيّ مع أو بدون القشرانيّات السكّريّة الموضعيّة، وتتمّ الوقاية من خلال تدبير الحالة المُستبطِنة عادةً مع المحافظة على نظافة الجفن في التهاب الجفن البسيط ومراهِم الميترونيدازول للورديّة.

التهاب الصُّلبة

يكون التهاب الصلبة عادةً مصحوباً بألم شديد ويشتدّ بتحريك العين وغالباً ما يوقظ المريض في اللّيل. يكون تشخيص التهاب الصّلبة الأماميّ بسيطاً عادةً حيث يظهر فحص العين وجود حُمامى منتشرة أو عُقديّة (على الرغم من أنه قد يلزم البحث عنها تحت الجفون). يترافق التهاب العنبيّة الخلفيّ غالباً بضعف الرؤية ووذمة في الشبكيّة والمشيميّة والعضلات خارج العين. إنّ اللّطخ النخريّة البيضاء (الشحوب) ضمن الحُمامى هي علامة مُنذرة بالسوء حيث تدلّ على التهاب الأوعية الدمويّة الجهازيّة. يكون التهاب الصلبة غير النخريّ مجهول السبب عادةً ولكنّه قد يكون مرتبطاً بأمراض المناعة الذاتيّة الأخرى خاصّة التهاب المفاصل الرثيانيّ والداء المعويّ الالتهابيّ كما أنّه شائع أيضاً مع الحلأ النطاقيّ العينيّ، وممّا يشير إلى إصابة داخل العين وجود إصابة في الوجه الجانبيّ الخارجيّ للأنف (علامة هوتشيسون Hutchison's sign). يتطلّب التهاب الصلبة النخريّ كبت مناعي هجوميّ كما يمكن تدبير التهاب الصلبة غير النخريّ أحياناً عن طريق القشرانيّات السكّريّة الموضعيّة أو مضادّات الالتهاب غير الستيروئيديّة (NSAIDs) ولكنها تتطلّب عادةً قشرانيّات سكّريّة عن طريق الفم. قد يصاب بعض المرضى الّذين يعانون من نوبات متكررة من التهاب الصلبة أو الّذين يكون الالتهاب لديهم تدريجيّاً

وطويل الأمد بترقّق الصلبة (تليّن الصلبة scleromalacia) ممّا يكشف عن المشيميّة الزرقاء تحتها.

التهاب ظاهر الصُّلبة

إنّ التهاب ظاهر الصّلبة هو حالة حميدة مُحدّدة لذاتها مجهولة السبب كما ترتبط أحياناً بالاضطرابات الالتهابيّة الأخرى، ويكون الاحمرار القطاعي لظاهر الصلّبة أمراً كثير الحدوث على الرغم من إمكانيّة تشكّل العقيدات، كما يتمّ غالباً الخلط بينه وبين التهاب الصلبة على الرغم من أنّ أعراضه أخفّ عادةً، إذْ أنّ التطبيق الموضعيّ التشخيصيّ للفينيل إيفرين phenylepherine يحوّل ظاهر الصلبة الملتهب إلى اللّون الأبيض ولكن ليس له تأثير على الاحمرار الناتج عن التهاب الصلبة، حيث يتمّ العلاج بالدموع الاصطناعية الباردة على الرغم من حاجتنا لمضادات الالتهاب غير الستيروئيديّة الموضعيّة أو القشرانيّات السكريّة الموضعيّة في بعض الأحيان.

التهاب العِنبيّة uveitis

إنّ التهاب العنبيّة هو مصطلح شامل للالتهاب في أي مكان في السبيل العنبيّ أو الشبكيّة أو الجسم الزجاجيّ، حيث يمكن تصنيفها وفقاً لسرعة البداية أو الموقع أو الملامح المحددة أو المسبّبات المرضية (الإطار 27.9). يمكن أن يسبب مرض الزهريّ جميع أشكال التهاب العنبيّة. قد يتظاهر السلّ الفعّال بالتهاب الأوعية أو السادّ أو التهاب المشيمة الساعِيّ serpiginous choroiditis (الشبيه بالثعبان) المنبثق من القرص البصريّ، أمّا السلّ الكامن فيعتبر مصدر قلق خاص لأن علاج التهاب العنبيّة بالأدوية البيولوجيّة قد يسبب خمج جهازي فعّال، علاوة على ذلك إنّ أكثر الأدوية البيولوجيّة الشائعة الاستخدام لعلاج الالتهاب العنبيّة هي مُستحضرات العوامل الناخرة للورم (مثل أداليموماب Adalimumab، إنفليكسيماب infliximab) والتّي قد تؤدّي إلى إزالة الميالين. إنّ الشكل الأكثر شيوعًا لالتهاب العنبيّة هو التهاب العنبية الأماميّ والذّي يكون عادةً مجهول السبب ولكنّه قد يكون مرتبطاً بأمراض المناعة الذاتيّة الأخرى خاصةً اعتلال الفقَار المرتبط بـ HLA-B27 والذّي نادراً ما يكون سببه إنتان مباشر. يتمّ استخدام قطرات التوسيع بشكل فوري لمنع القزحيّة الملتهبة من الالتصاق بالعدسة (التصاق القزحيّة الخلفي posterior synechiae) ولإيقاف تدفّق الخلط المائيّ، بينما تخفّف الجُرعات المتناقصة تدريجيّاً من القشرانيّات السكّريّة الموضعيّة خلال مدّة تزيد عن 4–6 أسابيع من العلامات والأعراض الموضعيّة للالتهاب الذاتيّ الشفاء. يمكن أن يؤدي العلاج غير الكافي إلى إصابة الحدقة بالزرق والسادّ،

27.9 أسباب التهاب العِنبيّة

مجهول السبب

- التهاب العنبيّة الأماميّ يكون مرتبطاً بالنمط الفرداني ل-HLA-B27غالباً حتّى بغياب المظاهر الأُخرى

حالات عينيّة أساسيّة

- الرضوض، بما فيها الإصابات النافذة وجراحة العين.
- متلازمة فوكس: التهاب الجسم الهدبيّ المُخيَّف Fuchs' heterochromic cyclitis
- متلازمة بوسنر شلوسمان Posner- Schlossman syndrome

رثيانيّ

- التهاب المفاصل الفقاريّة(سلبيّ المصل) المرتبط بHLA-B27: التهاب الفقار المقسّط– التهاب المفصل في الصدفيّة–التهاب المفاصل الارتكاسيّ
- التهاب المفاصل الشبابيّ مجهول السبب

التهاب الأوعية الجهازيّ

- داء بهجت
- التهاب الشرايين العَقِد
- وُرام حبيبيّ مع التهاب أوعية (فاغنر)

الأخماج الجهازيّة (تمّ إدراج الأسباب الأشيع فقط)

- داء البروسيلات
- أخماج فيروس الهربس (الفيروس المضخّم للخلايا، الهربس البسيط، الفيروس النطاقيّ الحُماقيّ)
- داء البريميّات
- الزّهريّ
- داء المقوّسات القنديّة
- السّلّ
- داء ويبل Whipple's disease
- داء البورليّات (لايم)

حالات هضميّة

- الداء المعويّ الالتهابيّ (داء كرون–التهاب القولون التقرحيّ)

خباثة

- لمفوما الجهاز العصبيّ المركزيّ البدئيّة (نادر)

حالات جهازيّة مجهولة السبب

- التصلّب المتعدّد
- الساركوئيد

كما يمكن أن تتطوّر المضاعفات الخلفيّة أيضاً كالوذمة البقعيّة بشكل أساسيّ والّتي هي السبب الرئيسيّ لضعف البصر في جميع أشكال التهاب العنبيّة.

يحدث التهاب العنبيّة المتوسّط في الجزء المسطّح للجسم الهدبيّ مع ظهور معظم الأعراض غالباً رؤية أجسام طافية نتيجة التهاب قاعدة الخلط الزجاجيّ، وعلى عكس التهاب العنبيّة الأماميّ لا يترافق التهاب العنبيّة المتوسط التامّ مع التهاب القزحية، وبدلاً من ذلك يمكن أن تُرى كريات الدم البيضاء في الغالب في الجسم الزجاجيّ الأماميّ مع كميّة أقل من الفيض overspilling إلى داخل الحجرة الأماميّة.

يعدُّ العلاج تحدّياً، إذْ يكون العلاج الموضعيّ غير فعّال لأنّه لا يصِل إلى ما وراء الحجرة الأماميّة، ولكن ظهور الأجسام الطافية لا يُعدُّ مبرّراً كافياً لاستخدام مثبّطات المناعة الجهازيّة، وفي بعض الحالات فإنّ التهاب الجسم الزجاجيّ أو الوذمة البقعية بشكل أكثر شيوعاً قد تسبّب ضعف البصر، كما قد يحصل أحياناً تكاثر أوعية شبكيّة جديد منميّ إما كاستجابة التهابية أو كنتيجة مباشرة لانسداد الشعيرات الدمويّة، وقد يترافق التهاب العنبيّة المتوسّط مع إزالة الميالين والساركوئيد والداء المعويّ الالتهابيّ.

يميل التهاب العنبيّة الخلفيّ إلى إحداث ضعف بصريّ ثانويّ للوذمة البقعيّة أو التهاب الجسم الزجاجيّ أو التهاب المشيميّة، كما توجد أشكال مزمنة أكثر تظهر كتزائي الوَمضات photopsia أو عيوب في ساحة الرؤية أو تشوّه يحفّز تشكيل أغشية وعائيّة مشيميّة جديدة.

حالات خمجيّة Infectious conditions

التهاب المُلتحمة Conjunctivitis

يحدث التهاب الملتحمة بسبب جرثوميّ أو فيروسيّ غالباً، وعادةً ما يتمّ الشفاء الذاتيّ في غضون 7–10 أيام، إذْ يترافق التهاب الملتحمة الجرثوميّ بنجيج قيحيّ أمّا التهاب الملتحمة الفيروسيّ فيترافق مع نجيج مائيّ، ويتمّ غالباً الخلط بين الأخير وبين رهاب الضوء ومنعكس الدَّمَعان لالتهاب العنبيّة الأماميّ، ويجب دائماً مراعاة الخمج بالمُتدثّرة المُستبطِنة إذا كان هناك نجيج مخاطيّ كثيف ومستمرّ.

يكون التهاب الملتحمة التحسّسي شائع أيضاً، إما كعنصر من مكونات حُمّى الكلأ hay fever (التهاب الأنف التحسسي) أو كحساسية من الكلورامفينيكول الّذي يشيع استخدامه لعلاج التهاب الملتحمة، وقد يترافق التهاب الملتحمة مع اضطرابات الأغشية المخاطية الالتهابيّة في حالات نادرة كالغشاء المخاطيّ العينيّ (الندبيّ) شبيه الفقاع أو متلازمة ستيفن جونسون، إذْ يمكن أن تكون التأثيرات الثانويّة لفقدان وظيفة الملتحمة مخرّبة للقرنيّة، كما تشمل الأسباب الأخرى لتندّب الملتحمة الحَثَر trachoma والحروق الكيميائية والعلاج الإشعاعي للحَجاج.

التهاب القرنية الخمجيّ/ تقرّح القرنيّة

يثير دائماً التهاب القرنيّة القلق بشأن الخمج المُستبطِن (الإطار 27.10)، إذْ يكون التقرّح المركزيّ أكثر خطورة من التقرّح المحيطيّ بشكل دائم من خلال إصابة المحور البصريّ، وقد تكون هناك حاجة إلى الزرع بأخذ سحيجة scarping أو خزعة على الرغم من أنّ حالات كثيرة من التهاب القرنيّة الخمجيّ يتمّ علاجها تجريبيّاً على أساس التوضّع والشكل والاستجابة للعلاج. إنَّ السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب القرنية الخمجيّ في الغرب هو فيروس الحلأ البسيط من النوع الأوّل (وأحياناً النوع الثاني) (الشكل 27.5). قد يشمل الالتهاب جميع طبقات القرنيّة حيث تصاب الظهاريّة في التقرّح التغصّنيّ وتُصاب اللُّحمة على شكل رشاحة بيضاء وأحياناً نخر، وتُصاب البطانة على شكل وذمة موضعيّة ورواسب كيراتينيّة، ويعدّ فقدان الإحساس بالقرنية أمراً شائعاً بعد التهاب القرنيّة بالحلأ البسيط وقد ينتج عنه أحياناً اعتلال قرنيّة إغتذائيّ عصبيّ المنشأ، على الرغم من أنّ اعتلال الظهارة محدّد لذاته فإنّ العلاج بمضادّات الفيروسات الموضعيّة أو الفمويّة يقلّل من خطر إصابة اللُّحمة والتندّب، إذْ تتطلّب إصابة اللّحمة والبطانة معالجة إضافيّة بالقشرانيّات السكّريّة الموضعيّة بمجرّد شفاء أي خلل في الظهارة. يشبه التهاب القرنيّة بالهربس البسيط الهربس الشفويّ لذا فإنّ النكس شائع، فقد يستدعي تناول مضادات فيروسيّة طويلة الأمد عن طريق الفم في حال النكس، كما قد يكون هناك حاجة لتطعيم القرنيّة ولكن خطر النكس لا يزال

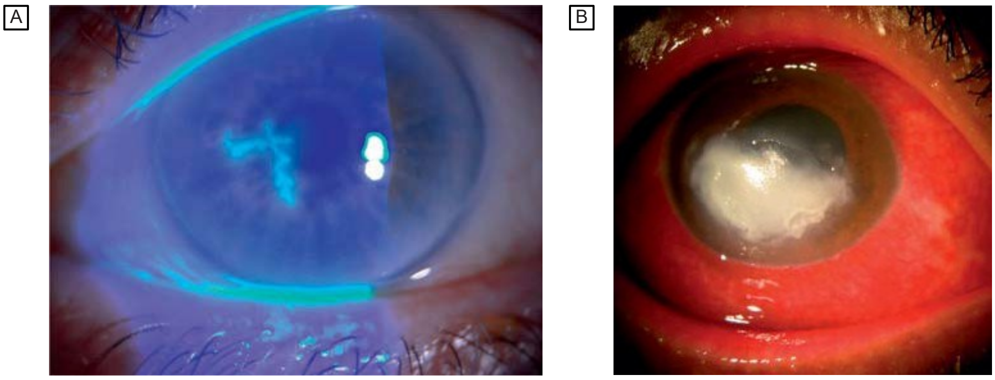
قائماً. تسبّب الجراثيم أيضاً التهاب القرنيّة الخمجيّ خاصةً بعد إصابة القرنيّة برضّ أو سوء استخدام العدسات اللّاصقة، حيث تشمل عوامل الخطر الأخرى لالتهاب القرنيّة الجرثوميّ القشرانيّات السكّريّة الموضعيّة وآفات ظاهر العين الموجودة مسبقًا، إذْ أنّ التهاب القرنيّة الجرثوميّ له أسباب عديدة بعضها لا يستجيب للكلورامفينيكول، لذلك تستخدم الكينولونات الموضعيّة كخطّ أوّل بالعلاج، ومن النادر أن تكون الأميبا الشوكيّة الكاستيلانيّة Acanthamoeba castellanii حرّة المعيشة سبباً لالتهاب القرنية المرتبط بالعدسات اللّاصقة، إذ يتظاهر بشكل تحت حادّ ويؤدي إلى ارتشاح العصب القرنيّ والتهاب القرنيّة والتهاب الصلبة المُرافق. إنّ التهاب القرنيّة الفطريّ هو السبب الأكثر شيوعاً لالتهاب القرنيّة الخمجيّ في البلدان النامية حيث يحدث عادةً بسبب فطر المِغزلاويّة ، خاصةً إذا كان هناك رضوض في القرنيّة أو تماس مباشر مع التربة أو مع المواد النباتيّة، كما أنّه لا يمتلك ملامح خاصّة مميّزة ومن الشائع أن يكون تشخيصه متأخّراً، ففي حال الاشتباه بالإصابة يجب إجراء الزرع والمعالجة بالمضادّات الفطريّة والّتي يكون اختراقها للقرنيّة ضعيفاً، لذا غالباً ما يتطلّب الأمر إجراء زرع قرنيّة.

التهاب باطن المقلة Endopthalmitis

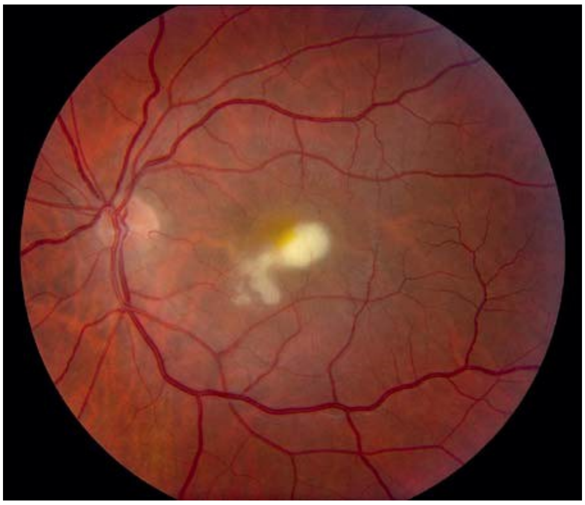
التهاب باطن المقلة هو خمج يصيب الحجرات الأماميّة والخلفيّة للعين، قد يكون خارجي المنشأ (على سبيل المثال رضوض نافذة أو تالي للجراحة) أو داخلي المنشأ (أقلّ شيوعاً) ناجم عن انتشار المكروبات بالطريق الدمويّ والتي تدخل العين عبرالمشيميّة والجسم الهدبيّ، ولذلك فإن أسباب التهاب باطن المقلة الداخليّ المنشأ هي إنتان الدمّ بالجراثيم والفطريّات، حيث تكون الجراثيم إيجابيّة الغرام هي الأكثر شيوعاً تليها سلبيّات الغرام ثمّ الفطريّات.

27.10 الأسباب الشائعة لالتهاب القرنيّة الخمجيّ

العضو المُمرِض	الملامح السريريّة	العلاج
فيروسات		
فيروس الحلأ البسيط	الشكل الأكثر شيوعاً قرحة 'تغصنيّة' مميّزة (ناكسة غالباً)	أسيكلوفير aciclovir موضعيّ أو جهازيّ (مع قشرانيّات سكّرية موضعيّة لالتهاب القرنية اللُّحميّ بمجرّد شفاء الظهارة)
الفيروس الحُماقيّ النطاقيّ	هربس نطاقيّ عينيّ	أسيكلوفير جهازيّ
جراثيم		
الزائفة الزنجاريّة العنقوديّات المذهّبة العنقوديّات سلبيّة المَخثراز أنواع البروبيونات	تعتبر العنقوديّات سلبيّة المخثراز وأنواع البروبيونات من عضيّات الفلورا الجلديّة، ويجب عدم اعتبارها على أنّها ملوِّثة	فلوروكينولونات موضعيّة مع تغطية إيجابيّات وسلبيّات الغرام (على سبيل المثال أوفلوكساسين ofloxacin) وتعتمد المعالجة اللّاحقة على إيجابيّة اختبارات التحسّس
فطور		
أنواع المغزلاويّات أنواع الرشاشيّات أنواع المُبْيَضَّات	يكون غالباً التهاب القرنيّة بالمغزلاويّات أو الرشاشيّات مرتبطاً بالتماس المباشر مع التربة و/أو رضوض القرنيّة والعدسات اللّاصقة. تسبّب المُبْيَضَّات التهاب القرنيّة التالي لجراحة رأب القرنيّة keratoplasty	تتضمّن الخيارات الناتاميسين natanycin الموضعيّ إن وُجِد، الأمفوتيريسين ب, فوريوكونازول والآزولات الأُخرى (مثل الإيكونازول) والفلوكونازول الجهازيّ والفوريكونازول
طفيليّات		
الشوكميبة الكاستيلانيّة (أميبيّ حرّ المعيشة) Acanthamoeba castellanii (free-living amoeba) كُلّابيّة الذنب المُتَلَوِّيَّة (من الديدان الممسودة) Onchocerca volvulus (nematode)	ترتبط بسوء نظافة العدسات اللّاصقة. انظر الفصل 11	البيغوادين عديد الميثيلين السداسيّ الموضعيّ

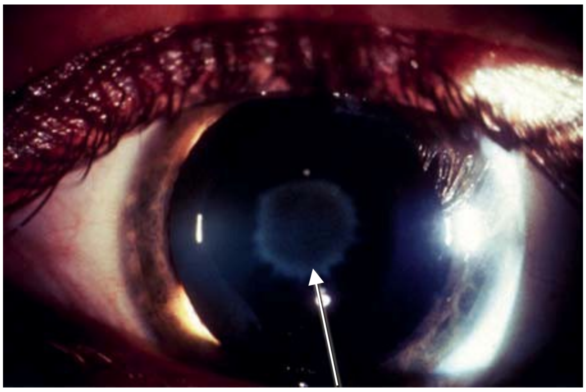


الشكل 27.5 التهاب القرنيّة الخمجيّ. A قرحة تغصّنيّة تالية للإصابة بفيروس الحلأ البسيط متألّقة بالفلوروسين. B التهاب القرنيّة بالمغزلاويّة، تشير الآفة ذات الحواف الغير المنتظمة إلى وجود سبب فطريّ لكنّه ليس واصِم. *A, Courtesy of McPherson Optometry, Aberdeen. B, From Macsai MS, Fontes BM. Rapid diagnosis in ophthalmology: anterior segment. Elsevier Inc.; 2008. (Courtesy of the External Eye Disease and Cornea Section, Federal University of São Paulo, Brazil.)*



الشكل 27.6 التهاب مشيميّة وشبكيّة بؤريّ مع شكّ سريريّ بالتهاب المُقلة بالمُبيَضّات، كان هذا المريض يتعاطى المُخدّرات وريديّاً وتحسّن بإعطائه الفلوكونازول الفمويّ التجريبيّ. *From Ryan SJ. (ed). Retina, 5th edn. Saunders, Elsevier Inc.; 2013. (Case courtesy of Jeffrey K. Moore, MD.)*

تتضمّن الملامح السريريّة تغيُّم الرؤية و/أو فقدانها والّتي عادةً ما تكون أحاديّة الجانب، إذْ تتراوح الموجودات العينيّة من رواسب قليلة في الشبكيّة/ المشيميّة (التهاب المشيميّة والشبكيّة) إلى التهاب العين البانوراميّ حيث يحدث تفاعل التهابيّ شديد في كل من الحجرتين الأماميّة والخلفيّة، تمّ وصف المظهر المميّز للشبكيّة في التهاب باطن المقلة بالمُبيضّات والذي يسبّب آفات شبكيّة بيضاء كريميّة أو آفات شبكية مشيمويّة بشكل مميّز في(الشكل 27.6).



الشكل 27.7 سادّ عبّاد الشمس وحلقة كايزر فلايشر (السهم) في داء ويلسون. *From Kaiser PK, Friedman NJ (eds). Massachusetts Eye and Ear Infirmary Illustrated manual of ophthalmology, 4th edn. Saunders, Elsevier Inc.; 2014*

من المهمّ أخذ عيّنة من الجسم الزجاجيّ حيث يوفر ذلك الفرصة الوحيدة لتحديد العلاج الأنسب، ويتمّ العلاج بالمضادّات الحيوية داخل الجسم الزجاجيّ و/أو الجهازيّة أو بمضادّات الفطريّات اعتماداً على السبب والشدّة، وقد تكون هناك حاجة أيضاً لاستئصال الجسم الزجاجيّ.

السادّ Cataract

يحدث فيه عتامة دائمة للعدسة (الشكل 27.7)، حيث يعتبر السادّ غير المعالج السبب الأكثر شيوعاً لضعف البصر على الصعيد العالميّ على الرغم من أنّ التنكُّس البُقعِيّ المرتبط

بالتقدّم بالعمر هو السبب الأكثر شيوعاً في البلدان التي تتوافر فيها الجراحة. تزداد عتامة العدسة الطبيعيّة و ثخانتها مع التقدّم بالعمر، ويمكن كشف السادّ لدى أكثر من نصف السكان فوق سن ال65 (السادّ الشيخوخيّ senile cataract)، كما يمكن للعديد من أمراض العين والأمراض الجهازيّة أن تؤهّب لتشكيل السادّ، وأشيعها هو التهاب القزحيّة وداء السكّريّ. يسبّب داء ويلسون (التنكّس الكبديّ العدسيّ) نمط مميّز للسادّ بشكل "عبّاد الشمس"، كما يعتبر التعرّض المفرط للأشعة فوق البنفسجية والإشعاع المؤيّن والعلاج بالقشرانيّات السكّريّة من العوامل المؤهّبة أيضاً. تشمل الأعراض المميّزة للسادّ فقدان البصر المترقّي وبهرُ البصر glare، ويكون التداخل الجراحيّ مطلوباً إذا أصبحت تلك الأعراض خطيرة بما فيه الكفاية حيث يتمّ استِحلاب العدسة بالأمواج فوق الصوتيّة ultrasonic phacoemulsification مع زرع عدسة داخل العين (IOL). الموجودات العينيّة الشائعة الأُخرى لدى المتقدّمين بالسنّ أُدرجَت في **الإطار 27.11**.

اعتلال العين في سياق داء السكّريّ Diabetic eye disease

اعتلال الشبكيّة السكّريّ Diabetic retinopathy

هو أحد الأسباب الأكثر شيوعاً لضعف البصر لدى الأشخاص في سن العمل في البلدان المُتقدّمة، إذْ يزداد انتشاره مع زيادة أَمَد مرض السكّريّ، حيث أنّ جميع الأفراد المصابين بالسكّريّ من النمط الأوّل تقريباً ومعظم المصابين بالسكّريّ من النمط الثاني سيكون لديهم درجة معينة من اعتلال الشبكيّة السكّريّ بعد عشرين سنة، ولحسن الحظ معظمهم يتطوّر لديهم شكل خفيف منه.

الإمراضيّة

تبدأ حدثيّة اعتلال الشبكيّة السكّريّ بإنتاج عامل نمو بطانيّ وعائيّ موضعيّ نتيجة انسداد الشعيرات الدمويّة بسبب فرط سكر الدّمّ، حيث يحفّز هذا الانسداد زيادة إنتاج هذا العامل في الشبكيّة والّذي لا يزيد فقط من نفاذيّة الشعيرات الدموية الّذي يؤدّي إلى حدوث وذمة في الشبكيّة فحسب، بل يحفّز أيضاً تكوين أوعية دمويّة جديدة.

27.11 الموجودات العينيّة الشائعة في الشيخوخة

- **الحَدَقات الصغيرة ضعيفة الاستجابة لموسّعات الحَدَقة:** من الموجودات العصبيّة التنكسيّة الشائعة خاصة مع مرض السكّريّ.
- **الموجودات الكاذبة في مقياس مجال البصر الآليّ:** تؤدّي قلّة المهارة اليدويّة والوظيفة المعرفيّة إلى جعل نتائج قياس مجال البصر غير موثوقة غالباً.
- **عتامة العدسة:** يكون السادّ واسع الانتشار ولكنّه لا يتطلّب المعالجة إلّا إذا كان مصحوباً بأعراض.
- **البَراريق الشفّافة:** شائع في منتصف العمر وما بعده ومن المرجح أن تنذر البراريق الكبيرة (الليّنة) بالتنكس البقعي المرتبط بالتقدّم بالعمر أكثر من البراريق الصغيرة (الصلبة).
- **الزَّرَق:** إنّ زرق انسداد الزاوية أكثر شيوعاً حيث يؤدي الحجم المتزايد للعدسة إلى اضمحلال الحجرة الأماميّة، وبمجرّد اكتشافه يجب معالجة كلتا العينين لمنع التطور أو النكس، كما يعتبر الزَّرَق المزمن مفتوح الزاوية أكثر شيوعاً لدى الأشخاص الذين لديهم قصّة عائليّة أو ارتفاع الضغط داخل العين (المعزول).
- **اعتلال الحَملقَة:** تكون شائعة ويجب تمييزها عن الشلل فوق النوويّ المترقّي PSP من خلال إجراء مناورة رأس الدمية، حيث يتمّ الاحتفاظ بمجال الحركة العمودية الكاملة فيPSP.
- **إطراق الجفن:** يعدّ إطراق الجفن الميكانيكيّ شائعاً بسبب التحلّل التنكسيّ لرافعة الجفون العلويّة، إذْ يساعد تجعّد الجلد العلويّ والقدرة على إبقاء النظر نحو الأعلى على تمييزه عن الأسباب الأخرى.
- **الظهور المتأخّر للحالات الخلقيّة:** إنّ التنكّس البقعيّ مُحّيّ الشكل الكاذب الّذي يصيب البالغين هو حَثَل شبكيّ جسميّ سائد يسبب ضعفاً خفيفاً في البصر، والحثل العضلي العيني البلعومي هو حالة وراثيّة جسميّة سائدة تتميز بحدوث خزل العين الخارجيّ المترقّي المزمن في وقت لاحق وصعوبات في البلع.

الملامح السريريّة

إنّ المظهر السريريّ الأوليّ لاعتلال الشبكيّة السكّريّ هو انسداد الشعيرات الدمويّة الّذي يظهر فقط في تصوير الأوعية الشبكيّة، حيث تشكّل الشعيرات الدمويّة المجاورة للشعيرات المسدودة انتفاخات معزولة (أمّ دمّ مجهريّة microaneurysm)، والتي تتسبّب في تسرّب السوائل والدمّ ممّا يؤدّي إلى حدوث وذمة ونزف في الشبكيّة (**الشكل 27.8**).

27.12 طبّ العيون في سنّ المراهقة

حالات وراثيّة

- داء ستارغارت Stargardt's disease: هو عبارة عن حَثَل بقعيّ جسميّ متنحّ يظهر بشكل شائع في مرحلة المراهقة أو البلوغ المبكّر، يسبّب ضعف مهمّ ثنائيّ الجانب في الرؤية المركزيّة.

الشذوذات التطوريّة

- حَسَر النظر المرضيّ: يحدث بسبب زيادة طول محور العين بدلاً من مَنسَب انكسار القرنيّة والعدسة، ويسبّب زيادة خطر الإصابة بانفصال الشبكيّة وتشكيل الغشاء الوعائيّ المشيميّ.
- براريق القرص البصريّ: تبرز خلال فترة المراهقة ويتمّ اكتشافها عادةً لأوّل مرّة أثناء الفحص الروتينيّ، وغالبًا ما يتمّ الخلط بينها وبين وذمة حليمة العصب البصريّ خاصةً في حال الصداع العرضيّ اليوميّ.
- الغَمَش: يتمّ اكتشافه أحياناً بعد سنّ السابعة خاصةً في حال عدم التحرّي عنه قبل مرحلة المدرسة، وعندها من غير المحتمل حدوث استفادة من تغطية العين الأخرى.
- تمخرُط القرنيّة: تتظاهر بزيادة اللّابؤرية (تشوّش الرؤية بسبب شذوذ معالم القرنيّة)، وتشكّل العدسات اللّاصقة الصلبة الدعامة الأساسيّة للعلاج، ويمكن إيقاف الترقّي من خلال جراحة الربط المُتصالب.

تدهور الحالات الموجودة

- اعتلال الشبكيّة السكّريّ: يحدث الظهور الأوّل له عادةً بعد خمس سنوات على الأقلّ من تشخيص داء السكّريّ من النمط الأوّل الّذي يتصادف غالباً بفترة المراهقة، قد يؤدّي البلوغ إلى تسريع الترقّي ويتمثّل الخطر الأكبر بقلّة العناية بمرضى السكريّ بما في ذلك فحص الشبكيّة لديهم ممّا يزيد من الظهور اللّاحق لاعتلال الشبكيّة المصحوب بأعراض متقدّمة بشكل ملحوظ.
- تظاهرات اعتلال الشبكيّة المبكّر في سنّ البلوغ: تعتمد المظاهر السريريّة على نوع العلاج المستخدم في فترة الوليد وتشمل انفصال الشبكيّة وزرَق انسداد الزاوية وحَسَر النظر الشديد والسادّ.

النشاط الجنسيّ

- التهاب الملتحمة بالمتدثّرة chlamydia: قد يؤدّي بدء النشاط الجنسيّ إلى هذه الحالة العينيّة المرتبطة بالتهاب المفاصل الارتكاسيّ، وقد يؤدّي خمج الجهاز التناسليّ المصاحب غير المعالج إلى العقم.

الانتقال إلى مرحلة البلوغ

- الورم اللّيفيّ العصبيّ النمط الأوّل (انظر الفصل 25).
- ورم الخلايا النجميّة أو الخلايا الدبقيّة للعصب البصريّ: يتطوّر غالباً في أواخر الطفولة أو المراهقة المبكّرة.

الطبّ الرياضيّ

- الرياضات ذات الاحتكاك الجسديّ: تكون حماية العين مهمّة للجميع خاصةً إذا كان هناك عين وظيفيّة واحدة فقط كما في حالة الغَمَش.

27.13 الاضطرابات البصريّة والحمل

- **التهاب المُقلة**: يبدو أنّ للحمل تأثير وقائيّ للعديد من الاضطرابات الالتهابيّة على الرغم أنّه لا يقي من حدوث الذئبة الحماميّة الجهازيّة، حيث أنّ معظم المرضى يوقفون أدويتهم أثناء فترة الحمل على سبيل المثال ميكوفينولات موفيتيل والّذي يعدّ دواءً ماسخاً أمّا القشرانيّات السكّريّة والتاكروليموس tacrolimus فهي آمنة، ويجب أن يعتمد استخدام المستحضرات الدوائيّة البيولوجيّة أثناء الحمل على توازن الفوائد والمضارّ وهنا يجب مراعاة دليل الإرشاد الطبيّ.
- **اعتلال الشبكيّة السكّريّ**: قد يتسارع حدوثه أثناء الحمل لأنّ المشيمة تعتبر مصدراً فعّالاً لعوامل النموّ الوعائيّة، حيث يوصى بفحص الشبكيّة كل ثلاثة أشهر.
- **تناذر HELLP/ ما قبل الإرجاج/ الإرجاج**: يمكن التعرّف على ملامح الشبكيّة عند حدوث ارتفاع مفاجئ بضغط الدمّ والّتي تتضمّن وذمة القرص البصريّ والنزف بشكل اللّهب والبقع القطنيّة وانفصال الشبكيّة النضحيّ أحياناً، قد تسبّب الوذمة الوعائيّة (متلازمة اعتلال الدماغ الخلفيّ العكوسة) الّتي تؤثر على الفصوص الخلفيّة القذاليّة والجداريّة اعتلال القشرة البصريّة، وتميل جميع الملامح إلى التراجع عند تخفيض ضغط الدمّ أو التحكّم فيه.

تظهر أمّ الدمّ المجهريّة سريريّاً كنُقَط حمراء معزولة وتكون الشعيرات الدمويّة صغيرة جداً بشكل لا يمكن تصوره، وعند حواف السائل المرتشح تترسّب الشحوم خارجاً لتشكّل نواضح تشبه علامة المدّ في البحر، وفي المقابل تُسدّ الشعيرات الدمويّة التي تحتوي على أمّهات دمّ مجهريّة أيضاً وتتحوّل إلى اللّون الأبيض قبل أن تختفي تماماً من المشاهدة السريريّة، كما تتشكّل لطخات إقفاريّة كبيرة في الشبكيّة مع انسداد المزيد من الشعيرات الدموية ممّا يؤدي إلى إنتاج عامل نموّ بطانيّ وعائيّ للحثّ على نموّ أوعية جديدة على حدود شبكيّة العين المصابة وغير المصابة.

تشكّل البقايا المصابة من الشعيرات الدموية الّتي تتضح جزئيّاً ضمن اللّطخ الإقفاريّة الشبكيّة ما يُعرف بتشوّهات الأوعية الدقيقة داخل الشبكيّة (IRMAS)، كما تطوّر الأوردة الشبكيّة انتفاخات متعدّدة منتشرة (خَرزات وريديةvenous beading)، ويمكن رؤية هذه العلامات بشكل أفضل بتصوير الأوعية بالفلوروسين.

تنمو الأوعية الدمويّة الجديدة وأنسجتها الدبقيّة (مثل أوراق الملفوف) من أوردة الشبكيّة عبر الغشاء المحدَّد الغائِر إلى الجسم الزجاجيّ، مما يؤدّي إلى حدوث التهاب موضعيّ وندبات منكمشة. يسحب الجسم الزجاجيّ الملتصق بشدّة بالجزء المسطّح الأوعية الجديدة ممّا يؤدّي إلى مزيد من النزف والنموّ والالتهاب والتندّب، فإذا كان التندّب كافياً قد يحدث انفصال الشبكيّة الشدّي وعمى كامل.

تظهر أيضاً في اعتلال الشبكيّة السكّريّ آفات أُخرى لا تنفرد بسدّها للشعيرات الدمويّة تشمل النزف بشكل اللّهب والبقع القطنيّة (مفرزات ليّنة)، إذْ أنّ نزف اللّهب هو نزف أفقيّ مُبقَّع في طبقة الألياف العصبيّة في الشبكيّة كما يشاهد أيضاً في أيّ سبب لفقر الدمّ الشديد على سبيل المثال التهاب الشغاف الجرثوميّ وابيضاض الدمّ، وتتوضّع البُقع القطنيّة أيضاً في طبقة الألياف العصبيّة وعادةً ما يكون معظمها مرتبطاً بالقرص البصري حيث تتجمع الألياف العصبية معاً. تظهر أيضاً في ارتفاع ضغط الدم الفجائيّ وبعد نقص سكّر الدمّ الشديد وفي التهاب الشرايين ذو الخلايا العَرطلة أحياناً. يُطلق على البُقع القطنيّة المجتمعة مع النزف بشكل اللّهب مصطلح بُقع روث Roth spot، ولطالما ارتبطت بقع روث بالتهاب الشغاف على الرغم من أنه يمكن رؤيتها مع أيّ سبب للنزف بشكل اللّهب.

علاج اعتلال الشبكيّة السكّريّ التكاثريّ

يؤدّي اعتلال الشبكيّة التكاثري غير المعالج في النهاية إلى ضعف شديد في البصر من خلال النزف داخل الزجاجيّ المتكرر وانفصال الشبكية، ويُعتبر علاج التخثير الضوئيّ باللّيزر لكامل الشبكيّة فعّالاً للغاية في المحافظة على إمكانيّة الرؤية إذا تمّ تطبيقه قبل حدوث المضاعفات، كما تمّ استخدام العلاج بالليزر تجريبيًا في الماضي لكيّ aplate الشبكيّة بشكل واسع خارج البُقعة، ومع ذلك يسبّب ذلك ضمور العصب البصريّ الثانوي والعمى الليليّ (العَشَى nyctalopia) الذي يتعارض مع القدرة على القيادة.

يُعدّ التطبيق الحديث لليزر سهلاً وأكثر ملاءمةً لمواقع نقص تروية الشعيرات الدمويّة المُستبطِن وتأثيراته الجانبيّة معدومة نسبيّاً وفي ظروف معيّنة يؤدّي إلى فقدان القدرة على القيادة، وفي المملكة المتحدة هناك شرط لإبلاغ سلطة ترخيص القيادة إذا كان اعتلال الشبكية (إصابة حديثة أو قديمة) موجوداً في كلتا العينين بغض النظر عن تاريخ العلاج.

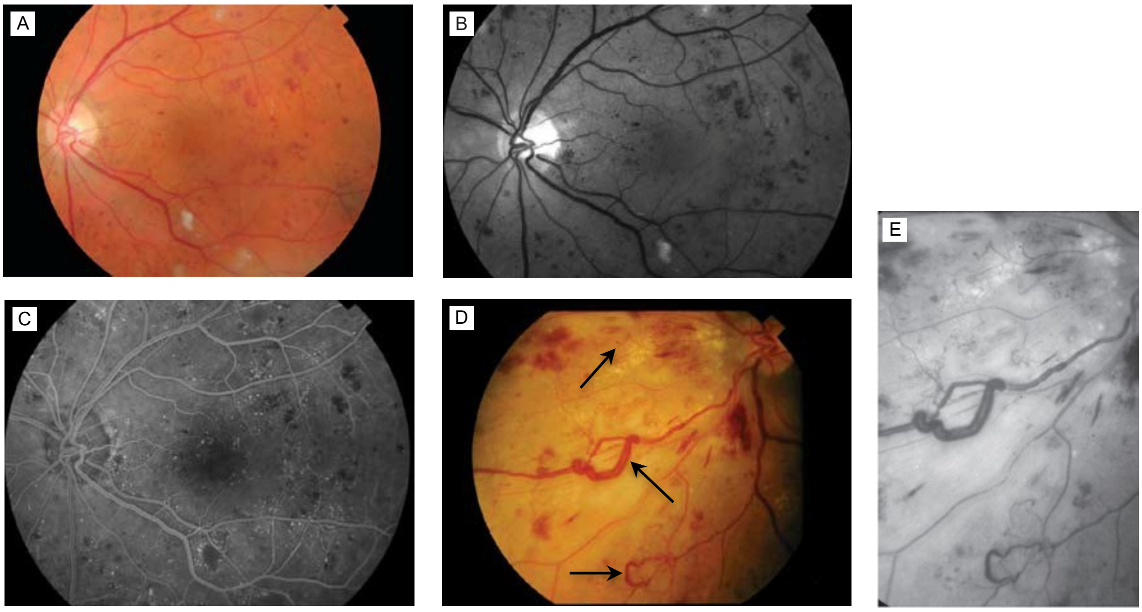
يؤدي حقن داخل الجسم الزجاجي بعامل النمو البطانيّ المضادّ لتشكيل الأوعية الدمويّة (مثل رانيبيزوماب ranibizumab، أفليبرسبت Aflebercept، بيفاسيزوماب bevcizumab) إلى تراجع مؤقت في اعتلال الشبكية التكاثري، بينما تتراجع أنواع اعتلال الشبكية الخلفيّة والتكاثريّة بشكل دائم بعد العلاج باللّيزر لكامل للشبكية، وإذا تمّ علاج كلتا العينين باللّيزر فيمكن إخراج المرضى بأمان إلى برنامج فحص الشبكيّة.

علاج الوذمة البقعية السكرية

تمّ تصنيف الوذمة التي تظهر في مجهر المصباح الشقي الحيويّ وفقًا لثلاثة أنماط من التسرُّب تمّ توضيحها خلال دراسات تصوير الأوعية بالفلوروسين:

- التسرُّب البؤري من أمّهات الدمّ المجهريّة.
- التسرُّب المنتشر من الشعيرات الدمويّة المُصابة.
- نقص التروية (وليس التسرّب) التالي لخثار الشعيرات الدمويّة حول النقرة.

لقد تمّ تطبيق اللّيزر إما بشكل مباشر على أمّهات الدمّ المجهريّة المُسرِبة أو بشكل تجريبيّ عن طريق وضع طوق من الحروق على البُقعة المصابة لتقليل التسرّب، فقد كان الهدف الرئيسيّ هو علاج الوذمة قبل إصابة النقرة؛ لأنّ العلاج باللّيزر للوذمة الّتي تصيب النقرة لم يكن فعّالاً على الإطلاق. فقد أظهرت برامج فحص الشبكيّة أن الوذمة البقعيّة خارج النقرة غالباً ما تتراجع بشكل عفويّ، وقد أدّى إدخال العلاج بالحقن داخل الجسم الزجاجيّ والّذي (يُنقذ الرؤية لدى نصف أولئك الذين عولجوا بغضّ النظر عن آليّة حدوث الوذمة) إلى تحوّل مثاليّ في التدبير، أمّا الآن فبدلاً من العلاج باللّيزر للوذمة اللّاعرضيّة الّتي لا تتضمّن مركز النقرة، تحوّل التركيز إلى علاج أولئك الذين تظهر عليهم أعراض الوذمة الّتي تتضمّن مركز النقرة (تم تأكيدها في التصوير المقطعي بالترابط البصريّ) مع حقن عامل نموّ بطانيّ مضادّ لتشكيل الأوعية الدمويّة، وعلى الرغم من أن طريقة العلاج هذه أكثر فعاليّة فقد تكون هناك حاجة لاستخدام الحقن الشهريّة لأجل غير مسمّى.



الشكل 27.8 اعتلال الشبكيّة السكّريّ. A صورة ملوّنة لحالة من اعتلال الشبكيّة السكّريّ الخلفيّ الشديد: النزوف متعددة البُقع تدلّ على وجود انسداد في الشعيرات الدمويّة، حيث أنّ النزف البقعيّ لا يمكن تمييزه عن أمّهات الدمّ المجهريّة النازفة وغير النازفة فالبقع القطنيّة تدلّ على انسداد شريانيّ، B تظهر الصورة الخالية من اللون الأحمر وجود نزف واسع الانتشار بشكل أكثر وضوحاً، فكلّما زاد النزف زادت درجة احتمالية الإصابة بانسداد الشعيرات الدمويّة، C يكشف تصوير الأوعية بالفلوروسين الآن عن تجمّع الفلوروسين داخل أمّهات الدمّ المجهريّة المتعدّدة، D تُظهر الصورة الملوّنة ثلاث عقابيل أساسيّة لانسداد الشعيرات الدمويّة: تشوّهات الأوعية الدموية الدقيقة داخل الشبكيّة التي تحدث داخل منطقة انسداد الشعيرات الدمويّة (السهم العلوي)، وارتداف الأوردة *venous reduplication* (من الموجودات النادرة) مع الخزر الوريديّة الّتي تمتدّ من الارتداف نحو القرص البصريّ وتحدث عند انسداد الشعيرات الدمويّة في كلّ جانب من الوريد (السهم الأوسط)، وتشكيل الأوعية الجديدة الّذي يحدث بين حدود الشبكيّة السليمة والمصابة (السهم السفلي)، E صورة خالية من اللّون الأحمر تُظهر تشوّهات الأوعية الدمويّة الدقيقة داخل الشبكيّة بشكل أوضح، لاحظ الشحوب النسبيّ مقارنةً بالجانب الأيمن من الصورة وهو ما يدلّ على انسداد الشعيرات الدمويّة المتعدّد، والشحوب المطلق لايحدث أبداً؛ لأنه "مُقنّع" بواسطة المشيميّة عالية التوعية الموجودة في الأسفل. *A – E بإذن من مشفى أبردين الملكيّ.*

الوقاية

هناك علاقة واضحة بين ضبط مستوى السكّر في الدمّ وحدوث اعتلال الشبكيّة السكّريّ، كما يؤدّي الجمع بين التحكّم الجيّد في مستوى سكر الدمّ وضغط الدمّ أيضاً إلى إبطاء ترقّي اعتلال الشبكيّة. عندما ينخفض مستوى غلوكوز الدمّ بشكل سريع لدى مرضى السكريّ من النمط الأوّل يؤدّي ذلك إلى حدوث تدهور عابر في اعتلال الشبكيّة على شكل تشكيل بقع قطنيّة غالباً، ولكن في بعض الأحيان يؤدّي إلى تحفيز تكوين أوعية جديدة، ويُعتقد أنّ المُحفِّز يحثّ على إفراز عامل النموّ الجهازيّ المرتبط بالأنسولين والّذي من المرجح أن يُفرز عند التصحيح الفوريّ لاضطّرابات التغذية أو عند إعادة العلاج بالأنسولين لأولئك الّذين أهملوا أخذ الحقَن غالباً لإنقاص وزنهم، وهنا يحصل عند الاستشفاء لأسباب أُخرى عادةً. على الرغم من أنّه من المفترض حصول تحسّن تدريجيّ في التحكّم بنسبة السكّر في الظروف المثاليّة، إلّا أنّ ذلك لا يتحقّق في العديد من الحالات خاصةً إذا قرر المريض فجأة الالتزام بالعلاج وبالتّالي حدوث تحسّن كبير في التحكم بنسبة السكر في الدمّ.

التحرّي

لقد ثبتَ أن الفحص المنهجي لاعتلال الشبكيّة التكاثريّ اللّاعرضيّ أمرٌ ذو جدوى، حيث أدّى إلى إدخال برامج التحرّي القائمة على السكان في المملكة المتحدة ودول أخرى ليتمّ تمويل الرعاية الصحيّة مركزيّاً، وهناك القليل من الأدلّة على أن التحرّي عن الوذمة البقعيّة لدى المرضى اللّاعرضيين يعدّ مفيداً على الرغم من أنّ الوذمة البقعيّة المشتبه بها أصبحت

السبب الأكثر شيوعاً للتحوّل من تحرّي الشبكيّة إلى طبيب العيون.

وعلى الرغم من أن جهاز تنظير العين قد أظهر حساسيّة ضعيفة مقارنة بالفحص عن طريق المصباح الشقيّ المجهريّ الحيويّ أو تصوير الشبكيّة، فإنّ أي شكل من أشكال الفحص أفضل من عدم القيام بأيٍّ منها عندما تكون الموارد قليلة، حالياً تمّ إضافة التصوير المقطعي بالترابط البصريّ لطرق التحرّي لتقليل الإحالات السلبيّة الكاذبة للوذمة البقعيّة.

يُنصح تاريخيّاً بالفحص السنويّ، رغم أنّ الدلائل تشير إلى إمكانيّة فحص مرضى التحرّي الطبيعيّ المتكرّر خاصةً المصابين بالداء السكّريّ من النمط الثاني بأمان كل عامين.

تعتبر المشيمة مصدراً لعوامل النمو الوعائيّة أثناء الحمل لذلك يبقى خطر الإصابة باعتلال الشبكيّة الخطير أثناء الحمل منخفضاً، كما يجب فحص النساء الحوامل في كل ثلث حمليّ لحين التخلّص من المشيمة الرحميّة.

أسباب أخرى لفقدان البصر لدى مرضى السكري

حوالي نصف حالات فقدان البصر لدى مرضى السكري من النمط الثاني ناتج عن أسباب أخرى غير اعتلال الشبكيّة السكّريّ. وتشمل هذه الأسباب السادّ، التنكّس البقعيّ المرتبط بالتقدّم بالعمر، انسداد الأوردة والشرايين الشبكيّة، اعتلال العصب البصريّ الإقفاريّ اللاّشريانيّ والزّرَق، ويجب توقّع حدوث هذه الأسباب لدى هؤلاء المرضى لأنها تتعلّق بعوامل الخطر القلبيّة الوعائيّة (كضغط الدمّ وفرط الشحوم والتدخين) والّتي تكون شائعة لديهم.

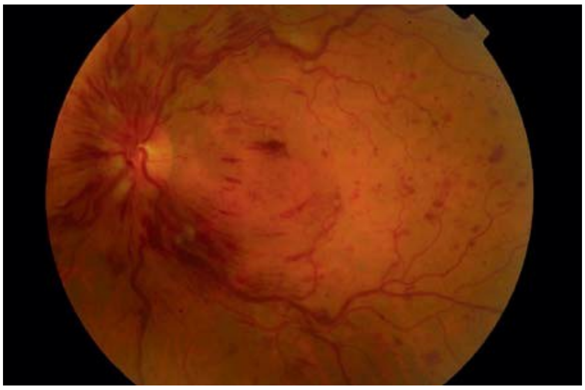
تتسبّب التغيّرات الاستقلابيّة في العدسة في مرضى الداء السكّريّ (الّتي لم تتطوّر بالكامل بعد) في تشكيل السادّ المبكّر أو العاجل، إذْ يحدث نوع نادر من السادّ (النُدف الثلجيّة snowflake) عند المرضى الصغار الّذين يكون السكّر لديهم غير مضبوط، ولا يؤثّر ذلك عادة على القدرة على الرؤية ولكنه يجعل فحص قعر العين صعباً، تكون استطبابات جراحة السادّ لمرض السكّريّ مماثلة للمرضى غير السكّريين، ولكن هناك استطباب إضافيّ في مرض السكّريّ وهو تعزّز تقييم قاع العين أو علاج الشبكيّة باللّيزر.

انسداد الأوعية الشبكيّة

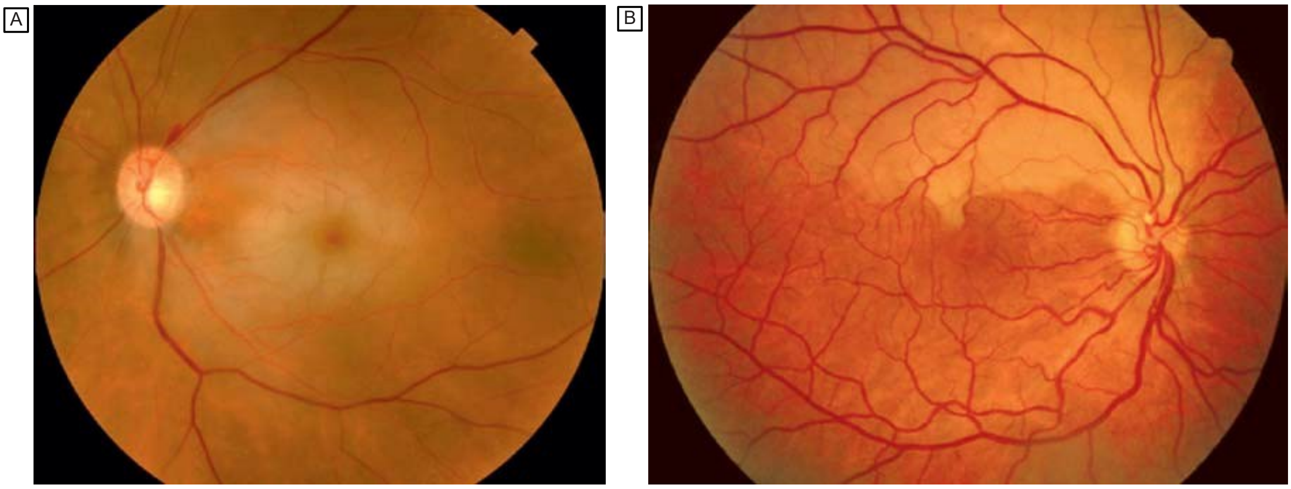
انسداد الوريد الشبكي (الخُثار)

انسداد الوريد الشبكي هو سبب وعائيّ مهم لاعتلال الرؤية وفقدان البصر الناتج عن الوذمة البقعيّة أو عن تكوين أوعية جديدة أحياناً، وكلاهما يتم تدبيره بطريقة مماثلة للوذمة البقعية السكريّة أو اعتلال الشبكيّة السكريّ التكاثري.

يُعتقد أن الآلية الأكثر شيوعاً هي انضغاط الوريد بواسطة شريان مجاور مصاب بالتصلّب على الرغم من أنّ إمراضيّة انسداد الوريد الشبكيّ غير مفهومة تماماً، حيث أنّه من غير المعتاد أن تكون الأوعية الشبكيّة كذلك إذْ تتقاطع الشرايين والأوردة مع بعضها البعض وتتشارك في طبقة خارجية (الغلالة البرّانيّة tunica adventitia)، وهذا يعني أن ثخانة تصلّب الشريان تؤدّي إلى انضغاط الوريد المجاور بشكل مباشر (الاِنسداد الاِقتطاعي الشريانيّ الوريديّ arteriovenous nipping). السبب الأقلّ شيوعاً لانسداد الوريد الشبكيّ هو التهاب الوريد الشبكيّ (التهاب حوائط الوريد periphlebitis) ويسمّى أيضاً التهاب الأوعية الشبكيّة (لا يشمل الشرايين على عكس التهاب الأوعية الدموية الجهازيّ). يجب الشكّ بالتهاب حوائط الوريد لدى المرضى الصغار ولدى المرضى الّذين لا يوجد لديهم عوامل خطر واضحة لتصلّب الشرايين، حيث يتمّ التشخيص عن طريق تصوير الأوعية بالفلوروسين ويكون العلاج بالأدوية الكابتة للمناعة مع أو بدون علاج مساعد داخل الجسم الزجاجي.



الشكل 27.9 انسداد الوريد الشبكيّ المركزيّ (خُثار). يظهر نزف بشكل اللّهب وبقع قطنيّة ووذمة بقعيّة وتورّم القرص البصريّ. *بإذن من مشفى أبردين الملكيّ.*



الشكل 27.10 انسداد الشريان الشبكيّ. A صورة ملوّنة لقاع العين تُظهِر انسداد الشريان الشبكيّ المركزيّ، حيث تظهَر بقعة حمراء كرزيّة الشكل ونزف أعلى القرص البصريّ. B انسداد الفرع العلويّ للشريان الشبكيّ بسبب انسداد فرعه القرصيّ بصمّة، ممّا يؤدّي إلى ظهور جزء شاحب من الشبكيّة.
A, From Duker JS, Waheed NK, Goldman DR. Handbook of retinal OCT. Saunders, Elsevier Inc.; 2014. B, From Bowling B. Kanski's Clinical ophthalmology, 8th edn. Elsevier Ltd; 2016

يرتبط انسداد الوريد الشبكيّ بارتفاع ضغط الدم الجهازيّ ونادراً ما ينتج عن فرط اللّزوجة بسبب اضطراب تكاثر النقيّ myeloproliferative أو الورم النقويّ المتعدّد multiple myeloma أو وجود الغلوبيولين الكبرويّ في الدمّ في داء فالدنستروم Waldenström's macroglobulinaemia أو ابيضاض الدمّ leukemia، ويرتبط الزرَق بانسداد الوريد الشبكيّ ولكن لا يُعرف ما إذا كان هذا سبباً مباشراً أو مجرّد اعتلال مرتبط بالتقدّم بالعمر. تكون الملامح السريريّة فقدان أحاديّ الجانب غير مؤلم للرؤية المركزيّة (خُثار الوريد الشبكيّ المركزيّ) أو منطقة من الرؤية المحيطيّة (خُثار الوريد الشبكيّ الفرعيّ)، كما تشمل ملامح تنظير قاع العين نزف بشكل اللّهب وبقع قطنيّة ووذمة البقعيّة وتورّم القرص البصريّ (الشكل 27.9). يكون تدبير انسداد الوريد الشبكيّ ذو شقّين: تدبير المسبّبات المُستبطِنة وتدبير العواقب الناتجة عنه، ففي حال وجود عامل خطر مُستبطِن لتصلّب الشرايين ينبغي البدء في تدابير الوقاية الثانويّة، ومع ذلك فإنّ دور الوقاية الثانويّة لتصلّب الشرايين في انسداد الوريد الشبكيّ المعزول لايزال مثيراً للجدل على الرغم من تطبيقها الشائع من قبل البعض.

انسداد الشريان الشبكيّ

عادةً مايكون انسداد الشريان الشبكيّ ظاهرة صِميّة، وتكون العوامل المؤهّبة الشائعة (الشريان السباتيّ بشكل أساسيّ أمراض القلب الصمّاميّة التصلّبيّة العصيديّة واضطرابات النظم والتهاب شغاف القلب الخمجيّ، ويكون السبب الأكثر شيوعاً في المقام الثاني هو التهاب الأوعية خاصةً التهاب الشرايين ذو الخلايا العَرطلة. يتظاهر انسداد الشريان الشبكيّ بفقدان بصر أحادي الجانب غير مؤلم، ويعتمد امتداده وموقعه على ما إذا كان هناك انسداد مركزيّ أو فرعيّ (قد يكون الانسداد المحيطيّ لاعرضيّ)، ويؤدّي الانسداد العابر للشريان السباتيّ الداخليّ أو الشريان العينيّ إلى فقدان بصريّ عابر أو حدوث كُمنة عابرة amaurosis fugax ، كما يكون الموجود النموذجيّ في تنظير قاع العين للانسداد المركزيّ هو شحوب عابر للشبكيّة مع نقطة spot "حمراء كرزية" في اللطخة macula، حيث يتطوّر المظهر مباشرةً أو بعد ساعة من الانسداد (الشكل 27.10)، وفي انسداد الفروع لا توجد بقعة حمراء كرزية و يكون شحوب الشبكيّة موضعيّ.

التنكّس البقعيّ المرتبط بالتقدّم بالعمر

يعدّ السبب الأكثر شيوعاً لاعتلال البصر في العالم الغربيّ، وهناك نوعان أساسيّان له هما الضامر (الجاف) والنوع الّذي يكوِّن أوعية جديدة(رطب)، وتكون الآليّة المُستبطِنة هي خلل في وظيفة الظهارة الصباغيّة الشبكيّة ممّا يؤدّي إلى موت المستقبلات الضوئيّة، وقد يحدث تكوُّن أوعية مشيمويّة جديدة تنمو داخل أو أسفل الشبكيّة ممّا يقود إلى تشوّه تشريحيّ في المستقبلات الضوئيّة ينتهي بتشكيل ندبة، وكلا الشكلين يُسبقان بترسّبات تحت ظهارة الشبكيّة الصباغيّة (براريق شفّافة) وغالباً ما يتبعها تطوّر مناطق بؤريّة من نقص وفرط التصبّغ البقعيّ، حيث تسبّبت خلايا ظهارة الشبكيّة المصابة بترسيب صباغها (اعتلال البقعة المرتبط بالتقدّم بالعمر).

يتظاهر الشكل الضموريّ مع بدء تدريجيّ لتغيُّم الرؤية المركزيّ visual blurring مصحوباً بدرجة أقلّ من انحراف الرؤية visual distortion، حيث تظهر لُطخ مركزيّة كبيرة من الضمور مع مناطق فرط تصبّغ مجاورة، إذْ يكون الظهور المفاجئ للانحراف المركزيّ عند تكوين أوعية جديدة والّذي يترقّى في غضون أسابيع هو العرض السائد، ويبدو أن عامل الخطر الأساسيّ هو التدخين بصرف النظر عن العمر.

قَدّمَ ظهورُ محاقنِ عاملِ النموّ البطانيّ المضادّ لتشكيل الأوعية علاجاً فعّالاً لتكوين الأوعية الجديد في كثير من الحالات وليس كلها، ولسوء الحظ فالعلاجُ مُكلفٌ ويتطلّب موارداً ماليّةً ضخمةً وموظّفين للتدخّلِ في الوقت المناسب، حيث يمكن أن يؤدّي التأخّر بالمعالجة إلى فقدان البصر بشكل لاعكوس.

إنّ إعادة التأهيل البصريّ لأيّ نوع سواء كان قابلاً للعلاج أم لا من خلال استخدام عدسات مكبّرة مناسبة وتغيير الإضاءة والقدرة على التكيّف مع الحياة اليوميّة يظلّ علاجاً مساعداً مهمّاً.

معلومات أُخرى

مواقع ويب

jrcptb.org.uk/specialties/medical-ophthalmology How to train in medical ophthalmology in the UK.

ndrs-wp.scot.nhs.uk Scottish Diabetic Retinopathy Screening Collaborative: aspects of screening for diabetic retinopathy including rationale, organisation, delivery and an on-line training handbook.

rcophth.ac.uk/standards-publications-research/clinical-guidelines Royal

College of Ophthalmologists, London: as part of its role in championing excellence, produces a range of pragmatic surgical and medical guidelines.

sun.scot.nhs.uk Scottish Uveitis Network: standards of care, treatment guidelines and information leaflets.

28

RM Steel
SM Lawrie

الطبُّ النفسي

الفحص السريريّ 1917
المقابلة النفسية 1917
فحص الحالة العقلية 1917
الاستقصاءات في الطب النفسي 1919
التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 1919
العوامل الحيوية 1919
العوامل النفسية والسلوكية 1921
العوامل الاجتماعية والبيئية 1921
المشاكل المُحضِرة للمريض النفسي 1922
الهذيان 1922
سوء استخدام الكحول 1922
سوء استخدام المواد 1922
الؤهام والهَلَس 1922
المزاج المُكتئب 1924
المزاج المبتهج 1925
القلق 1925
العوامل النفسية المؤثرة على الحالة السريرية 1926
الأعراض جسدية غير المفسّرة سريرياً 1926
إيذاء الذات 1927
السلوك المضطرب والعدواني 1929
مبادئ تدبير الاضطرابات النفسية 1930
العلاجات الدوائية 1931
المعالجة بالتخليج الكهربائي 1931
أشكال أخرى من التنبيه الكهرومغناطيسي 1931
الجراحة 1931
العلاجات النفسية 1932
التداخلات الاجتماعية 1933
الاضطرابات النفسية 1933
الخرف 1933
تعاطي الكحول والاعتماد عليه 1937
اضطراب تعاطي المخدرات 1940
الفصام 1942
اضطرابات المزاج 1945
اضطرابات القلق 1948
اضطراب الوسواس القهري 1950
الاضطرابات المرتبطة بالكرب 1950
الاضطرابات جسدية الشكل 1951
اضطرابات الأكل 1954
الاضطرابات الشخصية 1956
الاضطراب المفتعل والتمارض 1957
الاضطرابات النفسية النفاسية 1959
الطب النفسي والقانون 1960
مزيد من المعلومات 1961

اعتُبِرت الاضطرابات النفسيّة بشكلٍ تقليدي أمراضاً عقلية بدلاً من جسدية، وذلك بسبب ارتباطها مع اضطرابات وظيفية في مناطق العاطفة والإدراك والتفكير والذاكرة ولم يكن لها في السابق أساس حيوي واضح، ومع ذلك فإنّ الشذوذات البنيوية والكيميائية للدماغ حُدِّدت على نحوٍ متزايدٍ في الاضطرابات النفسية، كما حُدِّدت العوامل السلوكية والنفسية في العديد من الأمراض السريرية، وأصبح التمييز بين الأمراض النفسية والجسدية موضِع تساؤل.

تنشر منظمة الصحة العالمية (WHO) بشكلٍ دوري التصنيف الدولي للأمراض (ICD) والذي يوفّر تعريفات لكل حالة سريرية معترف بها، وتتكون الطبعة الحالية (ICD-10) من اثنين وعشرين فصلاً. يستخدم الأطباء النفسيون في جميع أنحاء العالم في الممارسة السريرية اليومية التشخيصات المدرجة في الفصل الخامس "الاضطرابات العقلية والسلوكية" (الإطار 28.1) وهذه الحالات هي التي يرتكز عليها هذا الفصل.

تعتبر الاضطرابات النفسية من أكثر الاضطرابات شيوعاً التي تصيب الإنسان، ووجدت دراسة منظمة الصحة العالمية حول العبء العالمي للمرض أنّ "الاضطرابات العقلية والعصبية وسوء استخدام المواد" هي السبب الرئيسي لـ "ضياع سنوات العمر بسبب العجز" Years lost to disability) (YLDS))، وهي تمثل 28.5% من سنوات العمر الضائعة على مستوى العالم، ويختلف انتشار الاضطرابات النفسية باختلاف المكان كما هو الحال مع معظم الحالات السريرية، ويعتبر الاكتئاب واضطرابات القلق والتكيّف من الاضطرابات الأكثر شيوعاً (> 10%) على العموم ويكون الذهان psychosis نادراً (<2%)، و تُعدُّ الاضطرابات العضوية كالهذيان شائعة جداً في أجنحة الطوارئ في المستشفيات العامة مع انتشار أعلى بين المرضى كبار السن، وتُعدُّ الذُهانات الاضطرابات الأكثر شيوعاً في الخدمات النفسية العامة المتخصصة (الإطار 28.2).

i 28.1 تصنيف منظمة الصحة العالمية للاضطرابات النفسية

الفصل الخامس (F00-F99) الاضطرابات العقلية والسلوكية	أمثلة
F00-F09 الاضطرابات العقلية العضوية	الخَرَف الهَذيان الاضطرابات العقلية الأُخرى الناتجة عن أذية دماغية أو مرض ما
F10-F19 الاضطرابات الناتجة عن استخدام مواد نفسانية التأثير كالكحول والمواد الأفيونية والكانابينويد cannabinoid والخ...	تسمُّم استخدام ضارّ إدمان dependence سحب withdrawal
F20-F29 الفُصَام واضطرابات الوهم	فُصَام
F30-F39 اضطرابات المزاج (العاطفة)	اكتئاب اضطرابات عاطفية ثنائية القطب
F40-F48 الاضطرابات العصبية والمتعلقة بالشدة والاضطرابات جسدية الشكل	رُهاب phobias اضطراب قلق مُعمّم اضطراب الوسواس القهري اضطراب الشدة مابعد الصدمة اضطراب الإحكام الاضطرابات جسدية الشكل
F50-F59 المتلازمات السلوكية المرتبطة بالاضطرابات الفيزيولوجية	اضطرابات الشهية كالقَهَم anorexia والنُهام العصابي bulimia nervosa اضطراب الوظيفة الجنسية
F60-F69 اضطرابات البلوغ الشخصية والسلوكية	اضطرابات شخصية نوعية هَوَس النتف trichotillomania اضطرابات الهوية الجنسية
F70-F79 التخلّف العقلي	خفيف–متوسط–شديد–عميق profound
F80-F89 اضطرابات التطوّر الروحي	التوحُّد autism متلازمة أسبرجر Asperger's syndrome
F90-F98 اضطرابات الطفولة السلوكية والعاطفية	اضطرابات فرط الحركية Hyperkinetic اضطرابات العَرَّة Tic disorders

From WHO. International Classification of Disease, 10th edn (ICD-10)

28.2 انتشار الاضطرابات النفسية في السجلات الطبية

	طبي/جراحي			
	الممارسة العامة	مرضى العيادات الخارجية	مرضى العيادات الداخلية	الخدمات النفسية العامة
الهذيان	–	–	+++	–
سوء استخدام المواد/الكحول	++	++	+++	+++
الفُصَام	–	–	–	+++
اضطراب عاطفي ثنائي القطب	–	–	–	+++
الاكتئاب	++	++	+++	+++
اضطرابات القلق	++	++	++	+++
اضطرابات الإحكام	++	++	+++	+
الاضطرابات جسدية الشكل	+	+++	++	–
اضطرابات الشخصية	+	+	+	+++

"نادر" (<2%)؛ + "غير شائع" (2–5%) ; ++ "شائع" (5–10%) ; +++ "شائع جداً" (>10%)

الفحص السريريّ

يشمل التقييم النفسي قصة سريرية مُفصّلة وفحص سريري يتبعه إجراء استقصاءات مناسبة كما هو الحال في مجالات الطب الأخرى، ومع ذلك يختلف التقييم النفسي عن التقييم الطبي القياسي بالطرق التالية:

- هناك تركيز أكبر على القصة واعتماد أقلّ نسبياً على الاستقصاءات.
- يتم إجراء جزء كبير من مكونات الفحص السريري عبر أخذ القصة بدلاً من القيام بمجموعة منفصلة من الإجراءات بعد ذلك.
- تتضمّن مقابلة مُخبِر informant يكون قريباً أو صديقَ للمريض عادةً خاصةً عندما يؤثّر المرض على قدرة المريض على إعطاء قصة دقيقة.

قد تستغرق القصة النفسية الكاملة (الإطار 28.3) التي تشتمل على فحص مفصّل للحالة العقلية ساعة أو أكثر بسبب تعقيدها، ويكون فحص الحالة العقلية المُختصَر الذي لا يستغرق عادةً أكثر من بضع دقائق (انظر أدناه) جزءاً من تقييم جميع المرضى وليس فقط المصابين بأمراض نفسية.

المقابلة النفسية

تهدف المقابلة إلى:

- إقامة علاقة علاجية مع المريض
- استخلاص الأعراض والقصة والمعلومات الأساسية background (الاطار 28.3)
- •فحص الحالة العقلية
- تقديم المعلومات والطمأنة والمشورة.

فحص الحالة العقلية

فحص الحالة العقلية (MSE) هو فحص منهجي لتفكير المريض وعاطفته وسلوكه، الهدف منه استخلاص العلامات السريرية الموضوعية كما هو الحال في الفحص السريري لمجالات الطبّ الأُخرى، في حين أنّ العديد من جوانب الحالة العقلية للمريض قد يتمّ ملاحظتها عند أخذ القصة يجب إجراء استفسارات محددة حول الملامح المهمة دائماً.

المظهر العام والسلوك

يجب ملاحظة أي شذوذ في اليقظة أو السلوك الحركي كالتململ restlessness أو التخلّف retardation، ويجب تحديد مستوى الوعي خاصةً في تقييم هذيان محتمل.

28.3 كيفية تنظيم المقابلة النفسية

عرض المشكلة

أسباب الإحالة

- لماذا تمّت إحالة المريض ومن قبل مَن؟

عرض الشكايات

- يجب أن يُطلب من المريض أن يصِف المشاكل الأساسية التي يعاني منها لمعرفة المساعدة المطلوبة وماذا يريد من الطبيب أن يفعل

قصة المرض الحالي

- يجب أن يُطلب من المريض أن يصِف مسار المرض منذ ظهور الأعراض لأول مرّة
- يطرح الطبيب المُقابِل أسئلة مباشرة لتحديد طبيعة ومدة وشدة الأعراض والعوامل المرتبطة بها

المعلومات الأساسية

القصة العائلية

- وصف الوالدين والأشقاء وسجلّ أي مرض نفسي لدى الأقارب

القصة الشخصية

- قصة الولادة والتطور المبكّر والأحداث الرئيسية في الطفولة والتعليم والتاريخ المهني والعلاقات والزواج والأطفال والظروف الاجتماعية الحالية

السوابق المرضية والقصة النفسية

- السوابق المرضية والحوادث والعمليات الجراحية
- استخدام الكحول والتبغ والعقاقير الأُخرى
- قد تكون هناك حاجة لطرح أسئلة مباشرة تتعلق بالقصة النفسية السابقة لأن ذلك قد لا يكون تطوّعياً: "هل سبق لك أن عولجت من الاكتئاب أو مرض عصبي؟" أو "هل عانيت من قبل من انهيار عصبي؟"

السوابق الشخصية

- أنماط السلوك والتفكير التي تميّز الشخص والتي تتضمّن علاقاته بالأشخاص الآخرين وردّة فعله تجاه الشِدّة (يمكن الحصول على معلومات مفيدة من مُخبِر ما عَرَف المريض جيّداً لسنوات عديدة)

النطق

يجب مراعاة السرعة والسلاسة بما في ذلك الكلام البطيء (المتخلّف) وصعوبة إيجاد الكلمات، يصف "ضغط الكلام" الكلام السريع الذي يصعب مقاطعته.

المزاج

يمكن الحكم عليه من خلال تعبيرات الوجه والوضعة posture والحركات، يجب سؤال المرضى أيضاً عمّا إذا كانوا يشعرون بالحزن أو الاكتئاب وما إذا كانوا يفتقرون إلى القدرة على تجربة المتعة (انعدام التلذّذ anhedonia)، هل هم قلقون أم خائفون أم متوترون؟ هل المزاج مرتفع مع فرط طاقة وانخفاض الحاجة إلى النوم كما هو الحال في الهوس أو الهوس الخفيف (hypo)mania؟

الأفكار

يمكن استخلاص محتوى التفكير من خلال طرح سؤال "ما هي اهتماماتك الرئيسية؟"، هل التفكير سلبي أو مذنب أو يحمل اليأس بما يقترح الاكتئاب؟ هل هناك أفكاراً لإيذاء الذات؟ إذا كان الأمر كذلك يجب إجراء استفسار حول النوايا، هل المرضى مفرطوا القلق بشأن عدّة أشياء بما يقترح القلق؟ هل يعتقدون أنهم أقوياء مميزون أو مهمّون أو موهوبون (ذوي أفكار عظيمة) بما يقترح الهوس؟

قد يكون شكل التفكير غير طبيعي أيضاً، وقد يظهر المرضى أفكاراً غير مرتبطة بشكلٍ منطقي كما هو الحال عند مرضى الفُصَام ممّا يجعل من الصعب اتّباع مسار تفكيرهم. قد يكون هناك شذوذ في ضبط التفكير أيضاً عندما يحاول المرضى إدخال الأفكار الغريبة في أذهانهم أو بثّ أفكارهم الخاصة لأشخاص آخرين.

معتقدات شاذّة

الوُهام هو اعتقاد مخادع من منطلق الحفاظ على الخلفية الثقافية للمريض والذي يتم التمسّك به عن قناعة بالرغم من وجود أدلّة تخالف ذلك.

الإدراك الشاذّ

الانخداع illusion هو إدراك غير سويّ للمنبّهات الحقيقية، والهَلَس هو إدراك حسي يحدث في غياب المنبّهات الخارجية كما في حالة سماع أصوات لا وجود لها.

الوظيفة المعرفية

تحتوي الوظيفة المعرفية على العديد من المكونات كالذاكرة والتركيز والقدرات البصرية الفراغية visuospatial abilities والوظيفة التنفيذية وما إلى ذلك، ويتم إجراء تقييم موجز للتوجّه في معظم الحالات (الأشخاص والزمان والمكان)، ويُسأل

المريض عن اسمه وعمره وتاريخ ميلاده ومكان سكنه والتاريخ الحالي ويوم الأسبوع) والانتباه (طرح 7 التسلسلي حيث يُطلب من المريض طرح 7 من 100 ثم 7 من الإجابة وهكذا) كافٍ لاستبعاد العجز المعرفي المهم سريرياً، وفي حال وجود سبب يدعو للشكّ في العجز المعرفي يجب استخدام أداة فحص معيارية، وفي حالة الهذيان يتقلّب العجز المعرفي عادةً بمرور الوقت لذا قد يفوّت كشفه بالاقتصار على إجراء تقييم واحد.

تقييم مونتريال المعرفي (MoCA) هو استبيان فحص مفيد يغطّي جميع المجالات الرئيسية للوظيفة المعرفية (الشكل 28.1)، حيث تمّ تصميمه ليكون سهل الاستخدام وهو متاح مجاناً عبر الشابكة بالعديد من اللغات المختلفة، كما يوجد اختبار فحص آخر يستخدم على نطاق واسع هو اختبار الحالة العقلية المُصغّر (MMSE) وهذا يخضع لحقوق الطبع والنشر على عكس (MoCA).

يقدّم اختبار Addenbrooke المعرفي – الإصدار الثالث (ACE–III) تقييماً أكثر شمولية ودورات تدريبية موجزة للأطباء الراغبين في استخدامه، وهذه الموارد متاحة على الشابكة.

فهم المرضى لأعراضهم

يجب أن يُسأل المرضى عمّا يعتقدون من أسباب لأعراضهم وعمّا إذا كانوا مستعدّين للعلاج، ويشار إلى فشل المريض في فهم أعراضه بـ "نقص البصيرة lack of insight"، حيث يعاني مرضى الذهان بشكلٍ خاصّ من نقص البصيرة ويفشلون في قبول أنّهم بحاجة إلى العلاج.

الاستقصاءات في الطب النفسي

إنَّ للفحوص المخبرية أو الشعاعية دوراً رئيسياً في التشخيص في العديد من المجالات الطبية، يتمّ إجراء مثل هذه الاختبارات في مجال الطب النفسي غالباً ولكنها تستخدم لاستبعاد الأمراض غير النفسية بدلاً من تأكيد تشخيص المرض النفسي عادةً، على سبيل المثال في مريض يعاني من أعراض القلق قد يكون من المناسب فحص وظيفة الغدة الدرقية لاستبعاد الانسمام الدرقي thyrotoxicosis كسبب لأعراضه، كما يوصى بإجراء استقصاءات محدّدة في حالات نفسية معينة مثل الخرف والهذيان وسوء استخدام المواد، سيتم مناقشة ذلك لاحقاً في هذا الفصل.

التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

تنتج معظم الاضطرابات النفسية عن تفاعل معقّد بين العوامل النفسية والاجتماعية والبيئية والوراثية، وقد يلعب كل من هذه العوامل دوراً في الاستعداد للاضطراب أو توريثه أو إدامته (الإطار 28.4).

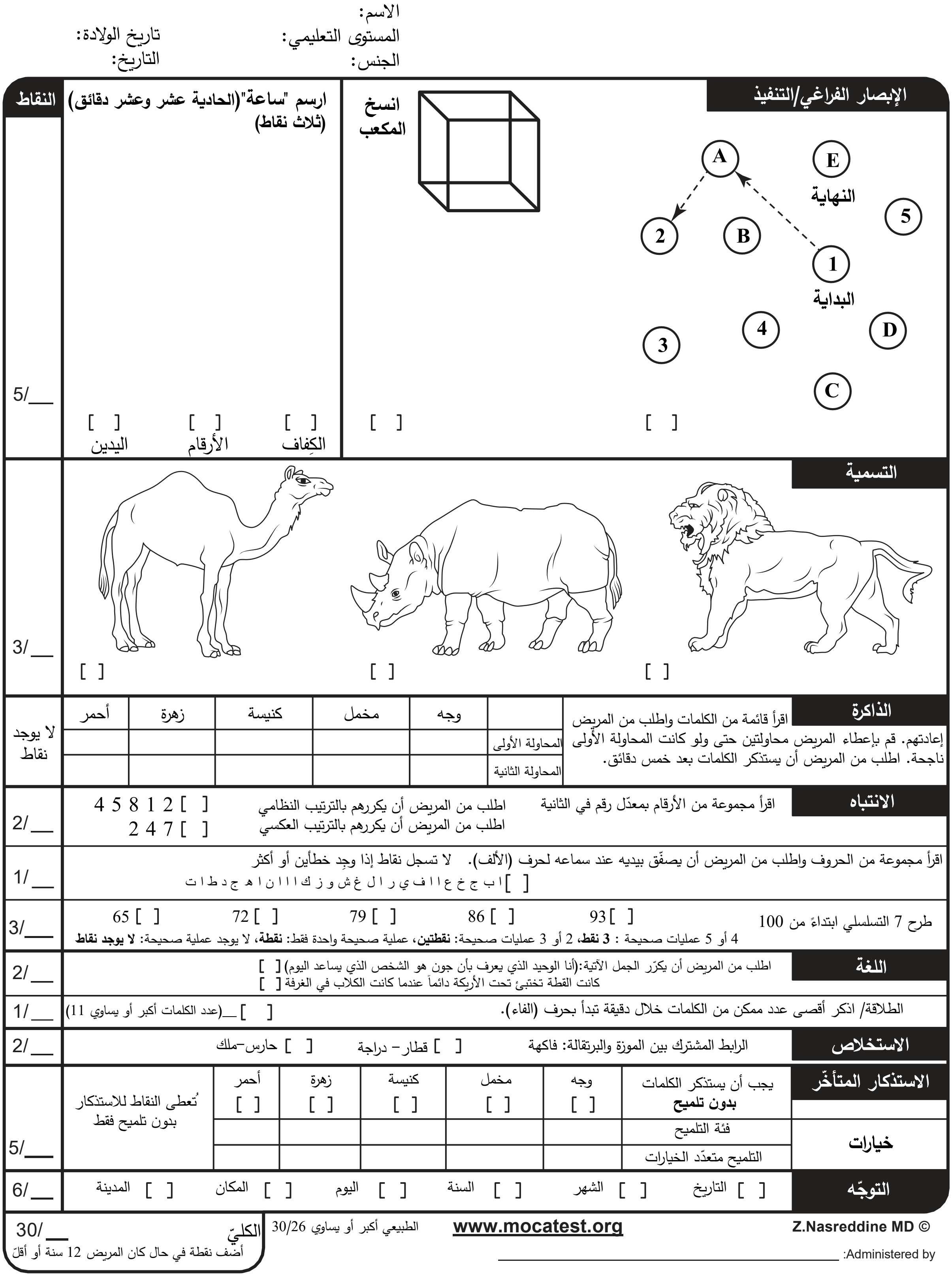
العوامل الحيوية

الوراثة

تلعب العوامل الوراثية دوراً مؤهِّباً للعديد من الاضطرابات النفسية بما في ذلك الفُصام والاضطراب العاطفي ثنائي القطب، ومع ذلك في حين أن بعض الاضطرابات مثل مرض هنتنغتون Huntigton's disease تكون ناتجة عن طفرات في جين واحد فإنّ المساهمة الجينية في معظم الاضطرابات النفسية متعددة الجينات بطبيعتها، وتتوسّطها التأثيرات المشتركة للعديد من المتغيّرات الجينية ولكل منها تأثيرات بسيطة ويتم تعديلها بواسطة العوامل البيئية.

بنية الدماغ ووظيفته

تكون بنية الدماغ طبيعية بشكلٍ تامّ في معظم الاضطرابات النفسية، على الرغم من أنه يمكن ملاحظة التشوّهات في بعض الحالات مثل الضمور المعمّم في مرض الزهايمر وضخامة البطينين مع انخفاض طفيف في حجم الدماغ في مرض الفُصَام، ومع ذلك فإنّ وظيفة الدماغ تتغيّر عادة بسبب التغيرات في النواقل العصبية مثل الدوبامين والنورادرينالين (النوربينفرين) و 5-هيدروكسي تريبتامين (5-HT، السيروتونين)، ويتم التعرّف على الاختلافات الوظيفية في مناطق معينة من الدماغ بشكل متزايد باستخدام تقنيات التصوير الحديثة، على سبيل المثال أظهرت دراسات التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني (PET) لربط الدوبامين في مرض الفُصَام زيادة في تخليق الدوبامين في المُخطّط striatum حتى في المرضى غير المعالجين،


A
B
C
D
E
1
2
3
4
5
النهاية
البداية

الاسم:
المستوى التعليمي:
الجنس:
تاريخ الولادة:
التاريخ:

الإبصار الفراغي/التنفيذ

[ ]

انسخ المكعب [ ]

ارسم "ساعة"(الحادية عشر وعشر دقائق) (ثلاث نقاط)

الكِفاف [ ] الأرقام [ ] اليدين [ ]

النقاط 5/__

التسمية

[ ] [ ] [ ]

3/__

الذاكرة

اقرأ قائمة من الكلمات واطلب من المريض إعادتهم. قم بإعطاء المريض محاولتين حتى ولو كانت المحاولة الأولى ناجحة. اطلب من المريض أن يستذكر الكلمات بعد خمس دقائق.

	وجه	مخمل	كنيسة	زهرة	أحمر
المحاولة الأولى					
المحاولة الثانية					

لا يوجد نقاط

الانتباه

اقرأ مجموعة من الأرقام بمعدّل رقم في الثانية

اطلب من المريض أن يكررهم بالترتيب النظامي [ ] 4 5 8 1 2

اطلب من المريض أن يكررهم بالترتيب العكسي [ ] 2 4 7

2/__

اقرأ مجموعة من الحروف واطلب من المريض أن يصفّق بيديه عند سماعه لحرف (الألف). لا تسجل نقاط إذا وجِد خطأين أو أكثر

[ ]ا ب ج خ ع ا ا ف ي ر ا ل غ ش و ز ك ا ا ا ن ا ه ج د ط ا ت

1/__

طرح 7 التسلسلي ابتداءً من 100 [ ]93 [ ]86 [ ]79 [ ]72 [ ]65

4 أو 5 عمليات صحيحة : **3 نقط**، 2 أو 3 عمليات صحيحة: **نقطتين**، عملية صحيحة واحدة فقط: **نقطة**، لا يوجد عملية صحيحة: **لا يوجد نقاط**

3/__

اللغة

اطلب من المريض أن يكرّر الجمل الآتية:(أنا الوحيد الذي يعرف بأن جون هو الشخص الذي يساعد اليوم) [ ]

كانت القطة تختبئ تحت الأريكة دائماً عندما كانت الكلاب في الغرفة [ ]

2/__

الطلاقة/ اذكر أقصى عدد ممكن من الكلمات خلال دقيقة تبدأ بحرف (الفاء). [ ]__(عدد الكلمات أكبر أو يساوي 11)

1/__

الاستخلاص

الرابط المشترك بين الموزة والبرتقالة: فاكهة [ ] قطار – دراجة [ ] حارس–ملك

2/__

الاستذكار المتأخّر

		وجه	مخمل	كنيسة	زهرة	أحمر	
	يجب أن يستذكر الكلمات **بدون تلميح**	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	[ ]	تُعطى النقاط للاستذكار بدون تلميح فقط
خيارات	فئة التلميح						
	التلميح متعدّد الخيارات						

5/__

التوجّه

[ ] التاريخ [ ] الشهر [ ] السنة [ ] اليوم [ ] المكان [ ] المدينة

6/__

Z.Nasreddine MD © www.mocatest.org الطبيعي أكبر أو يساوي 30/26 الكليّ 30/__

أضف نقطة في حال كان المريض 12 سنة أو أقلّ

Administered by: ____________________

الشكل 28.1 **تقييم مونتريال المعرفي (MoCA)**. أداة فحص واسعة الاستخدام للاختلال المعرفيّ.

في حين يشير جسم أصغر من دليل PET إلى انخفاض في ارتباط ناقل 5–HT في الدماغ المتوسّط واللوزة amygdala في الاكتئاب.

يمكن لمقاربات تصنيف الأنماط لبيانات التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) البنيوي أن تتنبّأ بدقّة بتطور الفُصَام لدى الأشخاص المعرّضين للخطر، وفقدان المادة الرمادية المعمّم بمرور الوقت هو دليل إنذاري ضعيف، حيث أنّ زيادة نشاط التلفيف الحزامي cingulate الأمامي في حالة الاكتئاب هو مؤشّر ثابت على الاستجابة الجيدة لكلٍ من مضادّات الاكتئاب والعلاج السلوكي المعرفي، في حين أنّ هذه التقنيات وغيرها من تقنيات التصوير تظهر إمكانات كمساعدات تشخيصية وإنذارية وعلاجية فإنها تظلّ أدوات بحثية في الوقت الحاضر.

28.4 تصنيف عوامل خطورة الاضطرابات النفسية

التصنيف	أمثلة
العوامل المؤهّبة	
تنشأ في الحياة الجنينية أو الطفولة	العوامل الوراثية والجينية التشوّهات الخلقية
تزيد القابلية للإصابة بالاضطراب النفسي	الخلفية العائلية المضطربة
تتطوّر طوال حياة المريض	المرض الجسدي المزمن
العوامل الوراثية	
تسريع حدوث المرض	حوادث الحياة المُجهِدة
تحديد وقت ظهور المرض	المرض الجسدي الحادّ
	سوء استخدام الكحول أو المخدّرات
العوامل التي تطيل أمَد المرض	
تأخير الشفاء من المرض	غياب الدعم الاجتماعي
	المرض الجسدي المزمن

من الواضح أيضاً أن الاضطرابات النفسية مرتبطة بشكلٍ متزايد بخلل في الأنظمة العصبية بدلاً من المواقع الفردية، حيث يمكن وصفها باستخدام التصوير الموتّر الانتشار (DTI) للألياف الإسقاطية projection fibres للمادّة البيضاء ودراسات التصوير بالرنين المغناطيسي الوظيفي القائمة على حالة الراحة / العمل (fMRI) للاتصال بين المناطق الداخلية، على سبيل المثال أظهر DTI انخفاضاً في كثافة المادة البيضاء في مسالك الجهاز الحوفي limbic system tracts ("العاطفي") كالقبو fornix والحَزام cingulum في العديد من الاضطرابات، وتحدّد دراسات الرنين المغناطيسي الوظيفي في حالة الراحة "الوضع الافتراضي" وشبكات التحكم التنفيذي والبارزة كثافات عصبية مترابطة لبعض الأنشطة العقلية، وهذه السُبُل مُتّهمة في العديد من الاضطرابات النفسية ولكن بطرق غير محددة حتّى الآن.

العوامل النفسية والسلوكية

البيئة الباكرة

تؤدي المِحَن في الطفولة المبكرة مثل الحرمان العاطفي أو الإساءة إلى معظم الاضطرابات النفسية كالاكتئاب واضطرابات الأكل واضطرابات الشخصية في مرحلة البلوغ.

الشخصية

قد يكون من الصعب تقييم العلاقة بين الشخصية والاضطراب النفسي لأن تطور الاضطراب النفسي يمكن أن يؤثّر على شخصية المريض، ومع ذلك فإنّ بعض أنواع الشخصية تهيّئ الفرد لتطوير اضطراب نفسي على سبيل المثال الشخصية الوسواسية "anankastic" تزيد من خطر الإصابة باضطراب الوسواس القهري، وقد تؤدّي الشخصية المضطّربة أيضاً إلى استمرار الاضطراب النفسي بمجرّد حدوثه مما يؤدي إلى إنذار أسوأ.

السلوك

قد يؤهّب سلوك الشخص لتطوير الاضطراب أو استمراره، على سبيل المثال الإفراط في تناول الكحول الذي يؤدي إلى الاعتماد dependence، واتباع نظام غذائي في حالة القَهَم anorexia أو استمرار تجنّب الموقف المخيف في حالة الرُّهاب.

العوامل الاجتماعية والبيئية

العزلة الاجتماعية

يؤهّب عدم وجود علاقة وثيقة ومتينة إلى الإصابة ببعض الاضطرابات النفسية كالاكتئاب، وقد يؤدّي قلّة الدعم الاجتماعي الناتج عن الإصابة باضطراب نفسي أيضاً إلى استمراره.

الشِّدّات

تلعب الضغوطات الاجتماعية والبيئية غالباً دوراً مهمّاً في التعجيل بالإصابة بالاضطراب النفسي لدى أولئك الذين لديهم تأهّب للإصابة كالصدمة في اضطراب الشِّدّة ما بعد الصدمة post-traumatic stress disorder والخسائر البشرية (مثل الفجيعة bereavement) في الاكتئاب، والأحداث التي يُنظر إليها على أنها مهدّدة (مثل احتمالية فقدان العمل) في القلق.

المشاكل المُحضِرة للمريض النفسي

الهذيان

الهذيان هو اضطراب طبي شائع لدى كبار السن والمرضى في وحدات العناية المركزة والاعتماد العالي. تمّ وصف الأسباب والتقييم والتدبير في الفصل 10.

سوء استخدام الكحول

يعدّ تعاطي الكحول مشكلة كبيرة في جميع أنحاء العالم، حيث يتظاهر بعدّة طرق والتي تمّت مناقشتها بمزيد من التفصيل لاحقاً وفي الإطار 28.22، وفي كثير من الحالات يكون الارتباط بالكحول واضحاً وفي حالات أخرى قد لا يكون كذلك لأن إنكار وإخفاء تناول الكحول أمرٌ شائعٌ.

التقييم السريري

يجب أن يُطلب من المريض أن يصف أسبوعاً نموذجياً من الشرب محدّداً كميّة وحدات الكحول المتناولة (تحتوي الوحدة الواحدة على حوالي 8 غرام كحول وتعادل نصف لتر من البيرة، أو مقياس واحد من المشروبات الروحية أو كأس صغير من النبيذ)، وقد تحتاج قصة المريض إلى تأكيد من قبل الطبيب العام والسجلات الطبية السابقة وأفراد العائلة.

الاستقصاءات

يمكن أن تدعم الشذوذات في الفحوص المخبرية الروتينية وأمراض الدم تشخيص الإسراف في تعاطي الكحول (مثل وجود زيادة في حجم الكرية الوسطي (MCV) مع أو بدون ارتفاع خميرة غاما غلوتاميل ترانسفيراز y-glutamyl transferase (GGT))، ولكن هذه الاختبارات تكون غير طبيعية في نصف أولئك الذين يشربون فقط، وبالتالي فإنّ النتائج الطبيعية في هذه الاختبارات لا تستبعد مشكلة الكحول، وعندما تكون هذه الإجراءات غير طبيعية، فقد تكون مفيدة في تحدّي رفض الاستجابة للعلاج ومراقبتها. التصوير المرن العابر Transient elastography (المعروف أيضاً باسم FibroScan) هو تقنية معتمدة على الموجات فوق الصوتية تقيس التليف والتنكّس الدهني steatosis، حيث يتمّ استخدامه في مراكز متخصّصة لاستكمال البيانات المُقدَّمة من اختبارات MCV و GGT.

التدبير

تمت مناقشة الوقاية وتدبير المشاكل المتعلقة بالكحول في لاحقاً في هذا الفصل.

سوء استخدام المواد

إنّ سوء استخدام المخدرات بجميع أنواعها منتشرٌ على نطاق واسع، بالإضافة إلى العناوين العامة المُدرجة لمشاكل الكحول في الإطار 28.22، هناك مجموعتان إضافيتان من المشاكل المرتبطة مع تعاطي المخدرات (الإطار 28.5):

- مشاكل مرتبطة بطريقة الإعطاء مثل المشاكل الناتجة عن الحقن داخل الوريد.
- المشاكل الناتجة عن الضغط الذي يُطبّق على الأطباء لوصف المواد التي يُساء استخدامها.

الوُهام والهَلَس

هي معتقدات وتصورات غير طبيعية وليس لها أساس منطقي، تكون بسبب مرض نفسي غالباً ولكن يمكن أن تكون ثانوية لإساءة استخدام المواد أو لمرض جسدي أو لاضطرابات عصبية مثل الصرع.

الوُهام

الوُهام هو اعتقاد مخادع خارج عن نطاق الحفاظ على الخلفية الثقافية للمريض، والذي يتم التمسّك به عن قناعة على الرغم

من وجود أدلّة تخالف ذلك، ومن الشائع تصنيف الوُهام على أساس محتواه، والذي قد يكون:

- الاضطهاد persecutory– مثل اقتناع المريض بأن الآخرين يسعون لإيذائه.
- المراق hypochondriacal – هو اقتناع لا أساس له بأن المريض مصاب بالسرطان.
- هَوَس العظمة grandiose – مثل اعتقاد المريض بأنّ لديه قدرات أو مكانة خاصة.
- العدمية nihilistic– مثل "رأسي مفقود" أو "ليس لدي جسد" أو "أنا ميت".

28.5 سوء استخدام المواد: المشاكل المُحضِرة الإضافية

الاختلاطات الناتجة عن طريق الاستخدام

داخل الوريد

- موضعية: خراجات– التهاب الهَلل cellulitis- خُثار
- جهازية: جرثومية (التهاب شِغاف القلب الخمجي)– فيروسية (التهاب كبد– فيروس نقص المناعة البشري HIV)

إدخال المادة عن طريق الأنف

- تآكل الحاجز الانفي– رُعاف

التدخين

- سرطان فم وحنجرة ورئة

الاستنشاق

- حروق– التهاب رئة كيميائي– طفح جلدي

الضغوطات من أجل وصف مادة يُساء استخدامها

- التلاعب والخداع والتهديد
- وصف مُفتعَل للمرض
- التمارُض malingering.

الإهلاسات

يُعرّف الهَلَس بأنه تصوّرات حسية تحدث بدون منبّهات خارجية، حيث يمكن أن يحدث بأيّ حاسّة ولكن الأكثر شيوعاً هي البصرية أو السمعية، والأمثلة النموذجية هي رؤية أو سماع الأصوات رغم عدم وجود أي شخص آخر، يتمتّع الهَلَس بنوعية الإدراك الاعتيادي ويُنظر إليه على أنه ينشأ في العالم الخارجي وليس في عقل المريض نفسه (عندها يطلق عليه "الهَلَس الزائف")، أمّا الذي يحدث أثناء النوم يطلق عليه (hypnagogic) وعند الاستيقاظ يطلق عليه (hypnopompic) وهي تظاهرات طبيعية وليست مرضية، ويجب أن يُميَّز الهَلَس عن الوُهَام والذي هو تصوّرات خاطئة ناتجة عن منبّهات خارجية حقيقية (مثل الخلط بين شجيرة وشخص في ضوء ضعيف).

التقييم السريري

يكون الاستفسار الدقيق واللبِق مطلوباً لأن الإثارة أو الرعب أو الخوف من التفكير بالجنون قد يجعل المرضى غير قادرين أو غير راغبين في التطوع أو وصف معتقداتهم أو تصوراتهم غير الطبيعية، ويمكن أن تكون طبيعة الهَلَس مهمّة من الناحية التشخيصية على سبيل المثال ترتبط أصوات "التعليقات الجارية" التي تناقش المريض ارتباطاً وثيقاً بالفُصَام. وبشكلٍ عام يشير الهَلَس السمعي إلى مرض الفُصَام، بينما يشير الهَلَس في الحواسّ الأُخرى خاصةً الرؤية والذوق والشمّ إلى سبب عضوي مثل سوء استخدام المواد أو الهذيان أو صرع الفص الصدغي.

يترافق حدوث الهَلَس والوُهام معاً غالباً، فإذا كان محتواه متوافقاً مع الأعراض العاطفية المتعايشة يتمّ وصفه بأنه "منسجم مع المزاج mood-congruent"، وبالتالي قد يعتقد المرضى الذين يعانون من مزاج مكتئب بشدّة أنهم مسؤولون عن كل الشرور في العالم ويسمعون أصواتاً تقول: "أنت عديم القيمة" أو "اذهب واقتل نفسك"، وفي هذه الحالة يتمّ تشخيص الذُّهان الاكتئابي depressive psychosis على أساس تطابق ظواهر مختلفة (كالحالة المزاجية والوُهام والهَلَس)، ويشير التناقض بين الهَلَس والوُهام والمزاج إلى الفصام.

الاستقصاءات

لا ينبغي أن يؤدّي الشك بالهَلَس أو الوُهام إلى إجراء استقصاءات مكلفة، وبدلاً من ذلك فإنّ التقييم السريري الدقيق لطبيعة ومدى ومسار أعراض المريض سيولّد قائمة بالتشخيصات المحتملة، ويمكن بعد ذلك إجراء الاستقصاءات المختلفة للتمييز بينها، عندما يظهر الهَلَس أو الوُهَام في سياق اضطراب الوعي وخلل الإدراك يكون التشخيص عادةً اضطراباً

عضوياً والأكثر شيوعاً أن يكون هذيان أو خَرف ويجب إجراء الاستقصاءات وفقاً لذلك.

التدبير

إنّ تدبير الهَلَس أو الوُهام في المقام الأول هو تدبير الحالة الأساسية (مثل الهذيان أو الفصام أو الهوس أو الاكتئاب الذهاني) ومع ذلك تُطبّق بعض المبادئ مهما كان السبب الأساسي.

يمكن أن يكون الهَلَس والوُهام حقيقية جداً وتكون مخيفة للشخص الذي يمر بها غالباً، حيث يسعى المرضى إلى الطبيب لطمأنتهم، ويجب أن يعترف الطبيب بأن هذه التجارب حقيقية بالنسبة للمريض مع تجنب الانجرار إلى التواطؤ مع المعتقدات أو التصورات الخاطئة للمريض، ويمكن أن تساعد عبارات مثل "أحياناً عندما لا نكون على ما يرام يلعب دماغنا حيلاً علينا" في طمأنة المريض، ومع ذلك عندما يفتقر المريض إلى البصيرة insight قد يكون من الضروري أن تكون عبارة "سيتعيّن علينا الاتفاق على الاختلاف" أكثر اعتدالاً لتجنب الصِراع مع المريض.

يمكن للأدوية المضادة للذهان أن تقلّل من الأعراض الذهانية كالهَلَس والوُهام، وتستخدم مع أدوية مهدئة أخرى غالباً (مثل البنزوديازيبين) لتخفيف الضائقة الحادة وتقليل الاضطرابات السلوكية.

المزاج المُكتئب

ليس من غير الشائع أن يبلّغ المرضى المستشفى العام عن الحالة المزاجية السيّئة، ومن المهم التفريق بين ردّ فعل مفهوم ومحدّد ذاتياً للشدائد (مثل المرض الجسدي أو الأخبار السيئة) وهو أمر طبيعي ويتطلب الدعم بدلاً من العلاج، وبين الاضطراب الاكتئابي الذي يتميّز باضطراب أشدّ في المزاج ويكون أكثر استمرارية ويتطلّب معالجة خاصة.

التقييم السريري

الاكتئاب مرض شائع نسبيّاً، حيث ينتشر في حوالي 5% من عامّة السكان و 10–20% في المرضى السريريين، ومن المهم ملاحظة أن الاكتئاب له أعراض جسدية وعقلية (الإطار 28.6)، ويعتمد تشخيص الاكتئاب لدى المرضى السريريين الذين قد يكون لديهم أعراض جسدية للمرض مثل فقدان الوزن والتعب واضطراب النوم وانخفاض الشهية وما إلى ذلك من تداخل مع الأعراض الجسدية للاكتئاب على الكشف عن الأعراض النفسية الأساسية لـ "انعدام التلذُّذ anhedonia"(عدم القدرة على تجربة المتعة) والثالوث المعرفي السلبي (الإطار 28.17).

وفي بعض الحالات قد يحدث الاكتئاب نتيجة لتأثير مباشر لحالة طبية أو لتأثيرها العلاجي على الدماغ عندها يشار إليه باسم "اضطراب المزاج العضوي" (الإطار 28.7).

الاستقصاءات

عندما يبدو أنَّ مزاجَ المريض مُنخفضٌ فمن الجيد أن تسأله عن مزاجه على وجه التحديد، هل يشعر المريض بأنه ليس على مايرام (كالغثيان والإفراط بتناول المهدّئات والباركنسونية parkinsonism وما يُمكن أن يتسبّب لدخول المريض في حالة مزاجية مُتدنّية)، فإذا كان الأمر كذلك كم من الوقت كان المريض يشعر بأنّه ليس على مايرام؟ هل ما زال قادراً على الاستمتاع بالأشياء؟ إلى ماذا ينسبون مزاجهم السيئ؟ إذا كان المزاج السيّئ مستمراً ولم يتم تفسيره بشكلٍ كافٍ أو مرتبطاً بانعدام التلذُّذ anhedonia فيجب إجراء استقصاءات لمريض الاكتئاب، وعندما يكون مزاج المريض متدنّياً للغاية فيجب على الطبيب أن يسأل عن الانتحار، والسؤال عن الانتحار لا يزيد من مخاطر حدوثه بينما عدم الاستفسار عنه يحرمه من فرصة منعه.

التدبير

تمّت مناقشة تدبير الاكتئاب في فقرة الاكتئاب، عندما يكون مزاج المريض المُكتئب هو ردّ فعل مفهوم للشدائد، يمكن للفريق الطبّي أن يدعم المريض بجعلِه يثق بهم وذلك بتوفير التواصل المفتوح والفعّال معهم ومعالجة العزلة (السماح للمريض برؤية الزوّار والتواصل مع الآخرين وما إلى ذلك).

28.6 أعراض اضطراب الاكتئاب

نفسية

- مزاج مُكتئب
- فقدان الاهتمام
- تدنّي احترام الذات
- فقدان المتعة (التلذُّذ)
- تشاؤم
- أفكار انتحارية
- شعور بالذنب

جسدية

- فقدان الشهوة
- فقدان الرغبة الجنسية
- تغيّرات بالوزن
- اضطرابات معوية
- اضطرابات النوم
- تعب
- تخلُّف حركي motor retardation (بطء في النشاط)

28.7 اضطرابات المزاج العضوية*

عصبية

- الأمراض الوعائية الدماغية
- الأورام الدماغية
- التصلّب المتعدّد
- داء باركنسون
- داء هنتنغتون
- داء الزهايمر
- الصرع

أدوية

- الفينوتيازينات
- فينيل بوتازون
- القشرانيات السكّرية وموانع الحمل الفموية
- الإنترفيرون

أمراض خبيثة

غدية

- قصور الدرق
- فرط نشاط الدرق
- متلازمة كوشينغ
- داء أديسون
- فرط نشاط جارات الدرق

أمراض النسيج الضام

- الذئبة الحمامية الجهازية

خمجية

- كثرة الوحيدات العَدوائية
- الهربس البسيط
- داء البروسيلات
- حمّى التيفوئيد
- داء المقوسات القندية

*الأمراض التي من ممكن أن تسبّب اضطرابات عاطفية عضوية من خلال التأثير المباشر على الدماغ

المزاج المبتهج

يكون المزاج المبتهج أقلّ شيوعاً من المزاج المكتئب، ويكون في الأوساط الطبية ثانوياً لسوء استخدام الكحول أو المخدرات أو اضطراب عضوي أو علاج طبي غالباً، وإذا لم ينطبق أيّ من هذه الحالات فقد يعاني المريض من الهَوَس manic (أو "الهوس الخفيف" إذا كان أقل شدّة) كجزء من الاضطراب العاطفي ثنائي القطب، وقد يتظاهر الهوس بنشر السعادة والنشاط الزائد وقلة النوم والشهوة والتفاؤل الشديد والتحدث المفرط والتهيج والتهور في إنفاق الثروة و المبالغة في السلوك الجنسي على عكس الاكتئاب، وعندما يكون المزاج المبتهج شديدًا تكون الأعراض الذهانية واضحة غالباً كالوُهام وجنون العظمة مثل اعتقاد المريض الكاذب على أنّه ملك.

الاستقصاءات

الخطوة الأولى لمقاربة أيّ مريض يعاني من مزاج مبتهج مستمر وغير قابل للتفسير في غياب سوابق الإصابة بالاضطراب العاطفي ثنائي القطب هو سؤاله عن الأدوية المُستخدَمة، الهوس هو أحد التأثيرات الجانبية الشائعة نسبياً لفئات معينة من الأدوية كالقشرانيات السكّرية وهو عرض جانبي نادر للعديد من الأدوية الأخرى، كما يجب الأخذ بعين الاعتبار الأدوية العشبية والمعالجة بالترفيه recreational والمستحضرات التي تكون متاحة بدون وصفة طبية، تشمل الخطوة الثانية من الاستقصاءات التحري عن داء كوشينغ Cushing's disease والانسمام الدرقي thyrotoxicosis والزهري syphilis والتهاب الدماغ encephalitis.

التدبير

تمّت مناقشة تدبير الاضطراب العاطفي ثنائي القطب في **الفقرة الخاصة بها لاحقاً**، يتضمّن تدبير الهوس العضوي تحديد ومعالجة السبب الأساسي، كما تمّت مناقشة تدبير السلوك المضطرب أو العدواني في **الفقرة الخاصة بها لاحقاً**.

القلق

قد يكون القلق عابراً أو مستمراً أو عرضياً أو مقتصراً على مواقف معينة، تكون أعراض القلق نفسية وجسدية (**الإطار 28.8**)، أُدرجت التشخيصات التفريقية للقلق في **الإطار 28.9**، ومعظم حالات القلق هي جزء من تكيّف عابر للأحداث المُسبّبة للتوتّر: اضطرابات التكيف.

28.8 أعراض اضطراب القلق

نفسية

- قلّة تركيز
- هياج
- خوف
- توجُّس apprehension
- خوف من كارثة على وشك الحدوث
- تبدُّد الشخصية depersonalization

جسدية

- خفقان
- الرغبة المُلحّة بالتبوّل
- تعب
- ألم صدري
- رُعاش
- أرَق بدئي
- دُوار
- عسرة تنفّس
- تعرُّق
- صُداع
- إسهال

28.9 التشخيصات التفريقية للقلق

- استجابة طبيعية للخطر
- اضطراب تكيّفي
- اضطراب قلق مُعمَّم
- اضطراب الهَلع
- اضطراب الرُهاب
- أسباب عضوية (سريرية):
  فرط نشاط الدرق
  اضطراب النظم الانتيابي
  ورم القواتم
  سحب البنزوديازيبينات والكحول
  نقص السكر
  صَرَع الفصّ الصدغي

العوامل النفسية المؤثرة على الحالة السريرية

قد تؤثر العوامل النفسية على وجود وتدبير ونتائج الحالة السريرية، تظهر العوامل النوعية في **الإطار 28.10**، إنّ الاضطرابات النفسية الأكثر تشخيصاً لدى المرضى هي اضطرابات القلق والاكتئاب، تبدو هذه الأمور مفهومة على أنها تكيّف مع المرض وعلاجه غالباً، ومع ذلك إذا كان القلق والاكتئاب شديدان ومستمران فقد يؤدّيان إلى تعقيد تدبير الحالة الطبية ممّا يتطلب التدبير الفعّال. قد يظهر القلق كمبالغة في الأعراض الجسدية مثل عسرة التنفس أو الرعاش أو الخفقان أو تجنب العلاج الطبي، وهو أكثر شيوعاً بين أولئك الذين يواجهون معالجات معقّدة أو مؤلمة أو تدهور مرضهم أو الموت، وقد يظهر الاكتئاب على شكل أعراض جسدية مترقّية مثل الألم والتعب والعجز وكذلك مع المزاج المكتئب وفقدان الاهتمام والمتعة، وهو الأكثر شيوعاً لدى المرضى الذين عانوا من خسائر فعلية أو متوقّعة مثل تلقّي تشخيص نهائي ما أو الخضوع لعملية جراحية مشوّهة.

يتمّ التدبير عن طريق المعالجة النفسية مع أو بدون استخدام أدوية، ويجب توخّي الحذر عند وصف الأدوية ذات النفسية للمريض وذلك من أجل تجنب تفاقم الحالة السريرية والتداخلات الدوائية الضارّة مع الأدوية الموصوفة الأخرى.

28.10 عوامل خطر المشكلات النفسية المتعلقة بالحالات السريرية

- قصّة سابقة لاكتئاب أو قلق
- غياب الدعم الاجتماعي
- تشخيص حديث لحالة طبية خطيرة
- تدهور أو فشل معالجة حالة طبية ما
- معالجة مزعجة أو مسبّبة للعجز أو التشوّه
- تغيّر في العناية الطبية كالتخريج من المشفى
- الموت وشيك الحدوث

الأعراض جسدية غير المفسّرة سريرياً

يقصد المرضى الذين يعانون من أعراض جسدية عيادات الأطبّاء عادةً، في حين أن هذه الأعراض قد تعبّر عن حالة طبية إلّا أنها ليست كذلك غالباً (انظر **الشكل 28.6**)، وقد يشار إليها بعد ذلك باسم "الأعراض غير مفسّرة طبياً" (MUS)، وهي شائعة جداً لدى المرضى الذين يقصدون العيادات الخارجية الطبية العامة، حيث يمكن أن يكون أي عَرَض غير مفسّر طبياً، وتشمل:

- الألم (بما في ذلك الظهر والصدر والبطن والحوض والصداع)
- التعب
- نوبات الضحك والدُوار ومشاعر الضعف.

قد يتلقّى المرضى الذين يعانون من MUS تشخيصاً طبياً لما يسمى بـ "المتلازمة الجسدية الوظيفية" مثل متلازمة القولون

المُتهيّج irritable bowel syndrome (الإطار 28.11)، وقد يتلقّون أيضاً تشخيصاً نفسياً على أساس نفس الأعراض، والتشخيصات التفريقية النفسية الأكثر شيوعاً المرتبطة بـ MUS هي القلق أو اضطرابات الاكتئاب، وعندما تكون تلك الأعراض غائبة قد يكون تشخيص اضطراب جسدي الشكل ملائماً.

28.11 المتلازمات الجسدية الوظيفية

الاختصاص الطبي	المتلازمات الوظيفية
طبّ الجهاز الهضمي	متلازمة القولون المتهيّج، عُسر الهضم الوظيفي
الأمراض النسائية	المتلازمة السابقة للحيض ، الداء الحوضي المزمن
طبّ الروماتزم	الآلام الليفية العضلية
طبّ القلب	الألم الصدري غير النموذجي أو غير قلبي المنشأ
طبّ الجهاز التنفّسي	متلازمة فرط التهوية
الأمراض الخمجية	متلازمة التعب المزمن (بعد إصابة فيروسية)
طبّ الأعصاب	صُداع التوتّر، النوبات غير الصرعية، اضطراب المشي الوظيفي
طبّ الأسنان	سوء وظيفة المفصل الصدغي الفكي، الألم العصبي الوجهي اللانموذجي
طبّ الأذن والأنف والحنجرة	المتلازمة الهستيرية
طبّ الأمراض التحسسية	الحساسية للمواد الكيميائية المختلفة

إيذاء الذات Self-harm

يعتبر إيذاء النفس (SH) سبباً شائعاً لطلب المشورة الطبية، فمن المحتمل أن يكون مصطلح "محاولة الانتحار" مخادعاً لأن معظم هؤلاء المرضى لا يحاولون الانتحار، وتتضمّن معظم حالات SH تناول جرعة زائدة من الأدوية الموصوفة أو غير الموصوفة (الفصل 7)، وتشمل الطُرُق الأقلّ شيوعاً الاختناق والغرق والشنق والقفز من المرتفعات أو أمام مركبة متحرّكة واستخدام الأسلحة النارية، ومن المرجح أن ترتبط الطرق التي تحمل خطر كبير للوفاة باضطراب نفسي خطير، حيث يعدّ جُرح الذات أمراً شائعاً و غالباً ما يكون متكرّراً، ولكنه نادراً ما يؤدّي إلى الاتصال بالخدمات الطبية.

يتفاوت معدّل حدوث إيذاء الذات مع مرور الوقت وبين البلدان، حيث يكون معدل انتشار الفكر الانتحاري مدى الحياة 15% ونسبة انتشار أفعال إيذاء النفس 4% في المملكة المتّحدة، ويكون إيذاء الذات أكثر شيوعاً لدى النساء منه عند الرجال والشباب أكثر منه عند كبار السن، (على العكس من ذلك يكون الانتحار المكتمل أكثر شيوعاً بين الرجال وكبار السن؛ الإطار 28.12.)، وهناك ارتفاع في معدل حدوث إيذاء الذات بين الفئات الاجتماعية والاقتصادية المُتدنّية لاسيّما أولئك الذين يعيشون في مناطق حضرية مزدحمة ومحرومة اجتماعياً، وهناك أيضاً ارتباط مع سوء استخدام الكحول وإساءة معاملة الأطفال والبطالة والعلاقات المقطوعة مؤخّراً.

التقييم السريري

التشخيص التفريقي الرئيسي هو التسمّم العرضي accidental poisoning أو ما يسمى بجرعة زائدة "ترفيهية "recreational لدى متعاطي المخدرات، يجب أن نتذكر أن إيذاء النفس ليس تشخيصاً وإنّما عرضاً وقد يكون مرتبطًا بأي اضطراب نفسي وأكثرها شيوعاً هو اضطراب التكيف وسوء استخدام المواد والكحول واضطراب الاكتئاب واضطراب الشخصية، ومع ذلك لا يمكن تشخيص الاضطراب النفسي في كثير من الحالات.

التدبير

يجب محاولة إجراء تقييم نفسي واجتماعي شامل في جميع الحالات (الشكل 28.2) على الرغم من أنّ بعض المرضى سيتخرّجون من المشفى قبل حدوث ذلك، ولا ينبغي أن تؤخّر الحاجة إلى التقييم النفسي العلاج الطبي أو الجراحي العاجل، وقد تحتاج إلى تأجيلها حتى يصبح المريض جيداً بما يكفي لإجراء المقابلة، الغرض من التقييم النفسي هو:

- تحديد خطر الانتحار على المدى القصير
- تحديد المشاكل التي يمكن علاجها ، سواء كانت طبية أو نفسية أو اجتماعية.

الموضوعات التي يجب تناولها عند تقييم المريض مُدرجة في **الإطار 28.13**، يجب أن تتضمّن القصّة الأحداث التي وقعت على الفور قبل وبعد الحَدَث وخاصةً أي دليل على التخطيط، ويجب تقييم طبيعة وشدة أيّ أعراض نفسية حالية إلى جانب الدعم الشخصي والاجتماعي المتاح للمريض خارج المستشفى.

يعاني معظم مرضى إيذاء الذات من أعراض الاكتئاب والقلق على خلفية الصعوبات الاجتماعية والشخصية المزمنة (تكون معقدة غالباً بسبب تعاطي الكحول أو المواد الأخرى)، ولكن لا يوجد اضطراب نفسي، وهم لا يحتاجون عادةً إلى أدوية ذات تأثير نفسي أو علاج نفسي متخصص لكنّهم قد يستفيدون من الدعم الشخصي والنصائح العملية من طبيبٍ عام أو أخصائي اجتماعي أو ممرضة نفسية اجتماعية، والقبول في الجناح النفسي ضروري فقط للأشخاص الذين يكون لديهم واحداً أو أكثر من التالي:

- اضطراب نفسي حاد
- ارتفاع خطر الانتحار على المدى القصير

28.12 عوامل خطر الانتحار

- المرض النفسي (اكتئاب، فُصام)
- انفصال أو طلاق او فقد شخص ما مؤخراً
- الأعمار المتقدّمة
- المرض الجسدي المزمن
- جنس الذكر
- سوء استخدام الكحول أو المخدّرات
- الوَحدة
- مُذكّرة انتحار مكتوبة
- البَطالة
- قصة محاولات سابقة (خاصّةً إن تمّ استخدام الطرق العنيفة)

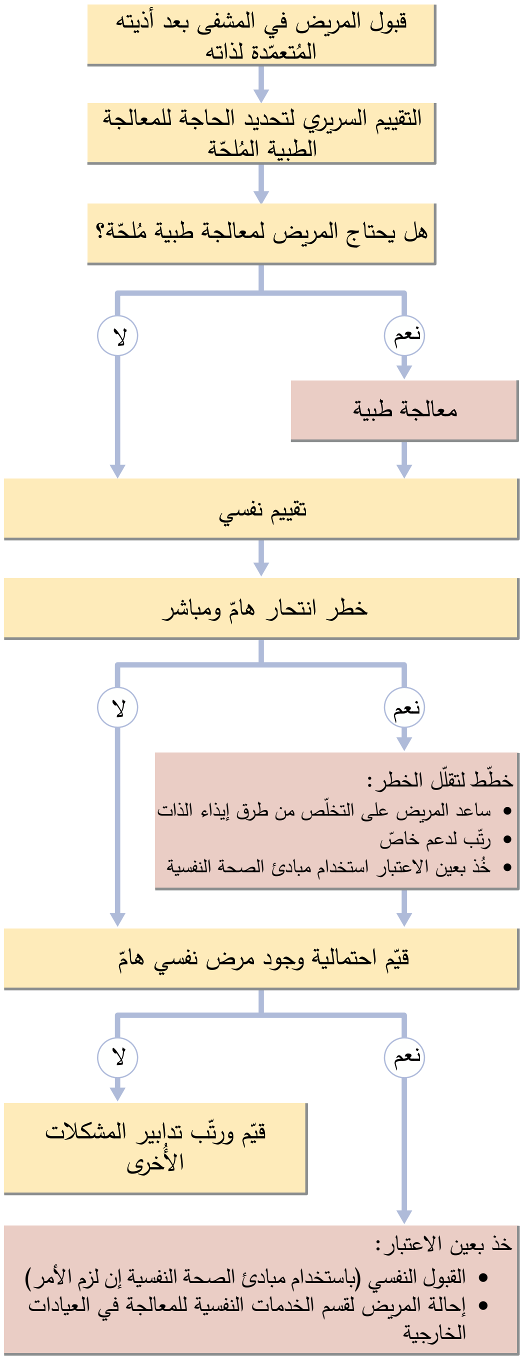
28.13 تقييم المريض بعد إيذائه لذاته

المحاولة الحالية

- سلوك المريض
- درجة القَصد في وقت المحاولة: التحضيرات والخطط والاحتياطات مقابل الاكتشاف والملاحظة
- الطُرُق المستخدمة وخاصّةً فيما إذا كانت عنيفة
- درجة القَصد حالياً
- أعراض المرض النفسي

الخلفية

- المحاولات السابقة ونتائجها
- القصّة الشخصية والعائلية
- الدعم الاجتماعي
- استجابة سابقة للشِّدة
- مدى سوء استخدام الكحول والمخدّرات


قبول المريض في المشفى بعد أذيته المُتعمّدة لذاته
التقييم السريري لتحديد الحاجة للمعالجة الطبية المُلحّة
هل يحتاج المريض لمعالجة طبية مُلحّة؟
نعم
لا
معالجة طبية
تقييم نفسي
خطر انتحار هامّ ومباشر
نعم
لا
خطّط لتقلّل الخطر:
• ساعد المريض على التخلّص من طرق إيذاء الذات
• رتّب لدعم خاصّ
• خُذ بعين الاعتبار استخدام مبادئ الصحة النفسية
قيّم احتمالية وجود مرض نفسي هامّ
نعم
لا
قيّم ورتّب تدابير المشكلات الأخرى
خذ بعين الاعتبار:
• القبول النفسي (باستخدام مبادئ الصحة النفسية إن لزم الأمر)
• إحالة المريض لقسم الخدمات النفسية للمعالجة في العيادات الخارجية

الشكل 28.2 تقييم المرضى المقبولين في المشفى بعد حادثة إيذاء الذات.

- الحاجة إلى فترة راحة مؤقتة من ظروف غير محتملة
- الحاجة لمزيد من التقييم لحالتهم العقلية
- ما يقارب 20% من مرضى إيذاء الذات يقومون بتكرار فعلهم خلال العام التالي و 1–2% يقتلون أنفسهم، تمّ إدراج العوامل المرتبطة بالانتحار بعد حدوث إيذاء الذات في **الإطار 28.12**.

السلوك المضطرب والعدواني

السلوك المضطرب والعدواني شائع في المشافي العامة خاصةً في أقسام الطوارئ، حيث أنّ معظم الاضطرابات السلوكية لا تنشأ من الأمراض السريرية أو النفسية ولكن من التسمم بالكحول والتفاعل مع الموقف وخصائص الشخصية.

التقييم السريري

تتمثل المبادئ الرئيسية للتدبير بدايةً في السيطرة على الموقف بسرعة وبالتالي ضمان سلامة المريض والآخرين، ثمّ محاولة تحديد سبب الاضطراب من أجل علاجه، حيث يتطلّب إنشاء السيطرة وجود عدد كافٍ من الطاقم الطبي المتدربين بشكلٍ جيد وبيئة مادية مناسبة والتهدئة في بعض الأحيان (**الشكل 28.3**)، وقد تكون هناك حاجة إلى مساعدة طاقم أمن المشفى والشرطة أحياناً، ويكون التعامل مع الموظفين مهمّ حيث تكون الطريقة الهادئة غير المهددة التي تعبّر عن فهم مخاوف المريض كلَّ ما هو مطلوب غالباً لتجنّب احتمال حدوث سلوك عدواني (**الإطار 28.14**).

يجب محاولة تحديد العوامل التي تساهم في السلوك المضطرب، فعندما يكون المريض متعاوناً من الأفضل تحديد ذلك أثناء المقابلة، وتشمل المصادر الأُخرى للمعلومات حول المريض السجلات الطبية والنفسية والمناقشة مع طاقم التمريض وأفراد الأسرة والمخبرين الآخرين بما في ذلك الطبيب العام للمريض، كما يجب البحث عن المعلومات التالية:

- القصّة النفسية والسريرية (خاصة الجهاز العصبي) والسوابق الجنائية
- العلاج النفسي والطبي الحالي
- سوء استخدام الكحول والمخدرات
- الضغوطات في الفترة الأخيرة
- المسار الزمني وترافقه مع النوبة الحالية من المزاج والاعتقاد والسلوك.

قد تؤدّي ملاحظة سلوك المريض أيضاً إلى أدلة مفيدة، هل يبدو أنهم يستجيبون للهلوسة؟ هل هم متيقظون أو يعانون بشكل متفاوت من النعاس والارتباك؟ هل هناك سمات جسدية توحي بإساءة استخدام المخدرات أو الكحول أو السحب؟ هل هناك إصابات جديدة أو ندبات قديمة خاصةً على الرأس؟ هل يشمّون رائحة الكحول أو المذيبات؟ هل لديهم علامات حقن المخدرات؟ هل هم متّسخين أو قذرين ممّا يشير إلى تطور تدريجي لحالتهم؟

الاستقصاءات

اعتماداً على نتائج التقييم السريري قد تكون هناك حاجة إلى إجراء فحوص مخبرية ودموية وتحليل الدم أو البول للأدوية غير المشروعة والكحول.

التدبير

قد يكون هناك حاجة لاتخاذ تدابير مثل ضبط وتهدئة المرضى الذين يعانون من اضطراب سلوكي شديد من أجل تحديد السبب وحماية المريض والأشخاص الآخرين من الأذى، حيث يمنح القانون العام للأطباء الحق في التدخّل ضدّ رغبات المريض إذا كان ذلك ضرورياً كما أنّه واجبٌ عليهم كذلك في حين أن هذا قد يثير قضايا قانونية في معظم البلدان بما فيها المملكة المتحدة، وقد تكون هناك حاجة لتهدئة المريض ويمكن تحقيقه باستخدام الأدوية المضادة للذهان (مثل هالوبيريدول haloperidol) مع أو بدون البنزوديازيبينات benzodiazepines (مثل لورازيبام lorazepam أو ديازيبام diazepam).

يعتمد اختيار الدواء والجرعة والطريق ومعدل الإعطاء على عمر المريض وجنسه وصحته الجسدية بالإضافة إلى السبب المحتمل للسلوك المضطرب، ويجب موازنة فوائد التهدئة مع المخاطر المحتملة بشكل دائم، فعند وصف البنزوديازيبينات يجب الأخذ بعين الاعتبار خطر تثبيط التنفس (خاصةً عند وجود أمراض رئوية) واعتلال الدماغ (عند وجود أمراض كبدية)، وعند وصف الأدوية المضادة للذهان من أجل التهدئة السريعة يجب الأخذ بعين خطر خلل التوتر الحاد acute dystonia (مثل "نوبة شُخوص البصر oculogyric crisis ") واضطرابات النظم الحادة (عند وجود أمراض قلبية)، وبالنسبة لامرأة مسنة ضعيفة مصابة بالنفاخ الرئوي emphysema

والهذيان يمكن تهدئتها بجرعة منخفضة (0.5 ملغ) من الهالوبيريدول الفموي، بينما بالنسبة لشاب قوي يعاني من نوبة ذهانية حادة فإنّ 10 ملغ أو أكثر من الديازيبام الوريدي وجرعة مماثلة قد تكون مطلوبة من الهالوبيريدول، ويجب أن يكون مضاد الكولين المعطى حقناً كالبروسيكليدين procyclidine متاحاً لعلاج التأثيرات خارج الهرمية للهالوبيريدول إن وجدت، ويمكن استخدام فلومازينيل flumazenil لمعاكسة تثبيط التنفس الناجم عن البنزوديازيبينات.

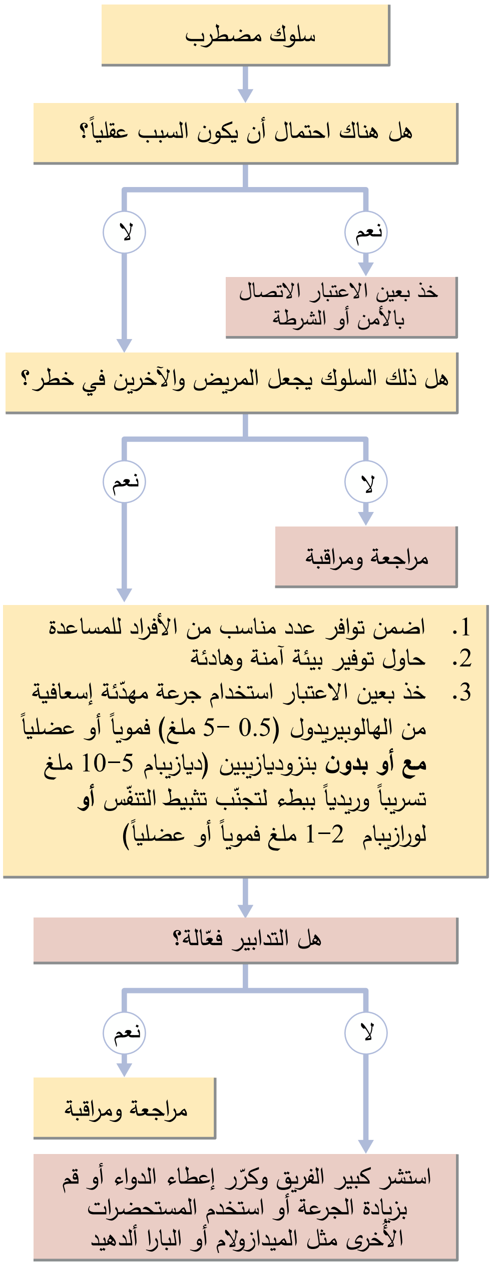
إذا كان التقييم الأولي يشير إلى أن المريض يعاني من اضطراب نفسي حاد فإنّ الأمرَ يتطلّب دخوله إلى منشأة للأمراض النفسية، وإذا كان هناك أرجحية لسبب طبي فيكون النقل لمنشأة نفسية غير مناسب عادةً، ويجب تدبير المريض في بيئة طبية تتطلّب دعم تمريضي وأمني، وعندما يتّضح عدم وجود مرض طبي أو نفسي يجب نقل الشخص من المشفى إلى مركز الشرطة إن لزم الأمر. العديد من البلدان مثل المملكة المتحدة لديها قوانين محدّدة للصحة العقلية أيضاً يمكن استخدامها لاحتجاز المرضى إن لزم الأمر.

28.14 الإسعاف في الطبّ النفسي

- التدخل عند الضرورة لتقليل مخاطر إلحاق الضرر بالمريض والآخرين
- اتباع نهج هادئ وغير مهدّد
- ترتيب توافر الطاقم كاملاً مع أدوية الحقن
- الأخذ بعين الاعتبار إمكانيات تشخيص التسمم بالمخدرات والذهان الحاد والهذيان
- إشراك الأصدقاء والأقارب حسب الحاجة

28.15 الطبّ النفسي السريري في الشيخوخة

- **الاضطرابات النفسية العضوية:** شائعة بشكلٍ خاص وذات طبيعة معرفية ويجب تقييمها دائماً، فإذا كان هناك خلل فيجب الاشتباه بحالة سريرية ذات علاقة أو تأثير دوائي ضارّ.
- **اضطراب السلوك:** الهذيان هو السبب الأكثر شيوعاً.
- **الاكتئاب:** شائع، وكون المريض كبيراً في السنّ وضعيفاً لا يعني ذلك بأنّ الاكتئاب متوقّع ولا يجب معالجته.
- **إيذاء الذات:** مرتبط بزيادة خطر الانتحار الكامل.
- **الأعراض الغير مفسّرة سريرياً:** شائعة، وتكون مرتبطة باضطراب الاكتئاب غالباً.
- **الوحدة والفقر وغياب الدعم الاجتماعي:** يجب أخذها بعين الاعتبار عند اتّخاذ قرارات التدبير.


سلوك مضطرب
هل هناك احتمال أن يكون السبب عقلياً؟
نعم
لا
خذ بعين الاعتبار الاتصال بالأمن أو الشرطة
هل ذلك السلوك يجعل المريض والآخرين في خطر؟
لا
نعم
مراجعة ومراقبة
1. اضمن توافر عدد مناسب من الأفراد للمساعدة
2. حاول توفير بيئة آمنة وهادئة
3. خذ بعين الاعتبار استخدام جرعة مهدّئة إسعافية من الهالوبيريدول (0.5 – 5 ملغ) فموياً أو عضلياً مع أو بدون بنزوديازيبين (ديازيبام 5–10 ملغ تسريباً وريدياً ببطء لتجنّب تثبيط التنفّس أو لورازيبام 1–2 ملغ فموياً أو عضلياً)
هل التدابير فعّالة؟
لا
نعم
مراجعة ومراقبة
استشر كبير الفريق وكرّر إعطاء الدواء أو قم بزيادة الجرعة أو استخدم المستحضرات الأخرى مثل الميدازولام أو البارا ألدهيد

الشكل 28.3 التدبير الإسعافي للسلوك المضطرب.

مبادئ تدبير الاضطرابات النفسية

إنّ الأصل ذا العواملِ المتعدّدةِ لمعظم الاضطرابات النفسية يعني أن هناك أهدافاً محتملة متعددة للعلاج، ومن المفيد النظر في استراتيجيات التدبير ضمن إطار حيوي نفسي اجتماعي، حيث يمكن أن يساعد ذلك في معالجة العوامل الحيوية التي تساهم في المرض بالأدوية والمعالجات الفيزيائية الأُخرى مثل المعالجة بالتخليج الكُهربي electroconvulsive therapy مع الأخذ بعين الاعتبار الدور المحتمل للمعالجات النفسية والتغيرات في البيئة الاجتماعية للمريض.

28.16 تصنيف الأدوية نفسية التأثير الشائعة

الفعل	المجموعات الرئيسية	الاستخدام السريري
مضاد الذهان	الفينوتيازينات *Phenothiazines* بوتيروفينون *Butyrophenones* مضادات الذهان من الجيل الثاني	الفصام الهوس ثنائي القطب الهذيان
مضاد الاكتئاب	الأدوية ذات الصلة وثلاثية الحلقة مثبطات عودة امتصاص السيروتونين والنورادرينالين مثبطات أُكسيدازِ أُحادِيّ الأَمين	قلق / الاكتئاب اضطراب الوسواس القهري قلق / الاكتئاب
معدلات المزاج *Mood-stabilising*	ليثيوم *Lithium* فالبروات *Valproate* لاموترجين *Lamotrigine*	العلاج والوقاية من الاضطراب ثنائي القطب. العلاج المساعد في الاكتئاب
مضاد القلق	بنزوديازيبنات *Benzodiazepines* مناهضات مستقبلات βالأدرينالية - β *adrenoceptor antagonists*	القلق / الأرق (على المدى القصير) سحب الكحول (على المدى القصير) القلق (الأعراض الجسدية)

العلاجات الدوائية Pharmacological treatments

تهدف هذه إلى تخفيف الاضطرابات النفسية عن طريق تعديل وظائف المخ. العلاجات البيولوجية الرئيسية هي الأدوية نفسانية التأثير. تستخدم على نطاق واسع لأغراض مختلفة ؛ تم تحديد تصنيف عملي في **الإطار 28.16**. وتجدر الإشارة إلى أن بعض الأدوية لها تطبيقات في أكثر من حالة ؛ على سبيل المثال، تستخدم مضادات الاكتئاب أيضًا على نطاق واسع في علاج القلق والألم المزمن. تتم مناقشة المجموعات الفرعية المحددة للأدوية نفسانية التأثير في الأقسام الخاصة بالاضطرابات المناسبة أدناه.

المعالجة بالتخليج الكهربائي Electroconvulsive therapy

يستلزم العلاج بالتخليج الكهربائي (ECT) إحداث تشنج من خلال التطبيق القصير brief administration لنبضة تيار مباشر عالية الجهد إلى الرأس أثناء تخدير المريض وشلله بواسطة المرخيات العضلية. إذا تم اخذه بشكل صحيح، فهو آمن بشكل ملحوظ، وله آثار جانبية قليلة، وقد ثبتت فعاليته في علاج مرض الاكتئاب الشديد. قد يكون هناك صداع وفقدان ذاكرة للأحداث التي تحدث قبل بضع ساعات من العلاج بالتخليج الكهربائي (بالطريق الراجع retrograde) وبعدها (تقدمي anterograde). يمكن أن يحدث فقدان الذاكرة الواضح ولكنه نادر ويصعب تمييزه عن تأثيرات الاكتئاب الحاد.

أشكال أخرى من التنبيه الكهرومغناطيسي Other forms of electromagnetic stimulation

تشير التجارب السريرية للتنبيه المغناطيسي عبر الجمجمة (TMS) وتنبيه العصب المبهم (VNS) إلى امكانية ان يكون لهما دور محدود في مرضى الاكتئاب المعند للعلاجات التقليدية.

الجراحة Surgery

جراحة الدماغ (الجراحة النفسية) لها مكان محدود للغاية و ذلك فقط في علاج الأمراض النفسية المزمنة الشديدة المعندة على التدابير الأخرى. لا يتم إجراء عمليات استئصال الفص الجبهي الآن، ونادرًا ما يتم إجراء عمليات استئصال الفص

الجبهي. تستهدف العمليات الجراحية هذه الأيام عادةً مناطق فرعية ومناطق معينة من الدماغ.

العلاجات النفسية Psychological therapies

هذه العلاجات مفيدة في العديد من الاضطرابات النفسية وأيضًا في الحالات غير النفسية. تعتمد على التحدث مع المرضى، سواء بشكل فردي أو في مجموعات. في بعض الأحيان يتم استكمال المناقشة "بعلاج منزلي homework" أو مهام لإكمالها بين جلسات العلاج. تتخذ العلاجات النفسية عددًا من الأشكال بناءً على مدة الاتصال وتواتره، والتقنيات المحددة المطبقة والنظريات الكامنة وراءها.

28.17 الثالوث المعرفي السلبي المرتبط بالاكتئاب

الخطأ الاستعرافي	مثال
نظرة سلبية للنفس	'أنا لست جيد'
نظرة سلبية لتجارب الحياة الحالية	"العالم مكان مروع"
نظرة سلبية للمستقبل	"المستقبل ميؤوس منه"

العلاج النفسي العام General psychotherapy

يجب أن يكون العلاج النفسي العام جزءًا من كل العلاج الطبي. إنه ينطوي على الاستماع التعاطفي إلى وصف المريض لأعراضه القلق المرتبطة به ومخاوفه، متبوعًا باستعداد تعاطفي مسبق للمعلومات الدقيقة التي تصفه.

المعالجة المعرفية Cognitive therapy

يعتمد هذا العلاج على ملاحظة أن بعض الاضطرابات النفسية مرتبطة بأخطاء منهجية في تفكير المريض الواعي، مثل الميل إلى تفسير الأحداث بطريقة سلبية أو اعتبارها مهددة بلا داع. تم وصف ثالوث من "الأخطاء المعرفية cognitive errors" في الاكتئاب (الإطار 28.17). يهدف العلاج المعرفي إلى مساعدة المرضى على تحديد مثل هذه الأخطاء المعرفية وتعلم كيفية تحديها. يستخدم على نطاق واسع للاكتئاب والقلق واضطرابات الأكل والاضطرابات جسدية الشكل، وكذلك بشكل متزايد في الذهان.

العلاج السلوكي Behaviour therapy

هذا شكل من أشكال العلاج الموجه عمليًا، حيث يتم مساعدة المرضى في تغيير السلوك غير المفيد، مثل مساعدة المرضى على تنفيذ التعرض التدريجي بعناية للحافز المخيف في الرهاب.

العلاج السلوكي المعرفي Cognitive behaviour therapy

يجمع العلاج السلوكي المعرفي (CBT) بين طرق العلاج السلوكي والعلاج المعرفي. إنه العلاج النفسي الأكثر انتشارًا والأكثر بحثًا.

علاج حل المشكلة Problem-solving therapy

هذا شكل موجز مبسط من العلاج المعرفي السلوكي، يساعد المرضى على معالجة المشكلات بطريقة منظمة بفاعلية (الاطار 28.18). يمكن استخدامه من قبل الأطباء والممرضات غير النفسيين بعد التدريب المناسب ويستخدم بشكل شائع لمساعدة المرضى الذين يؤذون أنفسهم استجابة لنوبة ظرفية situational crisis.

العلاج النفسي الديناميكي Psychodynamic psychotherapy

هذا العلاج، المعروف أيضًا باسم "العلاج النفسي التفسيري interpretive psychotherapy"، ابتكره فرويد وجونغ وكلاين وغيرهم. يعتمد على النظرية القائلة بأن تجربة الحياة المبكرة تولّد دوافع قوية ولكنها غير واعية. يهدف العلاج النفسي إلى مساعدة المريض على إدراك هذه العوامل اللاواعية على افتراض أنه بمجرد تحديدها، تقل آثارها السلبية. تُستخدم العلاقة بين المعالج والمريض كأداة علاجية لتحديد المشكلات في علاقات المرضى مع الآخرين، وخاصة الوالدين، والتي يمكن تكرارها أو نقلها إلى علاقتهم مع المعالج. المناقشة الصريحة لهذه العلاقة (التحويل) هي أساس العلاج، والذي يتطلب تقليديا جلسات متكررة على مدى أشهر أو حتى سنوات.

28.18 مراحل علاج حل المشكلات

- تحديد المشاكل وإدراجها
- اختيار واحدة للعمل عليها
- سرد الحلول الممكنة
- تقييمها واختيار الأفضل
- جربها
- تقييم النتيجة
- كرر حتى يتم حل المشاكل

العلاج النفسي بين الأشخاص Interpersonal psychotherapy

العلاج النفسي بين الأشخاص (IPT) هو شكل محدد من أشكال العلاج النفسي الموجز الذي يركز على العلاقات الشخصية الحالية للمرضى وهو علاج فعال للاكتئاب الخفيف إلى المتوسط.

التداخلات الاجتماعية Social interventions

قد لا تكون بعض العوامل الاجتماعية العسيرة، مثل البطالة، قابلة للتدخل بسهولة ولكن قد تكون عوامل أخرى، مثل الحصول على المزايا وسوء الإسكان، ممكنة. يمكن مساعدة المرضى على معالجة هذه المشاكل بأنفسهم من خلال تعليمهم طريقة حل المشكلات. يمكن للأصدقاء والمراكز النهارية تقليل العزلة الاجتماعية، ويمكن لمستشاري المزايا ضمان المساعدة المالية المناسبة، ويمكن تقديم التوصيات الطبية لأقسام الإسكان المحلية لمساعدة المرضى في الحصول على سكن أكثر ملاءمة.

الاضطرابات النفسية

الخرف Dementia

الخرف هو متلازمة سريرية تتميز بفقدان الوظيفة الفكرية المكتسبة سابقًا في غياب ضعف الاستثارة. ويؤثر على 5٪ ممن تزيد أعمارهم عن 65 عامًا و 20٪ ممن تزيد أعمارهم عن 85 عامًا. ويُعرَّف بأنه ضعف شامل في الوظيفة الإدراكية وعادة ما يكون تقدميًا وغير قابل للعكس. هناك العديد من الأنواع الفرعية (الإطار 28.19) ولكن مرض الزهايمر والخرف الوعائي المنتشر هما الأكثر شيوعًا. يجب البحث عن أسباب نادرة للخرف بفعالية في المرضى الأصغر سنًا وذوي القصة المرضية القصيرة.

الإمراضية *Pathogenesis*

يمكن تقسيم الخرف إلى نوعين "قشري" و "تحت قشري"، اعتمادًا على السمات السريرية.

السمات السريرية *Clinical features*

العرض المعتاد هو اضطراب في الشخصية أو خلل في الذاكرة. القصة السريرية الدقيقة أمر ضروري ومن المهم إجراء مقابلة مع كل من المريض وأحد أفراد الأسرة المقربين. تعد الاختبارات السريرية bedside tests البسيطة، مثل MoCA، مفيدة في تقييم طبيعة وشدة العجز المعرفي، على الرغم من أن التقييم العصبي النفسي قد يكون مطلوبًا في بعض الأحيان، خاصة إذا كان هناك عدم يقين في التشخيص. من المهم استبعاد آفة الدماغ البؤرية. يتم ذلك عن طريق تحديد وجود اضطراب إدراكي في أكثر من منطقة. تقييم الحالة العقلية مهم للبحث عن دليل على الاكتئاب، والذي قد يتعايش معه أو يسبب أحيانًا ضعفًا إدراكيًا واضحًا. العديد من الأمراض التنكسية الأولية التي تسبب الخرف لها سمات مميزة قد تسمح بتشخيص محدد خلال الحياة. داء كروتزفيلد جاكوب، على سبيل المثال، عادة ما يتطور بسرعة (على مدى أشهر) ويرتبط بالرمع العضلي. يصعب تمييز الخَرَف التدريجي الأكثر بطئًا أثناء الحياة، ولكن يظهر الخرف الجبهي الصدغي عادةً بعلامات خلل وظيفي في الفص الصدغي أو الجبهي، بينما قد يصاحب خَرَف أجسام ليوي هلوسات بصرية. قد تساعد الدورة course أيضًا في التمييز بين أنواع الخرف. يشير التفاقم التدريجي إلى مرض الزهايمر، في حين أن التدهور التدريجي هو نموذجي للخرف الوعائي.

28.19 الأنواع الفرعية وأسباب الخرف

النوع	شائع	أقل شيوعاً	نادر
وعائي	مرض الأوعية الدموية الصغيرة المنتشر	اعتلال الأوعية الدموية النشواني الصمات المتعددة	التهاب الأوعية الدماغية الذئبة الحمامية الجهازية
موروث	مرض الزهايمر	الخَرَف الجبهي الصدغي حثل الكريات البيض داء هنتنغتون مرض ويلسون الحثل العضلي خَرَف أجسام ليوي الشلل فوق النووي المترقي	اعتلال الدماغ المتقدري التنكس القشري القاعدي
ورمي	الرواسب الثانوية	ورم دماغي بدئي	متلازمة الأباعد الورمية (التهاب الدماغ الحوفي)
التهابي	—	التصلب المتعدد	الساركوئيد
رضحي	ورم دموي تحت الجافية مزمن بعد إصابة الرأس	تناذر الترنح *Punch-drunk*	
موه الرأس		استسقاء الرأس المتصل / غير المتصل "بالضغط الطبيعي"	
سام / تغذوي	الكحول	نقص الثيامين نقص فيتامين ب 12	التسمم بنقص الأكسجين / أول أكسيد الكربون التسمم بالمعادن الثقيلة
خمجي	—	مرض الزهري *HIV*	ما بعد التهاب الدماغ مرض ويبل التهاب الدماغ الشامل المصلب تحت الحاد
أمراض البريون	—	مرض كروتزفيلد جاكوب المتقطع (*CJD*)	متغيّر *GJD* مرض كورو مرض غيرستمان - شتراوسلر – شينكر *Gerstmann–Sträussler–Scheinker*

الاستقصاءات *Investigations*

الهدف هو البحث عن أسباب قابلة للعلاج وتقدير الإنذار. يتم ذلك باستخدام مجموعة قياسية من الاستقصاءات (الإطار 28.20). يمكن أن يستبعد تصوير الدماغ الآفات الهيكلية التي يمكن علاجها، مثل استسقاء الرأس أو الورم الدماغي أو الورم الدموي تحت الجافية المزمن، على الرغم من أن الشذوذ الوحيد الذي يُلاحظ عادةً هو الضمور المعمم. قد يكون مخطط كهربية الدماغ (EEG) مفيدًا في حالة الاشتباه في مرض كروتزفيلد جاكوب، حيث يتم عادةً ملاحظة التشوهات المميزة لنمط الموجة الحادة الدورية المعممة. إذا كانت الاختبارات الأولية سلبية، فقد تتم الإشارة إلى المزيد من الفحوصات الغازية، مثل البزل القطني، أو في حالات نادرة جدًا، خزعة الدماغ.

التدبير *Management*

وهو موجه بشكل أساسي إلى معالجة الأسباب القابلة للعلاج وتقديم الدعم للمرضى ومقدمي الرعاية. قد تؤدي معالجة عوامل الخطر إلى إبطاء التدهور، على سبيل المثال التدبير الفعال لارتفاع ضغط الدم في الخرف الوعائي، أو الامتناع عن ممارسة الجنس واستبدال الفيتامينات في الخرف السام / التغذوي. قد يكون للأدوية النفسية دور في تخفيف الأعراض، مثل اضطراب النوم أو الإدراك أو الحالة المزاجية، ولكن يجب استخدامها بحذر بسبب زيادة معدل الوفيات لدى المرضى الذين عولجوا على المدى الطويل بهذه العوامل. لا يعد التخدير بديلاً عن الرعاية الجيدة للمرضى ومقدمي الرعاية أو، في المراحل اللاحقة، الرعاية التمريضية المنزلية اليقظة. في المملكة المتحدة، قد تكون هناك حاجة لتشريعات تتعلق بالعجز

والصحة العقلية لإدارة الشؤون المالية والمحلية للمرضى، وكذلك لتحديد وضعهم الآمن. إذا كان التشخيص هو الخرف من نوع ألزهايمر، فإن مثبطات الكولينستيراز والميمانتين قد تبطئ التقدم لبعض الوقت.

مرض الزهايمر Alzheimer’s disease

مرض الزهايمر هو أكثر أشكال الخرف شيوعًا. يزداد انتشاره مع تقدم العمر ونادرًا عند الأشخاص الذين تقل أعمارهم عن 45 عامًا.

الإمراضية *Pathogenesis*

تلعب العوامل الوراثية دورًا مهمًا وحوالي 15 ٪ من الحالات عائلية. تنقسم هذه الحالات إلى مجموعتين رئيسيتين: المرض المبكر مع وراثة سائدة وأعراض متأخرة الظهور حيث تكون الوراثة متعددة الجينات. تم وصف الطفرات في العديد من الجينات ولكن معظمها نادر و / أو ذو تأثير ضئيل. وراثة أحد أليلات صميم البروتين الشحمي (apo 4) ε يرتبط بزيادة خطر الإصابة بالمرض (2–4 مرات أعلى في الزيجوت متغايرة الألائل و6–8 مرات أعلى في الزيجوت متجانسة الألائل). ومع ذلك، فإن وجوده ليس ضروريًا ولا كافيًا لتطور المرض، وبالتالي فإن الاختبار الجيني لـ ApoE4 ليس مفيدًا من الناحية السريرية. يكون الدماغ المصاب بمرض الزهايمر ضامرًا ظاهريًا، لا سيما القشرة الدماغية والحصين. من الناحية النسيجية، يتميز المرض بوجود لويحات الشيخوخة والتشابك الليفي العصبي في القشرة الدماغية. يوضح التلوين الكيميائي النسيجي كميات كبيرة من الأميلوئيد في اللويحات (الشكل 28.4) ؛ عادة ما تكون هذه البقعة موجبة لبروتين يوبيكويتين، والذي يشارك عادة في استهداف البروتينات غير المرغوب فيها أو التالفة للتحلل. وقد أدى ذلك إلى اقتراح أن المرض قد يكون ناتجًا عن عيوب في قدرة الخلايا العصبية على حلّ البروتينات غير المرغوب فيها. كما تم وصف العديد من تشوهات النواقل العصبية المختلفة. على وجه الخصوص، هناك ضعف في النقل الكوليني، على الرغم من وصف شذوذ النورادرينالين (النوربينفرين) و HT–5 و الغلوتامات والمادة P.

السمات السريرية *Clinical features*

الميزة السريرية الرئيسية هي ضعف القدرة على تذكر المعلومات الجديدة. ومن ثم، فإن المرضى الذين يعانون من ضعف تدريجي في الذاكرة، عادة ما يكون مصحوبًا باضطرابات في وظائف قشرية أخرى. تتأثر كل من الذاكرة قصيرة وطويلة المدى ولكن العيوب في الأولى عادة ما تكون أكثر وضوحًا. في وقت لاحق من مسار المرض، تشمل السمات النموذجية تعذر الأداء، والضعف البصري المكاني، والحبسة. في المراحل المبكرة من المرض، قد يلاحظ المرضى هذه المشكلات، ولكن مع تقدم المرض، من الشائع أن ينكر المرضى وجود أي خطأ (فقدان الوعي). في هذه الحالة، غالبًا ما يتم توجيه المرضى إلى الرعاية الطبية من قبل مقدمي الرعاية لهم. الاكتئاب موجود بشكل شائع. في بعض الأحيان، يصبح المرضى عدوانيين، ويمكن أن تتفاقم المظاهر السريرية بشكل حاد بسبب المرض الجسدي المتداخل. يصاب المرضى عادةً بفقدان الذاكرة الذاتية، وأحيانًا يضيعون في أماكن مألوفة. إن قصة فقدان الذاكرة التدريجي وما يرتبط به من ضعف وظيفي، مؤيد من قبل المخبر، هو المفتاح لإجراء التشخيص. يمكن أن يكون الاختبار المعرفي وتصوير الأعصاب مفيدًا ولكن ليسا مشخِّصين في حد ذاتهما.

الاستقصاءات *Investigations*

يهدف الاستقصاء إلى استبعاد الأسباب القابلة للعلاج للخرف (انظر الإطار 28.19)، حيث أن التأكيد النسيجي للتشخيص لا يحدث عادة إلا بعد الوفاة.

التدبير *Management*

ثبت أن العلاج بمضادات الكولينستراز، مثل دونيبيزيل donepezil وريفاستيجمين rivastigmine وجالانتامين galantamine، له بعض الفوائد في إبطاء تقدم الضعف الإدراكي في المراحل المبكرة من المرض بينما لا تزال المستقبلات الكولينية بعد التشابك العصبي متاحة. مضاد مستقبلات N-methyl-D-aspartate (NMDA) ميمانتين يعزز التعلم بشكل طفيف والذاكرة في وقت مبكر من المرض ويمكن أن يكون مفيداً أيضًا في مرضى مختارين يعانون من مرض

أكثر تقدمًا. علاجات جديدة قيد التطوير لمنع تكوين لوحة الأميلوئيد مباشرة، عن طريق تثبيط إنزيم بيتا سيريزاز. تشمل الطرق غير الدوائية توفير بيئة مألوفة للمريض ودعم مقدمي الرعاية.

يعاني العديد من المرضى من الاكتئاب، وإذا تم تأكيد ذلك، فقد يكون العلاج بالأدوية المضادة للاكتئاب مفيدًا.

28.20 الاستقصاء الأولي في الخرف

في معظم المرضى

- تصوير الرأس (التصوير المقطعي المحوسب و / أو التصوير بالرنين المغناطيسي)
- اختبارات الدم:
  تعداد الدم الكامل، ومعدل ترسيب كريات الدم الحمراء
  اليوريا والكهارل، والجلوكوز
  الكالسيوم، واختبارات وظائف الكبد
  اختبارات وظائف الغدة الدرقية
  فيتامين ب 12
  دراسة مصليات الزهري
  ANA، مضاد *dsDNA*
- صورة أشعة سينية للصدر
- تخطيط كهربية الدماغ

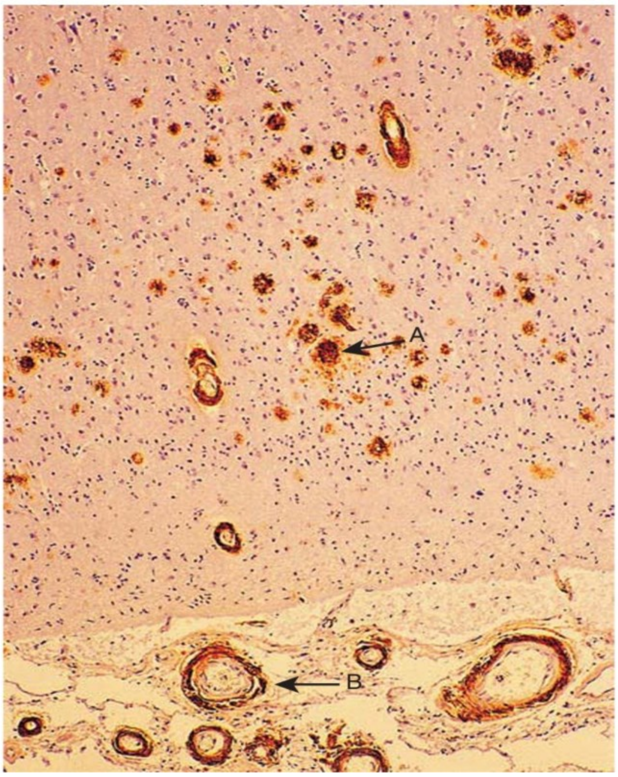
في المرضى المختارين

- البزل القطني
- مصل فيروس نقص المناعة البشرية
- خزعة الدماغ

(*ANA* = جسم مضاد للنواة، مضاد لـ *DNA* = *dsDNA* مضاد مزدوج الشريطة)

الخرف الجبهي الصدغي Fronto-temporal dementia

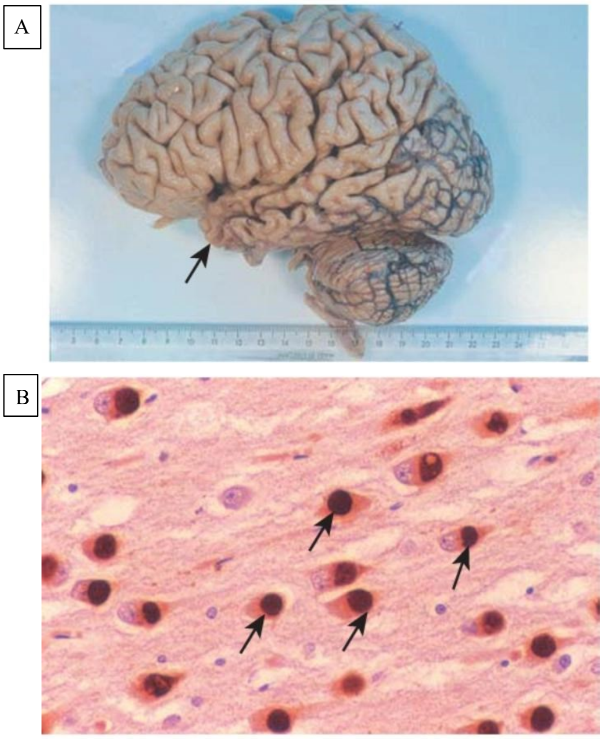
يشمل الخرف الجبهي الصدغي عددًا من المتلازمات المختلفة التي تتميز بالتشوهات السلوكية وضعف اللغة. تحدث الأعراض عادة قبل سن الستين وقدّر الانتشار بـ 15 لكل 100000 بين السكان الذين تتراوح أعمارهم بين 45 و 65 سنة. الأنواع الفرعية السريرية الثلاثة الرئيسية هي الخرف الجبهي الصدغي المتغير سلوكياً، والحبسة التقدمية البدئية وخرف دلالة الرموز.



الشكل 28.4 مرض الزهايمر. قسم من القشرة المخية الحديثة ملوَّن بأجسام مضادة متعددة النسيلة ضد ببتيد *A4* يظهر ترسبات أميلوئيد في لويحات في مادة الدماغ (السهم *A*) وفي جدران الأوعية الدموية (السهم *B*). بإذن من الدكتور ج. زويرب.

يعد داء بيك سببًا شائعًا لأول مرضين على وجه الخصوص. تلعب العوامل الوراثية دورًا مهمًا وقد تم وصف الحالات العائلية بسبب الطفرات في العديد من الجينات، بما في ذلك MAPT، الذي يشفر البروتين المرتبط بالأنابيب الدقيقة tau و GRN و TPD43 و FUS و VCP و C9orf72. تؤدي الطفرات السببية إلى تراكم غير طبيعي لبروتينات تاو والبروتينات الأخرى في أنسجة المخ، والتي يُنظر إليها على أنها أجسام متضمنة هيولي عند الفحص النسيجي (الشكل 28.5). من المثير للاهتمام أن العديد من الطفرات الجينية التي تسبب الخرف الجبهي الصدغي ترتبط أيضًا بالتصلب الجانبي الضموري، مما يشير إلى أن هذه الاضطرابات تشترك في أساس مُمْرِض مماثل يحدث فيه تنكس الخلايا العصبية بسبب تراكم البروتينات غير الطبيعية. قد يكون التظاهر السريري على شكل تغير في الشخصية بسبب إصابة الفص الجبهي أو مع اضطراب لغوي بسبب إصابة الفص الصدغي. على

عكس مرض الزهايمر، يتم حفظ الذاكرة نسبيًا في المراحل المبكرة. لا يوجد علاج محدد. يمكن أن تساعد مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) على التخلص من التثبيط والسلوك القهري. على الرغم من أن مرض الزهايمر والخرف الجبهي الصدغي يشتركان في أعراض معينة، إلا أنه لا يمكن علاجهما بنفس العوامل الدوائية لأن الأنظمة الكولينرجية لا تتأثر في الأخير.



الشكل 28.5 الخرف الجبهي الصدغي. منظر جانبي للدماغ المثبت بالفورمالين من مريض مات بداء بيك، يُظهر ضمورًا تلافيفيا في الفص الجبهي والجداري ودرجة أكثر حدة من الضمور تؤثر على النصف الأمامي من الفص الصدغي (السهم). *B* منظر تكبير قوي (× 200) لطبقة هرمية للحصين، محضرة بجسم مضاد وحيد النسيلة مضاد تاو. تحتوي العديد من أجسام الخلايا العصبية على أجسام حشوية كروية مقيدة بشكل حاد (اختيار الأجسام والسهام). أ و ب، بإذن من الدكتور ج. زويرب.

خَرَف أجسام ليوي Lewy body dementia

يتميز هذا الاضطراب التنكسي العصبي سريريًا بالخرف وعلامات مرض باركنسون. غالبًا ما يكون موروثًا وتم التعرف على الطفرات في جينات α-synuclein و β-synuclein في المرضى المصابين. تؤدي هذه الطفرات إلى تراكم وتكديس بروتينات غير طبيعية في الخلايا العصبية التي تحتوي على بروتين α-synuclein بالاشتراك مع بروتينات أخرى، بما في ذلك ubiquitin (انظر الشكل 25.31). غالبًا ما تتقلب الحالة المعرفية وهناك نسبة عالية من الهلوسة البصرية. الأفراد المصابون حساسون بشكل خاص للآثار الجانبية للأدوية المضادة لمرض باركنسون وكذلك للأدوية المضادة للذهان. لا يوجد علاج شافي، ولكن يمكن أن تكون أدوية مضادات الكولينستريز مفيدة في إبطاء تقدم الضعف الإدراكي.

تعاطي الكحول والاعتماد عليه Alcohol misuse and dependence

يعد تعاطي الكحول المرتبط بالمشاكل الاجتماعية والنفسية والجسدية استخداما سيئاً للكحول. ترد معايير الاعتماد على الكحول، وهو مصطلح أكثر تقييدًا، في الإطار 28.21. يعاني ما يقرب من ربع المرضى الذكور في الأجنحة الطبية في المستشفيات العامة في المملكة المتحدة من مشكلة كحول حالية أو سابقة.

الإمراضية *Pathogenesis*

يبدو أن توافر الكحول وأنماط الاستخدام الاجتماعية هي أهم العوامل. العوامل الوراثية تهيئ للاعتماد. غالبية الأشخاص الذين يسيئون استخدام الكحول ليس لديهم اضطراب نفسي مرافق، لكن القليل منهم يشربون بكثرة في محاولة لتخفيف القلق أو الاكتئاب.

السمات السريرية *Clinical features*

نلخص أدناه أعراض إساءة استخدام الكحول والمضاعفات المرافقة

المشكلات الاجتماعية

تشمل السمات المشتركة التغيب عن العمل والبطالة والتوترات الزوجية وإساءة معاملة الأطفال والصعوبات المالية ومشاكل القانون، مثل العنف ومخالفات المرور.

المزاج السيء

المزاج السيء شائع لأن الكحول له تأثير اكتئابي مباشر والشرب المفرط يسبب مشاكل اجتماعية عديدة. محاولة وتنفيذ الانتحار مرتبط بإساءة استخدام الكحول.

28.21 معايير الاعتماد على الكحول

- تقليل مخزون الشرب
- أولوية الشرب على الأنشطة الأخرى (البروز)
- تحمّل تأثيرات الكحول
- أعراض الانسحاب المتكررة
- تخفيف أعراض الانسحاب عن طريق زيادة الشرب
- الإكراه الشخصي على الشرب
- إعادة سلوك الشرب بعد الامتناع

القلق *Anxiety*

قد يستخدم الأشخاص القلقون الكحول كوسيلة لتخفيف القلق على المدى القصير ويمكن أن يتطور ذلك إلى اعتماد. على العكس من ذلك، فإن سحب الكحول يزيد من القلق.

تناذر الانسحاب الكحولي *Alcohol withdrawal syndrome*

تم وصف الملامح الخاصة في الإطار 28.22. عادة ما تصبح الأعراض في ذروتها بعد يومين إلى ثلاثة أيام من آخر شراب ويمكن أن تشمل الاختلاجات. يستخدم مصطلح "الهذيان الارتعاشي delirium tremens" لوصف تناذر الانسحاب الكحولي الشديد الذي يتميز بكل من الهذيان (بشكل مميز ، الإثارة والهلوسة البصرية) والإثارة الفيزيولوجية المفرطة (الرعشة والتعرق وعدم انتظام دقات القلب). يحمل الانسحاب الكحولي وفيات ومراضة كبيرة (الإطار 28.22).

الهلوسة *Hallucinations*

الهلوسة (بصرية مميزة ولكن في بعض الأحيان بطرق أخرى شائعة في الهذيان الارتعاشي. أقل شيوعًا هي الظاهرة المسماة "الهلوسة الكحوليّة alcoholic hallucinosis"، حيث يعاني المريض المدمن على الكحول من هلوسة سمعية في وعي واضح في وقت لا يتم فيه سحب الكحول.

28.22 أعراض وعواقب سوء الاستخدام المزمن للكحول

التسمم الحاد

- اضطراب عاطفي وسلوكي
- المشاكل الطبية: نقص السكر في الدم، الحماض الكيتوني، استنشاق القيء، تثبيط الجهاز التنفسي.
- الحوادث، الإصابات الناتجة عن المعارك

ظاهرة الانسحاب

- الأعراض النفسية: الأرق والقلق ونوبات الهلع
- الأعراض اللاإرادية: عدم انتظام دقات القلب، والتعرق، واتساع حدقة العين، والغثيان، والقيء
- الهذيان: الإثارة، والهلوسة (الكلاسيكية التصغيرية "*Lilliputian*")، والهلوسات الحسية، والأوهام
- النوبات

عواقب الاستخدام الضار

الطبية

- الأمراض العصبية: اعتلال الأعصاب المحيطية، التنكس المخيخي، النزيف الدماغي، الخرف.
- الكبد: تغيرات دهنية وتليف الكبد، سرطان الكبد
- الجهاز الهضمي: التهاب المريء، التهاب المعدة، التهاب البنكرياس، سرطان المريء، متلازمة مالوري وايس، سوء الامتصاص، دوالي المريء
- الجهاز التنفسي: السل الرئوي، الالتهاب الرئوي
- الجلد: وحمة العنكبوت، حمامي راحية، تقفع دوبويتران، توسع الشعيرات
- القلب: اعتلال عضلة القلب، ارتفاع ضغط الدم
- الجهاز العضلي الهيكلي: اعتلال عضلي، كسور
- الغدد الصماء والاستقلاب: متلازمة كوشينغ الكاذبة، نقص سكر الدم، النقرس
- الإنجاب: قصور الغدد التناسلية، متلازمة الكحول الجنينية، العقم

نفسية ودماغية

- الاكتئاب
- الهلوسة الكحوليّة
- "الإغماء" الكحولي
- اعتلال دماغ فرنيكه: رأرأة أو شلل عين مصحوب بترنح وهذيان
- متلازمة كورساكوف: عجز في الذاكرة قصير المدى يؤدي إلى اختلاط

متلازمة فرنيكه—كورساكوف *Wernicke–Korsakoff syndrome*

يعد هذا من المضاعفات غير المباشرة النادرة والمهمة لإساءة الاستخدام المزمن للكحول. وهو اضطراب دماغي عضوي ناتج عن تلف الأجسام الحلمية mamillary bodies والنواة الظهرانية الأنسية للمهاد والمناطق المجاورة للمادة الرمادية المحيطة بالبطين بسبب نقص الثيامين (فيتامين ب 1). تنتج المتلازمة بشكل شائع عن شرب الخمر لفترة طويلة واتباع نظام غذائي غير كافٍ، ولكن يمكن أن تنشأ أيضًا من سوء الامتصاص أو حتى القيء لفترة طويلة. غالبًا ما يظهر اعتلال دماغ فرنيكه (رأرأة أو شلل عين مع رنح وهذيان) بشكل حاد، وبدون علاج سريع (انظر أدناه)، يمكن أن يتطور ويصبح غير عكوس. يمكن أن تتطور متلازمة كورساكوف (عجز حاد في الذاكرة قصيرة المدى والتشوش الذهني) بشكل مزمن أو حاد (مع متلازمة فرنيكه).

تلف الدماغ المرتبط بالكحول *Alcohol-related brain damage*

غالبًا ما يستخدم مصطلح تلف الدماغ المرتبط بالكحول (ARBD) كوصف جماعي للعديد من أمراض الدماغ المرتبطة بإفراط الكحول، والتي غالبًا ما تتواجد في نفس المريض. يؤدي التسمم الحاد بالكحول إلى ترنح وتداخل في الكلام وسلس انفعالي وعدوانية. قد يعاني الأشخاص الذين يشربون الخمر بكثرة من فترات من فقدان الذاكرة للأحداث التي حدثت أثناء نوبات التسمم، والتي يطلق عليها "الإغماء الكحولي alcoholic blackouts ". قد يؤدي الاعتماد الثابت على الكحول إلى "الخرف الكحولي alcoholic dementia "، وهو ضعف إدراكي عالمي يشبه مرض الزهايمر، ولكنه لا يتطور وقد يتحسن إذا امتنع المريض عن ممارسة الجنس. يمكن أن يؤدي الإفراط في تناول الكحوليات إلى تلف الدماغ بشكل غير مباشر من خلال متلازمة فرنيكه كورساكوف (انظر أعلاه) وإصابة الرأس ونقص سكر الدم واعتلال الدماغ.

التأثير على الأعضاء الأخرى *Effects on other organ*

يوجد تقلب واي عضو يمكن فعليا ان يصاب (الإطار 28.22). تمت مناقشة هذه التأثيرات بالتفصيل في فصول أخرى من هذا الكتاب.

التشخيص *Diagnosis*

قد يظهر تشخيص الإفراط في تناول الكحول أثناء أخذ قصة المريض، لكن العديد من المرضى لا يخبرون الحقيقة عن تناولهم للكحول. قد تظهر إساءة استخدام الكحول أيضًا من خلال آثارها على جانب واحد أو أكثر من جوانب حياة المريض، كما هو مذكور أعلاه. عادة ما يظهر إدمان الكحول مع الانسحاب لدى أولئك الذين يدخلون المستشفى، حيث لم يعد بإمكانهم الحفاظ على تناول الكحول بكميات كبيرة في هذا الوضع.

التدبير *Management*

بالنسبة للشخص الذي يسيء استخدام الكحول، غالبًا ما يكون توفير معلومات واضحة من الطبيب حول الآثار الضارة للكحول ومستويات الاستهلاك الآمنة كل ما هو مطلوب. في الحالات الأكثر خطورة، قد يُنصح المرضى بتغيير الأنشطة الترفيهية أو تغيير الوظائف لمساعدتهم على تقليل استهلاكهم. يستخدم العلاج النفسي للأشخاص الذين يعانون من الانتكاسات المتكررة وعادة ما يكون متاحًا في المراكز المتخصصة. كما يتم تقديم الدعم للإقلاع عن الشرب من قبل المنظمات التطوعية، مثل مدمنو الكحول المجهولون Alcoholics Anonymous (AA) في المملكة المتحدة. يمكن منع متلازمات انسحاب الكحول أو علاجها بمجرد ظهورها باستخدام البنزوديازيبينات طويلة المفعول. قد تكون هناك حاجة لجرعات كبيرة (مثل الديازيبام 20 ملغ 4 مرات يوميًا)، وتختفي خلال فترة 5–7 أيام مع انحسار الأعراض. تتطلب الوقاية من متلازمة Wernicke-Korsakoff الاستخدام الفوري لجرعات عالية من الثيامين، والذي يُعطى في البداية عن طريق الحقن على شكل Pabrinex (قارورتان 3 مرات يوميًا لمدة 48 ساعة، أطول إذا استمرت الأعراض) ثم عن طريق الفم (100 ملغ 3 مرات يوميًا). لا يوجد علاج لمتلازمة فرنيكه كورساكوف بمجرد ظهورها. تكون مخاطر الآثار الجانبية، مثل تثبيط الجهاز التنفسي مع البنزوديازيبينات والتأق مع Pabrinex، ضئيلة عند مقارنتها بالفوائد المحتملة للعلاج.

قد يساعد أكامبروسيت Acamprosate (666 ملغ 3 مرات يوميًا) في الحفاظ على الامتناع عن ممارسة الجنس عن طريق تقليل الرغبة في تناول الكحول. يمكن إعطاء ثنائي السلفيرام Disulfiram (200–400 ملغ يوميًا) كرادع للمرضى الذين يجدون صعوبة في مقاومة الدافع للشرب بعد الامتناع عن الشرب. يمنع عملية الاستقلاب للكحول، مما يؤدي إلى تراكم الأسيتالديهيد acetaldehyde. عند تناول الكحول، يتبع ذلك رد فعل مزعج، مع صداع واحمرار وغثيان. يعتبر ديسفلفرام دائمًا مساعدًا للعلاجات الأخرى، وخاصة العلاج النفسي الداعم. قد يكون العلاج بمضادات الاكتئاب مطلوبًا إذا كان الاكتئاب شديدًا أو لم يتم حله بالامتناع عن ممارسة الجنس. مضادات الذهان، مثل الكلوربرومازين (100 ملغ 3 مرات يوميًا)، ضرورية للهلوسة الكحوليّة. على الرغم من أن هذا العلاج قد يكون ناجحًا، إلا أن معدل النكس مرتفع.

التشخيص *Prognosis*

ما بين 80 ٪ و 90 ٪ من المرضى الذين يعانون من متلازمة الاعتماد على الكحول والذين يشرعون في إزالة السموم تحت إشراف طبي سوف يكملون إزالة السموم بنجاح دون مواجهة مضاعفات كبيرة. ومع ذلك، فإن الاستمرار في الامتناع عن ممارسة الجنس يمثل تحديًا أكبر من تحقيقه. تشير الدراسات إلى أنه بعد عام واحد من إزالة السموم الناجحة، سيبقى 20٪ فقط من المرضى ممتنعين. يرتفع هذا الرقم إلى ما يقرب من 30٪ للمرضى الذين يشاركون في خدمات الكحول، وإلى أكثر من 40٪ إذا تم الجمع بين هذا الدعم المتخصص وعلاج ديسفلفرام تحت الإشراف.

اضطراب تعاطي المخدرات Substance misuse disorder

الاعتماد على كل من العقاقير غير المشروعة والموصوفة وإساءة استخدامها يمثلان مشكلة كبيرة في جميع أنحاء العالم. يتم وصف العقاقير المستخدمة بشكل سيء بالتفصيل في الفصل 7. ويمكن تصنيفها على النحو التالي.

المهدئات *Sedatives*

هذه عادة ما تؤدي إلى الاعتماد الجسدي، والتي من مظاهرها التحمل ومتلازمة الانسحاب. تشمل الأدوية البنزوديازيبينات والمواد الأفيونية (بما في ذلك المورفين والهيروئين والميثادون وداي هيدرو كودين) والباربيتورات (نادراً ما توصف الآن). يمكن أن تكون الجرعات الزائدة من المهدئات قاتلة، وذلك في المقام الأول نتيجة لتثبيط الجهاز التنفسي (الفصل 7). من المعروف أن سحب المواد الأفيونية أمر مزعج، ويمكن أن يسبب سحب البنزوديازيبينات والباربيتورات القلق لفترات طويلة وحتى الهلوسة و / أو الاختلاجات.

مستخدمو الأفيون الوريدي معرضون للعدوى البكتيرية والتهاب الكبد B والتهاب الكبد الوبائي C وعدوى فيروس العوز المناعي البشري (الفصل 12) من خلال تلوث الإبر. الجرعات الزائدة العرضية شائعة، ويرجع ذلك أساسًا إلى الفعالية المتنوعة وغير المؤكدة للتعاطي غير المشروع من المخدرات. تظهر متلازمة الانسحاب، التي يمكن أن تبدأ في غضون 12 ساعة من آخر استخدام، مع الرغبة الشديدة و سيلان الأنف و التمزق و التثاؤب و التعرق و الارتعاش و الانتفاخ و القيء و الإسهال والتشنجات البطنية. يكشف الفحص عن عدم انتظام دقات القلب وارتفاع ضغط الدم وتوسع حدقة العين واحمرار الوجه.

المنشطات *Stimulants*

تشمل الأدوية المنشطة الأمفيتامينات والكوكايين. وهي أقل خطورة من المهدئات في الجرعات الزائدة، على الرغم من أنها يمكن أن تسبب مشاكل في القلب والأوعية الدموية الدماغية من خلال آثارها الضاغطة. لا تظهر متلازمات الاعتماد الجسدي، ولكن الانسحاب يسبب ارتدادًا في الحالة المزاجية ويمكن أن يؤدي إلى الرغبة الشديدة في المزيد من الاستخدام، خاصة في أي شكل من أشكال المخدرات مع ظهور سريع تأثيره بسرعة، مثل الكوكايين crack cocaine. يمكن أن يسبب التناول المزمن ذهانًا بجنون العظمة مشابهًا لمرض انفصام الشخصية. يمكن أن يحدث "الذهان السام" (الهذيان) مع مستويات عالية من الاستهلاك. قد تكون الهلوسة اللمسية غير

السارة التي توصف بأنها "مثل النمل الذي يزحف تحت الجلد" (التكوين) بارزة في التسمم الحاد أو الانسحاب.

المهلوسات *Hallucinogens*

المهلوسات هي مجموعة متباينة من الأدوية التي تسبب اضطرابات حسية بارزة. وهي تشمل القنب الهندي (الحشيش cannabis)، والإكستاسي ecstasy، و ثنائي إيثيل أميد حمض الليسرجيك (LSD)، والبسيلوسيبين Psilocybin (الفطر السحري) ومجموعة متنوعة من القنب الصناعي (كواحد مما يسمى "الانتشاءات القانونية legal highs " أو "المواد ذات التأثير النفساني الجديد").

المذيبات العضوية *Organic solvents*

يعتبر استنشاق المذيبات (استنشاق الغراء) شائعًا في بعض مجموعات المراهقين. تنتج المذيبات تسممًا حادًا يتميز بالنشوة والإثارة والدوخة والإحساس بالطفو. مزيد من الاستنشاق يؤدي إلى فقدان الوعي. يمكن أن تحدث الوفاة من التأثير السام المباشر للمذيب، أو من الاختناق إذا تم استنشاق المادة من كيس بلاستيكي.

الإمراضية *Pathogenesis*

العديد من العوامل المسببة لإساءة استخدام الكحول تنطبق أيضًا على إساءة استخدام المواد المخدرة. العوامل الرئيسية هي نقاط الضعف النفسية والسلوكية الموصوفة أعلاه، والضغوط الثقافية، لا سيما داخل مجموعة الأقران، وتوافر الدواء. في حالة بعض الأدوية مثل الأفيون، أدى الإفراط في وصف الأدوية إلى زيادة توافرها، ولكن كان هناك أيضًا انخفاض نسبي في أسعار الأدوية غير المشروعة. يتناول معظم متعاطي المخدرات مجموعة من الأدوية – ما يسمى بإساءة استخدام العقاقير المتعددة.

التشخيص *Diagnosis*

كما هو الحال مع الكحول، قد يكون التشخيص واضحًا من القصة والفحص، أو يمكن إجراؤه فقط بمجرد أن يعاني المريض من مضاعفات. يمكن أن يكون فحص الأدوية لعينات من البول أو الدم مفيدًا في تأكيد التشخيص، خاصةً إذا استمر المريض في الإنكار.

التدبير *Management*

الخطوة الأولى هي تحديد ما إذا كان المرضى يرغبون في التوقف عن استخدام الدواء. إذا لم يفعلوا ذلك، فلا يزال بإمكانهم الاستفادة من النصائح حول كيفية تقليل الضرر الناجم عن عادتهم، مثل كيفية الحصول على إبر نظيفة واستخدامها لمن يحقنون. بالنسبة لأولئك الذين يعتمدون جسديًا على الأدوية المهدئة، فإن وصف الأدوية البديلة (باستخدام الميثادون، على سبيل المثال، في الاعتماد على المواد الأفيونية) قد يساعد في استقرار حياتهم بشكل كافٍ للسماح بالتخفيض التدريجي للجرعة حتى يصلوا إلى الامتناع عن ممارسة الجنس. تقدم بعض الوحدات المتخصصة إزالة السموم للمرضى الداخليين. للحصول على تفاصيل حول التدابير الطبية للجرعة الزائدة، انظر الفصل 7. يمكن أن يكون عقار لوفيكسيدين lofexidine، وهو ناهض ألفا ذو تأثير مركزي، مفيدًا في علاج الأعراض اللاإرادية للانسحاب من المواد الأفيونية، كما هو الحال مع الكلونيدين، على الرغم من أن هذا ينطوي على خطر انخفاض ضغط الدم وهو أفضل ما يستخدمه المتخصصون. قد يكون لمضادات الأفيون طويلة المفعول، مثل النالتريكسون، مكان أيضًا، مرة أخرى في أيدي المتخصصين، في منع التأثيرات المبهجة للمادة الأفيونية، وبالتالي تقليل الإدمان. في بعض الحالات، لا يكون الانسحاب الكامل للمواد الأفيونية ناجحًا ويعمل المريض بشكل أفضل إذا تم الحفاظ عليه بجرعات منتظمة من الميثادون الفموي كمريض خارجي. يجب أن يتم اتخاذ هذا القرار لوصف الميثادون طويل الأمد من قبل أخصائي فقط، ويتم تناوله تحت إشراف طويل الأمد في مركز متخصص للعلاج الدوائي.

وصف الأدوية البديلة ليس ضروريًا ولا ممكنًا لمسببات الهلوسة والمنشطات، لكن مبادئ التدبير هي نفسها التي يجب أن تصاحب وصف المهدئات. وتشمل هذه تحديد المشاكل المرتبطة بإساءة استخدام العقاقير التي قد تساعد في الحفاظ عليها، والتدخل حيثما أمكن ذلك. قد يكون التدخل موجهاً نحو المرض الجسدي أو الأمراض النفسية المصاحبة أو المشكلات الاجتماعية أو التنافر الأسري.

يجب إحالة المرضى الذين يعانون من الانتكاس والذين يعانون من مضاعفات إلى خدمات تعاطي المخدرات المتخصصة. يمكن أيضًا تقديم الدعم من قبل مجموعات المساعدة الذاتية والهيئات التطوعية، مثل زمالة المدمنين المجهولين (NA) في المملكة المتحدة.

الفصام Schizophrenia

يتميز الفصام بالأوهام والهلوسة ونقص البصيرة. قد يصاحب الفصام الحاد أيضًا سلوك مضطرب، أو تفكير مضطرب، أو انسحاب اجتماعي مخاتل وغير ذلك من الأعراض السلبية المزعومة وأوهام وهلوسة أقل وضوحًا. يحدث مرض انفصام الشخصية في جميع أنحاء العالم في جميع المجموعات العرقية مع انتشار حوالي 0.5 ٪. وهو أكثر شيوعًا عند الرجال (1.4 إلى 1). يتعرض أطفال أحد الوالدين المتأثرين لخطر الإصابة بالمرض بنسبة 10 ٪ تقريبًا، ولكن هذا يرتفع إلى 50 ٪ إذا أصيب توأم متماثل. العمر المعتاد للظهور هو منتصف العشرينات ولكن يمكن أن يكون أكبر سنًا، خاصة عند النساء.

الإمراضية *Pathogenesis*

هناك مساهمة وراثية قوية، عادة ما تتضمن العديد من الجينات القابلية للإصابة، كل منها له تأثير ضئيل، ولكن 2 – 3٪ من الحالات يمكن أن تعزى إلى زيادة أو نقصان نسخ الجينات (ما يسمى "اختلافات عدد النسخ "copy number variations"). تشمل عوامل الخطر البيئية تاريخًا من مضاعفات الولادة في وقت ولادة المريض وتنشئته في المناطق الحضرية. حددت تقنيات تصوير الدماغ التشوهات الهيكلية الدقيقة في مجموعات الأشخاص المصابين بالفصام، بما في ذلك الانخفاض العام في حجم الدماغ (بحوالي 3٪ في المتوسط)، مع انخفاض أكبر نسبيًا في حجم الفص الصدغي (5–10٪). قد تتسبب نوبات الفصام الحاد في الإجهاد الاجتماعي وكذلك الحشيش، مما يزيد من معدل دوران الدوبامين. وبالتالي، يُنظر الآن إلى مرض انفصام الشخصية على أنه اضطراب في النمو العصبي، ناجم عن تشوهات في نمو الدماغ مرتبطة بالاستعداد الوراثي والتأثيرات البيئية المبكرة، ولكن سرعت منه محفزات لاحقة.

السمات السريرية *Clinical features*

يجب الاشتباه في الفصام الحاد لدى أي فرد لديه سلوك غريب مصحوب بأوهام وهلوسة ليست بسبب مرض دماغي عضوي أو سوء استخدام للمواد المخدرة. يتم عرض السمات السريرية المميزة في الإطار 28.23. عادة ما تكون الهلوسة سمعية ولكن يمكن أن تحدث بأي طريقة حسية. عادةً ما تتضمن أصواتًا من خارج الرأس تتحدث إلى الشخص أو تتحدث عنه. أحيانًا تكرر الأصوات أفكار الشخص. قد يصف المرضى أيضًا "لافاعلية الفكر passivity of thought"، التي يتم اختبارها على أنها اضطرابات في الخصوصية الطبيعية للتفكير، مثل الاعتقاد الوهمي بأن أفكارهم يتم "سحبها" منهم وربما "بثها" للآخرين، و / أو أن الأفكار الغريبة يتم "إدراجها" في أذهانهم.

الأعراض المميزة الأخرى هي أوهام السيطرة: الاعتقاد بأن عواطف الفرد أو دوافعه أو أفعاله يتحكم بها الآخرون. ظاهرة أخرى هي الإدراك الوهمي، وهو الوهم الذي ينشأ فجأة جنبًا إلى جنب مع تصور طبيعي، مثل "رأيت القمر وعرفت على الفور أنه شرير". قد تحدث أعراض أخرى أقل شيوعًا، بما في ذلك اضطراب الفكر، كما يتجلى في الكلام غير المفهوم، وتشوهات الحركة، مثل تلك التي يمكن أن يصبح فيها المريض غير قادر على الحركة أو يتخذ مواقف محرجة لفترات طويلة (جامود catatonia).

التشخيص *Diagnosis*

يتم التشخيص في المقام الأول على أسس سريرية ولكن قد تكون هناك حاجة إلى الاستقصاءات لاستبعاد مرض الدماغ العضوي. يشمل التشخيص التفريقي الرئيسي لمرض انفصام الشخصية (**الإطار 28.24**) ما يلي:

- الذهان الوظيفي الآخر، وخاصة الاكتئاب الذهاني والهوس، حيث تتطابق الأوهام والهلوسة مع اضطراب المزاج الملحوظ (سلبي في الاكتئاب والعظمة في الهوس). يجب أيضًا التمييز بين الفصام والاضطرابات الوهمية المحددة التي لا ترتبط بالسمات النموذجية الأخرى لمرض انفصام الشخصية.
- الذهان العضوي، بما في ذلك الهذيان، حيث يوجد ضعف في الوعي وفقدان التوجه (غير موجود في مرض انفصام

الشخصية)، مصحوبًا بالهلوسة البصرية ؛ تعاطي المخدرات، خاصة عند الشباب ؛ وصرع الفص الصدغي المصحوب بأعراض ذهانية، حيث قد تحدث الهلوسة الشمية والذوقية.

يتطور لدى العديد من المصابين بالفصام الحاد حالة مزمنة يتم فيها زوال الأعراض الحادة، أو ما يسمى بالأعراض الإيجابية، أو على الأقل لا تهيمن على الصورة السريرية، تاركين ما يسمى بالأعراض السلبية التي تشمل التأثير الحاد، واللامبالاة، والاجتماعية. العزلة وفقر الكلام وسوء الرعاية الذاتية. قد يظهر مرضى الفصام المزمن أيضًا أعراضًا إيجابية، خاصةً عندما يكونون تحت الضغط، وقد يكون من الصعب على أولئك الذين لا يعرفون المريض أن يحكموا على ما إذا كانت هذه علامات انتكاسة حادة أم لا.

الاستقصاءات *Investigations*

كما هو الحال في الخرف، تركز الاستقصاءات على استبعاد سبب قابل للعلاج، مثل ورم دماغي بطيء النمو أو صرع الفص الصدغي أو الزهري العصبي أو أمراض المناعة الذاتية المختلفة. هذه مطلوبة فقط في المرضى الذين يعانون من أعراض أو علامات عصبية أو عضوية أخرى.

التدبير *Management*

عادة ما تتطلب النوبة الاولى من مرض انفصام الشخصية القبول في المستشفى لأن المرضى يفتقرون إلى البصيرة وأنهم مريضون وهم غير راغبين في قبول العلاج. في بعض الحالات، قد يكونون معرضين لخطر الإضرار بأنفسهم أو غيرهم. عادة ما يتم الآن تدبير الانتكاسات الحادة اللاحقة والفصام المزمن في المجتمع.

المعالجة الدوائية *Drug treatment*

العوامل المضادة للذهان سارية المفعول ضد الأعراض الإيجابية لفهم الفصام في غالبية الحالات. يأخذون 2-4 أسابيع ليكونوا فعالين في الحد الأقصى ولكن لديهم بعض الآثار المفيدة بعد فترة وجيزة من التدبير. ثم واصل العلاج بشكل مثالي لمنع الانتكاس. في مريض مع نوبة أولى من الفصام، عادة ما يكون هذا لمدة سنة أو سنتين، ولكن في المرضى الذين يعانون من نوبات متعددة قد تكون هناك حاجة لسنوات عديدة. يجب الموازنة بين فوائد العلاج المطول والآثار الضارة، والتي تشمل الآثار الجانبية خارج الهرمية (EPSE) مثل تفاعلات التوتر العضلي الحاد (التي قد تتطلب العلاج بمضادات الكولين بالحقن)، والتململ akathisia والباركينسونية. للاستخدام على المدى الطويل، غالبًا ما يتم إعطاء العوامل المضادة للذهان عن طريق الحقن البطيء (مدخر depot) لتحسين الامتثال adherence. يتوفر عدد من العوامل المضادة للذهان (**الإطار 28.25**). يمكن تقسيمها إلى أدوية تقليدية (الجيل الأول) مثل الكلوربرومازين والهالوبيريدول، وأدوية جديدة أو من الجيل الثاني مثل أولانزابين وكلوزابين. تعمل جميعها عن طريق منع مستقبلات الدوبامين D2 في الدماغ. قد يستجيب المرضى الذين لم يستجيبوا للأدوية التقليدية للعوامل الأحدث، والتي تقل أيضًا احتمالية إنتاج EPSE غير المرغوب فيه ولكنها تميل إلى التسبب في زيادة الوزن واضطرابات الاستقلاب، مثل شذوذ استقلاب الشحميات. يمكن أن يكون كلوزابين فعالاً بشكل ملحوظ في أولئك الذين لا يستجيبون لمضادات الذهان الأخرى ولكن يمكن أن يسبب ندرة المحببات في حوالي 1٪ من المرضى في الأشهر القليلة الأولى. لذلك تتطلب الوصفة الطبية مراقبة منتظمة لعدد خلايا الدم البيضاء، مبدئيًا على أساس أسبوعي، ثم كل أسبوعين وشهريًا بعد ذلك. لا ينبغي إيقاف كلوزابين فجأة بسبب احتمالية حدوث انتكاسة. تم عرض الآثار الضارة للأدوية المضادة للذهان في **الإطار 28.26**. اثنين من الآثار السلبية الخطيرة تستحق الذكر بشكل خاص.

المتلازمة الخبيثة للدواء المضاد للذهان *Neuroleptic malignant syndrome* هذه حالة نادرة ولكنها خطيرة تتميز بالحمى والرعشة والصلابة وعدم الاستقرار اللاإرادي والهذيان. النتائج المخبرية المميزة هي ارتفاع الكرياتينين فوسفوكيناز وكثرة الكريات البيض. يجب إيقاف الأدوية المضادة للذهان فورًا وتقديم العلاج الداعم، غالبًا في وحدة العناية المركزة. يشمل العلاج ضمان الترطيب وتقليل ارتفاع الحرارة. قد يكون

دانترولين الصوديوم والبروموكريبتين مفيدًا. معدل الوفيات 20٪ دون علاج و 5٪ مع العلاج.

28.23 أعراض الفصام

أعراض الفصام الحاد من الدرجة الأولى

- *A* = الهلوسة السمعية – الشخص الثاني أو الثالث / صدى الفكر
- *B* = بث الأفكار وإدخالها / سحبها.
- *C* = مشاعر مضبوطة أو دوافع أو أفعال (تجارب / ظواهر "سلبية")
- *D* = إدراك وهمي (يتم تفسير تجربة معينة بشكل غريب)

أعراض الفصام المزمن (الأعراض السلبية)

- تأثير متسطح (غير واضح)
- اللامبالاة وفقدان الدافع (عدم القدرة على القيادة)
- العزلة الاجتماعية / الانسحاب (التوحد)
- فقر الكلام (*alogia*)
- ضعف الرعاية الذاتية

اضطراب النظم القلبي تؤدي الأدوية المضادة للذهان إلى إطالة فاصل QTC، والتي قد ترتبط مع عدم انتظام دقات القلب البطيني، تورسادة دي بوانت torsades de pointes و الموت المفاجئ. إذا حدث هذا، فيجب إيقاف العلاج، مع مراقبة القلب الدقيقة وعلاج عدم انتظام ضربات القلب الخطير إذا لزم الأمر.

العلاج النفسي *Psychological treatment*

يعتبر العلاج النفسي، بما في ذلك الدعم العام للمريض والأسرة، على أنه عنصر أساسي في التدبير. CBT قد تساعد المرضى على التعامل مع الأعراض. هناك دليل على أن التعليم الشخصي و / أو الأسري، عند إعطاءه كجزء من حزمة علاج متكاملة، يقلل من معدل النكس.

العلاج الاجتماعي *Social treatment*

بعد السيطرة على النوبة الحادة من مرض انفصام الشخصية عن طريق العلاج بالمخدرات، قد تكون هناك حاجة لإعادة التأهيل الاجتماعي. من المرجح أن يسبب المرض المتكرر تعطلا لعلاقات المرضى وقدرتهم على إدارة أماكن إقامتهم وظيفتهم وبالتالي، غالبا ما يحتاج المرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية في كثير من الأحيان إلى مساعدة في الحصول على سكن وتوظيف. عودة متدرجة إلى العمل وأحيانا تكون هناك حاجة إلى فترة من الإقامة المدعومة. المرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية المزمن لديهم صعوبات خاصة وقد يحتاجون إلى إقامة طويلة الأجل. هذا يميل الآن إلى أن يكون في أماكن إقامة مدعومة في المجتمع. قد يستفيد المرضى أيضا من العمل المحمي إذا لم يتمكنوا من المشاركة بفعالية في سوق العمل. يسمح الاتصال المستمر مع عامل صحي للرصد بحثا عن علامات الانتكاس، وأحيانا كجزء من فريق متعدد التخصصات يعمل على الخطط المتفق عليه ("نهج برنامج الرعاية"). جزئيا بسبب الميل إلى الخمول، التدخين والتغذية السيئة، يعد المرضى الذين يعانون من مرض انفصام الشخصية المزمن في زيادة خطر الإصابة بأمراض القلب والأوعية الدموية والسكري والسكتة الدماغية، وتتطلب رعاية طبية استباقية وكذلك علم النفس.

28.24 التشخيص التفريقي لمرض انفصام الشخصية

التشخيص التفريقي	السمة المميزة
الذهانات الوظيفية الأخرى	
الاضطرابات الوهمية	عدم وجود ميزات محددة من الفصام
الاكتئاب الذهاني	أعراض الاكتئاب بارزة
نوبة الهوس	أعراض الهوس بارزة
اضطراب فصامي عاطفي	أعراض المزاج وانفصام الشخصية بارزة على حد سواء
الذهان النفاسي	ظهور حاد بعد الولادة
الاضطراب العضوي	
الذهان الناجم عن المخدرات	دليل على سوء استخدام المخدرات أو الكحول
الآثار الجانبية للمخدرات الموصوفة	Levodopa, methyldopa, glucocorticoids،الأدوية المضادة للملاريا
صرع الفص الصدغي	دليل آخر على النوبات
الهذيان	الهلوسة البصرية، ضعف الوعي
الخرف	العمر، اختلال معرفي وطيد
مرض هنتغتون	قصة عائلية، حركات رقصية، الخرف

الإنذار *Prognosis*

حوالي ثلث أولئك الذين يطورون نوبة انفصام حادة لها نتائج جيدة. يطور ثلث انفصام الشخصية المزمن، والباقي يتعافى إلى حد كبير بعد كل حلقة ولكنه يعاني من الانتكاس. معظم المرضى المتضررين لا يستطيعون العمل أو العيش بشكل مستقل. يرتبط انفصام الشخصية مع الانتحار وحتى 10٪ من المرضى يأخذون حياتهم الخاصة.

اضطرابات المزاج Mood disorders

تشمل اضطرابات المزاج أو الاضطرابات العاطفية ما يلي:

- الاكتئاب غير القطبي: نوبة واحدة أو أكثر من الحالة المزاجية المنخفضة والأعراض المرتبطة بها
- اضطراب ثنائي القطب: نوبات مزاج مرتفعة تتخللها حلقات من الاكتئاب
- الاكتئاب: مزاج مكتئب منخفض الدرجة دون أعراض أخرى ليعد اكتئاب "معتد سريريا" أو "رئيسي".

28.25 الأدوية المضادة للذهان

المجموعة	الدواء	الجرعة المعتادة للبالغين [1]
الفينوثيازينات	كلوروبرومايزين	400–600 ملغ يوميا
بُوتيرُوفينونات	هالوبيريدول	8–12 ملغ يوميا
ثَيُوزانثينات	*Flupentixol decanoate*	40 ملغ كل أسبوعين (حقن مدخر)
ثنائي فينيل بيوتيل بيبيريدين	بيموزيد	8–10 ملغ يوميا
البنزاميدات البديلة	سولبريد	800–1200ملغ يوميا
البنزوديازيبينات الثنائية[2]	كلوزابين	300–600 ملغ يوميا
Benzisoxazole[2]	ريسبيريدون	4–6 ملغ يوميا
ثينوبنزوديازيبينات[2]	اولانزابين	10–15 ملغ يوميا
ديبينزوثيازيبينات[2]	كويتابين	300–600 ملغ يوميا

[1] جرعات أخفض أو أعلى قد تكون مطلوبة في بعض المرضى.

[2] مضادات الذهان من الجيل الثاني

الاكتئاب Depression

يكون الاضطراب الاكتئابي الرئيسي بانتشار 5٪ في عامة السكان وحوالي 10–20٪ في المرضى الخارجيين الطبيين غير المزمنين. إنه سبب رئيسي للإعاقة والانتحار. إذا تمت مقارنته مع حالة طبية، فإن الاكتئاب يكبر الإعاقة، يقلل من الالتزام بالعلاج الطبي وإعادة التأهيل، وحتى قد تقصر العمر المتوقع.

28.26 الآثار الجانبية للأدوية المضادة للذهان

زيادة الوزن بسبب زيادة الشهية

الآثار بسبب حاصر الدوبامين *

- خلل التوتر العضلي الحاد
- التململ (الأرق الحركي)
- باركنسون
- خلل الحركة المتأخر
- التثدي
- ثر اللبن

الآثار بسبب الحصار الكوليني

- جفاف الفم
- عدم وضوح الرؤية
- العجز
- الإمساك
- الاحتفاظ البول

تفاعلات فرط الحساسية

- خلل في الدم (العدلات مع كلوزابين)
- التهاب الجلد الحساس للضوء
- اليرقان الركودي

المضاعفات العينية

- عتامات القرنية والعدسة (الاستخدام طويل الأجل)

* أقل حدة مع كلوزابين، *QuetiApine* و *Olanzapine*، ربما بسبب تأثير حاصر 5 هيدروكسي تريتامين قوي وحاصر الدوبامين الضعيف نسبيا.

الإمراضية *Pathogenesis*

هناك استعداد وراثي للاكتئاب، خاصة عندما يتم في وقت مبكر. يتم زيادة الاستعداد الوراثي من قبل المتغيرات في عدد كبير من الجينات ومواضع تأثير صغيرة بدلا من الطفرات في جينات فردية. الشدائد والحرمان العاطفي في وقت مبكر من الحياة يزيد أيضا الاكتئاب. غالبا ما تكون النوبات الاكتئابية، ولكن ليس دائما، سببها أحداث حياة مرهقة (خاصة تلك التي تنطوي على فقدان أو تغيير الجنون التوهمي)، بما في ذلك الأمراض الطبية. تشمل العوامل البيولوجية المرتبطة بالبيولوجية لأنظمة الناقل العصبي أحادية القدمين، بما في ذلك HT-5 و Noradrenaline (NorepinePrine)، والتشوهات لمحور الغدة النخامية

(HPA) مما يؤدي إلى ارتفاع مستويات الكورتيزول التي لا تستجيب مع الديكساميتازون.

التشخيص *Diagnosis*

تم عرض الأعراض في **الإطار 28.6**. قد يكون الاكتئاب خفيفًا أو متوسطًا أو شديدًا. قد يكون أيضًا متكررًا أو مزمنًا. يمكن أن يكون من مضاعفات حالة طبية وسبب MUS (انظر أدناه)، لذلك فإن الفحص البدني ضروري ؛ يجب دائمًا النظر في أي حالة طبية مرافقة، خاصةً في حالة عدم وجود قصة سابقة للاكتئاب وعدم وجود عامل نفسي واضح.

الاستقصاءات *Investigations*

لا تكون الاستقصاءات مطلوبة عادة ما لم تكن هناك أسباب سريرية للاشتباه في وجود اضطراب طبي أساسي، مثل متلازمة كوشينغ أو قصور الغدة الدرقية.

التدبير *Management*

تعمل العلاجات الدوائية والنفسية في علاج الاكتئاب. في الممارسة العملية، يتم تحديد الاختيار حسب تفضيل المريض والتوافر المحلي. قد يتطلب الاكتئاب الشديد المعقد بسبب الأعراض الذهانية أو الجفاف أو خطر الانتحار العلاج بالصدمات الكهربائية.

العلاج الدوائي *Drug treatment*

الأدوية المضادة للاكتئاب فعالة في حالات الاكتئاب المعتدل والشديد، سواء أكان ذلك اكتئابًا أوليًا أم ثانويًا بالنسبة لمرض طبي. سيعتمد الدواء الأنسب للمريض الفردي على استجابته السابقة، والآثار الجانبية المحتملة، والأمراض المتزامنة والتفاعلات الدوائية المحتملة. تظهر مضادات الاكتئاب شائعة الاستخدام في **الإطار 28.27**.

تتمتع الفئات المختلفة من مضادات الاكتئاب بنفس الفعالية ويستجيب حوالي ثلاثة أرباع المرضى للعلاج. يتطلب العلاج الناجح أن يأخذ المريض جرعة مناسبة من دواء فعال لفترة كافية. بالنسبة لأولئك الذين لا يستجيبون، فإن الجرعة ستفعل ذلك إذا تم تغييرها إلى فئة أخرى من مضادات الاكتئاب. يجب مراقبة تطور مرض المريض، وبعد الشفاء، يجب أن يستمر العلاج لمدة 6–12 شهرًا على الأقل لتقليل مخاطر الانتكاس العالية. يجب بعد ذلك تقليل الجرعة على مدار عدة أسابيع لتجنب أعراض التوقف عن العلاج. نشرت شبكة المبادئ التوجيهية الاسكتلندية المشتركة بين الكليات (SIGN) والمعهد الوطني للصحة والتفوق السريري (NICE) إرشادات العلاج.

مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات تمنع عوامل مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (TCA) إعادة امتصاص أمين نورادرينالين (نوربينفرين) و 5–HT في الأفضية المشبكية. يمكن ملاحظة التأثير العلاجي خلال أسبوع أو أسبوعين. يمكن أن تكون التأثيرات الضائرة، مثل الخدر، والتأثيرات المضادة للكولين، وانخفاض ضغط الدم الوضعي، وخفض عتبة النوبة والسمية القلبية، مزعجة خلال هذه الفترة. قد تكون مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات خطيرة في حالة الجرعات الزائدة ويجب استخدامها بحذر عند الأشخاص المصابين بأمراض القلب والزرق والبروستات.

مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية مثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية (SSRIs) أقل سمية للقلب وأقل تهدئة من TCAs، ولها تأثيرات مضادات الكولين أقل. إنها أكثر أمانًا في حالة الجرعات الزائدة ولكن لا يزال من الممكن أن تسبب إطالة QTc والصداع والغثيان وفقدان الشهية والضعف الجنسي. يمكنها أيضًا التداخل مع الأدوية الأخرى التي تزيد من السيروتونين (5–HT) لإنتاج "متلازمة السيروتونين". هذه متلازمة نادرة من فرط النشاط العصبي العضلي وفرط النشاط اللاإرادي والإثارة واحتمالية الاختلاجات وارتفاع الحرارة والهذيان وحتى الموت.

مثبطات إعادة امتصاص النورادرينالين (النوربينفرين) تمنع هذه العوامل امتصاص النورأدرينالين عند الشق المشبكي ولكن لها تأثيرات دوائية إضافية. يعمل فينلافاكسين ودولوكستين أيضًا كمثبطات لإعادة امتصاص السيروتونين، بينما يعمل ميرتازابين أيضًا كمضاد في مستقبلات 5–HT2a و 5–HT2c

و5-HT3. هذه الأدوية لها فعالية مماثلة للعوامل المذكورة أعلاه ولكن لها تأثير سلبي مختلف.

مثبط أكسيداز أحادي الأمين تزيد مثبطات أكسيداز أحادي الأمين (MAOIs) من توافر الناقلات العصبية في الشقوق المشبكية عن طريق تثبيط استقلاب النورأدرينالين (النوربينفرين) و5-HT. نادرًا ما يتم وصفها الآن في المملكة المتحدة، لأنها يمكن أن تسبب تفاعلات خطيرة محتملة مع عقاقير مثل الأمفيتامينات وبعض عوامل التخدير، ومع الأطعمة الغنية بالتيرامين (مثل الجبن والنبيذ الأحمر). هذا بسبب تراكم الأمينات في الدورة الدموية الجهازية، مما يتسبب في أزمة ارتفاع ضغط الدم القاتلة.

العلاج النفسي *Psychological treatment*

يعتبر كل من العلاج المعرفي السلوكي والعلاج الشخصي فعالين مثل مضادات الاكتئاب للاكتئاب الخفيف إلى المتوسط. ومع ذلك، يفضل استخدام الأدوية المضادة للاكتئاب لعلاج الاكتئاب الشديد. يمكن استخدام الأدوية والعلاجات النفسية معًا.

الإنذار *Prognosis*

أكثر من 50٪ من الأشخاص الذين أصيبوا بنوبة اكتئاب واحدة وأكثر من 90٪ من الأشخاص الذين عانوا من ثلاث نوبات أو أكثر سيصابون بنوبة أخرى. خطر الانتحار لدى الفرد المصاب باضطراب اكتئابي أكبر بعشر مرات من خطر الانتحار لدى عامة الناس.

الاضطراب ثنائي القطب Bipolar disorder

الاضطراب ثنائي القطب هو اضطراب عرضي يتخلله فترات من الاكتئاب والمزاج المرتفع. يُعرف الأخير باسم الهوس الخفيف hypomania عندما يكون معتدل أو قصير العمر، أو الهوس mania عندما يكون شديدًا أو مزمنًا. يبلغ خطر الإصابة بالاضطراب ثنائي القطب على مدى الحياة ما يقرب من 1–2٪. يبدأ المرض عادة في العشرينيات، ويتأثر الرجال والنساء على حد سواء.

الإمراضية *Pathogenesis*

الاضطراب ثنائي القطب وراثي بشدة (حوالي 70٪). يعاني أقارب المرضى من زيادة معدل الإصابة بالاضطراب العاطفي ثنائي القطب و أحادي القطب. تم تحديد عدد من المتغيرات الجينية ذات التأثير الصغير من خلال دراسات الارتباط على مستوى الجينوم. قد تلعب الأحداث الحياتية، مثل المرض الجسدي والحرمان من النوم والأدوية، دورًا أيضًا في إثارة النوبات.

i 28.27 الأدوية المضادة للاكتئاب

المجموعة	الدواء	الجرعة المعتا
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات	امتربتلين	75–150 ملغ يوميًا
	امبرامين	75–150 ملغ يوميًا
	دوسوليبين	75–150 ملغ يوميًا
	كلوميبرامين	75–150 ملغ يوميًا
مثبطات إعادة امتصاص السيروتونين الانتقائية (*SSRIs*)	سيتالوبرام	20–40 ملغ يومياً
	إسيتالوبرام	10–20 ملغ يومياً
	فلوكستين	20–60 ملغ يومياً
	سيرترالين	50–100 ملغ يومياً
	باروكستين	20–50 ملغ يومياً
مثبط أكسيداز أحادي الأمين	فينيلزاين	45–90 ملغ يوميا
	ترانيلسيبرومين	20–40 ملغ يوميا
	موكلوبمايد	300–600 ملغ يومياً
مثبطات إعادة امتصاص النورادرينالين (النوربينفرين) ومثبطات امتصاص السيروتونين الانتقائية	فينلافاكسين	75 – 375 ملغ يومياً
	دولوكستين	60–120 ملغ يومياً
مثبطات السيروتونين الانتقائية والنورادرينالين	ميرتازابين	15–45 ملغ يومياً

* قد تكون هناك حاجة لجرعات أعلى في بعض المرضى: انظر المبادئ التوجيهية.

التشخيص *Diagnosis*

يعتمد التشخيص على دليل واضح على نوبات الاكتئاب والهوس. تحدث نوبات متفرقة من الهوس الخفيف أو الهوس ولكن عادة ما تسبقها أو تليها نوبة اكتئاب. قد تحدث الأعراض الذهانية في كل من مرحلتي الاكتئاب والهوس، مع الأوهام والهلوسة التي عادة ما تتماشى مع اضطراب المزاج. يوصف هذا بأنه ذهان عاطفي. المرضى الذين يعانون من أعراض الاضطراب الثنائي القطب والفصام على حد سواء قد يتم تشخيصهم بالاضطراب الفصامي العاطفي.

التدبير *Management*

يجب معالجة الاكتئاب على النحو الموصوف أعلاه. ومع ذلك، إذا تم وصف مضادات الاكتئاب، فيجب دمجها مع دواء يعمل على استقرار الحالة المزاجية (انظر أدناه) لتجنب "تحويل" المرضى إلى هوس (hypomania). عادة ما تستجيب نوبات الهوس والأعراض الذهانية بشكل جيد للأدوية المضادة للذهان (انظر **الإطار 28.25**).

من المهم الوقاية لمنع نوبات الاكتئاب والهوس المتكررة باستخدام عوامل استقرار الحالة المزاجية. الأدوية الرئيسية المستخدمة هي الليثيوم وفالبروات الصوديوم ولكن يتم استخدام لاموتريجين وأولانزابين وكويتيابين وريسبيريدون بشكل متزايد. يجب توخي الحذر عند إيقاف هذه الأدوية، حيث قد يتبع ذلك انتكاسة.

كربونات الليثيوم هي الدواء المفضل. كما أنها تستخدم لعلاج الهوس الحاد، بالاشتراك مع المركبات ثلاثية الحلقات كعلاج مساعد للاكتئاب المقاوم. لها نطاق علاجي ضيق، لذلك يلزم مراقبة الدم بانتظام للحفاظ على مستوى مصل الدم من 0.5–1.0 مليمول / لتر. وتشمل التأثيرات السامة الغثيان والقيء والرعشة والتشنجات. مع العلاج طويل الأمد، يمكن أن يحدث زيادة الوزن، قصور الغدة الدرقية، زيادة الكالسيوم وهرمون جار الدرقي (PTH)، السكري الكاذب الكلوي والفشل الكلوي. يجب فحص وظائف الغدة الدرقية والكلى قبل بدء العلاج وبشكل منتظم بعد ذلك. قد يكون الليثيوم ماسخًا ولا يجب وصفه خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل.

يمكن استخدام مضادات الاختلاج، مثل فالبروات الصوديوم ولاموتريجين، والعقار المضاد للذهان olanzapine كوقاية في الاضطراب ثنائي القطب، عادةً كبديل ثاني لليثيوم. ينقل فالبروات نسبة عالية من خطر حدوث عيوب خلقية ويجب عدم استخدامه في النساء في سن الإنجاب. يمكن أن يسبب Olanzapine زيادة كبيرة في الوزن. (للحصول على قائمة بالآثار الجانبية للأدوية المضادة للذهان، انظر (**الإطار 28.26**).

الإنذار *Prognosis*

معدل النكس للاضطراب ثنائي القطب مرتفع، على الرغم من أن المرضى قد يكونون في حالة جيدة تمامًا بين النوبات. بعد نوبة واحدة، يبلغ متوسط خطر النكس السنوي حوالي 10–15٪، والذي يتضاعف بعد أكثر من ثلاث نوبات. هناك زيادة كبيرة في خطر الانتحار مدى الحياة بنسبة 5–10٪.

اضطرابات القلق Anxiety disorders

تتميز بمشاعر القلق والأفكار المقلقة وسلوكيات التجنب والأعراض الجسدية للاستثارة اللاإرادية. تنقسم اضطرابات القلق إلى ثلاثة أنواع فرعية رئيسية: الرهابي، الانتيابي (الذعر) والمعمم (**الإطار 28.28**). غالبًا ما تدفع طبيعة وبروز الأعراض الجسدية للمريض إلى تقديم الخدمات الطبية بشكل أولي. قد يكون القلق مرتبطًا بالتوتر وقد يتبع القلق الرهابي حادثًا مزعجًا. العديد من مرضى القلق يعانون أيضًا من الاكتئاب.

السمات السريرية *Clinical features*

اضطراب القلق الرهابي *Phobic anxiety disorder*

الرهاب هو خوف غير طبيعي أو مفرط من شيء أو موقف معين، مما يؤدي إلى تجنبه (مثل الخوف المفرط من الموت في حادث تحطم طائرة، مما يؤدي إلى تجنب الطيران). يُطلق على الخوف المعمم من الخروج بمفردك أو التواجد في

أماكن مزدحمة "رهاب الخلاء agoraphobia". يمكن أن تتطور الاستجابات الرهابية إلى إجراءات طبية مثل بزل الوريد.

اضطراب الهلع *Panic disorder*

يصف اضطراب الهلع الهجمات المتكررة للقلق الشديد، والتي لا تقتصر على أي موقف أو ظروف معينة. الأعراض الجسدية، مثل ألم الصدر، وخفقان القلب، وتنميل في الشفاه والأصابع، شائعة. تعود الأعراض جزئيًا إلى التنفس الزائد اللاإرادي (فرط التنفس). غالبًا ما يخشى المرضى الذين يعانون من نوبات الهلع حدوث مرض خطير، مثل النوبة القلبية أو السكتة الدماغية، ويطلبون العناية الطبية الطارئة. قد يختلط اضطراب الهلع مع رهاب الخلاء.

اضطراب القلق المعمم *Generalised anxiety disorder*

هذه حالة قلق مزمنة مرتبطة بقلق لا يمكن السيطرة عليه. غالبًا ما تدفع الأعراض الجسدية المصاحبة لتوتر العضلات واضطراب الأمعاء إلى مراجعة الطبيب

التشخيص *Diagnosis*

يتم التشخيص على أساس القصة السريرية والأعراض النموذجية، كما هو موضح أعلاه. عند الاشتباه في تشخيص اضطراب الهلع، يمكن تأكيد ذلك من خلال مطالبة المريض بفرط التنفس عمدًا لمدة 1–2 دقيقة ومراقبة ما إذا كانت الأعراض تزداد. يدل وجود قلاء تنفسي respiratory alkalosis في قياس غازات الدم الشرياني على فرط التنفس المزمن.

التدبير *Management*

العلاج النفسي *Psychological treatment*

التفسير والطمأنينة ضرورية، خاصة عندما يخشى المرضى من أن يكون لديهم حالة طبية خطيرة. نوعية. قد تكون هناك حاجة للعلاج. تشمل العلاجات الاسترخاء، والتعرض المتدرج (إزالة التحسس) للمواقف المخيفة لاضطرابات الرهاب، والعلاج المعرفي السلوكي.

العلاج الدوائي *Drug treatment*

مضادات الاكتئاب هي الخط الأول بالعلاج. عادة ما تكون الجرعة العلاجية أعلى لاضطرابات القلق منها للاكتئاب، وهناك بعض الأدلة على أن باروكستين (SSRI) وكلوميبرامين (TCA) لهما فعالية أكبر ضد اضطرابات القلق. يمكن أن تؤدي الآثار الجانبية المبكرة لمضادات الاكتئاب إلى تفاقم أعراض القلق في أول أسبوعين ويجب تحذير المرضى من ذلك.

تعتبر البنزوديازيبينات مفيدة على المدى القصير ولكن الاستخدام المنتظم (< 3 جرعات في الأسبوع) على المدى الطويل ينطوي على مخاطر عالية جداً للاعتماد. لذلك يجب أن تقتصر الوصفات الطبية العادية على 3 أسابيع ؛ بعد ذلك، يجب أن تقتصر الوصفات الطبية على الاستخدام العرضي كما هو مطلوب، مع المراجعة الدورية للحماية من زيادة الجرعة. البنزوديازيبينات قصيرة المفعول، مثل لورازيبام، لها بداية سريعة وتوفر راحة من الأعراض لمدة تصل إلى ساعتين ولكن لديها احتمالية أكبر للاعتماد عليها. يمكن أن تستغرق الأدوية ذات المفعول الأطول، مثل الديازيبام، ساعة حتى تصبح سارية المفعول عند تناولها عن طريق الفم ولكنها تخفف الأعراض لمدة تصل إلى 12 ساعة. يمكن أن تساعد حاصرات بيتا، مثل بروبرانولول، عندما تكون الأعراض الجسدية بارزة.

28.28 تصنيف اضطرابات القلق

	اضطراب القلق الرهابي	اضطراب الهلع	اضطراب القلق المعمم
الحدوث	ظرفية	انتيابي	مستمر
السلوك	الاجتناب	الهروب	هياج
التعريف	الخوف من الوضع	الخوف من الأعراض	قلق
الأعراض	عند التعرض	عرضي	مستمر

اضـــطراب الـوســـواس الـقـهري Obsessive–compulsive disorder

يتسم اضطراب الوسواس القهري (OCD) بـ "الهواجس obsessions" – الأفكار أو الصور أو الدوافع التي تكون متكررة وغير مرغوب فيها وعادة ما تكون مثيرة للقلق، ولكن يتم التعرف عليها على أنها خاصة بالفرد. في كثير من الحالات، تؤدي الوساوس إلى "دوافع القلق compulsions"، وهي أفعال متكررة تؤدي إلى تخفيف القلق. على عكس اضطرابات القلق التي نوقشت أعلاه، والتي تكون أكثر شيوعًا عند النساء، فإن الوسواس القهري شائع بشكل متساوٍ بين الرجال والنساء.

السمات السريرية *Clinical features*

تشمل الأمثلة الشائعة أفكار التلوث، مما يؤدي إلى عادة وتكرار غسل اليدين ، والأفكار في نسيان شيء ما، مما يؤدي إلى تكرار الفحص الذي يستغرق وقتًا طويلاً. تشمل التشاخيص التفريقية سلوك الفحص الطبيعي والمعتقدات الوهمية حول امتلاك الفكر.

التشخيص *Diagnosis*

يتم التشخيص على أساس القصة النموذجية، كما هو موضح أعلاه.

التدبير *Management*

عادة ما يستجيب الوسواس القهري إلى حد ما للأدوية المضادة للاكتئاب (جرعة عالية من كلوميبرامين أو SSRI ؛ انظر **الإطار 28.27**) و "منع الاستجابة للتعرض exposure response prevention" – وهو شكل من أشكال العلاج السلوكي المعرفي يتم فيه تشجيع المرضى على تعريض أنفسهم للفكر أو الموقف المخيف دون القيام بدوافع تخفيف القلق. ومع ذلك، فإن الانتكاسات شائعة، وغالبًا ما تصبح الحالة مزمنة.

الاضـــطرابات المرتبطة بالكرب Stress-related disorders

التفاعل الحاد للكرب Acute stress reaction

بعد حدث مرهق، مثل تشخيص طبي خطير أو حادث كبير، يصاب بعض الأشخاص بنمط مميز من الأعراض: حالة أولية من "الذهول" أو الارتباك يتبعها نشاط متغير (انسحاب أو هياج)، غالبًا مع القلق.

الأعراض عابرة وعادة ما يتم اختفاءها بالكامل في غضون أيام قليلة. غالبًا ما تصف الوسائط العادية هذا بأنه "صدمة".

اضطراب الإحكام Adjustment disorder

الاستجابة النفسية الأكثر شيوعًا للضغوط الرئيسية هي رد فعل عاطفي أقل حدة ولكنه أطول.

السمات الرئيسية *Clinical features*

العَرَض السائد عادةً هو الاكتئاب و / أو القلق، وهو غير مستمر أو شديد بما يكفي لتشخيص اضطراب الاكتئاب أو القلق. قد يكون هناك أيضًا غضب وسلوك عدواني وما يرتبط به من تعاطي مفرط للكحول. تتطور الأعراض في غضون شهر من بداية الإجهاد، وتعكس مدتها وشدتها العامل المجهد المستبطن. ردود فعل الحزن بعد الفجيعة هي نوع معين من اضطرابات الإحكام. تظهر على شكل فترة وجيزة من الخدر الانفعالي، تليها فترة من الضيق تستمر عدة أسابيع، حيث يشيع الحزن، والبكاء، واضطراب النوم، والشعور بعدم الجدوى futility، والغضب، و "المساومة bargaining". قد تحدث انفتالات في الإدراك Perceptual distortions، بما في ذلك إساءة تفسير الأصوات على أنها صوت الشخص الميت أو "رؤية" الشخص الميت. يصف "الحزن المرضي" رد فعل حزن يكون شديدًا أو مستمرًا بشكل غير طبيعي.

التشخيص *Diagnosis*

يتم التشخيص على أساس القصة النموذجية بعد حدث حياة مرهق، كما هو موضح أعلاه.

التدبير *Management*

غالبًا ما يكون كل ما هو مطلوب هو الاتصال المستمر مع الطبيب أو أي شخص آخر يمكنه الاستماع والطمأنينة والشرح وتقديم المشورة والدعم . لا يحتاج معظم المرضى إلى أدوية نفسية، على الرغم من أن البنزوديازيبينات تقلل من التيقظ arousal في تفاعلات الإجهاد الحاد ويمكن أن تساعد في النوم في اضطرابات الإحكام.

اضطراب ما بعد الصدمة Post-traumatic stress disorder

اضطراب ما بعد الصدمة (PTSD) هو استجابة متأخرة و / أو مطولة لحدث مرهق ذي طبيعة مهددة أو كارثية بشكل استثنائي. ومن الأمثلة على هذه الأحداث الكوارث الطبيعية والنشاط الإرهابي والحوادث الخطيرة ومشاهدة الوفيات المعنفة. قد يحدث اضطراب ما بعد الصدمة أيضًا في بعض الأحيان بعد العلاج الطبي أو العناية المركزة.

السمات السريرية *Clinical features*

عادة ما يتأخر تطور اضطراب ما بعد الصدمة من بضعة أيام إلى عدة أشهر بين الحدث الصادم وبداية الأعراض. الأعراض النموذجية هي الذكريات الاقتحامية المتكررة (ذكريات الماضي) للصدمة. اضطراب النوم، وخاصة الكوابيس (عادة ما تكون بسبب الحدث المؤلم) التي يستيقظ منها المريض في حالة من القلق ؛ أعراض التيقظ اللاإرادية (القلق، الخفقان، الجفل المعزز) ؛ صراخ انفعالي وتجنب المواقف التي تثير ذكريات الصدمة. غالبًا ما يترافق القلق والاكتئاب، وكثيراً ما يؤدي الإفراط في تعاطي الكحول أو المخدرات إلى تعقيد الصورة السريرية.

التشخيص *Diagnosis*

يتم التشخيص على أساس السمات السريرية النموذجية بعد حدث مؤلم في الحياة.

التدبير *Management*

في أعقاب الصدمة الكبيرة مباشرة، يكون الهدف الرئيسي هو تقديم الدعم والمشورة المباشرة وفرصة التنفيس الانفعالي (قد يكون استخلاص المعلومات ضارًا في الواقع). في اضطراب ما بعد الصدمة، تكون الأساليب النفسية المنظمة (العلاج المعرفي السلوكي، وإزالة حساسية حركة العين وإعادة المعالجة (EMDR)، وإدارة الإجهاد) فعالة. و الأدوية المضادة للاكتئاب فعالة بشكل معتدل.

الإنذار *Prognosis*

وتتأرجح الحالة في مسار متقلب، حيث يتعافى معظم المرضى في غضون عامين. وفي نسبة صغيرة، تصبح الأعراض مزمنة.

الاضطرابات جسدية الشكل Somatoform disorders

الميزة الأساسية لهذه الاضطرابات هي أن الأعراض الجسدية لا تفسر بحالة طبية (أعراض غير مفسرة طبياً)، ولا يتم تشخيصها بشكل أفضل كجزء من اضطراب الاكتئاب أو القلق. اشتقاق مصطلح "Somatoform" هو "يشبه الجسم". يتم وصف العديد من المتلازمات داخل هذه الفئة؛ هناك تداخل كبير بينهما، سواء في الأسباب الأساسية وفي العرض السريري.

الإمراضية *Pathogenesis*

سبب الاضطرابات الجسدية غير مفهوم تمامًا ولكن العوامل المساهمة تشمل الاكتئاب والقلق والتفسير الخاطئ للأعراض الجسدية كدليل على المرض والقلق المفرط بشأن المرض الجسدي والميل إلى طلب الرعاية الطبية. قد تكون القصة العائلية أو القصة السابقة لحالة معينة قد شكل معتقدات عند المريض حول المرض. قد يفاقم الأطباء المشكلة، إما عن طريق رفض الشكاوى على أنها غير موجودة أو عن طريق المبالغة في التأكيد والاستقصاء في احتمالية الإصابة بالمرض.

السمات السريرية *Clinical features*

يمكن أن تتظاهر الاضطرابات الجسدية بعدة طرق مختلفة، كما هو موضح أدناه.

الخلل الوظيفي اللاإرادي الجسدي *Somatoform autonomic dysfunction*

يصف هذا الأعراض الجسدية التي تشير إلى أعضاء الجسم التي تخضع إلى حد كبير لسيطرة الجهاز العصبي اللاإرادي. تشمل الأمثلة الأكثر شيوعًا نظام القلب والأوعية الدموية ("العصاب القلبي cardiac neurosis’") والجهاز التنفسي ("فرط التنفس النفسي المنشأ") والأمعاء ("القيء النفسي المنشأ" و "متلازمة القولون العصبي"). قد تكون الأدوية المضادة للاكتئاب والعلاج المعرفي السلوكي مفيدة.

اضطراب الألم الجسدي *Somatoform pain disorder*

يصف هذا الألم الشديد والمستمر الذي لا يمكن تفسيره بشكل كافٍ بحالة طبية. الأدوية المضادة للاكتئاب (خاصة الأدوية ثلاثية الحلقات والأدوية ذات التأثير المزدوج مثل دولوكستين) مفيدة، وكذلك بعض الأدوية المضادة للاختلاج، خاصة كاربامازيبين، جابابنتين، بريجابالين. يعتبر العلاج المعرفي السلوكي وفرق تدبير الألم متعددة التخصصات مفيدة أيضًا.

متلازمة التعب المزمن *Chronic fatigue syndrome*

تتميز متلازمة التعب المزمن (CFS) بالإرهاق المفرط بعد الحد الأدنى من المجهود البدني أو العقلي، وضعف التركيز، والدوخة، وآلام العضلات واضطراب النوم. قد يتبع هذا النمط من الأعراض عدوى فيروسية مثل كثرة الوحيدات العدوائية أو الأنفلونزا أو التهاب الكبد. تتداخل الأعراض مع أعراض الاكتئاب والقلق. هناك دليل جيد على أن العديد من المرضى يتحسنون من خلال ممارسة التمارين الرياضية المصنفة بعناية ومع العلاج المعرفي السلوكي، طالما تم شرح فوائد هذا العلاج بعناية.

28.29 الأعراض الشائعة للاضطراب التفارقي (التحويل)

- اضطراب المشية
- فقدان وظيفة الأطراف
- فقدان الصوت
- النوبات غير الصرعية
- فقدان الحواس
- العمى

اضطرابات التحويل التفارقية *Dissociative conversion disorders*

تتميز اضطرابات التحويل التفارقية بفقدان أو خلل الأداء العصبي الذي لا يعود بشكل كامل بمرض عضوي. قد تكون هذه وظائف نفسية مثل الذاكرة ("فقدان الذاكرة التفارقي")، أو الوظائف الحسية مثل الرؤية ("العمى التفارقي")، أو الوظائف الحركية ("اضطراب المشي الوظيفي") (الإطار 28.29). السبب مجهول ولكن هناك ارتباط بين الضغوط الحديثة وتجارب الطفولة السلبية، بما في ذلك الاعتداء الجسدي والجنسي. قد يؤدي المرض العضوي إلى حدوث التفكك ويقدم نموذجًا للأعراض. على سبيل المثال، غالبًا ما تحدث نوبات الصرع لدى المصابين بالصرع. قد يكون العلاج المعرفي السلوكي مفيدًا.

اضطراب الجسدنة *Somatisation disorder*

يتم تعريفه على أنه حدوث العديد من الأعراض الجسدية غير المفسرة طبيا والتي تؤثر على العديد من أجهزة الجسم. يُعرف أيضًا باسم متلازمة بريكت نسبة للطبيب الذي وصف الأعراض لأول مرة. غالبًا ما تبدأ الأعراض في وقت مبكر من البلوغ، ولكن يمكن أن يظهر اضطراب الجسدنة في وقت لاحق، عادةً بعد نوبة مرض جسدي. هذا الاضطراب أكثر شيوعًا عند النساء. قد يخضع المرضى للعديد من الاستقصاءات السلبية والعمليات غير المفيدة، وخاصة استئصال الرحم واستئصال المرارة. لا يوجد علاج مثبت باستثناء محاولة التأكد من تجنب الاستقصاءات والإجراءات الجراحية غير الضرورية لتقليل الضرر علاجي المنشأ.

الاضطراب المراقي *Hypochondriacal disorder*

المرضى الذين يعانون من هذه الحالة لديهم خوف أو اعتقاد قوي بأنهم مصابون بمرض خطير، وغالبًا ما يكون مميتًا (مثل السرطان)، ويستمر هذا الخوف على الرغم من الطمأنينة الطبية المناسبة. هم عادة قلقون للغاية ويسعون إلى العديد من الآراء والاستقصاءات الطبية في محاولات عقيمة ولكنها متكررة للتخفيف من مخاوفهم.

غالبًا ما يشبه الاضطراب المراقي الوسواس القهري OCD، ولكن في نسبة صغيرة من الحالات، يصل الاقتناع بوجود المرض إلى شدة الوهم. وأفضل مثال معروف هو الإصابة بالطفيليات ("داء الطفيليات الوهمية")، مما يدفع المرضى إلى استشارة أطباء الأمراض الجلدية. يمكن أن يكون العلاج المعرفي السلوكي مفيدًا. المرضى الذين يعانون من الأوهام قد يستفيدون من الأدوية المضادة للذهان. قد تصبح الحالة مزمنة.

اضطراب تشوه الجسم *Body dysmorphic disorder*

يُعرَّف هذا على أنه الانشغال بالشكل أو المظهر الجسدي، مع الاعتقاد بأن المرء مشوه بطريقة ما (كان يُعرف سابقًا باسم "رهاب خلل البنية dysmorphophobia"). قد يقدم الأشخاص المصابون بهذه الحالة طلبات غير مناسبة لإجراء جراحة تجميلية. قد يكون العلاج المعرفي السلوكي أو العلاج بمضادات الاكتئاب مفيدًا. قد يكون الاعتقاد في التشوه توهماً في بعض الأحيان، وفي هذه الحالة يمكن أن تساعد الأدوية المضادة للذهان.

التدبير *Management*

يعتمد تدبير المتلازمات المختلفة للشكاوى غير المفسرة طبياً الموضحة أعلاه على المبادئ العامة الموضحة في الإطار 28.30 والتي تمت مناقشتها بمزيد من التفصيل أدناه.

28.30 مبادئ التدبير العامة للأعراض غير المفسرة طبياً

- خذ قصة ودية كاملة
- استبعد المرض ولكن تجنب الاستقصاء أو الإحالة غير الضرورية
- ابحث عن متلازمات نفسية محددة قابلة للعلاج
- أظهر للمرضى أنك تصدق شكاواهم
- أسس علاقة تعاونية
- إعطاء تفسير إيجابي للأعراض، بما في ذلك ولكن دون المبالغة في التأكيد على العوامل النفسية.
- تشجيع العودة إلى الأداء الوظيفي الطبيعي

الاطمئنان *Reassurance*

يجب أن يُسأل المرضى عن أكثر ما يقلقهم. من الواضح أنه قد يكون من غير الحكمة القول بشكل قاطع أن المريض لا يعاني من أي مرض، حيث يصعب إثبات ذلك على وجه اليقين. ومع ذلك، يمكن التأكيد على أن احتمالية الإصابة بمرض ما منخفضة وأن الأطباء غالبًا ما يرون المرضى الذين يعانون من أعراض جسدية ولكن ليس لديهم مرض جسدي. إذا طلب المرضى مرارًا وتكرارًا طمأنة لنفس المشكلة الصحية على الرغم من الطمأنينة، فقد يكون لديهم توهم.

التوضيح *Explanation*

يحتاج المرضى إلى تفسير إيجابي لأعراضهم. من غير المفيد أن نقول إن الأعراض نفسية أو "كلها في الفكر". بدلاً من ذلك، قد يكون مصطلح مثل "وظيفي" (بمعنى أن الأعراض تمثل اضطرابًا قابلاً للانعكاس في الوظيفة الجسدية) أكثر قبولًا. عندما يكون ذلك ممكنًا، من المفيد وصف آلية فيزيولوجية معقولة مرتبطة بعوامل نفسية مثل الإجهاد وتشير ضمنيًا إلى أن الأعراض قابلة للعكس. على سبيل المثال، في متلازمة القولون العصبي، يؤدي الإجهاد النفسي إلى زيادة تنشيط الجهاز العصبي اللاإرادي، مما يؤدي إلى انقباض العضلات الملساء في جدار الأمعاء، مما يؤدي بدوره إلى الألم واضطراب الأمعاء.

النصيحة *Advice*

يجب أن يركز ذلك على كيفية التغلب على العوامل التي تديم الأعراض: على سبيل المثال، عن طريق حل المشكلات الاجتماعية المجهدة أو عن طريق ممارسة الاسترخاء. يمكن للطبيب أن يتقدم لمراجعة التطور المحرز، ليصف (على سبيل المثال) دواء مضاد للاكتئاب، وإذا كان ذلك مناسبا، للإشارة إلى العلاج الطبيعي أو العلاجات النفسية مثل CBT. مواقف الأقارب يجب أن تواجه إذا اعتمد على دورها المحصن بشكل مفرط وعززت عجز المريض من غير قصد.

العلاج الدوائي *Drug treatment*

غالبًا ما تكون الأدوية المضادة للاكتئاب مفيدة، حتى لو لم يكن المريض مكتئبًا.

العلاج النفسي *Psychological treatment*

هناك دليل على فعالية العلاج المعرفي السلوكي. قد يكون للعلاجات النفسية الأخرى مثل IPT دور أيضًا.

التأهيل *Rehabilitation*

عندما يكون هناك إعاقة مزمنة، لا سيما في الاضطراب التفارقي (التحويل)، قد تكون إعادة التأهيل البدني التقليدي أفضل نهج.

العناية المشتركة *Shared care*

من المطلوب رعاية مخططة مستمرة للمرضى الذين يعانون من أعراض مزمنة مستعصية، خاصة تلك الخاصة باضطراب الجسدنة. ربما تكون المراجعة من قبل نفس الاختصاصي، التي تتخللها زيارات إلى نفس الطبيب العام، هي أفضل طريقة لتجنب إعادة الإحالة المتعددة غير الضرورية للإستقصاء، للتأكد من أن الجوانب القابلة للعلاج من مشاكل المريض، مثل الاكتئاب، يتم تدبيرها بفعالية لتجنب أن يكون الطبيب العام GP محبطاً.

اضطرابات الأكل Eating disorders

هناك نوعان من اضطرابات الأكل المحددة جيدًا، وهما فقدان الشهية العصبي (AN) والشره المرضي العصبي (BN). يتشاركان في بعض الميزات المتداخلة. 90 في المائة من المصابين هم من الإناث. هناك انتشار أعلى بكثير لسلوك الأكل غير الطبيعي بين السكان لا يفي بالمعايير التشخيصية للقهم العصبي أو النهام العصبي، ولكنه قد يجتذب واسم تشخيصي مثل "اضطراب الأكل بشراهة". في المجتمعات المتقدمة، يمكن القول إن السمنة مشكلة أكبر بكثير ولكنها عادة ما تعتبر اضطرابًا في نمط الحياة أو في وظائف الأعضاء أكثر من كونها اضطرابًا نفسيًا.

فقدان الشهية العصبي Anorexia nervosa

يبلغ خطر الإصابة بفقدان الشهية العصبي على مدى الحياة بالنسبة للنساء اللواتي يعشن في أوروبا حوالي 1–2٪ (بالنسبة للرجال أقل من 0.5٪) مع بلوغ ذروة العمر من 15 إلى 19 عامًا. تشمل العوامل المؤهبة عوامل عائلية (يبدو أن كل من العوامل البيئية الجينية والمشتركة تلعب دورًا) وسمات الشخصية "العصبية". غالبًا ما يكون المرض ناتجًا عن فقدان الوزن، سواء كان ذلك بسبب اتباع نظام غذائي غير مرضي / زيادة التمارين الرياضية أو المرض الجسدي مثل اضطرابات الجهاز الهضمي أو داء السكري. لا يتعامل العديد من المرضى مع الخدمات المتخصصة وليس من غير المألوف أن يكون التظاهر الأول بمشكلة طبية (**الإطار 28.31**) بدلاً من خدمات الطب النفسي.

السمات السريرية *Clinical features*

هناك خسارة ملحوظة في الوزن، ناتجة عن تجنب الطعام، وغالبًا ما يترافق مع الإفراط في تناول الطعام، والتطهير، والتمارين الرياضية المفرطة و / أو استخدام مدرات البول والملينات. إن صورة الجسد مشوشة للغاية لدرجة أنه على الرغم من الهزال، لا يزال المرضى يشعرون بزيادة الوزن والرعب من زيادة الوزن. هذه الانشغالات شديدة وواسعة الانتشار، وقد يتم تشكيل المعتقدات الخاطئة بقناعة تقترب من الوهم. القلق والاكتئاب أعراض مصاحبة شائعة. قد يتطور الشعر الناعم (الزغب) على الظهر والساعدين والخدين. يرتبط الجوع الشديد بمجموعة واسعة من التغيرات الجسدية الفيزيولوجية والمرضية. قد تتأثر جميع أجهزة الأعضاء، على الرغم من أن أخطر المشاكل هي أمراض القلب والهيكل العظمي (**الإطار 28.31**).

الإمراضية *Pathogenesis*

السبب الأساسي غير واضح ولكن ربما يشمل الشخصية (العصبية المرتفعة)، والعوامل الوراثية (تشير دراسات التوائم إلى قابلية التوريث من 0.3 إلى 0.5) والعوامل البيئية، بما

في ذلك، في العديد من المجتمعات، الضغط الاجتماعي على المرأة لتكون نحيفة.

التشخيص *Diagnosis*

ترد معايير التشخيص في **الإطار 28.32**. يأتي التشخيص التفريقي من أسباب أخرى لفقدان الوزن، بما في ذلك الاضطرابات النفسية مثل الاكتئاب، والحالات الطبية مثل مرض التهاب الأمعاء وسوء الامتصاص وقصور الغدة النخامية والسرطان، على الرغم من أنه من المهم تذكر أن القهم العصبي يمكن أن يختلط مع أي من هذه. يعتمد التشخيص على الخوف الواضح من السمنة على الرغم من النحافة، وعلى عدم وجود تفسير بديل مناسب لفقدان الوزن.

التدبير *Management*

يهدف التدبير إلى ضمان الرفاهية الجسدية للمرضى مع مساعدتهم على زيادة الوزن من خلال معالجة المعتقدات والسلوكيات التي تحافظ على الوزن المنخفض. يُعطى العلاج عادةً في العيادة الخارجية. يجب حجز علاج المرضى الداخليين لأولئك المعرضين لخطر الوفاة من مضاعفات طبية أو من الانتحار. هناك قاعدة أدلة محدودة للعلاجات النفسية القائمة على العلاج المعرفي السلوكي. العلاج السلوكي الأسري (FBT) له فاعلية بين المراهقين وليس البالغين. لم تثبت فائدة العقاقير ذات التأثير النفسي في القهم العصبي، ولكن يمكن الإشارة إلى الأدوية المضادة للاكتئاب عند المصابين باضطراب اكتئابي مرضي مرافق واضح.

من الأفضل تحقيق زيادة الوزن بطريقة تعاونية. يتم اللجوء أحيانًا إلى القبول الإجباري وإعادة التغذية (بما في ذلك التغذية بالأنبوب) عندما يكون المرضى معرضين لخطر الموت وفشل التدابير الأخرى. في حين أن هذا قد يؤدي إلى تحسن قصير المدى في الوزن، إلا أنه نادرًا ما يغير التشخيص على المدى الطويل.

28.31 الآثار الجانبية الطبية لاضطرابات الأكل

قلبية

- تشوهات مخطط كهربية القلب: انعكاس الموجة T، وانخفاض ST وتطاول QTc
- عدم انتظام ضربات القلب، بما في ذلك بطء القلب الجيبي الشديد واضطرابات النظم القلبي البطيني

دموية

- فقر الدم ونقص الصفيحات ونقص الكريات البيض

الغدد الصم

- تأخر البلوغ أو توقفه
- تأخر النمو وقصر القامة
- انقطاع الطمث
- حالة الغدة الدرقية المريضة

الاستقلاب

- تبولن الدم
- حصيات الكلى
- هشاشة العظام

الجهاز الهضمي

- الإمساك
- اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية

الإنذار *Prognosis*

لم يعد ثلثا المرضى الذين يعانون من القهم العصبي يستوفون معايير التشخيص في متابعة لمدة 5 سنوات. ومع ذلك، تشير دراسات المتابعة طويلة المدى إلى أن العديد من المصابين يستمرون في انخفاض مؤشر كتلة الجسم نسبيًا (BMI)، مما يشير إلى أن الأعراض لا تختفي تمامًا. ما يقرب من 20 ٪ من المرضى يصابون باضطراب مزمن ومستعصٍ. تظهر دراسات المتابعة طويلة الأمد أن مؤشر كتلة الجسم الأدنى مدى الحياة هو أقوى مؤشر إنذاري (يرتبط مؤشر كتلة الجسم <11.5 مع معدل وفيات معياري يبلغ 4–5). المؤشرات الأخرى للتشخيص السيئ هي النهام العصبي المرافق والتركيبة السكانية غير النمطية (بداية مبكرة جدًا أو متأخرة نسبيًا، جنس الذكور). 40% من الوفيات الإضافية ناتجة عن الانتحار، والباقي بسبب مضاعفات الجوع.

28.32 معايير التشخيص لاضطرابات الأكل

فقدان الشهية العصبي

- فقدان الوزن بنسبة 15٪ على الأقل من إجمالي وزن الجسم (أو مؤشر كتلة الجسم 17.5)
- تجنب الأطعمة عالية السعرات الحرارية
- تشويه صورة الجسم بحيث يعتبر المرضى أنفسهم دهونًا حتى في حالة نقص الوزن الشديد
- انقطاع الطمث لمدة 3 أشهر على الأقل

الشره المرضي العصبي

- نوبات متكررة من الإفراط في الأكل
- عدم ضبط النفس في الأكل بشراهة
- التقيؤ الذاتي أو التطهير أو اتباع نظام غذائي بعد الشره
- الحفاظ على الوزن ضمن الحدود الطبيعية

الشره المرضي العصبي Bulimia nervosa

يصعب تحديد مدى انتشار النهام العصبي بدقة، حيث إن نسبة صغيرة فقط من المصابين به يتلقون العناية الطبية. يُعتقد أنه أكثر شيوعًا من AN، مع نسبة إصابة متماثلة الجنسين. يكون الحد الأقصى لسن البدء متأخرًا قليلاً عن القهم العصبي، وعادةً في أواخر المراهقة أو بداية حياة البلوغ.

السمات السريرية *Clinical features*

المرضى الذين يعانون من النهام العصبي عادة ما يكون وزنهم طبيعيًا أو قريبًا منه (على عكس القهم العصبي)، لكن يظهرون خوفًا مرضيًا من السمنة المرتبطة بسلوك الأكل المضطرب. يشرعون بشكل متكرر في الأكل بشراهة، وغالبًا ما يتبع ذلك إجراءات تصحيحية مثل القيء الذاتي.

التشخيص *Diagnosis*

ترد معايير التشخيص في **الإطار 28.32**. تشمل العلامات الجسدية للقيء الذاتي المتكرر الأسنان المحفورة (من حمض المعدة)، والدُشبذات على المفاصل ("علامة راسل") وتضخم الغدة النكفية. هناك العديد من المضاعفات الجسدية المرتبطة بها، بما في ذلك العواقب السنية والمرئية للقيء المتكرر، بالإضافة إلى تشوهات الكهارل، وعدم انتظام ضربات القلب، ومشاكل الكلى (انظر **الإطار 28.31**).

الاستقصاءات *Investigations*

يمكن أن يؤدي القيء الذاتي و / أو تعاطي الملينات ومدرات البول إلى اضطرابات كهارل مهمة سريريًا، بما في ذلك نقص بوتاسيوم الدم مما يؤدي إلى عدم انتظام ضربات القلب. ومن ثم، فمن الممارسات الجيدة قياس اليوريا والشوارد والحصول على مخطط كهربية القلب عندما تكون هذه السلوكيات بارزة في أي مريض وعندما يشتبه في النهام العصبي في أي مريض داخلي. يمكن أن يؤدي القيء المتكرر أيضًا إلى حدوث تمزق في المريء. إذا كانت الأعراض توحي بذلك، يجب إجراء التنظير الداخلي.

التدبير *Management*

يحقق علاج الشره المرضي بالعلاج المعرفي السلوكي تحسينات قصيرة وطويلة المدى. قد تكون المساعدة الذاتية الموجهة و IPT ذات قيمة أيضًا. هناك أيضًا دليل على الاستفادة من الفلوكستين SSRI، ولكن قد تكون هناك حاجة لجرعات عالية تصل إلى 60 ملغ يوميًا لفترة طويلة تصل إلى عام واحد ؛ يبدو أن هذا مستقل عن التأثير المضاد للاكتئاب.

الإنذار *Prognosis*

لا يرتبط الشره المرضي بزيادة معدل الوفيات ولكن نسبة من المصابين به يصابون بفقدان الشهية. بعد 10 سنوات من المتابعة، ما يقرب من 10 ٪ لا يزالون على ما يرام، و 20 ٪ لديهم درجة تحت سريرية من الشره المرضي، والباقي قد تعافوا.

الاضطرابات الشخصية Personality disorders

تشير الشخصية إلى مجموعة الخصائص والسمات السلوكية التي تصف بشكل أفضل أنماط تفاعل الفرد مع العالم. تختلف شدة سمات معينة من شخص لآخر، على الرغم من أن معظم

الناس يظهرون إلى حد ما بعض السمات، مثل الخجل أو التهيج. يتم تشخيص اضطراب الشخصية (PD) عندما تتسبب شخصية الفرد في حدوث مشكلات مستمرة وشديدة للشخص أو للآخرين.

الإمراضية *Pathogenesis*

يبدو أن بعض حالات PDs لها جانب موروث (خاصة الأنواع الفرعية الفصامية وجنون العظمة) ولكن معظمها أكثر ارتباطًا بالتنشئة غير المرضية وتجارب الطفولة المعاكسة.

السمات السريرية *Clinical features*

يمكن أن يتظاهر PD بطرق مختلفة. على سبيل المثال، قد يكون القلق واضحًا لدرجة أن الفرد نادرًا ما يخوض في أي موقف يخشى فيه التدقيق. قد تحدث سمات غير اجتماعية، مثل تجاهل رفاهية الآخرين وعدم الشعور بالذنب فيما يتعلق بالآثار السلبية لأفعال الفرد على الآخرين. إذا تم نطقها، فقد تؤدي إلى إلحاق الضرر بالآخرين أو الأعمال الإجرامية أو المهن الناجحة، كما هو الحال في السياسة.

التشخيص *Diagnosis*

من الممكن تصنيف PD إلى عدة أنواع فرعية (مثل غير مستقر عاطفياً أو غير اجتماعي أو اتكالي)، اعتمادًا على السمات السلوكية المعينة في السؤال. قد يستوفي المريض الذي يحقق معايير التشخيص لنوع فرعي واحد معايير أخرى. نظرًا لأن التخصيص لنوع فرعي معين يعطي القليل من التوجيه للتدبير أو الإنذار، فإن التصنيف ذو قيمة محدودة. يتطلب التشخيص منظورًا طوليًا، مع وجود دليل واضح على أن السمات السلوكية للمريض ونمط التفاعل مع العالم كانت موجودة طوال حياته البالغة، وكانت واضحة عبر مجموعة من العلامات وتسببت في مشاكل متكررة ومستمرة. قد يكون من الصعب تحقيق ذلك خلال مقابلة واحدة، ويحذر معظم الأطباء النفسيين من إجراء تشخيص لاضطراب الشخصية حتى يتم فحص المريض عدة مرات والحصول على حسابات داعمة.

من الشائع أن يصاحب شلل الرعاش حالات نفسية أخرى، مما يجعل علاج الحالة الأخيرة أكثر صعوبة وبالتالي يؤثر على تشخيصها.

التدبير *Management*

عادة ما تستمر حالات PDs طوال الحياة ولا يتم علاجها بسهولة. عادة ما تصبح أقل شدة مع تقدم العمر ولكن يمكن أن تظهر مرة أخرى في سياق التدهور المعرفي. خيارات العلاج محدودة ولكن هناك بعض الأدلة على أن PD غير المستقر عاطفياً قد يستجيب للعلاج السلوكي الجدلي (DBT). قد يستفيد مريض PD القلق (المنعزل) والمهووس (اللاعقلاني) من وصف الأدوية المزيلة للقلق، في حين يمكن تحسين PD المذعور / الفصامي عن طريق العلاج بجرعات منخفضة من العوامل المضادة للذهان.

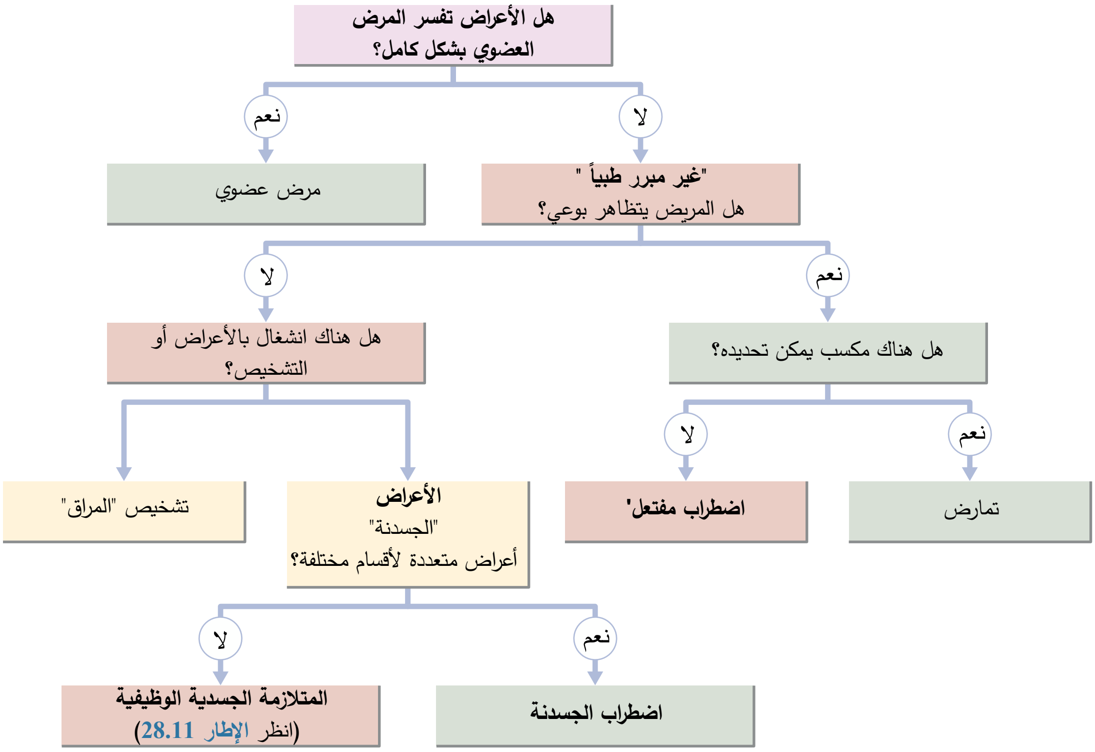
غالبًا ما تظهر أنماط التفاعل الإشكالية وغير المرنة التي تميز PD في تفاعل المريض مع الخدمات الصحية ويمكن أن تشكل تحديًا لكل من الخدمة والمريض. يمكن أن يساعد الاتصال السريري الواضح المدعوم بوثائق قوية في تقليل أي اضطراب محتمل.

الاضطراب المفتعل والتمارض Factitious disorder and malingering

يصف الاضطراب المفتعل التظاهر المتكرر والمتعمد لعلامات أو أعراض المرض للحصول على رعاية طبية.

الإمراضية *Pathogenesis*

من الصعب فهم ما الذي يحفز الشخص على التصرف بهذه الطريقة. تم اقتراح العديد من النظريات ولكن الخداع الذي يكمن في قلب الحالة يجعل من المستحيل جمع بيانات دقيقة يمكن من خلالها استخلاص استنتاجات موثوقة.


هل الأعراض تفسر المرض العضوي بشكل كامل؟
لا
نعم
"غير مبرر طبياً "
هل المريض يتظاهر بوعي؟
مرض عضوي
نعم
لا
هل هناك مكسب يمكن تحديده؟
هل هناك انشغال بالأعراض أو التشخيص؟
نعم
لا
تمارض
اضطراب مفتعل
الأعراض
"الجسدنة"
أعراض متعددة لأقسام مختلفة؟
تشخيص "المراق"
نعم
لا
اضطراب الجسدنة
المتلازمة الجسدية الوظيفية
(انظر الإطار 28.11)

شكل 28.6 تشخيص الأعراض غير المفسرة طبيا (*MUS*).

السمات السريرية *Clinical features*

عادة ما يكون الاضطراب المزيف طبيًا ولكن يمكن أن يكون مرضًا نفسيًا (على سبيل المثال، التقارير الكاذبة عن الهلوسة أو أعراض الاكتئاب). مثال على الاضطراب المفتعل الطبي هو غمس مقياس حرارة في مشروب ساخن لتزييف الحمى. الاضطراب المفتعل غير شائع وهو مهم للتمييز عن الاضطرابات الجسدية. يتم عرض خوارزمية التشخيص المقترحة في الشكل 28.6.

متلازمة مونشاوزن *Münchausen's syndrome*

يشير هذا إلى شكل مزمن وخيم من الاضطراب المفتعل. يسافر المرضى بشكل مميز على نطاق واسع، وأحيانًا يزورون عدة مستشفيات في يوم واحد. على الرغم من أن الحالة نادرة، فإن هؤلاء المرضى لا يُنسون لأنهم حاضرون بشكل كبير. يمكن أن تكون القصة مقنعة بدرجة كافية لإقناع الأطباء بإجراء الاستقصاءات أو بدء العلاج، بما في ذلك الجراحة الاستقصائية. قد يكون من الممكن تتبع قصة المريض وإظهار أنه حضر بشكل مشابه في مكان آخر، وغالبًا ما يتم تغيير الاسم عدة مرات. تحتفظ بعض أقسام الطوارئ بقوائم بمثل هؤلاء المرضى.

التمارض *Malingering*

التمارض هو وصف للسلوك، وليس تشخيصًا نفسيًا. إنه يشير إلى المحاكاة المتعمدة والواعية لعلامات المرض والإعاقة لتحقيق مكاسب محددة (المرضى لديهم دوافع واضحة لهم ولكنهم يخفونها في البداية عن الأطباء). ومن الأمثلة على ذلك تجنب المسؤوليات المرهقة (مثل العمل أو المثول أمام المحكمة) أو السعي لتحقيق مكاسب مالية (مطالبات احتيالية للحصول على مزايا أو تعويضات). قد يكون من الصعب اكتشاف التمارض في التقييم السريري ولكن يقترحه التهرب أو التناقض في القصة.

التدبير *Management*

يتم التدبير من خلال المواجهة اللطيفة ولكن الحازمة مع دليل واضح على اختلاق المرض، إلى جانب عرض الدعم النفسي. عادة ما يتم رفض العلاج ولكن التعرف على الحالة قد يساعد في تجنب المزيد من الضرر علاجي المنشأ.

الاضطرابات النفسية النفاسية Puerperal psychiatric disorders

هناك ثلاثة أعراض نفسية مهمة بعد الولادة. عند تدبير هذه الحالات، من المهم دائمًا مراعاة كل من الأم والطفل والعلاقة بينهما (الإطار 28.33).

قلق مابعد الولادة Post-partum blues

يتميز هذا بالتهيج والمزاج المتقلب والدموع. تتأثر حوالي 80٪ من النساء إلى حد ما. تبدأ الأعراض بعد الولادة بفترة وجيزة، وعادة ما تبلغ ذروتها في اليوم الرابع تقريبًا ثم تختفي تلقائيًا في غضون أسابيع قليلة. في حين أن أسباب الكآبة النفاسية غير مفهومة تمامًا، فمن المحتمل أن تكون مرتبطة بالتغيرات الهرمونية أو الفيزيولوجية المرتبطة بالولادة. لا يوجد علاج مطلوب، بخلاف طمأنة الأم والبقاء بحالة حذرلتطور اكتئاب ما بعد الولادة.

28.33 المرض النفسي والحمل

- **الاضطراب النفسي والحمل:** ضع في اعتبارك دائمًا التأثيرات على الأم والجنين والطفل.
- **الاضطراب ثنائي القطب:** يجب أن تحصل النساء على مشورة ما قبل الحمل لأن هناك مخاطر عالية للغاية من الانتكاس بعد الولادة وبعض مثبتات الحالة المزاجية ماسخة.
- **العلاجات النفسية والحمل:** قم دائمًا بإجراء تقييم فردي للمخاطر والفوائد مع مراعاة التأثيرات على الأم والجنين والطفل.
- **الحالة المزاجية المنخفضة بعد الولادة ("الكآبة"):** الأسابيع 1 - 3 ؛ معظم الحالات عابرة.
- **مزاج المنخفض باستمرار وانعدام التلذذ:** قد يشير إلى مرض اكتئابي.
- **الذهان النفاسي:** يتطور بسرعة وهو مؤشر على القبول النفسي.

اكتئاب مابعد الولادة Post-partum depression

يحدث هذا في 10–15٪ من النساء، ويبدأ عادةً في غضون شهر من الولادة (على الرغم من أن النساء غالبًا ما يعانين لبعض الوقت قبل المجيء). يمكن تمييزه عادة عن القلق ما بعد الولادة من خلال مدة وشدة الأعراض، ولا سيما انعدام التلذذ (فقدان القدرة على المتعة) والأفكار السلبية. تشمل عوامل الخطر قصة سابقة للاكتئاب، وقصة سابقة لاكتئاب ما بعد الولادة، واكتئاب ما قبل الولادة، وقلق ما قبل الولادة. على عكس الاكتئاب الذي يظهر في أوقات أخرى، فإن اكتئاب ما بعد الولادة ليس أكثر شيوعًا في الفئات الاجتماعية والاقتصادية الأدنى ؛ انتشار مماثل في جميع الفئات الاجتماعية. التشخيص والتفسير والطمأنينة مهمة. ينبغي النظر في العلاجات النفسية والعقاقير المعتادة للاكتئاب لتقليل التأثير على الأم والطفل في وقت مهم للغاية لكليهما. يتوفر عدد من الإرشادات المفيدة لإبلاغ قرارات وصف الأدوية. يجب النظر في المخاطر المحتملة على كل من الأم والطفل، وإذا كان الدخول إلى المستشفى مطلوبًا، فيجب أن يكون ذلك بشكل مثالي لوحدة الأم والطفل.

الذهان النفاسي Puerperal psychosis

تبدأ الذروة في أول أسبوعين بعد الولادة ولكن يمكن أن يظهر بعد عدة أسابيع. وهو من المضاعفات النادرة والخطيرة التي تصيب حوالي 1 من كل 500 امرأة. هناك ارتباط قوي مع القصة الشخصية أو العائلية للاضطراب ثنائي القطب. عادة ما يأخذ شكل ذهان هوسي أو اكتئابي ولكن مع ظهور مفاجئ وتذبذب في الشدة. الهذيان أمر نادر الحدوث مع تدبير الولادة الحديثة ولكن لا يزال من الضروري أخذها في الاعتبار عند التشخيص التفريقي. الشك والإخفاء والاندفاع سمات شائعة لذهان النفاس ؛ ومن ثم فإن المخاطر التي يتعرض لها كل من الأم والطفل كبيرة. الأولوية السريرية هي ضمان سلامة كل من الأم والطفل، ولذا فإن القبول النفسي، من الناحية المثالية لوحدة الأم والطفل ، ضروري عادة. يعكس العلاج الدوائي الصورة السريرية ؛ يُشار دائمًا إلى الأدوية المضادة

للذهان، مع تعزيزها بمضادات الاكتئاب إذا كانت الصورة للاكتئاب الذهاني و / أو مثبتات الحالة المزاجية إذا كانت الصورة ثنائية القطب. تتعافى معظم النساء ولكن خطر التكرار بعد الولادات اللاحقة هو 50٪ وتتطور بعض النساء إلى نوبات ذهانية غير مرتبطة بالولادة، وعادة ما يكون الاضطراب ثنائي القطب.

الاضطرابات النفسية أثناء الحمل Psychiatric disorders during pregnancy

يمكن أن يؤثر الحمل على مسار الأمراض النفسية والاضطراب العاطفي ثنائي القطب على وجه الخصوص. الأدوية التي تعمل على استقرار الحالة المزاجية مثل الليثيوم والفالبروات، الموصوفة للوقاية من الاضطراب ثنائي القطب، هي أدوية ماسخة ويجب تجنبها كلما أمكن ذلك. توصي معظم الإرشادات بتأجيل الحمل حتى لا تكون هناك حاجة إلى دواء استقرار الحالة المزاجية، أو استبدال مثبت الحالة المزاجية بمضادات الذهان مثل الكلوربرومازين. علاوة على ذلك، ترتبط فترة ما بعد الولادة مباشرة بزيادة كبيرة في خطر الانتكاس في الاضطراب ثنائي القطب: تشير الدراسات إلى معدلات انتكاس تصل إلى 60 ٪ في الأشهر الثلاثة الأولى بعد الولادة في غياب الأدوية الوقائية. عندما يحدث الانتكاس بعد الولادة، لا تكون المخاطر أعلى من الأوقات الأخرى فحسب، بل تكون بداية المرض أسرع أيضًا، وتكون الأعراض أكثر حدة والإخفاء أكثر وضوحًا. يتطلب الانتكاس بعد الولادة للاضطراب العاطفي ثنائي القطب علاجًا متخصصًا عاجلاً، وعادةً ما يشمل القبول النفسي في وحدة الأم والطفل. من الناحية المثالية، يجب أن تُقدم للنساء اللواتي يعانين من اضطرابات عقلية كبيرة مثل الاضطراب العاطفي ثنائي القطب مشورة خبيرة قبل الحمل لمساعدتهن على اتخاذ قرارات مستنيرة بشأن الأدوية والجوانب الأخرى للرعاية النفسية. يجب الاتفاق على خطة شاملة لتدبير مخاطر ما بعد الولادة أثناء الحمل.

الطب النفسي والقانون

يحدث الطب في إطار قانوني، يتألف من تشريع (قانون تشريعي) صاغه البرلمان أو هيئات حاكمة أخرى، سابقة مبنية من أحكام المحاكم على مر الزمن (السوابق القضائية)، والتقاليد الراسخة (القانون العام). يتشابه الطب النفسي مع فروع الطب الأخرى في تطبيق القانون العام والسوابق القضائية ولكنه يختلف في أن المرضى الذين يعانون من اضطرابات نفسية يمكن أن يخضعوا أيضًا لمتطلبات تشريعية للبقاء في المستشفى أو للخضوع للعلاجات التي يرفضونها، مثل إعطاء الأدوية المضادة للذهان مريض مصاب بالفصام الحاد يفتقر إلى البصيرة وتشكل أعراضه و / أو سلوكه خطرًا على نفسه أو على الآخرين.

لدى المملكة المتحدة ثلاثة قوانين مختلفة للصحة العقلية، تغطي إنجلترا وويلز، واسكتلندا، وأيرلندا الشمالية، وقد تم تعديلها جميعًا مؤخرًا. قد يكون لدى البلدان الأخرى أحكام مختلفة للغاية. من المهم للممارسين أن يكونوا على دراية بالأحكام ذات الصلة التي تنطبق في ولاياتهم القضائية ومن المرجح أن تنشأ في البيئات السريرية التي يعملون فيها.

أدخلت جميع البلدان التي تشكل المملكة المتحدة أيضًا قوانين العجز في السنوات الأخيرة، مع أحكام مفصلة تغطي العلاج الطبي للمرضى غير القادرين على الموافقة، سواء كان هذا العجز ناتجًا عن مرض جسدي أو عقلي. بشكل عام، فإن المبدأ التوجيهي في القانون البريطاني هو أنه يجب أن يكون الناس أحرارًا في اتخاذ قراراتهم الخاصة بشأن أي علاج طبي مقترح، باستثناء الحالات التي تكون فيها قدرتهم على اتخاذ هذا القرار و / أو توصيله ضعيفة بشكل واضح (بسبب المرض العقلي أو العجز البدني). يجب أن تكون أي قيود أو إجراءات قهرية مطبقة هي الحد الأدنى الضروري، ويجب أن يتم تطبيقها فقط طالما كان ذلك ضروريًا، ويجب أن تكون هناك فائدة للمريض توازن بين القيود المفروضة. يجب أن تكون هناك أيضًا أحكام للاستئناف والرقابة.

مزيد من المعلومات

Books and journal articles الكتب والمقالات الصحفية

Hofer H, Pozzi A, Joray M, et al. Safe refeeding management of anorexia nervosa inpatients: an evidence-based protocol. Nutrition 2014; 30:524–30.

Steel RM. Factitious disorder (Munchausen's syndrome). J R Coll Physicians Edinb 2009; 39:343–7.

Taylor D, Meader N, Bird V, et al. Pharmacological interventions for people with depression and chronic physical health problems: systematic review and meta-analyses of safety and efficacy. Br J Psychiatry 2011; 198:179–88.

Whiteford HA, Degenhardt L, Rehm J, et al. Global burden of disease attributable to mental and substance use disorders: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet 2013; 382: 1575–86.

Websites المواقع

cebmh.com Centre for Evidence-based Mental Health.

dementia.ie/images/uploads/site-images/ACE-III_Scoring_(UK).pdf Addenbrooke's Cognitive Examination – 3rd edn (ACE-III): administration and scoring guide.

mind.org.uk Information on depression.

mocatest.org Montreal Cognitive Assessment.

neurosymptoms.org A guide to medically unexplained neurological symptoms.

niaaa.nih.gov/ Information on alcoholism.

nice.org.uk National Institute for Health and Care Excellence: treatment guidelines for depression.

ocdaction.org.uk Useful information about obsessive–compulsive disorder.

rcpsych.ac.uk/info/index.htm Royal College of Psychiatrists: mental health information.

sign.ac.uk Scottish Intercollegiate Guidelines Network: treatment guidelines for depression, including Guideline 127 – Management of perinatal mood disorders.

who.int/mental_health/ World Health Organisation: mental health and brain disorders.

www4.parinc.com/ Mini-Mental State Examination.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

29

SH Ibbotson

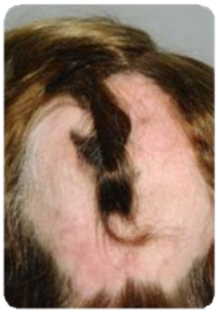
طِبُّ الجلد

الفحص السريري في الأمراض الجلدية 1964
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 1966
الاستقصاء في أمراض الجلد 1969
عرض المشاكل في الأمراض الجلدية 1972
الكتل والآفات 1972
الطفح الجلدي 1974
النفاطات 1974
الحكة 1977
الحساسية الضيائية 1980
قرحات الساق 1983
التصبغ غير الطبيعي 1986
تشوهات الشعر والأظافر 1986
فشل الجلد الحاد 1986
مبادئ تدبير الأمراض الجلدية 1987
التدابير العامة 1987
العلاجات الموضعية 1987
العلاج الضوئي والكيميائي الضوئي 1990
العلاجات الجهازية 1990
الجراحة الجلدية 1992
العلاجات غير الجراحية 1992
أورام الجلد 1993
الأورام الخبيثة 1994
افات الجلد الحميدة 2002
الإنتانات والطفيليات الجلدية الشائعة 2005
الإنتانات الجرثومية 2005
الإنتانات الفيروسية 2009
الإنتانات الفطرية 2011
الطفيليات 2013
العد الشائع والعد الوردي 2014
الإكزيما 2018
الصدفية وغيرها من التفاعلات الحمامية الوذمية والحمامية المتقشرة 2024
الطفوح الحزازية الشكل 2031
الشرى 2033
الأمراض الفقاعية 2035
انحلال البشرة السمي 2035
الأمراض المناعية 2036
اضطرابات التصبغ 2040
آفات ناقصة التصبغ 2040
زيادة التصبغ 2042
اضطرابات الشعر 2042
اضطرابات الأظافر 2044
أمراض الجلد في الطب العام 2047
الحالات التي تشمل الأوعية الدموية الجلدية 2047
أمراض النسيج الضام 2048
الأمراض الحبيبومية 2049
البورفيريات 2050
اضطرابات الترسيب غير الطبيعية في الجلد 2052
الاضطرابات الوراثية 2052
الاضطرابات الارتكاسية 2052
المزيد من المعلومات 2057

الفحص السريري في الأمراض الجلدية

9 فحص فروة الرأس

تساقط الشعر
تغيرات فروة الرأس



داء الثعلبة

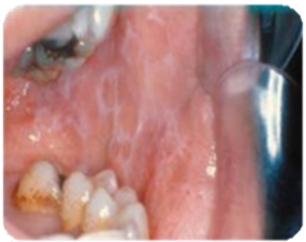
10 إصابة الوجه

مركزي
شعري
الخدين جسر الأنف: توزيع "الفراشة"
تجنيب المواقع المحمية من الضوء، على سبيل المثال. خلف الأذنين وتحت الذقن

11 إصابة العين

على سبيل المثال التهاب الملتحمة / التهاب الجفن في الوردية وفقدان الرموش في داء الثعلبة

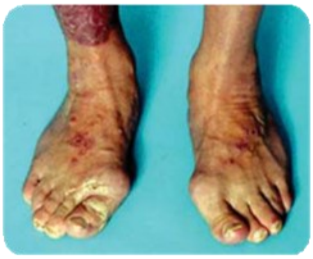
12 إصابة الفم والأعضاء التناسلية



آفة شبكية على الغشاء المخاطي للشدق في الحزاز المسطح. قد يكون أيضا إصابة الأعضاء التناسلية

13 إصابة المفصل

على سبيل المثال التهاب المفاصل الصدفية



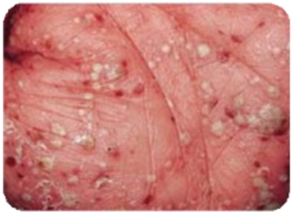
التهاب المفاصل والصدفية اللويحية وحثل الأظافر الصدفي

14 الفحص الطبي العام

بما في ذلك العقد اللمفاوية والأجهزة الأخرى كما هو محدد

8 التشكل التفصيلي للآفات الفردية

استخدم عدسة مكبرة في الإضاءة الجيدة للمساعدة
استخدم المصطلحات الصحيحة (انظر التعاريف في جميع أنحاء النص)



داء البثور الراحي الاخمصي

صورة العدسة المكبرة ووحمة حميدة

7 الوصف العام للآفات الفردية

منفصلة، مجمعة، متكدسة، شبكية (تشبه الدانتيل)، خطية

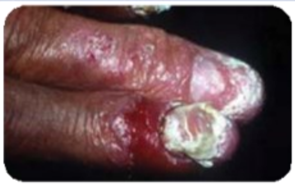
6 مورفولوجيا الطفح الجلدي

أحادي الشكل أو متعدد الأشكال

5 إصابة الإبط / الفخذ

على سبيل المثال التهاب الغدد العرقية

4 إصابة الأظافر



التغيرات الصدفية في الأظافر وإصابة ماحول الظفر

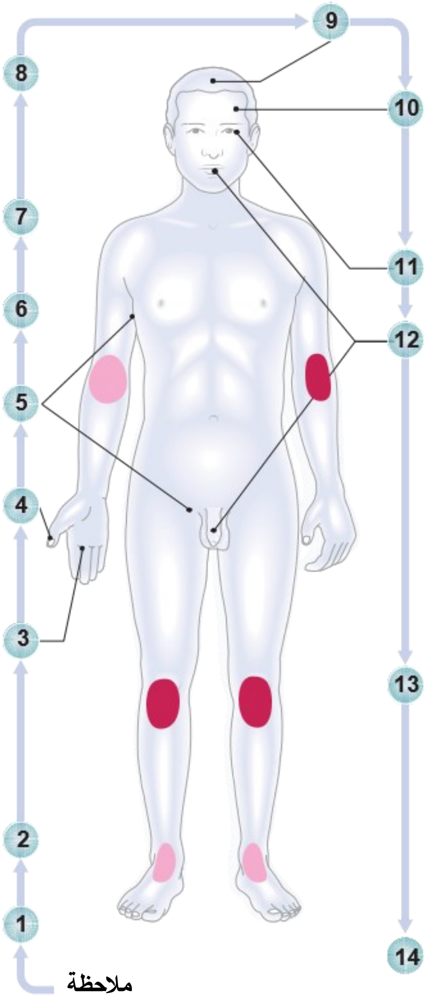
3 إصابة اليدين، بما في ذلك طيات الأظافر وشبكة الأصابع

2 إذا كانت متناظرة

🟥 الباسطة، على سبيل المثال صدفية
▨ القابضة، على سبيل المثال الأكزيما

1 توزيع الطفح الجلدي

متناظر مقابل غير متناظر
الداني مقابل القاصي مقابل الوجه
موضعة مقابل واسعة الانتشار



ملاحظة

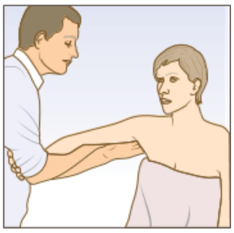
يجب مخاطبة المريض وإزالة *make-up* والضمادات وفحصه في إضاءة جيدة.

ضع في اعتبارك ما يلي:

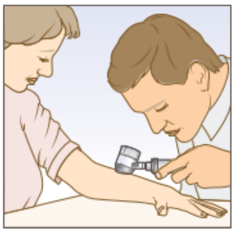
- العمر
- الصحة العامة
- الضيق
- الخدش

من المغري فحص الجلد أولا. هذا خطأ؛ خذ قصة، ثم افحص الجلد وبقية المريض.

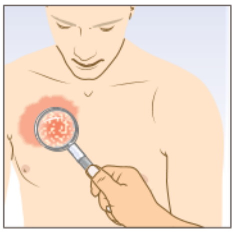
5.الفحص العام **4.المعاينة عن قرب** **3.فحص الجلد** **2.القصة التحسسية/الدوائية** **1.خذ قصة**



- الفحص العام بما في ذلك الغدد الليمفاوية الطرفية، يمكن الإشارة إليها / مهمتها
- قد يكون للأمراض الجلدية سمات جهازية (مثل أمراض القلب والأوعية الدموية في الصدفية)؛ العديد من الأمراض الجهازية لها سمات جلدية (مثل مرض السكري)



- قد يكون استخدام العدسة المكبرة و / أو منظار الجلد أمرًا لا يقدر بثمن.
- الموقع والحجم والمورفولوجيا التفصيلية للآفة هي عوامل أساسية للاستنباط



- فحص الجلد والشعر والأظافر والأغشية المخاطية
- هل هو طفح جلدي أم آفة؟
- التوزيع والمورفولوجيا مهم للطفح الجلدي

- خذ دائمًا سجلًا مفصلاً عن الأدوية والحساسية
- أدرج جميع الأدوية الجهازية والموضعية والمستحضرات التي لا تستلزم وصفة طبية

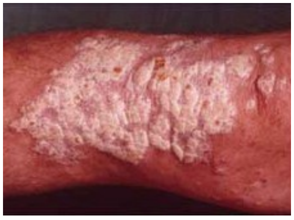
تتضمن:

- البداية وسير المرض
- تفاقم / تخفيف العوامل
- القصة السابقة لأمراض الجلد أو مرض التأتب أو المناعة الذاتية
- القصة الاجتماعية والمهنة والترفيه
- التأثير النفسي مستنيراً من المؤشرات جودة الحياة ذات الصلة بالصحة

6. تحديد نوع الآفة باستخدام المصطلحات الصحيحة

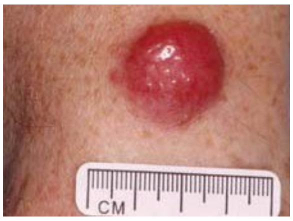
يساعد في التشخيص التفريقي ويسمح للزملاء بتصور العملية. يتم توفير تعريفات أخرى في الفصل.

اللويحة



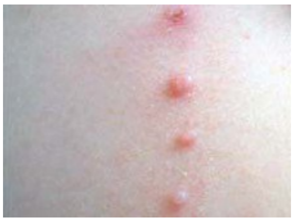
منطقة مرتفعة قطرها> 1 سم مع قمة مسطحة

العقيدة



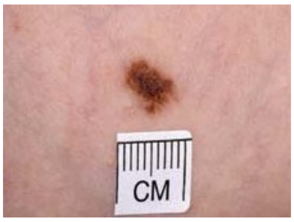
مثل الحطاطة ولكن أعمق (في الأدمة أو الطبقة تحت الجلد)، قطرها> 1 سم

الحطاطة



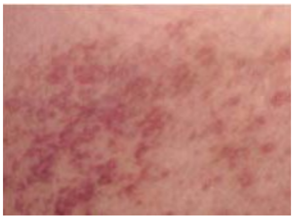
الارتفاع المنفصل قطرها ≤ 1 سم

اللطخة/ البقعة



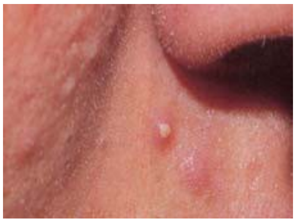
البقعة: منطقة مسطحة محددة لتغيير اللون بقطر 1 سم؛ اللطخة:> 1 سم

الحبرات/ الفرفرية



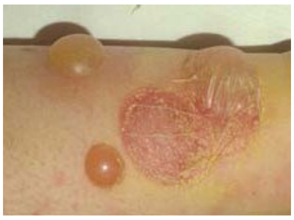
الحبرات: لطاخات صغيرة بسبب الدم خارج الأوعية الدموية في الأدمة. الفرفرية: أكبر، قد تكون محسوسة

البثرة



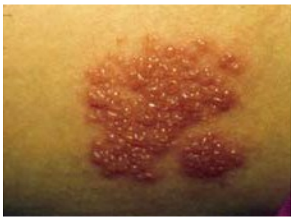
تراكم قيح مرئي في نفاطه

النفاطات/ الفقاعات



نفاطة كبيرة مملوءة بسائل (قطرها> 1 سم)

الحويصلة

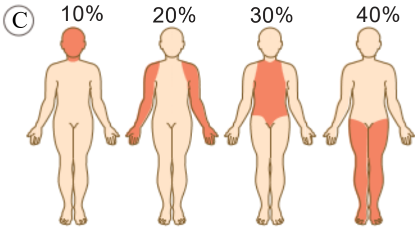


نفاطة صغيرة (قطرها < 1 سم) مليئة بالسائل

7.النشاط الحرزي.

أدوات التقييم الموضوعي لشدة المرض (مثل منطقة الصدفية ومؤشر الخطورة، PASI) مهمة في تقييم شدة واستجابات العلاج.

Ⓒ



Ⓑ يتم تسجيل منطقة كل جزء من أجزاء الجسم المعنية

0%	0
< 10%	1
10–29%	2
30–49%	3
50–69%	4
70–89%	5
90–100%	6

🟥 يتم تسجيل أربعة أجزاء من الجسم كل على حدة

Ⓐ تم تسجيل كل جزء من أجزاء الجسم الأربعة

احمرار (حمامي)	0-4
سمك (تصلب)	0-4
تقليح (توسف)	0-4

للعثور على درجة PASI، اجمع معًا: (A) مجموع كل جزء × (B)٪ من ذلك الجزء المعني × (C)٪ وزن ذلك الجزء من الجسم

الحد الأدنى = 0 ؛ الحد الأقصى = 72

الأمراض التي تصيب الجلد شائعة، وهي مهمة لأن غياب وظيفة الجلد الطبيعية، فضلاً عن كونها مهددة للحياة في بعض الأحيان، يمكن أن يضعف بشدة نوعية الحياة. قد يتفاقم هذا بسبب حقيقة أن الأشخاص المصابين بأمراض جلدية يمكن أن يعانون من آثار واسمة، والتي تحدث غالبًا بسبب سوء فهم الآخرين فيما يتعلق بالأمراض الجلدية، لا سيما فيما يتعلق بتغيرات الجلد المشوهة بصريًا أو الاعتقاد بأنها معدية. تصيب الأمراض الجلدية جميع الأعمار ويوجد أكثر من 2000 نوع وأعراض مختلفة. يعتبر تقييم الجلد ذا قيمة في تدبير أي شخص يعاني من مشكلة طبية، وعلى العكس من ذلك، فإن تقييم أجهزة الجسم الأخرى مهم عند تدبير الأمراض الجلدية الأولية. يركز هذا الفصل على الأمراض الجلدية الشائعة والمكونات الهامة للحالات الطبية العامة. كما تمت مناقشة التهابات الجلد، بما في ذلك تلك المتعلقة بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، والسل، والجذام (مرض هانسن) والزهري في **الفصول 12 و 17 و 11 و 13** على التوالي.

علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

يغطي الجلد أقل بقليل من 2 متر مربع في متوسط البالغين. الطبقة الخارجية هي البشرة، وهي عبارة عن ظهارة حرشفية طبقية تتكون أساسًا من الخلايا الكيراتينية. ترتبط البشرة بالغشاء القاعدي ولكنها منفصلة عنها. الأدمة أقل خلوية وتدعم الأوعية الدموية والأعصاب والملاحق المشتقة من البشرة (بصيلات الشعر والغدد العرقية)وتحت الأدمة يأتي النسيج تحت الجلد، ويتكون من الأنسجة الدهنية.

البشرة Epidermis

في معظم المواقع، يبلغ سمك الطبقة الخارجية من 0.1 إلى 0.2 مم فقط، باستثناء الراحتين أو أخمص القدمين، حيث يمكن أن تمتد إلى عدة مليمترات. تشكل الخلايا الكيراتينية حوالي 90٪ من خلايا البشرة (**الشكل 29.1**). الحيز التكاثري الرئيسي هو الطبقة القاعدية. تصنع الخلايا الكيراتينية مجموعة من البروتينات الهيكلية، مثل الكيراتين واللوريكرين والفيلاجرين (بروتين تجميع الشعيرات)، والتي تلعب أدوارًا رئيسية في الحفاظ على وظيفة حاجز الجلد. الخلايا الكيراتينية مسؤولة أيضًا عن تخليق فيتامين د تحت تأثير الأشعة فوق البنفسجية ب (ب). يوجد أكثر من 50 نوعًا من الكيراتين ويختلف تعبيرها حسب موقع الجسم والموقع داخل البشرة وحالة المرض. يمكن أن تؤدي الطفرات في بعض جينات الكيراتين إلى اضطرابات فقاعية والسماك (يتميز بالحجم دون التهاب كبير). عندما تهاجر الخلايا الكيراتينية من الطبقة القاعدية، فإنها تتمايز ، وتنتج مجموعة متنوعة من منتجات البروتين والدهون. تخضع الخلايا الكيراتينية للموت الخلوي المبرمج في الطبقة الحبيبية قبل أن تفقد نواتها وتصبح الخلايا القرنية المسطحة للطبقة القرنية (طبقة الكيراتين). البشرة هي موقع لإنتاج الدهون، وقدرة الطبقة القرنية على العمل كحاجز كاره للماء hydrophobic barrier ناتجة عن إنتاج "الطوب والملاط "bricks and mortar ؛ تكمن الخلايا القرنية الميتة ذات الأغشية البروتينية شديدة الارتباط ("الطوب") داخل طبقة دهنية نشطة الاستقلاب يتم تصنيعها بواسطة الخلايا الكيراتينية ("الملاط"). يعتمد التمايز النهائي للخلايا الكيراتينية على تجميع خيوط الكيراتين وهذا جزئيًا بواسطة filaggrin. تم العثور على طفرات من الجين

filaggrin في السماك الشائع وفي بعض المرضى الذين يعانون من الأكزيما التأتبية. الجلد حاجز ضد الضغوط الجسدية. يجب أن تكون المرفقات من خلية إلى أخرى قادرة على نقل وتبديد الإجهاد، وهي وظيفة تؤديها الجسيمات الرابطة desmosomes . الأمراض التي تصيب الجسيمات الرابطة desmosomes، مثل الفقاع، تؤدي إلى ظهور تقرحات بسبب انفصال الخلايا الكيراتينية.

أما نسبة 10٪ المتبقية من خلايا البشرة فهي:

- خلايا لانجرهانز: وهي خلايا متغصنة من نخاع العظم تنتشر بين البشرة والغدد الليمفاوية المحلية. وظيفتها الأساسية هي تقديم المستضد إلى الخلايا الليمفاوية. توجد أيضًا خلايا متغصنة أخرى تمثل مستضد جلدي.
- الخلايا الصباغية: تحدث في الغالب في الطبقة القاعدية وهي في الأصل مشتقة من العرف العصبي. يتم تصنيع صبغة الميلانين من التيروزين، وتجميعها في الميلانوزومات ونقلها إلى الخلايا الكيراتينية المحيطة عبر العمليات التغصنية.
- خلايا ميركل: تحدث في الطبقة القاعدية ويعتقد أنها تلعب دورًا في نقل إشارة اللمس الدقيق. اشتقاقها الجنيني غير واضح.

الغشاء القاعدي Basement membrane

الغشاء القاعدي (الشكل 29.1) هو مرساة للبشرة ويسمح بحركة الخلايا والمغذيات بين الأدمة والبشرة. يتم توصيل غشاء الخلية للخلية القاعدية للبشرة بالغشاء القاعدي عبر شقي ديسموسومات. تقع الصفيحة lucida مباشرة أسفل غشاء الخلية القاعدية وتتكون في الغالب من اللامينين. تمتد خيوط التثبيت عبر الصفيحة لوسيدا لتلتصق بالصفيحة الكثيفة. تتكون هذه الطبقة كثيفة الإلكترون في الغالب من النوع الرابع من الكولاجين ؛ منه يتم تمديد حلقات من النوع السابع من الكولاجين، وتشكل أليافًا مثبتة تربط الغشاء القاعدي بالأدمة.

الأدمة Dermis

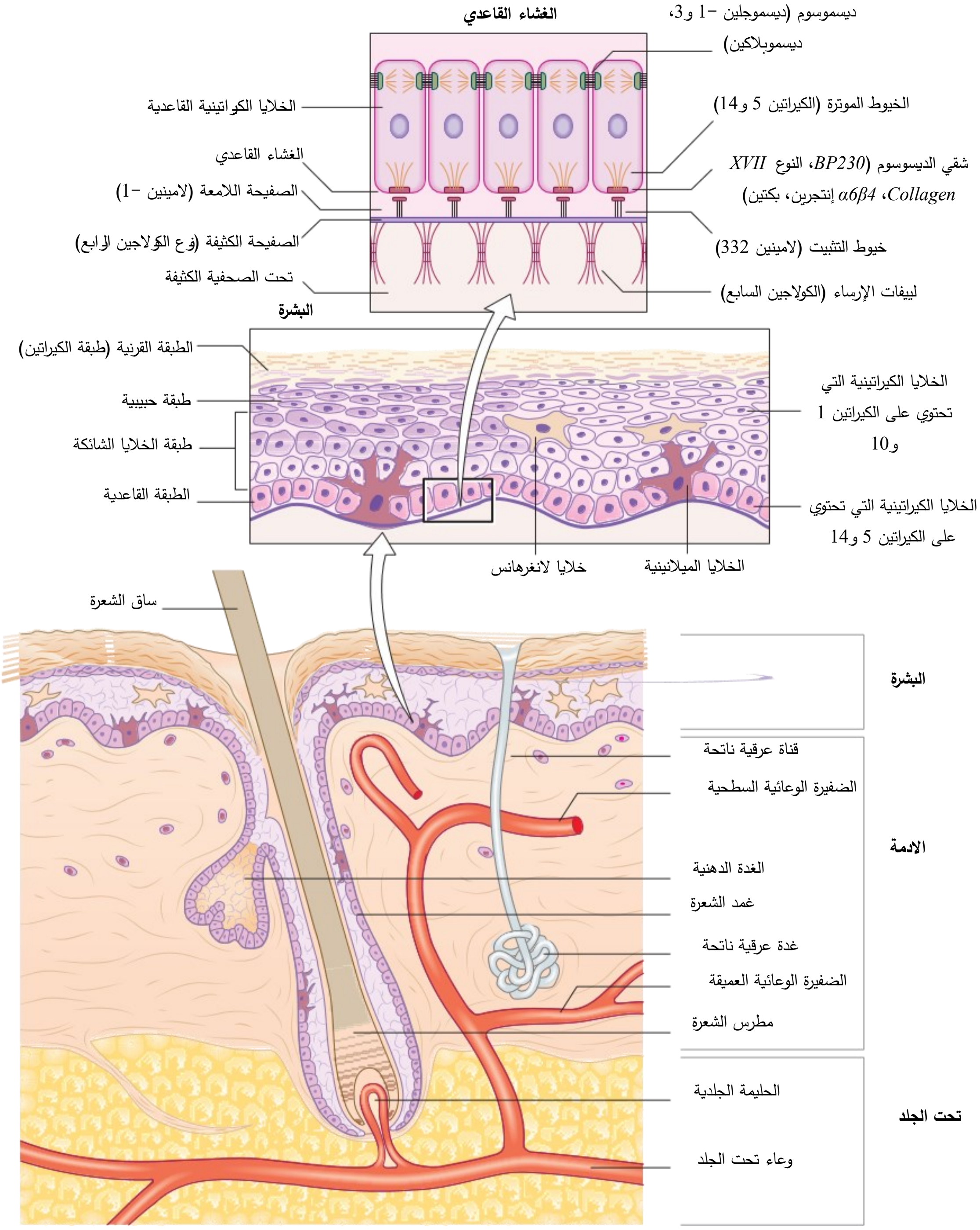
الأدمة هي الأوعية الدموية وتدعم البشرة هيكليًا وغذائيًا. يتفاوت سمكها من ما يزيد قليلاً عن 1 مم على الوجه الداخلي إلى 4 مم على الظهر. الخلايا الليفية هي الخلايا السائدة لكن البعض الآخر يشمل الخلايا البدينة، الخلايا البلعمية وحيدة النواة، الخلايا الليمفاوية التائية، الخلايا المتغصنة، الخلايا العصبية والخلايا البطانية. يتكون الجزء اللاخلوي من الأدمة بشكل أساسي من الكولاجين الأول والثالث، والإيلاستين والشبكية، المصطنعة بواسطة الخلايا الليفية. يتم توفير الدعم من خلال مادة أرضية غير متبلورة (معظمها غليكوز أمينوغليكان وحمض الهيالورونيك وكبريتات الجلد)، والتي يتغير إنتاجها وتقويضها عن طريق التغيرات الهرمونية والأشعة فوق البنفسجية (UVR). بناءً على نمط ألياف الكولاجين، يُطلق على الأدمة السطحية اسم "الأدمة الحليمية"، والجزء الأعمق والأكثر خشونة هو "الأدمة الشبكية".

الزوائد الجلدية Epidermal appendages

بصيلات الشعر *Hair follicles*

هناك 3–5 ملايين بصيلة شعر، غزوات جلدية تتطور خلال الثلث الثاني من الحمل. تحدث في جميع أنحاء الجلد، باستثناء الراحتين والأخمصين وأجزاء من الأعضاء التناسلية (الجلد اللامع). أعلى كثافة لبصيلات الشعر في فروة الرأس (500–1000 / سم 2). يُغطى الأطفال حديثي الولادة بشعر "زغب" ناعم، وعادة ما يكون غير مصطبغ ويفتقر إلى النخاع المركزي ؛ يتم استبدالها بعد ذلك بشعر زغبي، وهو مشابه ولكن من المرجح أن يكون مصطبغًا. على النقيض من ذلك، يصبح شعر فروة الرأس شعرًا نهائيًا، ويكون أكثر سمكًا مع اللب المركزي، وعادة ما يكون مصطبغًا وينمو لفترة أطول. عند البلوغ، يصبح الشعر الزغابي في المناطق الحساسة هرمونيًا، مثل منطقة الإبط والأعضاء التناسلية، شعيرات نهائية.

ينمو شعر الإنسان في دورة من ثلاث مراحل: التنامي (نمو الشعر النشط)، والتراجع (المرحلة الانتقالية) والطور الانتهائي (مرحلة الراحة). مدة كل مرحلة تختلف حسب الموقع. على فروة الرأس، يستمر طور التنامي عدة سنوات، وطول التراجع لبضعة أيام، والطور الانتهائي حوالي 3 أشهر. يعكس طول الشعر في المواقع المختلفة اختلاف أطوال طور التنامي.


الغشاء القاعدي
ديسموسوم (ديسموجلين −1 و3، ديسموبلاكين)
الخلايا الكواتينية القاعدية
الخيوط الموترة (الكيراتين 5 و14)
الغشاء القاعدي
شقي الديسوسوم (BP230، النوع XVII Collagen، α6β4 إنتجرين، بكتين)
الصفيحة اللامعة (لامينين −1)
الصفيحة الكثيفة (نوع الكولاجين الرابع)
خيوط التثبيت (لامينين 332)
تحت الصحفية الكثيفة
ليفات الإرساء (الكولاجين السابع)
البشرة
الطبقة القرنية (طبقة الكيراتين)
الخلايا الكيراتينية التي تحتوي على الكيراتين 1 و10
طبقة حبيبية
طبقة الخلايا الشائكة
الطبقة القاعدية
الخلايا الكيراتينية التي تحتوي على الكيراتين 5 و14
خلايا لانغرهانس
الخلايا الميلانينية
ساق الشعرة
البشرة
قناة عرقية ناتحة
الضفيرة الوعائية السطحية
الادمة
الغدة الدهنية
غمد الشعرة
غدة عرقية ناتحة
الضفيرة الوعائية العميقة
مطرس الشعرة
الحليمة الجلدية
تحت الجلد
وعاء تحت الجلد

شكل 29.1 بنية الجلد الطبيعي.

الغدد الدهنية *Sebaceous glands*

الغدد الدهنية هي نتوءات في البشرة، وعادة ما ترتبط ببصيلات الشعر وتتكون من خلايا كيراتينية معدلة. تنتج خلايا الغدة الدهنية (الخلايا الدهنية) مجموعة من الدهون، مما يؤدي إلى تفريغ المحتويات في القناة حول بصيلات الشعر. يخضع إفراز الزهم للسيطرة الهرمونية، حيث تزيد الأندروجينات منه (كما يفعل البروجسترون بدرجة أقل) ويقلل هرمون الاستروجين من الإفراز في لحيوانات، يعتبر الزهم مهمًا في مقاومة الشعر ولكن دوره في البشر غير واضح.

الغدد العرقية *Sweat glands*

تتطور الغدد العرقية المفرزة في الثلث الثاني من الحمل وهي أيضًا غزوات جلدية موجودة في جميع أنحاء الجسم.

تفتح قنواتها الملفوفة مباشرة على سطح الجلد. يلعبون دورًا رئيسيًا في التنظيم الحراري، وبشكل غير عادي، يعصبون بالألياف الكولينية للجهاز العصبي الودي. يتم تغذية الغدد الناتحة في الراحتين وباطن القدمين بشكل مختلف ويتم تنشيطها في استجابة "المحاربة أو الفرار".

تقتصر الغدد العرقية المفرزة على الإبطين والثدي والأعضاء التناسلية، وهي متصلة ببصيلات الشعر ولا تشارك في التنظيم الحراري.

الأظافر *Nails*

يبدأ نمو الأظافر في حوالي 8 أسابيع من الحمل ويكتمل بحلول 32 أسبوعًا. أظافر القدم تتطور قليلا في وقت لاحق. يتم تغطية تشريح جهاز الظفر لاحقًا في الفصل.

الأوعية الدموية والأعصاب Blood vessels and nerves

يحتوي جلد الإنسان على كمية وافرة من الدم، مرتبة في ضفائر سطحية وعميقة تتكون من الشرايين والشعيرات الدموية الشريانية والوريدية والأوردة. تتواصل الضفيرة العلوية في الأدمة الحليمية مع الضفيرة السفلية عند التقاطع بين الأدمة وتحت الجلد. تنشأ الحلقات الشعرية من الشرايين الطرفية في الضفيرة الحليمية الأفقية.

يتم تزويد الأوعية الدموية عن طريق الأعصاب الودية ونظيرة الودية، مع اختلاف المساهمات النسبية للمسارات حسب الموقع. الإشارات الودية مهمة في التوسط في تضيق الأوعية المحدثة لا اراديًا. إن إمداد الجلد بالدم أكبر بكثير مما هو مطلوب لفيزيولوجيا الجلد الطبيعي ويعكس أهمية الجلد في التنظيم الحراري.

وظائف الجلد Functions of the skin

للجلد وظائف عديدة يمكن أن تتأثر جميعها بالمرض (الإطار 29.1). تظهر التغيرات الجلدية المرتبطة بالشيخوخة في الإطار 29.2.

الاستقصاء في أمراض الجلد

العدسة المكبرة Magnifying glass

تعد العدسة المكبرة المحمولة باليد أو القائمة بذاتها المستخدمة في ظروف الإضاءة الجيدة (ضوء النهار المثالي) ذات قيمة لفحص الجلد.

ضوء وود Wood’s light

ضوء Wood هو مصدر ضوء UVA طويل الموجة / قصير الموجة (بنفسجي) يمكن استخدامه بطرق مختلفة. في حالات نقص التصبغ، كما هو الحال في البهاق، يمكن أن يساعد في تقدير مدى انتشار المرض. في الحالات المصطبغة، مثل الكلف، يمكن أن يحدد ما إذا كان التصبغ هو أساسًا البشرة (قطع حاد تحت مصباح وود) أو بشرة مختلطة وجلدية (قطع غير واضح المعالم). يمكن أيضًا استخدام مصباح Wood للمساعدة في تشخيص بعض الالتهابات الفطرية بسبب ومضانها المميز.

تنظير الجلد ومعاينة الشفوفية Dermatoscopy and diascopy

يتم إجراء تنظير الجلد (المعروف أيضًا باسم تنظير الجلد والفحص المجهري للضوء) بشكل متزايد باستخدام مناظير الجلد المحمولة باليد. ما يجعل تنظير الجلد فريدًا من نوعه هو حقيقة أنه يسمح بالتخيل من خلال ملامسة لوح زجاجي على الجهاز مع طبقة سائلة مطبقة على الجلد، أو من خلال بصريات خاصة للسماح بتنظير الجلد غير المتلامس، مما يتيح رؤية الهياكل الأعمق دون تدخل من الانعكاس وانكسار الضوء في البشرة.

لمعاينة الشفوفية يضغط ببساطة على الآفة بشريحة زجاجية. يوفر هذا بعضًا من تأثير تنظير الجلد، ولكنه يستخدم بشكل أساسي لإزالة الدم من آفات الأوعية الدموية لجعل مظهر الآفة أكثر وضوحًا. قد يكون لأمراض الجلد الحبيبية مظهر مميز تحت التنظير، مثل الذئبة الشائع (السل الجلدي)، حيث تظهر "عقيدات هلام التفاح" عادةً على التنظير.

29.1 وظائف الجلد

الوظيفة	الهيكل / الخلية المعنية
الحماية من:	
المواد الكيميائية والجزيئات والجفاف	الطبقة القرنية
والأشعة فوق البنفسجية	ينتج الميلانين عن طريق الخلايا الصباغية وينتقل إلى الخلايا الكيراتينية
المستضدات، النواشب	فرط تكاثر الطبقة القرنية خلايا لانجرهانز، الخلايا الليمفاوية، البالعات وحيدة النواة، الخلايا البدينة، الخلايا التغصنية الجلدية
الكائنات الدقيقة	الطبقة القرنية، خلايا لانجرهانز، البالعات وحيدة النواة، الخلايا البدينة، الخلايا التغصنية الجلدية
صيانة السوائل	
التوازن يمنع فقدان الماء والشوارد والجزيئات الكبيرة	الطبقة القرنية
مضاد للصدمات	
غطاء قوي ومرن ومتوافق	الأدمة والدهون تحت الجلد
إحساس	نهايات عصبية متخصصة تتوسط الألم والانسحاب حكة تؤدي إلى خدش وإزالة الطفيلي
الاستقلاب	
إزالة السموم من *xenobiotics*، استقلاب الريتينويد، *isomerisation* من حمض *urocanic*	في الغالب الخلايا الكيراتينية
تنظيم الحرارة	الغدد العرقية المفرزة والأوعية الدموية
الحماية والتلاعب الدقيق بالأشياء الصغيرة	الأظافر
هرموني	
تكوين الستيرويد، تخليق التستوستيرون والتحويل إلى المنشطات الأندروجينية الأخرى	بصيلات الشعر والغدد الدهنية
تحويل هرمون الغدة الدرقية (*T4*) إلى ثلاثي يودوثيرونين (*T3*)	الخلايا الكيراتينية
تحويل 7–ديهيدروكوليسترول إلى فيتامين د	الخلايا الكيراتينية
Pheromonal	
أهمية غير معروفة في البشر	الغدد العرقية المفرزة، وربما الغدد الدهنية
السلوك النفسي والاجتماعي والجنسي	المظهر والجودة الملمسية للبشرة والشعر والأظافر
الوظيفة	الهيكل / الخلية المعنية

خزعة الجلد Skin biopsy

خزعة الجلد هي فحص أساسي في طب الأمراض الجلدية ويمكن استخدامها في مجموعة من الأعراض للأمراض الجلدية. في السيناريو الأكثر شيوعًا، يتم إجراء خزعة الجلد من أجل الحصول على الأنسجة التي يتم إجراء التشريح المرضي القياسي عليها. ومع ذلك، قد تخضع الأنسجة أيضًا لمجموعة متنوعة من تقنيات التلوين والاستنبات، بما في ذلك التلوين المناعي. يعتبر فحص النسيج المرضي لخزعات الجلد مفيدًا بشكل خاص في تشخيص الورم. عندما يشارك طبيب أمراض جلدية أو أخصائي أمراض جلدية لديه خبرة في علم الأمراض الجلدية، يمكن أن يساعد أيضًا في تشخيص أمراض الجلد الالتهابية. من النادر أن يقدم التشريح المرضي لمرض جلدي التهابي لم يتم تشخيصه سابقًا تشخيصًا بمفرده؛ الربط السريري والمرضي أمر بالغ الأهمية. تلون معظم الخزعات بالهيماتوكسيلين والأيوزين ولكن التلوينات الأخرى قد تكون مفيدة في حالات خاصة، لإظهار الخيوط الفطرية أو الحديد أو الميوسين. يمكن أيضًا إجراء التألق المناعي المباشر على خزعة الجلد الجديدة، مما يسمح بتصور المستضد باستخدام الأجسام المضادة التي تحمل علامات الفلورسين؛ هذا مهم بشكل خاص في تشخيص اضطرابات المناعة الذاتية الفقاعية أو أمراض النسيج الضام، مثل الذئبة الجلدية.

29.2 تغيرات الجلد مع تقدم العمر

- **التقدم الزمني:** بسبب عملية الشيخوخة الجوهرية.
- **تقدم الصور:** بسبب التعرض للأشعة فوق البنفسجية التراكمية (*UVR*) وتراكبها على الشيخوخة الذاتية.
- **التغيرات النموذجية:** تشمل ضمور، رخاوة، تغير لون أصفر، تجعد، جفاف، تصبغ غير منتظم، ترقق وشيب الشعر.
- **الأسباب:** التغيرات المرتبطة بالعمر في بنية ووظيفة الجلد، الآثار التراكمية للأذيات البيئية، وخاصة الأشعة فوق البنفسجية والتدخين، والعواقب الجلدية للأمراض في أجهزة الأعضاء الأخرى.
- **العواقب:** انخفاض الاستجابات المناعية والالتهابية، وتقليل امتصاص وتصفية الأدوية الموضعية، وتقليل الشفاء، وزيادة التعرض للمهيجات، والتهاب الجلد، والآثار الضارة للأدوية (بما في ذلك الضمور والفرفرية التي يسببها الجلوكورتيكويد الموضعي) وأمراض مثل سرطان الجلد.

علم الاحياء المجهري Microbiology

علم الجراثيم *Bacteriology*

قد تحدد المسحات البكتيرية العامل المسبب للعدوى. ومع ذلك، قد لا تكون الكائنات الحية التي تم عزلها من سطح الجلد هي سبب المرض الجلدي، ولكنها بدلاً من ذلك قد تعكس ببساطة استعمار الجلد الذي تضرر بالفعل بسبب مرض جلدي أولي.

علم الفيروسات *Virology*

يتوفر عدد من التقنيات، بما في ذلك التألق المناعي وتفاعل البوليميراز المتسلسل (PCR)، لتشخيص فيروسات الهربس البسيط أو فيروسات الهربس النطاقي من سائل الحويصلة.

علم الفطريات *Mycology*

يمكن فحص القشور أو قصاصات الأظافر (أو قصاصات من فرط التقرن المتفتت) والشعر المنتفخ عن طريق الفحص المجهري الضوئي. في حالة توفر هيدروكسيد البوتاسيوم ومجهر ضوئي بسيط، يمكن إجراء ذلك في أي عيادة خارجية. كما ستقوم مختبرات الأحياء الدقيقة بشكل روتيني بإجراء الفحص المجهري واستزراع الفطريات والخمائر.

اختبار الرقعة Patch testing

اختبار البقعة هو الاستقصاء المفضل لفرط الحساسية المتأخر الذي تتوسطه الخلايا من النوع الرابع، والذي يظهر سريريًا على أنه التهاب الجلد.

المواد المسببة للحساسية المحتملة (انظر **الإطار 29.22**) توضع على شكل رقع على الظهر تحت انسداد لمدة 48 ساعة، في المركبات وبتركيزات تقلل من التفاعلات الإيجابية الكاذبة والسلبية الكاذبة. بعد 48 ساعة، تُزال الرقع وتُجرى قراءات اختبار الرقعة في نقاط زمنية تصل إلى 7 أيام بعد تطبيق اختبار الرقعة، وتكون النقطة الزمنية الأكثر شيوعًا هي 96 ساعة.

عند تفسير قراءات اختبار الرقعة، من المهم تحديد الأهمية السريرية لأي تفاعلات حساسية قبل تقديم نصيحة التجنب.

يشبه اختبار الالتقاط الضوئي اختبار الرقعة ولكنه يستقصي في فرط الحساسية المتأخرة لعامل (عادة ما يكون واقٍ من الشمس أو عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي (NSAID)) بعد امتصاص الأشعة فوق البنفسجية. يتضمن تطبيق مواد في نسختين وتشعيع مجموعة واحدة بالأشعة فوق البنفسجية (عادةً UVA، 5 J / cm2)، ثم يتم إجراء القراءات بطريقة مماثلة لاختبار الرقعة.

اختبارات الوخز واختبار الغلوبولين المناعي E المحدد Prick tests and specific immunoglobulin E testing

تُستخدم اختبارات الوخز لاستقصاء فرط الحساسية من النوع الأول (الفوري) الجلدي لمستضدات مختلفة مثل حبوب اللقاح أو عث غبار المنزل أو الوبر. يتم وخز الجلد بأشكال متوفرة تجاريًا من خلال تخفيف محلول المستضد المناسب.

بدلا من ذلك، يمكن قياس مستويات معينة من الغلوبولين المناعي E (IgE) لمستضدات في مصل الدم. إذا تم إجراء اختبارات التحدي للمرضى الذين يشتبه في إصابتهم بالحساسية، فيجب إجراؤها في ظل ظروف خاضعة للرقابة نظرًا للمخاطر المحتملة لإثارة رد فعل شديد.

الاختبار الضوئي Phototesting

يعد الاختبار الضوئي ذا قيمة كبيرة في تقييم الحساسية الضوئية المشتبه بها. الاستقصاء الأساسي هو الاختبار الضوئي أحادي اللون، والذي يتضمن تعريض ظهر المريض لجرعات متزايدة من الإشعاع باستخدام نطاقات موجية ضيقة عبر الطيف الشمسي ثم تقييم الاستجابات، باستخدام الحد الأدنى من جرعة الحمامى (MED) في كل نطاق موجي. هذه هي الجرعة المطلوبة لإحداث احمرار محسوس للجلد ومقارنتها بالقيم الخاصة بالسكان العاديين.

إذا كان المريض قد قلل من MED (يصاب بالحمامى بجرعات أقل من الأشخاص الأصحاء)، فهذا يشير إلى حساسية ضوئية غير طبيعية. وبالتالي، يمكن استخدام الاختبار الضوئي أحادي اللون لتحديد ما إذا كان المريض حساسًا بشكل غير طبيعي للضوء، وما هي النطاقات الموجية المتضمنة ومدى حساسية المريض. يمكن إجراء اختبار

الاستفزاز Provocation testing باستخدام مصدر واسع النطاق (عادةً UVA) للحث على الطفح الجلدي في موقع الاختبار (الأكثر فائدة لثوران الضوء متعدد الأشكال) ويمكن أن يكون مفيدًا في التشخيص. يمكن أيضًا الإشارة إلى اختبار الاستفزاز لمجموعة متنوعة من مصادر الضوء، بما في ذلك مصابيح الفلورسنت المدمجة الاصطناعية، والأخيرة هي الأكثر صلة بالمرضى الذين يعانون من حساسية شديدة للضوء. عادةً ما يخضع المرضى الذين تتم إحالتهم إلى العلاج الضوئي لاختبار MED، حيث يتعرضون لسلسلة من جرعات الاختبار لمصدر الضوء التي سيتم استخدامها علاجيًا (غالبًا الأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاق) ؛ يتم تحديد MED بعد 24 ساعة (أو 72–96 ساعة للجرعة الدنيا من السورالين – فوق البنفسجي A (PUVA)). هذا يسمح بأن تكون أنظمة العلاج فردية، بناءً على استجابات حمامى المريض، وقد يكتشف حساسية ضوئية غير طبيعية.

اختبارات الدم Blood tests

على الرغم من أن معظم المرضى الذين يعانون من مشكلة جلدية لا يحتاجون إلى اختبارات الدم كجزء من استقصاءاتهم، إلا أن هناك العديد من الأمراض الجهازية التي يمكن أن تظهر من ميزات الجلد، وفي الواقع، يمكن أيضًا الإشارة إلى اختبارات الدم في االاستقصاء في مرض الجلد الأولي. قد تكون هناك حاجة إلى مجموعة واسعة من الاستقصاءات الممكنة وتشمل بعض الأمثلة الهيموجلوبين ودراسات الحديد واختبارات وظائف الغدة الدرقية في الحكة أو تساقط الشعر ؛ فحص الأجسام المضادة الذاتية في حالة الاشتباه في مرض الذئبة ؛ فحص بلازما البورفيرين لهشاشة الجلد وفرط الشعر ؛ وفحص التهاب الكبد في الحزاز المسطح. تؤكد هذه الأمثلة المختلفة على أهمية النظر في مرض جهازي أساسي عند تقييم مريض يعاني من عرض جلدي.

التصوير Imaging

لا تكون تقنيات التصوير مطلوبة عادةً، ولكن يمكن أحيانًا الإشارة إلى الأشعة السينية أو الموجات فوق الصوتية أو التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI) أو التصوير المقطعي المحوسب (CT) في حالات محددة، مثل الورم الميلانيني النقيلي أو في حالة المريض الذي يشخص ساركويدًا جلديًا.

عرض المشاكل في الأمراض الجلدية

ترد الأعراض الرئيسية في طب الأمراض الجلدية أدناه. يتم تقديم تفاصيل الاضطرابات الأساسية في الغالب في الأقسام الخاصة بالمرض في الفصل.

الكتل والآفات Lumps and lesions

يستخدم مصطلح الكتلة أو الآفة عادةً لوصف حطاطة أو عقيدة، على الرغم من أنه قد يشير أحيانًا إلى بقعة أو لوحة. الورم الجديد أو المتغير هو أحد الأعراض الرئيسية لطب الجلد.

التقييم السريري *Clinical assessment*

- التغيير: هل الورم جديد أم أن هناك تغيير في الآفة الموجودة مسبقًا؟ ما هي طبيعة التغيير – الحجم أو اللون أو الشكل أو تغير السطح؟ هل كان التغيير سريعًا أم بطيئًا؟ هل هناك سمات أخرى – ألم، حكة، التهاب، نزيف أو تقرح (تعريف "القرحة": منطقة فقدت منها البشرة وعلى الأقل الجزء العلوي من الأدمة – انظر الشكل 29.9)؟
- المريض: ما هو عمر المريض؟ هل لهم بشرة فاتحة ونمش؟ هل كان هناك الكثير من التعرض لأشعة الشمس؟ هل استخدموا كراسي الاستلقاء للتشمس أو عاشوا في مناخات مشمسة؟ هل استخدموا الحماية من أشعة الشمس؟
- الموقع: هل هو موقع معرض للشمس أم مغطى؟ تعتبر فروة الرأس والوجه والأطراف العلوية والظهر عند الرجال والوجه واليدين والساقين عند النساء من أكثر الأماكن تعرضًا للشمس بشكل مزمن.
- هل هناك آفات أخرى مماثلة؟ قد تشمل هذه الثقران السفعي (انظر الشكل 29.13) أو الأورام الحليمية للخلايا القاعدية (انظر الشكل 29.17).

- المورفولوجيا: الثخانة والحجم والتناظر وانتظام الحدود واللون وخصائص السطح ووجود سمات مثل الجلبة crust (التعريف: إفرازات مجففة من الدم أو السائل المصلي – انظر **الشكل 29.19**)، الحرشفة scale (التعريف: تقشر ينشأ من الطبقة القرنية ؛ أي حالة مع الطبقة القرنية السميكة يمكن أن تسبب تحجيم – انظر **الشكل 29.13**) ويجب تقييم التقرح. يمكن أن يكون شد الجلد واستخدام العدسة المكبرة مفيدًا، مثل الكشف عن الحافة البارزة واللؤلؤية لسرطان الخلايا القاعدية (انظر **الشكل 29.11**).
- تنظير الجلد: يمكن استخدامه للكشف عن وجود أوعية غير طبيعية، مثل سرطان الخلايا القاعدية أو كيسات الكيراتين المميزة في الأورام الحليمية للخلايا القاعدية. إنه لا يقدر بثمن لتقييم الآفات المصطبغة والأوعية الدموية (**الشكل 29.2**).

29.3 ملامح ABCDE من سرطان الجلد الخبيث

- **A***symmetry* عدم التناظر
- **B***order irregular* عدم انتظام الحواف
- **C***olour irregular* عدم انتظام اللون
- **D***iameter > 0.5 cm*قطرها > 0.5 سم
- **E***levation irregular*ارتفاع غير منتظم

(+ Loss of skin markings) (+ فقدان علامات الجلد)

هل هي وحمة صباغية أم ورم ميلاني خبيث؟

هذا وضع سريري شائع ومن الضروري حله بشكل صحيح.

- يجب تحديد الطبيعة الدقيقة للتغيير (على النحو الوارد أعلاه). استمع إلى المريض وانتبه إلى التغييرات الطفيفة، حيث يعرف الناس بشرتهم جيدًا.
- إذا كان المريض يعاني من آفات مصطبغة أخرى، فيجب فحصها أيضًا، لأنها قد تكون مفيدة. على سبيل المثال، إذا كانت الآفة الحالية تبدو مختلفة عن الآفات الأخرى، فإن الاشتباه في الإصابة بالورم الميلانيني يزداد ؛ بالمقابل، إذا كان المريض يعاني من عدة أورام حليمية للخلايا القاعدية، فقد يكون ذلك مطمئنًا – على الرغم من عدم طمأنته بشكل خاطئ.
- هل هناك قصة عائلية إيجابية للإصابة بسرطان الجلد؟ من المحتمل أن تستدعي الوحمة المشبوهة في مريض لديه قريب من الدرجة الأولى مصاب بسرطان الجلد الاستئصال.

تعد"قاعدة" ABCDE "دليلا" للسمات المميزة ل Melanoma (**الإطار 29.3** وانظر **الشكل 29.2** و **29.15**)، على الرغم من أنه يجب تشخيص سرطان الجلد بشكل مثالي قبل أن يكون القطر أكبر من 0.5 سم. قد يكون فقدان علامات الجلد الطبيعية في آفة مصطبغة توحي إلى الميلانوما. وعلى العكس من ذلك، فإن علامات الجلد العادية والشعر الجميل توحي بالتساوي على آفة مطمئنة ولكنها لا تستبعد سرطان الجلد. قائمة المرجعية Glasgow Seven-Point هي دليل مفيد آخر:

- السمات الرئيسية: تغير في الحجم والشكل واللون
- سمات ثانوية: قطر < 0.5 سم، التهاب، نز، نزيف، حكة أو إحساس متغير.

يجب إحالة المرضى الذين لديهم سمة رئيسية واحدة أو واحدة ثانوية لمزيد من التقييم.

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

إذا تم إجراء تشخيص حميد، مثل الورم الحليمي للخلايا القاعدية، لأسباب سريرية، فيمكن عندئذٍ طمأنة المريض وإما ترك الآفة أو علاجها: على سبيل المثال، بالعلاج بالتبريد. إذا كانت هناك مخاوف بشأن التشخيص أو الاشتباه في وجود ورم خبيث لأسباب سريرية، فإن خزعة الجلد من أجل الحصول على تشخيص الأنسجة هي الطريقة المعتادة. يمكن الإشارة إلى الخزعة الاستئصالية، على الرغم من أنه إذا كانت الآفة صغيرة، فقد يكون الاستئصال هو الأنسب. إذا كان هناك قلق كبير بشأن احتمال الإصابة بسرطان الجلد الخبيث، فعادة ما يتم إجراء الاستئصال الأولي بهامش 2 مم قبل تدبير أكثر

تحديدًا بمجرد إصابة الأنسجة. بالطبع، تعتمد التدابير الإضافية للآفة المتغيرة على أنسجة الخزعة التشخيصية.

الطفح الجلدي Rash

الطفح الجلدي هو العرض الشائع الآخر في الأمراض الجلدية. يتم عرض الفئات الرئيسية للطفح الجلدي المتقشر في الإطار 29.4. النوع الأكثر شيوعًا من ظهور الطفح الجلدي هو البقعي الحطاطي. يمكن إجراء التشخيص في كثير من الأحيان على أسس سريرية، على الرغم من أن الخزعة قد تكون مطلوبة.

التقييم السريري *Clinical assessment*

تشمل الجوانب المهمة للقصة ما يلي:

- تقدم العمر عند ظهور الطفح الجلدي ومدته. غالبًا ما تبدأ الإكزيما التأتبية في الطفولة المبكرة والصدفية بين 15 و 40 عامًا، وقد يكون كلاهما مزمنًا. من المرجح أن يكون الطفح الجلدي المصاحب للعدوى أو الأدوية قصير المدة ويحدث الأخير فيما يتعلق بابتلاع الدواء. تعتبر مدة الآفات الفردية مهمة أيضًا، كما هو الحال في الشري، على سبيل المثال.
- موقع الجسم في البداية والتوزيع. عادة ما تكون مواقع الانحناء أكثر عرضة للإكزيما التأتبية، والأسطح الباسطة وفروة الرأس في الصدفية. غالبًا ما يشير التماثل إلى مرض داخلي، مثل الصدفية، في حين أن عدم التناسق أكثر شيوعًا مع الأسباب الخارجية، مثل التهاب الجلد التماسي أو العدوى مثل الهربس النطاقي.
- حكة. عادة ما تكون الأكزيما حاكة بشدة وقد تكون الصدفية أقل.
- المرض السابق والأعراض الجهازية. الصدفية النقطية قد تتسبب في التهاب الحلق العقدي الانحلالي بيتا. تقريبا جميع المرضى الذين يعانون من كثرة الوحيدات المعدية الذين عولجوا بالأموكسيسيلين سيصابون بطفح جلدي حطاطي حمامي ؛ قد يتم استنباط قصة القرحة في موقع التلقيح في عرض لمرض الزهري الثانوي ؛ الشعور بالضيق والألم المفصلي شائعان في اندفاعات الأدوية والتهاب الأوعية الدموية.

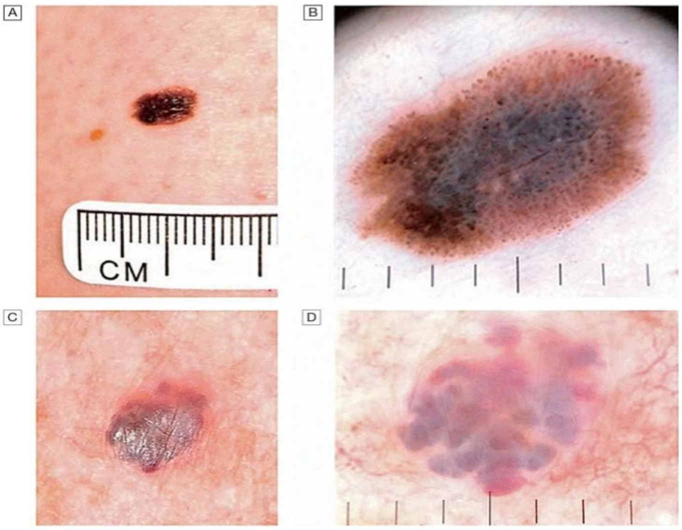
تعتبر مورفولوجيا الطفح الجلدي وخصائص الآفات الفردية مهمة (الإطار 29.4).

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

من المهم أن يكون لديك تشخيص تفريقي قصير يعتمد على التقييم السريري من أجل توجيه الاستقصاءات. على سبيل المثال، في حالة الصدفية، قد لا تكون هناك حاجة إلى إجراء استقصاءات، وقد يكون التدبير الأولي من خلال تقديم المشورة للمرضى والعلاجات الموضعية كافية. إذا كان التشخيص غير واضح، فقد تكون هناك حاجة لأخذ خزعة تشخيصية من الجلد وفحوصات أخرى مستهدفة بناءً على الصورة السريرية. كما يجب تنفيذ خطة تدبير أولي. على سبيل المثال، في حالة الطفل الذي يعاني من طفح جلدي له سمات توحي بالقوباء، يجب إجراء مسحات من الجلد والأنف، وبمجرد أخذها، يجب إدخال المضادات الحيوية الموضعية أو الجهازية، اعتمادًا على المدى السريري للمرض، التدابير يجب أن يتم تعديلها وفقًا لذلك، اعتمادًا على نتائج الاستقصاء والمسار السريري. على النقيض من ذلك، إذا ظهر لدى المريض طفح بقعي حطاطي بعد فترة وجيزة من إدخال دواء جديد، فإن سحب الدواء، والخزعة التشخيصية، وتعداد الدم الكامل، بما في ذلك عدد الحمضات، واختبارات وظائف الكبد والكلى، بالتوازي مع المطريات الموضعية والقشرانيات السكرية، قد يشار إليها.

النفاطات Blisters

الفقاعة عبارة عن تجمع مملوء بالسوائل في الجلد. يستخدم مصطلح الحويصلة للإشارة إلى الآفات الصغيرة والفقاعات للآفات الكبيرة. تحدث البثور بسبب فقدان التصاق الخلايا داخل البشرة أو المنطقة تحت الجلد (انظر الشكل 29.1). يعتمد العرض السريري على موقع أو مستوى التقرح داخل الجلد، والذي بدوره يعكس السبب الأساسي.



الشكل 29.2 تنظير الجلد. A آفة متغيرة. B تنظير الجلد يسلط الضوء على شبكة الصباغ غير الطبيعية وغيرها من الميزات الموحية من الميلانوما. أكدت خزعة الاستئصال تشخيص سرطان الجلد الخبيث السطحي (سمك *Breslow 0.8* مم). C آخر تغيير الآفة. D يسلط تنظير الجلد الضوء على جوبات الأوعية الدموية لهذه الأوعية الدموية الحميدة وكان المريض مطمئن.

29.4 الأسباب والتظاهرات السريرية للطفح الجلدي المتقشر

التشخيص	التوزيع	مورفولوجيا	العلامات المرتبطة
الأكزيما التأتبية	الوجه والثنيات	حمامى عسيرة التحديد الحويصلات المتدرجة تحزز اذا مزمن	أظافر لامعة غضن تحت الحجاج "رقبة قذرة" (تلون رمادي إلى بني)
الصدفية	الأسطح الباسطة أسفل الظهر	جيدة التحديد لويحات حمامية *Silvery scale*	عض الأظافر، انحلال الظفر إصابة فروة الرأس غالبًا ما تتأثر الإبطين والأعضاء التناسلية تصاب المفاصل ظاهرة كوبنر
النخالية الوردية	نمط "شجرة التنوب" على الجذع	جيدة التحديد صغيرة، لويحات حمامية *Collarette of scale*	لطخة نذيرة
الطفح الدوائي	واسع الانتشار	لطاخات وحطاطات الحمامى والحجم تقشير	احتمال إصابة الغشاء المخاطي أو احمرار الجلد
النخالية المبرقشة	الجذع العلوي والكتفين	بقع متقشرة شديدة الصباغ ومفرطة التصبغ	
الحزاز المسطح	الأطراف القاصية ثنيات المعصم أسفل الظهر	حطاطات بنفسجية لامعة مسطحة القمة خطوط ويكهام	شبكة بيضاء مزركشة على الغشاء المخاطي الشدق تغيرات الأظافر تندب الثعلبة ظاهرة كوبنر
سعفة الجسد	غير متناظرة في كثير من الأحيان آفات معزولة	لويحات حمامية حلقية في كثير من الأحيان النطاق المحيطي (البثور في بعض الأحيان) التوسع مع التصفية المركزية	احتمال إصابة الأظافر وفروة الرأس والفخذ
الزهري الثانوي	الجذع والأطراف الدانية راحتي اليدين والأخمصين	لطاخات وحطاطات حمراء، والتي تصبح رمادية اللون "بندقية معدنية"	تاريخ القرحة الأعراض الجهازية، على سبيل المثال الشعور بالضيق والحمى

يوجد عدد محدود من الحالات المصاحبة للبثور (الإطار 29.5):

- لا تُرى البثور السليمة في كثير من الأحيان إذا كان الانقسام مرتفعًا في البشرة (أسفل الطبقة القرنية)، حيث يكون سقف البثرة هشًا لدرجة أنه يتمزق بسهولة، مما يترك تآكلًا (التعريف: منطقة من الجلد متعرية بفقدان كامل أو جزئي للبشرة). يحدث هذا في الفقاع الورقي، متلازمة الجلد المسموط العنقودية (انظر الشكل 29.20) والقوباء الفقاعية.
- إذا كان الانقسام أقل في البشرة، فيمكن رؤية تقرحات وتقرحات رخوة سليمة، كما يحدث في الفقاع الشائع وانحلال البشرة النخري السام (انظر الشكل 29.41).
- إذا كان الانقسام تحت الجلد، عندها تظهر بثور متوترة. يحدث هذا في الفقعان الفقاعي (انظر الشكل 29.42)، وانحلال البشرة الفقاعي المكتسب والبورفيريا الجلدية المتأخرة (انظر الشكل 29.52).
- إذا كانت هناك بؤر فصل على مستويات مختلفة من البشرة، كما هو الحال في التهاب الجلد، فيمكن أن تحدث فقاعات متعددة الخلايا تتكون من حويصلات الالتحام.

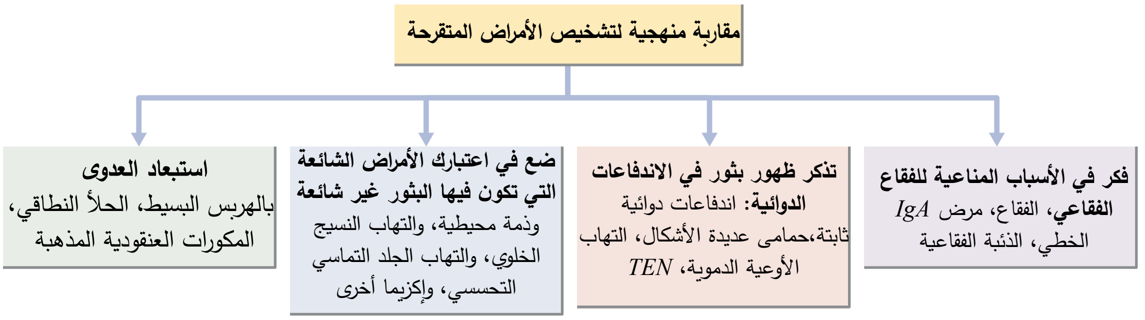
التقييم السريري *Clinical assessment*

يعد أخذ القصة التفصيلية والفحص أمرًا بالغ الأهمية. يجب البحث عن تاريخ للظهور، والتطور، وتأثر الغشاء المخاطي، والأدوية والأعراض الجهازية. يجب إجراء تقييم سريري لتوزيع ومدى وتشكل الطفح الجلدي. علامة نيكولسكي مفيدة: الضغط الجانبي المنزلق من إصبع على البشرة ذات المظهر الطبيعي يمكن أن يزيح البشرة ويفصلها في ظروف مع عيوب داخل البشرة، مثل الفقاع وانحلال البشرة السام. مطلوب نهج منهجي للتشخيص (الشكل 29.3).

29.5 أسباب البثور المكتسبة

	الموضعية	العامة
حويصلي	الهربس البسيط الحلأ النطاقي الفقاع الفقاعي	الأكزيما العقبولية* التهاب الجلد الحلقي الشكل الأكزيما الحادة
فقاعي	القوباء التهاب النسيج الخلوي وذمة الركودياالركودية الأكزيما الحادة لدغات الحشرات الاندفاع الدوائي الثابت	انحلال البشرة النخري السمي* الحمامى عديدة الأشكال متلازمة ستيفنز جونسون* الفقاع الفقاعي* انحلال البشرة الفقاعي المكتسب الذئبة الحمامية البورفيريا الجلدية المتأخرة الطفح الدوائي الزائف

* عادة مع إصابة الغشاء المخاطي أيضا.


مقاربة منهجية لتشخيص الأمراض المتقرحة
فكر في الأسباب المناعية للفقاع الفقاعي، الفقاع، مرض IgA الخطي، الذئبة الفقاعية
تذكر ظهور بثور في الاندفاعات الدوائية: اندفاعات دوائية ثابتة،حمامى عديدة الأشكال، التهاب الأوعية الدموية، TEN
ضع في اعتبارك الأمراض الشائعة التي تكون فيها البثور غير شائعة وذمة محيطية، والتهاب النسيج الخلوي، والتهاب الجلد التماسي التحسسي، وإكزيما أخرى
استبعاد العدوى بالهربس البسيط، الحلأ النطاقي، المكورات العنقودية المذهبة

شكل 29.3 طريقة منهجية لتشخيص الأمراض المتقرحة. (*TEN* = انحلال البشرة النخري السمي)

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

سيتم توجيه الاستقصاءات والتدبير الأولي من خلال العرض السريري والتشخيص التفريقي، وسيتم وصفها بمزيد من التفصيل تحت الأمراض المحددة. على سبيل المثال، قد يتضمن النهج الأولي استقصاءات موجهة، مثل خزعة الجلد التشخيصية الجزئية للأنسجة والتألق المناعي المباشر والتألق المناعي غير المباشر وغير ذلك من اختبارات الدم المستهدفة أو مسحات الجلد. يجب أن يستند التدبير إلى التشخيص المحتمل وأن تبدأ بالتوازي مع الاستقصاءات، حتى يتم تأكيد التشخيص.

الحكة Itch

تصف الحكة الإحساس المزعج الذي يؤدي إلى الحك أو الخدش. المصطلحان "حكة itch" و "حكة pruritus" مترادفان؛ ومع ذلك، غالبًا ما تستخدم "الحكة pruritus" عند انتشار الحكة itch. يمكن أن تنشأ الحكة من مرض جلدي أولي أو تكون ثانوية لأمراض جهازية، والتي قد تسبب الحكة بواسطة آليات مركزية أو محيطية. حتى عندما تكون الآلية محيطية، لا توجد دائمًا علامات على الإصابة بمرض جلدي أولي.

النهايات العصبية التي تشير إلى الحكة موجودة في البشرة أو بالقرب من تقاطع الجلد مع البشرة. الآليات الأساسية للحكة ليست مفهومة تمامًا. يتم الانتقال عن طريق ألياف C غير المبطنة بطيئة التوصيل عبر السبيل الفقري إلى المهاد ثم القشرة. يبدو أيضًا أن ألياف Aδ مشاركة في إرسال الإشارات إلى الحبل الشوكي، كما أن قنوات المستقبلات العابرة الحساسة للحرارة (TRP) من 1 إلى 4 مهمة. هناك علاقة مثبطة بين الألم والحكة. قد يخفف الحك من أعراض الحكة بعد توقف الإحساس وذلك إما عن طريق تحفيز المسارات الحسية الصاعدة التي تمنع الخلايا العصبية الناقلة للحكة في الحبل الشوكي (آلية "بوابة" الجدار)، أو عن طريق التلف المباشر للأعصاب الحسية الجلدية.

تظل آليات الحكة في معظم الأمراض الجهازية غير واضحة. يمكن التداخل في حكة أمراض الكلى، على سبيل المثال، عن طريق تداول المواد الأفيونية الذاتية. الملاحظة السريرية التي تفيد بأن غسيل الكلى البريتواني يساعد على تقليل الحكة بشكل متكرر أكثر من غسيل الكلى الدموي المتوافق مع هذا، حيث يتم غسل الجزيئات الأصغر بشكل عام بسهولة أكبر إذا تم استخدام الغشاء البريتواني بدلاً من غشاء آلة غسيل الكلى.

29.6 الأمراض الجلدية الأولية المسببة للحكة

حكة معممة

- الجرب
- الأكزيما
- الفقعان الفقاعي الموضعي الحكة
- الشرى
- جفاف الجلد عند الشيخوخة
- الصدفية

حكة موضعية

- الأكزيما
- الحزاز المسطح
- التهاب الجلد الحلئي الشكل
- القمل
- عدوى السعفة

التقييم السريري *Clinical assessment*

من المهم تحديد ما إذا كانت تغيرات الجلد أولية (عملية في الجلد تسبب الحكة) أم ثانوية (تغيرات الجلد الناتجة عن الاحتكاك والخدش بسبب الحكة). يتطلب ذلك قصة شاملة وفحصًا شاملاً، أحيانًا مع إجراء استقصاءات، لاستبعاد الأمراض الجهازية. ترتبط العديد من الاضطرابات الجلدية الأولية الشائعة بالحكة (الإطار 29.6). إذا لم تكن الحكة مرتبطة بمرض جلدي أولي، فيجب مراعاة الأسباب الأخرى (الإطار 29.7). وتشمل هذه أمراض الكبد (بشكل رئيسي أمراض الركود الصفراوي، مثل تليف الكبد الصفراوي الأولي)، والأورام الخبيثة (قد تكون الحكة المعممة هي السمة الحالية للورم الليمفاوي)، وحالات أمراض الدم (حكة معممة في نقص الحديد المزمن أو حكة شديدة في كثرة الحمر)، وأمراض الغدد الصماء (بما في ذلك قصور الغدة الدرقية وفرط نشاط الغدة الدرقية)، وأمراض الكلى المزمنة (حيث لا ترتبط شدة الحكة دائمًا بشكل واضح بتركيز الكرياتينين في البلازما) والأسباب النفسية (مثل "أوهام الإصابة"). الحكة شائعة أثناء الحمل وقد تكون ناجمة عن أحد الأمراض الجلدية الخاصة بالحمل. يعد إجراء التشخيص الصحيح أمرًا مهمًا بشكل خاص أثناء الحمل، حيث يمكن أن ترتبط بعض الاضطرابات بزيادة مخاطر الجنين (الإطار 29.8).

29.7 أسباب ثانوية للحكة

حالة طبية	سبب الحكة	العلاج*
المرض الكبدي	تأثير الأفيون المركزي قد يساهم الارتفاع في أملاح الصفراء	نالتريكسون كوليسترامين ريفامبيسين مضادات الهيستامين المهدئة الأشعة فوق البنفسجية
الفشل الكلوي	مجهول؛ يساهم اليوريميا	الفحم المنشط عن طريق الفم الأشعة فوق البنفسجية
أمراض الدم		
فقر الدم	نقص الحديد	إعاضة الحديد
كثرة الحمر *rubra vera*	غير معروف (غالبًا حكة مائية)	
لمفوما	غير معروف	
سرطان الدم	غير معروف	
الورم النقوي	غير معروف	
مرض الغدد الصماء		
السكري	زيادة خطر الإصابة، على سبيل المثال داء المبيضات والسعفة	علاج العدوى
الانسمام الدرقي	غير معروف	
قصور الغدة الدرقية		
المتلازمة السرطاوية	غير معروف بواسطة *HT−5*	
عدوى *HIV*	العدوى والإصابة بالتهاب الجربيات اليوزيني التهاب الجلد الدهني غير معروف	علاج العدوى الكورتيكوسيرويدات الموضعية الأشعة فوق البنفسجية *Anti-pityrosporal* الأشعة فوق البنفسجية
الخباثة	غير معروف	
النفسية	غير معروف	العلاج النفسي، مزيلات القلق، مضادات الاكتئاب

* بالإضافة إلى علاج محدد للحالة الأولية وعلاجات الأعراض، مثل المطريات. (*5−HT* = 5−هيدروكسي تريبتامين، سيروتونين، *UVB* = فوق بنفسجي ب)

الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

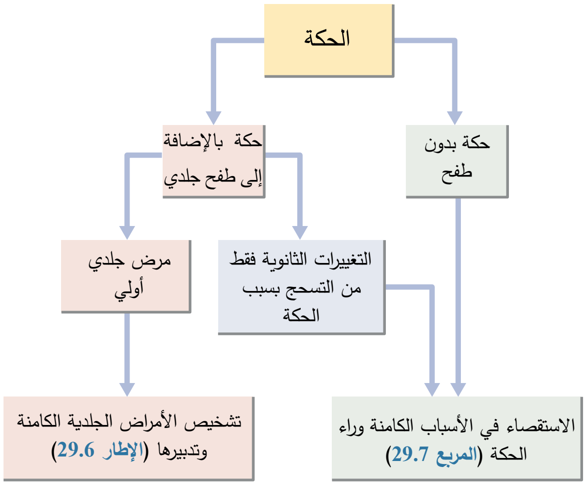
يجب أن توجه الاستقصاءات نحو إيجاد السبب الكامن وراء ذلك وسيكون هناك نهج مختلف للحكة مع الطفح الجلدي، على عكس الحكة مع عدم وجود علامات لمرض جلدي أولي (الشكل 29.4). إذا لم تكن هناك علامات لمرض جلدي أولي، فيجب إجراء استقصاءات لاستبعاد الأمراض الجهازية أو الأسباب العلاجية المنشأ. لا ينبغي التفكير في الحكة النفسية إلا إذا تم استبعاد المرض العضوي. لا توجد علاجات فعالة باستمرار لمنع الحكة، وبالتالي فإن تحديد السبب الأساسي أمر بالغ الأهمية. إذا تعذر إجراء تشخيص واضح، فيمكن استخدام مناهج غير محددة لتخفيف الأعراض. وتشمل هذه التخدير، غالبًا بمضادات الهيستامين لمستقبلات H1، جنبًا إلى جنب مع المطريات ومضادات التهيج (مثل المستحضرات الموضعية المحتوية على المنتول).

29.8 أسباب الحكة أثناء الحمل

التشخيص	الحمل والحمل والميزات	العلاج
اندفاع الحمل متعدد الأشكال (حطاطات ولويحات شروية حاكة، *PUPP*)	عادة ما يكون الحمل الأول ويتكرر بشكل غير شائع الثلث الثالث بعد الولادة تبدأ الحطاطات واللويحات المسننة متعددة الأشكال في شكل سطور	الكلورفينامين والمطريات القشرانيات السكرية الموضعية
ركود صفراوي حاد في الحمل	الثلث الثالث وعادة ما يتكرر في حالات الحمل اللاحقة اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية زيادة مخاطر الجنين والأم	المطريات كلورفينيرامين كوليستيرامين *UVB* الولادة المبكرة
الحمل نظير الفقاع	أي مرحلة، غالبًا في الثلث الثاني من الحمل وتتكرر بشكل شائع في حالات الحمل اللاحقة حمامى متورمة، تقرحات في البداية حول السرة الأنسجة المميزة والتألق المناعي	القشرانيات السكرية الموضعية أو الفموية
الحمل الحاك	الثلث الثاني من الحمل حطاطات متسحجة	المطريات القشرانيات السكرية الموضعية كلورفينامين *UVB*
التهاب الجريبات الحاك	الثلث الثالث من الحمل بثور معقمة على الجذع	القشرانيات السكرية الموضعية *UVB*

(*UVB* = الأشعة فوق البنفسجية *B*)

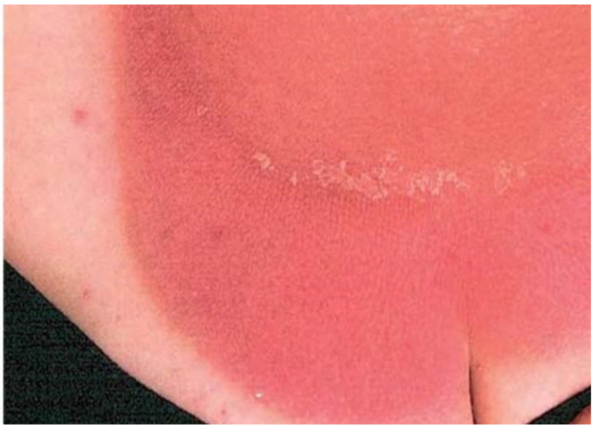
العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية (UVB) مفيد للحكة العامة بسبب مجموعة متنوعة من الأسباب ولكن الدراسة العشوائية الوحيدة ذات الشواهد للفعالية هي في مرض الكلى المزمن. تشمل العلاجات الأخرى جرعات منخفضة من مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات (ربما من خلال آليات مماثلة لتلك المستخدمة عند استخدام هذه الأدوية للألم المزمن) ومضادات الأفيون. إذا تم اعتبار الحكة نفسية المنشأ محتملة، فقد تكون مضادات الاكتئاب و / أو العلاج السلوكي المعرفي فعالة. يمكن أن تكون الحكة لأي سبب شديدة ولا يتم دائمًا تقدير آثارها الضارة الرئيسية المحتملة على نوعية الحياة. تقييمات التأثير على جودة الحياة، مثل درجات مؤشر جودة الحياة للأمراض الجلدية (DLQI)، ضرورية.


الحكة
حكة بالإضافة إلى طفح جلدي
حكة بدون طفح
مرض جلدي أولي
التغييرات الثانوية فقط من التسحج بسبب الحكة
تشخيص الأمراض الجلدية الكامنة وتدبيرها (الإطار 29.6)
الاستقصاء في الأسباب الكامنة وراء الحكة (المربع 29.7)

شكل 29.4 مقاربة شاملة للاستقصاء وتدبير الحكة (الحكة).

الحساسية الضيائية Photosensitivity

حساسية الجلد للضوء هي استجابة غير طبيعية للجلد للأشعة فوق البنفسجية أو الأشعة المرئية. الشمس هي المصدر الطبيعي ولكن قد يتعرض المرضى أيضًا لمصادر اصطناعية للأشعة فوق البنفسجية من خلال استخدام كراسي الاستلقاء للتشمس و / أو العلاج بالضوء. يزيد التعرض المزمن للأشعة فوق البنفسجية من خطر الإصابة بسرطان الجلد والشيخوخة الضوئية. يمكن أن يؤدي التعرض الحاد إلى حمامى (احمرار) كرد فعل طبيعي (**الشكل 29.5**). ومع ذلك، تحدث حساسية غير طبيعية للضوء عندما يتفاعل المريض مع جرعات أقل مما قد يسبب استجابة طبيعية، إما مع تفاعل حمامي مرتفع أو ظهور طفح جلدي. تتفاقم أمراض الجلد المتطورة بالصور بسبب أشعة الشمس ولكنها لا تسببها. تم سرد الأمراض الرئيسية الحساسة للضوء والتي تتفاقم في الصور في **المربع 29.9**.



الشكل 29.5 ضربة الشمس. ينتج عن التعرض الحاد للأشعة فوق البنفسجية استجابة حمامية تبلغ ذروتها بعد 12–24 ساعة. تعتمد الحساسية على النمط الضوئي للبشرة المكونة للفرد.

يتكون ضوء الشمس بشكل أساسي من الضوء المرئي، وينقسم مكون الأشعة فوق البنفسجية إلى ثلاثة نطاقات موجية (الشكل 29.6)، وفقًا للجنة الدولية دي l'Eclairage (CIE):

- UVC (200–280 نانومتر)، الذي يمتصه الأوزون ولا يصل إلى سطح الأرض.
- UVB (280–315 نانومتر)، والذي يشكل أقل من 10٪ من التعرض للأشعة فوق البنفسجية ولكنه أقوى بحوالي 1000 مرة من الأشعة فوق البنفسجية أ وبالتالي فهو مسؤول عن تأثيرات أشعة الشمس "لحروق الشمس" الحمامية.
- الأشعة فوق البنفسجية الطويلة (315–400 نانومتر)، وهي أكثر مكونات الأشعة فوق البنفسجية وفرة التي تصل إلى سطح الأرض.

غالبًا ما يعتبر التقسيم التعسفي بين منطقتي UVB و UVA عند 320 نانومتر بواسطة علماء الأحياء الضوئية، ويمكن تقسيم منطقة UVA أيضًا إلى UVA2 (320–340 نانومتر) و UVA1 (340–400 نانومتر). يتصرف UVA2 بيولوجيًا مثل UVB، ويمكن استخدام UVA1 علاجيًا للعديد من الأمراض الجلدية، مثل القشيعة والأكزيما.

يمكن أن يكون المرضى الذين يعانون من أمراض الحساسية للضوء حساسين بشكل غير طبيعي للأشعة فوق البنفسجية UVB و UVA والضوء المرئي (أكثر من 400 نانومتر) أو بشكل عام مجموعة من النطاقات الموجية. يتم امتصاص الأشعة فوق البنفسجية من خلال زجاج النوافذ، بينما تنتقل الأشعة فوق البنفسجية الطويلة والضوء المرئي عبر الزجاج.

التقييم السريري *Clinical assessment*

يعد أخذ القصة الدقيقة أمرًا ضروريًا، حيث قد لا يعاني المريض من الطفح الجلدي عند التقييم. يعد النمط الموسمي وتوزيع الطفح الجلدي مهمين. المواقع الرئيسية هي الوجه (خاصة الأنف والخدين والجبهة) وأعلى الأذنين والرقبة (**الشكل 29.7**) وفروة الرأس الصلعاء وظهر اليدين والساعدين.

غالبًا ما يُرى التجنيب تحت الذقن والأنف، وخلف الأذنين، وعلى الجفون العلوية والأصابع البعيدة – كما نتجول عادةً بأعيننا مفتوحة وأصابعنا محكمة! يمكن أن يكون مضللاً إذا كان هناك إصابة في الموقع المغطى. المرضى الذين لديهم حساسية من الأشعة فوق البنفسجية والضوء المرئي قد يتأثرون من خلال الملابس. يعاني هؤلاء المرضى عادة من أعراض دائمة وقد لا يكونون على دراية بالارتباط بالتعرض لضوء النهار.

29.9 أمراض الحساسية الضوئية وتفاقمها

السبب	الحالة	السمات السريرية
مناعي (المعروف سابقًا باسم مجهول السبب)	الطفح الضوئي متعدد الأشكال (*PLE*)	طفح جلدي موسمي، مثير للحكة، حطاطي حويصلي على المواقع المعرضة للضوء ؛ الوجه وظهر اليدين في كثير من الأحيان معفية. في كثير من الأحيان، هناك حاجة إلى ساعات من التعرض للأشعة فوق البنفسجية للإثارة ؛ يستمر لبضعة أيام يصيب حوالي 20٪ في شمال أوروبا، وهو أكثر شيوعًا عند الشابات
	التهاب الجلد الشعاعي المزمن (*CAD*)	التهاب الجلد المزمن في الأماكن المعرضة للشمس. الأكثر شيوعًا عند الذكور المسنين. في الغالب *UVB*، ولكن أيضًا في كثير من الأحيان حساسية *UVA* والضوء المرئي. يعاني معظمهم أيضًا من حساسية الاتصال
	الشرى الشمسي	الشرى الفوري الظهور في المواقع المعرضة للضوء. عادة ما تكون الأشعة فوق البنفسجية الطويلة (*UVA*) وحساسية الضوء المرئي. يمكن أن تحدث في أي عمر
	الحكة الشعاعية	غير شائع، يظهر في الطفولة. غالبًا ما يكون عائليًا، مع ارتباط قوي بـ *HLA*. بعض أوجه التشابه مع *PLE*، على الرغم من حدوث ندبات
	حصاف وقسي الشكل	نادر الجلدي الضوئي في مرحلة الطفولة. تندب الجدري
الأدوية (آليات متنوعة)	السمية الضوئية	عادة ما تكون الأشعة فوق البنفسجية (والضوء المرئي) حساسية للضوء الاكثر انتشارا. المبالغة في حروق الشمس والتقشير. العديد من الأدوية مثل الثيازيدات والتتراسيكلين والفلوروكينولون والكينين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
	البورفيريا الكاذبة	مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، الريتينويد، التتراسيكلين، فوروسيميد هي أمثلة
	الحساسية الضوئية	عادة للعوامل الموضعية، وخاصة واقيات الشمس ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية
الاستقلاب	البورفيريا	بشكل رئيسي البورفيريا الجلدية المتأخرة و *protoporphyria* المكونة للكريات الحمر .
	البلاغرا	التهاب الجلد في الموقع المعرض للضوء بسبب نقص التريبتوفان (انظر **الشكل 14.15**)
الجلاد الوراثي	جفاف الجلد المصطبغ	نادر. خلل في إصلاح استئصال الحمض النووي، حساسية غير طبيعية للضوء، شيخوخة الصور وسرطان الجلد. قد تكون هناك سمات عصبية
تفاقم الصورة للظروف الموجودة مسبقًا	الذئبة الحمامية	يمكن أيضًا أن يكون ناتجًا عن تعاطي المخدرات (انظر **الإطار 29.35**)
	حمامى عديدة الأشكال	تم ذكرها مسبقاً في هذا الفصل.
	العُدّ الوردي	تم ذكرها مسبقاً في هذا الفصل.

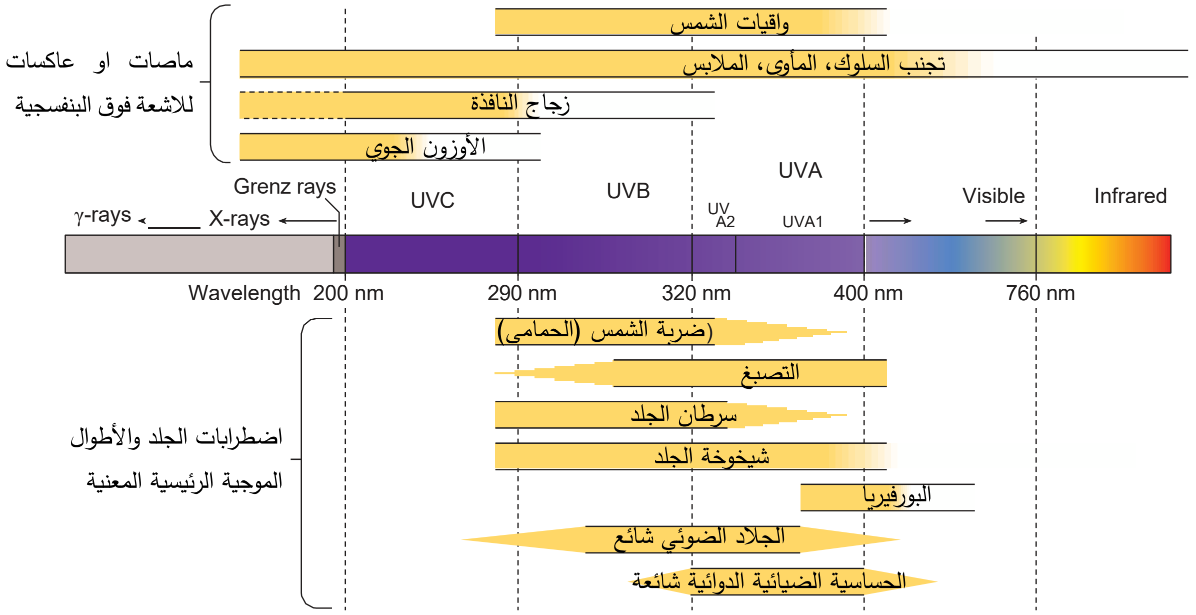
(*HLA* = مستضد كريات الدم البيضاء البشرية ؛ *NSAID* = عقار مضاد للالتهاب غير ستيرويدي ؛ *UVA* / *UVB* = الأشعة فوق البنفسجية *A* / *B* ؛ *UVR* = الأشعة فوق البنفسجية)

قد تشمل أيضًا الحالات الأخرى الحساسة للضوء، مثل الحكة الشعاعية أو التهاب الجلد الشعاعي المزمن، المواقع المغطاة. يحدث تجنيب المواقع المكشوفة بشكل اعتيادي، مثل الوجه وظهر اليدين، بشكل أكثر شيوعًا في الطفح الضوئي متعدد الأشكال (PLE) ويسمى "ظاهرة التصلب". الأهم من ذلك، أن بعض الحالات، مثل الشرى الشمسي، تتطور بسرعة بعد التعرض لأشعة الشمس، في حين أن حالات أخرى، مثل الذئبة الجلدية، قد تستغرق عدة أيام لتتطور.

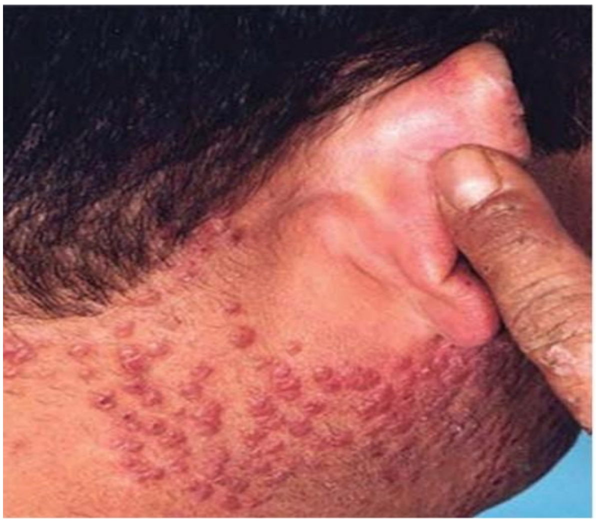
الاستقصاءات والتدبير *Investigations and management*

في حالة الاشتباه في وجود حساسية للضوء، يجب إحالة المريض إلى مركز متخصص للاختبار الضوئي أحادي اللون، إذا كان ذلك ممكنًا. ستشمل الاستقصاءات الأخرى غالبًا الاستفزاز أو التصحيح أو اختبار اللطخة الضوئية والفحص للكشف عن الذئبة والبورفيريات. في حالات نادرة، قد تكون هناك حاجة لإجراء استقصاءات مثل نوع مستضد كريات الدم البيضاء البشرية (HLA) في الحكة الشعاعية المشتبه بها، أو النشاط الوظيفي لإصلاح استئصال الحمض النووي أو التنميط الجيني في جفاف الجلد المصطبغ المشتبه به.

يعتمد التدبير على السبب. إذا كان هناك دواء سام للضوء أو سبب كيميائي، فيجب معالجة ذلك: على سبيل المثال، عن طريق إيقاف الدواء أو علاج البورفيريا. الاستشارة فيما يتعلق بتجنب أشعة الشمس أمر ضروري: الابتعاد عن أشعة الشمس المباشرة في منتصف النهار، والتستر بالملابس، وارتداء القبعات ذات الحواف العريضة والاستخدام الدقيق للواقيات من الشمس عالية العوامل. ومن المفارقات أنه في بعض الحالات، لا سيما PLE والشرى الشمسي، يمكن استخدام العلاج بالضوء للحث على "التصلب" ؛ آلية إزالة التحسس غير مؤكدة. قد تكون الأساليب الأخرى ضرورية، اعتمادًا على المرض والشدة، وقد تشمل مضادات الهيستامين (مفيدة في ثلثي المرضى المصابين بالشرى الشمسي) وكبت المناعة الجهازي (مطلوب أحيانًا في الأمراض الجلدية الضوئية المناعية). المرضى الذين يعانون من الحساسية للضوء معرضون لخطر الإصابة بنقص فيتامين (د) بسبب انخفاض الإنتاج في الجلد ويجب نصحهم بتحسين المدخول الغذائي لفيتامين د أو تناول المكملات الغذائية.


واقيات الشمس
تجنب السلوك، المأوى، الملابس
ماصات او عاكسات للاشعة فوق البنفسجية
زجاج النافذة
الأوزون الجوي
Grenz rays
γ-rays
X-rays
UVC
UVB
UVA
UV A2
UVA1
Visible
Infrared
Wavelength 200 nm
290 nm
320 nm
400 nm
760 nm
ضربة الشمس (الحمامى)
التصبغ
سرطان الجلد
شيخوخة الجلد
البورفيريا
الجلاد الضوئي شائع
الحساسية الضيائية الدوائية شائعة
اضطرابات الجلد والأطوال الموجية الرئيسية المعنية

شكل 29.6 الطيف الكهرومغناطيسي. لم يتم تحديد طيف الإجراء جيدًا للعديد من الحالات، وبالنسبة للبعض، فهو تقريبي وقد يختلف بين المرضى. يعكس طيف العمل لسرطان الجلد غير الميلانيني ذلك بالنسبة للحمامي. لا يُعرف نطاق عمل الورم الميلانيني ولكنه يشمل الأشعة فوق البنفسجية (ب). تختلف مقاييس الحماية من الضوء، اعتمادًا على الحالة، على الرغم من أن الدعامة الأساسية تتضمن دائمًا تعديلًا سلوكيًا وغطاء ملابس وخيارات مناسبة للوقاية من الشمس. (*UVR* = الأشعة فوق البنفسجية)



الشكل 29.7 التهاب الجلد الشعاعي المزمن. لاحظ القطع الحاد والالتفاف خلف الأذن في الظل الناجم عن شحمة الأذن (مثلث ويلكنسون).

واقيات الشمس *Sunscreens*

يمكن تقسيم واقيات الشمس إلى فئتين: واقيات الشمس الكيميائية، التي تمتص أطوال موجية محددة من الأشعة فوق البنفسجية، وواقيات الشمس الفيزيائية، التي تعكس الأشعة فوق البنفسجية والأطوال الموجية المرئية الأقصر (انظر الشكل 29.6). أصبحت واقيات الشمس الآن متطورة للغاية وتوفر معظم الحماية ضد الأشعة فوق البنفسجية UVB ومعظم الأطوال الموجية للأشعة فوق البنفسجية. إذا كان المريض حساسًا بشكل غير طبيعي للأطوال الموجية الطويلة للأشعة فوق البنفسجية والجزء المرئي من الطيف (على سبيل المثال، في البورفيريات الجلدية والشرى الشمسي)، فإن واقيات الشمس التقليدية ليست مفيدة ويلزم استخدام واقيات الشمس العاكسة. تاريخيًا، كانت هذه العوامل أقل قبولًا من الناحية التجميلية بسبب انعكاس الضوء المرئي، لكن الصيغ الحالية، وبعضها ملون، قللت من هذه المشكلة.

يتم وصف مستويات الحماية من الشمس بواسطة عامل الحماية من أشعة الشمس (SPF). هذه هي نسبة جرعة الأشعة فوق البنفسجية المطلوبة لإنتاج حمامى الجلد في وجود وغياب واقي الشمس. يعني الواقي من الشمس SPF20 أن الأمر سيستغرق 20 مرة حتى يصاب الشخص بحروق الشمس في وجود واقي الشمس، مقارنة بعدم استخدامه. لذلك، يعد عامل الحماية من الشمس عامل حماية من حروق الشمس وليس دليلًا جيدًا لمدى أداء واقي الشمس في الحماية من ردود الفعل الأخرى (مثل ألم الجلد في البروتوبورفيريا المكونة للكريات الحمر أو التثبيط المناعي الناتج عن الأشعة فوق البنفسجية). يتم تحديد قيم عامل الحماية من الشمس في ظل ظروف تجريبية، بينما في الممارسة العملية، يميل الناس إلى استخدام 25–33٪ من كمية الكريم الواقي من الشمس المطلوبة لتحقيق عامل الحماية من الشمس المحدد. لذلك فإن استشارة المريض مهمة فيما يتعلق بالتطبيق المناسب للوقاية من أشعة الشمس. تقدم جميع واقيات الشمس، في أحسن الأحوال، حماية جزئية فقط وليست بديلاً عن تعديل السلوك والتستر.

قرحات الساق

لا تُعد قرحة الساق تشخيصًا، ولكنها أحد أعراض مرض كامن يحدث فيه فقدان كامل للبشرة، مما يترك طبقات الجلد مكشوفة. غالبًا ما تحدث تقرحات أسفل الساق بسبب أمراض الأوعية الدموية ولكن هناك أسباب أخرى، كما تم تلخيصها في الإطار 29.10.

التقييم السريري *Clinical assessment*

يجب الحصول على قصة مفصلة لبداية ومسار تقرح الساق والظروف المؤهبة. يجب تقييم الموقع والجلد المحيط به. غالبًا ما تكون الدوالي موجودة، وإن لم تكن حتمية. يعد تقييم الأوعية الدموية الوريدية والشرايين والفحص العصبي أمرًا بالغ الأهمية. قد يساعد موقع التقرح أيضًا في تحديد السبب الأساسي الكامن (الشكل 29.8). يعد الفحص السريري الكامل أمرًا ضروريًا حيث قد تظهر القرحة في سياق أمراض جهازية، مثل التهاب الأوعية الدموية.

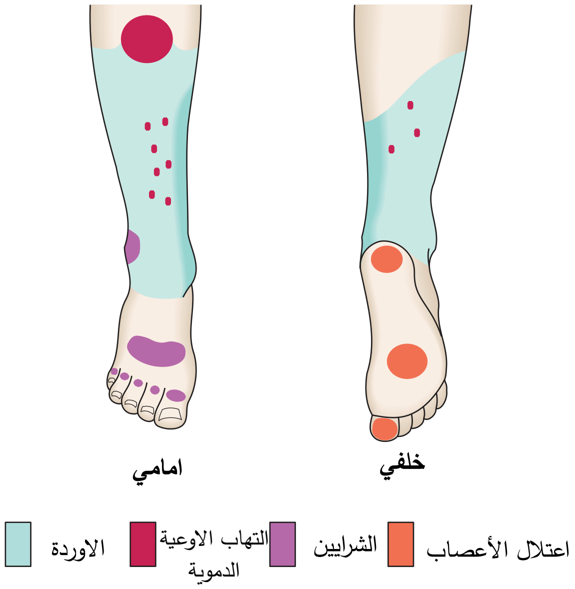
تقرح الساق بسبب مرض وريدي *Leg ulceration due to venous disease*

تعد الدوالي، وهي قصة من الخثار الوريدي العميق والسمنة من العوامل المؤهبة. تؤدي الصمامات غير الكفؤة في الأوردة العميقة والمثقبة في أسفل الساق إلى تدفق الدم إلى الجهاز

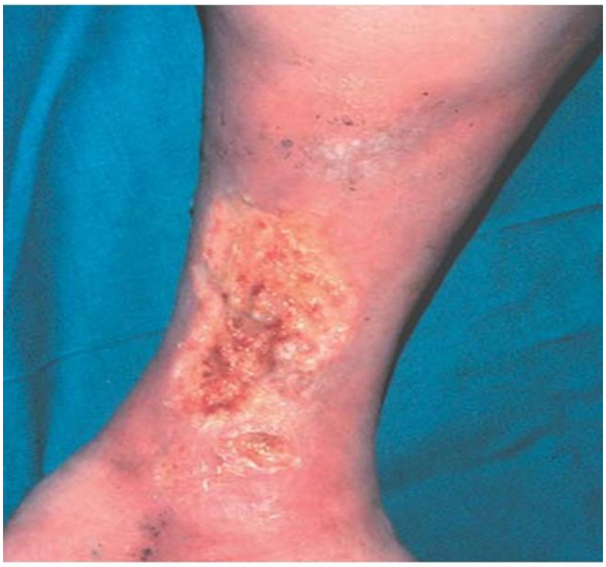
السطحي، وارتفاع ضغط الدم الوريدي ("ارتفاع ضغط الدم الوريدي"). يحدث تضيق الفيبرين الحبيبي، مما يؤدي إلى ضعف أكسجة الأنسجة المحلية والتوازن. غالبًا ما يكون أول أعراض التقرح الوريدي ثقل في الساقين، يليه وذمة. تصبغ Haemosiderin، شحوب وثبات الجلد المحيط، وأحيانًا الأكزيما الوريدية / الجاذبية تتطور لاحقًا. يتطور هذا إلى تصلب جلدي شحمي – تصلب قوي بسبب تليف الأدمة وتحت الجلد، والذي قد ينتج عنه مظهر "زجاجة الشمبانيا المقلوبة "inverted champagne bottle المعروفة. يتبع التقرح، الذي يحدث غالبًا بسبب الصدمة أو العدوى. تحدث القرح الوريدية عادةً في الجزء السفلي من الساق الإنسي (الشكل 29.9). تشمل مضاعفات تقرح الساق الوريدي الاستعمار البكتيري والعدوى والتهاب الجلد التحسسي التماسي مع الأدوية الموضعية والضمادات والعصابات. قد يسبب تصلب الجلد الشحمي الوذمة اللمفية وفرط التقرن. في حالات نادرة، قد يتطور سرطان الخلايا الحرشفية (SCC) في القرحة الوريدية طويلة الأمد (قرحة مارجولين).

29.10 أسباب تقرح الساق

ارتفاع ضغط الدم الوريدي	
• في بعض الأحيان عقب تجلط الأوردة العميقة	
مرض الشرايين	
• تصلب الشرايين • التهاب الأوعية الدموية	• مرض برغر
مرض الأوعية الدموية الصغيرة	
• داء السكري	• التهاب الأوعية الدموية
اضطرابات الدم	
• مرض الخلايا المنجلية	• الورم النقوي
• غلوبولين الدم القري	• والدنستروم،الغلوبولين الكبروي في الدم
• كثرة الكريات الحمر	
• كثرة الحمر	• مرض مناعي معقد
الاعتلال العصبي	
• داء السكري • الجذام (مرض هانسن)	• مرض الزهري
الورم	
• سرطان الخلايا الحرشفية	• سرطان الجلد الخبيث
• سرطان الخلايا القاعدية	• ساركوما كابوزي
الرض	
• الإصابة	• العدوى



الشكل 29.8 أسباب تقرح الأطراف السفلية. تميل الأنواع الرئيسية لقرحة الساق إلى التأثير على مواقع معينة.



شكل 29.9 قرحة وريدية مزمنة في الجزء الأوسط من الساق، مصحوبة بتصلب جلدي شحمي محيط.

تقرح الساق بسبب مرض الشرايين *Leg ulceration due to arterial disease*

من المحتمل أن تكون القرح العميقة المؤلمة المثقوبة في أسفل الساق، وخاصةً في الساق والقدم وفي سياق العرج المتقطع، بسبب مرض الشرايين. تشمل عوامل الخطر التدخين وارتفاع ضغط الدم والسكري وفرط شحميات الدم. القدم باردة وداكنة

والجلد ضامر وبلا شعر. النبضات المحيطية غائبة أو منخفضة. يجب البحث عن تقييم جراحي للأوعية بشكل عاجل.

تقرح الساق بسبب التهاب الأوعية الدموية *Leg ulceration due to vasculitis*

يمكن أن يسبب التهاب الأوعية الدموية تقرحًا في الساق إما مباشرة من خلال نخر البشرة بسبب تلف الأوعية الدموية الكامنة، أو بشكل غير مباشر بسبب الاعتلال العصبي.

تقرح الساق بسبب الاعتلال العصبي *Leg ulceration due to neuropathy*

أكثر أسباب قرح الأعصاب شيوعًا هي مرض السكري والجذام. يساهم اعتلال الأوعية الدقيقة أيضًا في تقرح مرض السكري. تحدث القرحات في مناطق تحمل الوزن، مثل الكعب. في حالة وجود اعتلال الأعصاب، فإن حماية الجلد من الصدمات أمر ضروري لمنع التقرح.

الاستقصاءات *Investigations*

تشمل الاستقصاءات المناسبة ما يلي:

- تعداد الدم الكامل للكشف عن فقر الدم وخلل الدم.
- اليوريا والكهارل لتقييم وظيفة الكلى.
- تحليل البول من أجل بيلة سكرية.
- مسحة بكتيرية إذا كان هناك إفرازات قيحية، أو تمدد سريع، أو التهاب النسيج الخلوي، أو التهاب الأوعية اللمفاوية أو تعفن الدم. يمكن أن يوجه هذا العلاج بالمضادات الحيوية للعدوى الثانوية ولكن البكتيريا المسببة للأمراض ليست دائمًا نفس تلك التي تم تحديدها من سطح **القرحة**.
- الايكو دوبلر لتقييم الدورة الدموية الشريانية. يشير الضغط الانقباضي في الكاحل إلى مؤشر الضغط الانقباضي العضدي (ABPI) الذي يقل عن 0.8 إلى وجود مرض شرياني كبير ويجب البحث عن رأي جراحة الأوعية الدموية. ومع ذلك، يمكن أن يؤدي تكلس الشرايين، كما هو الحال في مرض السكري، إلى ارتفاع ABPI بشكل زائف. قد يكون قياس التأكسج النبضي مفيدًا أيضًا، على الرغم من أن ABPI هو التحقيق المفضل إذا كان ذلك ممكنًا.

التدبير *Management*

تعتبر النصائح العامة حول التمارين الرياضية وفقدان الوزن والإقلاع عن التدخين مهمة في جميع الحالات. يعتمد التدبير المحدد على إجراء التشخيص الصحيح لتحديد سبب (أسباب) التقرح. يجب معالجة العوامل الأساسية، مثل مرض السكري أو فقر الدم. يجب تقليل الوذمة عن طريق رفع الساق، وإذا لم يكن هناك حل وسط في الشرايين، يتم ضغط الضمادات المتدرجة من أصابع القدم إلى الركبتين لتعزيز العودة الوريدية وتحسين الشفاء. ضمادات الضغط فعالة للأفراد الذين لديهم ABPI أكثر من 0.8 ولكن يجب تجنبه إذا كان ABPI أقل من 0.8.

إذا كانت القرحة قيحية، فقد يساعد نقع برمنجنات البوتاسيوم الضعيف، ويمكن إزالة الإفرازات والقشور باستخدام محلول ملحي أو ماء نظيف. لا تشفي الضمادات نفسها من تقرحات الساق، ولكنها يمكن أن تقلل الانزعاج والرائحة، ومن خلال تقليل استعمار مسببات الأمراض المحتملة، قد تقلل من تكرار العدوى الثانوية. يمكن استخدام مجموعة متنوعة من الضمادات، بما في ذلك الأنواع غير اللاصقة والممتصة (الجينات، الهلاميات المائية، الغروانيات المائية). يختلف تواتر تغيير الضمادات ؛ قد تحتاج القرحات النضحية الشديدة إلى ضمادات يومية، في حين أن التغييرات مرة واحدة أسبوعياً قد تكفي للقرحة الأكثر جفافاً. من حين لآخر، يمكن استخدام العلق موضعياً للقرحة ذات الإفرازات الملتصقة الثقيلة.

يجب علاج الإكزيما المحيطة بالقشرانيات السكرية الموضعية. بشكل عام، هذه أكزيما وريدية، ولكن يجب أن يكون هناك حد منخفض للإحالة لاختبار الرقعة، حيث أن حساسية التلامس للتطبيقات الموضعية شائعة. تستطب المضادات الحيوية الجهازية فقط إذا كان هناك دليل على الإصابة، على عكس الاستعمار. قد تؤدي التقنيات المختلفة للتطعيم بسمك مقسم (مثل الطعوم المفرومة والخرمية) إلى تسريع التئام القرحة

النظيفة ولكنها لا تقلل من خطر تكرارها. يمكن أن تكون قرح الساق شديدة الاستمرارية. من المهم تخفيف الأعراض، بما في ذلك المسكنات الفموية وإدارة الألم المزمن في بعض الأحيان. بمجرد أن تلتئم القرحة، قد يؤدي الاستخدام المستمر لجوارب الضغط إلى الحد من خطر تكرار الإصابة.

التصبغ غير الطبيعي

إن فقدان تصبغ الجلد (فقد تصبغ الجلد)، وانخفاض التصبغ (نقص التصبغ) وزيادة التصبغ (فرط التصبغ) من سمات مجموعة متنوعة من الاضطرابات. تعد القصة والفحص المفصل أموراً مطلوبة، بما في ذلك استخدام ضوء Wood، لتحديد التشخيص. ستعتمد الاستقصاءات على الأعراض. على سبيل المثال، يجب إجراء الفحص المجهري لكشط الجلد إذا كان نقص التصبغ مرتبطاً بالالتهاب والقشور ؛ قد تكون هناك حاجة لفحص أمراض المناعة الذاتية في حالة الاشتباه في البهاق؛ والتحقيق في أمراض الغدد الصماء أو البورفيريات قد يكون مناسبًا في حالة فرط التصبغ. مزيد من التفاصيل حول الشروط المحددة موجودة في الفصل 26.

تشوهات الشعر والأظافر Hair and nail abnormalities

تؤثر العديد من الحالات على الزوائد الجلدية، وخاصة الشعر والأظافر. تم سرد الحالات التي تسبب تساقط الشعر (الثعلبة) في الإطار 29.30. قد تكون تغيرات الأظافر علامة لأمراض جهازية (مثل نقص الحديد) أو تكون سمة من سمات أمراض جلدية معينة (مثل الصدفية).

فشل الجلد الحاد Acute skin failure

يعتبر فشل الجلد الحاد حالة طبية طارئة. يمكن أن تسبب عدة حالات فشلًا واسع النطاق وحادًا للعديد من وظائف الجلد (انظر الإطار 29.1)، بما في ذلك التنظيم الحراري، والتحكم في توازن السوائل، والحاجز أمام العدوى. تتضمن العديد من هذه الحالات توسعًا واسعًا في الأوعية الدموية الجلدية ويمكن أن تؤدي إلى فشل قلبي عالي النتاج ؛ كما أنها ترتبط بزيادة فقدان البروتين من الجلد وغالبًا من الأمعاء. يؤدي العديد منها إلى فشل جلدي حاد عن طريق التسبب في احمرار الجلد (حمامى تؤثر على 90٪ على الأقل من مساحة سطح الجسم)، على الرغم من أن أمراض تقرح المناعة الذاتية الشديدة وطيف متلازمة ستيفنز جونسون / مرض انحلال البشرة النخري السمي (TEN) يمكن أن يؤدي إلى فشل جلدي حاد دون احمرار الجلد.

التقييم السريري *Clinical assessment*

مطلوب أخذ القصة التفصيلية والفحص الكامل. يجب إيلاء اهتمام خاص للقصة الدوائية والتسلسل الزمني والقصة لأي مرض جلدي سابق. الأكزيما والصدفية والاندفاعات الدوائية والورم الليمفاوي للخلايا التائية الجلدية (متلازمة سيزاري) هي من بين الأمراض التي يمكن أن تظهر مع احمرار الجلد أو تتطور إليها. تشمل الأسباب الأخرى الحالة الشبيهة بالصدفية، والنخالية الحمراء، وأنواع نادرة من السماك. قد يحدث احمرار الجلد في أي عمر وتترافق مع مراضة شديدة ووفيات كبيرة (انظر الشكل 29.35 د). كبار السن هم الأكثر عرضة للخطر، خاصة إذا كانوا يعانون من أمراض مصاحبة. قد تظهر احمرار الجلد فجأة أو تتطور ببطء. في البشرة الداكنة، قد يخفي وجود التصبغ الحمامي، مما يعطي لونًا أرجوانيًا.

عادة ما يكون مرضى احمرار الجلد على ما يرام بشكل منهجي مع الارتعاش وانخفاض درجة حرارة الجسم، نتيجة فقدان الحرارة الزائدة. قد تكون أيضًا حموي، ومع ذلك، فهي غير قادرة على فقدان الحرارة بسبب تلف وظيفة الغدة العرقية وانسداد مجرى العرق.

قد يكون هناك عدم انتظام دقات القلب وانخفاض ضغط الدم بسبب استنفاد الحجم. الوذمة المحيطية شائعة في احمرار الجلد، بسبب انخفاض الألبومين وفشل القلب الناتج عن ارتفاع. قد تتضخم الغدد الليمفاوية، إما كرد فعل على التهاب الجلد أو في حالات نادرة بسبب الارتشاح اللمفاوي.

قد يحدث تسرع قلب وانخفاض ضغط بسبب نقص الحجم. تعد الوذمة المحيطية شائعة في الأحمرية الجلدية. قد تتضخم العقد اللمفية إما كارتكاس لالتهاب الجلد أو بسبب الرشاحة اللمفية كسبب أقل شيوعاً.

الاستقصاء والتدبير

تعد الاستقصاءات مطلوبة لأجل معرفة السبب الكامن وراء الحالة والتعرف على أثرها الجهازي مثل نقص ألبومين الدم واضطرابات الشوارد.

قد تكون خزعة الجلد ضرورية إذا كان السبب غير واضح. بغض النظر عن السبب، تتضمن طرق تدبير الأحمرية الوسائل الداعمة لضمان الحفاظ على السوائل والحرارة الداخلية والتغذية المناسبة. قد يكون فقد السوائل غير المحسوس أكثر بعدة ليترات من الفقد في الحالة الطبيعية. قد تحصل خسارة في البروتينات عن طريق الجلد أو الأمعاء مباشرة بسبب اعتلال الأمعاء الذي ينجم عنه فقد بروتين والذي عادةً ما يرافق الحالات المرضية كما في الصدفية الأحمرية.

من أجل تخفيض خطر الإنتان يجب وضع أي قثطرة وريدية في الأوردة المحيطية إن أمكن. في التدبير الأولي لأحمرية الجلد الحادة عادةً ما تكون القثطرة البولية مطلوبة (لأجل راحة المريض وللمراقبة الدقيقة لتوازن السوائل) ولكن يجب إزالة هذه القثاطر في أبكر وقت ممكن. عادةً ما يكون من المناسب تطبيق مراهم مطرية بسيطة (مثل مزيج البارافين مع البارافين السائل الأبيض الناعم) بشكل متكرر.

مبادئ تدبير الأمراض الجلدية

التدابير العامة

تتضمن التدابير العامة التي تطبق في جميع الأمراض الجلدية وضع تشخيص صحيح وإزالة العوامل المفاقمة للمرض واستخدام المعالجات الآمنة والفعالة ومعاينة المريض بالكامل مع الأخذ بالاعتبار تأثير المرض على جودة حياة المريض ومحيطه الداعم، لا يجب الحط من قدر الأثر النفسي للأمراض الجلدية المزمنة ويجب التذكر أن المرض النفسي قد يتظاهر كمرض جلدي كما في الوسواس من الإصابة بالطفيليات وهوس نتف الشعر. من الضروري إجراء تقييم سريري بحذر والأخذ بعين الاعتبار العوامل النفسية، ويجب أن تشمل أي استراتيجية في التدبير على خطة لمقاربة الصحة النفسية للمريض.

العلاجات الموضعية

تعد العلاجات الموضعية الخط الأول لمعظم الأمراض الجلدية حيث أن العديد منها يمكن معالجتها بفعالية فقط عن طريق العلاج الموضعي. إن الاختيار الصحيح للدواء ومكوناته وطريقة تطبيقه أمر أساسي. حيث تُفضل المراهم على الكريمات من أجل حالات الجلد الجاف مثل الإكزيما المزمنة لأنها تعد ذات أثر مرطب أكثر وتحوي مواد حافظة أقل من الكريمات بالتالي يقل خطر حدوث الحساسية. لكن المرضى يجدون تطبيق الكريمات أكثر سهولة وهذا ما قد يُعتبر أمراً أفضل. قد يكون من الأسهل استخدام الجل أو الغسولات على المناطق المغطاة بالشعر. يحدد كل من الوزن الجزيئي ومعامل الماء–ليبيد للدواء نفوذيته في الجلد، حيث أن الجزيئات الكبيرة والقطبية المنحلة بالماء تنفذ بصعوبة. في أمراض الجلد إذا كانت الطبقة القرنية متضررة كما في الإكزيما يزداد امتصاص الدواء عبر الجلد. يمكن للضمادات المغطية أيضاً أن تزيد الامتصاص. يمكن استخدام الأدوية بتراكيز وفعاليات مختلفة أو بالترافق مع مكونات فعالة والعديد منها متوفرة بأكثر من شكل. توضح خصائص طرق التطبيق المختلفة في **الإطار 29.11**.

بشكل عام يمكن أن يكون الاعتماد على المعالجة الموضعية مسبباً للمشاكل لذلك فمن الضروري أن يعرف المرضى ما الذي يحتاجونه بالضبط ويجب أن تكون الإرشادات الطبية أبسط ما يمكن. المطريات والقشريات السكرية الموضعية والعديد من المعالجات الموضعية الأساسية المستخدمة في العديد من الحالات الجلدية موضحة أدناه. للمزيد من المعالجات النوعية للأمراض، هناك وصف مفصل في فقرات الأمراض.

29.11 صفات طرق تطبيق الأدوية في المعالجات الموضعية.

طريقة الإعطاء	تعريفها	استخدامها	الموقع	التأثير التجميلي	خطر التحسس بالتماس
كريمات	مستحلب من الماء والزيوت (كريم مائي)	المظاهر الحادة. التبريد والتسكين. مطريات خفيفة. جيدة الامتصاص.	كل المواقع بما فيها الأغشية المخاطية والسطوح الباسطة ما عدا المناطق المغطاة بالشعر	جيد جداً، يشجع على الالتزام	خطر معتبر بسبب المواد الحافظة ومضادات الجراثيم واللانولين
مراهم	مستحضرات زلقة غير منحلة بالماء مثل البارافين الأبيض الناعم أو منحلة مثل المرهم المستحلب	حالات جفاف الجلد المزمن، مطريات أو تحت ضماد، الترطيب، مضادة التهاب بشكل خفيف.	يجب تجنب المناطق المغطاة بالشعر والسطوح الباسطة	متوسط	قليل
غسول	أساس مائي، شكل سائل، غالبا مطهرة أو ضاغطة	أثر تبريد وتنظيف للجلد وإزالة للمفرزات	المناطق الواسعة من الجلد والفروة	جيد، لكنه لاسع إذا كان ذا أساس كحولي	نادر
جيل	غسولات لزجة بأساسات محبة أو كارهة للماء	في مواقع محددة	الوجه والمناطق المغطاة بالشعر	جيد	قليل
معاجين	مستحضرات نصف صلبة تتكون من بودرة صلبة ناعمة في معلق مرهم	واقي ومغطي ومرطب، آفات الجلد المحددة مثل الصداف والحزاز البسيط المزمن	أي منطقة من الجلد، غالباً تستخدم مع الضماد الطبي	متوسط	متوسط

المطريات

تعد من الطرق الدائمة في تدبير الإكزيما والصدفية وغيرها من الحالات الجلدية وتستخدم لترطيب وتزليق وحماية و(تنعيم) الجلد، وهي عبارة عن معالجات غير حاوية على دواء فعال وتتوفر بعدة أشكال مثل الكريمات والمراهم والجل والحمّامات وبدائل الصابون والشامبو. يعد البارافين الأبيض الناعم من أكثر هذه المركبات فعالية ويستخدم بشكل واسع.

القشرانيات السكرية الموضعية

وتتوفر بالعديد من الأشكال ودرجات الفعالية والقوة وغالباً بشكل كريمات أو مراهم (الإطار 29.12). يعتمد اختيار المنتج الصحيح على الحالة التي يتم تدبيرها والموقع في الجسم والمدة المتوقعة للاستخدام. تستخدم القشرانيات السكرية الخفيفة في المناطق الحساسة مثل الوجه والعانة وتعد المراقبة الدقيقة لاستخدام هذه المركبات في هذه المناطق مهمة جداً. من جانب آخر، تستخدم القشرانيات السكرية واسعة التأثير تحت التغطية في الأمراض المزمنة المعندة مثل الحكاك العقيدي. تتضمن الآثار الجانبية للاستخدام المديد القشرانيات السكرية الضمور وهو بالتعريف: (منطقة رقيقة شفافة من الجلد تنجم عن فقد البشرة أو الأدمة أو شحوم تحت الجلد – الشكل 29.10) والتشقق (شرائط خطية ضامرة زهرية أو بنفسجية أو بيضاء ناجمة عن التغيرات في النسيج الضام – الشكل 29.10) والكدمات والفرفرية (حطاطات أو بقع نزفية تنجم عن الدم الخارج من الأوعية) والتوسع الوعائي (تمدد مرئي في الأوعية الدموية الجلدية الشكل A29.11) وازدياد خطر الإنتان والامتصاص الجهازي مما يسبب مظاهر مشابهة لداء كوشينغ وتثبيط محور الوطاء–النخامى–الكظر. بكل الأحوال تعد المعالجة غير الكافية بالقشرانيات السكرية أشيع من فرط العلاج في الممارسة السريرية الروتينية. بشكل عام يجب استخدام القشرانيات السكرية ذات أضيق مدى فعالية لأقصر مدة كافية للتحكم بالمرض، يمكن تحقيق ذلك عن طريق

استخدام المركبات عالية الفعالية في البداية ثم تخفيض الفعالية وتكرار الجرع تدريجياً مع تقدم السيطرة على المرض.

29.12 قوة وفعالية مستحضرات القشرانيات السكرية المستخدمة بشكل شائع.

خفيفة

- هيدروكورتيزون 0.5%، 1%، 2.5%.
- هيدروكورتيزون 1% والفوسيدات2٪ (الفوسيدين H)

متوسطة

- كلوبيتازون بوتيرات 0.05% (Eumovate)
- بيتاميتازون فاليرات 0.025% (Bettnovate-RD)
- فلوسينولون أسيتوئيد 0.00625% (سينالار 4:1)

فعالة

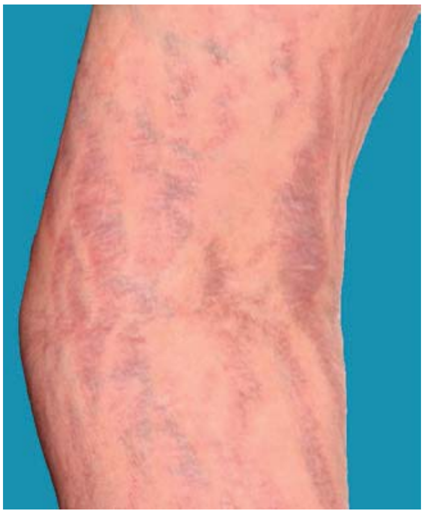
- بيتاميتازون فاليرات 0.1% (Betnovate)
- بيتاميتازون فاليرات 0.1% مع كليوكينول 3% (Betnovate-C)
- فلوسينولون أستنوئيد 0.025% (Synalar)
- هايدروكورتيزون بوتيرات 0.1% (Locoid)
- موميتازون فوروات 0.1 % (Elocon)

فعالة جداّ

- كلوبيتازول بروبيونات 0.05% (Dermovate)

توضح الأسماء التجارية في المملكة المتحدة بين قوسين

من الممكن تطور اعتياد أو ضعف استجابة للدواء عند الاستخدام المديد لذلك ينصح باتباع علاج متقطع. يجب توخي الحذر عند استخدام القشرانيات السكرية في الصدفية بسبب احتمال تطور صداف بثري أو معاود أو غير مستقر عند التوقف الفجائي عن استخدامها. على الرغم من ذلك يعد استخدام القشرانيات السكرية لا غنى عنه في العديد من الأماكن خاصة في الثنيات. غالباً ما تُركب القشرانيات السكرية بالترافق مع المطهرات والمضادات الحيوية ومضادات الفطور، والاستخدام المدروس لهذه الصيغ قد يكون مفيداً للإكزيما المصابة بإنتان ولصدفية الثنيات. من الممكن استخدام حقن القشرانيات السكرية داخل الآفة في العديد من الاستطبابات من ضمنها الحكاك العقيدي وندبة الجدرة (الندبة: استبدال البنى الطبيعي بنسيج ليفي في مكان الأذية، لكن ندبة الجدرة مصطلح يصف إصابة تمتد أبعد من مكان الأذية) والكيسات العدّية والثعلبة.



الشكل 29.10: تشقق وضمور ناجم عن الاستخدام المديد للقشرانيات السكرية عالية الفعالية.

العناصر المضادة للإنتان

من الممكن التفكير بالمطهرات قبل اللجوء للمضادات الحيوية لأنها تغطي طيفاً واسعاً من الأحياء الدقيقة وتساعد في التخفيف من مخاطر تطور مقاومة الصادات. من الممكن استخدام المضادات الحيوية لأثرها المضاد للإنتان أو لأثرها المضاد للالتهاب. تستخدم أيضاً مضادات الفيروسات والفطور الموضعية في العديد من إنتانات الجلد الخفيفة.

مثبطات الكالسينيورين

مثبطات الكالسينيورين الموضعية تاكروليموس وبيميكروليموس يمكن استخدامها لعلاج لإكزيما وعدة حالات أخرى عن طريق التثبيط المناعي الموضعي في الجلد.

معدّلات الاستجابة المناعية

تم إنتاج مركب ايميكويمود لعلاج الثآليل التناسلية لكن يمكن استخدامها في حالات أخرى تتضمن التقران الأكتيني وداء بوين وسرطان الخلايا القاعدية والنمش الخبيث والذئبة الجلدية

والثآليل العادية والمنبسطة. آلية تأثيرها تكون عن طريق تحفيز استجابة الخلايا المساعدة Th2 المناعية الداخلية وإفراز السايتوكينات بما فيها إنترفيرون غاما IFN-y. يمكن أن تسبب التهابات معتبرة، ويجب عندها تعديل الجرعة، لكن الأمراض تحت السريرية قد تستجيب للعلاج.

الضمادات

تدعى أغطية الجروح بالضمادات. **الإطار 29.13** يظهر استطبابات استخدامها. يجب الأخذ بالاعتبار طريقة التطبيق والعنصر الفعال ونوع 'الجرح'. فالآفات الرطبة يجب علاجها بضماد رطب. يمكن استخدام الضمادات المشرّبة بالتضافر مع المطرّيات الموضعية والقشرانيات السكرية للتركين والتبريد وتخفيف الحكة والتهيج والالتهاب. الضمادات الخاصة بقرحات القدم الوريدية تم وصفها سابقاً.

29.13 استطبابات الضمادات

- الحماية
- تخفيف أعراض الحكة والألم
- الحفاظ على تطبيق مستمر للعلاج الموضعي
- إمكانية تقصير مدة العلاج
- تخفيف النتحة
- تخفيف الروائح

العلاج الضوئي والكيميائي الضوئي

تستخدم علاجات الأشعة فوق البنفسجية (غالباً الضوء فوق البنفسجي B ضيق النطاق وفوق بنفسجي السورالين PUVA) في تدبير أمراض مختلفة. وأفضل الأدلة على فعاليتها هي الصدفية والإكزيما التحسسية والبهاق والشري المزمن. على الرغم من وجود أدلة على فائدة الأشعة الفوق بنفسجية في معالجة الحكة المعممة المرتبطة بأمراض الكلى المزمنة بالإضافة لعدد من الحالات الجلدية الأخرى. السورالينات هي مركّبات ضوء طبيعية موجودة في عدة نباتات وهي تندخل بين شرائط DNA وبتحفيز من UVA تقوم بعملية تقاطع لشرائط الدنا. بالتالي فهي تعد طلائع أدوية تتنشط فقط في الجلد المعرض لـ UVA. يمكن أيضاً تطبيقها سطحياً عن طريق حمام قبل التشعيع بـ UVA (حمام PUVA) أو يمكن تطبيقها ككريمات أو جيل بالنسبة لـPUVA السطحي الموضع. يعد PUVA معالجة أكثر تعقيداً من UVB وتملك تأثيرات جانبية أكثر تحديداً، التعرض المديد ل PUVA يزيد خطر الإصابة بالسرطان خاصة سرطان الخلايا الشائكة.

لذا يستخدم هذا العلاج فقط للمرضى ضعيفي الاستجابة ل UVB أو في أمراض مثل لمفوما الخلايا التائية بالمرحلة اللويحية والنخالية الحمراء الشعرية حيث تكون أول خيار كعلاج ضوئي. يمكن إجراء هذه المعالجة على كامل الجسم أو بشكل موضّع. يستخدم UVA1 طويل الموجة (340–400 نانومتر) أيضاً لعدة حالات خاصة أمراض تليف الجلد مثل تصلب الجلد الموضعي، حيث ظهرت فعاليته مع عدم وجود علاجات أخرى مثبتة. لم يتم إثبات دليل على جدواها في عدة أمراض مثل الإكزيما، وتتوفر فقط في مراكز تخصصية.

العلاجات الجهازية

يوجد هنا معلومات عامة عن الأدوية المستخدمة في عدة أمراض جلدية، التفاصيل الخاصة بأدوية أخرى موجودة في الفقرات المخصصة للأمراض.

المضادات الحيوية

تستخدم بشكل رئيسي بسبب خواصها المضادة للإنتان خاصة ضد إنتان الجلد بالمكورة العقدية والمكورة العنقودية. في هذه الاستطبابات يجب اختيار الصاد المناسب حسب حساسية الجراثيم وعوامل متعلقة بالمريض.

على سبيل المثال قد يستطب الفلوكلوكساسين الفموي للإكزيما المصابة بالإنتان والفلوكلوكساسين الوريدي في التهاب النسيج الخلوي والكلاريثرومايسين لمرضى المكورة العقدية الحساسين للبنسلين. يجب اختيار مدة علاج وجرعة مناسبة حسب إرشادات وصف الصادات المحلية. العديد من الصادات مثل التتراسكلين والإرثرومايسين وكو–تريموكسازول تستخدم بشكل

رئيسي لأثرها المضاد للالتهاب في استطبابات مثل العد الشائع والفقاع الفقاعاني وتقيح الجلد الغنغريني.

الريتنوئيدات الموضعية خاصة حمض الريتنوئيك المتغاير ومركب ادابالين تستخدم بشكل واسع من اجل التعامل مع العد الشائع الخفيف او المتوسط المترافق بالزوان، ويجب بدء المعالجة بتراكيز خفيفة لمدة قصيرة ثم زيادتها حسب التحمل. ان المرضى المصابين بالعد الالتهابي الخفيف يجب ان يستجيبوا للصادات الحيوية الموضعية مثل الارثرومايسين والكليندامايسين وهي مركبات يمكن استخدامها سويه مع علاجات اخرى.

مضادات الهستامين

يستخدم العديد من مضادات مستقبلي H2 , H1 في الأمراض الجلدية. ففي الأمراض الجلدية حيث يتواجد الهستامين في الجلد مثل الشري يجب إعطاء نمط غير مسكن من مضاد الهستامين مثل فيكسوفينادين والسيتريزين. في الأمراض الحاكة مثل الإكزيما يكون الدور المسكن لمضاد الهستامين ضرورياً كما في مركبات هيدروكسايزين وكلورفينامين.

كما يستخدم مضاد الهستامين عند المسنين من أجل أعراض الحكة الناجمة عن جفاف الجلد والاضطرابات الاستقلابية والخباثات وتعدد الأدوية. يجب استخدام مضادات الهستامين المسكنة بحذر عند المسنين حيث أنها قد تزيد من حوادث السقوط وغيرها من حوادث المنزل ذات العواقب الوخيمة بالتالي فإن الاختيار الصحيح للدواء والجرعة أساسي. يمكن إضافة مضادات اللوكوترين مثل المونتيلوكاست إلى وصفات مضاد الهستامين.

الرتنوئيدات

تستخدم الرتنوئيدات الفموية في العديد من الحالات مثل العدّ والصدفية وغيرها من الأمراض التقرانية. هذه المركبات تحفز تمايز خلايا الجلد ولها أثر مضاد للالتهاب. الآيزورتنوئين (حمض الرتنوئيك النظير-١٣) يستخدم بشكل واسع في العدّ المتوسط والشديد. آسيت ريتيئين قد يكون مفيداً في الصدفية والأمراض التقرانية مثل سماك الجلد، كما يكون آليترتنوئين (حمض الرتنوئيد نظير-٩) مفيداً في إكزيما اليد والقدم، والبيكساروتين في لمفوما الخلايا التائية الجلدية.

تضم الآثار الجانبية لهذه المركبات جفاف الجلد والأغشية المخاطية وشذوذات في عمل الكبد أو التهاب كبد وزيادة الشخوم الثلاثية بالمصل (يجب فحص مستوياتها قبل وخلال العلاج) واضراب في المزاج. آليترتنوئين وبيكساروتين قد يسببان قصور في الدرق. الرتنوئيدات الجهازية تعد مشوهة للأجنة ويجب وصفها مع طيف واسع من مانعات الحمل. يجب على النساء المرور باختبار حمل سلبي قبل وخلال وبعد العلاج ويجب تجنب الحمل حتى شهرين بعد إيقاف الأيزورتنوئين وحتى سنتين بعد إيقاف الآسيترين.

كابحات المناعة

القشرانيات السكرية الجهازية مثل البردنيزولون تستخدم بشكل واسع في أمراض الجلد الالتهابية مثل الإكزيما وشبيه الفقاع الفقاعي وأمراض النسج الضامة. يعد كل من الميتوتركسات والآزاثيوبرين وميكوفينولات الموفيتيل مركبات فعالة في الإكزيما والصدفية إما وحدها أو بالترافق مع القشرانيات السكرية. توجد تفاصيل أعمق عن آلية عمل هذه المركبات وتأثيراتها الجانبية وضرورات المراقبة في الفصل 24. لكن يجب معرفة أن هناك أشكال مختلفة للوصفات والجرعات تختلف بين الاختصاصات فمثلاً في أمراض الجلد يستخدم الميتوتركسات وفق نظام مرة واحدة أسبوعياً بجرعة أقصاها 25 ملغرام في الاسبوع حسب التجاوب. يعتبر الهيدروكسي كارباميد كابت مناعة بديلاً عن الميتوتركسات في الصدفية لكنه أقل فعالية مع خطر أكبر لحدوث تثبيط نقي. السايكلوسبورين يتميز ببدء تأثير سريع ويعتبر مفيداً في تحفيز زوال الصدفية والإكزيما وهنا تعتبر مراقبة صغط الدم والوظيفة الكلوية ضرورية. يجب استخدام السايكلوسبورين بحذر شديد بعد العلاج الضوئي وخاصة بال PUVA بسبب ازدياد خطر سرطان الجلد، ولا ينصح بالاستخدام المديد للسايكلوسبورين. الدابزون هو منظم مناعة ويمكن استخدامه في الحالات ذات العلاقة بالعدلات مثل التهاب الجلد الحلئي الشكل، مع إمكانية تطور انحلال دم أو زيادة ميثايموغلوبين الدم وفرط الحساسية

وتعتبر المراقبة ضرورية. يعتبر هيدروكسي كلوروكين ذو فائدة معينة في الذئبة الجلدية. معلومات أكثر عن آلية التأثير والتأثيرات الجانبية ومتطلبات المراقبة في الفصل 24.

المعالجات الحيوية

تعتبر المثبطات الحيوية للسايتوكينات الفعالة في الالتهاب فعالة في الصدفية مثل مثبطات العامل الناخر للورم ألفا TNF-a والاوستيكينوماب (جسم ضدي لمركب 40p الخاص بالانترلوكين (IL-12,IL-23) والغوسيلكوماب (ضد الانترلوكين 23) والسيكوكينوماب والإكسيكيزوماب (أضداد IL-17A والبرودالوماب (ضد مستقبلIL-17). يمكن استخدام الريتوكسيماب المنقص للخلايا البائية في الفقاع الشائع. معلومات أكثر عن الجرع وآليات التأثير والتأثيرات الجانبية في الفصل 24.

تم تقديم الأوماليزوماب لأجل الربو التحسسي، وهو جسم ضدي وحيد النسيلة موجه ضد الغلوبولين المناعي IgE ولكنه قد يلعب دوراً في الأمراض غير التحسسية مثل الشري المعند على العلاج. من الممكن استخدام الغلوبولين المناعي في الوريد المأخوذ من بلازما متبرع في علاج التهاب الجلد والعضلات وأيضاً في بعض الأمراض الجلدية الأخرى.

الجراحة الجلدية

تنفذ معظم هذه الجراحات تحت التخدير الموضعي حيث تعد معرفة التشريح في المكان أساسية خاص أماكن الأوعية والأعصاب. يعد التخدير الجلدي الناحي في مواقع معينة مثل الأصابع وقاعدة القدمين والأنف مفيداً. بعض المواقع ترتبط بخطورة معينة مثل ندبة الجدرة في أعلى الجذع للمرضى اليافعين والندبات سيئة المظهر فوق لوحي الكتف وضعف الشفاء وخطر التقرح بعد الإجراءات على أسفل القدمين.

الخزعة الاستئصالية

تتضمن الإزالة الجراحية للآفة المتبوعة بفحص نسيجي، وأشيع استطباب لها هو الشك في وجود خباثة. يجب تعليم خط القطع وتحديد موقع حوافه قبل البدء. من المهم أن يتم القطع حتى مستوى تشريحي مناسب حسب موقعه من الجسد، وهناك العديد من الإجراءات التي تخفف العيب الناجم عن الاستئصال. الشفاء بالمقصد الثاني قد يعطي أيضاً نتائج تجميلية جيدة.

التجريف

يتضمن استخدام أداة (مجرفة) صغيرة ملعقية الشكل ليس فقط كمعالجة نهائية بل أيضاً للحصول على عينة نسيجية. لكن التجريف لا يحافظ على طبيعة النسج بشكل جيد ويمكن أن يكون من الصعب تمييز سوء التصنع عن الخباثة الغازية. ممن الممكن أن يكون علاجاً فعالاً للورم الحليمي قاعدي الخلايا والتقران الأكتيني وكارسينوما داخل الأدمة والكارسينوما قاعدية الخلايا السطحية.

الاستئصال القاص

يمكن استخدامه تحت التخدير الموضعي من أجل علاج بسيط وفعال للآفات الجلدية المرتفعة السطحية السليمة في البشرة والأدمة العلوية كما في الوحمات السليمة وبروزات الجلد.

جراحة موس المجهرية

تطبق لتأكيد الإزالة الصحيحة لحواف الورم مع الحفاظ على النسج غير المتأثرة، وأكثر ما يستخدم في كارسينوما الخلايا القاعدية.

العلاجات غير الجراحية

العلاج بالتبريد

علاج تخريبي باستخدام النتروجين السائل يسبب تدمير الجدار والغشاء الخلوي وموت الخلية. يمكن تطبيقه إما بكرية قطنية أو بشكل أكثر فعالية عن طريق بخاخ. يمكن استخدامه في العديد من الحالات لكن التشخيص الصحيح ضروري قبل ذلك وعبر الخزعة التشخيصية إن اضطر الأمر لذلك. لا يجب

استخدامها على وحمة الخلايا الميلانية، بينما الآفات الحميدة مثل الثآليل الفيروسية والورم الحليمي قاعدي الخلايا تستجيب لها بشكل جيد، كما يمكن أن تكون فعالة في التقران الأكتيني وداء بوين سرطانات الجلد السطحية غير الميلانوما.

تتطلب الخباثات علاجات أشد عادةً ما تكون على جولتين وهذا يتم تنفيذه في الرعاية الثانوية. من الممكن ظهور التهاب معتبر وتورم وتغير صباغي. يجب توخي الحذر لتجنب إصابة الأعصاب والألياف خاصة عند استخدام هذا الإجراء على النهايات الصغيرة.

العلاج بالليزر

تتضمن العلاج بالضوء وحيد اللون، حيث تمتص مكونات الجلد (الكروموفورات) مثل الهيموغلوبين والميلانين أطوال موجة محددة من الإشعاع الكهرطيسي، بالتالي يمكن استخدام الليزر لتدمير هذه الأهداف بشكل انتقائي وعلاج أمراض الجلد. يستخدم الليزر المستهدف للهيموغلوبين في حالات الشذوذ الوعائي مثل الوحمة العنكبوتية والتمدد الوعائي وصبغة نبيذ الميناء، بينما الليزر المستهدف للميلانين يعالج الأمراض الصباغية وصبغات الوشوم وفرط الصباغ المحرض بالأدوية (مثلاً المينوسكلين). يستخدم ليزر الميلانين أيضاً في إزالة الشعر إذا كلن مصطبغاً. يخفف إيصال الضوء بنبضات قصيرة من الضرر في الموقع المعالج.

ليزر CO2 يصدر أشعة تحت حمراء يمتصها الماء في النسج بالتالي يمكن استخدامه كوسيلة تدمير. يمكن التحكم بعمق التأثير لذلك يستخدم في ندبات العد وتنضير البشرة الضوئي. هناك ضرر معتبر مرتبط باستخدام الليزر المدمر لكن يمكن تخفيف ذلك عن طريق تقسيم الجرعة، ويعتبر التخدير العام مطلوباً عادةً.

العلاجات الديناميكية الضوئية

تستخدم بشكل واسع في أمراض الجلد وبشكل رئيسي في التقران الأكتيني وداء بوين وسرطان الخلايا القاعدية السطحي.

المعالجة الشعاعية وعلاج أشعة غرينز (باكي)

يمكن تطبيقها في العديد من الحالات الجلدية مثل سرطانات الجلد غير الميلانوما والنمش الخبيث الغير ممكن جراحته، لكن استخدامه في الجلد قد تراجع. يمكن ظهور ندبات وتبكل الجلد. في الموقع المعالج، لكن يخف ذلك عند استخدام جرعات مقسّمة. العلاج الشعاعي السطحي حالياً نادراً ما تطبق لعلاج التهاب الجلد التأتبي الحميد. قد تكون الأشعة الأكثر تأييناً مثل أشعة غيرنز أو باكي مفيدة في التهاب الجلد التأتبي الموضعي ذات الأثر الشديد في نمط الحياة إذا لم تكفي المعالجات التقليدية، مثلاً يمكن لها أن تغني عن قوامع المناعة في حالة مريض لديه صدفية رأس موضعة معنّدة.

أورام الجلد

الإمراضية

سرطان الجلد هو أشيع خباثة لدى المجتمعات فاتحة الجلد وتقسم إلى ميلانوما وسرطان جلد غير الميلانوما NMSC. وتقسم NMSC أيضاً إلى كارسينوما قاعدية الخلايا BCC (أشيع سرطان جلد) وكارسينوما شائكة الخلاياSCC. الأخير لديه أطوار مبكرة غير غازية بشكل كارسينوما داخل الظهارة (داء بوين) وسوء تصنع (التقران الأكتينيAK). تعد الميلانوما أقل شيوعاً لكن بسبب خطورة النقائل فيها تعتبر سبب غالبية وفيات سرطان الجلد. الأشعة فوق البنفسجية UVR هي مولد ورم حقيقي وهو عامل الخطورة البيئي الرئيسي لسرطان الجلد وهو ما يعد شائعاً في البلدان المشمسة مثل أستراليا. يزداد خطر الإصابة عند هجرة شخص إلى أحد هذه الدول بينما هو يافع خاصة إذا كان عمره أصغر من عشر سنوات. تشير الأدلة البشروية إلى ارتباط وثيق بين التعرض المديد ل UVR وازدياد خطورة SCC و AK بالإضافة إلى ارتباط ضعيف بينه وبين BCC. تظهر الميلانوما عادةً في الأماكن المعرضة بشكل متقطع لـ UVR كما اعتقُد أن حوادث حروق الشمس تعتبر عامل خطورة للميلانوما. هناك أدلة جيدة أن أجهزة التسمير تعتبر عامل خطورة لكل من الميلانوما وNMSC خاصةً عند بدء التعرض خلال المراهقة وفترة البلوغ المبكرة.

بالتالي إن استراتيجيات تخفيف التعرض للشمي مهمة للوقاية من سرطان الجلد بالاعتماد على تعديل السلوكيات بشكل أساسي مثل تغطية الجلد واستخدام واقيات الشمس. هناك أدلة أن واقيات الشمس تخفف من ظهور الوحمات لدى الأطفال كما تخفض خطورة الإصابة بـ SCC وAK لدى البالغين ومن المرجح لعبها دور في الوقاية من الميلانوما وBCC.

هناك خلفيات وراثية لبعض سرطانات الجلد كما في جفاف الجلد الصباغي وهو حالة تنكسية ناجمة عن عيب موروث في إصلاح الدنا وأيضاً وحمة الخلايا القاعدية (متلازمة غورلين) وهي مرض وراثي مسيطر ناجم عن نقص التحولات الوظيفية في الجينات الكابحة للورم PTCH1 بالتالي تفعيل طريق جين سونيك ذا هيدجهوغ. من المثير للاهتمام أن هذا الطريق الجيني يتم تفعيله في BCC البوغية والتي غالباً ما تتضمن طفرات جسمية في PTCH1 وجين SMO بشكل أقل شيوعاً، والذي يتوضع ضمن نفس طريق الإشارة. إن الخلفية الوراثية لـ SCC مختلفة المناشئ وأقل وضوحاً بسبب شمولها العديد من الطفرات وطرق الإشارة مثل TP53, MAPK , EGFR, NOTCH, CDKN2A/p16. من المثير للاهتمام أن العديد من طفرات SCC تشاهد في آفات ما قبل سرطانية مثل داء بوين وAK.

تعد المناعة الجلدية مهمة أيضاً حيث يملك مستقبلو الأعضاء المزروعة مقموعي المناعة خطورة أكبر بشكل واضح لتطوير سرطان جلد خاصة SCC. أيضاً المرضى الذين تلقوا عدد معالجات PUVA كبير (أكثر من مئة وخمسين)، وهو ما يعتبر مثبطاً للمناعة، لديهم خطر أكبر للإصابة بسرطان الجلد خاصة SCC. على الرغم من كون UVB مولد ورم حقيقي، لا يوجد دليل على أن المعالجات الضوئية تزيد من خطر سرطان الجلد لكن المراقبة المستمرة مطلوبة.

يمكن للأشعة المؤينة وخاصة العلاج الشعاعي وأيضاً الإشعاع الحراري ومولدات الورم الكيميائية مثل الزرنيخ وقطران الفحم أن تزيد خطر NMSC وخاصة SCC. تم اقتراح دور للفيروسات الحليمية البشرية المولدة للورم في تطوير SCC خاصة لدى المرضى المثبطين مناعياً حيث عُثر على الدنا الفيروسي في 80% من الأورام. يعد الالتهاب المزمن عامل خطورة ل SCC، والذي قد يحدث في التقرحات الجلدية المزمنة والذئبة القرصية الشائعة أو الحمامية ومرض تندب الجلد الوراثي انحلال البشرة الفقاعي (انظر **الإطار 29.25**)، حيث يتطور لدى 50% من المصابين بهذا المرض سرطان شائك الخلايا.

الأورام الخبيثة

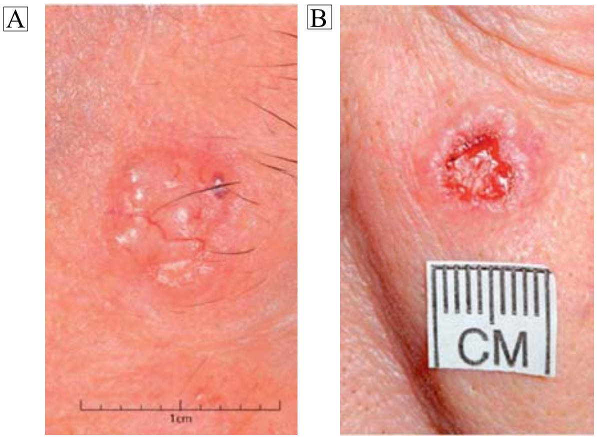
كارسينوما الخلايا القاعدية

معدل وقوع NMSC قد زاد في العقود الأخيرة ومثلت كارسينوما الخلايا القاعدية حوالي 70 % من الحالات. في أوروبا نسبة BCC الى SCC هي 4-5 : 1 في المرضى الكفوئين مناعياً.

يعد ورماً خبيثاً نادراً ما يعطي نقائل، يعتقد أنه مشتق من خلايا بشروية غير ناضِجة عديدة القدرات، ويتألف من خلايا مشابهة للطبقة القاعدية للبشرة. تظهر الآفات عادةً في أماكن معرضة للشمس بشكل متوسط خاصةً الوجه، وتنمو ببطء. يزداد معدل الإصابة مع العمر وإصابة الذكور أشيع. قد تتقرح الآفات وتغزو موضعياً فيطلق عليها مصطلح القرحة القارضة.

الخصائص السريرية

تبدو الإصابة المبكرة بشكل حطاطات أو عقيدات شاحبة شفافة مع أوعية متغصنة تغطيها (BCC عقيدية). إذا لم تعالج فإنها تزداد حجماً وتتقرح لتشكل مكعباً بحواف بارزة مدورة وأوعية متمددة (**الشكل 29.11**) مع إمكانية وجود تصبغ أو مكونات كيسية. من الممكن ظهور نمط سطحي متعدد البؤر بشكل شائع على الجذع وقد يكون كبيراً حتى قطر عشر سنتيمترات، عادة ما يكون هناك آفات متعددة. يظهر BCC السطحي كلويحة أو بقعة حمراء بنية بحواف مرتفعة خيطية الشكل غالباً ما تلاحظ عند شد الجلد وهذا يساعد على تفريقها من داء بوين وقد تظهر بشكل أندر كآفة مرتشحة متصلبة غير محددة جيداً تكبر ببطء أو لويحة متصلبة صفراء أو رمادية.



الشكل 29.11: كارسينوما الخلايا القاعدية. *A*: كارسينوما خلايا قاعدية عقيدية تظهر الطبيعة الشفافة للورم والأوعية المتغضنة الغير طبيعية. *B*: كارسينوما قاعدية الخلايا متقرحة تظهر حوافاً مدورة مرتفعة.

التشخيص والتدبير

غالباً ما يكون التشخيص واضحاً سريرياً بالاعتماد على الصفات المذكورة أعلاه لكن قد تكون الخزعة التشخيصية ضرورية للتأكد قبل بدء المعالجة. يتعلق التدبير بصفات الورم وعوامل تعود للمريض مثل وضع الأمراض الأخرى لديه وتوقعاته. بشكل أساسي تكون المعالجة إما جراحية أو دوائية في بعض الحالات (الإطار 29.14). يعتبر الاستئصال الجراحي بحواف قدرها أربعة إلى خمسة مليمترات العلاج المنتخب، بمعدل شفاء يقدر ب95%. قد يكون الكوي أو التجريف مفيداً في بعض الحالات المنتقاة. قد يتطلب علاج الآفات المتصلبة المرتشحة أو الآفات غي المناطق الصعبة مثل حول العينين إجراءات أكثر تعقيداً مثل جراحة موس المجهرية من أجل التأكد من حدود استئصال مناسبة مع الحفاظ على النسج غير المصابة. يتمضن ذلك التعامل مع مقاطع مجمدة من جميع الحواف على مراحل (غالباً بنفس اليوم) حتى إزالة كامل الورم. هذه العملية مستهلكة للوقت لذا قد تكون صعبة على المسنين وضعفاء الجسد وتتطلب مهارات جراحة وتشريح مرضي معينة لكنها تتميز بأعلى معدل شفاء طويل الأمد بنسبة 98-99% خلال متابعة خمس سنوات. إذا تم استخدام الجراحة لتدبير الآفة ولم يتم إزالة الورم الأولي قد يكون من الضروري إعادة الاستئصال، لكن يجب المراقبة لأن ليس جميع الأورام غير المستأصلة بشكل كامل تعاود الفوعة.

29.14 تدبير الآفات السرطانية وما قبل السرطانية غير الميلانوما.

كارسينوما الخلايا القاعدية

- بعد الاستئصال تكون معدلات معاودة الورم أقل ما يمكن.
- جراحة موس المجهرية فعالة بالنسبة للأورام ذات الخطورة العالية.
- المعالجة الدوائية مناسبة للأورام السطحية قليلة الخطورة لدى المرضى المصابين بأمراض أخرى.
- يمكن استخدام العلاج بالتبريد والفلورويوراسيل 5 موضعياً في الآفات السطحية.
- المعالجة الموضعية بالديناميكية الضوئية والايميكويمود الموضعي طريقتان فعالتان في الآفات السطحية
- لا يجب تطبيق العلاج الشعاعي على مرضى داء غورلين.
- قد تعطي مثبطات سبيل هيدجهوغ نتائج سريرية عند المرضى ذوي الإصابات المتقدمة غير القابلة للجراحة.

كارسينوما الخلايا الشائكة

- الاستئصال هو العلاج المنتخب للكارسينوما شائكة الخلايا الاجتياحية.
- تظهر المعاودة وتشكيل النقائل غالباً خلال 5 سنوات.
- لا يتم التفكير بعلاج دوائي في حال كارسينوما شائكة الخلايا الاجتياحية.

الكارسينوما في الموضع (داء بوين)

- في حال آفات مفردة أو قليلة في مواقع ذات شفاء جيد: التجريف والعلاج بالتبريد والعلاج الديناميكي الضوئي والفلورويوراسيل 5 الموضعي والايميكويمود الموضعي.
- في حال آفات كثيرة أو مناطق صعبة الشفاء يكون العلاج المنتخب هو العلاج بالديناميكية الضوئية حيث يمكن ذلك، وقد يكون الفلورويوراسيل والايميكويمود بدائل عن ذلك.

التقران الأكتيني

- في حال آفات مفردة أو قليلة في مواقع ذات شفاء جيد: التجريف والعلاج بالتبريد وحمض الساليسليك والفلورويوراسيل 5 الموضعي وميبوتات الانجينول.
- في حال آفات كثيرة أو مناطق صعبة الشفاء قد يعتبر كل من العلاج بالديناميكية الضوئية والفلورويوراسيل 5 الموضعي والايميكويمود والديكلوفيناك في جيل من حمض الهيالورونيك وسائل فعالة.

لكن هذا لا ينصح به في الآفات بأماكن عالية الخطورة أو الآفات المتصلبة المرتشحة حيث ينصح هنا بالاستئصال الكامل. قد تكون المعالجة بالتبريد فعالة لكنها قد تسبب التورم والندوب لذلك تستطب غالباً في الآفات الصغيرة السطحية في مواقع غير خطرة. قد تكون المعالجة الشعاعية قيمة جداً في الآفات الكبيرة لدى المرضى الضعفاء لكنها قليلة الشيوع بسبب تركها للندوب. قد تستخدم المعالجات الدوائية لعلاج الآفات قليلة الخطورة خاصة عندما لا تكون الجراحة مناسبة للمريض. تعد منظمات المناعة الموضعية مثل إيميكويمود فعالة للآفات قليلة الخطورة خاصة للمرضى غير القادرين على الامتثال لجلسات سريرية في المشفى لكنهم قادرون على القيام بتدابير موضعية في المنزل لستة أسابيع. يحرض هذا الدواء استجابة التهابية معتبرة ويجب إعلام المرضى بإمكانية تعديل الجرعة. يمكن أن يكون فلورويوراسيل5 فعالاً أيضاً في الآفات السطحية أو قليلة الخطورة لكن نادراً ما تستخدم بسبب تحريضها لتفاعل التهابي شديد. تم استخدام حقن الانترفيرون ألفا b2 داخل الآفة أيضاً لكن تعدد الجلسات وارتفاع التكلفة حدّا من استخدامه.

تعد المعالجات الديناميكية الضوئية PDT فعالة للآفات ذات الخطورة القليلة وغالبا السطحية منها وأيضاً من أجل AK وداء بوين. عادة يطبق PDT البورفرين السطحي وهذا يتضمن تطبيق طليعة البورفرين في الآفة حيث يتم تحويله من خلال دورة هايم الخلوية إلى بروتوبورفرين ٤ وهو مركّب ضوء. يتم تفعيل هذا التفاعل بطريقة كيميائية ضوئية عن طريق الضوء المرئي (غالباً أحمر) صادر من جهاز LED بوجود ضغط أوكسجين مما يسبب إنتاج نوع من الأكسجين الفعال الشي يدمر النسيج الخاضع للعلاج. مركّب الضوء هذا يتم قبطه بشكل انتقائي من قبل الجلد المصاب وتكون الآثار الجانبية على الجلد السليم أصغرية. هذه المعالجة هي على الأقل بنفس فعالية العلاج بالتبريد أو الجراحة الاستئصالية بالنسبة للآفات السطحية وقد تكون مفضلة في الأماكن ضعيفة الشفاء كما في أسفل القدم أو في الأماكن ذات الأهمية التجميلية. لا تكون هذه المعالجة فعالة مثل الجراحة في الإزالة طويلة الأمد ل BCC العقدية لكن من الممكن التفكير بها إذا كانت الجراحة غير مناسبة. الألم خلال التشعيع قد يظهر عند تطبيق هذه المعالجة لكن تعديل نظام الإعطاء قد يخفف من الإزعاج الناجم. عادةً ما تُجرى هذه المعالجة في العيادات الخارجية كما أنها مناسبة للمرضى المسنين الضعفاء الغير قادرين على إجراء العلاج الموضعي في المنزل. بشكل نادر، قد تكون الإصابات المتقدمة غازية في الموضع أو تشكل نقائل. تم تحقيق تقدم كبير في مجال الأدوية الموجهة ومثبطات طريق هيدجهوغ مثل فيزموديغيب vismodegib وسونيديغيب sonidegib، ويمكن استخدامها للسيطرة على المرض أو تخفيفه لكنها قد تترافق مع سمّية محرضة بالدواء.

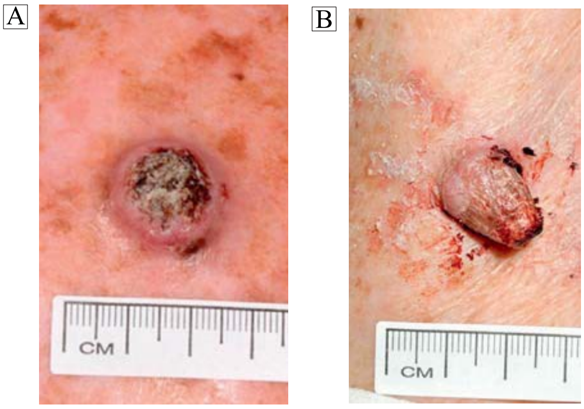
كارسينوما الخلايا الشائكة

هي خباثة تنشأ من الخلايا القرنية في البشرة وهي ثاني أشيع سرطان جلد وغالباً ما تظهر لدى الذكور المسنين والمدخنين. هناك ارتباط بين حاصل التعرض لـ UVR والإصابة بهذه الآفة، حيث أن معظم الإصابات ظهرت في المجتمعات البيضاء في الأماكن المعرضة للشمس بشكل طويل وغالباً تنشأ في أماكن يحدث فيها تغير مولد للسرطان، مع شيوع وجود إصابة مسبقا بداء بوين وAK. في المرضى المثبطين مناعياً كما في حالات زراعة الأعضاء تكون هذه الآفة أشيع سرطان جلدي ومعدل وقوعها يزداد بشكل دراماتيكي، تحديداً بالتوافق مع مدة الكبت المناعي وكمية التعرض للشمس والضرر المتجمع قبل إجراء الزراعة. يزداد خطر الإصابة أيضاً عند الإصابة بالايدز، ويعد SCC في المثبطين مناعياً ذو احتمال أعلى بأن يكون اجتياحياً أو يعطي نقائل.

الخصائص السريرية

تظهر الآفات غالباً في المواقع المعرضة للشمس بشكل مديد مثل الراس الاصلع واعلى الاذنين والوجه وظهر اليدين. السير السريري قد يكون بعدة أشكال فيمكن أت يكون تطور سريع لعقيدة مؤلمة قرنية في منطقه سبق ان حدث فيها سوء تصنع (الشكل 29.12)، أو أن يظهر كنشوء حديث لعقيدة حمراء مرتشحة وعادة ما تكون ثؤلولية أو لويحة قد تتقرح. يعتمد المظهر السريري على حالة النسج حيث أن الأورام جيدة التمايز غالباً ما تكون على شكل عقيدات قرنية محددة بوضوح (الشكل 29.12)، بينما تميل الأورام سيئة التمايز الى أن تكون

غير محددة بوضوح ومرتشحة وقد تتقرح. يملك السرطان شائك الخلايا قدره على إعطاء النقائل حيث إن بعض الأورام مثل أورام الشفة والأذنين لدى المرضى المثبطين مناعياً تتصرف بشكل أكثر عدوانية ولها قدرة على إعطاء النقائل الى العقد اللمفية المجاورة.



الشكل 29.12: *A* : كارسينوما خلايا شائكة متقرنة المركز ومتناظرة وجيدة التمايز، سريرياً ، قد يحدث لبس مع الشواك القرني. *B*: كارسينوما شائكة الخلايا ناشئة من منطقة سوء تصنع بشروي.

التدبير

يعتبر التشخيص المبكر مهماً ويعد الاستئصال الجراحي الكامل العلاج المختار عادةً (الإطار 29.14). ينصح بالاستئصال المعياري بحواف بقدر اربعة إلى 6 ملم ويكون معدل الشفاء حوالي 90 الى 95%. تعتبر الجراحة خياراً ولكنها تستخدم بشكل أقل شيوعاً في سرطان شائك الخلايا منه في السرطان قاع للخلايا. يجب معالجة السرطان شائك الخلايا عالي الخطورة بشكل أكثر هجومية عن طريق حواف اوسع للاستئصال بقدر 6 ملمرات على الأقل أن أمكن ذلك، هذا يتضمن الأفات الأكبر والأكثر ثخانة في المواقع التي يرجح بها حدوث النقائل مثل الشفة والمناطق غير المعرضة للشمس أو في الأفات التي تحصل عند المرضى المثبطين مناعياً أو عندما تُظهر التحاليل النسيجية ان الورم ضعيف التمايز مع وجود إصابة أنفية أو وعائية أو حول عصبية أو وجود معدل انقسام عالي. هذا النوع من المرضى والمرضى الذين حصل عندهم انتشار للنقائل يتطلبون تدبيرا من قبل فريق متعدد الاختصاصات. قد يكون لمركبات الرتنوئيد الجهازية دور عند المرضى الذين لديهم خطر كبير لتطور جديد للسرطان الشائك الخلايا حيث أنها تضعف من معدل تطوره ولكن قد يحصل ظهور سريع للأورام عند إيقاف الدواء. في بعض الحالات قد يكون من المناسب أجراء تجريف أو كي أذا كان الورم صغيراً أو قليل الخطورة أو إذا كان هناك مضاد استطباب للإجراء الجراحي أو إن المريض لا يرغب به. قد تكون المعالج الشعاعية مستطبة إذا كان الاستئصال الجراحي غير ممكن عاده لا يستخدم العلاج بالتبريد أو المعالجات الموضعية غير الجراحية في حاله سرطان شائك الخلايا اجتياحي بسبب خطورة معاودة الورم أو اعطاء النقائل.

التقران الأكتيني

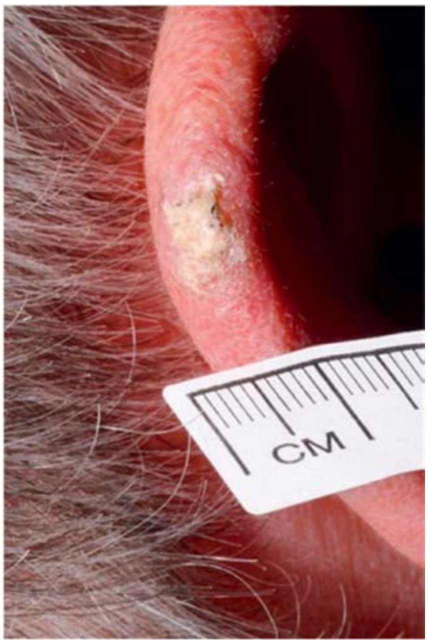
هو آفة متقشرة حمراء تظهر في المواقع المعرضة للشمس بشكل مديد. تظهر التحاليل النسيجية سوء تصنع ومع ذلك فإن تشخيص التقران الأكتيني النموذجي يتم الوصول اليه عاده بالاعتماد على المعطيات السريرية (الشكل 29.13). تشيع هذه الآفة عند الناس ذوي الجلد الفاتح الذين لديهم سوابق تعرض مديد للشمس وتكون الآفات متعددة وتزداد مع العمر. إن معدل الوقوع هو أعلى بشكل كبير في استراليا منه في المملكة المتحدة وبعض الاستطلاعات اظهرت معدل وقوع في أكثر من 50% في الاشخاص الأكبر من 40 عاما. أن معدل تحول الآفة الى سرطان شائك للخلايا هي أقل من 0.1% مع إمكانية انتهاء المشكلة بشكل ذاتي. ومع ذلك يمكن للسرطان شائك الخلايا ان ينشأ بمفرده بدون أن يتطور انطلاقاً من آفة تقران اكتيني سابقة. إن الزيادة في الحجم والتقرح والنزف والألم ممكن أن تكون مؤشرات على التحول الى سرطان شائك الخلايا.

التدبير

يتوفر العديد من العلاجات من أجل التقران الاكتيني (الإطار 29.14). المركبات المطرّية والحماية من الضوء بما في ذلك استخدام واقيات شمسية عالية الفعالية قد تكون كافية في حالات المرض الخفيف. يمكن معالجتها الآفات المفردة أو ذات العدد القليل بشكل فعال عن طريق العلاج بالتبريد.

الآفات مفرطه التقرن يمكن علاجها بـ فلورويوراسيل 5 المضاد للاستقلاب بالترافق مع حمض السالسيليك أو قد تتطلب الكي أو التجريف.

تتطلب الآفات المتعددة علاجاً شاملاً للمكان حيث أن فلورويوراسيل 5 يستخدم بشكل واسع في هذه الحالات ويعتبر فعالاً لكن مركب الايميكويمود الموضعي يعتبر بديلا له. يمكن استخدام الديكلوفيناك في جل أساس مكون من حمض الهيالورونيك موضعياً من أجل الحفاظ على السيطرة على الآفة بدرجة صغيرة، ويعود سبب استخدام هذا المركب الى التعبير المفرط عن السيكلو اكسجيناز COX2 في آفات التقران الاكتيني. يمكن أيضاّ استخدام ميبوتات الانجينول موضعياً وتتميز هذه المركبات بأن لها نظام علاجي قصير المدة، وعلى الرغم من ذلك فإن هذه المركبات قد تحرض استجابة التهابية شديدة. تستخدم المعالجة الديناميكية الضوئية في حالات التقران الأكتيني المتعدد وذلك بدرجة عالية من الفعالية، حيث أنها على الأقل بنفس فعالية العلاج بالتبريد والفلورويوراسيل 5. إن الطبيعة الانتقائية لهذه المعالجات تسمح بمعالجه الامراض تحت السريرية وعدم التأثير في الجلد الطبيعي.



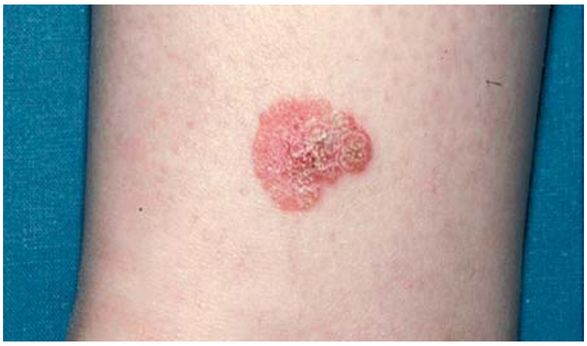
الشكل 29.13: التقران الأكتيني. صورة مقربة لآفة تقران أكتيني مفرطة التقرن على الأذن.

يتم استخدام نظام يعتمد على ضوء النهار لتنشيط مركب الضوء بشكل متزايد حول العالم لعلاج التقران الأكتيني الخفيف الممتد وذلك بمعدلات فعالية مرتفعة بالمقارنة مع العلاج الديناميكي الضوئي في المستشفى، ودون الحاجة إلى معدات عالية التخصص مع السماح للمرضى بالتعالج في المنزل.

داء بوين

الصفات السريرية

يطلق هذا الاسم على الكارسينوما داخل البشروية والتي غالباً ما تظهر على شكل لويحة تكبر ببطء ومحمرة ومتقشرة على أسفل القدمين للنساء المسنات ذوات الجلد الفاتح (الشكل 29.14) مع إمكانية إصابة مواقع أخرى. قد تتشابه مع الإكزيما والصدفية ولكنها عادة ما تكون غير عرضية ولا تستجيب للقشرانيات السكرية الموضعية كما يمكن أن تكون صعبة التمييز عن كارسينوما الخلايا القاعدية السطحية. يظهر احتمال التحول إلى كارسينوما شائكة الخلايا في 3% او أقل من الحالات.



الشكل 29.14: كارسينوما داخل البشرة (داء بوين). يعد أسفل الأرجل موقعاً شائعاً للإصابة، وغالباً ما تعالج الآفات بدون جراحة.

التشخيص

عادةً ما يتم إجراء خزعة استئصالية لتأكيد التشخيص وتظهر هذه الخزعة كارسينوما داخل بشروية دون حدوث اجتياح نحو الغشاء القاعدي. يمكن الحصول على العينات النسيجية عن طريق التجريف ولكن هذا الإجراء لا يسمح بتمييز الآفة عن

كارسينوما الخلايا الشائكة الاجتياحية بسبب فقدان شكل وتوجه النسج.

التدبير

بينما يكون الاستئصال أو التجريف مناسباً في بعض الحالات، تعد المعالجات الغير جراحية مفضلة بشكل أكبر (الإطار 29.14) خاصة في أسفل القدمين. قد تكون المعالجة الديناميكية الضوئية بالتحديد مفيدة في حال داء بوين في أسفل القدم بسبب الانتقائية النسبية لهذه المعالجة وحفاظها على النسج السليمة وبالتالي تخفيض احتمالية الشفاء غير الكامل والتقرح في هذه المواقع الحساسة. بما أن خطر التحول الى خباثة قليل فقد يكون خيار عدم إجراء معالجة فعالة عند المرضى المسنين الضعفاء مناسباً.

اللمفوما الجلدية

إن أشيع شكل للمفوما الخلايا التائية الجلدية هو الفطار الفطراني MF. والذي يمكن أن يبقى لسنوات طويلة على شكل بقعة او لويحة بحيث يكون مشابهاً لإكزيما والصدفية. وفقط في بعض الحالات يتطور إلى الشكل العقيدي ويدخل الطور الجهازي فيدعى متلازمة سيزاري. من جهة أخرى غالباً تظهر لمفوما الخلايا البائية على شكل عقيدات او أورام ذات شكل لويحي. هناك مستوى عالي من الشك عند تشخيص لمفوما الخلايا التائية الجلدية خاصةً في المرضى الذي يمكن ان يكون لديهم أشكال معندة من الاكزيما والصدفية.

تكون المعالجة عرضية وليس هناك ادلة أنها تغير من الأنذار. في المراحل المبكرة من لمفوما الخلايا التائية قد تكون القشرانيات السكرية الموضعية او الجهازية مستطبة أو بشكل بديل المعالجة الضوئية ب UVB ضيق النطاق (خلال مرحلة البقعة) أو PUVA (خلال مرحلة اللويحة). وعندما تتخطى الآفة مرحلة اللويحة قد يكون هناك حاجة الى المعالجة الشعاعية الموضعية أو شعاع حزمة الالكترونات أو الرتنوئيد الصناعي بيكساروتين أو إنترفيرون ألفا أو الفصادة بالديناميكية الضوئية أو المعالجة الكيماوية للمفوما. يتطلب تدبير حالات المرض المتقدمة مجهود فريق متعدد الاختصاصات حيث يجب أن يكون هناك تعاون مع اخصائي الجلدية والتشريح المرضي والأورام الدموية.

الميلانوما

هي ورم خبيث في الخلايا الميلانينية للبشرة ومع ان فقط 4% من سرطانات الجلد تكون ميلانوما فإنها تعد مسؤولة عن 80% من وفيات سرطان الجلد. هناك زيادة ثابتة في معدل وقوع الميلانوما لدى المجتمعات الجلد الفاتح خلال العقود الأخيرة حيث ظهر أكبر عدد من الحالات في استراليا. يعد كل من الكشف المبكر والوقاية الأولية أساسيين وذلك لأن علاج الحالات المتقدمة وحالات تشكل النقائل لا يعد كافياً.

الفيزيولوجيا المرضية

تتضمن عوامل الخطورة الخاصة بالميلانوما الجلد الفاتح والنمش والشعر الأحمر وعدد الوحمات ومقدار التعرض لضوء الشمس. لا يزال نوع التعرض للشمس المسبب للمرض تحت الجدل لكن التعرض المتقطع كما في التعرض أثناء اوقات الترفيه وحروق الشمس واستعمال أجهزة التسمير يرجح ان يكون على علاقة بالمرض. يكون المرضى ذوي الوحمات الغير نموذجية المتعددة (متلازمة الوحمات سيئة التصنع) وأصحاب الجلد الفاتح الذين يملكون أليلات متغايرة في مورثة ميلانو كورتين 1 على خطر عالي للإصابة بالميلانوما. يزيد وجود قصة عائلية للميلانوما من خطر الاصابة ولكن من غير المعتاد وجود معدل وقوع عائلي قوي. بشكل نادر، يمكن أن يحدث توريث راجح غير كامل النفوذ بسبب طفرات في CDKN2A الذي يرمّز البروتين الكابح للورم P16. لدى هؤلاء المرضى، يعد خطر الإصابة بالميلانوما خلال فتره الحياة أكبر من 50%. تم التعرف على مورثات أخرى ذات صلة وعلى اهداف جينية محتملة للتدخل العلاجي في حالات المرض المتقدم.

الصفات السريرية

يمكن ان تظهر الميلانوما في اي عمر واي موقع بغض النظر عن الجنس ولكن بشكل نموذجي تصيب الاقدام عند الاناث والظهر عند الرجال وتعد نادرة قبل البلوغ. يوضّح تصنيف

الميلانوما الخبيثة الاجتياحية في **الإطار 29.15**. قد تكون الافات المبكرة موضعة وغير اجتياحية قبل أن تتحول الى ميلانوما اجتياحية ويتطور لديها القدرة على إعطاء النقائل. يجب تقييم اي تغير في الوحمات او تطور آفات جديدة من أجل استبعاد احتمالية الخباثة ويعد المنظار الجلدي قيماً جداً لهذا الغرض (انظر **الشكل 29.2**). يتم اختبار طرق التصوير غير الاجتياحية الفورية لاستعمالها كأدوات مساعدة في التشخيص ولكن الامر لا يزال تجريبيا بشكل كبير وإذا حصل اي شك فينصح بإجراء استئصال.

29.15 تصنيف الميلانوما الجلدية الخبيثة.

ميلانوما غير قادرة على إعطاء نقائل

- الميلانوما النمشية
- الميلانوما في الموضع

ميلانوما قادرة على إعطاء النقائل

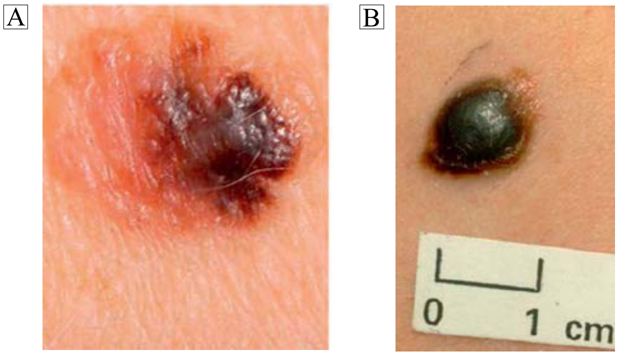
- الميلانوما المنتشرة سطحياً
- الميلانوما العقيدية
- ميلانوما شامة النهايات
- ميلانوما تحت الظفر
- ميلانوما النمش الخبيث

الميلانوما المنتشرة سطحياً

يعد هذا النمط الأكثر شيوعاً لدى القوقازيين ويظهر على شكل آفة بطيئة التطور مصطبغة على شكل بقعة تظهر زيادة مستمرة في عدم تجانس شكلها وصباغها. يمكن أن يستمر هذا الطور من النمو السطحي المتشعع حتى سنتين. بعد ذلك تصبح الآفة مجسوسة وهذا ما يشير الى بدء طور النمو العمودي وحدوث اجتياح الأدمة. عندما يحدث ذلك يكون للورم القدرة على اجتياح النسج اللمفية والاوعية فيصبح قادرا على تشكيل النقائل الشكل (**A29.15**). ينشا حوالي 50% من حالات الميلانوما من وحمات موجودة بشكل مسبق.

الميلانوما العقيدية

تعد الميلانوما العقيدية أكثر شيوعاً في العقدين الخامس والسادس وتحديدا في الرجال وعلى الجذع (**الشكل B29.15**). وهذا قد يكون على علاقة بارتفاع معدلات الوفيات بسبب الميلانوما عند الرجال حيث أنها اورام ذات خطر تشكيل نقائل عالي. غالباً ما توجد على شكل عقيدة سريعة النمو والتي من الممكن أن تنزف أو تتقرح. قد تكون الميلانوما العقيدية مصطبغة بشدة أو حمراء فتشابه الآفات الوعائية الحميدة او عديمة الميلانين، لكن قد يشاهد قليل من الصباغ تحت المنظار الجلدي. يمكن ان تتطور الآفات بمفردها او انطلاقاً من وحمة موجودة مسبقاً أو ميلانوما ذات انتشار سطحي.



الشكل 29.15: ميلانوما منتشرة سطحياً. *A*: ميلانوما منتشرة سطحياً مع منطقة مجسوسة مما يدل على دخولها طور النمو العمودي (ثخانة بيرزلو 1.3 ملم). *B*: ميلانوما عقيدية خبيثة ناشئة حديثاً مع مقياس بريزلو 3.5 ملم.

ميلانوما النمش الخبيث

تنشأ هذه الحالة بعد وقت طويل من الطور ما قبل الاجتياحي الذي يسمى النمش الخبيث. وتبدو على شكل آفة بطيئة التوسع مصطبغة ذات شكل بقعة غالباً ما تكون على الرأس أو العنق المعرضين للضوء عند المسنين. تظهر الفحوص النسيجية تغيرات في الموضع فقط. هذه المرحلة قد تستمر لعدة سنوات قبل التطور الى عقيدة ميلانوما اجتياحية في بعض الحالات.

ميلانوما النهايات النمشية أو الراحية الاخمصية

وتحتل حوالي فقط 10% من حالات الميلانوما عند الأعراق ذات الجلد الفاتح وتعد أكثر شيوعاً عند الاشخاص ذوي الجلد الداكن حيث تكون هنا مسؤولة عن 50% من الحالات. هذا يشير الى ان التعرض لـ UVR قد لا يكون على علاقة بخطر تطور ميلانوما النهايات.

ميلانوما تحت الأظافر

يعد هذا النمط نادراً وقد يتظاهر على شكل خط مصطبغ غير مؤلم متمدد إلى المناطق المحيطة، وينشأ من مادة الظفر ويتطور الى ضمور في الظفر وقد يصل الى الطيّة الظفرية المجاورة (علامة هتشنسن).

التشخيص والتدبير

يتم تشخيص بالاعتماد على خزعة استئصالية وذلك بالنسبة إلى الآفات المثيره للشك، ويجب أن تشمل الخزعة الأولية 2 ملم من الحواف وإن أمكن يجب أن يليها استئصال أوسع في حال تم تأكيد التشخيص. في بعض الحالات قد تستخدم المعالج الشعاعية ومركب ايميكويمود في حالات النمش الخبيث أذا كانت الجراحة غير ممكنة. يعد مقياس ثخانة Breslow (وهو المسافة الأعظمية من الطبقة الحبيبية للبشرة إلى أعمق الخلايا الورمية) مقياسا اساسياّ في التدبير والتشخيص.

قد يسبب وجود التقرح حدوث سوء في تقدير مقياس ثخانة Breslow. يجب أيضا تقصي معدل الانقسام ووجود أو غياب إي دليل على إصابة الأوعية اللمفية أو ما حول الاعصاب. إن التقدير السريري لمرحلة الاصابة بالميلانوما ضروري جداً وذلك من أجل معرفة فيما إذا كان المرض لا يزال في المرحلة الأولية وموضعاً أو إذا كان عقيدياً أو في مرحلة اعطاء النقائل. يعد إجراء استئصال واسع للميلانوما ذات خطورة إعطاء النقائل القليلة (آفة في المرحلة الأولى، ثاخنة بريزلو أقل من ملمتر) بالإضافة لسنتيمتر واحد من النسج السليمة اجراءً مقبولاً، أما مقدار استئصال الحواف للحالات المتقدمة فهو أمر محط جدل وعلى الرغم من أن استئصال حواف بقدر 2-3 سنتيمترات بالنسبة للاورام الثخينة هو إجراء ينصح به كمحاولة لتقليل خطر معاوده المرض موضعياً. ليس هنالك دليل على فائدة إجراء جراحة أكثر جذرية باستئصال حواف بقدر اربعة إلى ست سنتيمترات، ومعظم الأورام يمكن استئصالها بدون الحاجة إلى إجراء طعوم. يجب الأخذ بعين الاعتبار أجراء خزعة احتياطية للعقدة اللمفية القريبة في حال ثخانة برزلو أكثر من ملمتر ويتم ذلك غالباّ في نفس وقت إجراء الاستئصال الواسع ويتضمن حقن صباغ أزرق موسوم شعاعياّ في موقع الميلانوما الاولي، مما يسمح بالتعرف على طبيعة هذه العقدة عن طريق الومضان الشعاعي. هذه العقدة يتم إزالتها وفحصها بالتفصيل عن طريق الفحوص النسيجية والكيمياء النسيجية المناعية و/أو تحاليل PCR للمنتجات الجينية للخلية الميلانينية للبحث عن توضعات ورمية. إذا كانت هذه الخزعة إيجابية يتم اقتراح أجراء استئصال للعقد البلغمية. هذا الإجراء يعطي معلومات إضافية عن الإنذار ولكن ليس هناك أدلة أنه يحسن من البقيا. يتم التعامل مع المعاودة الموضعية للمرض والحالات التي تكون فيها العقد اللمفية الموضعية مجسوسة بشكل جراحي. قد يكون الانتشار الجلدي الموضعي أو الانتشار الذي لم يصل بعد الى العقد اللمفية المجاورة متجاوبا ومن الممكن تخفيفه بالمعالج الكيميائية الإلكترونية إذا لم يكن هناك اي دليل على وجود انتشار واسع.

على الرقم من التقدم في خيارات العلاج للميلانوما في المراحل المتقدمة فإن الإنذار للمرض المنتشر يبقى سيئاً، وتعد الإجراءات العلاجية هنا ملطفة. سهلت التطورات على صعيد علم الوراثة إنتاج علاجات تستهدف الورم وذلك من أجل الأورام المنتشرة المتقدمة وغير القابلة للجراحة. مثل مثبطات الكيناز B-Raf، c -Kit. عند المرضى الذين لديهم تعبير عن هذه الطفرات الجينية مثل مركبات دابرافينيب وفيمورافينيب حيث أظهر ذلك استجابة سريرية ملحوظة. ان المعالجة المناعية بالترافق مع ابليمواب والتي تسبب تثبيط الخلايا التائية عن طريق تثبيط CTLA4 بمفردها أو إلى جانب مثبطات طريق الموت الخلوي المبرمج PD1 نيفولوماب وبيمبروليزوماب تعطي تحسينات لواقع الحياة ذات معنى على المستوى السريري وتحسن من بقيا المرضى ذوي الأورام المتقدمة. يمكن استخدام المعالج الكيماوية التقليدية في بعض حالات الاورام المنتشرة على الرغم من أن النتائج غالباً ما تكون ضعيفة. يتم ايضاً البحث في معالجات جينية او حيوية أو لقاحات. من المهم أن يتم التعامل مع مرضى الميلانوما في المراحل المتقدمة من قبل فريق متعدد الاختصاصات من أجل تقديم رعاية مثالية وتسهيل ادخالهم في التجارب السريرية. يجب تقديم النصيحة لجميع المرضى حول الحماية من أشعة

الشمس وذلك عن طريق سلوك مقبول وقائياً مثل تغطية الجلد عن طريق لبس القبعات أو استخدام واقيات الشمس. على الرغم من أن هناك أدلة على أنه بالرغم من أن المرضى المصابين بالميلانوما تم نصحهم بالحماية من أشعة الشمس فإن معظمهم يتبع هذه النصيحة فقط في السنة الاولى التالية للتشخيص وهذا ما يدل على الحاجة للتركيز على تعزيز مستمر للإرشادات الخاصة بالحماية من أشعة الشمس. من الضروري أيضاً الإيعاز للمرضى الذين يخضعون للحماية من ضوء الشمس أن يحافظوا على مستوى الفيتامين D عن طريق الغذاء أو المكملات الغذائية.

الإنذار

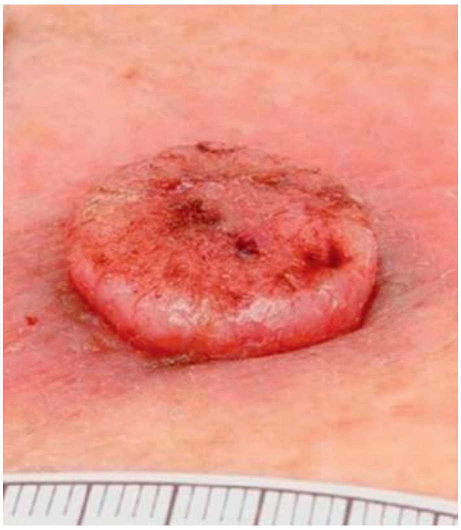
إن المرضى ذوي الإصابة الورمية الأولية مع مقياس ثخانة برزلو أقل من واحد مليمتر لديهم فرصة للشفاء وانتهاء المرض بنسبه 95% على مدى 10 سنوات. ولكن هذا الرقم ينخفض إلى النصف تقريباّ بالنسبة للاورام الأكثر ثخانة من 3.5 ملم. وتنخفض معدلات النجاة إلى أقل من 10% بالنسبة للمرضى اصحاب الاورام المنتشرة والعقيدية المتقدمة.

افات الجلد الحميدة

خلال الممارسة يكون من الصعب عادةً التمييز بين سرطان الجلد والآفات الحميدة بالاعتماد على المعطيات السريرية وفي حال وجود أي شك يجب إجراء خزعة وإجراء الفحص النسيجي. حيث من الممكن ان يتم الخلط بين كل من وحمات الخلايا الميلانينية الحميدة والورم الحليمي ذو الخلايا القاعدية من جهة مع الميلانوما من جهة ثانية وذلك حتى من قبل أطباء الجلدية. كما انه من الشائع الاعتقاد أن حالة شوكوم قرني هي سرطان شائك الخلايا اجتياحي بالاعتماد على المعطيات السريرية مع أن الشوكوم حميد.

الشوكوم القرني

هذا الورم الحميد يمتلك مظاهر سريرية مفاجئة تتمثل بنمو سريع على مدى أسابيع أو أشهر ثم الاختفاء بشكل تلقائي. من المعتقد أنه مرتبط بالتعرض المديد للشمس ويظهر غالباً في منتصف الوجه. المظهر التقليدي لهذه الآفة هو عبارة عن عقيدة منعزلة ذات شكل مشابه للقبة ذات قطر 5 سم أو أكثر مع وجود تقرن في وسطها (الشكل 29.16). قد تشابه الآفة السرطان شائك الخلايا من الناحية السريرية والنسيجية (انظر الشكلِ 29.12A). هذه الآفات تعالج جراحياً إما عن طريق التجريف والكي أو عن طريق الاستئصال وذلك لاستبعاد احتمال السرطان الشائك للخلايا ولتجنب ظهور الندبة سيئة الشكل في حالة الشفاء التلقائي.



الشكل 29.16: الشوكوم القرني.

النمش

من الناحية النسيجية يتكون النمش من عدد طبيعي من خلايا الميلانين لكن يترافق ذلك مع زيادات بؤرية في الميلانين ضمن الخلايا القرنية. تتواجد بشكل أكثر شيوعاً في المناطق المعرضة للشمس من الجسم لدى الاشخاص فاتحي البشرة وخاصة الأطفال وذوي الشعر الأحمر وخاصة في الوجه. وهناك ميل وراثي للحالة. من الناحية السريرية يعتبر النمش بقع بنية تزداد دكونة بعد التعرض للأشعة فوق البنفسجية.

التبقع

ينشأ من ازدياد عدد الخلايا الميلانينية على طول الغشاء القاعدي لكن دون تشكل الاعشاش الخلوية كما يحدث في وحمات الخلايا الميلانينية. هذه الآفات غالباً ما تظهر في

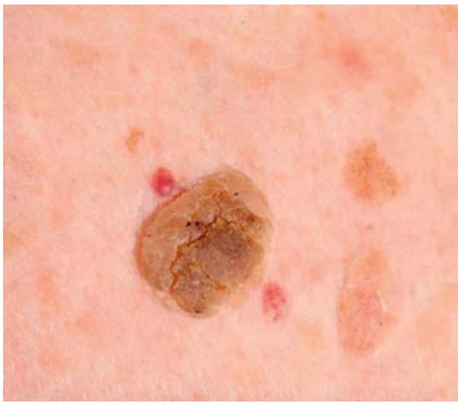
المواقع المعرضة للشمس بشكل طويل. لاحظ التغيرات في الجلد في الشكل 29.12. تصبح هذه الآفة أكثر شيوعاً مع تقدم العمر وغالباً ما يشار اليها بأسماء بقع الكبد أو بقع العمر ويمكن أن يختلف لونها من البني الفاتح إلى الداكن جداً. من الضروري جداّ تمييزها عن الميلانوما بالتالي يمكن أن يكون الفحص النسيجي ضرورياً.

الورم العرقي الدموي

تعتبر الأورام الوعائية الحميدة أو الأورام الدموية شائعة وتتضمن بقع كامبل دي مورغان (الشكل 29.17)، وهي حطاطات ذات لون زهري أو أحمر في النصف العلوي من الجسد. من الصعب أحياناً تمييزها عن آفات الخلايا الميلانينية خاصة إذا كانت مخططة أو إذا ظهرت في مواقع معينة كما في الشفة والمناطق التناسلية. يعد المنظار الجلدي مفيداً في هذه الحالات انظر الشكل 29.2.

الورم الحليمي ذو الخلايا القاعدية

تعرف ايضا بالثآليل الزهمية او الأجسام التقرانية، وهي أورام بشروية حميدة شائعة (الشكل 29.17). من الممكن أن تكون مسطحة أو مرتفعة أو ذات سطح ثؤلولي أو حزمي وقد تظهر كما لو أنها عالقة على الجلد.



شكل 29.17: ورم حليمي ذو خلايا قاعدية نموذجي. لاحظ الأورام الحليمية ذات الخلايا القاعدية المحيطة والأورام الوعائية الحميدة المرافقة (بقع كامبل دي مورغان).

تظهر هذه الآفات لدى كل الجنسين وتزداد بازدياد العمر وغالباً ما تصادف على الوجه والجذع. قد يختلف لونها من الاصفر الى الاسود تقريباً وسطحها قد يبدو زلقاً. مع نقاط كيراتينية مرئية خاصة بالعدسات المكبرة. غذا لم يكن هناك اي شك في التشخيص من الممكن ترك هذه الآفات ومن الممكن معالجتها بالتبريد أو التجريف إذا كانت مسببة للمشاكل من الناحية التجميلية. أذا كان هناك شك بالميلانوما يجب إجراء الاستئصال أو الخزعة التشخيصية.

وحمات الخلايا الميلانينية

هي عباره عن تكاثر نسيلي موضعي حميد للخلايا الميلانينية. ومن المعتقد أنها تنشأ كنتيجة لحدوث شذوذات في هجرة الخلايا الميلانينية خلال التطور. من الطبيعي جدا تواجد حوالي 20 الى 50 منها لكن يملك الاشخاص ذوي الشعر الأحمر عدداً أقل.

هنالك صلة بالعوامل البيئية والوراثية، حيث إن التوائم من بويضة واحدة يملكون توافقا أكبر من ناحية عدد الوحمات منه عند التوائم ثنائية البويضة. إن الأشخاص الذين تعرضوا للشمس بشكل أكبر لديهم اعداد أكبر من هذه الوحمات ومعظم هذه الوحمات تظهر في الطفولة وأول البلوغ او خلال الحمل او المعالجة بالاستروجين. من النادر ظهور وحمة جديدة بعد عمر 25 ومن الممكن ظهور وحمات الخلايا الصباغية ولادياً إما عند الولادة أو بعدها بوقت قصير.

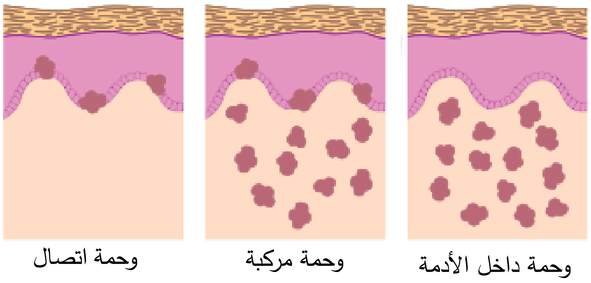
الخواص السريرية

يتم تصنيف وحمات الخلايا الصباغية حسب الموقع المجهري لأعشاش الخلايا الميلانينية (الشكل29.18). وحمة الاتصال تكون عادة على شكل بقعة دائرية او بيضاوية ولونها بني متوسط الى غامق.

أما الوحمات داخل الأدمة والوحمات المركبة فتكون عقيدية بسبب مكوّنها الأدمي، ومن الممكن أن تكون مغطاة بالشعر. وتكون الوحمات داخل الأدمة أقل اصطباغاً من الوحمات المركبة. سطوح الآفات قد تكون ناعمة او إجاصية الشكل أو مفرطة التقرن او ذات شكل حليمي. بعض الأفراد لديهم أعداد كبيرة من الوحمات عادةً في مواقع غير اعتيادية كما في الرأس وراحة اليدين والكعبين وأحياناً ما تظهر بشكل غير نموذجي

من ناحية تغير كمية الاصطباغ والشكل والحجم. بعض هذه الوحمات قد تكون داكنة جداً أو زهرية اللون وبعضها قد يُظهر حلقة محيطة بها عديمة الصباغ او التهابية. عندما تُزال هذه الوحمات غالباً ما يحصل تغيرات سوء تصنعية وهذه الوحمات تظهر في بعض العائلات النادرة التي تملك قصة توضعات ميلانوما وراثية ولكن على كل حال فإن أهمية هذه التغيرات في الحالات الغير عائلية غير واضحة وليس هناك تركيز على التدبير والمتابعة.

على الرغم من ان حوالي 50% من آفات الميلانوما تنشأ من الوحمات الموجودة مسبقاً فإن معظم الوحمات لا تتطور الى خباثة. ومع أن حدوث تغير في الوحمة يجب أخذه على محمل الجد فإن معظمها لن يتحول إلى ميلانوما. التحول الخبيث يكون أكثر أرجحية في وحمات الخلايا الصباغية الولادية الكبيرة (قد يرتبط الخطر مع حجم الآفة بتناسب طردي) وأيضاً في حالة العائلات التي تم تشخيصها بوجود وحمات غير نموذجية كثيرة مع تاريخ ميلانوما.



الشكل 29.18: **تصنيف وحمات الخلايا الميلانينية**. يعتمد التصنيف على الموقع المجهري لأعشاش الخلايا الوحمية.

التشخيص والتدبير

وحمة الخلايا الصباغية تعد طبيعية ولا تتطلب الاستئصال إلا في حال الاشتباه في الخباثة أو عند تعرضها للالتهاب أو الرض المتكرر، ومن المهم إعطاء نصائح الحماية من أشعة الشمس عند الأشخاص ذوي الجلد الفاتح والذين لديهم وحمات متعددة.

الوحمة الزرقاء

في هذه الوحمات يكون هناك تكاثر للخلايا الميلانينية المغزلية بشكل عميق نسبياً ضمن الأدمة. تبعثر الضوء يؤدي لظهور الصباغ بلون ازرق عوضاً عن البني، ومن الممكن أن تكون صعبة التمييز عن الميلانوما العقيدية وبالتالي فإنه من الشائع استئصالها.

الورم الليفي الجلدي

هي آفة صلبة مرتفعة وغالباً ما تكون مصطبغة وتتواجد بشكل أكثر شيوعا في أسفل القدمين. مسبباتها غير واضحة ومن الفرضيات المطروحة أنها تنشأ من تفاعل التهابي يحدث بشكل ثانوي لعضات الحشرات أو الرض. من الشائع وجود حلقة مصطبغة حول الآفة وحدوث انغماد عند قرص الجلد وهو ما يعكس متانة في البشرة.

الثؤلول المعنّق

وهي آفات بارزة حميدة وأكثر ما تشيع في مناطق السطوح الباسطة ولديها مظهر سريري وصفي جداً ولكن من الممكن احيانا الخلط بينها وبين وحمات الخلايا الصباغية. لا تعد المعالجة ضرورية إلا إذا كان هناك شك تشخيصي أو أنها تسبب ظهور أعراض مثل الحكة أو لأسباب تجميلية. العلاج بالتبريد أو الاستئصال القاص قد يكون مناسباً لهذه الحالة.

الورم الشحمي

هو ورم حميد في الخلايا البدينة والتي تعتبر ناعمة بشكل وصفي وتتوضع بشكل أعمق في الجلد من الأورام البشروية. عادةً ما تشخص بسهولة بالاعتماد على المعطيات السريرية وهناك نمط منها وهو الورم الشحمي الوعائي والذي يعتبر مؤلماً بشكل نموذجي.

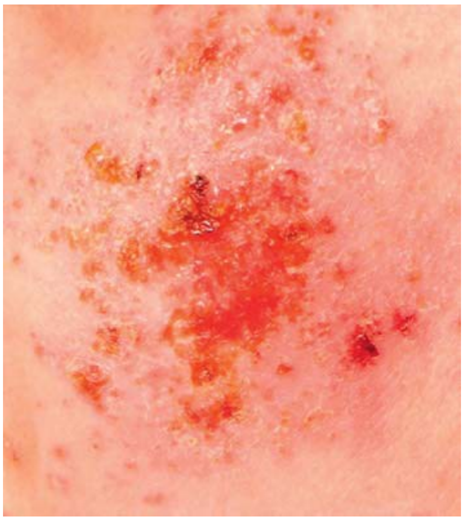
لا تعد المعالجة ضرورية إلا إذا كان هناك شك في التشخيص أو إن الآفة تسبب اعراضاً أو مشاكل تجميلية وفي هذه الحالة قد يكون من الضروري إجراء خزعة تشخيصية أو استئصال جراحي.

الإنتانات والطفيليات الجلدية الشائعة

الإنتانات الجرثومية

القوباء

هو إنتان جلدي جرثومي شائع ومعدي بشدة وله تظاهران رئيسيان، الأول هو القوباء الفقاعية الناجمة عن الذيفان الحال للبشرة الخاص بالمكورة العنقودية والنمط الاخر هو القوباء غير الفقاعية (الشكل 29.19)، والذي ينجم إما عن المكورة العنقودية الذهبية او المكورة العقدية أو كليهما. تعتبر المكورة العنقودية أشيع عامل مسبب في المناخات المعتدلة بينما تشاهد قوباء المكورة العقدية بشكل اشيع في المناطق الحارة الرطبة. الاصابة ممكنة في جميع الأعمار لكن النمط غير الفقاعي يصيب الاطفال الصغار بالتحديد وخاصة في نهاية الصيف. قد يحدث تفشي للمرض في حالات الازدحام السكاني وسوء النظافة وأيضاً في المؤسسات.



الشكل 29.19: القوباء اللافقاعية.

هناك عوامل مؤهبة للمرض مثل كشط الجلد الخفيف ووجود أمراض جلدية أخرى مثل الإكزيما والطفيليات. في القوباء غير الفقاعية يتطور حويصل رقيق الجدران ويتمزق سريعاً حيث أنه نادراً ما يشاهد سليماً، وتنشا قشور ذهبية ناجمة عن النتحة الجافة على سطح محمر. أما في القوباء الفقاعية فتقوم الذيفانات بشطر بروتين الديسموجلين 1 مما يسبب تشقق بشرة سطحي وظهور حويصلات سليمة بداخلها سائل صافي أو عكر تدوم لمده يومين أو ثلاثة. من الشائع إصابة الوجه والرأس والاطراف لكن مناطق اخرى قد تتعرض للإصابة خاصة إذا كان هناك عوامل مؤهبة مثل الإكزيما. قد تكون الآفات مفردة أو متعددة أو متجمعة ومن غير الشائع ظهور اعراض عامة. يجب أخذ مسحة جرثومية من سائل الحويصل أو من آفة نشطة قبل بدء المعالجة. حوالي ثلث البشر يحملون المكورة العنقودية في أنوفهم ولذلك يجب الحصول على مسح جرثومية من المنخرين.

في الحالات الخفيفة والموضعة عادةً ما تكون المعالجة الموضعية بالموبيروسين أو حمض الفوسيديك فعالة وكافية لإيقاف تمدد الإنتان، كما يعد استخدام المطهرات والماء والصابون لإزالة القشور المصابة بالإنتان مفيداً، كما يجب حل مشكلة تواجد المكورات العنقودية إذا كانت المسحات إيجابية عن طريق موبيروسين على المنخرين بشكل نموذجي. أما في الحالات الشديدة يستطب اعطاء مضاد حيوي فموي مثل فلوكلوكساسلين او كلارثرومايسين، وإذا تم عزل المكورات العقدية المسببة لالتهاب الكلى فيجب التفكير باعطاء الصادات الجهازية لتخفيض خطر التهاب الكبيبات بالمكورة العقدية. الأمراض المرافقة مثل الطفيليات يجب معالجتها وتخفيض خطر الانتان المتعدد وعادة لا تظهر أية ندوب ولكن من الممكن حدوث زوال اصطباغ مؤقت.

متلازمه الجلد المسموط بالمكورة العنقودية

وهي حالة تقشر خطرة غالباً ما تظهر عند الأطفال وخاصة حديثي الولادة (الشكل 29.20) وتنجم عن التجوال الجهازي للذيفانات الحالة للبشرة المفرزة بسبب إنتان بالعنقودية الذهبية. نفس هذه الذيفانات متورطة بالقوباء الفقاعية والتي تعتبر شكلاً موضعياً من متلازمة الجلد المسموط بالمكورة العنقودية. غالباً ما يتركز الإنتان في الجلد وفي السرة والسبيل البولي والبلعوم الأنفي ويظهر على الطفل حمى واضطراب وإيلام في الجلد وغالباً ما يبدأ الاحمرار في المغبن والآباط وحول الفم. تتطور حويصلات أو تآكل سطحي خلال يوم أو يومين وقد يشمل

ذلك مناطق أوسع بسرعة بالتزامن مع اضطراب جهازي شديد. يجب الحصول على المسحات الجرثومية من المواقع الأولية للإنتان إن أمكن كما يجب أخذ قطعة من الجلد من أجل إجراء فحص نسيجي سريع وهذا الأجراء عبارة عن أخذ عينة من الجلد السطحي المتقشر بواسطة مقص بدون الحاجة الى التخدير الموضعي ويُظهر حدوث شق تحت الطبقة المتقرنة. وتُميز هذه المتلازمة عن انحلال البشرة بالذيفان، حيث تكون البشرة هنا متأثرة بكاملها (انظر **الشكل 29.41**). يجب البدء بإعطاء الصادات الجهازية والوسائل الداعمة على الفور، ويجب أخذ مسحات جرثومية للإبطين والمنخرين من عائلة المصاب وذلك من أجل استبعاد خطر حملهم لجراثيم المكورات العنقودية وعلى الرغم من شدة التظاهر الحاد لهذه المتلازمة فإنها غالباً ما تشفى بسرعة دون ترك ندبات بسبب كون التشقق البشروي سطحياً.

متلازمه الصدمة السمية

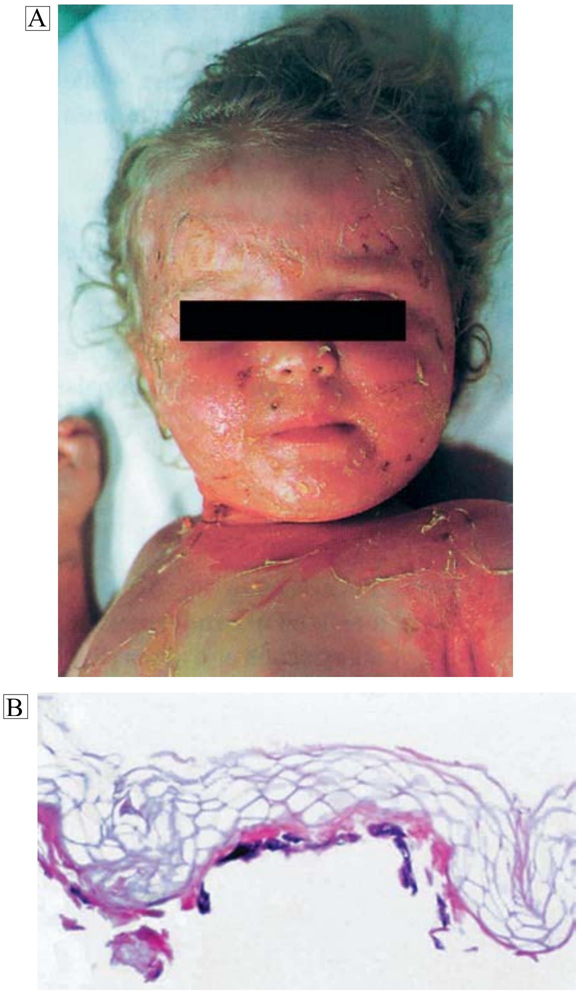
تتصف هذه الحالة بالحمى والطفح الصدفي وانهيار الجملة الدورانية وإصابة العديد من الأعضاء، وتنجم عن ذيفانات المكوري العنقودية وكان من المعتقد أن الحالات المبكرة تنشأ بسبب استخدام الفوطة. تعتبر العناية المشددة والصادات الجهازية ضرورية.

الإكثيمة

وتنجم إما عن المكورات العنقودية او المكورات العقدية او كليهما وتتصف بقشور ملاصقة تغطي تقرحات. وهي موجودة حول العالم ولكنها أكثر شيوعاّ في المناطق المدارية. في أوروبا، تظهر عند الاطفال غالباً، وتتضمن العوامل المؤهبة لها النظافة السيئة وسوء التغذية وأمراض الجلد السابقة مثل الجرب كما أنها تشاهد بشكل شائع عند مدمنين المخدرات. وأيضاً الرض الخفيف قد يؤهب لتطور الآفة.

التهاب الجريبات والدمامل والجمرات

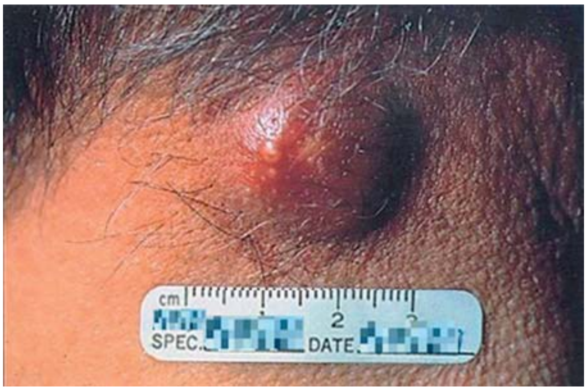
قد يكون التهاب جريب الشعرة سطحياّ يصيب فقط فوهة الجريب فيسمى التهاب الجريب أو يكون عميقاً فيسمى الدمامل والجمرات.



الشكل 29.20: متلازمة الجلد المسموط بالمكورات العنقودية.
A: حمامى واسعة و تقشر سطحي في الجلد. *B*: تم تشخيص الحالة سريعاً عن طريق عينة جلد تحت التجميد .

التهاب الجريبات السطحي

الآفات الأولية تكون على شكل بثرات جريبية وحمامى وغالباً ما يكون إنتانياً ناجماً عن العنقودية الذهبية ولكن قد تكون الآفة عقيمة وناجمة عن أذية فيزيائية (مثل الحلاقة) أو كيميائية (الزيوت المعدنية). تعد هذه الحالة أكثر شيوعاً عند الأطفال وغالباً ما تظهر على الرأس والاطراف وغالباً ما تشفى البثرات بدون ترك ندبة خلال سبع إلى عشر أيام ولكنها قد تصبح مزمنة. أما عند البالغين والاطفال الكبار فالآفة يمكن أن تتطور إلى شكل عميق من التهاب الجريبات. هذه الحالة عادة ما تتحدد بنفسها ويمكن ان تستجيب للإزالة أو المطهرات أما الحالات الأكثر شدة قد تتطلب معالجة موضعية أو جهازية بالصادات ومعالجة الأماكن الحاملة للعنقودية الذهبية.



الشكل 29.21 : دمل المكورات العنقودية.

التهاب الجريبات العميق (الجمرات والدمامل)

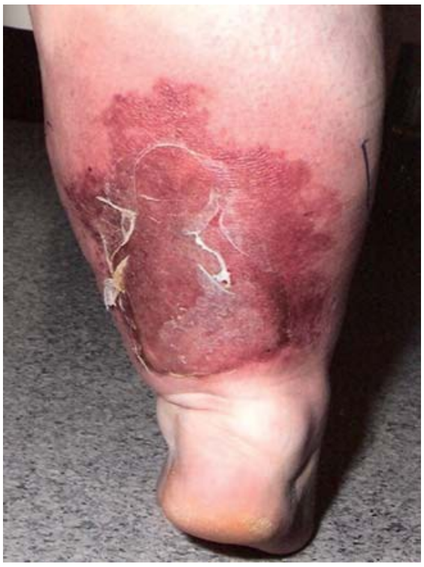
داء الدمامل هو إنتان حاد بالعنقودية المذهبة يصيب جريب الشعرة ويترافق عادة مع حدوث تموت ويكون أكثر شيوعاً لدى البالغين الشباب والذكور وعادةً ما يكون غير منتشر ولكن قد يحدث تفشي احياناً. يعتبر سوء التغذية ومرض السكري والإيدز عوامل مؤهبة على الرغم من أن معظم الحالات تنشأ عند اشخاص سليمين صحياً، ويمكن إصابة أي مكان في الجسد خاصة الرقبة والآليتين والمنطقة الشرجية التناسلية. غالباً ما يكون الانتان مرتبطاً بالتواجد المزمن للعنقودية الذهبية في المنخرين والعجان أو قد يكون ناجماً عن سلالات مقاومة مثل المتعضيات المقاومة للميتيسللين MRSA كما قد يكون الاحتكاك الناجم عن الملابس الضيقة عاملاً مشاركاً في إحداث الآفة. في البداية تتطور العقيدة الجريبية الالتهابية وتصبح بثرة مؤلمة ومتموجة ومن الممكن ظهور آفات مجتمعة كما من الممكن ظهور أعراض عامة خفيفة وحمى، وعادةً ما تتمزق الآفات خلال أيام أو أسابيع فيخرج منها القيح وتصبح متموتة وتترك ندبة.

إذا حدث إنتان عميق بالعنقودية الذهبية في مجموعة من جريبات الشعر فإن هذه الحالة تدعى بالجمرة وغالباً ما تكون مترافقة بالتهاب شديد وعميق (الشكل 29.21)، وهذا يحصل عاده عند الرجال متوسطي العمر غالبا مع عوامل مؤهبة مثل السكري والتثبيط المناعي. إن الجمرة هي عقيدة مؤلمة جداً غالباً ما تكون على الرقبة أو الكتفين أو الوركين وتترافق مع اعراض عامة شديدة ومن الشائع حدوث تفريغ هذه الآفات أو تموتها وحدوث الندبات. يجب أخذ مسحة جرثومية، وتكون المعالجة بالصادات المضادة للمكورات العنقودية مثل فلوكلوكساسللين وأحياناً بالاستئصال والتفجير.

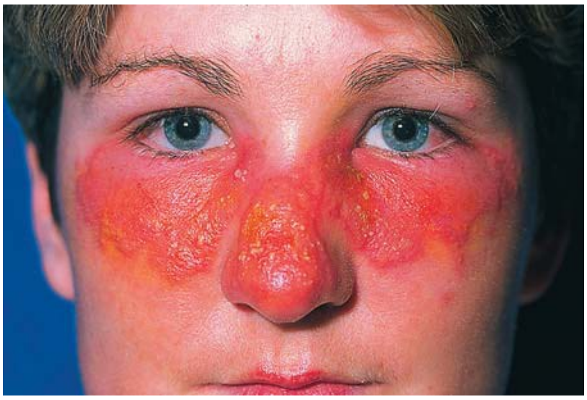
هناك ذيفانات أخرى للمكونات العنقودية قد تكون مسببة للمرض فعلى سبيل المثال فان العنقوديات الذهبية المنتجة للذيفان القاتل للكريات البيض بانتن- فالنتاين قد تسبب حدوث الخراجات المتكررة (تعريف الخراج: هو تجمع موضعي للقيح في تجويف) وقد يكون من الصعب التخلص منها.

التهاب النسيج الخلوي والحُمرة

التهاب النسيج الخلوي هو التهاب في النسج تحت الجلد بسبب الإنتان الجرثومي (الشكل 29.22)، ومن جهة أخرى فإن الحمرة هي إنتان جرثومي في الأدمة وأعلى النسيج تحت الجلدي (الشكل 29.23) ومع ذلك فإنه من الصعب التمييز بينهما خلال الممارسة. هذه الحالات غالباً ما تنجم عن المكورات العقدية المجموعة A ولكن زرع المسحات الجرثومية المأخوذة من الأماكن المصابة يكون غالباً سلبياً. غالباً ما يكون هناك مصدر لدخول العضويات الدقيقة مثل الإنتان في الأذن أو قرحة أو اكزيما الدوالي أو متلازمة قدم الرياضي،



الشكل 29.22: التهاب نسيج خلوي حاد في الساق. لاحظ اعتلال العقد اللمفية المزمن والحويصلات النازفة. كان سائل الحويصلات إيجابياً للمجموعة *G* من المكورات العقدية.



الشكل 29.23: **الحمرة**. لاحظ الحويصلات والطفح المتقشر والحواف الحمامية المرتفعة. اللون الأصفر يعود للعلاج باليود الموضعي.

حيث يجب أخذ المسحات الجرثومية من هذه الأماكن. يعد الداء السكري والكبت المناعي من العوامل المؤهبة وغالباً ما يظهر لدى المريض حمى وتوعك وازدياد في الكريات البيض ويكون التحليل المصلي للمكورة العقدية ايجابياً. أكثر المناطق اصابه بالحمرة هي الوجه، وأما التهاب النسيج الخلوي فأكثر ما يصيب القدمين وغالباً ما يكون مكان الاصابة ساخنا ومؤلماّ ومحمراّ ومتوذماً وقد يحدث تورم نازف ومن الشائع حدوث اعتلال العقد اللمفاوية المجاورة.

غالباً ما تبدي الحمرة حوافاً محددة جيداً وذلك بسبب المستوى السطحي للإصابة بينما التهاب النسيج الخلوي غالباً ما يكون غير محدد بشكل جيد، والعلاج المعتاد هو فلوكساسلين وريدي وتستعمل مركبات الكلاريثرومايسين والكلندامايسين أو الفانكومايسين كبدائل من اجل المرضى الحساسين للبنسلين، بينما تعالج الحالات الخفيفة بالصادات الفموية. إذا لم تعالج الحالة فذلك قد يقود إلى التوذم اللمفاوي وإنتان الدم وخثار الجيب الكهفي والتهاب كبيبات الكلية.

الانتان بالمتفطرات

قد يشمل الانتان بالمتفطرة الجذامية الجلد كما إن تظاهراته تتأثر بمناعة المضيف وفيما إذا كان المرضى ذوي مناعة جيدة ولديهم جذام سلي قليل العصيات أو المرضى ضعيفي المناعة الذين يتطور عندهم جذام متعدد العصيات. إن ظهور بقع حمراء أو ناقصة الصباغ مترافقة مع فقد أو تغير بالإحساس أو سماكة في الجلد او عقيدات أو ارتشاح يجب أن يرفع الشك بالجذام. قد يكون الجلد أيضاً موقعاً لإصابة خارج رئوية بالسل عادةً بسبب الإنتان بالمتفطرة السلية، وتعتمد الإصابة الجلدية على السبيل الذي يتبعه الإنتان والتحسس المسبق ومناعة المضيف. قد تتواجد العديد من المظاهر الجلدية بما في ذلك اللويحات الندبية الالتهابية ذات اللون الاحمر او البني والتي تشاهد في مرض الذئبة الشائعة بعد اللقاحات، وسل الجلد الذي يتصف بتغيرات في الجلد المغطي للعقد اللمفية أو المفاصل المصابة بالسل، إضافة إلى التغيرات العقيدية والمتقرحة التي تشاهد عند المرضى ذوي الاستجابة المناعية العالية خاصة في حالات السل والحمامى الجاسية (داء بازن).

لدى الفحص بالشفوفية يشاهد مظهر هلام التفاح وهذا ما يدل على الطبيعة الحبيبية للإصابة الجلدية. إن وجود دليل على ورم حبيبي في الجلد عن طريق الخزعة يجب أن يرفع الشك بوجود إنتان بالمتفطرات، وقد يكون زرع العضويات الدقيقة صعباً لكن فحص PCR غالباً ما يساعد في التشخيص. يجب إجراء فحص واسع للمرضى من أجل العثور على علامات لإصابة سلية في الرئة او في مواقع خارج رئوية.

هناك خطورة لحدوث عادة تنشيط لإصابة سلية حديثة عند المرضى الذين يخضعون لعلاج كبت مناعي أو عوامل حيوية خاصة مثل مضادات TNF - a المستخدمة في حالات مثل الصدفية حيث يجب توخي الحذر عند التعامل مع هؤلاء المرضى قبل الأخذ بعين الاعتبار استخدام هذه العوامل العلاجية. تشاهد انماط أخرى من انتانات الجلد بالمتفطرات مثل الإنسان بالمتفطرة المائية والذي يشاهد بشكل نموذجي عند الاشخاص الذين يقومون بتنظيف حاويات الاسماك المدارية. ويشاهد بشكل نموذجي امتداد لعقيدات حبيبيه من مكان الغزو على طول الاوعية اللمفية، وتشاهد تغيرات حبيبية بالفحص النسيجي وغالباّ ما يحصل الشفاء بعد كورس علاجي مطول من الصادات الحيوية مثل الدوكسيسايكلين أو المينوسايكلين لكن قد يحدث الشفاء بشكل تلقائي او ببعض المعالجات التخريبية الأخرى كالعلاج بالتبريد.

الليشمانيا

قد يكون الإنتان بهذه الأوالي مقيداً بالجلد أو قد نشاهد مظاهر جهازية حسب نوع هذه الاوالي حيث تظهر هذه التغيرات في مواقع مختلفة.

إنتانات النسج الرخوة التنخرية والجمرة الخبيثة

انظر الفصل 11.

الوذح

هو إنتان جلدي سطحي موضعي مزمن خفيف مسبب بجراثيم الوتدية المستدقة والتي تعد من جراثيم الفلورا الطبيعية للجلد. يؤهب كل من الدفء والرطوبة لحدوث هذا الانتان والذي غالباً ما يظهر على السطوح الباسطة وطيات الاصابع ويكون غير عرضياً أو حاكاً بشكل خفيف، أما شكل الآفات فتكون محددة بشكل جيد ومتقشرة ذات لون أحمر أو بني. تملك هذه الجراثيم مظهراً وصفيًّ عند الفلورة تحت اشعة وود وهو مظهر المرجان الزهري، ويمكن تأكيد التشخيص عن طريق المجهر الضوئي أو زراعة المسحات الجلدية ولكن ذلك ليس مطلوباً في حال إيجابية اختبار أشعة وود. من أجل العلاج يعد أحد مركبات الازول الموضعية مثل الكلوتريمازول أو الميكونازول أو مركبات حمض الفوسيديك علاجات فعالة. يمكن أيضاً استخدام الارثرومايسين الفموي في الحالات الواسعة أو المقاومة ويمكن استخدام المطهرات لمنع معاودة المرض.

انحلال الطبقة القرنية المحتفر

إنتان جلدي سطحي مسبب بالوتديات أو العقديات أو بعض العضويات الأخرى فيسبب ظهور حفر أو تآكلات دائرية الشكل وصفية على أسفل القدمين وغالباً ما يكون غير عرضي، والجراثيم يمكن التعرف إليها عن طريق مسحات الجلد، غالباً ما تظهر بشكل نموذجي بالترافق مع حالات فرط التعرق وهو أمر يجب معالجته لمنع معاودة المرض. والعلاج يكون كما في الوذح.

الإنتانات الجرثومية الجلدية الأخرى

تم وصف مرض الزهري واللولبيات غير المنقولة جنسيّاً في الفصل 11 و13. هنالك زيادة ملحوظة في معدل وقوع مرض الزهري. قد تكون العلامات الجلدية خفية، فعلى سبيل المثال من الممكن التشخيص الخاطئ للزهري الثانوي على أنه النخالية الوردية. تزيد الآفات على الراحتين والأخمصين والغشاء المخاطي الشك في الزهري. يُمكن التعرف المجهري على اللولبيات، كما ينبغي إجراء اختبارت الزهري المصلية باستخدام المقايسة المناعية الإنزيمية أو تقنيّات تفاعل البوليميراز التسلسلي، حسب المتوفر. تم وصف مرض لايم في الفصل 11.

الإنتانات الفيروسية

الإنتان بفيروسات الحلأ

تم وصف التظاهر الجلدي لفيروسات الحلأ البشري في الفصل 11. قد تكون مضادات الفيروسات الموضعية كافية للوقاية أو علاج الحالات الفيروسية الخفيفة كما في الحلأ البسيط كما تستطب مضادات الفيروسات الجهازية في حالات الإنتان الجلدي الفيروسي الشديد وعلى سبيل المثال يتم وصف اسكلوفير الجهازي من أجل حالات الاكزيما الحلئية (انظر الشكل 11.14 الفصل 11).

الفيروسات الحليمية والثآليل الفيروسية

تعد الثآليل الفيروسية شائعة جداً وتنجم عن الفيروسات الحليمية البشرية وهي تملك DNA. هناك حوالي 90 نوعاً من هذه الفيروسات حسب سلاسل الدنا مما يسبب تواجد العديد من المظاهر السريرية. يحصل انتقال الفيروس عن طريق التماس المباشر معه بالجلد الحي أو المتساقط، ويحصل تحريض لهذا الانتقال بسبب الرض والرطوبة كما في أحواض السباحة. تنتقل الثآليل التناسلية عن طريق النشاط الجنسي وهناك علاقة واضحة بينها وبين سرطانات العانة البشروية وعنق الرحم. أنماط HPV 16,18 يبدو أن لها القدرة على إيقاف تفعيل المورثة الكابحة للورم فينجم عن ذلك سرطان الخلايا الشائكة في عنق الرحم او داخل البشرة في جلد العانة. تتوفر لقاحات ضد هذه الأنماط وينصح بها عند الأناث المراهقات قبل البدء بالنشاط الجنسي. تعد العلاقة بين الفيروس الحليمي البشري في الجلد وسرطان الجلد غير

واضحة، والأفراد الذين تعرضوا لكبح مناعي جهازي بعد زراعة الأعضاء على سبيل المثال يظهر لديهم خطر أكبر بحدوث سرطان الجلد والإنتان بالفيروس الحليمي البشري ولكن ليس هناك ارتباط مؤكد بين هذين الأمرين.

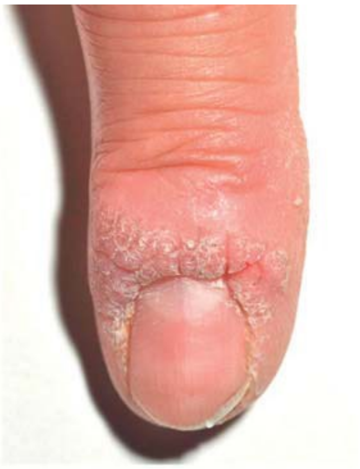
المظاهر السريرية

الثآليل الشائعة هي حطاطات تكون في البداية ناعمة وبلون الجلد ولاحقا تصاب بفرط التقرن وتصبح ثؤلولية الشكل. تعد أكثر شيوعاً على اليدين (الشكل 29.24) لكن يمكن أن تظهر على الوجه والعانة والاطراف وغالباً ما تكون متعددة. الثآليل الاخمصية لها سطح خشن بارز قليلاً وحافة حادة غالباً ما تكون مؤلمة عند المشي، وتُظهر المقارنة وجود عرى شعرية تميز هذه الثآليل عن مسمار اللحم. هناك أشكال أخرى من هذه الثآليل وتتضمن:

- الثآليل الفسيفسائية: لويحات من الثآليل بمظهر يشبه الموزايك.
- الثآليل المنبسطة: حطاطات ذات سطح منبسط عادةً ما تظهر على الوجه وظهر اليدين وقد تكون مصطبغة فيتم إساءة تشخيصها.
- الثآليل الوجهية: غالباً ذات شكل خيطي.
- الثآليل التناسلية: قد تكون حليمية الشكل وكثيرة.

التدبير

معظم الثآليل الفيروسية تشفى تلقائياً لكن ذلك قد يأخذ سنوات وعندها قد يتم اللجوء الى المعالجات الفعالة، وعلى كل حال لا يجب معالجة الثآليل الغير المعرضية بشكل عام. تعد الثآليل الفيروسية مشكلة أكبر ومعندة على العلاج عند الاشخاص المثبطين مناعيا بعد زراعه عضو. إن أكثر العلاجات فعالية هي المعالجات التدميرية مثل حمض السالسيليك أو مركبات حمض السالسيليك واللاكتيك أو بتر الثؤلول بشكل منتظم على عده أشهر، وفي بعض حالات الثآليل مثل الثآليل الوجهية الخيطية الشكل تكون المعالجة بالتبريد المعالجة المختارة لكن بالنسبة للثآليل الشائعة على اليد والقدمين يجب استخدام حمض السلسليك أولاً، وتكون الجراحة بالتبريد هي الخطوة الثانية ويتم تكرارها مرتين إلى أربع مرات اسبوعياً ولكن يجب توخي الحذر خاصة عند إصابة اليدين حيث أن المعالجة بالتبريد المبالغ بها قد تسبب ندبات أو ضمور ظفر أو تمزق ألياف.



الشكل 29.24: ثآليل فيروسية على الإصبع. تبدو العرى الشعرية واضحة ضمن فرط التقرن الثؤلولي. من الشائع إصابة منطقة حول الظفر، وتعد أصعب في المعالجة.

قد يكون من الصعب التعامل مع الثآليل حول الظفر أو تحت الظفر وهنا قد يساعد قص الظفر ثم إجراء تجفيف كهربائي. تم استخدام أساليب متعددة أخرى في التعامل مع الثآليل المعندة مثل استخدام مركبات الفورم الدهيد، البودوفيلوتوكسين، حمض تريكلورو استيك، الكانثريدين الموضعية، والرتنوئيدات الموضعية أو الجهازية أو حقن الانترفيرون أو بليومايسين ضمن الآفة، أو التحسيس بالتماس عن طريق ديفينسيبرون على سبيل المثال.

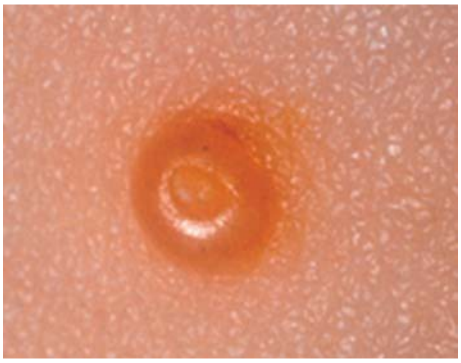
قد يكون كل من استخدام مركب الايميكويمود والمعالجة الديناميكية الضوئية مفيدين خاصة في حالات الثآليل المتعددة عند الاشخاص المثبطين مناعياً كما أن المعالجة بالليزر قد تلعب دوراً في بعض الحالات.

المليساء المعدية

تنجم عن إنتان جلدي بفيروسات حماقية تملك دنا، وهي أكثر شيوعاً عند الاطفال بعمر أكبر من سنة خاصة المصابين بالتهاب الجلد التحسسي كما تظهر بشكل متكرر عند المرضى المثبطين مناعياً بما في ذلك مرضى الإيدز. تظهر الآفات كحطاطات 'بشكل السرّة' متقببة وتكون مؤنفة في الوسط

(الشكل 29.25)، وغالباً تكون متعددة وتوجد في المواقع المتقابلة كما في جانب الصدر وباطن الذراع.

قد يحدث شفاء ذاتي لكنه قد يستغرق أشهر وقبل الشفاء غالباً ما يحصل التهاب كما أن هذه الآفات تترك ندبة ضمورية صغيرة. إن استخدام المعالجات التدميرية قد يكون مؤلماً ويصاحبه خطر تشكل الندبات. يمكن تسريع الشفاء الذاتي عن طريق عصر الآفة بملقط بعد الاستحمام، وهناك بدائل علاجية أخرى مثل مركبات حمض السلسليك والبروفلين والكانتريدين وحمض تريكلورو استيك الموضعي والجراحة بالتبريد والتجريف كما تم مشاهدة فعالية في استخدام ايميكويمود.



الشكل 29.25: **المليساء السارية**. لاحظ مظهر السرة في المنتصف.

الأورف

هو إنتان جلدي بفيروسات حماقية ويعتبر من الأخطار المهنية للأشخاص الذين يعملون مع الاغنام والماعز، غالباً ما يحدث دخول الفيروس في جلد الاصابع فيسبب التهاباً معتبراً وتنخر وغالباً ما يشفى ذاتياً خلال أسبوعين إلى ستة أسابيع بشكل نموذجي، ولا يتطلب أي معالجة نوعية إلا إذا حصل إنتان ثانوي. قد تتحرض الحمامى متعددة الأشكال بسبب الأورف.

أنماط اخرى من الطفح الفيروسي

انظر الفصل 13.

الإنتانات الفطرية

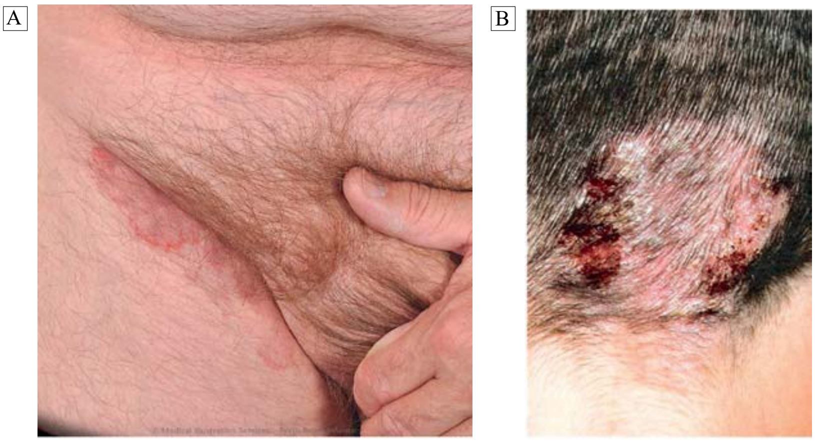
قد تكون هذه الإنتانات سطحية (الفطار الجلدي والخميرة الجلدية) أو في حالات أقل تواتراً عميقة (الفطار المصطبغ والشعريات المبوغة). وهذه الحالات العميقة غالباً ما تشاهد في المناطق ذات المناخ المداري أو عند الاشخاص المثبطين مناعياً. الإنتانات الفطرية الجلدية أو السعفة تعد شائعة جداً وغالباً ما تنجم عن فطور مثل البويغاء والشعروية والفطور البشروية. قد يكون منشأ هذه الفطور من التربة أو الحيوانات أو مرتبطة بجسم الانسان وغالباً ما تصيب الإنتانات الجلدية الفطرية الجلد (سعفة الجسد) والرأس (سعفة الرأس) والعانة (السعفة التناسلية) والقدم (سعفة القدم) والظفر (سعفة الظفر) (الشكل 29.26).

التشخيص

يجب الحصول على مسحات للجلد وعينات من الشعر والأظافر من المناطق المصابة بالإنسان مثل حافة الآفة قيد التطور في حال آفة جسمية، وعينة من الظفر الضامر المتهدم أو من النسيج مفرط التقرن تحت الظفر في حالات إصابة الظفر، وشعر مقتلع من الراس أو من أي منطقة اخرى مغطاة بالشعر، وكل ذلك من أجل تأكيد التشخيص عن طريق المجهر الضوئي أو الزرع.

التدبير

مركبات الازول مثل كيتوكونازول والميكوزول، بالإضافة الى مركبات تريازول مثل اتراكونازول وفلوكنازول ومركبات تريالبل أمين مثل تربينافين تستخدم بشكل واسع في حالات إصابة الجلد بالفطور. من الممكن أن تكون مضادات الفطور الموضعية مثل تريبينافين أو الميكونازول كافية لكن قد تكون المعالجة الجهازية مطلوبة بالتريبينافين أو الاتراكونازول أو غريزوفولفين من اجل حالات الاصابة الفطرية المتمددة والمعندة وإصابات الراس والظفر، ومن المعروف أن كورس علاجي مطول من الأدوية الجهازية قد يكون مطلوباً في حالات إصابة الظفر. عادةً ما تستخدم العناصر الموقفة لنمو الفطور مثل الغريزوفولفين فموياً من أجل الإنتانات الفطرية



الشكل 29.26: **الإنتانات الفطرية الجلدية.**
A: إنتان بالشعروية الحمراء في المغبن (السعفة التناسلية). *B*: أنتان بالوبيغاء الكلبية في فروة الرأس (سعفة الرأس).

في الرأس والأظفار عند الأطفال في المملكة المتحدة، حيث أنه يعد الدواء الوحيد المرخص عند الأطفال لهذا الاستطباب. بينما خارج المملكة المتحدة وعند البالغين يستخدم التربنافين عادةً. بالإضافة إلى مضادات الفطور الجهازية فإن كورسات علاجية قصيرة بالقشرانيات السكرية الجهازية أو الموضعية غالباً ما تستخدم في علاج الشهدة وذلك من أجل تخفيض حدة الالتهاب وفقدان الشعر لكن استخدام القشرانيات السكرية لا يزال محطاً للجدل حيث لا توجد أدلة واضحة على فائدته.

سعفة الجسد

تدخل ضمن التشخيص التفريقي لطفح متقشر أحمر، وبشكل نموذجي تكون الآفات حمامية حلقية متقشرة مع حواف محددة جيداً وصفاء في المركز، كما يمكن ظهور بثرات على الحافة الفعالة للآفة غالباً ما تكون الآفات غير متناظرة وقد تكون مفردة أو متعددة وتعتمد درجة الالتهاب على نوع المتعضيات الدقيقة المسببة وعلى الاستجابة المناعية للمضيف، وعادةً ما يتهم كل من البويغاء الكلبية القادمة من الكلاب والشعروية الثؤلولية القادمة من القطط في تسبيب المرض. إن الاستخدام غير المحبذ للقشرانيات السكرية الموضعية قد يغير من مظهر الآفة السريري ويزيد من خطر تمددها (السعفة المتخفية).

السعفة التناسلية

وتعد هذه الآفة شائعة جداً حول العالم وغالباً ما تنجم عن الشعروية الحمراء، حيث تتطور لويحات حاكة حمامية في منطقة المغبن وتتمدد إلى الفخذين، ولها حواف فعالة مرتفعة (الشكل 29.26A).

سعفة القدم

وتعرف أيضاً بقدم الرياضي وتعتبر أكثر إنتان فطري شيوعاً في المملكة المتحدة والولايات المتحدة الأمريكية وغالباً ما تنجم عن فطريات محبة للإنسان مثل الشعروية الحمراء وشعروية بين الأصابع والفطور البشروية الندفية. تظهر بشكل نموذجي على شكل طفح حاك بين أصابع القدم مع وجود تقشر وتشقق وتعطن. تعد إصابة يد او أخمص رجل واحد فقط مع وجود قشور ناعمة مظهراً وصفياً للإصابة بالشعروية الحمراء بينما يعد ظهور الحويصلات أو البثور أكثر مشاهدة في حال الإصابة بالشعروية الذقنية.

سعفة الرأس

وهو إنتان فطري جلدي في جذور الشعر على الرأس ويشيع عند الأطفال ويتظاهر بشكل نموذجي كمنطقة ملتهبة ومتقشرة على الرأس وغالباً ما تترافق مع بثرات وفقد شعر جزئي (الشكل 29.26B). قد يظهر الإنتان ضمن جيب الشعرة أي محصوراً فيه (غالباً ما ينجم هذا عن السعفة الجازة) وهو ما يسبب فقد في الشعر على شكل بقع مع وجود أشعار مقطوعة على السطح (مظهر النقطة السوداء) مع وجود التهاب خفيف وعدم وجود نتيجة بالفلورة بأشعة وود. أما الإنتان خارج جريب الشعرة الذي غالباً ما ينجم عن الوبيغاء الادوينية (محبة للإنسان) فانه يُظهر التهاباً خفيفاً، بينما ذلك الناجم عن الوبيغاء الكلبية

(من القطط والكلاب) فيبدو فيه التهاب أشد ويمكن مشاهدته بالفلورة الخضراء بأشعة وود. أما الشهدة فهي منطقة التهابية رطبة من سعفة الراس وتنجم غالباً عن الفطور المحبة للحيوان مثل سعفة القطيع (الشعروية الثؤلولية).

سعفة الظفر

وهو إنتان فطري في صفيحة الظفر والأنواع الفطرية المسببة له هي نفس الأنواع المسببة لسعفة الرأس وسعفة القدم بشكل عام. يتظاهر غالباً على شكل تغير في لون الظفر الى الأصفر أو البني مع تفتت أو سماكة أو فرط تقرن تحت الظفر. عادةً تبقى بعض الأظفار دون إصابة وهناك حالة من عدم تناظر الإصابات وتعد إصابة أظافر الأقدام أكثر شيوعاً.

داء المبيضات

وهو إنتان سطحي في المخاطية أو الجلد ينجم عن الفطور المشبهة بالخميرة والتي تدعى المبيضات البيض. غالباً ما تكون هذه الإنتانات غير خطيرة إلا إذا كان المريض مثبطاً مناعياً وفي هذه الحالة قد تصاب سماكة أعمق من النسج. هذه الفطور تفضل البيئات الرطبة الدافئة. من أكثر أنماط الإصابة نموذجية إصابات داء المبيضات حول الحفاض عند الرضع وداء المبيضات في العجان والمغبن والمذح وداء المبيضات الفموي. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق الفحص بالمجهر الضوئي وزراعة مسحات الجلد والعلاج يكون عن طريق المضادات الفطرية الموضعية أو الجهازية مثل مركبات الازولات.

السعفة المبرقشة

وهي حالة جلدية سطحية مستمرة تسبب من قبل أنواع مختلفة من أنواع الملاسيزيا خاصة الملاسيزيا globosa وبشكل أقل M.furfur و M.sympadiallis.

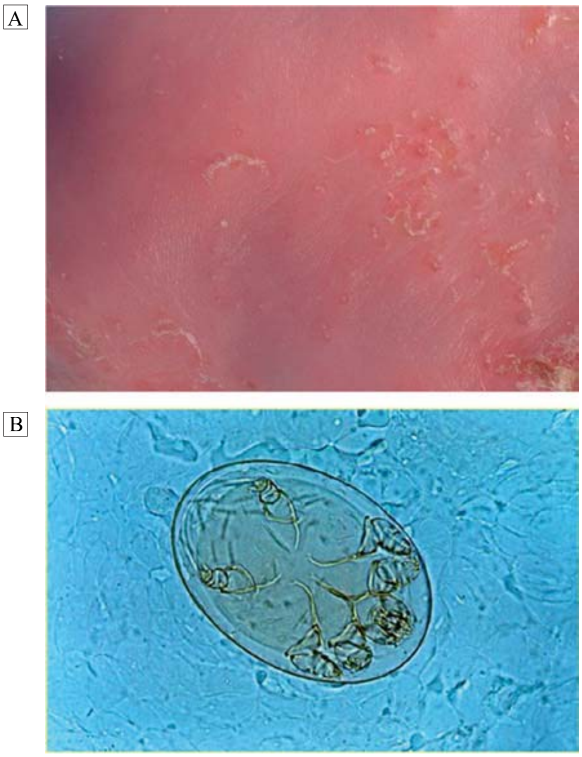
تظهر لدى كلا الرجال والنساء من الأعراق المختلفة وأكثر ما تظهر في الأماكن ذات المناخ الرطب الدافئ وتكون عادةً أكثر شدة وديمومة عند الاشخاص المثبطين مناعياً. تتصف بأنها بقع بيضاوية متقشرة على أعلى الجذع وعادةً ما تكون ناقصة الصباغ ولكن في بعض الحالات تكون مفرطة الصباغ ويكون نقص الاصطباغ أكثر وضوحاً بعد التعرض للشمس أو التسمير. يتم تأكيد التشخيص عن طريق الدراسة بالمجهر الضوئي أو مسحات الجلد حيث تظهر الخطوط الفطرية بمنظر 'المعكرونة وكرات اللحم'. يتم علاج هذه الآفة عن طريق سلفيد السيلينيوم أو شامبو الكيتوكنازول مع المضادات الفطرية من زمره الازولات جهازياً أو موضعياً، لكن معاودة المرض شائعة لأن هذه الخمائر انتهازية بالتالي قد يكون من الضروري إجراء معالجة موضعية مستمرة. قد يستمر سوء الاصطباغ لأشهر بعد العلاج.

الطفيليات

الجرب

وينجم عن حشرة القارمة الجربيبة وتنتشر في البيوت والبيئات التي يحدث بين أفرادها تماس جسدي مستمر، يتم التشخيص عن طريق رؤية آفة الجرب وهي حطاطات خطية أو منحنية ناجمة عن حشرات هامة الجرب (الشكل 29.27) أو عن طريق رؤية العثة نفسها من خلال استخراجها بإبرة أو منظار جلدي. قد يصاب كل من راحة اليدين وأخمص القدمين عند الاطفال الصغار مع ظهور بثرات، وتكون الحكة واضحة وتشمل المظاهر السريرية حدوث إكزيما الثانوية في مكان أخر من الجسم، ونادراً ما يتأثر الرأس والوجه باستثناء حالات الأطفال ومن الشائع حدوث إصابة في المناطق التناسلية للرجال وحلمات الثدي. وحتى بعد العلاج قد تستمر الحكة وقد تبقى الآفات العقيدية.

لضمان أنهاء المرض يجب علاج جميع الأفراد المصابين بالأدوية الموضعية بالإضافة إلى جميع افراد العائلة ومن حصل لهم تماس مع المريض ولو كانوا غير عرضيين. غالباً ما يكون تطبيق محلول مائي للبرومترين أو المالاتيون لمرتين بفارق أسبوع على كامل الجسد ما عدا الرأس ناجحاً في العلاج. قد يتم اللجوء إلى معالجة جهازية عبارة عن جرعة واحدة فموياً من ايفركتين في حالات عدم الالتزام بالعلاج أو الكبت المناعي أو الغزو الشديد كما في حالة الجرب النرويجي.



الشكل 29.27: **الجرب**. *A*: تبدو الآفات واضحة على راحة اليد. *B*: عثة لا تزال داخل بيضتها تشاهد في مسحة جلد الآفة تحت المجهر الضوئي. لاحظ أن العثة لها 6 أرجل فقط بخلاف العثة البالغة التي لها 8 أرجل.

قمل الرأس

تعتبر الإصابة بقمل الراس شائعة ومعدية جداً وتنتقل بالتماس المباشر من رأس الى رأس وتسبب حكة في الرأس فيحصل خدوش ناجمة عن الحك وبالتالي يحصل إنتان ثانوي واعتلال عقد لمفية رقبية. يتم تأكيد التشخيص عن طريق مشاهدة القمل الحي أو البيوض على الرأس أو على ورقة سوداء بعد تمشيط حذر للشعر المرطب بمشط ناعم الأشعار بعد تطبيق مواد مكيفة.

يمكن مشاهدة محافظ البيوض الفارغة بسهولة ضمن جريب الشعر وتعتبر إزالتها أمراً صعباً. ينصح بالمعالجة للشخص المصاب وأي شخص مصاب قد احتك معه في المدرسة أو المنزل ويعد التخلص من هذه الآفة في المدارس صعباً بسبب ضعف الالتزام وبسبب مقاومة العلاج. من العلاجات الفعالة التطبيق الموضعي للديميتيكون وبيرميترين وكارباريل أو بشكل أقل شيوعاً يمكن استخدام المالاتيون ضمن غسول أو محلول مائي، ويجب تطبيق العلاج مرتين بفاصل سبع أو 10 ايام.

قد تفيد المعالجة الدورية للمجتمعات من أجل منع حدوث مقاومة العلاج. قد يكون من الكافي إجراء عمليه التمشيط الرطب (وهو الإزالة الفيزيائية للقمل الحي عن طريق تمشيط الشعر الرطب المكيف بشكل منتظم) لكنه أقل فاعلية من المعالجات الدوائية. يجب تطبيق الفازلين على الرموش والحواجب مرتين يومياً لمدة أسبوعين على الأقل. ويجب غسل الملابس وأغطية السرير بالحرارة المرتفعة. قد تسبب مقاومة العلاج او معاودة الآفة مشكلة حقيقية.

قمل الجسد

يعد مشابهاً لقمل الرأس ولكنه يعيش على الملابس خاصةً عند دروز الخياطة وتتغذى على الجلد. من العوامل المؤهلة لهذا المرض سوء النظافة والازدحام الشديد. قد يظهر خلال الإصابة حكة وخدوش (تعريفها: تقرح أو ضياع مادة خطي الشكل ينجم عن الحك) وإنتان ثانوي. من الضروري أيضاً أجراء غسيل بالحرارة المرتفعة وتنظيف جاف للملابس أو معالجة قاتلة للحشرات. إن الخيارات العلاجية مشابهة لتلك في حالة قمل الرأس وفي حالات الغزو الشديد قد يكون مركب ايفرميكتين الفموي مستطباً.

قمل العانة

غالباً ما يتم انتقالها عن طريق الجنس وتكون حاكة جداً وتدبيرها مماثل لتدبير قمل الجسم والرأس كما يجب إجراء العلاج على كامل الجسد. قد يكون حلق شعر العانة مطلوباً، ويجب علاج الشركاء الجنسيين أو الاشخاص ذوي التماس القريب مع المريض ويجب فحص المرضى للتقصي عن الامراض المنتقلة بالجنس.

العد الشائع والعد الوردي

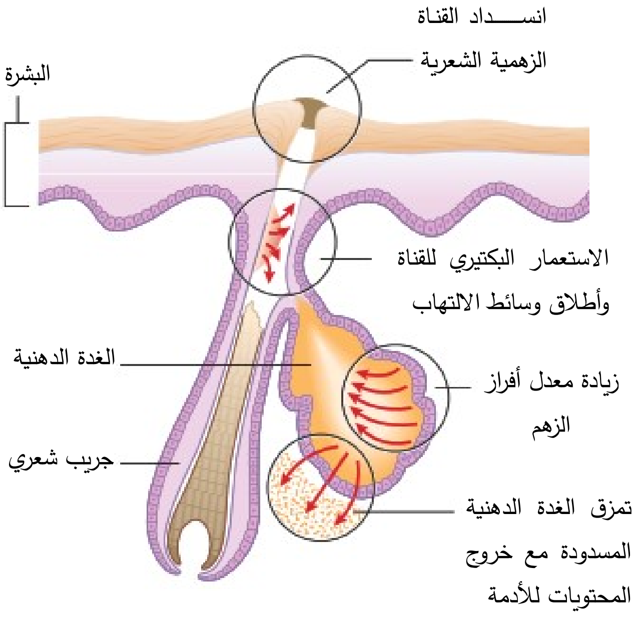
العد الشائع

هو التهاب مزمن في الوحدات الشعرية الزهمية وهو شائع جداً وغالباً ما يبدأ خلال البلوغ ويقدر أنه يصيب أكثر من 90% من المراهقين ويكون أكثر شدة في آخر سنين المراهقة ولكنه

قد يستمر حتى الثلاثينيات أو الاربعينيات خاصة عند الأناث (الإطار 29.16).

29.16 العد لدى المراهقين.

- **الوبائيات:** أكثر شيوعاً في عمر 12–20، وغالباً ما تبدأ بعمر 10–13، وتستمر لحوالي 5–10 سنوات وتنتهي عادةً بعمر 20–25.
- **التأثيرات العاطفية:** يملك العد الشائع أثراً سلبياً على الثقة بالنفس لدى كل الأعمار، لكن من المهم بشكل خاص تقييم تأثيره على المراهقين، حيث قد يحدث اكتئاب أو أفكار انتحارية. إن العواقب مدمرة سواء كانت الإصابة فعلاً شديدة أم لا، فقد تقود إلى الخجل وتجنب المدرسة وتأثير مدى الحياة على القدرة على صنع الصداقات أو جذب شركاء أو الحصول على وظيفة والحفاظ عليها.
- **العلاج:** تهدف المعالجة الفعالة إلى تحسين الحالة ومنعها من التدهور (بما في ذلك الندوب اللاحقة) واستعادة السلامة العاطفية والثقة بالنفس.



انسداد القناة الزهمية الشعرية
البشرة
الاستعمار البكتيري للقناة وأطلاق وسائط الالتهاب
الغدة الدهنية
زيادة معدل أفراز الزهم
جريب شعري
تمزق الغدة الدهنية المسدودة مع خروج المحتويات للأدمة

الشكل 29.28: إمراضية العد الشائع.

الإمراضية

إن العوامل الرئيسية التي تقود لهذه الحالة هي فرط إنتاج الزهم واستعمار الأقنية الزهمية الشعرية بجراثيم بروبيونات العد والتي تسبب التهاباً متكرراً، بالاضافة إلى انسداد أو تصلب الأقنية الزهمية الشعرية (الشكل 29.18). تتناسب شدة العد مع معدل إفراز الزهم والذي يزداد عند البلوغ، ويعد كل من الأندروجين والبروجسترون مسؤولين عن زيادة إفراز الزهم بينما الاستروجينات تنقصها، ومع ذلك فإن معظم المرضى لديهم وضع هرموني طبيعي. قد يكون هناك قصة عائلية، وهناك توافق عالي عند التوائم أحادية البويضة مما يشير الى أهمية العوامل الوراثية ولكن الجينات المسؤولة عن هذا لم يتم التعرف إليها.

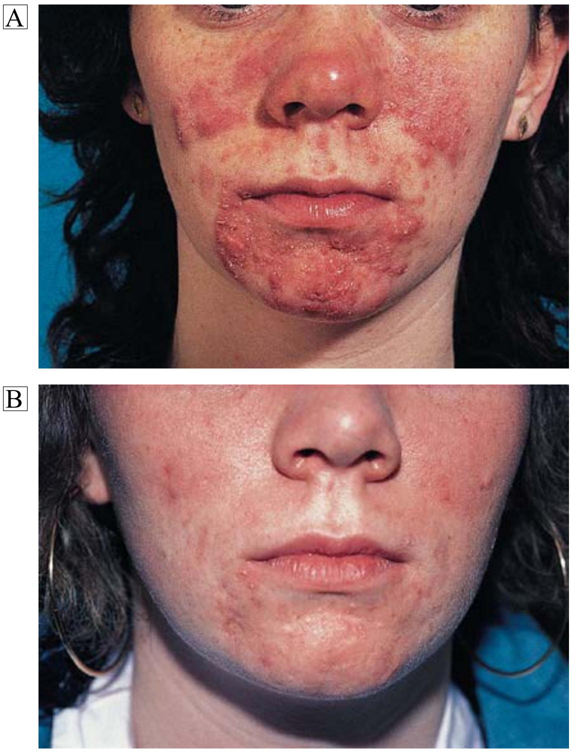
المظاهر السريرية

عادةً ما يصيب العد الوجه والجذع وقد يكون المظهر الزلق للجلد واضحاً جداً (التزهم). والعلامة المميزة هي الزوان (وتعريفها: الزوان المفتوح 'الرؤوس السوداء' وهي جريبات متوسعة مملوءة بالكيراتين تظهر على شكل حطاطات سوداء بسبب بقايا الكيراتين، أما الزوان المغلق أو الرؤوس البيضاء فانه لا يملك فوهة جريب واضحة وينجم عن تجمع الزهم والكيراتين عميقاً في الأقنية الزهمية الشعرية الشكل 29.28). قد يتواجد أيضاً حطاطات ملتهبة أو عقيدات أو أكياس والتي قد تنشأ من الزوان (الشكل 29.29)، وقد يظهر التندب بعد زوال آفات العد السطحية أو العميقة وقد يكون صلباً.

هناك عده أنواع سريرية من هذه الحالة:

- العد المكبب: ويتصف بوجود الزوان والعقيدات والخراجات والجيوب (تعريف الجيوب: تجاويف أو أقنية تسمح بخروج القيح أو السوائل) والكيسات، وعادةً ما يحصل تندب. تعد هذه الحالة نادرة وعادة ما تصيب الذكور البالغين على الجذع والأطراف العلوية وقد تترافق مع التهاب الغدد العرقية القيحي (وهو مرض التهابي مزمن في الغدد المفرزة وغالباً ما يصيب الإبطين والمغبن) والتهاب جريبات الراس والكيسة الشعرية.

- **العد الحاد:** هو حالة نادرة ولكن شديدة من العد تترافق مع حمى وألم مفاصل والتهاب جهازي وارتفاع في تعداد العدلات ولزوجة البلازما، وغالباً ما يوجد على الجذع عند الذكور المراهقين هناك احتمال ظهور التهاب الغضروف الضلعي.
- **العد المتخرب:** تخريب ذاتي بسبب الفتح المتكرر لآفات موجودة مسبقاً أو حتى تخيلية، وغالباً ما تحصل هذه الحالة عند الفتيات المراهقات ومن الشائع وجود أسباب نفسية وراء ذلك.
- **العد الثانوي:** يترافق مع الزوان ويمكن أن ينجم عن مستحضرات التجميل الزلقة أو التعرض المهني للزيوت والقطران او الهيدروكربونات العطرية الكلورية.



الشكل 29.29: العد ذو الكيسات لدى مراهق. *A*: قبل العلاج. *B*: بعد علاج مديد بالصادات الحيوية الجهازية.

من الشائع ظهور العد البثري عند المرضى الذين يستخدمون القشرانيات السكرية الموضعية أو الجهازية أو موانع الحمل الفموية أو مضادات الاختلاج أو الليثيوم والأدوية المضادة للتنشؤات مثل مثبطات مستقبل عامل النمو البشروي EGFR.

معظم مرضى العد لا يكون لديهم أمراض غدية ولكن العد يكون شائعاً لدى مرضى متلازمة المبيض متعدد الكيسات، وهذا ما يجب الاشتباه به إذا كان العد متوسطاً أو شديداً ومترافقاً مع الشعرانية واضطرابات في الدورة الشهرية. ويجب الشك بوجود ورم مفرز للاندروجين في حال العثور على مظاهر رجولية غير طبيعية.

الاستقصاءات

لا يتطلب العد الشائع إجراء استقصاءات، ولكن يجب التحري عن الأسباب الثانوية أو أمراض الغدد أو المظاهر الرجولية.

التدبير

الحالات الخفيفة أو المتوسطة

يتم التعامل مع الحالات الخفيفة باستخدام المعالجة الموضعية وإذا كان هناك الكثير من الزوان فيجب استخدام بيروكسيد البنزويل الموضعي أو الرتنوئيدات. يمتلك بيروكسيد البنزويل صفات مضادة للزوان ومطهرة في نفس الوقت ولكنه يعتبر مخرشاً مما قد يسبب حساسية علاجية ولكن هذا الأثر يمكن تخفيفه عن طريق تعديل الجرعة.

من الممكن أيضاً استخدام حمض الازليك من أجل حالات العد الخفيف حيث أن له خصائص مضادة للجراثيم ومضادة للزوان. التآليل في حالات العد الالتهابي المتوسط يجب استخدام تتراسايكلين جهازي بجرعة مناسبة لمدة ثلاث إلى ست أشهر (**الشكل 29.29 B**). يجب تناول مركب اوكسي تتراسايكلين على معدة فارغة بجرعة تصل حتى 1.5 جرام يومياً، ويمتلك هذا الدواء هامش أمان جيد حتى مع الاستعمال المديد ولكن الالتزام قد يشكل تحدّياً. من البدائل الاخرى مركب ليميسايكلين ويتم اعطائه مره يومياً مع أو بدون طعام وبالتالي يتحسن الالتزام بالدواء، ومن الخيارات الاخرى الدوكسيسايكلين ولكنه يسبب حساسية للضوء، ويستخدم أيضاً المينوسايكلين لكنه أقل شيوعاً لأنه يسبب فرط اصطباغ والتهاب كبد مناعي ذاتي وذئبة محرضة دوائياً، ويجب هنا أن تتم مراقبته. إذا لم يستجب المريض فإن البدائل الأخرى تتضمن ارثرومايسين أو تريميتوبريم.

قد تكون موانع الحمل الفموية الحاوية على الأستروجين مفيدة عند النساء المصابين بالعد حيث إن استخدامها يترافق مع انخفاض بسيط في أفراز الزهم، وأيضاً قد تعطي موانع الحمل المكونة من الأستروجين والأندروجين مثل اسيتات السيبروتيرون فعالية إضافية خاصة لدى النساء المصابات بالعد والشعرانية كما يحصل في داء المبيض متعدد الكيسات. في حال عدم حصول استجابة بعد ست أشهر من العلاج باستخدام هذه الوسائل الجهازية والموضعية مجتمعةً فيجب التفكير باستخدام ايزوريتنوئين.

الحالات المتوسطة إلى الشديدة

لقد أحدث استخدام ايزوريتنوئين ثورة في علاج العد المتوسط إلى الشديد الذي لم يستجب إلى المعالجات الأخرى، هذا المركب لديه آليات تأثير متعددة مثل تخفيض أفراز الزهم بحوالي 90% بالإضافة إلى خفض معدل الانسداد الجريبي ومستعمرات البروبيونات العادية والالتهاب. الآيزورتنوئين الفموي يستخدم عادةً بجرعة حوالي 0.5 الى 1 ملغ/كغ لمدة أربعة أشهر حيث يعود إفراز الزهم إلى حدوده الطبيعية خلال سنة بعد التوقف عن العلاج ولكن الفائدة السريرية عادةً ما تدوم لوقت أطول. العديد من المرضى لا يتطلبون أي معالجة أخرى ولكنهم قد يحتاجون الى أخذ كورس ثاني أو ثالث من الايزوريتنوئين. يمكن استخدام جرعة منخفضة مستمرة أو متقطعة لمده أطول بالنسبة للمرضى الذين حصل لديهم نكس بعد اتباع نظام علاجي بجرعة كبيرة، وهذا أيضاً قد يكون مفيد عند الأناث المسنات المصابات بالعد المستمر . قد يكون من الضروري أن يترافق هذا العلاج مع استخدام القشرانيات السكرية الجهازية وذلك على المدى القصير بالنسبة لحالات العد الشديد وكل ذلك من أجل تخفيف خطر حدوث اشتداد المرض في المراحل المبكرة من الكورس العلاجي. يجب إجراء مراقبة مستمرة وذلك بسبب الآثار الجانبية للايزورتنوئين خاصة بما يتعلق بالتشوهات الجنينية واضطرابات المزاج. يجب تجنب الحمل خلال العلاج وبعد شهرين على الأقل من توقف الدواء ويجب اتباع برنامج صارم لمنع الحمل وأجراء اختبارات حمل بشكل منتظم. تم ملاحظة حالات اكتئاب وانتحار مرتبطة مع الايزوريتنوئين على الرغم من أنه لم يتم إثبات وجود دليل، فيجب إجراء مراقبة لأعراض الاكتئاب ووضع المزاج خلال العلاج.

وسائل فيزيائية وعلاجات أخرى

من الممكن إن يكون أجراء حقن تريامسينولون داخل الآفة ضرورياً بالنسبة لكيسات أو عقيدات العد الملتهبة، ومن الممكن شقها وتفجيرها أو استئصالها تحت التخدير الموضعي وتتم الوقاية من حصول التندب عن طريق المعالجة المناسبة للعد الفعال. قد تستجيب ندبة الجدرة لحقن القشرانيات السكرية ضمن الآفة مع ضماد سيليكون. ومن الممكن التعامل مع الندبات عن طريق ليزر ثنائي أكسيد الكربون أو الحت الجلدي المجهري أو التقشير الكيميائي او الاستئصال الموضعي. قد يستخدم كل من المعالجة بالأشعة فوق البنفسجية UVB والديناميكية الضوئية في حالات المرضى الذين يعانون من العد الالتهابي وليسوا قادرين على أخذ العلاجات التقليدية مثل الآيزورتنوئين. لا يوجد هناك دليل مُقنع على ارتباط العد بالحمية الغذائية ولكن لا يجب الحط من أهمية العامل النفسي في المرض ويجب أخذه بعين الاعتبار عند أخذ قرارات المعالجة (الإطار 29.16).

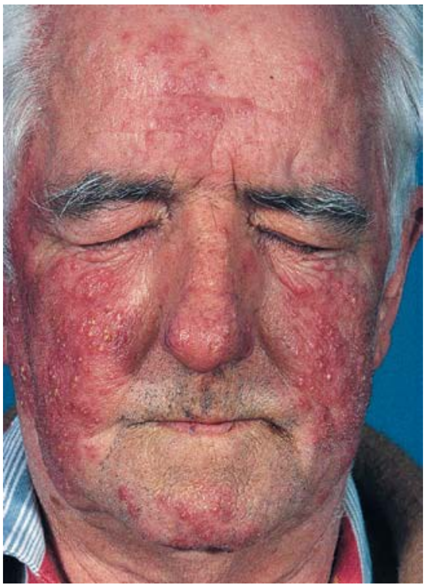
العد الوردي

حالة التهابية مزمنة تصيب منتصف الوجه وتشمل حمامى وحطاطات وبثرات وتورد الجلد وتوسع وعائي. سبب هذه الحالة غير معروف وتفرق عن العد الشائع بأن الافراز الذهني طبيعي ولا يوجد زوان، ولم يتم التأكد من علاقة عثة ديمودكس أو حالات عدم استقرار الحركة الوعائية في الجلد بإحداث الحالة.

الصفات السريرية

غالباً ما تصيب هذه الحالة الأشخاص ذوي الجلد الفاتح والنساء متوسطات الاعمار ومن الممكن أن تزداد سوء بالحرارة الشمس واستهلاك الكحول. غالباً ما تصاب طيات الانف والجبهة والخدود والذقن (الشكل 29.30). لا تعد هذه الحالة متجانسة المظهر دوماً حيث يمكن أن يظهر تورد جلد متقطع يليه حمامى مستمرة وتوسع وعائي في بعض الحالات ولكن

في حالات اخرى تسيطر الحطاطات والبثرات. قد يحدث فرط تصنع في غدة سيبايوس وفرط نمو في النسج الرخوة للأنف (فيمة الأنف) خاصة عند الذكور. مع إمكانية حدوث التهاب ملتحمة أو التهاب الجفون أو اعتلال الغدد اللمفية وجهية.



الشكل 29.30: العد الوردي. آفة نموذجية حطاطية بثرية حمامية تصيب منتصف الوجه.

الاستقصاءات

عادةً لا يتطلب تشخيص هذه الحالة استقصاءات بل تكون واضحة سريرياً ولكن يجب تفريقها عن العد الشائع والذئبة الحمامية الجهازية وأمراض حساسية الضوء والتهاب الجلد الزهمي وهذا الأخير قد يترافق مع العد الوردي.

التدبير

الحالات الخفيفة قد تستجيب لمضادات الجراثيم الموضعية مثل المترونيدازول وحمض الازيليك وفي بعض الحالات قد يكون مركب ايفرميكتين الموضعي مفيدا وهذا يشكل دعماً لنظرية أن عثة ديمودكس لها دور في الإمراضية. عادةً ما يكون كورس علاجي تتراسكلين او ارثرومايسين لثلاثة إلى ستة أشهر فعالاً في الحالات البثرية الالتهابية المقاومة للعلاج الموضعي. إن حدوث النكس قد يتطلب استخدام متقطع أو مديد للمضادات الحيوية. لا تستجيب الحمامى والتمدد الوعائي للصادات الحيوية ولكن المعالجة بالليزر الوعائي قد تكون فعالة. المقبضات الوعائية الموضعية مثل بريمونيدين (وهو محفز لمستقبل الادرينالين a_2) قد يكون ذو فائدة في بعض الحالات التي تكون فيها الحمامى والتمدد الوعائي مسيطرين. الآيزورتنوئين الجهازي قد يكون مفيداً في حالات المرض المقاوم الشديد، وقد تتطلب فيمة الانف معالجة جراحية أو بالليزر.

الإكزيما

يشتق هذا المصطلح من الكلمة اليونانية والتي تعني الغليان وهو مصطلح متوافق مع وصف أخر وهو التهاب الجلد. تملك الإكزيما نمطاً نسيجياً وسريرياً قد يكون حاداً أو مزمناً ولها العديد من الأسباب. في الحالات الحادة تسيطر الوذمة البشروية والحويصلات داخل البشرة بينما في الحالات المزمنة يشيع حدوث زيادة في سماكة البشرة (شواك). التوسع الوعائي والارتشاح بالخلايا اللمفاوية التائية وارد ايضاً.

الصفات السريرية

هناك عده انماط من الأكزيما (الإطار 29.17) ولكن مظاهرها السريرية متشابهة بغض النظر عن السبب (الإطار 29.18). بعض أنواع الإكزيما لديها ميزات خاصة بها وسيتم مناقشة ذلك بالتفصيل.

الاستقصاءات

من المهم إجراء مسحات فيروسية للدراسة بالمجهر الضوئي أو الزرع في حال الشك بإنتان ثانوي، وغالباً ما تكون المسحات الجرثومية إيجابية وخاصة المكورات العنقودية وعلى الرغم من ذلك فإن التقييم السريري ضروري من أجل التأكد إن كانت نتائج المسحات ذات أهمية سريرية ومعرفة إذا كان استخدام الصاد الحيوي ضرورياً.

الأشخاص المصابين بالإكزيما التحسسية أكثر عرضة للإنتان بفيروس الحلا البسيط البشري ولديهم خطورة بأن يتطور لديهم إنتان واسع او إكزيما حلئية. إن وجود آفات صغيرة مع خلفية

إصابة بأكزيما آخذة بالازدياد سوءً يشير إلى احتمال وجود أنتان ثانوي بالحلأ البسيط.

يجب أيضاً الآخذ بالاعتبار إجراء مسحات جلدية لمعرفة فيما إذا كان هناك إنتان ثانوي بالفطور. لا يتم إجراء قياس IgE أو فحوص نوعية له بشكل روتيني عند مرضى الإكزيما التحسسية بسبب أنها غير مفيدة عادة لكن قد تستطب في بعض الحالات حسب تاريخ المريض. يمكن إجراء اختبار الرقعة الجلدية أذا كان هناك شك بالإصابة بالتهاب الجلد التحسسي (انظر الإطار 29.22) ولا تعد خزعة الجلد مطلوبة عادةً إلا أذا كان هناك شك في التشخيص.

التدبير

إن التدبير العام للإكزيما يشمل المشورة الطبية والتثقيف والدعم عند جميع المرضى المصابين بأي نوع من الأكزيما (الشكل 29.31). كما قد تعتبر مجموعات دعم المريض مثل مجتمع المصابين بالإكزيما الوطني في المملكة المتحدة مساعدة جداً. عاده ما تكون المعالجات القوية والمديدة ضرورية. وقد تُحدث الاكزيما المزمنة آثاراً مدمرة على الحياة الشخصية وعلى العائلات. تعد المطرّيات والقشرانيات السكرية الموضعية مكونات اساسية لعلاج جميع أنواع الاكزيما من أجل تحسين وظيفة الدفاع لدى الجلد والحد من خسارة الماء عبر الجلد وتخفيف الالتهاب. المطريات يمكن استخدامها على شكل مكملات حمام أو بدائل للصابون ويمكن تطبيقها بشكل مباشر على الجلد وغالباً بالترافق مع مطهرات. تكون مضادات الهيستامين المسكنة مفيدة في حال اعترض المرض النوم بينما تكون مضادات الهيستامين غير المسكنة عديمة الفعالية لأن حكة الإكزيما غير مسببة بالهستامين. تكون المراهم المفضلة في حالات الاكزيما المزمنة بينما تكون الكريمات والمعالجات بالغسول مناسبة أكثر بالنسبة للإكزيما الحادة (انظر الإطار 29.11). تكون المعالجة لمرة أو مرتين يومياً. يتم استخدام الهيدروكورتيزون 1% او كلوبيتازون بوتيرات بشكل عام على الوجه مع استخدام قشريات سكرية أكثر فعالية فقط على الجذع والاطراف (انظر الإطار 29.12). من المبادئ الرئيسية هو أن نستخدم أقل مركب من القشرانيات السكرية قوة بحيث يكفي ليكون فعالاً وذلك لأقصر مدة ممكنة. يجب أعطاء المريض تعليمات تخص كمية الدواء التي يجب تطبيقها وذلك باستخدام واحدات قياس مثل 'راس الأصبع' من أجل التوضيح (حيث أن خطأ من كريم مركبات القشرانيات السكرية على راحة السلاميات الوحشية تعد كافية لتغطية مساحة بضعف حجم راحة اليد). من المهم أيضاً مراقبة استخدام هذه المركبات وأسهل طريقة لذلك هي السؤال عن الوقت الذي يلزم المريض لاستهلاك كمية معينة من القشرانيات السكرية، وتعد المخاوف من القشريات السكرية والمعالجات الناقصة للإكزيما مسبباً للمشاكل أكثر من فرط المعالجة.

29.17 تصنيف الإكزيما

الذاتية

التأتبي، الزهمي

الخارجية

مُهيج، الحساسية، الحساسية الضوئية، التهاب الجلد الشعاعي المزمن

الشكل والأنماط المميزة

لاشحمي، قرصي، الحزاز البسيط، متعلق بالجاذبية، فقاعي

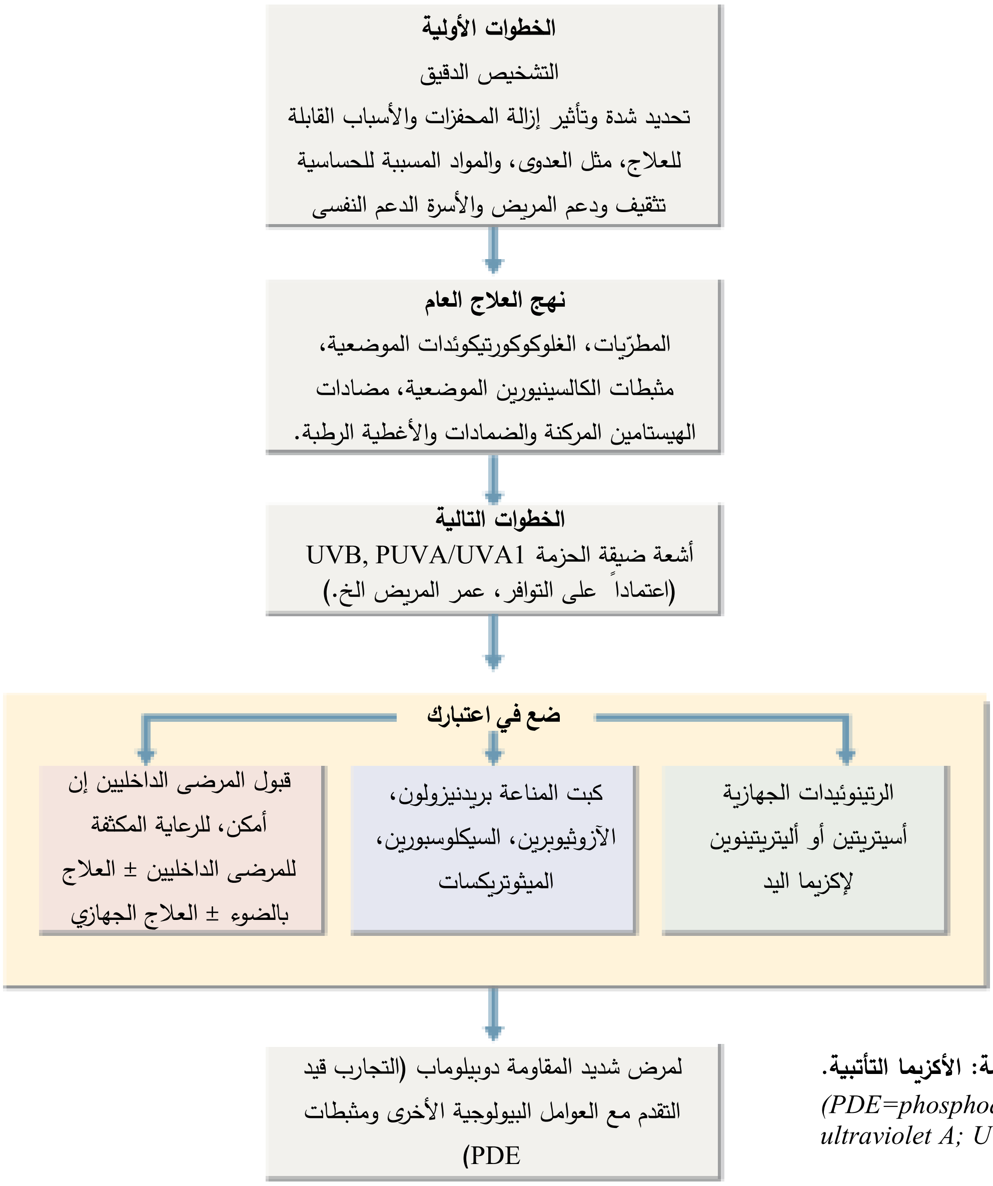
29.18 الشكل السريري للأكزيما

الحاد

- حمامى، وذمة، وعادةً ما تكون غير واضحة المعالم
- حطاطات وحويصلات وأحياناً فقاعات
- نتح أو نضح، تشقّق
- توسّف أو تقشّر

المزمن

- قد يكون كما في الشكل الحاد لكن أقل وذمة وحويصلات وإفرازات
- التحزز: سماكة الجلد مع ظهور علامات جلدية واضحة، ثانوية للخدش والفرك المزمن
- الشقوق: (التعريف: تقرحات عميقة على شكل شق)، سحجات
- سسر التصبغ: يمكن أن يحدث فرط أو نقص تصبغ



الخطوات الأولية

التشخيص الدقيق

تحديد شدة وتأثير إزالة المحفزات والأسباب القابلة للعلاج، مثل العدوى، والمواد المسببة للحساسية

تثقيف ودعم المريض والأسرة الدعم النفسي

نهج العلاج العام

المطرّيات، الغلوكوكورتيكوئدات الموضعية، مثبطات الكالسينيورين الموضعية، مضادات الهيستامين المركزة والضمادات والأغطية الرطبة.

الخطوات التالية

أشعة ضيقة الحزمة UVB, PUVA/UVA1 (اعتماداً على التوافر، عمر المريض الخ.)

ضع في اعتبارك

الرتينوئيدات الجهازية أسيتريتين أو أليتريتينوين لإكزيما اليد

كبت المناعة بريدنيزولون، الآزوثيوبرين، السيكلوسبورين، الميثوتريكسات

قبول المرضى الداخليين إن أمكن، للرعاية المكثفة للمرضى الداخليين ± العلاج بالضوء ± العلاج الجهازي

لمرض شديد المقاومة دوبيلوماب (التجارب قيد التقدم مع العوامل البيولوجية الأخرى ومثبطات PDE)

الشكل 29.31. **مقاربات التدبير المختلفة: الأكزيما التأتبية.** (*PDE=phosphodiesterase; PUVA = psoralen-ultraviolet A; UVA1* = ultraviolet A1; UVB = narrowband ultraviolet B)

الحرق الأولي واللاذع قد تحد من الاستخدام ولكن عادةً ما تكون الآثار الجانبية عابرة، يمكن زيادة خطر العدوى الجلدية البكتيرية والفيروسية بسبب كبت المناعة.

يجب توخي الحذر عند التعرض لأشعة الشمس ويجب عدم استخدام هذه العوامل مع العلاج بالضوء بسبب آثارها المثبطة للمناعة.

الأكزيما التأتبية

يعد النوع الفرعي الأكثر شيوعاً من الأكزيما، وقد زاد معدل الانتشار بشكل كبير منذ أوائل عام 1980، ويؤثر المرض الآن على ما لا يقل عن 20 ٪ من تلاميذ المدارس و5–10 ٪ من البالغين في المملكة المتحدة.

الأمراضية

فرط الحساسية المطول المعمم للمستضدات البيئية الشائعة، مثل الحبوب واللقاح وعث غبار المنزل، هو السمة المميزة للتأتب، حيث يوجد استعداد وراثي لإنتاج فائض من IgE، يظهر الأفراد التأتبيون واحداً أو أكثر من مجموعة من الأمراض التي تشمل الربو وحمى القش والغذاء وأشكال الحساسية الأخرى والأكزيما التأتبية. تلعب العوامل الوراثية

دوراً مهماً في كل هذه الحالات، مدعومة بتوافق أعلى للمرض التأتبي في التوائم أحادية البيضة الملقحة مقارنة بالتوائم ثنائية البيضة الملقحة. تزيد طفرات فيلاجرين (Filaggrin) الجينية من خطر الإصابة بالإكزيما التأتبية بأكثر من ثلاثة أضعاف، مما يؤكد على أهمية ضعف حاجز البشرة في هذا المرض. من المحتمل أيضاً أن تكون الجينات الأخرى لها دور، مع تحديد العديد من مواقع الحساسية الأخرى، على الرغم من أن هذه الدراسات تتطلب مزيداً من التكرار وقد يسمح انخفاض وظيفة حاجز الجلد أيضاً بتغلغل أكبر لمسببات الحساسية عبر البشرة، وبالتالي يسبب التحفيز المناعي والالتهابات اللاحقة.

وقد وُجد أن التفاعل بين الجينات والبيئة مهم حيث تشير التقديرات إلى أن 60–80 ٪ من الأفراد معرضون وراثياً لتحريض التوعية بوساطة IgE لمسببات الحساسية البيئية مثل الغذاء وشعر الحيوانات.

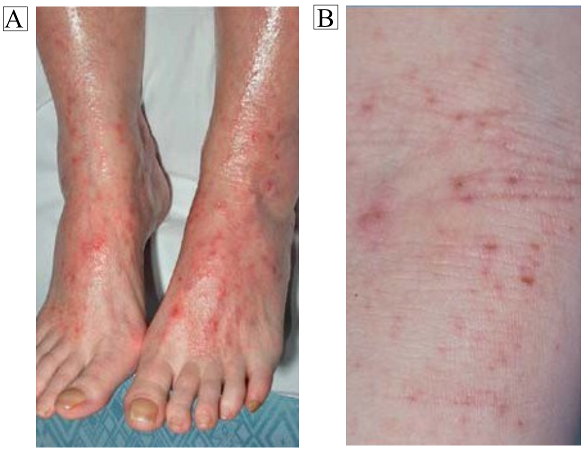
تتميز الأكزيما بارتشاح الخلايا Th2، والتي من المعروف أنها تلعب دوراً في تنشيط الخلايا البدينة والحمضات، بالإضافة إلى تحفيز إنتاج IgE بواسطة الخلايا البائية المنتجة لـ IgE وكما يتم استكشاف الأدوار المساهمة للميكروبيوم وبالتالي، فإن التسبب في الإكزيما التأتبية معقد ومتعدد العوامل ويتضمن تفاعلاً بين العوامل المساهمة.

الصفات السريرية

الأكزيما التأتبية هي حاكة بشدة ويعد الخدش مسؤولاً عن العديد من العلامات (الشكل 29.32). جفاف الجلد Widespread cutaneous أو المعروف أيضا باسم xeroderma أو xerosis هو صفة أخرى، يختلف توزيع الطفح الجلدي وطابعه مع تقدم العمر (الإطار 29.19). يتم سرد المضاعفات في الإطار 29.20.

الاستقصاءات

يتم تشخيص الأكزيما التأتبية باستخدام المعايير السريرية (الإطار 29.21)، ومن المثير للاهتمام، هو أنه بالرغم من أن معظم المرضى الذين يعانون من الأكزيما التأتبية لديهم مستويات مرتفعة من IgE الإجمالية والأجسام المضادة النوعية لـ IgE محددة، فإن هذا ليس شرطاً أساسياً للتشخيص، حيث أن أقلية مهمة لديها مستويات طبيعية من IgE.



الشكل 29.32 **الأكزيما التأتبية**، *A*. كان هذا المريض يعاني من أكزيما تأتبية مزمنة مدى الحياة عانى من هجمة معممة للمرض محرضة بالخمج. *B*. تحزّز الأكزيما المزمنة الثانوية للفرك والخدش.

29.19 الأكزيما التأتبية: توزيع وطبيعة الطفح الجلدي

الرضع

- غالباً ما تكون الإصابة حادة وتشمل الوجه.
- تصيب الجذع وتعف عن منطقة الحفاض.

الأطفال

- الثنيات: خلف الركبتين والحفرة أمام المرفق والمعصمين والكاحلين

البالغين

- عادةً ما يكون الوجه والجذع مصابين، ولا تقتصر إصابة الأطراف على الثنيات
- التحزز شائع

التدبير

المبادئ العامة للتدبير كما هو موضح في الشكل 29.31. غالباً ما تكون المطريات والقشرانيات السكرية الموضعية وضمادات معجون القطران والإكثامول أو اللفائف الرطبة عند الأطفال مطلوبة، يمكن استخدام مثبطات الكالسينيورين

الموضعية كعوامل تحافظ على الغلوكوكورتيكوئد ولكن لا ينبغي استخدامها في الأكزيما. يجب معالجة العدوى الثانوية في حال كانت مسحات الجلد إيجابية، دون وجود دليل سريري على الإصابة، لا تتطلب بالضرورة العلاج بالمضادات الحيوية، على الرغم من أن المطهرات ستكون مناسبة. وقد تساعد مضادات الهيستامين المهدئة في كسر دورة الحكة / الخدش بالإضافة إلى أن تحديد وتجنب المواد المسببة للحساسية مهمة.

29.20 مضاعفات الأكزيما التأتبية

عدوى ثانوية

جرثومية:

المكورات العنقودية الذهبية الأكثر شيوعاً

فيروسية:

- فيروس الهربس البسيط يمكن أن يسبب طفحاً شديداً واسع الانتشار–الأكزيما العقبولية.
- فيروس الورم الحليمي والمليساء المعدية أكثر شيوعاً في الأكزيما التأتبية، خاصةً إذا تم علاجها بالغلوكوكورتيكوئد الموضعي.

زيادة التعرض للمهيجات

- وظيفة الحاجز المعيب.

زيادة التأثر بالمهيجات

- حساسية الطعام–ذات صلة بشكل رئيسي عند الرضع؛ قد يتسبب البيض وبروتين حليب البقر والمكسرات والأسماك والقمح وفول الصويا في حدوث تفاعل فوري مع الوذمة الوعائية و/أو الشرى بدلا من تفاقم الأكزيما.
- التأق في الحساسية الشديدة.
- زيادة خطر التحسس لمسببات الحساسية من النوع IV بسبب ضعف وظيفة الحاجز.

التأثير على الحياة والصحة

- قلة النوم، وفقدان التعليم، والصعوبات السلوكية، والفشل في التطور لدى الأطفال.
- التأثير على النوم والعمل والعلاقات والهوايات وعلم النفس ونوعية الحياة لدى البالغين.

29.21 معايير تشخيص الأكزيما التأتبية

طفح جلدي مثير للحكة (أو تاريخ من الحكة أو التدليك من قبل الوالدين) وثلاثة على الأقل مما يلي:

- قصة إصابة ثنيات الجلد (أو الخدين إذا كان أقل من 4 سنوات)
- قصة للمرض التأتبي (الربو، حمى القش) (أو قرابة من الدرجة الأولى إذا كان أقل من 4 سنوات)
- جفاف الجلد (xeroderma)
- Visible flexural eczema (الخدين والجبين والأطراف الخارجية) إذا > 4 سنوات
- بداية في أول 2 سنوات من الحياة

العلاج بالضوء هو الخطوة التالية بشكل عام، إذا كانت العلاجات الموضعية غير كافية (انظر الشكل 29.31)، عادةً ما تكون الأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاق هي العلاج الضوئي الأولي المفضل ويمكن استخدامها أيضاً عند الأطفال. يمكن أيضاً اختيار PUVA or UVA1 إذا كانت الأشعة فوق البنفسجية غير فعالة، على الرغم من أنها تحدث بشكل أساسي عند البالغين حيث يتم تجنب PUVA بشكل عام عند الأطفال.

كذلك يمكن استخدام العلاج بالضوء الموضعي للأكزيما على اليدين والقدمين وقد يكون PUVA أكثر فعالية في هذه الحالة.

قد تكون هناك حاجة إلى كبت جهازي للمناعة، على سبيل المثال، الجلوكوكورتيكويدات الفموية أو السيكلوسبورين المتقطع أو الآزوثيوبرين أو الميثوتريكسات إذا كانت الاستجابة للعلاجات الموضعية والعلاج بالضوء غير كافية.

يمكن الإشارة إلى الرتينوئيدات الجهازية، مثل الأسيتريتين أو أليتريتينوين: على سبيل المثال، في أكزيما اليد والقدم. تُظهِر التجارب الحديثة الواعدة تأييداً لاستخدام دوبيلوماب، الذي يحصر IL-4Ra، واستخدام العوامل المضادة لـ IL-13 مثل ليبركيزوماب وترالوكينوماب في الأكزيما التأتبية. كما يتم دراسة فعالية فوسفوديستراز 4.

الأكزيما الدهنية

طفح جلدي متقشر حمامي يؤثر على فروة الرأس (قشرة الرأس) ومركز الوجه والطيات الأنفية والحاجبين ومنتصف الصدر وأعلى الظهر. يرتبط، وقد يكون بسبب، فرط نمو خمائر Malassezia، عندما تكون شديدة، قد تشبه الصدفية، ويمكن أن تكون الأكزيما الدهنية الشديدة أو المعندة علامة على نقص المناعة، بما في ذلك الإصابة بفيروس نقص المناعة البشرية. وتعتبر الأزولات الموضعية، مثل شامبو وكريم الكيتوكونازول، جنباً إلى جنب مع الستيروئيد القشري الخفيف، من الدعائم الأساسية. غالباً ما يتكرر العلاج بسبب تكرر المرض.

الأكزيما القرصية

الأكزيما القرصية، والتي تعرف أيضاً باسم الأكزيما الدهنية، شائعة وتتكون بشكل مميز من آفات أكزيمائية منفصلة على شكل عملة معدنية، والتي غالباً ما تكون محطمة وتحدث بشكل شائع على الأطراف عند الرجال.

وهو نوع من الأكزيما يمكن أن يكون ناتجاً عن أي حالة حكة مزمنة، سواء في الجلد بشكل أساسي أو ثانوي لمرض كامن.

يجب أن تشمل الإدارة الأولية المطهرات الموضعية، بالإضافة إلى المطريات والقشرانيات السكرية الموضعية. قد يكون الاستخدام الحكيم للمضادات الحيوية مطلوباً أيضاً للتوهجات الحادة.

الأكزيما المهيجة

المنظفات والقلويات والأحماض والمذيبات والمواد الكاشطة هي مهيجات شائعة، حيث أن المهيجات القوية لها آثار حادة، في حين أن المهيجات الأضعف تسبب عادة الأكزيما المزمنة، وخاصة في اليدين، بعد التعرض لفترات طويلة.

تختلف الحساسية الفردية حيث أنها شائعة أكثر عند كبار السن والتأتبيين وذوي البشرة الفاتحة. الأكزيما المهيجة تمثل معظم الحالات المهنية للإكزيما وهي سبب مهم لأخذ إجازة من العمل. حيث يعد من الضروري تجنب التهيج، بما في ذلك الملابس الواقية (مثل القفازات)، يستطب تطبيق المطريات والقشرانيات السكرية الموضعية.

29.22 مسببات الحساسية المتأخرة من النوع الرابع

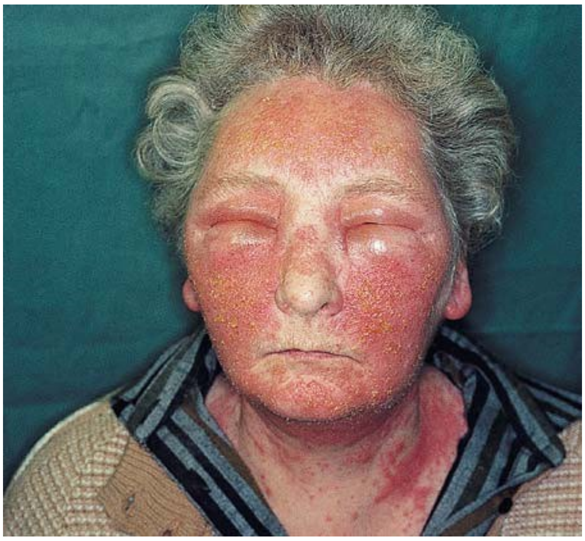
المحسس	المصدر
النيكل	مجوهرات، جان ترصيع، bra clips، الساعات.
ثنائي الكرومات	الأسمنت والجلود
المطاط الكيميائي	الملابس والأحذية والقفازات المطاطية والإطارات
Colophony	لصق الجص، الكولوديون، طلاء الأظافر
Balsam of Peru	عطور، فواكه حمضيات، منتجات الاستحمام
Paraphenylenediamine	صبغ الشعر والملابس والوشم
نيومايسين والبينزوكائين	الأدوية الموضعية
بارابين	حافظة مستحضرات التجميل والكريمات
الكحول الصوفي	اللانولين ومستحضرات التجميل والكريمات
راتنجات الايبوكسي	الراتنجات اللاصقة، الغراء
ميثيل وكلورو ميثيل إيزوثيازولينون	المواد الحافظة، مع زيادة عدد حالات الحساسية المبلغ عنها

أكزيما التلامس التحسسي

يحدث هذا بسبب تأخر تفاعل فرط الحساسية بعد ملامسة المستضدات أو النواشب حيث تتطلب التعرض لمسببات الحساسية السابقة للتوعية ويكون التفاعل خاصاً بمسببات الحساسية أو المواد الكيميائية وثيقة الصلة. يتم سرد مسببات الحساسية الشائعة في الإطار 29.22.

تستمر الحساسية إلى أجل غير مسمى وتحدث الأكزيما في مواقع ملامسة مسببات الحساسية ويمكن أن تنتشر بشكل ثانوي بعد ذلك. ويمكن أن يكون توزيع الأكزيما مفيداً للغاية فيما يتعلق بالمسببات المحتملة. هناك العديد من الأنماط المعروفة لمواقع الإصابة بالأكزيما، مثل شحمة الأذن والمعصمين والسرة بسبب ملامستها للنيكل في الأقراط والساعات ودبابيس الجينز؛ اليدين والمعصمين بسبب القفازات المطاطية؛ والجفون العلوية بسبب colophony من فرك العينين عند من يضعن طلاء الأظافر وقد تكون الوذمة أيضاً

سمة (الشكل. 29.33). ويعد تجنب مسببات الحساسية هو المفتاح وقد ينطوي على تغيير المهنة أو الأنشطة الترفيهية أو الهوايات، من المهم التأكد من أن المرضى على علم تام بطبيعة واحتمال حدوث مسببات الحساسية، كما أن التحري الجيد مطلوب للتدقيق في نمط الحياة والأنشطة اليومية. يساعد العلاج بالمرطبات والقشرانيات السكرية الموضعية ولكنه لن يكون كافياً إذا استمر التعرض لمسببات الحساسية.



الشكل. 29.33 **أكزيما التلامس التحسسي.** كان هذا بسبب تطبيق كريم مضاد للهستامين. يعتبر التفاعل الأكزيمائي الحاد والوذمة الثنائية حول الحجاج نموذجيين.

الأكزيما اللادهنية

يحدث هذا النمط في الجلد الجاف وهو شائع عند كبار السن، يؤهب لذلك الرطوبة الناجمة عن التدفئة المركزية، والإفراط في الغسيل، ومدرات البول والأدوية الخافضة للكوليسترول.

الموقع الأكثر شيوعاً هو أسفل الساقين، ويشاهد نمط 'الرّصف العشوائي' بسبب التشقق على خلفية حمامية. المطريات هي الدعامة الأساسية، بالاشتراك مع الجلوكوكورتيكويدات الموضعية ويجب نصح المرضى بتوخي الحذر مع المطريات القابلة للاشتعال وتجنب انزلاق الحمام المتعلق بالمرطبات على الأرض والقدمين، وهذا مهم بشكل خاص لكبار السن.

الأكزيما الجاذبية

تحدث أكزيما الجاذبية أو الركود في أسفل الساقين وغالباً ما ترتبط بعلامات القصور الوريدي: الوذمة، تساقط الشع، التصلب، تصلب الجلد الدهني والتقرح، يجب استخدام المطريات ويجب وضع الجلوكوكورتيكويد الموضعي على المناطق الأكزيمائية ولكن ليس على القرحة وهناك خطر كبير من التحسس للمواد الحافظة الموضعية (مثل الكلوروكريسول) والمضادات الحيوية (مثل النيومايسين) والضمادات (مثل إضافات المطاط). يتم علاج الوذمة والتقرح عن طريق رفع الساق وضمادات الضغط .

الحزاز البسيط

يحدث تحزز الأكزيما بشكل ثانوي للفرك والخدش المزمن، والحزاز البسيط هو شكل موضعي. تشمل المواقع الشائعة الرقبة وأسفل الساقين والمنطقة الشرجية التناسلية. قد تكون هناك حاجة إلى العلاج بالمرطبات والقشرانيات السكرية الموضعية القوية جداً، وغالباً ما يتم تشريبها في شريط لاصق أو مع انسداد.

فَاقُوع (طفح حويصلي راحي أخمصي)

تحدث حويصلات وفقاعات شديدة الحكة على راحة اليد والسطح الراحي وجوانب الأصابع والأخمصين. قد يكون لها عدة أسباب، والتي تشمل الأكزيما التأتبية والتهاب الجلد التحسسي المهيج والتلامس والعدوى الفطرية. يجب معالجة السبب الأساسي أو إزالته.

الصـــدفية وغيرها من التفاعلات الحمامية الوذمية والحمامية المتقشرة

الصدفية

الصدفية مرض جلدي التهابي مزمن مفرط التكاثر حيث أنه يتميز بلويحات متقشرة حمامية محددة جيداً وتؤثر بشكل خاص على الأسطح الباسطة وفروة الرأس والأظافر، وعادةً ما يتبع مساراً من النكس والهجوع. تصيب الصدفية ما يقرب

من 1.5–3 ٪ من القوقازيين ولكنها أقل شيوعاً في سكان آسيا وأمريكا الجنوبية وأفريقيا. يحدث بالتساوي في كلا الجنسين وفي أي عمر؛ على الرغم من أنه غير شائع تحت سن 5 سنوات، إلا أن أكثر من 50 ٪ من المرضى يتظاهر عندهم قبل سن 30 عاماً. يتبع عمر البداية توزيعاً ثنائي النسق، مع نوع بداية مبكرة في سن المراهقة أو سنوات البلوغ المبكرة، وغالباً ما يكون له تاريخ عائلي من الصدفية، ودورة مرضية أكثر شدة ورابطة قوية لمرض الصدفية. عادةً ما يرى النوع اللاحق بين 50 و60 عاماً، وعادةً ما يكون بدون قصة عائلية ومع مسار مرض أقل حدة.

الإمراضية

كل من العوامل الوراثية والبيئية مهمة، تظهر دراسات التوأم معدلات توافق 60–75 ٪ و15–20 ٪ للصدفية الناشئة في التوائم أحادية البيضة الملقحة وثنائية البيضة الملقحة، على التوالي.

غالباً ما يكون العمر عند ظهور المرض وشدته متشابهين في الحالات العائلية. إذا كان أحد الوالدين مصابا بالصدفية، فإن فرصة إصابة الطفل حوالي 15–20 ٪؛ إذا كان كلا الوالدين مصابين بالمرض، فإن هذا يرتفع إلى 50 ٪ ويزداد الخطر إذا كان الأخ مصاباً بالمرض أيضاً.

المتغيرات من مناطق HLA-C داخل مستضدات التوافق النسيجي الرئيسي (معقد التوافق النسيجي الكبير) على الكروموسوم 6 تمثل ما يقرب من نصف وراثة الصدفية.

ومع ذلك، على الأقل 70 مواقع أخرى لها دور، مع متغيرات الحساسية التي تقع داخل أو بالقرب من الجينات المشاركة في تنظيم وظيفة حاجز البشرة، عرض المستضد، إنتاج السيتوكين، على وجه الخصوص IL-13 و IL-23 ، تمايز الخلايا التائية (وخاصة Th-1 و Th-17 مجموعات فرعية) والعامل النووي kappa B وإشارات (NFκB). تتداخل بعض المواقع التي تؤهب للإصابة بالصدفية مع تلك المسببة مرض كرون والتهاب الفقار اللاصق والتهاب المفاصل الصدفي. تظهر المحفزات البيئية لمرض الصدفية في (**الإطار 29.23**).

29.23 العوامل المفاقمة للصدفية

الرضوض

- يمكن أن تظهر الآفات في مواقع الرضوض الجلدية، مثل الخدوش أو الجرح الجراحي (ظاهرة Köbner isomorphic المتشابهة)

العدوى

- التهابات الحلق العقدية الانحلالي B غالباً ما تسبق الصدفية النقطية (انظر **الشكل C29.35**)
- الصدفية الشديدة قد تكون العرض الأولي للعدوى بفيروس نقص المناعة البشرية

أشعة الشمس

- قد تحدث الصدفية أو ما هو أسوأ بعد التعرض لأشعة الشمس، ويرجع ذلك أساساً إلى Köbnerisation في مواقع حروق الشمس أو ثوران ضوء متعدد الأشكال

الأدوية

- مضادات الملاريا، مضادات مستقبلات الأدرينالية، الليثيوم، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية ومثبطات عامل نخر الورم يمكن أن تؤدي إلى تفاقم الصدفية
- قد يحدث ارتداد الصدفية بعد انسحاب الجلوكوكورتيكويدات الجهازية أو الجلوكوكورتيكويدات الموضعية القوية. الصدفية الارتدادية غالباً ما تكون غير مستقرة وقد تكون بثرية.

العوامل النفسية

- قد يؤدي القلق والتوتر إلى تفاقم الصدفية لدى الأفراد المعرضين للإصابة

NSAID= مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية؛ TNF-α = عامل نخر الورم ألفا

على الرغم من أن النظرية مثيرة للجدل، إلا أن الإجهاد قد يؤدي إلى تفاقم الصدفية لدى الأفراد المعرضين للإصابة والصدفية هي بحد ذاتها سبب للضغط النفسي، وبالمثل، هناك نسبة أعلى من التدخين واستهلاك الكحول بكثرة في مرضى الصدفية ولكن من غير الواضح ما إذا كان هذا سبباً أم نتيجة.

هناك أيضاً ارتباط بين الصدفية ومتلازمة التمثيل الغذائي وتظهر التغيرات النسيجية للصدفية في **الشكل 29.34**. الميزات الرئيسية هي:

- فرط انتشار الخلايا الكيراتينية والتمايز غير الطبيعي، مما يؤدي إلى الاحتفاظ بالنواة في الطبقة القرنية.
- الالتهاب، مع الخلايا التائية (تنشيط أساسا Th1 و Th17) التسلل الليمفاوية والإفراج عن السيتوكينات وجزيئات الالتصاق، مثل الإنترلوكينات (بما في ذلك IL-17 و -molecule ، TNF-α, IFN-α، IL-23) وجزيء التصاق بين الخلايا (ICAM)-1
- التغيرات الوعائية، مع التعرج في الأوعية الشعرية حلقة الجلد وتحرر الوسطاء، مثل عامل نمو الأوعية الدموية البطانية (VEGF).

الحدثية البدئية لمرض الصدفية غير معروفة، يعد تكاثر الخلايا المضطرب سمة رئيسية؛ كان يعتقد سابقاً أن هذا هو الحدث الأساسي ولكنه يعتبر الآن ثانوياً للتغيير الالتهابي.

يتم تقصير وقت عبور هجرة الخلايا الكيراتينية، من الطبقة القاعدية إلى التساقط من الطبقة القرنية، من حوالي 28 إلى 5 أيام، بحيث تصل الخلايا غير الناضجة إلى الطبقة القرنية قبل الأوان كذلك يزداد معدل الانتشار أيضاً في الجلد غير المصاب ولكن بدرجة أقل، وبالمثل، حتى الأظافر غير المتأثرة سريرياً لمرضى الصدفية تنمو بسرعة أكبر من تلك المتأثرة.

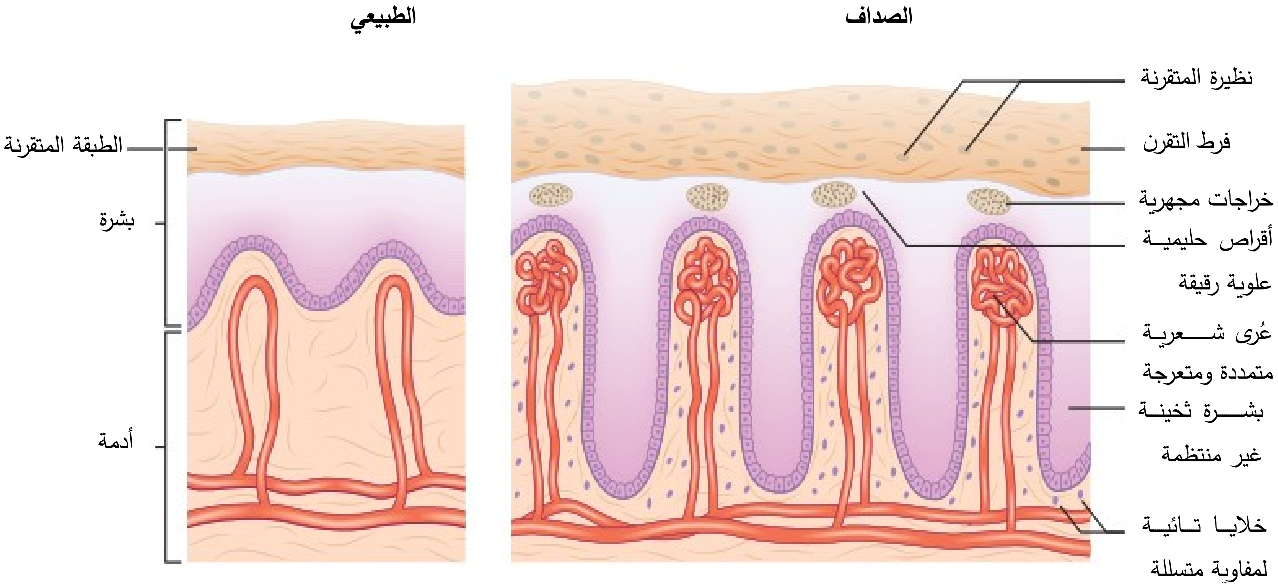
في حين أن العوامل المناعية تلعب بوضوح دوراً رئيسياً في الصدفية، فإن الآليات الدقيقة لبدء المرض وتسلسل الأحداث التي تؤدي إلى الصدفية لم يتم تحديدها بالكامل.

الصفات السريرية

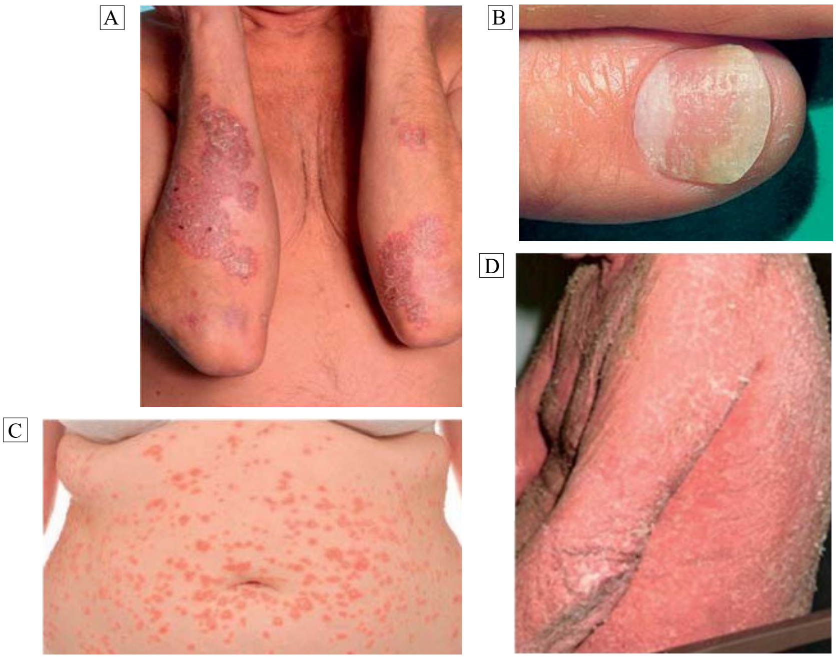
تملك الصدفية العديد من التظاهرات المختلفة (الشكل. 29.35).

الصدفية اللويحية

يعد العرض الأكثر شيوعاً وعادةً ما يمثل مرضاً أكثر استقراراً، الآفة النموذجية هي لوحة حمامية مرتفعة ومحددة جيداً ذات حجم متغير (الشكل. 29.35 A).


الصداف
الطبيعي
نظيرة المتقرنة
فرط التقرن
خراجات مجهرية
أقراص حليمية علوية رقيقة
عُرى شعرية متمددة ومتعرجة
بشرة ثخينة غير منتظمة
خلايا تائية لمفاوية متسللة
الطبقة المتقرنة
بشرة
أدمة

الشكل. 29.34 الأنسجة في الصدفية.



الشكل. 29.35 **الصدفية.**

A–الصدفية اللويحية المزمنة، الأبرز على الأسطح الباسطة.

B– إصابة الأظافر، مع تنقر خشن ويعف عن صفيحة الظفر (انحلال الظفر).

C–الصدفية النقطية بعد عدوى الحلق بالمكورات العقدية.

D–الصدفية الحمراء.

في حالة المرض غير المعالج، تكون القشور الفضية/البيضاء واضحة وأكثر وضوحاً عند كشط السطح، مما يكشف عن نقاط النزيف (علامة Auspitz).

المواقع الأكثر شيوعاً هي الأسطح الباسطة، ولا سيما المرفقين والركبتين، وأسفل الظهر.

وتشمل المواقع الأخرى:

- فروة الرأس: تظهر الإصابة في حوالي 60٪ من المرضى، عادة ما تكون اللويحات المتقشرة الحمامية واضحة بسهولة داخل فروة الرأس الحاملة للشعر وهناك ترسيم واضح عند هامش الشعر أو بعده، إصابة الجهة القذالية شائع ويصعب علاجه. في كثير من الأحيان، قد يكون اللويحات المنتشرة الدقيقة موجودة ويصعب تمييزها عن التهاب الجلد الدهني، تعد إصابة المواقع الدهنية الأخرى، مثل الحاجبين والطيات الأنفية ومنطقة ما قبل القص شائع وقد يتم الخلط بينه وبين التهاب الجلد الدهني مرة أخرى، يمكن أن يحدث تساقط الشعر المؤقت ولكن الخسارة الدائمة غير طبيعية.
- الأظافر: المشاركة شائعة، مع 'thimble pitting'، انحلال الظفر (فصل الظفر عن سرير الظفر، **الشكل. 29.35 B**)، فرط التقرن تحت اللسان والتورط حول اللسان.
- الثنيات: الصدفية في الشق الولادي والطيات تحت الثديية والإبطية عادة ما تكون متناظرة، حمامية، بدون لويحات.
- راحة اليد: الصدفية في راحة اليد يمكن أن يكون من الصعب تمييزها عن الأكزيما.

الصدفية النقطية

الأكثر شيوعاً في الأطفال والمراهقين وغالباً ما يكون العرض الأولي (**الشكل. 29.35 c**). قد تظهر بعد فترة وجيزة عدوى الحلق العقدية وتتطور بسرعة. لآفات الفردية هي على شكل قطيرة صغيرة (عادة أقل من 1 سم في القطر)، حمامية، متقشرة ومتعددة. قد تختفي نوبة الصدفية النقطية تلقائياً أو بالعلاج الموضعي في غضون بضعة أشهر، ولكن غالباً ما يكون العلاج بالضوء فوق البنفسجي مطلوباً وفعالاً للغاية. غالباً ما تتنبأ الصدفية النقطية بظهور الصدفية اللويحية في مرحلة البلوغ.

الصدفية الحمراء

الصدفية الحمراء المعممة هي حالة طبية طارئة (الشكل. D 29.35).

الصدفية البثرية

قد تكون الصدفية البثرية معممة أو موضعية، تعد المعممة منها غير شائعة وغير مستقرة ومهددة للحياة. غالباً ما تظهر في سياق المرض اللويحي وعادةً ما تكون البداية مفاجئة، مع وجود أعداد كبيرة من البثور الصغيرة على خلفية حمامية، وغالباً ما تندمج في صفائح مع موجات من البثور الجديدة في الأيام اللاحقة. عادةً ما يكون المريض مصاباً بالحمى ومريضاً بشكل منهجي، ويجب التعامل مع هذا كحالة طبية طارئة.

قد تترسب الصدفية البثرية غير المستقرة كظاهرة ارتداد بعد استخدام الجلوكوكورتيكويد الموضعي أو الجهازي في مريض مصاب بالصدفية. الصدفية البثرية الموضعية في الراحتين والأخمصين (البثرات الراحية الأخمصية) أكثر شيوعاً ومزمنة وترتبط ارتباطاً وثيقاً بالتدخين تتطور البثور الصغيرة والحمامية وتختفي مع التصبغ والقشور.

يمكن أن يحدث أيضاً شكل موضعي من البثرات المعقمة من بضعة أرقام (البثرات) ومن غير الواضح ما إذا كانت هذه الأشكال الموضعية من البثور صدفية حقاً.

اعتلال المفاصل

ما بين 5٪ و10٪ من الأفراد المصابين بالصدفية يصابون باعتلال مفصلي التهابي، والذي يمكن أن يتخذ عدداً من الأنماط ومن المرجح أن تكون إصابة المفاصل في المرضى الذين يعانون من إصابة ظفرية بالصدفية.

الاستقصاءات

خزعة الجلد ليست مطلوبة عادةً ولكن يمكن إجراؤها إذا كان هناك شك. قد يكون اختبار العدوى، وخاصة مسحة الحلق أو سحب المصل للعدوى بالمكورات العقدية الحديثة مفيد في الصدفية النقطية. يعد تقييم التأثير على الحياة باستخدام DLQI ومدى المرض باستخدام PASI (منطقة الصدفية ومؤشر شدتها) أمراً ضرورياً.

وبسبب ارتباط الصدفية بمتلازمة التناذر الغذائي، يجب تقييم الأمراض المصاحبة وعوامل الخطر القلبية الوعائية ومعالجتها. ينبغي القيام باختبار فيروس نقص المناعة البشرية في الصدفية الشديدة أو المعندة.

التدبير

استشارة الطبيب حول تشخيص وطريقة التعامل مع إصابة الجلد والأمراض المصاحبة الأخرى أمر بالغ الأهمية حيث يجب أن تكون المعلومات والخدمات متاحة للمرضى.

يمكن أن يكون للصدفية تأثير كبير على جميع جوانب الحياة ويجب عدم الاستهانة بذلك، وبنفس الوقت لا يوجد حاجة للقلق لأن الحالة بشكل عام لا تهدد الحياة.

يجب تقديم الاستشارة بشأن الحد من عوامل الخطر لأمراض القلب والأوعية الدموية (الإقلاع عن التدخين، والحد من تناول الكحول، وممارسة التمارين الرياضية الكافية ومؤشر كتلة الجسم الطبيعي)، كذلك يجب علاج الأمراض المصاحبة، مثل ارتفاع ضغط الدم والسكري.

يحتاج المرضى إلى المشاركة في طريق علاجهم الخاص، حيث أن المرض عادة ما يكون مزمناً ويجب المناقشة والتعريف بإيجابيات وسلبيات العلاج وتخصيصه للأفراد.

يجب أيضا مناقشة مرحلة نهاية العلاج لأن التخلص من المرض بشكل كامل قد لا يكون عملي أو مناسب وذلك لاختلاف طرق العلاج بين المرضى حيث يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار مدى انتشار المرض وتأثيره على نوعية الحياة ويعد التزام المريض بالعلاجات الموضعية والجهازية أمراً ضرورياً ويعتمد على الجوانب العملية للعلاج. يتبع نهج العلاج عموماً تقدماً تدريجياً، مع تلخيص فئات العلاج على نطاق واسع.

تعد العلاجات الموضعية، بما في ذلك المطريات، هي خط العلاج الأول، غالباً ما تستخدم منبهات مستقبلات فيتامين د، مثل الكالسيبوتريول والكالسيتريول والتاكالسيتول، كعلاج موضعي من الخط الأول. وتشمل آلية العمل زيادة التمايز والحد من الانتشار، والحد من حجم اللويحة.

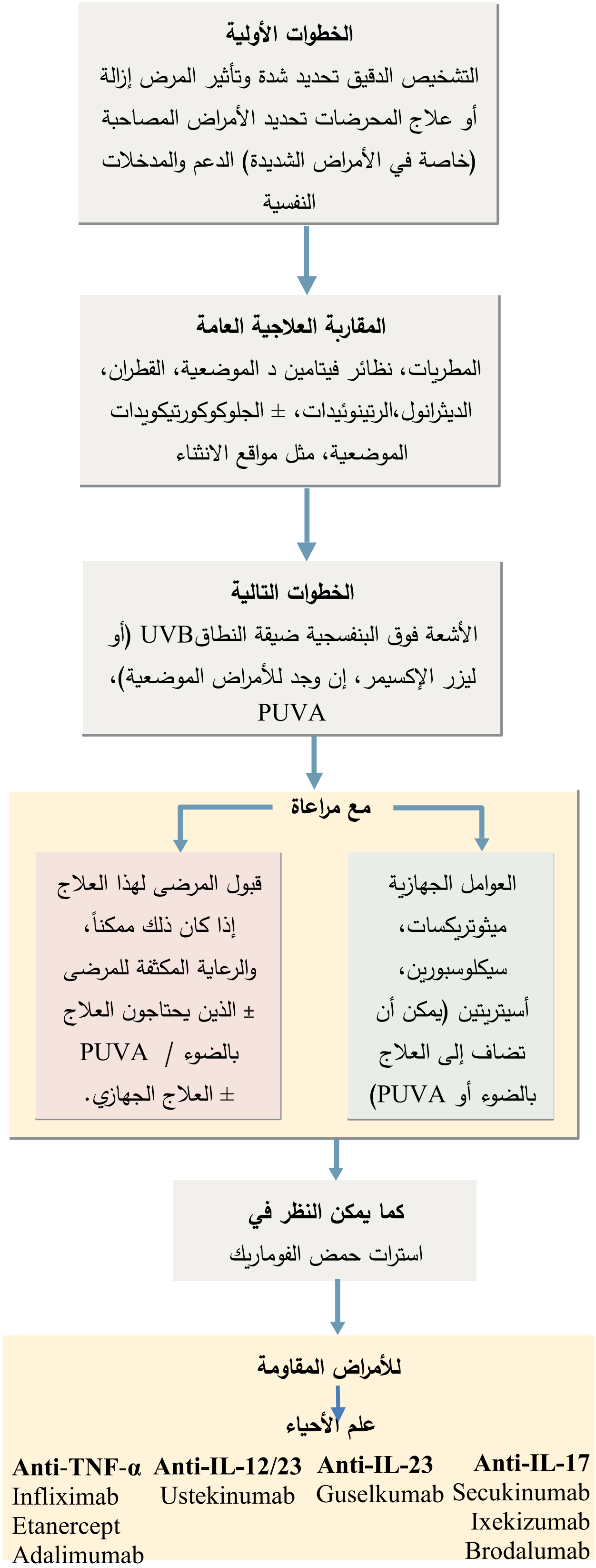
يستخدم الكالسيبوتريول على نطاق واسع ويمكن استخدامه مرة إلى مرتين يومياً إذا تم استخدام أقل من 100 غرام من المرهم كل أسبوع، فلا يوجد خطر الإصابة بفرط كالسيوم الدم.

يمكن أن تسبب نظائر فيتامين د تهيجاً ولكن غالباً ما يكون مؤقتاً. قد تكون الجلوكوكورتيكويدات (القشرانيات السكرية) الموضعية مطلوبة في علاج الصدفية، خاصة في مواقع الانحناء أو الوجه، وقد يتم تبديلها أو دمجها مع نظائر فيتامين د. ومع ذلك، فإن الاستخدام الآمن الخاضع للإشراف المناسب والحكيم ضروري، مع الوعي بالمخاطر المحتملة لإرتداد الصدفية فهي غير مستقرة أو بثرية مع الإفراط في استخدام الجلوكوكورتيكويد أو التوقف المفاجئ.

الديثرانول وقطران الفحم فعالان، ومثل نظائر فيتامين د، يعملان عن طريق زيادة التمايز وتثبيط الانتشار وعلى الرغم من فعاليتها في كثير من الأحيان، إلا أنها فوضوية وتستغرق وقتاً طويلاً. لا تزال الإصدارات المعدلة من نظام جوكرمان (مزيج من قطران الفحم والأشعة فوق البنفسجية) مستخدمة، لكن قطران الفحم له رائحة مميزة ويمكن أن يكون مهيجاً. يمكن استخدام علاج الديثرانول القصير بتركيزات عالية نسبيا مطبقة لمدة 15–30 دقيقة ولكنها تسبب تصبغاً بنياً للجلد وتلوناً أرجوانياً للشعر الفاتح. في السنوات الأخيرة، بذلت جهود لتحسين مستحضرات القطران والديثرانول، ولكن بفعالية منخفضة وبشكل عام، انخفض استخدام القطران والديثرانول في السنوات الأخيرة ولكن يمكن أن يكونا فعالين للغاية لدى نوع محدد من المرضى.

إذا كان العلاج الموضعي غير كاف، فيجب أن يكون العلاج بالضوء أو بالأشعة فوق البنفسجية هو الخطوة التالية. إذا استمر نشاط المرض أو أصاب المريض تكرار مبكر، فإن إضافة الريتينويد الجهازي مثل الأسيتريتين إلى الأشعة فوق البنفسجية يمكن أن يكون فعالاً.

بدلاً من ذلك، قد تكون هناك حاجة إلى مثبطات المناعة، مثل الميثوتريكسات أو السيكلوسبورين وبالنسبة للأمراض الشديدة المقاومة للعلاج، ينبغي النظر في استرات حمض الفوماريك والأبريميلاست والعلاج البيولوجي (الشكل. 29.37).


الخطوات الأولية
التشخيص الدقيق تحديد شدة وتأثير المرض إزالة أو علاج المحرضات تحديد الأمراض المصاحبة (خاصة في الأمراض الشديدة) الدعم والمدخلات النفسية
المقاربة العلاجية العامة
المطريات، نظائر فيتامين د الموضعية، القطران، الديثرانول،الرتينوئيدات، ± الجلوكوكورتيكويدات الموضعية، مثل مواقع الانثناء
الخطوات التالية
الأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاقUVB (أو ليزر الإكسيمر، إن وجد للأمراض الموضعية)، PUVA
مع مراعاة
العوامل الجهازية ميثوتريكسات، سيكلوسبورين، أسيتريتين (يمكن أن تضاف إلى العلاج بالضوء أو PUVA)
قبول المرضى لهذا العلاج إذا كان ذلك ممكناً، والرعاية المكثفة للمرضى ± الذين يحتاجون العلاج بالضوء / PUVA ± العلاج الجهازي.
كما يمكن النظر في
استرات حمض الفوماريك
للأمراض المقاومة
علم الأحياء
Anti-TNF-α
Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Anti-IL-12/23
Ustekinumab
Anti-IL-23
Guselkumab
Anti-IL-17
Secukinumab
Ixekizumab
Brodalumab

الشكل 29.36 مقاربات التدبير العام: الصدفية. (IL= إنترلوكين؛ $PUVA$= سورالين–الأشعة فوق البنفسجية أ؛ $TNF-\alpha$= عامل نخر الورم ألفا؛ UVB= الأشعة فوق البنفسجية B).

المكون النشـــط للعلاج بإســـتر حمض الفوماريك هو ثنائي ميثيل فومارات وقد تم تأكيد فعاليته في الصــــدفية والآثار الضارة الشائعة هي الاحمرار والإسهال. يستطب أبريميلاست Apremilast للصـــدفية المتوســـطة إلى الشـــديدة المقاومة للتدابير القياســية. من العوامل البيولوجية، العوامل المضــادة لعـامل نخر الورم (etanercept، infliximab، adalimumab أو golimumab)، أوستيكينوماب (مثبط IL-12 و IL-23)، غوســـــلكومـــاب guselkumab (وهـو مـثـبـط IL-23) وســـيكوكينومـــاب secukinumab أو إكســـيكيزومـــاب ixekizumab (وهو مثبط IL-17) قد تكون كلها فعالة وهذا مجال يتطور بســرعة. يتم توفير مزيد من التفاصــيل حول آليات العمل والآثار الضارة لهذه العوامل في الفصل 24.

التدابير الفردية ضرورية. على سبيل المثال، يجب أن يستجيب المريض المصاب بالصدفية اللويحية الموضعية على المرفقين والركبتين والعجز للعلاج الموضعي فقط، في حين أن الشخص المصاب بالصدفية النقطية من المحتمل أن يحتاج إلى العلاج بالضوء كخط علاجي أول بسبب الصعوبات في تطبيق الأدوية الموضعية في مرض واسع النطاق. سيكون المريض المصاب بالصدفية اللويحية المزمنة الواسعة واعتلال المفاصل الكبير أكثر ملاءمة لعقار جهازي، مثل الميثوتريكسات من العلاج بالضوء والذي من غير المرجح أن يحسن أعراض المفاصل. وهكذا، في حين أن التدابير العامة (انظر الشكل. 29.36) قد تقدم التوجيه، يجب تحديد الاختيار الصحيح لأي مريض معين على أساس فردي.

النخالية الوردية

طفح حاد محدد لذاته يؤثر بشكل خاص على الشباب ويحدث في جميع أنحاء العالم، إلا أنه يصيب الإناث بنسبة أكبر. يظهر عادة في فصلي الربيع والصيف، على الرغم من عدم تحديد أي عامل معدي ومسبباته غير معروفة، يتميز بظهور رقعة هيرالد، وهي آفة بيضاوية (1–2 سم) مع مركز وردي (بلون السلمون)، ومحيط أغمق وحجم مميز. ويتبع ذلك أسبوع إلى أسبوعين قبل انتشارها على شكل واسع عادة في نمط متناظر (شجرة التنوب) على الجذع، كما أنه للآفات الفردية حجم معين يمكن أن يحدث تغير معكوس يتعلق بتغير العاطفة. إصابة الغشاء المخاطي نادرة لكن هناك خطر صغير للنكس ويمكن تخفيف الأعراض باستخدام المطريات والقشرانيات السكرية الموضعية الخفيفة. يمكن أن يحدث فرط تصبغ ما بعد الالتهاب، خاصة في أنواع البشرة الداكنة.

النخالية الحزازية المزمنة

وهي موض نـادر ولكنهـا نظهر عـادةً خلال العقود الثلاثة الأولى من الحياة. المسببات المرضـية غير واضــحة ولكن الحالة جزء من طيف موضي واسع، وهي تهجع تلقائياً.

الصـــنـــف الأكـــثـــر حـــدة (pityriasis lichenoides et varioliformis acuta, PLEVA) يتظـاهر كتجمعـات من الحطاطات التي تتطور بســرعة مع نخر مركزي، كل هجمة يسـتمر لمدة تصـل إلى 3 أشـهر، ويتظاهر الشـكل المزمن على أنه صورة طفح مستمر وواسع الانتشار ومتقشر. بشكل مميز، الآفات عبارة عن حطاطات بنية ذات مقياس يشـــبه الميكا ('رقة الذرة'). تتقلب الحالة ولكن يمكن أن تســـتمر لأشـهر أو سـنوات ويمكن أن تكون المطريات والقشـرانيات السـكرية الموضـعية والإريثرومايســين الفموي طويل الأمد مفيدة في بعض الأحيان. عادةً ما يكون العلاج بالضـــوء بالأشـــعة فوق البنفســجية أو PUVA فعالاً، على الرغم من العلاج إلا أن معدلات النكس عالية.

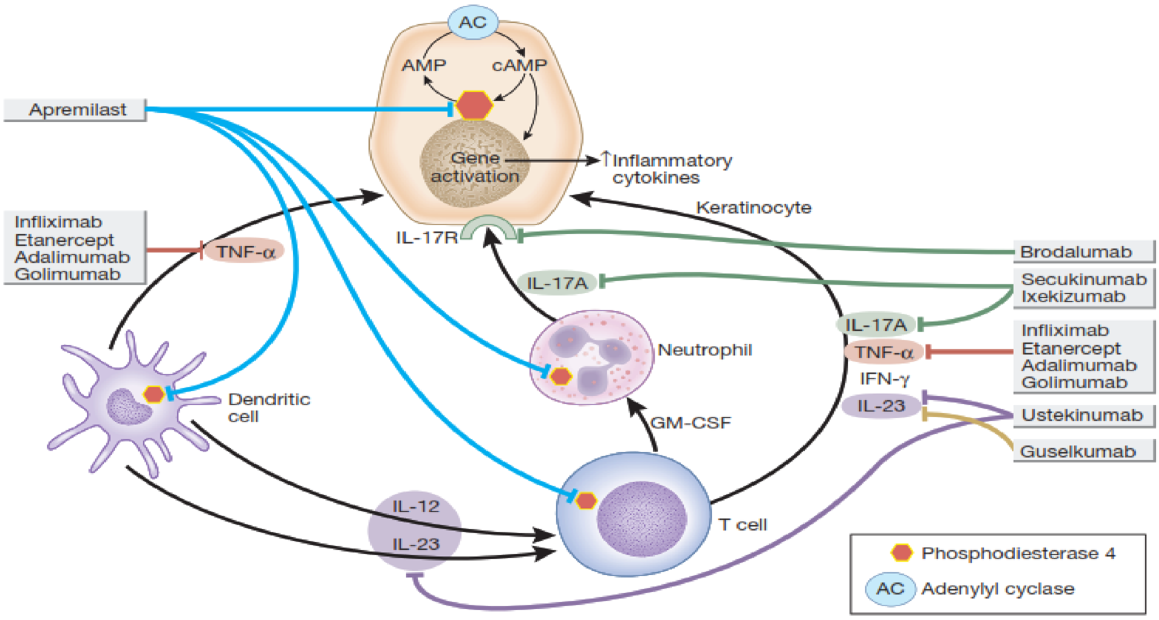
الطفح الدوائي

من الضروري النظر في سبب طفح الأدوية عند أي شخص يعاني من طفح حمامي أو حطاطي، لذا فإن أخذ الســـوابق الدوائية أمرٌ بالغ الأهمية. يمكن أن يحدث التقشـير وفرط أو نقص تصبغ الآفات لاحقاً.

أسباب أخرى

يمكن أن يتسـبب مرض الزهري الثانوي والنخالية المبرقشـة والعدوى الفطرية بالســعفة الجســدية في حدوث طفح جلدي

حطاطي حمامي ويجب مراعاته في التشخيص التفريقي للطفح.


AC
AMP
cAMP
Apremilast
Gene activation
↑Inflammatory cytokines
Keratinocyte
Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Golimumab
TNF-α
IL-17R
IL-17A
Brodalumab
Secukinumab
Ixekizumab
IL-17A
Neutrophil
Infliximab
Etanercept
Adalimumab
Golimumab
TNF-α
IFN-γ
IL-23
Ustekinumab
Guselkumab
Dendritic cell
GM-CSF
IL-12
IL-23
T cell
Phosphodiesterase 4
AC Adenylyl cyclase

الشكل 29.37 **التطورات في فهم المسارات الرئيسية والأهداف الدوائية في الصدفية.** وهناك أيضاً أهداف دوائية أخرى قيد التطوير، مثل مثبطات *Janus kinase (JAK) (tofacitinib and baricitinib*) ومضادات مستقبلات (*sphingosine-1-phosphate (S1PR1) ponesimod*). هذه الصورة التخطيطية توضح المسارات الرئيسية وأهداف المخدرات ولكنها ليست شاملة. (*AMP*= الأدينوزين أحادي الفوسفات؛ *cAMP* = دوري الأدينوزين أحادي الفوسفات؛ *GM-CSF*= المحببة البلاعم مستعمرة تحفيز عامل؛ *IL*= إنترلوكين ؛ *TNF-α*= عامل نخر الورم ألفا)

الطفوح الحزازية الشكل

الحزاز المسطح

يحدث الحزاز المسطح في جميع أنحاء العالم، يتظاهر عادةً على شكل طفح جلدي يسبب الحكة يصيب الغشاء المخاطي وقد يصيب الشعر والأظافر.

الإمراضية

من المحتمل أن يكون للمرض أساس مناعي ذاتي نظراً لترافقه مع مرض التهاب الأمعاء، وتليف الكبد الصفراوي الأولي، والتهاب الكبد المناعي الذاتي، والتهاب الكبد B و C، والثعلبة البقعية، والوهن العضلي الوخيم والورم التوتي. هناك أيضاً أوجه تشابه مع مرض الطعم ضد الثوي (GVHD). يمكن أن يصيب الحزاز المسطح أحياناً العائلات وقد تم الإبلاغ عن ارتباطات محتملة بأنماط مستضدات HLA في الحزاز المسطح ولكن لا يوجد نمط وراثة واضح. في خزعة الجلد، تشمل التغيرات النسيجية المميزة فرط التقرن، وتنكس الخلايا القاعدية، وارتشاح الخلايا اللمفاوية التائية الثقيلة التي تشبه الشريط في الأدمة الحليمية، وارتشاحها في للبشرة (توجه البشرة) ويصبح الوصل البشروي الآدمي أشبه بأسنان المنشار.

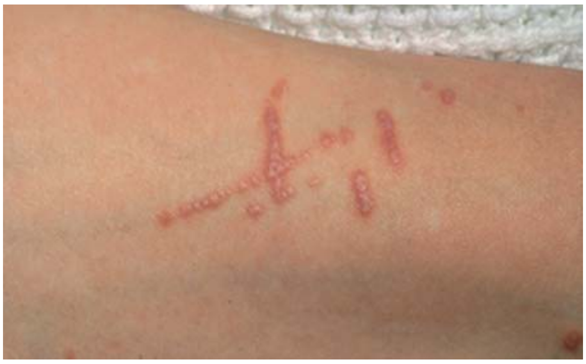
الميزات السريرية

يصيب الحزاز المسطح كلا الجنسين وفي أي عمر، على الرغم من أنه عادةً يصيب الأشخاص ما بين 30 و60 عاماً. يظهر بشكل عام على الأطراف البعيدة، والأكثر شيوعاً في الرسغين والساعدين (الشكل 29.38) وعلى أسفل الظهر. يرافقه حكة شديدة وتكون الآفات عبارة عن حطاطات لامعة ومسطحة ومتعددة الأضلاع مع شبكة بيضاء مميزة على السطح (سطور ويكهام). وقد تظهر آفات جديدة في مواقع

إصابة الجلد (ظاهرة Köbner) وقد يصبح الانتشار واسعاً. قد تستمر الآفات الفردية لعدة أشهر ويمكن أن تنتشر ويزداد حجمها عن طريق الخدش، خاصةً في أسفل الساقين. عادةً ما يتطلب انتشار الطفح أشهراً ولكن يمكن أن يصبح مزمناً خاصة في الشكل الضخامي. يعد التغيير الصباغي التالي للالتهابات أمراِ شائعاً خاصة في أنواع البشرة الداكنة.

تحدث إصابة الغشاء المخاطي في 30–70 ٪ من المرضى، عادةً كشبكة من السطور البيضاء المزركشة على الغشاء المخاطي الشدقي واللسان.

غالباً ما تكون هذه التغييرات الشفوية بدون أعراض ويجب البحث عنها عند الفحص ويمكن أيضا أن تتأثر الأعضاء التناسلية والأسطح المخاطية الأخرى. تحدث إصابة الأظافر في حوالي 10٪ ويمكن أن تتراوح من تنقرات طولانية إلى ضمور الأظافر التخرب والتندب (الظفرة) وفقدان الأظافر وإصابة فروة الرأس عادةً يظهر على شكل ثعلبة تندبية التهابية وغالباً مع تخصُّل الشعر المتبقي. إن التظاهر الكلاسيكي للحزاز المسطح لا لبس فيه، ولكن المتغيرات غير النمطية الأقل شيوعاً والتي تشمل الأنواع الحلقية والضامرة والشعاعية والخطية والفقاعية والجرابية والمصطبغة والتقرحية يمكن أن تمثل تحدياً تشخيصياً.



الشكل 29.38 الحزاز المسطح. حطاطات عنيفة على الساعد. تنشأ في موقع صدمة خطية طفيفة. (ظاهرة كوبنر).

الاستقصاءات

يجب إجراء خزعة الجلد إذا كان هناك شك تشخيصي ويجب أخذ قصة دوائية دقيقة على الرغم من أن التظاهر الكلاسيكي للحزاز المسطح عادةً ما يكون 'مجهول السبب'، فإن الفرق الرئيسي هو تفاعل الحزاز الناجم عن المخدرات (انظر أدناه). تشمل التشخيصات التفريقية الأخرى الصدفية والنخالية الوردية والنخالية الأشنية المزمنة والزهري الثانوي ويجب أجراء فحص للأمراض الباطنة، مثل التهاب الكبد.

التدابير

عادةً ما تكون الحالة محددة لذاتها على الرغم من أنها نادراً ما تستمر لسنوات، وخاصة الحزاز المسطح الفموي.

العلاج عرضي وتفيد الغلوكوكورتيكويدات موضعياً أو عن طريق الحقن لمرض الشكل الضخامي، وتفيد المضمضة الفموية لتخفيف الحكة في الإصابة الفموية وتلزم دورات قصيرة من الغلوكوكورتيكويدات الجهازية مطلوبة في بعض الأحيان للمرض واسع النطاق.

يمكن أن تكون الأشعة فوق البنفسجية أو Puva أو الأشعة فوق البنفسجية 1 مفيدة، وبالنسبة للأمراض المزمنة، قد تكون هناك حاجة إلى الرتينوئيدات أو مثبطات المناعة، مثل السيكلوسبورين أو الميثوتريكسات. يوجد خطر منخفض ولكنه مهم للتحول الخبيث مع استمرار أمراض الفم والأعضاء التناسلية، لذا فإن العلاج الفعال والمراقبة والإقلاع عن التدخين أمر مهم.

الطفح الحزازي المحدث بالأدوية

من المهم تحديد التفاعلات الحزازية التي يسببها الدواء والتي يصعب تمييزها سريرياً ونسيجياً عن الحزاز المسطح مجهول السبب. المسببات المحتملة: هي الذهب، الكينين، مثبطات مضخة البروتون، السلفوناميدات، البنسيلامين، مضادات الملاريا، الأدوية المضادة للسل، مدرات البول الثيازيدية، حاصرات β، مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، السلفونيل يوريا، الليثيوم والأصباغ في مطوري الألوان (انظر **الإطار 29.35**).

داء GVHD الطعم مقابل الثوي

أحد مضاعفات عملية زراعة الخلايا المكونة للدم (تُعرف بشكل عام بزراعة نقي العظم أو زراعة الخلايا الجذعية)

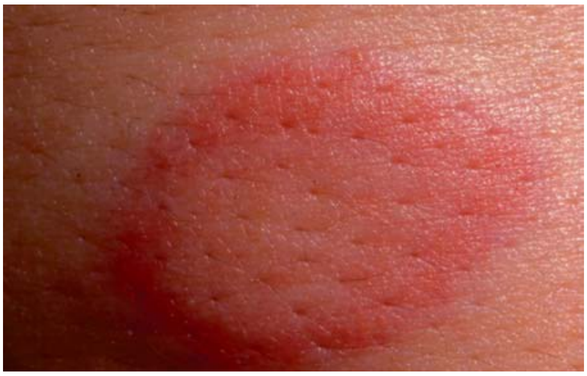
الخطيرة والمهددة للحياة أحيانًا. في المرحلة الحادة من هذا المرض يظهر التهاب جلد محدد يترافق مع التهاب الكبد. بعد حوالي 3 أشهر، يمكن أن GVHD يتظاهر على شكل طفح حزازي على الراحتين والأخمصين والوجه والجذع العلوي. قد تؤدي سماكة الجلد المتصلب التدريجي، المرتبطة بالتغيرات الصباغية إلى تقلصات ومحدودية في الحركة.

الشرى

ينتج من الوذمة الجلدية الموضعية الثانوية التالية بزيادة مؤقتة في نفاذية الشعيرات الدموية. إذا كانت الوذمة تتضمن طبقات تحت الجلد أو تحت المخاطية، يتم استخدام مصطلح الوذمة الوعائية.

العلامات السريرية

قد يترافق الشرى الحاد مع وذمة وعائية في الشفتين والوجه واللسان والحلق، ونادراً ما يترافق مع الوزيز وآلام البطن والصداع وحتى الحساسية المفرطة. يعتبر الشرى الموجود لمدة تقل عن 6 أسابيع حاداً ومزمناً إذا استمر لأكثر من 6 أسابيع. الانتبار الفردي (التعريف: مناطق منفصلة زائلة من الوذمة الجلدية، غالباً ما تكون بيضاء مركزياً بسبب إخفاء إمدادات الدم المحلية عن طريق السوائل يمكن أن يكون الانتبار حطاطات أو بقع أو لطخ ولويحات (الشكل. 29.39). تستمر لمدة تقل عن 24 ساعة فإذا استمرت أكثر، يجب التفكير بالتهاب الأوعية الدموية الشروية، ويمكن معرفة مدة الشرى عن طريق الرسم حول الآفة وإعادة التقييم بعد 24 ساعة. يجب أن يبحث في القصة المرضية عن الأسباب المحتملة، بما في ذلك الأدوية (الإطار 29.24). ويمكن أيضاً تقييم المحفزات الجسدية في اختبار التحدي، مثل اختبار كتوبية الجلد أو اختبار الضغط. ويجب أيضاً الاستفسار عن تاريخ العائلة والأدوية، وخاصة مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، مهم في الوذمة الوعائية، قد يكون الفحص غير ملحوظ أو قد يكون واضحاً (الشكل. 29.39). يجب مداعبة الجلد بقوة بعصاة من أجل التأكد مما إذا كانت كتوبية الجلد موجودة أم لا، يعد تحلل الخلايا البدينة وإطلاق الهيستامين والوسائط الآخرى في الأوعية هو أساس الشرى (الشكل. 29.40). الشرى العفوي المزمن (المعروف سابقاً باسم الشرى المزمن مجهول السبب أو الشرى العادي المزمن) هو الشرى المزمن الأكثر شيوعاً وله دور في التسبب بأمراض المناعة الذاتية في بعض الحالات.



الشكل. 29.39 **الشرى.** الحمامى، التي تظهر الأوعية الجلدية المتوسعة، والوذمة (مع الوذمة الجلدية العلوية التي تحجب الحمامى مركزياً) واضحة. لاحظ عدم وجود تغييرات البشرة.

29.24 أسباب الشرى

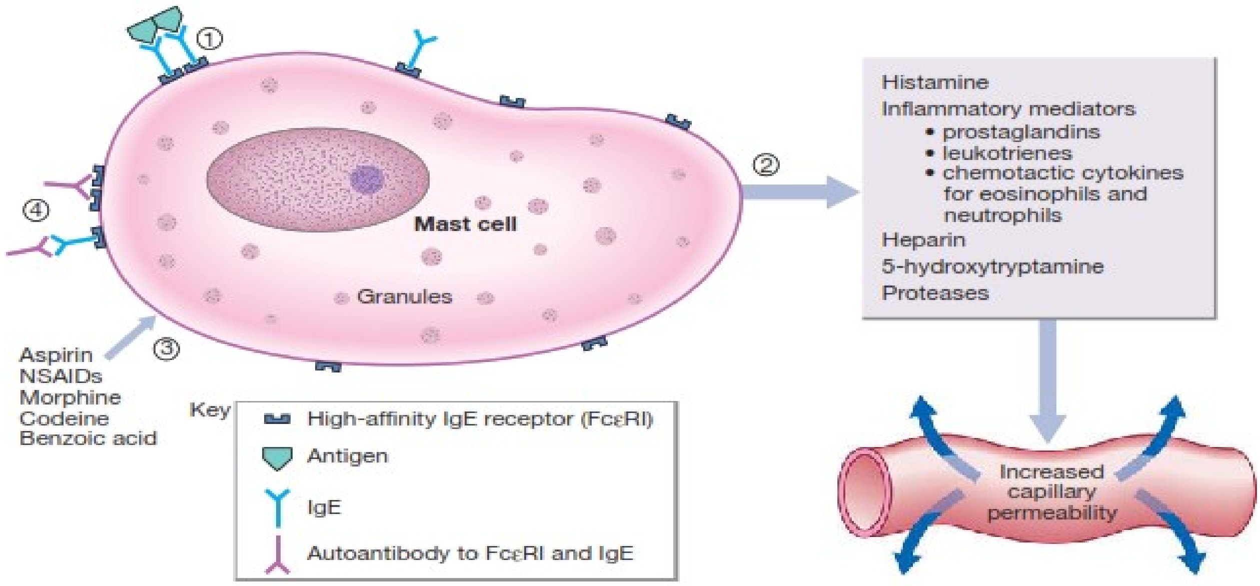
الشرى الحاد والمزمن

- المناعة الذاتية: بسبب الأجسام المضادة التي تربط مستقبلات IgE على الخلايا البدينة.
- مسببات الحساسية في الأطعمة والمستنشقات
- مسببات الحساسية الملموسة: اللاتكس، لعاب الحيوانات
- الأدوية: انظر الإطار 29.35
- المحفزات الجسدية: الحرارة والبرودة والضغط والشمس والعرق والماء.
- الالتهابات: الطفيليات المعوية والتهاب الكبد.
- أخرى: مرض الذئبة الحمراء والحمل وأمراض الغدة الدرقية.
- مجهول السبب: الشرى العفوي المزمن والوذمة الوعائية.

التهاب الأوعية الدموية الشروية

- التهاب الكبد B، مرض الذئبة الحمامية الجهازية SLE، مجهول السبب.

(IgE= الغلوبولين المناعي E ؛ SLE = الذئبة الحمامية الجهازية)


①
②
③
④
Mast cell
Granules
Histamine
Inflammatory mediators
• prostaglandins
• leukotrienes
• chemotactic cytokines for eosinophils and neutrophils
Heparin
5-hydroxytryptamine
Proteases
Increased capillary permeability
Aspirin
NSAIDs
Morphine
Codeine
Benzoic acid
Key
High-affinity IgE receptor (FcεRI)
Antigen
IgE
Autoantibody to FcεRI and IgE

الشكل 29.40 **الألية الأمراضية في الشرى.** يحدث تحلل الخلايا البدينة بعدة طرق. (1) النوع الأول من فرط الحساسية يسبب التحبب، (2) تحبب الخلايا البدينة العفوية في الشرى المزمن، (3) تحلل الخلايا البدينة الكيميائي، (4) المناعة الذاتية، مع الأجسام المضادة *IgE* موجهة ضد مستقبلات *IgE* أو *IgE* نفسها. الهستامين والليكوترين هي وسائط ذات صلة بشكل خاص في الشرى، ربما لا يكون إطلاق الهيبارين عاملاً رئيسياً في الشرى ولكنه يلعب دوراً في هشاشة العظام التي يمكن أن تحدث في كثرة الخلايا البدينة الجهازية. (*IgE* = الغلوبولين المناعي *E*، *NSAID* = مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية).

الاستقصاءات

يجب أن تسترشد الاستقصاءات بالقصة المرضية والأسباب المحتملة ولكنها غالباً ما تكون سلبية، خاصة في الشرى الحاد، قد يكون بعض أو كل ما يلي مناسباً:

- تعداد الدم الكامل: فرط الحمضات في العدوى الطفيلية أو سبب الأدوية.
- معدل ترسيب كرات الدم الحمراء (ESR) أو لزوجة البلازما: مرتفعة في التهاب الأوعية الدموية.
- اليوريا والإلكتروليتات، اختبارات وظائف الغدة الدرقية والكبد، دراسات الحديد: قد تكشف عن اضطراب جهازي أساسي.
- مسببات الحساسية المحتملة: المحار، الفول السوداني، عث غبار المنزل. ذات أهمية خاصة إذا كان هناك وذمة وعائية الحاوية على IgE والـ IgE المحددة.
- الأجسام المضادة الذاتية، وخاصة العامل المضاد للنواة: إيجابية في الذئبة الحمامية الجهازية (SLE) وغالباً ما تكون إيجابية في التهاب الأوعية الدموية الشروية وأمراض المناعة الذاتية الأخرى، مثل قد التهاب المفاصل الروماتويدي والتهاب الكبد المناعي الذاتي أو أمراض الغدة الدرقية.
- إذا كانت مستويات المتممة C3 و C4 منخفضة بسبب استهلاكها، يجب قياس نشاط المثبط C1 esterase.
- مسح العدوى: يمكن الإشارة إلى مسح التهاب الكبد وفيروس نقص المناعة البشرية.
- خزعة الجلد: في حالة الشك بالتهاب الأوعية الدموية الشروية.
- اختبارات المقاومة: لتأكيد الشرى الجسدي، مثل كتوبية الجلد والضغط والحرارة والبرودة.

التدبير

من الضروري إزالة أو علاج أي محفز، على الرغم من أنه قد لا يتم تحديد ذلك في معظم الحالات، قد يتم تراجع الشرى بواسطة الأسبرين ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والكوديين والمواد الأفيونية، وينصح باقتراح بدائل مثل الباراسيتامول، في الشرى المزمن، عادة ما تكون مضادات

الهيستامين غير المهدئة، مثل فيكسوفينادين fexofenadine أو لوراتادين loratadine أو سيتريزين cetirizine مفيدة.

إذا كان هناك نقص في الاستجابة بعد أسبوعين، يجب استخدام مضادات الهيستامين غير المهدئة البديلة ويمكن إضافة H2-blocker، مثل السيميتيدين cimetidine أو رانيتيدين ranitidine. ويمكن استخدام مثبتات الخلايا البدينة أو مضادات مستقبلات الليكوترين، مثل مونتيلوكاست montelukast، لمرض معند أكثر.

بالنسبة للشري المزمن، فإن العلاج بالضوء بالأشعة فوق البنفسجية ضيق الحزمة ذو قيمة وقد أثبت فعاليته، يتم وصف الغلوكوكورتيكوئدات الجهازية على نطاق واسع للشري ولكن لا تسطب في معظم الحالات إذا تم استخدام الجلوكوكورتيكويدات الجهازية، يمكن رؤية الفعالية فقط بجرعات عالية نسبياً وهي مناسبة فقط للدورات القصيرة العرضية في الحالات الحادة، وعادة ما تكون مرتبطة بالوذمة الوعائية. المرضى الذين لديهم تاريخ من الحساسية المفرطة التي تهدد الحياة، كما هو الحال في حساسية الفول السوداني أو لدغة الدبور يجب أن يحملوا مجموعة حقن الأدرينالين (الإبينفرين) التي تستخدم ذاتياً. تتم مناقشة تدبير الحساسية المفرطة والوذمة الوعائية الوراثية في الفصل 4. وقد يكون الجسم المضاد أحادي النسيلة omalizumab فعالاً في المرضى الذين يعانون من الشرى المتمرد الشديد.

الأمراض الفقاعية

يمكن أن تحدث تقرحات على أي مستوى في الجلد وهناك مجموعة متنوعة من العوارض المختلفة، اعتماداً على العيب الأساسي ومستوى المشاركة وقد تطورت معرفة الأساس الجزيئي للعديد من اضطرابات التقرح بشكل كبير من خلال فهم العمليات الأساسية للالتصاق الخلوي ودراسات الاضطرابات الوراثية النادرة، وخاصة انحلال البشرة الفقاعي (الإطار29.25) ويركز هذا القسم على الأمراض الجلدية الأولية.

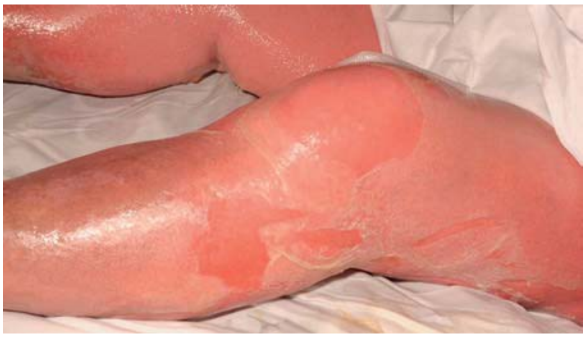
29.25 تصنيف انحلال البشرة الفقاعي

النمط	طريقة الوراثة	مستوى التقرح	الشذوذات
البسيط	جسمية جسمية	الخلايا القاعدية للبشرة	الكيراتين 5 و14
الموصل	سائدة جسمية	الصفيحة النجمية	Laminin-5 و$\alpha_4\beta_6$ إنتغرين
المصنع	متنحية جسمية وسائدة ومتنحية	الأدمة تحت الصفيحة	الكولاجين VII.

انظر الشكل 29.1

انحلال البشرة السمي

انحلال البشرة السمي (TEN) حالة طبية طارئة حيث ترتبط تقرحات الجلد المخاطي الواسعة بارتفاع معدل الوفيات، عادةً ما يكون محدثاً بالأدوية (انظر الإطار 29.35)، مع مضادات الاختلاج والسلفوناميدات والسلفونيل يوريا ومضادات الالتهاب غير الستيروئيدية والويبورينول allopurinol والعلاج المضاد للفيروسات القهقرية غالباً ما يكون لها دور، عادةً بعد 1–4 أسابيع من بدء الدواء، يصبح المريض مريضاً بشكل نموذجي وغالباً ما يكون محمراً، تتطور الحمامى والتقرحات في البداية على الجذع ولكن بسرعة تشمل كل الجلد، ويعد الألم الجلدي علامة الإنذار المبكر، تتجمع صفائح البثور وتعرى، ويكون الجلد الأساسي مؤلماً وحمامياً (الشكل 29.41)، يؤدي الضغط الجانبي اللطيف بتمسيد الجلد إلى انفصال البشرة (علامة نيكولسكي)، مما يدل على شدة هشاشة الجلد. عادةً ما تكون إصابة الغشاء المخاطي تقرحية وقد تكون تقرحات الجلد والغشاء المخاطي نزفية ويتم استخدام درجة شدة المرض (الإطار 29.26) للتنبؤ بالنتيجة. التشخيص التفريقي الرئيسي متلازمة الجلد بالمكورات العنقودية المبسترة، على الرغم من أن التشخيص عادةً ما يكون واضحاً في مريض بالغ تناول دواء مسبب للمرض. وغالباً ما يكون هناك تداخل مع متلازمة ستيفن جونسون Stevens–Johnson والآفات المصابة خاصة على الراحتين والأخمصين، قد يكون واضحاً.



الشكل 29.41 انحلال البشرة السمي. لاحظ الحمامى الواسعة والوذمة وفقدان البشرة الثانوي للكاربامازيبين.

29.26 درجة شدة المرض لانحلال البشرة السمي SCORTEN

العامل

- العمر > 40 سنة
- معدل ضربات القلب > 120 نبضة / دقيقة
- السرطان أو الورم الخبيث الدموي
- مساحة سطح الجسم المعنية > 10 %
- يوريا الدم > 10 مليمول / لتر (28 mg/dL)
- بيكربونات المصل < 20 مليمول / لتر
- غلوكوز الدم–14 مليمول / لتر (252 mg/dL)

معدلات الوفيات

- 0–1 عامل الحاضر = 3 %
- 2 عوامل = 12 %
- 3 عوامل = 35 %
- 4 عوامل = 58 %
- ≥ 5 عوامل =90 %

From Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: a severity-ofillness score for toxic epidermal necrolysis. J Invest Dermatol 2000; 115:149–153.

يجب إجراء خزعة الجلد كاملة السماكة عند الشك بالتشخيص للأنسجة والتألق المناعي المباشر وذلك لاستبعاد التشخيصات المناعية أو التشخيصات الأخرى. يعد تحديد ووقف الدواء المسبب أمر ضروري، ويعتبر الإنتان وفشل الأعضاء المتعددة من المخاطر الرئيسية، وتعتبر العناية المركزة في جناح الأمراض الجلدية المخصص أو وحدة العناية المركزة أو الحروق ذات أهمية قصوى. العلاج داعم مع الضمادات المعقمة والمطريات المنتظمة، والاهتمام الدقيق بتوازن السوائل وعلاج العدوى إذا تطورت. تعد إصابة مجرى البول والعين أمر شائع ويجب البحث عنه وعلاج أعراضه حيث أنه من الممكن أن يترك عقابيل عند من يشفون منه كتندب العين والاحليل. لا يوجد دليل قاطع على أن الغلوبولين المناعي الوريدي أو الغلوكوكورتيكوئد الجهازي أو السيكلوسبورين يحسن النتائج والبقيا.

الأمراض المناعية

هناك أنواع فرعية مختلفة من مرض المناعة التي تصيب المرضى من مختلف الأعمار ولها خصائص سريرية (الإطار 29.27)، الاستقصاء الرئيسي هو خزعة بيضاوية مأخوذة من حافة (البثرة أو الفقاعة او التقرح) حديثة (الإطار 29.28). يتم تخفيض العينة إلى النصف: يتم وضع نصفها في الفورمالين للأنسجة اللاحقة، بينما يتم إرسال القسم الآخر طازجاً لإجراء لتألق المناعي المباشر ويجب أيضا إرسال المصل للتألق المناعي غير المباشر في مرض المناعة المشتبه به.

الفقاع الفقاعي

الفقاع الفقاعي (BP) يعد المرض المناعي الأكثر شيوعاً ويحدث في جميع أنحاء العالم، مرض يصيب كبار السن ويبلغ متوسط عمر ظهوره 65 عاماً ويتأثر الذكور والإناث بالتساوي.

الإمراضية

ينجم المرض عن الأجسام المضادة الذاتية (BP-230 and BP-180) الموجهة ضد مستضدات hemi-desmosomal BP، BPAg-1 (داخل الخلايا) وBPAg-2 (الكولاجين من النوع السابع عشر الغشائيXVII)، على التوالي. يبدأ ربط الجسم المضاد للمستضد في التنشيط والالتهاب، مع ضرر نصفي ديزموسوم وتقرحات تحت الجلد.

الصفات السريرية

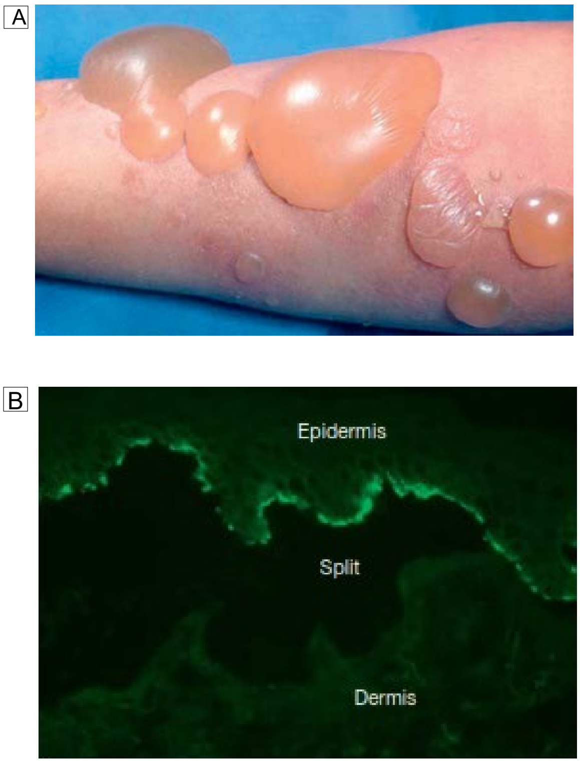
غالباً ما يكون هناك فترة طويلة من ظهور طفح جلدي حمامي حاك والشرى قبل تطور الفقاعات المتوترة (الشكل. 29.42 A). الدخنيات (بالتعريف: كيسات كيراتين البشرة الصغيرة) قد تتطور بسبب اضطراب الغشاء القاعدي. ولا تعد إصابة الغشاء المخاطي شائعة.

29.27 عمر ظهور اضطرابات الجلد المناعية

المرض	العمر
الفقاع الشائع	40_60 سنة
الفقاع foliaceus	أي عمر (شكل مستوطن في أجزاء من البرازيل وجنوب إفريقيا، من سنوات المراهقة فصاعداً)
الفقاع الفقاعي	الستينات فما فوق
التهاب الجلد الحلئي الشكل	الشباب، المرتبطة بمرض الاضطرابات الهضمية
مرض IgA الخطي	أي عمر
الحمل الفقاعي	النساء الحوامل
انحلال البشرة الفقاعي	أي عمر
الذئبة الحمامية الفقاعية	الشابات ذو البشرة السوداء.

الاستقصاءات

يمكن إجراء التشخيص عن طريق خزعة الجلد، والتي تظهر تقرحات تحت الجلد مع ارتشاح التهابي غني بالحمضات، يوضح التألق المناعي المباشر وجود IgG و C3 في الغشاء القاعدي (الشكل 29.42 ب)، وقد يظهر التألق المناعي غير المباشر عياراً إيجابياً للأجسام المضادة للبشرة المنتشرة. القدرة على تمييز انحلال البشرة الفقاعي يتطلب دراسات التلوين المناعي باستخدام مصل المريض على الجلد تقسيم الملح. في BP، يتم ترسيب المواد المناعية إلى جانب البشرة (hemi-desmosome) من الجلد في حين في انحلال البشرة الفقاعي اكتساب تترسب إلى قاعدة الانقسام (النوع السابع الكولاجين/anchoring fibrils).



الشكل 29.42 **الفقاع الفقاعي**. *A*. نُفاطات وحيدة المسكن كبيرة ومتوترة. *B*. تألق مناعي على الجلد المشقوق بالملح، يظهر نفطة تحت الجلد وترسب خطي *IgG* و *c3* في منطقة الغشاء القاعدي.

التدبير

القشرانيات السكرية الموضعية القوية جداً فعالة وقد تكون كافية في المرضى المسنين المدنفين ومع ذلك، يجب تطبيقها على جميع المواقع، وليس فقط الجلد المصاب. التتراسيكلين، مثل الدوكسيسيكلين، لها دور مهم وقد تحد من استخدام الغلوكوكورتيكوئيدات الجهازية. ومع ذلك، فإن معظم المرضى الذين يعانون من مرض واسع النطاق يحتاجون إلى القشرانيات السكرية الجهازية (0.75 mg/ kg/day أو أقل)، وغالباً ما يتم دمجها مع مثبطات المناعة كعوامل تجنيب القشرانيات.

في الأمراض المقاومة للحرارة الشديدة، تستخدم أحياناً علاجات أخرى، مثل الغلوبولين المناعي الوريدي أو ريتوكسيماب، ولكنها ذات فعالية غير مثبتة. وَغالباً ما تزول الحالة على مدى بضع سنوات.

29.28 النتائج السريرية والاستقصاءات في الاضطرابات المناعية

المرض	مكان البثور	طبيعة البثور	إصابة الغشاء المخاطي	المستضد	تعميم الأجسام المضادة (indirect IF)	الأجسام المضادة الثابتة
الفقاع الشائع	الجذع والرأس	الرخو والهش العديد من الأشكال	100%	Desmoglein-1 and 3(120 kD)	IGg	(IgG, C3 intercellular (epidermal))
الفقاع foliaceus	الجذع	في كثير من الأحيان غير موجودة وتآكلات متعددة قد تحاكي التهاب الجلد	كلا	(Desmoglein-1)	IGg	(IgG, C3 intercellular (epidermal)
الفقاع الفقاعي	الجذع والثنيات والأطراف	متوترة ودخنيات كما البثور	أحياناً	(BP-230 and 180)	IGg 70%	(IgG, C3 at BMZ)
التهاب الجلد الحلئي الشكل	المرفق وأسفل الظهر والأرداف	شجب وغالبا ما تكون غير موجودة	كلا	غير معروف	مضاد للبطانة والأنسجة	(Granular IgA in papillary dermis)
مرض IgA الخطي	واسع الانتشار	متوترة، وفي كثير من الأحيان التكوين الحلقي، 'سلسلة من الخرز'	متكرر	غير معروف	50% لديهم عيار منخفض من الأجسام المضادة المنتشرة	(Linear IgA at BMZ)
الحمل الفقاعي	حول السرة والأطراف	متوترة ودخنيات كما البثور	نادر	(Collagen XVII (part of hemi-desmosome, BP-180)	الأجسام المضادة المنتشرة BP-180 (type XVII collagen) (and BP-230)	(C3 at BMZ)
انحلال البشرة الفقاعي	واسع الانتشار	متوترة ومتندبة ودخنيات	شائع بنسبة 50%	(Type VII collagen)	IgG (anti-type VII collagen)	(IgG at BMZ)
الذئبة الحمامية الفقاعية	واسع الانتشار	متوترة.	نادر	(Type VII collagen)	Anti-type VII collagen	(IgG, IgA, IgM at BMZ)

(BMZ = basement membrane zone; IF = immunofluorescence; Ig = immunoglobulin)

الفقاع

الفقاع أقل شيوعا من BP ويميل إلى أن يكون المرضى أصغر سناً.

الإمراضية

السبب هو الأجسام المضادة IgG1 وIgG4، موجهة ضد desmogleins-1 and 3، مما أدى إلى ظهور تقرحات داخل البشرة. قد تحدث المتلازمة تلقائياً أو تكون ثانوية للأدوية مثل البنسيلامين أو كابتوبريل والأورام الخبيثة الكامنة (الفقاع الورمي). الفقاع foliaceus هو شكل سطحي للغاية، حيث يتم توجيه الأجسام المضادة ضد desmoglein-1 فقط وتؤثر فقط على البشرة الأكثر سطحية.

المظاهر السريرية

عادةً ما يكون الجلد والأغشية المخاطية مصابين على الرغم من أن المرض قد يقتصر على الغشاء المخاطي فقط والذي قد يتأثر بشدة. ونظراً لارتفاع مستوى الانقسام داخل البشرة، تكون البثور رخوة، ويمكن تمزقها بسهولة وغالباً لا ترى سليمة. يعد التآكل شائع وعلامة نيكولسكي تكون إيجابية وعادةً ما يتأثر الجذع، ويرتبط هذا مع مراضة ووفيات عالية.

الاستقصاءات

يمكن إجراء التشخيص عن طريق خزعة الجلد، والتي تظهر تقرحات داخل البشرة وانحلال الخلايا الشائكة، مع تألق مناعي مباشر إيجابي لـ IgG (عادة IgG1 أو IgG4) وC3 في محيط الخلايا الكيراتينية، مما يعطي مظهر 'chicken wire' داخل البشرة. يمكن أيضا استخدام عيار الاضداد الذاتية البشروية الجائلة في الدوران لمراقبة نشاط المرض. يجب الاستقصاء عن أمراض المناعة الذاتية أو الأورام الخبيثة المرتبطة بها في حالة الاشتباه في الفقاع الورمي.

التدبير

الفقاع أكثر صعوبة علاجياً من BP والجرعات العالية للقشرانيات السكرية النظامية مثل بريدنيزولون (0.5–1.0 mg/kg/ day) تكون مطلوبة، غالباً ما يتم استخدام الآزوثيوبرين والسيكلوفوسفاميد كعوامل تحافظ على الغلوكوكورتيكوئيد ولكن يمكن النظر في مجموعة من مثبطات المناعة الأخرى من أجل مرض معند شديد، بما في ذلك الميثوتريكسات، السيكلوسبورين، ميكوفينولات موفيتيل، الغلوبولين المناعي الوريدي، تبادل البلازما، الفصادة الضوئية خارج الجسم وريتوكسيماب، في كثير من الأحيان، مطلوب علاج طويل الأمد لمنع الانتكاس.

التهاب الجلد الحلئي الشكل

التهاب الجلد الحلئي الشكل (DH) هو اضطراب تقرحات المناعة الذاتية التي ترتبط بقوة مع مرض الاضطرابات الهضمية (CD)، في حين أن أقل من 10٪ من الأفراد المصابين CD يصابون بمرض DH، فإن جميع المرضى المصابين بمرض DH تقريباً لديهم دليل على ضمور زغبي جزئي في خزعة الأمعاء، حتى لو لم تكن لديهم أعراض معدية معوية وإنه من غير الواضح لماذا يصاب بعض مرضى CD بمرض DH والبعض الآخر لا يصاب به وعلى الرغم من أن DH هو مرض فقاعي، إلا أنه نادراً ما تظهر الحويصلات والبثور السليمة حيث أن الحالة حاكة بشدة لدرجة أن السحجات على الأسطح الباسطة للأذرع والركبتين والأرداف والكتفين وفروة الرأس قد تكون العلامات الوحيدة. يمكن إجراء التشخيص عن طريق خزعة ثالث الجلد، والتي تظهر حويصلة تحت الجلد في الحليمات الجلدية وتسلل غني بالعدلات والحمضات.

يظهر التألق المناعي المباشر IgA الحبيبية في الأدمة الحليمية. يجب تقييم الأجسام المضادة المضادة للبطن الداخلي transglutaminase الأنسجة وإجراء خزعة الصائم إذا لزم الأمر. تستجيب الحالة عادة لنظام غذائي خال من الغلوتين، ولكن إذا لم يكن الأمر كذلك، فيمكن أيضاً استخدام الدابسون.

مرض IgA الخطي

يحدث عند الأطفال (مرض فقاعي مزمن في الطفولة) والبالغين، وعادةً ما يكون محدوداً ذاتياً، على الرغم من أنه يمكن أن يكون نشطاً لبضع سنوات ويمكن للأدوية، ولا سيما الفانكومايسين أن تكون سبباً ثانوياً.

يمكن أن تظهر البثور على الجلد الحمامي أو الشرى أو الطبيعي المظهر وغالباً ما تشكل تكويناً حلقياً على حافة الآفة: 'مجموعات من الجواهر' (حلقية الشكل) و' سلسلة من الخرز ' (حلقي/ متعدد الحلقات). إصابة الغشاء المخاطي شائعة والآثار على العينين مهمة، حيث أن تندب القرنية يمثل خطراً مع مرض طويل الأمد. تتمّ رؤية الـIgA الخطّي على الغشاء القاعدي بالتلوين المناعي المفلور المباشر، ويتوضع إمّا على أرضية أو سقف الجلد المفصول. قد يكون الدابسون أو السلفابيريدين أو بريدنيزولون أو الكولشيسين أو الغلوبولين المناعي الوريدي فعالاً.

انحلال البشرة الفقاعي

يؤثر هذا المرض المزمن المتقرح على الجلد والأغشية المخاطية ويسبب تندب، قد يكون تساقط الشعر وضمور الأظافر مشكلة وغالباً ما تتبع البثور الصدمة وتتطور الدخينات، وقد يكون من الصعب جداً التمييز بين أمراض المناعة الأخرى، مثل الفقاع الفقاعي.

وهو ناتج عن جسم مضاد IgG للكولاجين من النوع السابع VII، مما يؤدي إلى ظهور تقرحات تحت الجلد وتسلل التهابي مختلط، على الرغم من أن الأخير قد لا يكون بارزاً. يظهر

التألق المناعي المباشر على الجلد المعرض للخطر IgG وC3 عند تقاطع الجلد والبشرة وتحليل النمط قد يكون مفيداً في التمييز بين الفقاع الفقاعي. عادة ما يظهر الفحص المجهري المناعي غير المباشر على جلد الإنسان الطبيعي المنقسم IgG وIgA في أرضية البشرة المستحثة صناعياً، بينما في توطين الأجسام المضادة BP سيكون على سطح البشرة.

من الصعب جداً علاج انحلال البشرة الفقاعي، لأنه غالباً لا يستجيب بشكل جيد لمثبطات المناعة،تشمل الدعائم الأساسية للعلاج القشرانيات السكرية الجهازية مع الدابسون أو الكولشيسين، قد تكون هناك حاجة إلى طرق أخرى مثبطة للمناعة وتشمل السيكلوسبورين والآزوثيوبرين والغلوبولين المناعي وفصادة البلازما وريتوكسيماب. قد تترافق الحالة مع مرض التهاب الأمعاء والتهاب المفاصل الروماتويدي والورم النخاعي المتعدد والأورام اللمفاوية، وبالتالي يجب البحث عن الأمراض المصاحبة المرتبطة بها.

البورفيريا الجلدية المتأخرة والبورفيريا الكاذبة

قد تسبب هذه الحالات أيضا ظهور تقرحات (انظر الإطارين 29.9 و29.35). تمت مناقشة البورفيريا بمزيد من التفصيل في الفصل 14.

اضطرابات التصبغ

آفات ناقصة التصبغ

تشمل الاضطرابات التي تسبب نقص التصبغ و/أو تصبغ ما يلي:

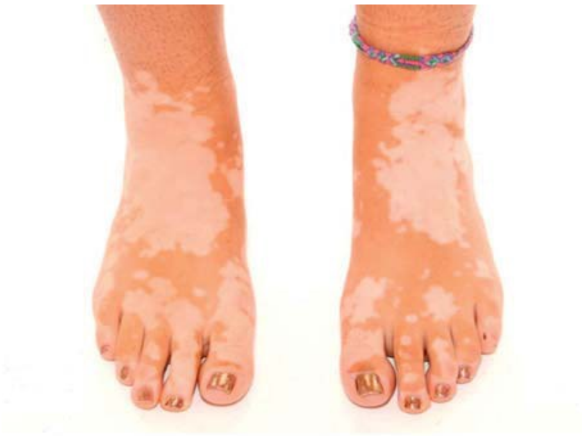
- البهاق
- المهق
- النخالية البيضاء: مناطق ناقصة الصباغ على الوجه، خاصة عند الأطفال، مع أو بدون تقشر وعادةً ما تعتبر أكزيمائية.
- النخالية المبرقشة: يمكن أن يحدث نقص تصبغ أو فرط تصبغ أقل شيوعاً.
- نقص التنسج النقطي مجهول السبب: مناطق صغيرة متعددة من التصبغ تنشأ في الجلد المعرض للشمس بشكل مزمن.
- بيلة الفينيل كيتون وقصور النخامية نادراً.

البهاق

البهاق هو حالة مكتسبة تؤثر على 1٪ من السكان في جميع أنحاء العالم حيث يؤدي الفقدان البؤري للخلايا الصباغية إلى ظهور بقع من نقص التصبغ، يعد التاريخ العائلي الإيجابي للبهاق شائعاً نسبياً لدى المصابين بأمراض واسعة النطاق، ويرتبط هذا النوع أيضاً بأمراض المناعة الذاتية الأخرى وقد تؤدي الصدمة وحروق الشمس (من خلال ظاهرة Köbner) إلى ظهور البهاق. ويعتقد أن يكون نتيجة لتدمير المناعة الذاتية بوساطة الخلايا من الخلايا الصباغية ولكن غير معروف السبب وراء استهداف بعض المناطق دون الأخرى.

المظاهر السريرية

غالباً ما يكون البهاق المعمم ثنائية الجانب ويتضمن اليدين والمعصمين والقدمين والركبتين والرقبة، بالإضافة إلى مناطق حول فتحات الجسم (الشكل. 29.43) قد يصبغ شعر فروة الرأس واللحية والحاجبين والرموش أيضاً.



الشكل. 29.43 **البهاق**. بقع موضعية متناظرة من الجلد المصطبغ.

بينما يقتصر البهاق القطعي على جزء واحد من الجسم ولكن ليس بالضرورة جلدياً، ويتم تحديد بقع التصبغ بشكل حاد وفي القوقازيين قد تكون محاطة بفرط تصبغ، يمكن رؤية صبغة متقطعة حول الجريبات داخل المنطقة غائبة التصبغ وغالباً ما تكون أول علامة على إعادة التصبغ، لا يوجد تاريخ أو دليل على وجود التهاب داخل البقع، مما قد يكون مفيداً في التمييز بين البهاق ونقص التصبغ التالي للالتهابات ويكون الإحساس في البقع المصطبغة أمر طبيعي (على عكس الجذام السلي)، يعزز فحص وود للضوء (Wood's light) التباين بين الجلد المصطبغ وغير المصطبغ. وبطبيعة الحال لا يمكن التنبؤ بها ولكن معظم البقع تبقى ثابتة أو تكبر.

التدبير

قد تكون حماية البقع من التعرض المفرط للشمس بالملابس أو واقي الشمس مفيدة لتجنب حروق الشمس، بالإضافة إلى أن مستحضرات التجميل المموهة قد تكون مفيدة خاصة في ذوي البشرة الداكنة، في البشرة الفاتحة، قد تكون الحماية الضوئية والغطاء التجميلي كل ما هو مطلوب. القشرانيات السكرية الموضعية القوية جداً أو القوية لها فعالية محدودة فيما يتعلق بإعادة التصبغ، قد يكون لـ pimecrolimus الموضعي أو tacrolimus أيضا دور كعامل تجنيب للقشرانيات السكرية، و يمكن أيضا استخدام العلاج بالضوء مع الأشعة فوق البنفسجية الضيقة أو PUVA، الأشعة فوق البنفسجية ضيقة النطاق هي العلاج الأكثر فعالية المتاحة للبهاق المعمم، ولكن حتى الدورات الطويلة جداً لا تؤدي في كثير من الأحيان إلى نتيجة مرضية. إن غياب leucotrichia (الشعر الأبيض في منطقة البهاق) ووجود نمط ثلاثي الألوان (ثلاثة ألوان – لون البشرة الطبيعي ونقص التصبغ وإزالة التصبغ) هي سمات تنبؤية جيدة. من المرجح أن يستجيب البهاق على الوجه والجذع والأطراف القريبة أكثر من استجابة اليدين والقدمين.

بشكل استثنائي، يتم استخدام تصبغ الجلد الطبيعي غير المصاب أو النهج الجراحي مع نقل الخلايا الصباغية الذاتية، باستخدام مجموعة من التقنيات بما في ذلك ترقيع الجلد المقسم وترقيع سقف البثور، في بعض الأحيان على الجلد المتلقي للجلد في حالات شديدة محددة.

يختلف تأثير البهاق بشكل ملحوظ بين السكان، في شبه القارة الهندية، يمكن تمييز التأثيرات بسهولة أكثر من الأفراد ذوي البشرة الفاتحة في شمال أوروبا، يظهر التصبغ أيضاً في الجذام، مما يعني أن الأفراد المصابين بالبهاق غالباً ما يتم وصمهم. قد يكون التأثير العاطفي للبهاق هائلاً الدعم النفسي ضروري ومهم في العلاج.

المهق العيني الجلدي

ينتج المهق عن مجموعة من التشوهات الجينية التي تؤدي إلى انخفاض الانتاج الحيوي للميلانين في الجلد والعينين حيث يكون عدد الخلايا الصباغية طبيعي (على عكس البهاق) وعادة ما يتم توريث المهق كصفة جسمية متنحية وهناك عدة أنواع وأشكال مختلفة. يرجع المهق من النوع 1 إلى خلل في جين التيروزيناز tyrosinase، الذي يحد منتجه من معدل إنتاج الميلانين.

يعاني الأفراد المصابون من غياب شبه كامل للصبغة في الجلد والشعر عند الولادة، مما يؤدي إلى شحوب الجلد والشعر الأبيض، وفشل إنتاج الميلانين في القزحية والشبكية كذلك يعاني المرضى من رهاب الضوء، وضعف الرؤية غير القابل للتصحيح مع الانكسار، والرأرأة الدورانية، والحول المتناوب المرتبط بتشوهات في الألياف العصبية في الجهاز البصري.

الشكل الثاني من المهق ناتج عن خلل في P gene الذي يثبط قناة بروتين ion في الميلانوسوم melanosome. قد يعاني المرضى من انخفاض إجمالي في الميلانين في الجلد والعينين، ولكن قد يتأثرون بشكل أقل من النوع 1 من المهق. يتطلب الكشف عن النوع الثاني من المهق تحليلاً وراثياً، حيث يوجد الكثير من عدم التجانس المظهري.

مرضى المهق العيني الجلدي معرضون بشكل كبير لخطر الإصابة بحروق الشمس وسرطان الجلد في المناطق الاستوائية، يموت الكثير بسبب سرطان الخلايا الحرشفية أو في حالات نادرة سرطان الجلد في بداية حياة البالغين، ومن

المثير للاهتمام، أنها قد تتطور استجابةً للتعرض لأشعة الشمس.

التدابير

الحماية الصارمة من الضوء، مع تجنب أشعة الشمس (بما في ذلك التعرض المهني) والملابس والقبعات وواقيات الشمس أمر مهم كما أن التشخيص المبكر وعلاج أورام الجلد أمر ضروري.

زيادة التصبغ

- فرط التصبغ المنتشر: الأكثر شيوعاً ولكن قد تترسب أصباغ أخرى في الجلد، مثل تغير اللون البرتقالي في الكاروتينيميا والبرونز مع داء ترسب الأصبغة الدموية.
- تصبغ الغدد الصماء: قد يحدث في عدة حالات، يصف الكلف بقعاً منفصلة من تصبغ الوجه تحدث أثناء الحمل وعند بعض النساء اللائي يتناولن موانع الحمل الفموية، آلية هذه الحساسية الهرمونية المتزايدة الموضعية غير معروفة فقد يكون التصبغ المنتشر الذي يكون منتشر بكثرة في تجاعيد الجلد والأغشية المخاطية سمة من سمات مرض أديسون ومتلازمة كوشينغ ومتلازمة نيلسون والفشل الكلوي المزمن بسبب زيادة مستويات الببتيدات الصباغية النخامية، بما في ذلك هرمون قشر الكظر (ACTH).
- فرط تصبغ الموقع المكشوف بالصور: يحدث في بعض البورفيريات ولكن يمكن أيضاً أن يكون ناتجاً عن الأدوية.
- التصبغ الناجم عن الأدوية (الإطار 29.29): قد يكون منتشراً أو موضعياً ليس دائماً بسبب فرط التصبغ ولكن في بعض الأحيان يحدث بسبب ترسب الدواء أو المستقلب.
- فرط التصبغ البؤري: يظهر في الآفات مثل النمش، والتي تتميز بالمناطق البؤرية لزيادة التصبغ.

تحديد السبب مهم حيث قد يزيد التعرض للشمس من خطر زيادة التصبغ ويمكن استخدام مستحضرات الهيدروكينون الموضعية لتفتيح البشرة في بعض أنواع فرط التصبغ، ولكن يجب توخي الحذر، خاصة في أنواع البشرة الداكنة.

29.29 التصبغ الناجم عن المخدرات

الأدوية	مظهرها
الأميودارون	مواقع مكشوفة بالصور ، رمادي أردوازي
الزرنيخ	منتشر البرونزية تصبغ قطرة المطر تصبغ
بليوميسين	بني
بوسلفان	بني منتشر
الكلوروكين	مواقع مكشوفة بالصور ازرق رمادي
كلوفازيمين	احمر
ميباكرين	اصفر
مينوسكلين	السف واللثة مواقع الندبات تكون رمادي اردوازي
الفينوثيازين	مواقع مكشوفة بالصور رمادي اردوازي
السورالين	مواقع مكشوفة بالصور بني

اضطرابات الشعر

يمكن تقسيمها إلى اضطرابات تسبب تساقط الشعر (الثعلبة) أو نمو الشعر الزائد (فرط الشعر والشعرانية).

الثعلبة

تتميز الثعلبة بفقدان الشعر، وتقسم إلى منتشرة وموضعية غير منتشرة وأنواع فرعية إلى تسبب تندب ولا تسبب تندب (الإطار 29.30).

الإمراضية

يمكن ملاحظة الثعلبة بالاقتران مع الاضطرابات الالتهابية التي تسبب التندب (الحزاز المسطح، الذئبة القرصية) وغيرها التي لا تسبب التندب (سعفة الرأس، الصدفية، الأكزيما الدهنية). وتناقش هذه الشروط في موقع آخر.

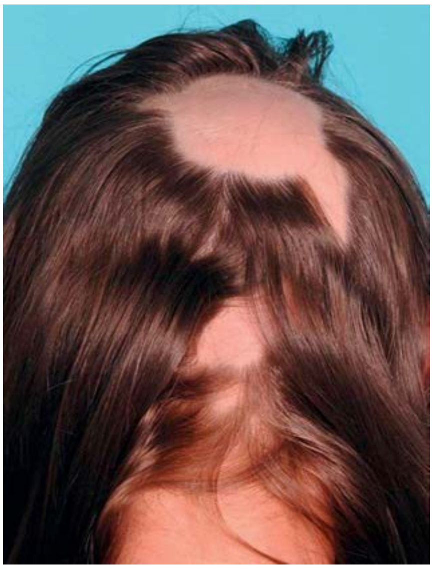
الحاصة البقعية لها أساس مناعي ذاتي وهناك مكون وراثي قوي، له تاريخ عائلي في حوالي 20٪ من الحالات، بالإضافة إلى التأتب، فإنه يرتبط بأمراض المناعة الذاتية الأخرى،

وخاصة أمراض الغدة الدرقية، ومتلازمة داون ويعد سبب الصلع الوراثي غير واضح ولكن من المحتمل أن يكون متعدد العوامل، مع حساسية مستقبلات وراثية وهرمونية.

الأعراض السريرية

داء الثعلبة:

يظهر عادة مع بقع محددة جيداً وموضعية وغير التهابية ولا تسبب تندب، عادة على فروة الرأس (الشكل. 29.44). تظهر شعيرات علامة التعجب المرضية (الشعر الآيل الى السقوط، مستدق نحو فروة الرأس) أثناء تساقط الشعر النشط. يمكن أن يحدث نمط منتشر (من الثعلبة) بشكل شائع على فروة الرأس. يمكن أن تتأثر الحواجب والرموش واللحية وشعر الجسم. الثعلبة الكلية يحدث فيها فقدان كامل للشعر في فروة الرأس والثعلبة الشاملة هو فقدان كامل للشعر في جميع أنحاء الجسم وقد يحدث تأليب الأظافر. إعادة النمو العفوي أمر معتاد بالنسبة للبقع الصغيرة من الثعلبة ولكن التشخيص الصحيح للبقع الكبيرة، والمشاركة الأكثر شمولاً، والظهور المبكر والارتباط بالتأتب.



الشكل. 29.44 داء الثعلبة. الانتشار الواسع نسبياً والتعدي على خط الشعر الخلفي هي أعراض تنبؤية ضعيفة.

29.30 تصنيف أسباب تساقط الشعر

الموضع	الانتشار
بدون ندبة	
سعفة الرأس داء الثعلبة الصلع الوراثي الصدمة (نتف الشعر، الجر، مستحضرات التجميل) الزهري	الصلع الوراثي تساقط الشّعر الكَرَبِي قصور الغدة الدرقية فرط نشاط الغدة الدرقية قصور الغدة النخامية داء السكري مرض فيروس نقص المناعة البشرية نقص التغذية (وخاصة الحديد) أمراض الكبد بعد الولادة داء الثعلبة الزهري الأدوية التي تسببها: العلاج الكيميائي، الرتينوئيدات
تندب	
الذئبة الحمامية القرصية الحزاز المسطح الحلأ النطاقي الثعلبة الكاذبة سعفة الرأس / الشهدة القشيعة (ضَرْبَةٌ السيف) مجهول السبب العيوب أثناء النمو	شبيه القرص العلاج الإشعاعي التهاب الجريبات ديكالفان decalvans الحزاز المسطح.

الصلع الوراثي

الصلع الذكوري هو فيزولوجي عند الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 20 عاماً على الرغم من أنه يمكن أن يحدث أيضاً عند المراهقين كما أنها وجدت في النساء، ولا سيما بعد انقطاع الطمث. بشكل مميز، يتضمن الصدغي في البداية والمشاركة اللاحقة للتاج ('نمط الذكور')، على الرغم من أنه غالباً ما يكون منتشراً عند النساء

الاستقصاءات

تشمل الفحوصات المهمة تعداد الدم الكامل، واختبارات وظائف الكلى والكبد، وتحليل نسبة الحديد، ووظيفة الغدة الدرقية، وفحص الأجسام المضادة الذاتية، وأمصال الزهري، حيث يمكن أن تسبب العديد من الأمراض الجهازية، وخاصة نقص الحديد وقصور الغدة الدرقية، ثعلبة منتشرة غير تندبية. قد تساعد اختبارات سحب الشعر في تحديد نسبة التنامي إلى شعر telogen ولكنها تتطلب خبرة لتفسير التحليل بالشكل الصحيح حيث يجب إرسال الكشط والنتف لمخبر الفطريات إذا كان هناك التهاب موضعي وقد تؤكد خزعة فروة الرأس والتألق المناعي المباشر لتندب الثعلبة تشخيص الحزاز المسطح أو الذئبة الحمامية القرصية ولكن هناك حاجة إلى استشارة أخصائيين.

التدبير

يجب معالجة أي حالة كامنة، مثل نقص الحديد، قد تؤدي إلى تحسن سريري ويمكن أن يكون للثعلبة تأثير كبير على نوعية الحياة وعادةً ما يكون الدعم النفسي مطلوباً.

قد ينمو الشعر تلقائياً في داء الثعلبة وقد يكون من المناسب عدم تقديم أي تدخل، في حين أن بعض العلاجات قد تحفز نمو الشعر بينما لا يوجد دليل على أن أي علاج يغير مسار المرض بشكل أساسي.

قد يكون هناك بعض الاستجابة للغلكوكورتيئيدات الموضعية أو المحقونة داخل الآفة وPUVA أو العلاج المناعي مع ديفينسيبرون diphencyprone قد تكون فعالة، مع دليل على نمو الشعر، ولكن هناك خطر الانتكاس عند التوقف عن العلاج. تستخدم الدورات القصيرة من القشرانيات السكرية الجهازية أحياناً في محاولة للحد من داء الثعلبة الواسع التدريجي بشكل خاص ولكن لا ينبغي استخدامها على المدى الطويل كما يعد خطر الانتكاس عند التوقف مرتفع. التجارب الجارية لمثبطات (Janus kinase JAK) قد توفر الأمل في المستقبل للمرضى الذين يعانون من هذا المرض الصعب. قد يساعد فيناسترايد finasteride الجهازي بعض الذكور المصابين بالثعلبة الأندروجينية، يمكن استخدام المينوكسيديلminoxidil الموضعي عند الذكور والإناث المصابين بالثعلبة الأندروجينية، ولكن إذا كان هناك نتائج إيجابية يجب أن يستمر العلاج إلا أنه مكلفاً.

عند الإناث، يمكن استخدام العلاج المضاد للأندروجين، مثل أسيتات سيبروتيرون cyproterone acetate. الشعر المستعار غالباً ما يكون مناسباً لثعلبة واسعة النطاق. تعتبر جراحة فروة الرأس وزراعة الشعر الذاتية باهظة الثمن ولكن يمكن استخدامها لعلاج الصلع الوراثي.

فرط الشعر (الشعرانية)

فرط الشعر هو زيادة عامة أو موضعية في الشعر وقد تكون خلقية أو مكتسبة ويمكن أن يكون أولياً أو ثانوياً: على سبيل المثال للأدوية مثل السيكلوسبورين أو المينوكسيديل أو ديازوكسيد أو الورم الخبيث أو اضطرابات الأكل.

قد يكون العلاج بالليزر أو الإيفلورنيثين eflornithine، الذي يثبط أورنيثين ديكاربوكسيلاز ويوقف نمو الشعر أثناء استخدامه مفيداً. وعندما يكون فرط الشعر نمطاً ذكرياً، يطلق عليه الشعرانية.

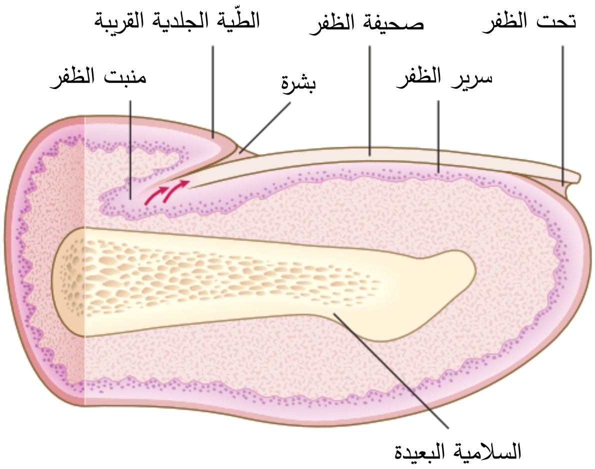
الشعرانية

الشعرانية هي نمو الشعر النهائي في نمط الذكور عند الإناث، سبب معظم الحالات غير معروف، وعلى الرغم من أنه قد يحدث بسبب فرط الأندروجينية ومتلازمة كوشينغ ومتلازمة تكيس المبايض، إلا أن أقلية صغيرة فقط من المرضى لديهم خلل هرموني يمكن إثباته وغالباً ما ترافقه حالة نفسية سيئة وقد تكون موانع الحمل الفموية التي تحتوي على مضادات الأندروجين مثل أسيتات سيبروتيرون أو العلاج بالليزر أو الإيفلورنيثين الموضعي مفيدة.

اضطرابات الأظافر

يمكن أن تتأثر الأظافر بكل من الأمراض الموضعية والجهازية، يتكون جهاز الظفر من مطرق الظفر وصفيحة الظفر والتي تنشأ من المطرق وتقع على سرير الظفر (الشكل.

29.45)، تنتج خلايا المطرق وبدرجة أقل سرير الظفر ثم الصفيحة الكيراتينية. ويمكن الحصول على معلومات هامة من ثنية الظفر بما في ذلك الشعيرات الدموية المتوسعة والبشرة الخشنة في مرض النسيج الضام (الشكل. 29.46) والتهاب الداحس، هذا الأخير يحدث عادةً بشكل مزمن في الأفراد الذين يقومون بعملنا، في أولئك الذين يعانون من مرض السكري أو ضعف الدورة الدموية الطرفية، وبعد زيادة إجراءات الأظافر التجميلية وتقليم الأظافر القوي.



الشكل. 29.45 صفيحة الظفر والسرير. تشير الأسهم إلى اتجاه نمو الأظافر.

المتغيرات العادية

يحدث التجعيد الطولي والخرز لصفيحة الظفر مع تقدم العمر، غالباً ما تحدث البقع المستعرضة البيضاء (striate leuconychia) بسبب المساحات الهوائية داخل الصفيحة.

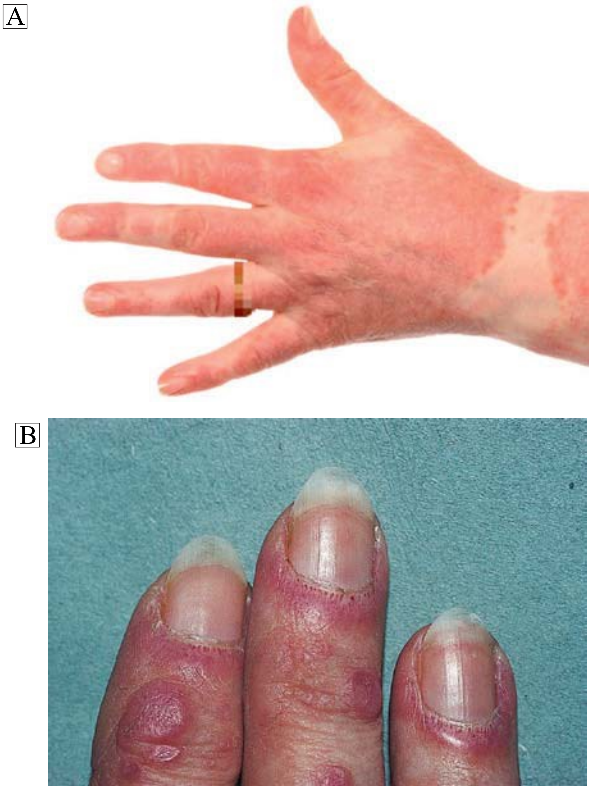
سعفة الظفر

- قضم الأظافر عادة شائعة جداً، تؤدي السعفة المتكررة القريبة من طية الظفر إلى امتداد عرضي وتثقيب مركزي للظفر.
- يمكن أن تتسبب الصدمات المزمنة الناتجة عن الأحذية والرياضة غير الملائمة في زيادة سماكة الظفر واضطرابه (داء الظفر (onychogryphosis) ونمو أظافر القدم اللاحقة.
- النزف الشظوي عبارة عن خطوط طولية دقيقة وخطية بنية داكنة في الصفيحة (انظر الشكل 16.89)، عادةً ما تكون ناجمة عن الصدمة خاصة إذا كانت بعيدة بشكل غير مألوف يمكن أن تحدث في صدفية الأظافر وهي أيضاً سمة مميزة لالتهاب الشغاف المعدي.
- الورم الدموي تحت لسان الظفر هو تغير لون صفيحة الظفر إلى الأحمر أو الأرجواني أو الرمادي والبني، وعادةً ما يكون في إصبع القدم الكبير (الشكل 29.47). عادةً ما تكون هذه الأورام الدموية بسبب الصدمة، على الرغم من أن تاريخها قد لا يكون واضحاً، الفارق الرئيسي هو الورم الميلانيني تحت اللسان، على الرغم من أن البداية السريعة، ونقص مشاركة طيات الظفر مع نمو الظفر هي أدلة لتشخيص الورم الدموي. ونحتاج للخزعة عند الشك بالتشخيص.

إصابة الأظافر في الأمراض الجلدية

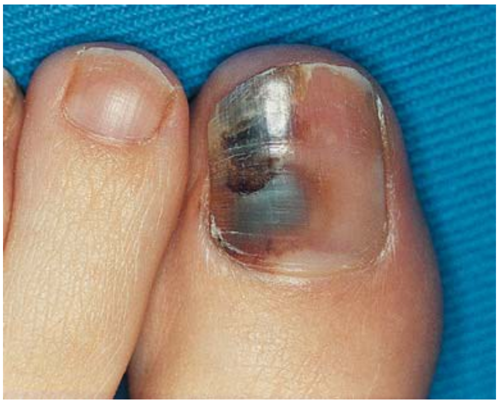
- عدوى الفطريات الجلدية / فطور الأظافر: تم شرحه سابقاً.
- الصدفية: إصابة الأظافر شائعة (انظر الشكل. 29.35 ب).
- الأكزيما: قد تكون الأظافر لامعة بسبب فرك الجلد ويمكن أن يحدث تأليب جيد وإذا كان هناك أكزيما حول الظفر، فقد يصبح الظفر ضمورياً مع سماكة وانتشار عرضي ويعد الداحس شائع.
- الحزاز المسطح: قد يكون هناك نتوء طولي وترقق في الظفر، مما يعطي نسيج ورق الصنفرة (القصبة الهوائية)، وخطوط حمامية (erythronychia)، وفرط تقرن تحت اللسان، وتصبغ، وفي الحالات الشديدة، الظفرة (انقسام الظفر بسبب التليف المركزي والتندب، يعطي مظهر مجنح) وحثل أظافر مدمر.

- داء الثعلبة: يمكن أن يحدث تأليب صفيحة الظفر والقصبة الهوائية.



الشكل 29.46 التهاب الجلد والعضلات.

A. صورة–تفاقم. *B*. لاحظ المشاركة البارزة حول اللسان. الحمامي والشعيرات الدموية المتوسعة والمتعرجة في طية الظفر القريبة والبشرة الخشنة هي سمات مرض النسيج الضام.



الشكل 29.47 ورم دموي تحت اللسان.

إصابة الأظافر في الأمراض الجهازية

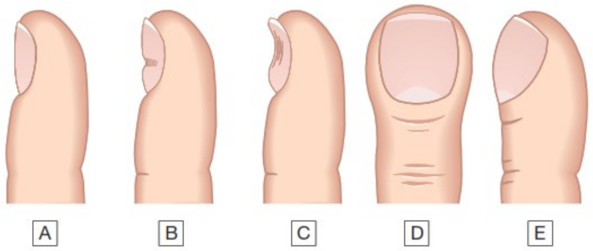
قد تتأثر الأظافر بالعديد من الأمراض الجهازية ونذكر أدناه أمثلة مهمة:

- خطوط بو: تحدث النتوءات الأفقية / الفجوات في صفيحة الظفر في وقت واحد في جميع المسامير (**الشكل 29.48 ب**)، عادةً ما تتبع مرضاً جهازياً ويُعتقد أنها ناتجة عن توقف نمو مؤقت للخلايا في مصفوفة الظفر يهاجرون بعد ذلك مع نمو الظفر ويبلغ نمو الأظافر الطبيعي حوالي 0.1 مم / يوم لأصابع اليد و0.05 مم / يوم لأصابع القدم، لذلك يمكن عادةً تقدير توقيت الاضطراب الجهازي من خلال موضع Beau’s lines
- تقعد الأظافر: يحدث هذا التشوه المقعر على شكل ملعقة بسبب نقص الحديد (**الشكل C29.48**).
- التعجر: في المراحل المبكرة، تُفقد الزاوية بين الظفر القريب وثنية الظفر، في شكله الأكثر، قد يكون هناك تورم في الأصابع البعيدة (**الشكلان 29.48 D وE**) أو أصابع القدم تشمل الأسباب سرطان القصبات، والتليف (خاصة مع ورم الظهارة المتوسطة)، وأمراض الرئة القيحية أو التليفية، وأمراض القلب الخلقية، والتهاب الشغاف المعدي، ومرض التهاب الأمعاء، والتليف الصفراوي والتسمم الدرقي. في حالات نادرة، يمكن أن يكون التعجر عائلياً أو مجهول السبب.
- تلون الأظافر: قد يحدث التبييض في حالة نقص ألبومين الدم. يمكن العثور على أظافر "نصف ونصف" Half-and-half (بيضاء قريبة وأحمر / بني بعيداً) في الفشل الكلوي، قد تؤدي مضادات الملاريا وبعض الأدوية الأخرى أحياناً إلى تغيير لون الأظافر.

إصابة الأظافر في الأمراض الخلقية

يمكن أن تتأثر الأظافر بالأمراض الخلقية، مثل انتفاخ البطن الخلقي، وهي حالة نادرة، عادةً ما تكون سائدة، ناتجة عن طفرات في جينات الكيراتين الخاصة بالتمايز A6 وB6 و16

و17. وينتج عن ذلك تقرن الجلد الراحي الأخمصي وتغير لون الأظافر وسمكها. بسبب فرط التقرن تحت الفطري، منذ الولادة.



شكل 29.48 الظفر في المرض الجهازي. *A*. خط. *B*. خط بو، *C*. تقعر الظفر، *E* و *D*. تعجر.

أمراض الجلد في الطب العام

تظهر العديد من الأمراض الجلدية للتخصصات الطبية الأخرى، تم سرد هذه في الإطار 29.31 والأكثر شيوعاً التي لم تتم مناقشتها في مكان آخر مفصلة أدناه.

الحالات التي تشمل الأوعية الدموية الجلدية

التهاب الأوعية الدموية

تظهر الإصابة الوعائية للجلد عادةً على شكل فرفرية مجسوسة (انظر الشكل 24.53)، يتم تأكيد التشخيص عن طريق خزعة الجلد، جنباً إلى جنب مع فحص الأنسجة والتألق المناعي وقد تمت مناقشة الأسباب الكامنة وعلاجها في الفصل 24.

تقيح الجلد الغنغريني

عادةً ما تكون الآفة الأولية لتقيح الجلد الغنغريني (PG) عبارة عن عقدة أو بثرة مؤلمة وملتهبة وتتحلل مركزياً وتتطور بسرعة إلى قرحة ذات حافة أرجوانية أو بثرية متورمة أو متقشرة (الشكل 29.49). قد تكون الآفات مفردة أو متعددة وتصنف على أنها تقرحية أو بثرية أو فقاعية أو نابتة.

يحدث PG عادةً عند البالغين، وعلى الرغم من أنه قد يحدث بشكل منفصل، إلا أنه يرتبط عادةً بمرض أساسي، لا سيما مرض التهاب الأمعاء والتهاب المفاصل الالتهابي واعتلال الدم ونقص المناعة وعدوى فيروس العوز المناعي البشري،

ويجب إجراء الاستقصاءات مع وضع هذه الارتباطات في الاعتبار. التشخيص سريري إلى حد كبير، لأن علم الأنسجة ليس محدداً، ويعد التسكين وعلاج العدوى البكتيرية الثانوية والضمادات الداعمة مهمة.

29.31 مشاكل الجلد في الطب العام

مشاكل الجلد الأولية

- التهاب النسيج الخلوي
- التهاب الأوعية الدموية
- تقرحات الساق
- تقرحات الضغط.

إصابة الجلد في مرض متعدد الأجهزة

- وراثي: الورم العصبي الليفي والتصلب الحدبي
- الورم الصفراوي
- الداء النشواني
- البورفيريا
- الساركويد
- الذئبة الحمامية الجهازية
- التصلب اللويحي.

تفاعلات الجلد غير النوعية والمتغيرة للأمراض الجهازية

- الشرى
- الحمامى عديدة الأشكال
- الحمامي الحلقيّة
- العقدية الحمامية
- تقيح الجلد الغنغريني
- متلازمة سويت
- الحكة المعممة

الأمراض الجلدية المرتبطة بالأورام الخبيثة

- التهاب الجلد والعضلات
- الحكة المعممة
- الشواك الأسود
- التهاب الوريد الخثاري السطحي

مشاكل الجلد المرتبطة باضطرابات طبية معينة

- الكبد: حكة معممة، تصبغ، العنكبة الوعائية، حمامي راحية، تعجر الأظافر.
- الكلى: حكة معممة، صقيع يوريمي، تصبغ.
- داء السكري: النخر الشحمي، اعتلال الجلد السكري.
- داء كرون الجلدي

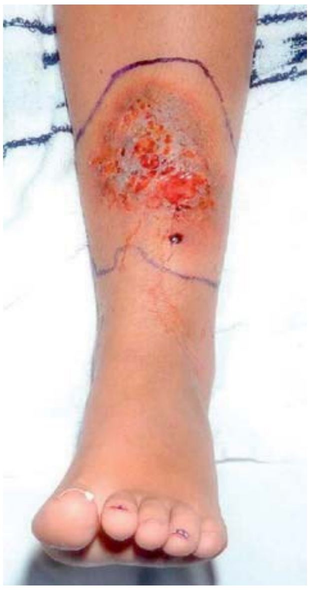
مشاكل الجلد الثانوية لعلاج الأمراض الجهازية

- الطفح الدوائي.

متنوع

- الورم الحبيبي الحلقي
- القشيعة

غالباً ماتكون المعالجة الجهازية بالقشرانيات السكرية والدابسون والسيكلوسبورين أو مثبطات المناعة الأخرى مطلوبة. حيث يمكن إضافة التتراسكلين لتإثيراته المضادة للالتهاب. وربما تكون المعالجة بمثبطات الـ TNF-α والـ Ustekinumab فعالة في الحالات الشديدة المعندة من تقيح الجلد الغنغريني PG. وبمجرد أن يحدث الشفاء تكون الانتكاسات متقطعة غالباً.



الشكل29.49 تقيح الجلد الغنغريني. هذا المريض لديه داء كرون. لاحظ النمط الغربالي لإعادة تكوين الظهارة، وهذا مايميز هذه الحالة.

الأمراض الجلدية الأخرى المتواسطة بالعدلات

وتشمل هذه الأمراض التهاب الجلد في سياق متلازمة سويت الحموية الحادة والتهاب الجلد لمرض الروماتيد، والتي تتميز بالالتهاب الشديد، تتكون أساساً من العدلات حول الأوعية الدموية. يمكن أن يكون هناك ضرر للأوعية (اعتلال أوعية دموية) لكن عادةً لا يحدث التهاب الأوعية الدموية الصريح.

قرحات الضغط Pressure sores

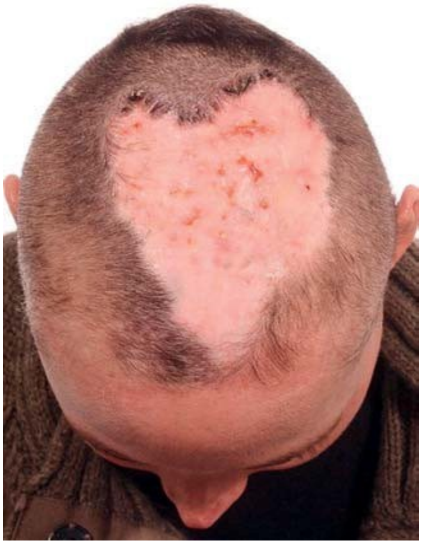
إنّ نقص التروية الدموية الموضعي المطول الناجم عن الضغط يمكن أن يؤدي إلى تطور قرحات الضغط، والتي يمكن أن تحدث بنسبة تصل إلى 30% من المسنين في المستشفى. حيث ترتبط مع معدلات اعتلال ووفيات ونفقات كبيرة للخدمات الصحية. وإنّ عوامل الخطر الرئيسية هي عدم الحركة وسوء التغذية ونقص الأكسجة الموضعي في الأنسجة على سبيل المثال مع فقر الدم وأمراض الأوعية الدموية الطرفية والسكري والانتان وضمور الجلد وضعف حاجز الحماية الجلدي، كما هو الحال في الأكزيما. حيث تتطور منطقة حمامية موضعية عند مواقع النواتئ العظمية (خاصة العجز والمدور الكبير والحدبة الإسكية والعقب والكعب الوحشي). وهذا يتطور إلى نفاطة ثم تآكل والذي سيتطور إلى قرحة نخرية عميقة، عادة ماتكون مستعمرة من قبل الزائفة الزنجارية إذا لم يتم تخفيف الضغط. الوقاية هي الأساس وتتضمن تحديد المرضى المعرضين للخطر وتقليب المريض المنتظم واستخدام فرشات هوائية ضغطية. كما يجب تصحيح العوامل المؤهبة مثل فقر الدم وسوء التغذية، بمجرد التشخيص، ويجب معالجة أي إنتان ذو أهمية وإزالة الأنسجة الميتة. كما أن الضمادات تشجع التحبب، لذلك قد يكون التداخل الجراحي ضرورياً.

أمراض النسيج الضام

الذئبة الحمامية Lupus erythematosus

يمكن تقسيم اضطراب المناعة الذاتية هنا إلى الذئبة الحمامية الجهازية SLE والذئبة الجلدية. والتي تشمل الذئبة الحمامية القرصية DLE والذئبة الحمامية الجلدية تحت الحادةSCLE . حيث تمت مناقشة ميزات SLE سابقاً. ويجب دائماً أن تؤخذ الأدوية التي تسبب DLE وSCLE في الحسبان (انظر الإطار 24.78 والإطار 29.34 و29.35 أدناه). تظهر الذئبة الحمامية القرصية DLE على شكل لويحات حمراء متقشرة مع انسداد جرابي على المواقع المعرضة للضوء في الوجه والرأس والرقبة والتي تختفي مع تندب وتغيّرات صباغية. وفي حال إصابة فروة الرأس قد يحدث الصلع الندبي عادةً. (الشكل 29.50). معظم مرضى DLE لا يطورون SLE. معظم المرضى الذين يعانون من SCLE لديهم إصابة جلدية منتشرة وعادة ما تتفاقم بسبب التعرض لأشعة الشمس مع إندفاع حلقي

أو متعدد الحلقات أو حطاطي شائك. عادة ما تكون الإصابة الجهازية شائعة والإنذار جيد عادةً. يوجد ترابط قوي مع الأجسام المضادة لمستضد RO/SS-A. يتم تأكيد تشخيص مرض الذئبة الحمامية من خلال التشريح المرضي والتألق المناعي المباشر. وقد تستجيب الذئبة الجلدية للقشرانيات الموضعية ومضادات الملاريا ومثبطات المناعة. تعتبر مضادات الملاريا والحماية من أشعة الشمس من الدعائم الأساسية في علاج الذئبة الجلدية. وقد يكون التثبيط المناعي الجهازي مطلوباً بالمرض المقاوم. من المفارقات أن الجرعة المنخفضة من العلاج بالأشعة فوق البنفسجية UVA1 يمكن أن تكون فعالة لمرض الذئبة.



الشكل 29.50 تندب الثعلبة الالتهابية. هذا المريض لديه ذئبة حمامية جهازية وملامح جهازية إضافية من ندبات التهابات الذئبة الحمامية القرصية.

الصلابة الجهازية (المجموعية) Systemic sclerosis

يتظاهر هذا المرض المناعي الذاتي متعدد الأجهزة بمتلازمة رينود شديدة وتقرحات إصبعية وتليف جلدي. وتشاهد الشعيرات الدموية المتوسعة ضمن طيات الظفر مع تمزقات بشروية بشكل متكرر. قد تم توضيح الملامح السريرية والتدبير في الفصل 24.

القشيعة Morphoea

هي شكل جلدي موضع من تصلب الجلد يمكن أن تؤثر على أي مكان في الجلد وفي أي عمر. تظهر عادة على شكل لويحة بنفسجية سميكة والتي يمكن أن تصبح لويحات مفرطة أو ناقصة التصبغ ويمكن أن تصبح معممة. توجد أشكال خطية منها وفي حال إصابة فروة الرأس تسبب حاصّة خطية تندبية (علامة ضربة السيفen coup de sabre) ولا تسبب القشيعة إصابة جهازية. ومن العلاجات التي قد تكون مجدية: الستيروئيدات القشرية الموضعية أو مثبطات المناعة أو العلاج الضوئي بشكل خاص بال PUVA أو UVA1 . ويمكن استخدام تثبيط مناعي أشمل (جهازي) في حال المرض الممتد والمقاوم للعلاج.

التهاب الجلد والعضلات Dermatomyositis

التهاب الجلد والعضلات هو مرض متعدد الأجهزة، يؤثر في الغالب على الجلد والعضلات والأوعية الدموية، تشمل السمات الجلدية النموذجية التهاب جلد احمراري بنفسجي اللون حول الحجاج ويشمل الأجفان العلوية، يمكن أن يؤثر في بعض الأحيان على أعلى الجذع والكتفين (علامة شال shawl sign) والأطراف. يمكن أيضاً ملاحظة خطوط حمامية خطية على ظهر اليدين والأصابع وحطاطات فوق البراجم (حطاطات غوترن Gottrons papules). الشعيرات الدموية المتوسعة والمتوسعة في ثنية الظفر، والتي يمكن رؤيتها بشكل أفضل باستخدام منظار الجلد وعادةً ما تكون البشرة الممزقة واضحة، غالباً ما يسبب الضوء تفاقماً ملحوظاً في التظاهرات الجلدية (شاهد الشكل 29.49).

الأمراض الحبيبومية Granulomatous disease

الورم الحبيبي الحلقي Granuloma annulare

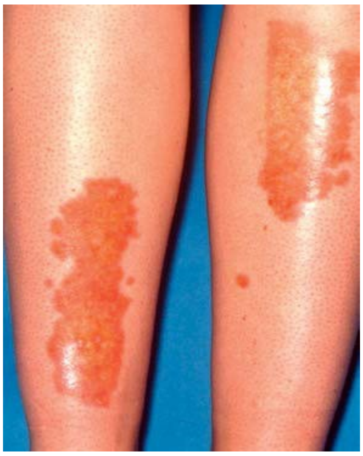
يعد هذا الحبيبوم مرضاً شائعاً وقد يكون عبارة عن رد فعل على مؤرج غير واضح عادةً.

تعد الحبيبومات الأدمية dermal granulomas سمةً بارزة فيه حيث تتداخل فيما بينها معطيةً مظهر السياج ومترافقة مع تغيرات في الكولاجين الأدمي. الحالة غير عرضية عموماً وقد

تظهر على شكل آفة جلدية معزولة ذات حواف حلقية حطاطية، أو أن تكون أكثر تعمماً وانتشاراً. تم اقتراح الترافق بين المرض المعمم ومرض السكري، ولكن لم يتم تأكيد هذا الارتباط بعد غالباً ما تتراجع الآفات بشكل عفوي. يعالج الشكل الموضع بحقن الستيروئيدات القشرية السكرية ضمن الآفة أو باستخدام المعالجة بالتبريد، أما الشكل المعمم للمرض فتستخدم له معالجة ضوئية بال UVA1 أو UVB أو PUVA .

النخر الشحمي Necrobiosis Lipoidica

هذه الحالة لها بعض السمات النسيجية المشتركة مع الورم الحبيبي الحلقي، على الرغم من غلبة النخر، تتميز الآفة بمظهر أصفر شمعي ضامر مع حافة بنفسجية في كثير من الأحيان (الشكل 29.51). يمكن رؤية الأوعية الدموية الكامنة بسهولة بسبب ضمور الأنسجة، عادة ما يظهر النخر الشحمي على السيقان وتكون عرضة للتقرح بعد الصدمة. يوجد ترابط قوي مع مرض السكري، حيث معظم مرضى النخر الشحمي يكون لديهم أو يطورون مرض السكري، على الرغم من ان أقل من 1% من مرضى السكري يطورون النخر الشحمي. المعالجة صعبة وتتضمن قشرانيات سكرية موضعية أو داخل الآفة شديدة الفعالية ومثبطات الكالسينورين الموضعية والعلاج الضوئي بال PUVA أو UVA1 ومثبطات المناعة الجهازية.



الشكل 29,51 النخر الشحمي. لويحات صفراء ضامرة مع حواف بنفسجية، على قصبة مريض مصاب بداء السكري.

الساركوئيد Sarcoidosis

تتميز هذه الحالة بوجود حبيبومات غير متجبنة، لسبب غير معروف، بالرغم من اقتراح عوامل معدية ووراثية، عادة ما يكون مرض متعدد الأجهزة، مع آفات جلدية بحوالي ثلث المرضى.

الملامح الجلدية يمكن أن تكون منعزلة وتتضمن لويحات وعقيدات جلدية بنفسجية مرتشحة والتي يمكن أن تؤثر بأي مكان وبالتحديد الأنف والأصابع (ذأب شرسي)، وبشكل أكثر عمومية حطاطات أو لويحات حلقية مفرطة أو ناقصة التصبغ. التغيرات الارتشاحية في الندبات والعقدة الحمامية (انظر الشكل 17.59). تم الإبلاغ عن المرض بشكل أكثر شيوعاً وقد يكون أكثر حدة في الأفارقة والأفارقة الامريكيين أو أسلاف الهنود. تم وصف الاستقصاء في الفصل 17.

ربما تستجسب الأمراض الجلدية للقشرانيات السكرية موضعياً او داخل الآفة، والعلاج بالتبريد وUVA1، والليزر أو PDT. تم وصف الملامح السريرية وتدبير الأمراض الجهازية في الفصل 17.

داء كرون الجلدي Cataneous chron,s disease

داء كرون الجلدي نادر، ويمكن أن يظهر على شكل لويحات مرتشحة حول الشرج أو حول الفم، ووذمة لمفاوية وجيوب، أو تنوسر ومرض حبيبومي فموي. هذه التغييرات يطلق عليها مصطلح الشكل النقيلي لداء كرون. وتظهر الدراسة النسيجية حبيبومات غير متجبنة. يمكن أن تحدث تغيّرات ارتكاسية في الجلد على شكل حمامى عقدة وتقيح الجلد الغنغريني والعلاج هو بعلاج المرض الأساسي.

البورفيريات Porphyrias

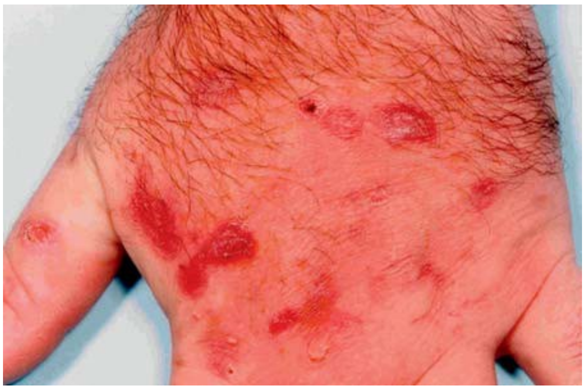
تشكل البورفيريات (الموصوفة في الفصل 14) مجموعة متنوعة من الأمراض الجلدية التي تنتج نقص أو غياب في فعالية إنزيمات معينة في مسار اصطناع الهيم –البورفيرين porphyrin-heam، ونتيجة لفقدان الفعالية الإنزيمية تتراكم طلائع البورفيرين porphyrin precursors الخاضعة لاستقلاب الأنزيم المتأثر. وفي حال امتصاص مركبات البورفيرين للضوء المرئي، تحدث تظاهرات جلدية وحساسية ضوئية، مما يفسر

امتلاك بعض أشكال البورفيريات (كالبورفيريا الجلدية المتأخرة) لتظاهرات جلدية وحساسية للضوء، وهو ما يفسر امتلاك بعض أشكال البورفيريات (كالبورفيريا الجلدية المتأخرة) لتظاهرات جلدية، وعدم امتلاك أشكال أخرى من البورفيريات لمظاهر جلدية (كما يحصل في البورفيريا الحادة المتقطعة) وتشمل التظاهرات الجلدية الشائعة للبورفيريا كل من النفاطات blistering في المناطق المعرضة للضوء، والهشاشة الجلدية والألم لدى التعرض للضوء.

البورفيريات الجلدية وحدوث الهشاشة الجلدية والنفاطات

على الرغم من أن البورفيريا الجلدية المتأخرة PCT قد تكون وراثية، إلا أن هذا غير شائع حيث تعتبرالبورفيريا المكتسبة أكثر أنواع البورفيريا شيوعاً في جميع أنحاء العالم، وهي ناجمة عن مرض مستبطن مزمن في الكبد يترافق مع فرط الحديد. غالباً مايتم تشخيص مرض الكبد من خلال فحص مظهر الجلد فقط، وبالتالي هو تشخيص مهم لا يمكن تفويته. تشمل السمات النموذجية زيادة هشاشة الجلد، وظهور تقرحات وتآكلات وشعرانية وتندبات والدخنيا milia التي تحدث في المناطق المعرضة للضوء، خاصة على ظهر اليدين (الشكل 29.52).

تشمل السمات الأقل شيوعاً فرط شعر الوجه، وفرط التصبغ والتغيرات المشابهة للقشيعة، قد يتعذر التمييز بين البورفيريا المتغيرة VP والكوبروبورفيريّة الوراثية Coproporphyria HCP من خلال المظاهر الجلدية ومن المهم وضع التشخيص الصحيح حيث أنّ النوبات العصبية الحشوية الحادة والتي قد تحدث بسبب الأدوية يمكن أن تحدث في VP وHCP ولكن ليس في PCT. قد يكون من المستحيل أيضاً تمييز البورفيريا الكاذبة عن PCT اعتماداً على المظاهر السريرية ، ولكن غالباً سببها دواء (عادةً نابروكسين Naproxen، انظر الإطار 29.35) أو عن طريق استخدام سريرالتشمس sunbed. عند الفحص يعتبر البورفيرين طبيعياً، يمكن أيضاً رؤية مظهر يشبه PCT في اليوريميا وذلك بسبب الفشل الكلوي، لكنه ناتج عن تراكم البورفيرين بسبب ضعف الإطراح وليس بسبب عيب في الإنزيم. يتطلب تدبير PCT إزالة أو علاج أي سبب مستبطن، والذي قد يشمل الفصد الوريدي venesection، واستخلاب الحديد، وجرعة منخفضة جداً من الهيدروكسي كلوروكين hydroxychloroquine مرة أو مرتين في الأسبوع والحماية من الضوء .



الشكل 29,52 البورفيريا الجلدية المتأخرة. هشاشة الجلد، والتقرح، والتندب، والدخنيات، والتهاب الشعر على ظهر اليدين والأصابع في التهاب الكبد الوبائي *C*.

البورفيريا الجلدية والألم عند التعرض لضوء الشمس

تنتج البروتوبورفيريّة المكونة للحمر عن خلل جيني في مورثة إنزيم الفيروكاتالاز ferrochelatase الذي يؤدي إلى عوز إنزيم الفيروكيلاتاز ferrochelatase. إنه تشخيص مهم يجب مراعاته، حيث يظهر عادةً في مرحلة الطفولة الباكرة، على الرغم من أن التشخيص يتأخر في كثير من الأحيان، يرجع هذا جزئياً إلى أنه على الرغم من بكاء الطفل أو الولد بسبب الألم الفوري عند التعرض لأشعة الشمس، إلا أنّ العلامات الجسدية تكون غائبة أو قليلة جداً لذلك قد لا يؤخذ الارتباط بالتعرض لأشعة الشمس بعين الاعتبار.

يؤدي نقص نشاط الفيروكيلاتاز إلى تراكم البروتوبورفيريات الدهنية الذوابة في الجلد. مما يفسر الحساسية للضوء التي تتظاهر على شكل ألم عند التعرض لضوء النهار. وقد تحدث حصيات صباغية متعددة في المرارة وفقر الدم، (الذي يشكل

مشكلة فقط إذا كان ناجم عن نقص الحديد)، ونادراً أمراض الكبد الحادة والتي قد تكون قاتلة وتتطلب زراعة كبد. قد يكون العلاج الضوئي بالأشعة فوق البنفسجية UVBفعالاً لأعراض الحساسية للضوء بالإضافة إلى الحماية من الضوء، في الآونة الأخيرة، تم استكشاف استخدام نظائر الهرمونات المحفزة للخلايا الصباغية ألفا.

اضطرابات الترسيب غير الطبيعية في الجلد

الأورام الصفراوية Xanthomas

قد تكون رواسب المواد الدهنية في الجلد والدهون تحت الجلد والأوتار هي الدليل الأول لفرط شحميات الدم الأولي أو الثانوي.

الداء النشواني Amyloidosis

قد يتظاهر الداء النشواني الجلدي على شكل لويحات حول العين في الداء النشواني الجهازي الأولي والأميلوئيد المرافق للورم النخاعي المتعدد، ولكنها غير شائعة في الداء النشواني الجهازي الثانوي لالتهاب المفاصل الروماتيدي أو غيره من الأمراض الالتهابية المزمنة. قد يتظاهر ارتشاح الأوعية الدموية بالأميلوئيد على شكل فرفرية قرصية pinch purpura بعد تعرض الجلد للمرض trauma. ويعد الأميلوئيد البقعي أكثر شيوعاً في أصحاب البشرة الداكنة ويظهر على شكل بقع رمادية / بنية حاكة، تتوضع عادة على الظهر. يمكن أن تفيد القشرانيات السكرية الموضعية القوية على الرغم من أنّ الإصابة غالباً ماتكون مقاومة للعلاج.

الاضطرابات الوراثية

الورام الليفي العصبيّ Neurofibromatosis

وقد تم وصفه بالتفصيل بالفصل 25.

التصلب الحدبي Tuberous sclerosis

وهي حالة وراثية سائدة، وقد تم تحديد موقعين وراثيين وهما TSC1 (على الصبغي 9) الذي يرمز لـHamartin و TSC2 (على الصبغي 16) والذي يرمز للتوبيرين Tuberine. السمة المميزة هي الأورام العابية في العديد من الأجهزة. ويشمل الثالوث التقليدي للمظاهر السريرية كلاً من صعوبات التعلم والصرع والآفات الجلدية، ولكن هناك تبايناً ملحوظاً في السمات السريرية.

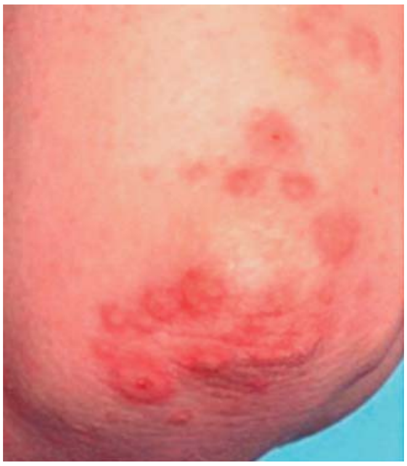
تشمل المظاهر الجلدية لطاخات بيضاوية شاحبة (أوراق الرماد)، التي تحدث في مرحلة الطفولة المبكرة، وحطاطات صفراء / وردية في منتصف الوجه (ورم ليفي وعائي) والورم الحميد الدهني الذي يحدث في سن المراهقة وأورام ليفية حول الظفر وتحت الظفر، ووحمات النسيج الضام (بقع شاغرين Shagreen التي تطهر غالباً في أسفل الظهر)، وتضخم اللثة، ورم في الشبكية (فرط نمو ليفي)، وأورام في القلب والرئة والكلية وقد تحدث أيضاً أورام دبقية دماغية مع تكلس في النوى القاعدية.

الاضطرابات الارتكاسية

الحمامى عديدة الأشكال Erythema multiforme

تمتلك الحمامى عديدة الأشكال سماتاً سريريةً ونسيجيةً مميزةً، وممكن أن تحدث بسبب مجموعة متنوعة من العوامل، (الإطار 29.32)، لكن لا يمكن تحديد السبب أحياناً.

من المحتمل أن يكون للمرض أرضية مناعية. تأخذ الآفات أشكالاً متعددة حمامية وحلقية وشكل هدفي كعيون الثور (الشكل 29.53) وربما نفاطة. وتعد متلازمة ستيفن جونسون شكل حاد من الحمامى عديدة الأشكال مع ظهور تقرحات ملحوظة، وتأثر الأغشية المخاطية (الفم والعيون ولأعضاء التناسلية)، واضطرابات جهازية. إن تحديد وإزالة أي عامل مسبب أمر ضروري. كما يؤمن التسكين والقشرانيات السكرية الموضعية تخفيفاً جيداً للأعراض. وتكون الرعاية الداعمة مطلوبة في متلازمة ستيفن جونسون، بما في ذلك مدخلات طب العيون.



الشكل 29,53 حمامى عديدة الأشكال عند امراة شابة. عدوى فيروس الحلأ البسيط كانت على الزناد.

29.32 العوامل المثيرة للحمامى عديدة الأشكال

الأخماج

- الفيروسية: الحلأ البسيط، أورف orf، داء وحيدات النوى الحمضي، التهاب الكبد B، HIV
- الميكوبلازما والأخماج الجرثومية الأخرى.

الادوية

- السلفوناميدات والبنسلينات والباربيتورات والكاربامازبين.

أمراض جهازية أخرى

- الساركوئيد، الخباثة، الذئبة الحمامية الجهازية

أخرى

- العلاج الإشعاعي، الحمل.

الحمامى العقدة Erythema modosum

تتميز هذه الحالة من الناحية النسيجية بالتهاب السبلة الشحمية الحاجزي للنسيج الدهني تحت الجلد (لاحظ الشكل 17.59 في الفصل 17) وغالباً ما يكون هناك محفز محدد (الإطار 29.33). عادةً ما تأخذ الآفات شكل عقيدات بنفسجية مؤلمة ومتصلبة أمام الظنبوب وأسفل الساقين. ومن الشائع حدوث اضطراب جهازي وألم مفصلي وحمى. ولكن يحدث الشفاء العفوي على مدى شهر أو نحو ذلك، تاركاً آثاراً تشبه الكدمات. لذا يجب تحديد أي سبب مستبطن وإزالته أو معالجته. كثيراً ما تخفف الراحة بالسرير ورفع الساق وNSAID الفموي المتكرر من الأعراض. تعدّ القشرانيات السكرية الجهازية فعالة لكنها نادراً ما نحتاجها ويجب تجنبها عندما يكون هناك احتمال للعدوى. قد يكون يوديد البوتاسيوم أو الدابسون أو هيدروكسي كلوروكين فعالاً في الحالات المعندة على العلاج ولكن نادراً مانحتاج ذلك أيضاً.

29.33 العوامل المثيرة للحمامى العقدة

الأخماج

- الجرثومية: العقديات والمتفطرات والبروسيلا والميكوبلازما والريكتسيا والكلاميديا.
- الفيروسية: التهاب الكبد B وداء الوحيدات الخمجي.
- الفطرية.

الادوية

- السلفوناميدات والسلفونيل يوريا وموانع الحمل الفموية.

أمراض جهازية أخرى

- الساركوئيد والتهاب الأمعاء والخباثة.

أخرى

- الحمل.

الجلاد الانقبابي الارتكاسي المكتسب

السمة المميزة لهذه الحالة هي النضج (الإطراح) البشروي لمكونات الجلد مثل الكولاجين والأنسجة المرنة. يظهر الحالة على شكل حطاطات متقرنة وخاصة في مرضى السكري وأمراض الكلى المزمنة. قد يساعد العلاج بالقشرانيات السكرية الموضعية أو الريتينويد أو PUVA أو UVA1 في هذه الحالة. كما يوجد اعتلالات جلدية انقبابية أخرى ذات مظاهر نسيجية مميزة.

الحمامى الحلقية Annular erythemas

هي مجموعة من الجلادات المزمنة وغير محددة الحواف والاحمرارية الحلقية التي قد تقسم إلى تحت مجموعات، وقد تكون ثانوية لسبب محدد. يمكن أن تترافق الحمامى المزمنة المهاجرة مع مرض لايم (بوريليا بورغ دور فيري). يمكن أن

تحدث الحمامى الهامشية في الحمى الرثوية أو مرض ستيل. تتظاهر الحمامى التلافيفية الناكسة عادة كدوائر متحدة المركز من الحمامى والقشور مع حافة ذات قطر متزايد وعادة ما تترافق مع خباثات مستبطنة. تتظاهر الحمامى الحلقية النابذة Erythema annulare centrifugum على شكل حلقات حمامية متقشرة وخبو مركزي. قد لايكون المحفز واضحاً ولكن الأسباب المحتملة تشمل العدوى الفطرية والأدوية وأمراض المناعة الذاتية أو أمراض الغدد الصماء مثل الذئبة أو أمراض الغدة الدرقية والأورام الخبيثة، وخاصة أمراض الدم. يجب التخلص من السبب الأساسي وإزالته أو معالجته. قد تكون القشرانيات السكرية الموضعية أو العلاج بالضوء مفيداً في الحالات المزمنة.

الشواك الأسود Acanthosis nigricans

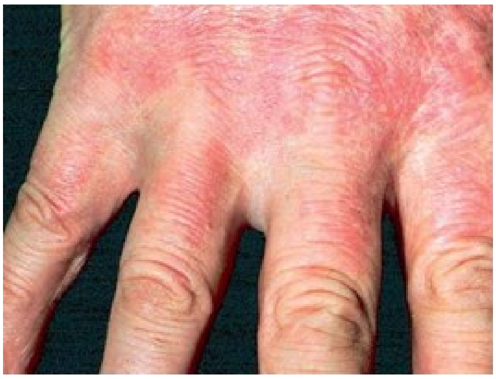
يعدّ فرط التقرن وفرط التصبغ ملمحاً نموذجياً للشواك الأسود ويصيب المواقع التي تمتلك جلداً مخملي الملمس. تتأثر الثنيات وخاصةً الأبطين وجوانب الرقبة عند الأشخاص ذوي البشرة السمراء.

هناك عدة أنواع ترتبط بشكل أساسي بمقاومة الأنسولين. حيث يشاهد الشواك الأسود عادة بالاقتران مع السمنة ويتراجع مع فقدان الوزن، ويمكن أن يترافق مع الأورام الخبيثة، كالسرطانات الغدية (تحديداً المعدية)، وهنا يكون عادةً أكثر اتساعاً وأكثر تسبباً بالحكة ويمكن أن يشمل الأغشية المخاطية.

الاندفاعات الدوائية Drug erupthions

قد تكون لجميع الأدوية تقريباً آثار جلدية ضارة (الشكل 29.54)، ويجب أخذ ذلك في عين الاعتبار عند التشخيص التفريقي لمعظم مظاهر المرض الجلدي.

ويمكن للأدوية أن تمارس آثارها الضارة من خلال عدة آليات يمكن تقسيمها إلى آليات غير مناعية وآليات مناعية (الإطار 29.34).



الشكل 29.54 اندفاع دوائي. يجب دائمًا مراعاة الأسباب الدوائية المحتملة للطفح الجلدي، هذه حساسية ضوئية مسببة بالدوكسيسيكلين عند مزارع.

i 29.34 أنواع الاندفاعات الدوائية

غير المناعية

يمكن التنبؤ بها

- السطور والتفزرات التالية لاستخدام القشرانيات السكرية
- ندرة الزّهم Asteatosis المرافقة لاستخدام الستاتينات.
- العدوى بالمبيضات البيض المرافقة لاستخدام المضادات الحيوية
- تفاقم الصدفية لدى استخدام الليثيوم و حاصرات β و مضادات الملاريا و NSAIDs.
- شرى الأسبرين الناجم عن إزالة تحبب الخلايا البدينة.
- وذمة متواسطة بالبرادكينين بسبب استخدام مثبطات ACEs.
- حساسية ضوئية ناجمة عن الدوكسيسكلين.
- انحلال الدم لدى استخدام الدابسون.

المناعية

لا يمكن التنبؤ بها

- فرط الحساسية المتواسط ب Ig E (النمط 1) كالشرى الناجم عن البنسلين وحالات التأق.
- المتواسط بالأضداد (النمط 2): انحلال الدم الناجم عن البنسلين
- المتواسط بالمعقدات المناعية (النمط 3): داء المصل أو التهاب الأوعية الدموية الناجم عن الأدوية.
- فرط الحساسية المتأخر (النمط 4): الحمامى عديدة الأشكال الناجمة عن الأدوية والحزاز أو الارتكاسات الشبيهة بالفقاع والذئبة المحرضة بالأدوية.

ACE: الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، Ig E : الغلوبيولين المناعي E، NSAIDs : الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية

29.35 الأشكال السريرية للطفوح الدوائية

نمط رد الفعل	الملامح السريرية	أمثلة عن الأدوية المسببة
حماموي Erythematous	الحمامى Erythema والطفح الحطاطي البقعي maculopapular	المضادات الحيوية (تحديداً الأمبيسلين)، مضادات الاختلاج، الذهب، البنسلامين، NSAIDs، كاربيمازول، الأدوية المضادة ل TNF، المعالجات البيولوجية الأخرى
الشرى والوذمة الوعائية	أحياناً يصاحبها وذمة وعائية أو وذمة وعائية لوحدها	السالسيلات، الأفيون، NSAIDs، مضادات حيوية، دكستران، مثبطات ACE.
حزازي الشكل Lichenoid	طفح بنفسجي أو مشابه للحزاز المسطح أو عسر تصبّغ	ذهب، بنسلامين، مضادات الملاريا، الثيازيدات، NSAIDs، حاصرات β، مثبطات ACE، سلفوناميدات ، ليثيوم، سلفونيل يوريا، مثبطات مضخة البروتون، كينين، مضادات التدرن، الأصباغ في مطوري الألوان
الفرفرية والتهاب الاوعية الدموية	نخر وفرفرية مجسوسة	الالوبيورينول، مضادات حيوية، مثبطات الأنزيم ACE، NSAIDs ، أسبرين، مضادات الاختلاج، مدرات، موانع حمل فموية.
الحمامى عديدة الأشكال	آفات هدفية وفقاعات على السطوح الباسطة للأطراف	انظر **الإطار 29.32**
الحمامى العقدة	عقيدات حمامية مؤلمة داكنة رقيقة على الوجه الظنبوبي للساقين	انظر **الإطار 29.33**
التهاب الجلد التقشري	قد يرافقه احمرار في الجلد	الالوبيورينول، كاربامازبين، باربيتورات، بنسلينات، PAS ، إيزونيازيد، ذهب، ليثيوم، بنسلامين، مثبطات ACE
انحلال بشرة نخري سمي	نفاطات واسعة سريعة التطور، حمامى، تنخر، مع إصابة الغشاء المخاطي	مضادات الاختلاج، مضادات حيوية خصوصاً السلفوناميدات، NSAIDs، تيربينافين، سلفونيل يوريا، مضادات الفيروسات القهقرية، الالوبيورينول
حساسية الضوء	طفح في المواقع المعرضة للضوء قد يشبه حرق الشمس وقد يكون على شكل تقشّر أو طفح حزازي الشكل.	الثيازيدات، الاميودارون، كينين، NSAIDs، تتراسكلينات، فلوروكينولونات، فينوثيازينات، سلفوناميدات، الريتينوئيدات، Psoralens
الذئبة المسببة بالأدوية	حساسية للضوء، آفات قرصية، شروية أو حمامى عديدة الأشكال، قد تكون أضداد الذئبة المصلية إيجابية وكذلك الأجسام المضادة للهيستون.	الالوبيورينول، ثيازيدات، مثبطات AC، PAS، مضادات الاختلاج، حاصرات β ، الذهب، هيدرالازين، مينوسكلين، بنسلامين، ليثيوم، مثبطات مضخة البروتون.
الطفح الجلدي الصدفي	الطفح الجلدي يشبه الصدفية	انظر **الإطار 29.23**
طفح DRESS الطفح الدوائي المترافق مع فرط الحمضات والأمراض الجهازية	وذمة وجه، حمى، طفح جلدي واسع النطاق، فرط الحمضات مع اعتلال العقد اللمفية وإصابة جهازية.	مضادات الاختلاج، التريميثوبريم، المينوسكلين، الالوبيورينول، الدابسون، التيربينافين.
AGEP/بثرات الجلد السامة	بداية سريعة لظهور بثور عقيمة غير جرابية على قاعدة حمامية	أمبيسلين / أموكسيسلين، إريثروميسين، كينولون، السلفوناميدات، تيربينافين، ديلتيازيم، هيدروكسي كلوروكين
طفوح عديّة الشكل Acueform eruptions	الطفح يشبه حب الشباب	الليثيوم، مضادات الاختلاج، موانع الحمل الفموية، الأندروجينات، القشرانيات السكرية، الأدوية المضادة للتدرن، مضادات EGFR (سيتوكسيماب وإيرلوتينيب)

التصبغ Pigmentation		انظر **الإطار 29.29**
اندفاع فقاعي	غالباً في مواقع الضغط وقد ترافقه مظاهر أخرى مثل الفرفرية والدخنيات	الباربيتورات، البنسلامين، الفوروسيمايد.
بورفيريا كاذبة **Pseudo porphyria**	قد يتعذر تمييزها عن شكل البورفيريا الجلدية المتأخرة سريرياً.	NSAIDs، التتراسكلينات، الريتينوئيدات، فوروسيمايد
تفاقم البورفيريات الكبدية الحادة		افحص دائماً جميع الأدوية للتأكد من سلامة استخدامها في البورفيريات خلافاً للمعايير الإرشادية.
مرض الفقاعات المناعي المسبب بالدواء		البنسلامين، مثبطات ACE، فانكومايسين
الاندفاعات الدوائية الثابتة	فقاعات مستديرة / بيضاوية، حمامية، ووذمة في نفس الموقع في كل مرة يعطي فيها الدواء وتترك تصبغ بعد الشفاء.	التتراسكلينات، السلفوناميدات، البنسلينات، الكينين، NSAIDs، الباربيتورات، مضادات الاختلاج.
فقدان الشعر **Hair loss**	منتشر	العوامل السامة للخلايا، الريتينويد الفموي، مضادات التخثر، مضادات الاختلاج، الأدوية المضادة للغدة الدرقية، الليثيوم، موانع الحمل الفموية، inflximab .
فرط الأشعار **Hypertrichosis**	نمو شعر مفرط بتوزع غير أندروجيني	ديازوكسيد، مينوكسيديل، سيكلوسبورين

ACE: الأنزيم القالب للأنجيوتنسين، AGEP: بثور طفحيّة حادة معممة، DRESS: طفح دوائي مع فرط الحمضات وأعراض جهازية، EGF: مستقبل عامل نمو البشرة، NSAIDs: الأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية، PAS: حمض البارا أمينو سالسيليك، TNF: عامل نخر الورم.

المظاهر السريرية

تتظاهر التفاعلات الدوائية الجلدية عادةً بأنماط نوعية (**الإطار 29.35**). يمكن أن تحدث تفاعلات غير مناعية عند أي شخص نظرياً، في ضوء التعرض الكافي للدواء، على الرغم من العوامل الخاصة، كالاستعداد الوراثي، التي تجعل البعض أكثر عرضة.

على الرغم من التطور المحرز يوجد معلومات محدودة عن المحددات الوراثية لاستجابات الأدوية وآثارها الضارة، عل سبيل المثال الأزوثيوبرين Azathioprine وتوفير فرص مثيرة للطب العلاجي الشخصي. يبدأ الطفح الجلدي الدوائي المسبب بألية مناعية عادةً في غضون أيام إلى أسابيع من بدء تناول الدواء. يعد أخذ القصة المفصلة للأدوية الموصوفة وغير الموصوفة أمراً ضرورياً وقد يكون هناك أدلة أخرى.

الاستقصاء والتدبير

يجب إيقاف الدواء المشتبه به. عند الاشتباه بالحساسية الضوئية المسببة بالأدوية، ويجب أجراء فحص ضوئي للمريض أثناء تناول الدواء لتأكيد التشخيص، وأيضاً بعد سحب الدواء لتأكيد دقيق لتشخيص الحساسية الضوئية.

قد يحدث فرط حمضات وشذوذات في اختبارات وظائف الكبد في التفاعلات الدوائية الضارة وعلى سبيل المثال، قد يرتفع مستوى IgE النوعي للبنسلين في الطفح الجلدي الناجم عن استخدام البنسلين، ولكن لايوجد استقصاءات محددة. لا يتم عادة إعادة اختبار تحمل العقار مالم يكن رد الفعل خفيفاً، حيث يمكن أن يكون هذا خطراً. وقد لا يكون سحب الدواء أمراً سهلاً، أو قد يكون هناك حاجة لتبديل الدواء. قد توفر مضادات الهستامين و/أو القشرانيات السكرية الموضعية أو الجهازية تدبيراً داعماً، اعتماداً على نوع التفاعل الجلدي. لقد تما وصف تدبير الحساسية في **الفصل 4**.

29.36 القرائن التشخيصية للاندفاعات الدوائية

- قصة سابقة لرد فعل اتجاه العقار المشتبه به.
- أعطاء الدواء المشتبه به قبل ظهور الطفح الجلدي ببضعة أيام إلى أسابيع
- وصفة طبية حديثة لعقار مرتبط بالطفح الجلدي بشكل شائع (بنسلين، سلفوناميد، ثيازيد، ألوبورينول)
- اندفاع متماثل يتناسب مع نمط معروف جيداً.
- زوال الطفح الجلدي بعد التوقف عن تناول الدواء.

المزيد من المعلومات

المواقع *websites*

bad.org.uk *British Association of Dermatologists: guidelines and patient information for many skin diseases.*

cochrane.org/cochrane-reviews *Many relevant skin reviews, including sun protection (CD011161), psoriasis (CD001976, CD007633, CD005028, CD001213, CD009481, CD010497, CD010017, CD009687, CD001433), eczema (CD009864, CD005205, CD004054, CD005500, CD005203, CD008642, CD008426, CD003871, CD004416, CD006135, CD007770), skin cancer (CD005413, CD008955, CD007281, CD003412, CD004415, CD007041, CD005414, CD007869, CD004835, CD010308, CD010307, CD011161), leg ulcers (CD010182, CD002303, CD003557, CD001737, CD008599, CD001733, CD000265, CD008394, CD001177, CD009432, CD001273, CD011354, CD001836), acne (CD004425, CD011946, CD002086, CD000194, CD007917), rosacea (CD003262), urticaria (CD007770, CD006137, CD008596), alopecia (CD007628, CD004413), skin infections (CD009992, CD003584, CD004685, CD004767, CD010095, CD003261), bullous pemphigoid (CD002292).*

nice.org.uk *National Institute for Health and Care Excellence: guidance for skin cancer (NG14, NG34, PH32, CSG8, TA172, TA321, TA268, TA319, TA384, TA400, TA366, TA357, TA396, TA269, IPG446, IPG478, DG19), atopic eczema (QS44, CG57, TA81, TA82, TA177), psoriasis (CG153, TA146, TA372, TA368, TA103, TA134, TA350, TA180), sun exposure (NG34, PH32), vitamin D (PH56), urticaria (TA339, ESUOM31), rosacea (ESNM43, ESNM68), scabies (ESUOM29), photodynamic therapy (IPG155, MTG6) and Grenz rays (IPG236).*

sign.ac.uk *Scottish Intercollegiate Guidelines Network: no. 120 –Management of chronic venous leg ulcers; 121 – Diagnosis and management of psoriasis and psoriatic arthritis in adults; 125 – Management of atopic eczema in primary care; 140 – Management of primary cutaneous squamous cell carcinoma*

.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

30

L Mackillop
FEM Neuberger

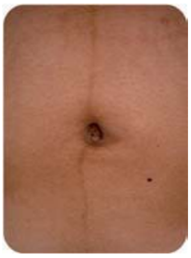
طِبُّ الأمومة

- **الفحص السريري خلال الحمل 2060**
- **التقييم السريري في طب الأمومي 2061**
- **التخطيط للحمل في المرضى الذين يعانون من حالات طبية 2062**
- **علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 2062**
- **الاستقصاءات 2064**
  - التصوير 2064
- **عرض المشاكل أثناء الحمل 2065**
  - ضيق التنفس 2065
  - الألم الصدري 2066
  - قصور الجهاز الدوراني 2066
  - الصداع 2067
  - الغثيان والإقياء 2067
  - الوذمة 2067
  - الاختلاجات 2067
- **الاضطرابات الطبية أثناء الحمل 2068**
  - ارتفاع ضغط الدم 2068
  - أمراض جهاز التنفس 2070
  - أمراض الجهاز الهضمي 2071
  - الداء السكري 2071
  - أمراض الغدد الصم 2073
  - الإصابة بفيروس عوز المناعة البشرية 2076
  - الداء الروماتيزمي الالتهابي 2076
  - الأمراض القلبية 2078
  - الأمراض الكلوية 2080
  - الأمراض الكبدية 2081
  - الأمراض العصبية 2083
  - الاضطرابات النفسية 2083
  - أمراض الدم 2084
- **مزيد من المعلومات 2085**

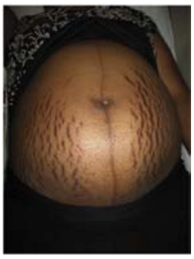
الفحص السريري خلال الحمل

8 البطن

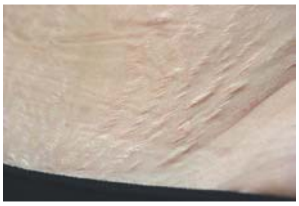
ندبات، سحجات، انقلاب السرة، فحص الولادة



▲ السطور الحملية striae gravidium



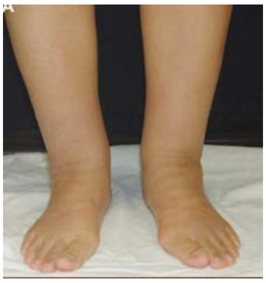
▲ الخط الأسود linea nigra



▲ خطوط البيضاء stria albicans

9 القدم

توسع الأوردة

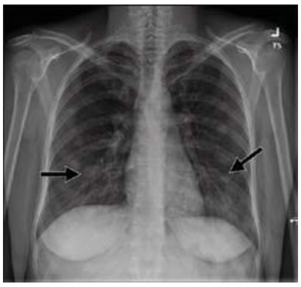


▲ الوذمة المحيطية: وذمة خفيفة في الحمل الطبيعي. تشير الوذمة السريعة المفاجئة إلى حدوث ماقبل ارتعاج.

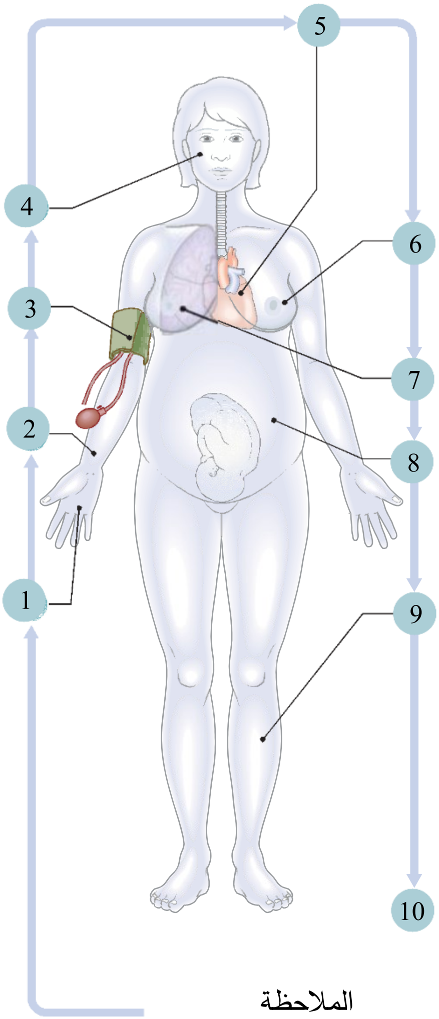
10 أشرطة الغمس البولية

7 الجهاز التنفسي

لا يتغير معدل التنفس.



▲ زيادة خطر ذات رئة خُماقية



الملاحظة
مُحمَرّ
المزاج
الوجدان (المشاعر)

6 الأثداء

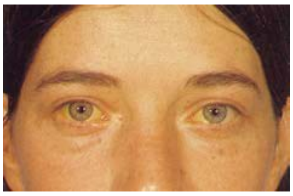
ازدياد في الحجم والتوعية الدموية

5 القلب

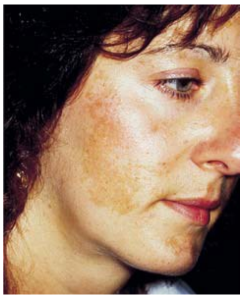
قد تكون النفخة الانقباضية القذفية جزء من الحمل الطبيعي أما النفخات الانبساطية فهي دائماً مرضية

4 الوجه

شحوب الملتحمة (فقر دم فيزيولوجي حملي)



▲ اليرقان في تشحم الكبد الحاد للحامل



▲ الكَلَف

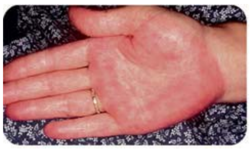
3 ضغط الدم

ينخفض في الثلثين الثاني والثالث

2 النبض

يزداد معدل النبض بمقدار 10–20 نبضة / الدقيقة – نبض قافز bounding pulse

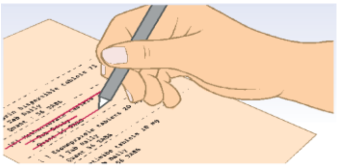
1 اليدين



▲ حمامى راحية

التقييم السريري في طب الأمومي

قم بإيقاف الأدوية السامة للأجنة قبل الحمل



mycophenolate
leflunomide
valproate, methotrexate

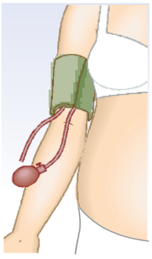
خذ القصة الدوائية بدقة

خذ قصة مرضية بدقة

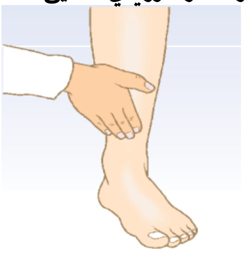
اسأل بشكل خاص عن:

- أمراض القلب
- أمراض الكلية
- الداء السكري
- الأمراض الروماتيئد
- التهاب الأمعاء
- الصرع

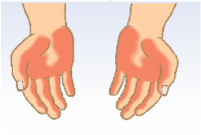
افحص ضغط الدم



تحقق من وجود الوذمة والخثار الوريدي العميق

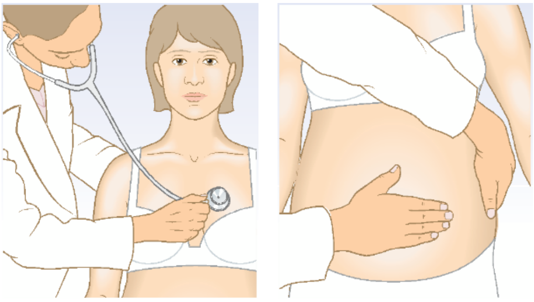


الحمامى الراحية

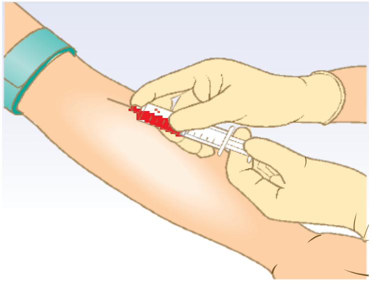


تحقق من وجود فقر الدم واليرقان

قم بإجراء الفحص العام

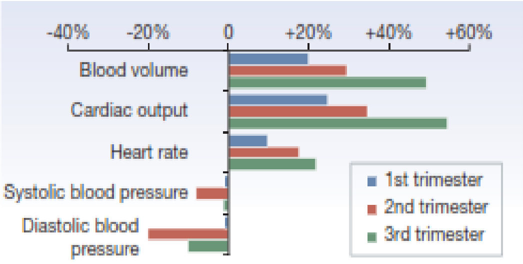


قم بالمزيد من الاستقصاءات إذا كان ذلك مناسباً

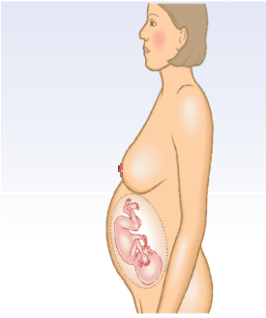


قم بإجراء تحليل للبول

ضع في اعتبارك التكيفات القلبية الوعائية أثناء الحمل



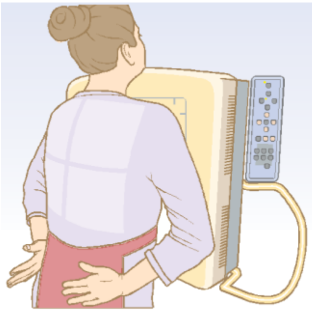
ضع في اعتبارك الأم والجنين عند وصف دواء ما.



تذكر التغيرات التى تحدث فى الحمل عند تفسيرك نتائج المختبر

- فقر الدم
- اختبارات وظائف الغدة الدرقية
- انخفاض الكرياتينين / اليوريا
- انخفاض co2
- إرتفاع الفوسفاتاز القلوية
- البيلة السكرية

قم بإجراء التصوير بالأشعة السينية إذا لزم الأمر



تحدث تغيرات فيزيولوجية كبيرة أثناء الحمل، والتي لها تأثيراً كبيراً على العديد من الأجهزة العضوية. وهذا ضروري لدعم نمو الجنين، وللتهيأة للولادة، ولدعم الإرضاع. حيث يمكن أن تؤثر هذه التغيرات سلباً على فعالية وتطور العديد من الحالات الطبية الموجودة مسبقاً، بدلاً من أسباب الولادة، أكثر أسباب الوفاة شيوعاً كانت أمراض القلب (23%) والالتهاب الرئوي والإنفلونزا (14%)، والانصمام الخثاري الوريدي (11%) على الرغم من أن بعض الأمراض يمكن أن تخضع لهجوع أثناء الحمل، بينما يمكن لأخرى أن تُفاقم من احتمال تعرض صحة الأم والجنين للخطر. سنستعرض في هذا الفصل التغييرات الفيزيولوجية التي تحدث أثناء الحمل وأثر الحمل على التشخيص، والتظاهرات السريرية وتدبير الحالات الطبية الشائعة، بالإضافة إلى ذلك نقوم بمراجعة إمراضية العديد من الحالات الطبية الخاصة بالحمل وتدبيرها.

التخطيط للحمل في المرضى الذين يعانون من حالات طبية

يحتاج المرضى الذين يعانون من حالات طبية موجودة مسبقاً إلى مشورة دقيقة عند التخطيط للحمل لتوعيتهم بالمخاطر التي قد يشكلها الحمل بالإضافة إلى التغيرات في الأعراض التي من المتوقع حدوثها أثناء الحمل على الرغم من اختلاف كل مرض، وهذا ماتمت مناقشته لاحقاً في هذا الفصل، وإنّ المبادئ العامة هي ضمان إيقاف الأدوية التي قد تكون سامة للأجنة قبل محاولة الحمل، حيث يتم التعامل مع المرضى ذوي الخطورة العالية من خلال المراقبة الدقيقة الجديّة أثناء الحمل والاستقصاءات التامة عند الحاجة، ومعاملة الأعراض الجديدة التي تظهر أثناء الحمل بجديّة وبالاستقصاءات المناسبة.

علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

نناقش أدناه أهم التغيّرات التي تحدث في تشريح ووظائف الأعضاء الرئيسية أثناء الحمل.

استقلاب العظم

تحدث تغيرات كبيرة في استقلاب العظام لتلائم متطلبات نمو الجنين، حيث يزداد امتصاص الكالسيوم في الأمعاء ويرجع ذلك جزئياً إلى زيادة انتاج 1.25 ثنائي هيدروكسي فيتامين د (1.25 (OH_2) D) . كما يتم تحرير الكالسيوم أيضاً من الهيكل العظمي للأم بسبب زيادة ارتشاف العظم، والذي يتم تحفيزه عن طريق البروتين الشبيه بهرمون جارات الدرق (PTHrP) عن طريق الثدي والمشيمة. ينتج عن هذا فقدان العظام من الهيكل العظمي للأم أثناء الحمل الذي يستمر حتى تتوقف الرضاعة ثم يتعافى. يمكن أن يزداد تركيز الفوسفاتاز القلوية (ALP) في المصل بما يصل إلى أربعة أضعاف، وهذا يرجع إطلاق ALP من المشيمة بدلاً من العظام .

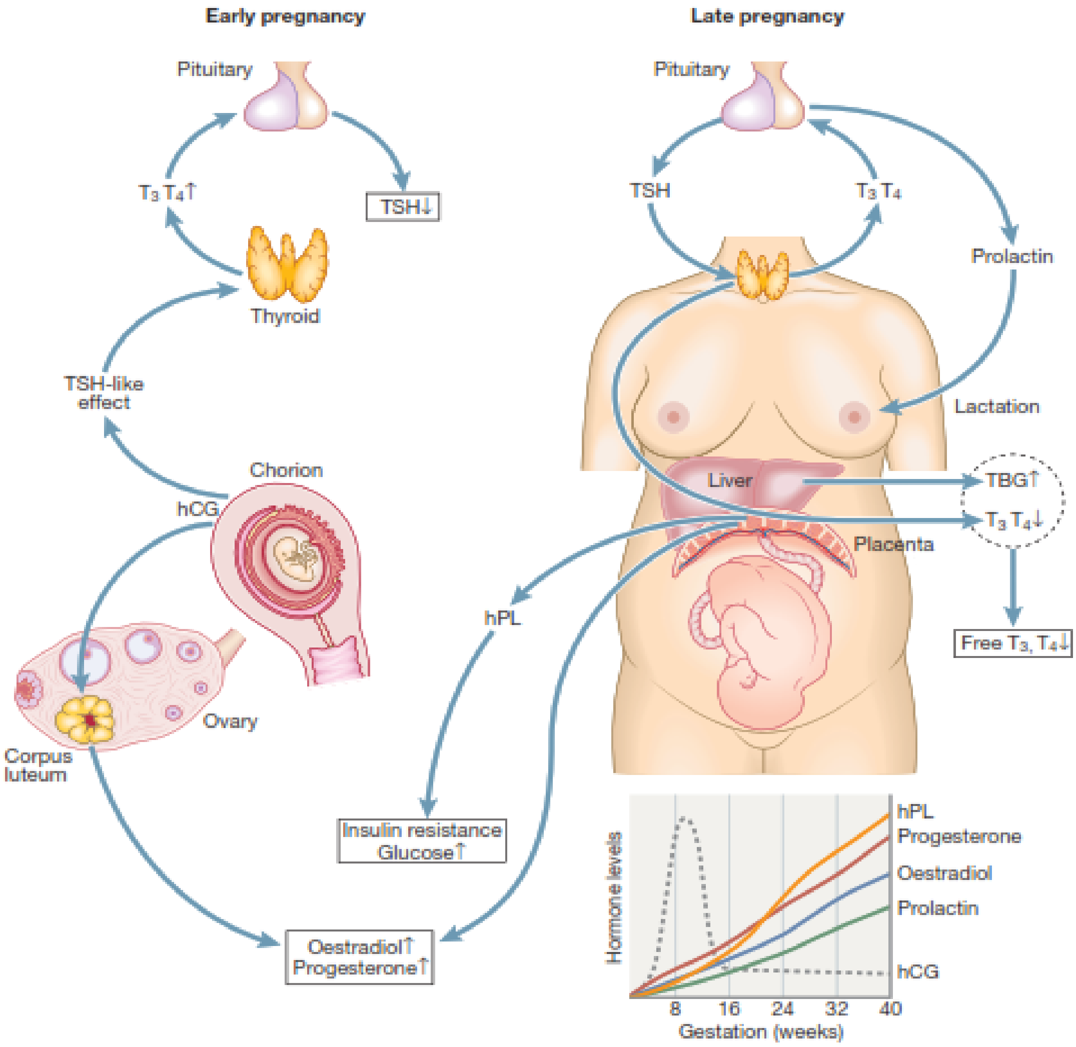
جهاز القلب والأوعية الدموية

يزداد معدل ضربات القلب وحجم الضربة أثناء الحمل، وعندما يترافق ذلك بتوسع الأوعية المحيطية وانخفاض الضغط الدموي الجهازي، سيسبب ذلك فرط ديناميكية الدورة الدموية وزيادة النتاج القلبي، كما قد يؤثر ارتفاع الحجاب على مخطط كهربية القلب، مما يسبب انحراف المحور الأيسر لحد 15 درجة. تشمل التغيرات الأخرى انقلاب الموجة T على المساري III و aVF ، وتزحل القطعة ST للأسفل، وموجات Q صغيرة، وتسرع قلب جيبي، وخوارج انقباض، يظهر تخطيط صدى القلب زيادة طفيفة في أبعاد حجرات القلب.

الجهاز الغدي الصماوي

مع بداية الحمل هناك يفرز هرمون موجه الأقناد المشيمي البشري HCG، بواسطة خلايا الأرومة الغازية الذي يعمل على الجسم الأصفر في المبيض لتحفيز إنتاج الاستراديول والبروجيسترون (الشكل 30.1). حيث ترتفع مستويات الهرمون موجهة التناسلية المشيمائية البشرية بسرعة في بداية الحمل لتصل إلى ذروتها خلال 8 أسابيع، ثم تنخفض قبل أن تستقر عند مستوى أقل منذ الأسبوع 20 وحتى الولادة. كما يوجد ارتفاع تدريجي في مستويات الاستراديول والبروجيسترون، حيث يتم إنتاج هذه الهرمونات من الجسم الأصفر من البداية ولكن الإنتاج المشيمي لهذه الهرمونات قد

يستغرق بعدها أكثر من 12 أسبوع. تقوم المستويات العالية من هرمونات الغدد التناسلية بتثبيط إنتاج الهرمونات التناسلية النخامية، في حين ترتفع مستويات البرولاكتين حوالي 10 أضعاف، كما يزداد حجم الغدة النخامية الأمامية، وتزداد مستويات T4 الحر في المصل خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، وينخفض مستوى TSH بشكل تناقضي بمقدار 50% وذلك لأن HCG يمتلك تاثيراً مشابهاً لـ TSH. محفزاً إنتاج كل من الهرمونين T3 و T4 . حيث أن المستويات العالية من T3 و T4 تثبط الغدة النخامية وتقلل من إفراز TSH. في وقت لاحق من الحمل يحصل زيادة في تثبيط هرمون الغدة الدرقية عن طريق المشيمة وترتفع مستويات الغلوبيولين المرتبط بهرمون الغدة الدرقية (TBG)، مما يسبب انخفاض المعدل الطبيعي لـ T3 و T4 الحر تدريجياً خلال فترة الحمل. على الرغم من صعوبة تقييم مستويات TSH في بداية الحمل، فإنها تمثل أفضل مقياس لوظيفة الغدة الدرقية بعد الأسبوع 16 من الحمل.


Early pregnancy
Pituitary
T_3 T_4↑
TSH↓
Thyroid
TSH-like effect
Chorion
hCG
Ovary
Corpus luteum
Insulin resistance Glucose↑
Oestradiol↑ Progesterone↑
Late pregnancy
Pituitary
TSH
T_3 T_4
Prolactin
Lactation
Liver
TBG↑
T_3 T_4↓
Placenta
hPL
Free T_3, T_4↓
Hormone levels
hPL
Progesterone
Oestradiol
Prolactin
hCG
8
16
24
32
40
Gestation (weeks)

الشكل 30.1. التغيرات الهرمونية أثناء الحمل. في بداية الحمل يتم اشتقاق الاستراديول والبروجسترون بشكل أساسي من الجسم الأصفر استجابة للهرمونات التناسلية البشرية *HCG* التي تفرزها الأرومة الغاذية. حيث تعمل المستويات المرتفعة من هرمون *HCG* أيضاً على الغدة الدرقية لتحفيز إفراز T_3 (ثلاثي يود تيروزين) وT_4 (هرمون الغدة الدرقية)، والذي بدوره يثبط انتاج هرمون الغدة الدرقية (*TSH*) من الغدة النخامية. وفي وقت لاحق من الحمل، يشتق الاستراديول والبروجسترون من المشيمة، والتي تنتج أيضاً اللاكتوجين المشيمي البشري *HPL*، مما يضعف تحمل الغلوكوز . كما يحدث انخفاض تدريجي في مستويات T_3 وT_4 الحر أثناء الحمل نتيجة تثبيط T_3 وT_4 بواسطة المشيمة وزيادة إفراز الغلوبيولين الرابط بهرمون الغدة الدرقية (*TBG*) عن طريق الكبد.

الجهاز الهضمي

إن ارتفاع مستويات هرمون البروجسترون أثناء الحمل إلى ارتخاء العضلات الملساء في الجهاز الهضمي. مسبباً ارتخاء المعصرة العضلية المريئية السفلية، مما يؤهب للقلس المعدي المريئي، ونقص حركية الجهاز الهضمي، وهذا بدوره يؤدي إلى تأخر إفراغ المعدة وحصول الإمساك.

الجهاز البولي التناسلي

يزداد معدل الرشح الكبي (GFR) أثناء الحمل بسبب زيادة النتاج القلبي. كما تزداد التروية الدموية الكلوية بنسبة 80% والـ GFR بنسبة 50% في الثلث الثاني من الحمل، مما يسبب انخفاض في مستويات البولة والكرياتينين في الدم. ويمكن أن تلاحظ بيلة سكرية خفيفة أثناء الحمل الطبيعي، وذلك بسبب زيادة تصفية الغلوكوز أثناء الحمل. كما يتوسع الحالب والحويضة الكلوية قليلاً، ولا سيما الجانب الأيسر مما يؤدي إلى استسقاء كلية فيزيولوجي حملي.

استقلاب الغلوكوز

يتغير استقلاب غلوكوز الأم أثناء الحمل بما يؤمن زيادة توصيل الغلوكوز والعناصر الغذائية الأخرى للجنين. وفي النصف الثاني من الحمل تحصل مقاومة للأنسولين عند الأم وذلك بسبب ارتفاع مستوى اللاكتوجين المشيمي البشري (HPL) في الدم (الشكل 30.1). والتأثير الناتج أن الغلوكوز يتم توفيره للجنين بشكل تفضيلي بدلاً من الأم. وبعد ولادة المشيمة يحصل انخفاض سريع في HPL، وانعكاس لمقاومة الأنسولين، أثناء الحمل ينخفض غلوكوز البلازما الصيامي بشكل طفيف، وقد يرتفع غلوكوز الدم بعد الأكل، كما قد تحدث بيلة سكرية، حتى في النساء غير المصابات بالداء السكري، وذلك بسبب زيادة معدل الرشح الكبي GFR. يتم إفراز الأنسولين عند الجنين اعتماداً على مستويات غلوكوز الجنين، والتي بدورها تعتمد على تراكيز غلوكوز الأم. تبعاً لذلك قد يحفز ارتفاع السكر في دم الأمهات المصابات بداء سكري إفراز الأنسولين لدى الجنين مما يزيد من نمو الجنين وهذا قد يؤدي إلى زيادة الوزن عند الولادة أو العرطلة.

جهاز الدوران

ينخفض الهيموغلوبين عادةً حوالي 20% أثناء الحمل نظراً لأن حجم البلازما يزداد أكثر من حجم الكريات الحمر، وهذا يسمى بفقر الدم الفيزيولوجي الحملي. ومع أنّ انخفاض الهيماتوكريت يقلل من لزوجة الدم ولكن هذا يقابله ارتفاع في مستويات العديد من عوامل التخثر، مما يؤدي إلى حالة فرط خثار في الدم والتي تزيد من خطر الإصابة بالخثار الوريدي والشرياني.

جهاز التنفس

يزداد الحجم (TV) أثناء الحمل بسبب الزيادة في السعة الحيوية وتقليل الحجم المتبقي، وتكون الزيادة في TV حوالي 200 مل. وهذه التغيّرات مطلوبة لتلبية زيادة الطلب على الأوكسجين البالغة 20% والتي تحدث أثناء الحمل. حيث ينخفض مستوى ال PCO_2 ولكن هذا يقابله زيادة في إفراز الكلى للبيكربونات، وذلك يحافظ على PH الدم مستقراً نسبياً. كما أن معدل التنفس لا يتأثر بالحمل.

الاستقصاءات

تسبب التغيرات العميقة التي تحدث في وظائف الأعضاء والحالة التشريحية أثناء الحمل تغيرات في نطاقات مرجعية طبيعية لعدة هرمونات وشوارد ومواد تحليلية أخرى، قد تم تلخيص ذلك في **الإطار 30.1**، في حين ان العديد من الاستقصاءات يمكن أن تتابع بشكل اعتيادي أثناء الحمل. عموماً يتم تجنب الإجراءات الغازية مالم تكن الفوائد المحتملة تفوق المخاطر بشكل واضح. ذكرت الاستقصاءات التي يمكن إجراؤها أثناء الحمل في **الإطار 30.2**.

التصوير

يجب إجراء التصوير أثناء الحمل فقط عندما تكون الفوائد السريرية تفوق المخاطر المحتملة على الأم والجنين.

في الصمة الرئوية المشتبه بها، يفضل المسح بالنظائر المشعة لنسبة التهوية / التروية V/Q على التصوير المقطعي المحوسب

30.1 التغيرات المخبرية الشائعة أثناء الحمل

الفحص المخبري	التغيير	السبب
الدمويات		
الهيماتوكريت	ينخفض	توسع الحيز خارج الخلوي
الكيمياء الحيوية الروتينية		
GFR	يزداد	ازدياد التدفق الدموي الكلوي
اليوريا والكرياتينين	ينخفض	ازدياد الـ GFR
الفوسفاتاز القلوية	يزداد	انفكاك المشيمة
الغلوكوز	ينقص (بالصيام)	زيادة الأنسولين
	يزداد (بعد الطعام)	مقاومة الأنسولين
الهرمونات		
T4	يزداد (بالثلث الأول)	تحفيز الغدة الدرقية بـ HCG
TSH	ينخفض (بعد الحمل) ينخفض (في الثلث الأول)	يزيد انفكاك المشيمة من T_4 وهذا يعود لتحفيز الغدة الدرقية ب HCG
البرولاكتين	يزداد	يزداد انتاجه من الغدة النخامية
الاستراديول والبروجسترون	زيادة تدريجية	ينتج من الجسم الأصفر ثم من المشيمة
HCG	يزداد ثم ينخفض	ينتج من الأرومة الغاذية
HPL	زيادة تدريجية	ينتج من المشيمة

GFR: معدل الرشح الكبي، HCG: موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية، HPL: اللاكتوجين المشيمي البشري، TSH: الهرمون المحفز للغدة الدرقية

للرئة (CTPA) لدى النساء للاتي لديهن صورة الصدر الشعاعية طبيعية، لأن فحوصات V/Q تعرض ثدي الأم ورئتيها لإشعاع أقل من CTPA . ومع ذلك إذا كانت صورة الصدر الشعاعية غير طبيعية، عندها يفضل الـ CTPA لأنه من المرجح أن يؤدي إلى تشخيص نهائي. إن التعرض للإشعاع بالنسبة لكلا الاستقصائين أقل بكثير من الحد الأقصى للجرعة الإشعاعية الموصى بها للجنين خلال الحمل (5rad)، يمكن أيضاً إجراء الأشعة السينية للصدر بأمان خلال أي مرحلة من الحمل في حال الحاجة إليها سريرياً. حيث إن التعرض للإشعاع منخفض جداً بالنسبة للجنين. إن التصوير بالرنين المغناطيسي آمن في الثلث الثاني والثالث من الحمل ومفيد كذلك في تقييم تخثر الأوردة العميقة القريبة (DVT) والاضطرابات العصبية. ومع ذلك يجب استخدام عوامل التباين الحاوية على الغادولينيوم عند الضرورة القصوى فقط. وعند استخدام عوامل التباين الحاوية على الغادولينيوم لدى النساء المرضعات، عندها يجب التخلص من الحليب لمدة 24 ساعة. ويعد التصوير بالأمواج فوق الصوتية آمن أثناء الحمل ومفيد في تقييم المرضى المصابين بخثار الاوردة العميقة أو إمراضيات داخل البطن.

عرض المشاكل أثناء الحمل

ضيق التنفس

تتلخص أسباب ضيق التنفس أثناء الحمل في **الإطار 30.3**.

إنّ العديد من النساء تعانين من ضيق التنفس كجزء من الحمل الطبيعي، وهذا مايعرف بضيق التنفس الفيزيولوجي الحملي. حيث يعتقد أنه متواسط بهرمون البروجسترون وهو ذو بداية تدريجية بشكل كلاسيكي ويظهر في الراحة وممارسة الرياضة. إنّ ضيق التنفس الفيزيولوجي لا يتطلب تقصي ولكن ضيق التنفس الشديد أو المستمر يجب أن يستقصى، خاصةً إذا كان مترافقاً مع ألم صدري، وإن طريقة التشخيص في المرضى الحوامل المشتبه بإصابتهم بالصمة الرئوية تختلف عنها في النساء غير الحوامل. لا يعدّ قياس D- dimer مفيداً وذلك بسبب ارتفاع قيمته تدريجياً طوال فترة الحمل، وفقاً لذلك يكون استقصاء الخط الأول لدى النساء المشتبه بإصابتهم بالصمة الرئوية هو مسح V/Q بالنسبة للمرضى الذين لديهم صورة صدر شعاعية طبيعية، و CTPA بالنسبة لمريض لديه صورة صدر شعاعية غير طبيعية.

30.2 الاستقصاءات أثناء الحمل

الاستقصاء	الاستخدام أثناء الحمل	تعليق
خزعة الكلى	يمكن إجراؤها أثناء الحمل	أقل من 22 أسبوع هو الأكثر أماناً 23–28 أسبوعاً هب الفترة الأكثر خطورة
تنظير المعدة	آمن أثناء الحمل، يوصى بالوضعية الجانبية اليسرى في النصف الثاني من الحمل	يجب مراقبة الجنين قبل وبعد الإجراء، كما يوصى بالوضعية الجانبية اليسرى في النصف الثاني من الحمل ويوصى بجرعة منخفضة من التخدير
تنظير الكولون	آمن أثناء الحمل	يجب مراقبة الجنين قبل وبعد الإجراء، ويوصى باستخدام جرعة منخفضة من التخدير
التنظير السيني المرن	آمن أثناء الحمل	يجب مراقبة الجنين قبل وبعد الإجراء، ويوصى باستخدام جرعة منخفضة من التخدير.
التصوير بالرنين المغناطيسي	لا يمنع استخدامه خلال أي فترة من الحمل	المخاطرة النظرية على الجنين في الثلث الأول من الحمل
التصوير المقطعي المحوسب	يمكن إجراؤه في أي فترة من الحمل	يجب مراعاة التعرض للإشعاع لكل من الجنين والأم وإجراء استشارة
أشعة X	آمنة أثناء الحمل	
الأمواج فوق الصوتية	آمنة أثناء الحمل	
مخطط صدى القلب	آمن أثناء الحمل	
مخطط كهربية القلب	آمن أثناء الحمل	
بالنسبة لأي استقصاء: يجب أن تكون الفوائد المحتملة أكثر من المخاطر.		

30.3 ضيق التنفس أثناء الحمل

السبب	التدبير
ضيق التنفس الفيزيولوجي الحملي	لا يتطلب علاج
الربو	العلاج كما هو في النساء غير الحوامل
التهاب رئوي	العلاج بالصادات كما هو في النساء غير الحوامل
الأمراض القلبية الصمامية	العلاج كما هو في النساء غير الحوامل
القصور القلبي	العلاج كما هو في النساء غير الحوامل
اعتلال العضلة القلبية حول الولادي PPCM	العلاج كما هو في النساء غير الحوامل الولادة المبكرة في حال وجود قصور في الدورة الدموية
الصمة الرئوية	العلاج كما هو في النساء غير الحوامل

الألم الصدري

قد لايحدث ألم صدري أثناء الحمل الطبيعي، ولكن حدوث متلازمة الشريان التاجي الحادة (ACS) وتسلخ الشريان الأبهري كلاهما يزيدان أثناء الحمل، لذلك فإذا طورت المرأة الحامل ألماً صدرياً شديداً فإن ذلك يوحي بأحد هذين الأمرين، يجب استقصاؤها ومعالجتها بنفس الطريقة كإمرأة غير حامل.

قصور الجهاز الدوراني

إنّ التشخيص التفريقي لضعف الدورة الدموية واسع، وقد تمت مناقشة الأسباب غير المرتبطة بالحمل في (الفصل 1). وتشمل الأسباب التوليدية الصمة الرئوية والنزيف، وتعقي السائل الأمنيوسي (AFE)، يتظاهر AFE عادةً بالوهط الدوراني والصدمة الشديدة أثناء الولادة أو بعد ذلك مباشرةً. وغالباً مع اعتلال التخثر العميق والباكر. وقد يكون من الصعب تمييز AFE عن الأسباب الأخرى للوهط الدوراني

الوالدي، ويكون التشخيص سريرياً عندما تستبعد الأسباب الأخرى للوهط الدوراني. التدبير يكون داعم، مع دعم الدم والسوائل الوريدية والأوكسجين. يتم تعريف النزف قبل الولادة كنزيف من المهبل بعد الأسبوع 24 من الحمل. ويعرف النزف التالي للوضع البدئي بأنه نزف يحدث خلال أول 24 ساعة من الولادة، والنزيف الثانوي بعد الولادة ب 24 ساعة. قد يكون النزف مخفي أو فيزيولوجي، وقد تحدث تغيّرات مثل انخفاض ضغط الدم، وعدم انتظام نبضات القلب، وتسرع التنفس تكون علامات متأخرة

إن المرضى المصابين بنزف مابعد الولادة قد يستفيدون من العوامل المقوية لتوتر الرحم مثل الأوكسيتوسين. إذا فشل النزيف في الاستقرار قد يكون هناك حاجة إلى تداخل جراحي أو أشعة تداخلية.

الصداع

قد يحدث الصداع النصفي وصداع التوتر أثناء الحمل، ويجب تقييمها وفقاً للخطوط المعتادة، كما هو موضح في الفصل 25. من الأسباب الهامة للصداع الخاصة بالحمل ماقبل الارتعاج والذي يجب الاشتباه به في مرضى ارتفاع ضغط الدم والوذمة والبيلة البروتينية والخثرة الوريدية الدماغية التي يشتبه بها في حال وجود عجز عصبي أو اختلاجات.

الغثيان والإقياء

الغثيان والإقياء شائعان خلال الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل، ولا يتطلبان عادةً أي استقصاء محدد أو علاج. تمّ تلخيص الأسباب الأخرى للغثيان والإقياء في الإطار 30.4. الإقياء الشديد مع خسارة كبيرة في الوزن و/ أو اضطراب الكهارل المنحلة يقترح الإقياء الحملي والذي تمت مناقشته بمزيد من التفصيل في هذا الفصل.

الوذمة

يمكن ان تحدث درجة خفيفة من وذمة الكاحل في الحمل الطبيعي، ولكن الوذمة الكبيرة تثير الشكوك حول الإصابة بمقدمات الارتعاج. وهذا يجب أن يؤخذ بعين الاعتبار عند المرضى الذين يعانون أيضاً من ارتفاع ضغط الدم وبيلة بروتينية.

30.4 التشخيص التفريقي للغثيان والإقياء الشديد أثناء الحمل

الجهاز الهضمي

- القرحة الهضمية
- التهاب معدة وأمعاء
- التهاب الزائدة الدودية
- التهاب البنكرياس

الغدد الصماء والاستقلاب

- الانسمام الدرقي
- داء أديسون
- فرط نشاط جارات الدرق
- الحماض الكيتوني السكري

العصبية

- الآفات الشاغلة للحيز
- صداع نصفي

الظروف المرتبطة بالحمل

- حمل مولر
- الكبد الدهني الحاد أثناء الحمل
- القيء الحملي

الجهاز البولي التناسلي

- التهاب المسالك البولية

النفسي

- الشره المرضي العصبي

القلب والأوعية الدموية

- احتشاء العضلة القلبية

الاختلاجات

تمّ تلخيص أسباب الاختلاجات وتدبيرها أثناء الحمل في الإطار 30.5. الارتعاج سبب مهم يجب ان يؤخذ بعين الاعتبار في المرضى الذين لديهم قصة سابقة للاختلاجات والمظاهر المصاحبة لها مثل ارتفاع ضغط الدم والوذمة والبيلة البروتينية. يمكن أن تحدث النوبات الثانوية أيضاً اضطرابات

في الكهارل المرتبطة بفرط القيء الحملي او نقص سكر الدم. الاضطرابات الأكثر شيوعاُ أثناء الحمل والتي يمكن ان تظهر مع الاختلاجات هي التخثر الوريدي الدماغي وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية TTP.

30.5 أسباب النوبات أثناء الحمل

السبب	التدبير
الصرع	كما هو في النساء غير الحوامل تجنب الفالبروات
الارتعاج	خافضات ضغط الدم كبريتات المغنزيوم توازن السوائل الدقيق
نقص سكر الدم	الغلوكوز
نقص صوديوم الدم	تسريب محلول ملحي
انسحاب الكحول	العلاج الداعم
الأدوية	العلاج الداعم
الصدمة	كما في النساء غير الحوامل
الخثار الوريدي الدماغي	الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي
فرفرية نقص الصفيحات الخثارية	فصد البلازما مثبطات المناعة

الاضطرابات الطبية أثناء الحمل

تظهر العديد من الاضطرابات مشاكل تدبير محددة قبل الحمل وأثناء الحمل والنفاس، تمت مناقشة أكثرها أهمية بمزيد من التفصيل أدناه.

ارتفاع ضغط الدم

يعدّ ارتفاع ضغط الدم أحد أكثر المشكلات الطبية شيوعاً أثناء الحمل، يحدث في حوالي 10–15 %من النساء. تمّ تلخيص الأسباب والتصنيف في **الإطار 30.6**.

30.6 تصنيف ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل

ارتفاع ضغط الدم	التعريف
ارتفاع ضغط دم لأثناء الحمل	ضغط الدم أكبر أو يساوي 140/90 mmHg بمناسبتين منفصلتين بفارق زمني 4 ساعات على الأقل
ارتفاع ضغط الدم الموجود مسبقاً	ارتفاع ضغط الدم قبل الحمل أو حدوثه قبل الأسبوع 20 من الحمل
ارتفاع ضغط الدم الحملي	ارتفاع ضغط الدم الذي يحدث بعد الأسبوع 20 من الحمل بدون بيلة بروتينية أو أي مظاهر أخرى لما قبل الارتعاج
ماقبل الارتعاج	ارتفاع ضغط الدم الذي يحدث بعد الأسبوع 20 من الحمل مع بيلة بروتينية، اضطراب في الجهاز الأمومي أو خلل وظيفي في الرحم
الارتعاج	نوبات معممة في المرأة الحامل يشخص مسبقاً بما قبل ارتعاج
ارتفاع ضغط الدم بالمعطف الأبيض	ارتفاع ضغط لدم الذي يحدث فقط في بيئة سريرية

مقتبس من Tranquilli و Dekker G و Magee L et al. تصنيف وتشخيص وتدبير ارتفاع ضغط الدم أثناء الحمل: مراجعة بيان معدل من ISSHP. فرط ضغط الحمل Hypertens 2014; 4 : 97–104.

ارتفاع ضغط الدم الموجود مسبقاً

إذا اكتشف ارتفاع ضغط الدم خلال النصف الأول من الحمل، فإنّ ذلك عادةً ما يشير إلى وجود ارتفاع ضغط الدم مسبق. ومن المرجح ان يعود ذلك إلى ارتفاع ضغط الدم الأساسي، ولكن يجب أيضاً أن نأخذ الأسباب الثانوية بعين الاعتبار. يجب تدبير ارتفاع ضغط الدم الحملي باستخدام الموسعات الوعائية أو ميثل دوبا (انظر **الإطار 30.7**). والحرص على تجنب انخفاض ضغط الدم الذي يمكن أن يسبب نقص في مرور الدم في المشيمة وذلك يزيد من خطر تحدد نمو الجنين، والإملاص والإجهاض. كما يجب إيقاف مثبطات الإنزيم القالب للأنجيوتنسين (ACE) لدى النساء المصابات بارتفاع ضغط الدم اللواتي يخططن للحمل، كما يجب تجنبها أثناء الحمل لما لها من تأثيرات سامة للأجنة. وأيضاً يجب تجنب

مدرات البول ما لم يوجد قصور قلب، وذلك لأنها تقلل حجم الدورة الدموية وتسبب نقص مرور الدم في المشيمة.

ارتفاع ضغط الدم اثناء الحمل

يظهر ارتفاع ضغط الدم الحملي عادةً في النصف الثاني من الحمل، وغالباً ما يزول خلال 3 أشهر بعد الولادة. يجب تدبيره تدبيراً فعالاً باستخدام أحد الأدوية المدرجة في الإطار 30.7 للحد من تطوره إلى ماقبل ارتعاج.

30.7 العلاج الدوائي لارتفاع ضغط الدم لحملي

الدواء	آلية عمل الدواء
لابيتالول	حاصر لمستقبلات ألفا وبيتا
نيفيديبين **أملوديبين**	حاصر لقنوات الكالسيوم
ميثيل دوبا	عمل مركزي
دوكسازوسين	حاصر لمستقبلات ألفا

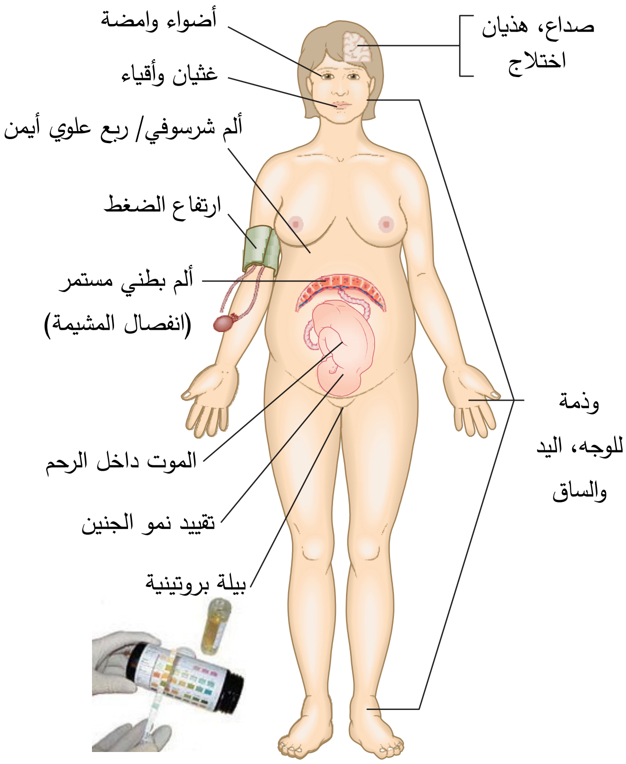
ماقبل الارتعاج والارتعاج

ماقبل الارتعاج هو اضطراب الأوعية الدموية البطانية الذي يؤثر على حوالي 10% من جميع حالات الحمل في جميع أنحاء العالم. وقد تم توضيح عوامل الخطر لمقدمة الارتعاج في الإطار 30.8، وتوضيح المظاهر السريرية في الشكل 30.2. يشمل التدبير ضبط ضغط الدم، وإعطاء كبريتات المغنزيوم كوقاية ضد النوبات، وتصحيح اضطرابات التخثر ومراقبة توازن السوائل. إذا حدثت مقدمات الارتعاج في وقت مبكر من الحمل يجب أن يبدأ التدبير الطبي بهدف السيطرة على الحالة والحفاظ على الجنين داخل الرحم لأطول فترة ممكنة، في حال كانت هذه التدابير غير فعالة مع تطور مقدمة الارتعاج (انظر أدناه) عندها يجب أخذ الولادة العاجلة بعين الاعتبار بشرط أن يكون الجنين قادراً على الحياة، حيث يحدث ذلك في العلاج الفوري. يحدث الارتعاج في حوالي 1% من حالات الحمل ويترافق مع معدل وفيات كبير. عادةً ماتظهر النوبات على خلفية من مقدمة الارتعاج ولكن نادراً مايحدث قبل بداية ارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية. يكون العلاج بكبريتات المغنزيوم وريدياً وولادة الجنين في أقرب وقت ممكن. النساء المصابات بمقدمات الارتعاج يكن أكثر عرضة للإصابة بارتفاع ضغط الدم وأمراض الكلى المزمنة والأوعية الدموية الدماغية وأمراض القلب الإقفارية في وقت لاحق من الحمل.

30.8 عوامل الخطر في ما قبل الارتعاج

- قصة سابقة لما قبل الارتعاج
- الحمل المتعدد
- الخروس
- الاستعداد الوراثي
- البدانة
- تقدم عمر الأم
- الحالات الطبية الموجودة مسبقاً: القصور الكلوي، ارتفاع ضغط الدم، الداء السكري، الذئبة الحمامية الجهازية، أمراض النسيج الضام.

مقتبس من Duckitt K , Harrington D. عوامل الخطر لماقبل الارتعاج في فترة ماقبل الولادة. الحجز: مراجعة منهجية للدراسات الخاضعة للرقابة. BMJ 2005; 330 : 565–567.



الشكل 30.2 الأعراض والعلامات لما قبل الارتعاج.

30.9 أسباب الالتهاب الرئوي أثناء الحمل

جرثومي

- العقدية الرئوية
- الميكوبلازما الرئوية
- الليجيونيلا
- المكورات العنقودية الذهبية
- المستدمية النزلية

فيروسي

- فيروسات الانفلونزا
- الحماق النطاقي

Adapted from Lim W, Macfarlane J, Colthorpe C. Pneumonia in pregnancy. Thorax 2001; 56:398–405.

أمراض جهاز التنفس

الربو Asthma

يجب التعامل مع النساء المصابات بالربو بجديّة خلال الحمل، حيث أن الربو المضبوط بشكل سيء يترافق مع مقدمة الارتعاج وإعاقة في نمو الجنين وانخفاض الوزن عند الولادة والولادة المبكرة.

التدبير يشبه إلى حد بعيد ذلك الموجود في النساء غير الحوامل وذلك باستخدام منبهات بيتا قصيرة الأمد وطويلة الامد استنشاقاً، كما يمكن استخدام القشرانيات السكرية فموياً وكذلك استخدام الثيوفللين بحرية. وهناك ماهو أقل فعالية مثل حاصرات مستقبلات الليكوترين أثناء الحمل، ولكن يمكن إعطائها إذا لزم الأمر. كما ينصح بإشراك طبيب التخدير في مراحل مبكرة بالنسبة للمرضى الذين لديهم نوبات شديدة من الربو وذلك لأن تدبير مجرى الهواء يكون أكثر صعوبة في أواخر الحمل.

أخماج الجهاز التنفسي

لقد تمّ تلخيص أكثر أسباب ذات الرئة شيوعاً أثناء الحمل في **الإطار 30.9**.

يكون التشخيص والتدبير كما هو الحال في المرضى غير الحوامل. علاج مشكلة العدوى هام لأن الأمهات المصابات بذات الرئة أكثر عرضة للولادة المبكرة ولديهن اطفال منخفضي الوزن عند الولادة مقارنة بالنساء الحوامل الأصحاء.

الاخماج الجرثومية

يجب إعطاء المضادات الحيوية، حسب الكائن الحي المسبب والاستجابة لصاد معين. إضافة إلى الحاجة إلى الأكسجين والسوائل الداعمة. البنسلينات والسيفالوسبورينات والماكرولبدات مثل الأريثرومايسين كلها آمنة أثناء الحمل، ولكن يجب تجنب التتراسكلينات لأنها قد تكون سامة للأجنة ويمكن أن تتسبب في اصطباغ أسنان الاجنة (انظر **الإطار 6.19** في **الفصل 6**).

الأخماج الفيروسية

تعد ذات الرئة الفيروسية أكثر شيوعاً وغالباً ماتكون أكثر حدةً أثناء الحمل. ترتبط ذات الرئة بالفيروسات الحماقية بشكل خاص مع ارتفاع معدل وفيات الأجنة والأمهات. حيث تتظاهر بالسعال وضيق التنفس والحمى وعادة ماتسبق بطفح جلدي حويصلي لمدة تصل إلى أسبوع واحد قبل ذلك. يمكن تشخيص العدوى بالحماق سريرياً مع تأكيد مخبري عن طريق الزرع أو تفاعل البلمرة المتسلسل (PCR) للسائل المأخوذ من الحويصلات، أو عن طريق الدراسة المصلية. تسبب ذات الرئة الحماقية التهاباً رئوياً خلالياً مع مظهر عقيدي مميز على صورة الصدر الشعاعية. النساء المصابات بذات الرئة المسببة بالحماق النطاقي المؤكدة يجب إدخالهن إلى المستشفى للحصول على رعاية وعلاج داعمين مع أسيكلوفير وريدياً لمدة 7–10 أيام.

التدرن

قد يحدث مرض السل (TB) أثناء الحمل وفي المملكة المتحدة يشيع بين النساء الإفريقيات والآسيويات. يرتبط السل غير المعالج بالولادة المبكرة وانخفاض الوزن عند الولادة. كما يمكن ان يحدث انتقال إلى الجنين لكنه غير شائع. يجب ان يعطى العلاج الكيميائي المضاد للسل المعتاد في حال تمّ تأكيد تشخيص مرض السل، لأن فائدة علاج مرض السل في الحمل تفوق المخاطر المحتملة للدواء. هناك نسبة من الحوامل المصابات بالسل مصابات بعدوى فيروس نقص المناعة البشري (HPV)، وهذا يتسبب تسبب بإنذار سيئ. يتطلب

التدبير أيضاً العلاج بمضادات الفيروسات القهقرية، كما هو موضح في الفصل 12.

أمراض الجهاز الهضمي

التقيؤ الحملي

يعدّ التقيؤ الحملي حالة جديّة تصيب حوالي 0.5% من النساء الحوامل. يظهر عادةً خلال الأشهر الثلاثة الأولى ويتظاهر بالغثيان والإقياء الشديدين وغيرها من المظاهر السريرية الشديدة (الإطار 30.10). يرتبط بمعدل وفيات وإمراضيات كبير وذلك بسبب سوء التغذية وعدم توازن الشوارد. قد يتطور اعتلال باحة فيرنكا نتيجة نقص تناول الثيامين، ويعتبر النكس شائعاً في الحمول اللاحقة.

30.10 المظاهر السريرية للتقيؤ الحملي

- فقدان وزن أكثر من 5%
- الغثيان والإقياء الشديدين
- التجفاف
- الكيتونية
- عدم توازن الشوارد:
  نقص صوديوم الدم،
  نقص بوتاسيوم الدم،
  نقص مغنزيوم الدم.

السبب غير معروف، والتشخيص بالاستبعاد، لأننا بحاجة لاستبعاد الأسباب التفريقية للغثيان والإقياء الشديدين، خاصةً إذا ظهرت الاعراض بعد الثلث الأول من الحمل. يكون التدبير عبر النصائح ودعم نمط الحياة، والسوائل الوريدية وتعويض الشوارد وإعطاء مضادات القيء، وقد يكون هناك حاجة إلى الثيامين والقشرانيات السكرية في الحالات الشديدة.

مرض التهاب الأمعاء الالتهابي

يجب أن تنصح النساء المصابات بداء التهاب الأمعاء (IBD) قبل التخطيط للحمل. بعض الأدوية مثل الآزوثيوبرين وسلفاسالازين وحمض 5 أمينو ساليسيليك (5-ASA) والقشرانيات السكرية يمكن أن تستمر كالمعتاد خلال الحمل، ولكن يجب إيقاف الميثوتريكسات ثلاثة أشهر على الأقل قبل الحمل وذلك بسبب تأثيراته المسخية. يرتبط مرض التهاب الأمعاء المضبوط بشكل سيء مع زيادة خطر الولادة المبكرة وانخفاض الوزن عند الولادة والإجهاض. ومن المهم ضبط المرض بشكل جيد قبل الحمل. يمكن أن يزداد نشاط IBD أثناء الحمل ومن المرجح أن يتفاقم التهاب القولون القرحي أكثر من مرض كرون. يجب تدبير النساء اللواتي يعانين من نوبات المرض من قبل جميع الكوادر الطبية والتوليدية، ومراقبتهن بعناية. تمر مثبطات TNF-α والإنفليكسيماب وأدليموماب بفعالية عبر المشيمة في الثلث الثالث من الحمل وهناك قلق نظري حول كبت المناعة في حديثي الولادة. يجب ألا يعطى الرضع من الأمهات اللواتي عولجن بمثبطات TNF-α بالثلثين الثاني والثالث لقاحات حيّة. كما يجب مراقبتهم عن كثب لأية علامات للخمج. معظم النساء المصابات بالداء المعوي الالتهابي غير المترافق بمضاعفات يمكن أن يخضعن لولادة طبيعية ولا تحتجن لعملية قيصرية، ولكن يجب تقييم الحاجة إلى ذلك على أساس فردي من قبل الكوادر الطبية والتوليدية.

الداء السكري

من المهم إجراء مراقبة دقيقة للغلوكوز أثناء الحمل، كما يرتبط مرض السكري لدى الأمهات بزيادة مخاطر الإصابة بالتشوهات الخلقية والإملاص ومقدمة الارتعاج والولادة المبكرة والولادة الجراحية، ونقص سكر الدم لدى الأطفال حديثي الولادة وكذلك القبول في العناية المركزة.

السكري الحملي

يعرف السكري الحملي بأنه مرض السكري مع ظهوره أو إدراكه لأول مرة أثناء الحمل. سيشمل هذا التعريف قليلاً من المريضات اللاتي يطورن السكري من النمط الأول خلال الحمل، حيث يكون هناك حاجة لاتخاذ إجراءات فورية وعلاج بالأنسولين في وقت مبكر، وبعض المريضات اللاتي يطورن السكري من النمط الثاني أو لديهم سكري من النمط الثاني مسبقاً والذي يختفي بعد الحمل. على أية حال، يتطور السكري في الحمل بسبب عدم القدرة على زيادة إفراز الأنسولين بشكل كاف للتعويض عن مقاومة الأنسولين التي يسببها الحمل،

ومن المتوقع لدى معظم النساء العودة إلى تحمل الغلوكوز الطبيعي مباشرة بعد الحمل، تمّ توضيح عوامل الخطورة لمرض السكري الحملي في **الإطار 30.11**.

يعتمد تشخيص السكري الحملي على قياسات غلوكوز الدم عند الأم والتي تكون مرتبطة بنمو الجنين المتزايد. لقد أوصى الإجماع الدولي بأن تكون قيم الغلوكوز التشخيصية لمرض لسكري الحملي اقل من السكري غير الحملي (انظر **الإطار 20.31** في **الفصل 20**). لايزال الجدل قائماً حول حول من يجب فحصه، وتعتمد استراتيجية الفحص جزئياً على المخاطر السكانية. ومن المقبول على نطاق واسع أن النساء المعرضات لخطر الإصابة بسكري الحمل يجب عليهن إجراء اختبار تحمل الغلوكوز الفموي في الأسبوع 24–28.

كما توصي بعض المبادئ التوجيهية بضرورة فحص جميع النساء المعرضات لخطورة عالية عن طريق قياس نسبة الهيموغلوبن السكري HbA1C، وسكر الدم الصيامي أو العشوائي خلال أول زيارة. تجدر الإشارة إلى أنه لايمكن استخدام قياسات HbA1C بشكل موثوق في تشخيص مرض السكري في بداية الحمل وحتى 3 أشهر بعد الولادة ، حيث تنخفض مستويات HbA1C بسبب زيادة معدل تعويض الكريات الحمر.

30.11 عوامل الخطورة للسكري الحملي

- مشعر كتلة الجسم أكبر من 30 كغ / م٢
- طفل سابق كبير الحجم يزن أكثر من 4.5 كغ
- سكري حملي سابق
- قصة عائلية للإصابة بمرض السكري الحملي (قريب من الدرجة الأولى مصاب بالداء السكري)
- أصل عائلي مع انتشار مرتفع لمرض السكري:
  جنوب آسيا تحديداً النساء اللواتي تكون بلدهم أو أصلهم العائلي هو الهند أو الباكستان أو بنغلادش، البحر الكاريني الأسود، الشرق الأوسط

التدبير

الهدف هو ضبط تراكيز غلوكوز الدم لدى الأمهات وتقليل مخاطر نمو الجنين المفرط، العنصر الأول في التدبير هو تعديل النظام الغذائي، ولاسيما الحد من استهلاك الكربوهيدرات المكررة. النساء المصابات بالسكري الحملي يجب ان يقمن بإجراء قياس منتظم قبل وبعد الأكل ومراقبة نسبة الغلوكوز في الدم بهدف جعل مستويات غلوكوز الدم أقل من 5.3 ممول / ليتر (96ملغ / دل) وبعد ساعة من تناول الوجبة بمستوى (142 ملغ / دل) وبعد ساعتين بمستوى 6.0 ممول / ل (109 ملغ / دل).

العلاج الدوائي ضروري والميتفورمين والجليبينكلاميد أو الأنسولين يمكن استخدامها جميعها. يجب استخدام جليبينكلاميد بدلاً من مركبات السلفونيل يوريا الأخرى لأنه لا يعبر المشيمة. ينبغي ألا تعطى العلاجات الفموية الأخرى أو العلاجات القائمة على حقن الأنكرتين خلال الحمل. بعد الولادة عادةً مايعود غلوكوز الدم إلى مستوياته قبل الحمل. في المملكة المتحدة يوصى حالياً بأن تقوم النساء المصابات بالسكري الحملي بقياس غلوكوز الدم الصيامي لمدة 6 أسابيع بعد الولادة، وقياس تراكيز HbA1C سنوياً لفحص الإصابة بمرض السكري، هذا لأنه حتى أولئك الذين يعود تحمل الغلوكوز لديهم بعد الولادة طبيعي فإنهن على خطر متزايد للإصابة بالسكري النمط الثاني. بعمر 5 سنوات يكون الخطر 15 – 50 % حسب السكان. لذلك يجب إعطاء جميع النساء المصابات بالسكري الحملي نصائح حول النظام الغذائي ونمط الحياة لتقليل خطر الإصابة بالسكري النمط الثاني.

الحمل عند النساء المصابات بالداء السكري

يمكن أن يؤثر ارتفاع سكر الدم لدى الأم في وقت مبكر من الحمل (أول 6 أسابيع بعد الإلقاح) سلباً على نمو الجنين، مسبباً تشوهات في القلب والكلى والهيكل العظمي، ومنها متلازمة الذيل المشقوق (تطور غير طبيعي للجزء السفلي من العمود الفقري) الأكثر شيوعاً.

تبلغ نسبة خطر الشذوذات الجنينية حوالي 2% بالنسبة للنساء غير المصابات بالسكري وحوالي 4% بالنسبة للنساء المصابات بداء السكري المضبوط بشكل جيد (HbA1C أقل من 53 ممول / مول) ولكنها تتجاوز 20% لدى النساء اللاتي يعانين من سوء ضبط سكر الدم (HbA1C أكثر من 97 ممول / مول). لذلك من المهم بالنسبة للمرأة المصابة بالسكري أن تهدف لتحقيق ضبط جيد لتركيز سكر الدم قبل ان تصبح حاملاً. بالإضافة إلى أن تناول جرعات عالية من حمض الفوليك (5 مغ يومياً بدلاً من 400 ميكروغرام) المعتادة قبل الحمل يقلل مخاطر عيوب الأنبوب العصبي.

أما بالنسبة للسكري الحملي، فيجب على الأمهات محاولة الحفاظ على مستويات سكر الدم وفق النسب الطبيعية مع تجنب نقص سكر الدم طوال فترة الحمل، لأن هذا يقلل من فرط نمو الجنين ونقص سكر الدم عند الأطفال حديثي الولادة. وهذا غالباً ما يصعب تحقيقه، ومع ذلك يرتبط الحمل أيضاً بزيادة خطر حدوث الكيتونية بشكل خاص وليس حصري، في النساء المصابات بالسكري النمط الأول. يعدّ الحماض الكيتوني أثناء الحمل أمراً خطيراً للأم ويرتبط بنسبة عالية (10–35 %) من وفيات الجنين.

يرتبط الحمل بتفاقم مضاعفات مرض السكري، أبرزها اعتلال الشبكية واعتلال الكلية، لذا يجب مراقبة العين والكلى الدقيقة طوال فترة الحمل، وفي حال وجود بيلة بروتينية شديدة أو قصور كلوي قبل الحمل، فسيكون هناك زيادة ملحوظة في خطر الإصابة بمقدمات الارتعاج، ويمكن أن تتدهور وظيفة الكلى بشكل غير عكوس أثناء الحمل.

يجب مناقشة هذه المخاطر بعناية قبل أن تصبح المرأة السكرية حاملاً. لقد تحسنت أحوال الأم والجنين بشكل كبير في السنوات الاخيرة ولكن نتائج الحمل لاتزال غير مناسبة مقارنةً بالأمهات غير المصابات بالسكري. تظل معدلات الوفيات حول الولادة 3–4 أضعاف معدلاتها عند غير المصابات بالسكري (حوالي 30–40 لكل 1000 حمل) كما يزداد معدل التشوهات الخلقية 5–6 أضعاف.

أمراض الغدد الصم

أمراض الغدة الدرقية

نقص اليود

يعتبر نقص اليود مشكلة صحية عامة رئيسة في العديد من البلدان ولا سيّما في جنوب شرق آسيا وغرب المحيط الهادي ووسط إفريقيا. يتظاهر نقص اليود الحاد أثناء الحمل بالإجهاض وولادة جنين ميّت والقماءة مع ضعف الإدراك الكبير وتشوهات المشي والصمم لدى الأطفال المصابين. بينما يتظاهر نقص اليود المعتدل بأشكال أخف من من ضعف الإدراك ويؤثر على الملايين من الناس. توصي منظمة الصحة العالمية بتناول اليود بمقدار 250 ميكروغرام / اليوم للحوامل. يمكن أن يمنع علاج نقص اليود في الثلثين الأول والثاني من الحمل ضعف التطور المعرفي ويكون أقل فاعلية في حال بدأ في الثلث الثالث.

قصور الغدة الدرقية

يترافق قصور الغدة الدرقية بنقص الخصوبة وهذا غير شائع في الحمل، بينما يشيع قصور الغدة الدرقية تحت السريري، وغالباً ما يكون بسبب ضعف الالتزام بالليفوثيروكسين في قصور الغدة الدرقية الأولي المعروف. تتطلب معظم النساء الحوامل المصابات بقصور الغدة الدرقية الأولي زيادة في جرعة الليفوثيروكسين بحوالي 25–50 ميكروغرام يومياً للمحافظة على مستويات TSH طبيعية وذلك لوجود متطلبات متزايدة لهرمون الغدة الدرقية أثناء الحمل. فضلاً عن ذلك، فإن المعالجة غير الكافية قد تترافق مع قصور الغدة الدرقية لدى الأمهات مع ضعف تطور الدماغ لدى الأجنة، لذلك يجب مراقبة النساء المصابات بقصور الغدة الدرقية عن كثب إذا كنّ يخططن للحمل ويجب أن ينصحن بفحص الغدة الدرقية في أقرب وقت ممكن بعد الحمل وزيادة جرعة الليفوثيروكسين اليومية إذا لزم الأمر. خلال الحمل يجب قياس TSH المصل وT_4 الحر كل ثلاثة أشهر، كما يجب تعديل جرعة الليفوثيروكسين للحفاظ على مستوى TSH طبيعي. نادراً ما يتظاهر قصور الغدة الدرقية أثناء الحمل مع زيادة الوزن

والإمساك والخمول. لقد غاب التشخيص بسهولة منذ أن أصبحت هذه الأعراض شائعة في الحمل الطبيعي. عند الاشتباه، يمكن تأكيد التشخيص عن طريق فحص اختبارات وظيفة الغدة الدرقية والتي تظهر TSH مرتفعاً و T_4 منخفضاً.

فرط نشاط الغدة الدرقية

إنه من غير المألوف مصادفة الحمل والتسمم الدرقي معاً، لأن الدورات اللا إباضية شائعة في مرض التسمم الدرقي وتميل أمراض المناعة الذاتية للتراجع أثناء الحمل، وذلك بسبب كبح الاستجابة المناعية للأم. يجب تفسير اختبارات وظيفة الغدة الدرقية في ضوء معرفة أن تركيز الغلوبيولين المرتبط بالدرق إجمالي مستويات T_4 و T_3 في الحمل كلها تزداد ، وأن المعدل الطبيعي ل TSH يقل (انظر **الإطار 18.18** في **الفصل 18**).

وعلى الرغم من ذلك فإن TSH المثبط بالكامل هو عادةً ما يشير إلى مرض غريفز. عند الإصابة بمرض الغدة الدرقية خلال الحمل فإن المعاملة مع كل من الام والجنين يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار، لان هرمونات الغدة الدرقية عند الأم و أضداد مستقبلات TSH (TRAB) والادوية المضادة للغدة الدرقية يمكن أن تعبر المشيمة، مما يعرض الجنين لمخاطر التسمم الحملي وقصور غدة درقية علاجي المنشأ وضخامة درقية. يمكن أن يؤدي التسمم الدرقي المضبوط بشكل سيء إلى عدم انتظام دقات قلب الجنين وتأخر النمو داخل الرحم والخداجة وولادة جنين ميّت وحتى تشوهات خلقية.

إن الأدوية المضادة للغدة الدرقية هي الخيار الأول لعلاج التسمم الدرقي أثناء الحمل، ويمكن علاج فرط نشاط الغدة الدرقية المشخص حديثاً أثناء الحمل بمضادات مستقبلات بيتا الأدرينالية (بيتا Blockers) على المدى القصير، تليها الأدوية المضادة للغدة الدرقية، حيث يعتبر (Propylthiouracil PTU) هو الدواء المفضل ضد الغدة الدرقية لأن العلاج بالكاربيمازول خلال الثلث الأول ترافق بحدوث رتق القناة الهضمية وعدم تنسج جلد تهدلي. لذا يجب نصح النساء المصابات بفرط نشاط الدرق اللاتي أصبحن حواملاً أثناء تناولهن الـ PTU أو الكاربيمازول بمواصلة تناولهم الأدوية أثناء الحمل مع المراقبة الدقيقة ، حيث أن كلاً من الكاربيمازول وال PTU يعبران المشيمة وهما فعالان في علاج التسمم الدرقي في الجنين التالي لعبور ال TRAb عبر المشيمة. لتجنب قصور الغدة الدرقية الجنيني والذي يمكن أن يؤثر على نمو الدماغ ويسبب تضخم غدة درقية فإنه من المهم استخدام أصغر جرعة من الدواء (عادةً أقل من 150 ملغ PTU أو 15 ملغ كاربيمازول في اليوم) التي ستحافظ على تركيزات T4 ,T3 الحر و TSH ضمن المعايير المرجعية الخاصة بكل منها. إن جراحة الغدة الدرقية ضرورية في بعض الأحيان بسبب ضعف الالتزام بالأدوية.

إن أدوية فرط الحساسية وفشل العلاج الطبي والجراحة أكثر أماناً في حال أجريت خلال الثلث الثاني من الحمل. يمنع اليود المشع مطلقاً طوال فترة الحمل، وذلك لأنه يحدث على قصور الغدة الدرقية عند الجنين. لذا تعدّ المراجعة المتكررة للأم والجنين (مراقبة معدل ضربات القلب والنمو) هامة أثناء الحمل والنفاس. حيث يمكن قياس مستويات TRAB في الثلث الثالث للتنبؤ باحتمالية الولادة بانسمام درقي. يعتبر PTU هو الدواء المفضل في الرضاعة الطبيعية عند الأم حيث يفرز في الحليب بدرجة أقل من كاربيمازول. يجب مراقبة وظيفة الغدة الدرقية بشكل دوري في الطفل الرضيع.

التهاب الغدة الدرقية بعد الولادة

يظهر التهاب الغدة الدرقية التالي للولادة عادة بعد حوالي 3-4 أشهر من الولادة، لقد تمت مناقشته بمزيد من التفصيل في **الفصل 18**.

أمراض الغدة النخامية Pituitary disease

الورم البرولاكتيني *prolactinoma*

تعد الأورام البرولاكتينية أكثر أورام الغدة النخامية شيوعاً عند الشابات. على الرغم من انخفاض الخصوبة عند المرضى الذين لديهم ورم برولاكتيني، إلا أن الحمل يمكن أن يحدث عندهم وفي حال حدوثه، يتضخم الورم كجزء من تضخم الغدة النخامية الفيزيولوجي الذي يحدث أثناء الحمل الطبيعي. تتعرّض الأورام البرولاكتينية الكبيرة (≥ 10 مم) لخطر أكبر للتضخم وقد تسبب ضغط التصالب البصري. إذا حملت النساء المصابات بورم البرولاكتين، فيجب أن يخضعن لفحص الساحة البصرية كل ثلاثة أشهر، يليه التصوير النخامي بالرنين المغناطيسي إذا اشتبه بوجود تغيرات شديدة في الساحة البصرية أو عند تطور الأعراض. يعد قياس تركيز البرولاكتين في الدم غير مفيد بشكل عام، حيث تزداد مستوياته كنتيجة للحمل الطبيعي.

يجب إيقاف منبهات مستقبلات الدوبامين مثل كابرجولين cabergoline وبروموكريبتين Brocabergolin خلال الحمل، ولكن يمكن إعادة إدخالها إذا لزم الأمر عند مرضى الورم البرولاكتيني الضخم الذي يهدد المجالات البصرية.

البوالة التفهة *Diabetes insipidus*

قد تتفاقم الأعراض عند النساء المصابات بالبوالة التفهة الموجودة مسبقاً خلال الحمل بسبب إنتاج المشيمة فازوبريسيناز vasopressinase، وهو الأنزيم البروتيني الذي يحلل الفازوبرسين vasopressin (هرمون مضاد للبول، ADH). ولهذا السبب، قد تحتاج النساء الحوامل المصابات بالبيلة التفهة إلى جرعات أعلى من ديسموبريسين لحين الولادة.

يجب أن يثير تطور الأعراض التي توحي بمرض البيلة التفهة، مثل العطش والبُوال، أثناء الحمل الشك في التهاب الكبد الدهني الحاد الحملي (AFLP) وبمتلازمة انحلال الدم مع ارتفاع إنزيمات الكبد انخفاض الصفيحات الدموية (HELLP) أو التسمم الحملي، حيث ترتبط جميع هذه الحالات أيضاً بانخفاض تدرك فاسوبريسيناز بواسطة الكبد.

متلازمة شيهان *Sheehan's Syndrome*

تعد شكلاً من أشكال قصور الغدة النخامية بعد الولادة الناجم عن احتشاء الغدة النخامية، وعادة ما ترتبط بانخفاض ضغط الدم نتيجة نزف كبير بعد الولادة. يمكن أن تتظاهر كفشل في الرضاعة بعد الولادة وانقطاع الطمث أو غيرها من مظاهر قصور الغدة النخامية. يمكن تأكيد التشخيص عن طريق اختبارات وظيفة الغدة النخامية ومعالجتها بتعويض الهرمونات، كما في **الفصل 18**.

أمراض الغدد جارات الدرق Parathyroid disease

فرط نشاط جارات الدرق الأولي *Primary hyperparathyroidism*

يعد فرط نشاط جارات الدرق الأولي (PHPT) غير شائع عند النساء في سن الإنجاب، ولكن يلزم إجراء مراقبة دقيقة عند حدوث حمل عند مريضة لديها PHPT.

يمكن تدبير النساء المصابات بدرجة خفيفة بشكل محافظ ولكن إذا ارتفعت مستويات الكالسيوم في الدم فوق 2.85 ملي مول / لتر (11.5 مجم / ديسيلتر)، فيؤخذ استئصال الغدة جارة الدرقية بعين الاعتبار، حيث ترتفع معدلات وفيات الجنين (حتى 40٪) عند المرضى الذين لديهم فرط كالسيوم الدم الشديد. إذا كان استئصال الغدد جارات الدرق مستطباً، فيجب إجراؤه بشكل مثالي خلال الثلث الثاني من الحمل.

تشير الدلائل للعديد من الحالات إلى أنه يمكن استخدام cinacalcet لتدبير PHPT خلال الحمل.

فرط كالسيوم الدم ونقص كالسيوم البول العائلي *Familial hypocalciuric hypercalcaemia*

يعد فرط كالسيوم الدم العائلي (FHH) اضطراب حميد ناجم عن الطفرات في المستقبل الحساس للكالسيوم.

على الرغم من أن FHH لا يشكل أي خطر على النساء الحوامل، إلا أنه يمكن لفرط كالسيوم الدم أن يقمع إفراز PTH لدى الولدان الذين لا يرثون طفرة FHH، مما يؤدي إلى نقص كلس الدم الشديد. يجب أن تتم مراقبة مستويات الكالسيوم عند الرضع من الأمهات المصابات بـ FHH خلال الأيام القليلة

الأولى من الحياة؛ إذا تم عندها الكشف عن نقص كلس الدم، ينبغي إعطاء الكالسيوم وريدياً .

أمراض الغدة الكظرية Adrenal disease

يمكن أن تتابع النساء اللواتي لديهن قصور في الغدة الكظرية تعويض الستيروئيدات القشرانية السكرية والستيروئيدات القشرية المعدنية أثناء الحمل كالمعتاد.

نادراً ما يظهر قصور الغدة الكظرية لأول مرة خلال الحمل. فإذا حدث ذلك، يمثل التشخيص عندها تحدياً كبيراً لأن الكورتيزول الكلي يزداد عادةً أثناء الحمل بشكل طبيعي، وقد تكون اختبارات Synacthen القصيرة طبيعية بشكل كاذب، حيث يتطلب ذلك تقييم متخصص.

يجب استبدال الأميلوريد عند النساء الحوامل المصابات بمتلازمة كون، بالسبيرونولاكتون لمنع التأثيرات المضادة للأندروجين على الأجنة الذكور.

الإصابة بفيروس عوز المناعة البشرية Human immunodeficiency virus infection

لا يتغير مسار مرض HIV خلال الحمل ولكن يجب إعطاء العلاج المضاد للفيروسات القهقرية خلال الحمل للنساء إيجابيي ال HIV، كما هو موضح في الفصل 12.

في بعض المجتمعات، يوصى بإجراء اختبار روتيني لفيروس عوز المناعة البشرية في مرحلة مبكرة من الحمل لدى جميع النساء.

الداء الروماتيزمي الالتهابي Inflammatory rheumatic disease

إن معظم النساء المصابات بالإضطرابات الروماتيزمية الالتهابية يحصل لديهن حمل ناجح ولكن من المهم للغاية أن يتم تقديم المشورة للمرأة الحامل قبل الحمل ومراجعة استخدام الدواء، وتحسين السيطرة على الأمراض وجعل النساء على علم بالمخاطر التي قد يشكلها الحمل لحالتهنّ والعكس صحيح.

التهاب المفاصل الروماتيدي Rheumatoid arthritis

يجب أن تتم مراجعة الأدوية للنساء المصابات بالتهاب المفاصل الروماتيدي حيث يجب إيقاف الميثوتريكسات methotrexate، الليفلونوميد leflunomide والميكوفينولات mycophenolat وإذا لزم الأمر، استبدالها ببديل قبل الحمل (الإطار 30.12). غالباً ما يتحسن التهاب المفاصل الروماتيدي خلال الحمل، خاصة عند من لديهنّ سلبية كل من العامل الروماتيدي أو الأجسام المضادة المقاومة للببتيد السيترولييني الحلقي.

يزداد خطر حدوث ما قبل الارتعاج والولادة المبكرة عند ولدان الأمهات المصابات بمرض فعال، لذلك يجب التركيز على أهمية السيطرة على المرض أثناء الحمل.

يمكن أن نستمر بإعطاء الأدوية التالية بشكل طبيعي خلال الحمل الجلوكورتيكوئيدات Glucocorticoids وهيدروكلوروكين

hydrochloroquine والأزاثيوبرين وسلفاسالازين ولكن يجب تجنب مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية بعد الأسبوع 20 (الإطار 30.12). تعتبر مثبطات العامل المنخر للورم ألفا TNF-α آمنة خلال الحمل ويمكن الاستمرار بها إذا لزم الأمر للسيطرة على المرض.

يتم نقل معظم مثبطات TNF-α بشكل فعال عبر المشيمة وذلك لأن استخدام هذه الأدوية خلال الثلث الثاني والثالث من الحمل يمكن أن يؤدي إلى كبت المناعة عند الوليد. باستثناء سيرتوليزوماب certolizumab، وهو جسم مضاد مقترن Pegylated، حيث يعتبر خيار جيد للنساء اللواتي بحاجة إلى تثبيط TNF-α خلال الحمل. تعد التجارب مع العلاجات البيولوجية الأخرى خلال الحمل محدودة.

تعد الهجمات الروماتيزمية شائعة في فترة ما بعد الولادة، بغض النظر عن التفاعل المصلي، وهذا يمكن أن يشكل مشكلة للرضاعة الطبيعية ورعاية الرضيع. تعتبر الجلوكورتيكوئيدات خياراً جيداً قصير المدى للتحكم في هذه الهجمات، بانتظار إعادة إدخال الأدوية الأخرى المضادة للروماتيزم المعدلة لسير المرض (DMARDs) التي ربما تكون قد أوقفت قبل الحمل.

30.12 سلامة الأدوية المضادة للروماتيزم أثناء الحمل والرضاعة الطبيعية

الأدوية	الآمان خلال الحمل	الآمان خلال الرضاعة الطبيعية	تعليق
الأدوية المضادة للالتهابات غير الستيروئيدية (NSAIDs)	نعم (<20 أسبوعًا)	نعم	
هيدروكسي كلوروكين Hydroxychloroquine	نعم	نعم	
الجلوكوكورتيكويدات Glucocorticoids	نعم	نعم	خيار جيد قصير المدى للهجمات
أزاثيوبرين Azathioprine	نعم	نعم	
سلفاسالازين Sulfasalazine	نعم	نعم	يوصف بالمشاركة مع حمض الفوليك
سيكلوسبورين Ciclosporin	نعم	نعم	البيانات عن الرضاعة الطبيعية محدودة
تاكروليموس Tacrolimus	نعم	نعم	
ميكوفينولات Mycophenolate	لا	لا	يوقف قبل التخطيط للحمل
ميثوتريكسات Methotrexate	لا	لا	يوقف 3 أشهر قبل التخطيط للحمل
ليفلونوميد Leflunomide	لا	لا	يوقف قبل عامين من التخطيط للحمل
سيكلوفوسفاميد Cyclophosphamide	لا	لا	
مثبطات العامل المنخر للورم (مثبطات TNF)	نعم	نعم	تجنب اللقاحات الحية عند حديثي الولادة لمدة 6 أشهر

مقتبس من Nelson-Piercy C ، Ateka-Barrutia O. أمراض النسيج الضام في الحمل. Clin Med 2013 ؛ 131: 580 – 584

التصلب الجهازي Systemic sclerosis

يشكل الحمل لدى النساء المصابات بالتصلب الجهازي المنتشر (SSc)، والذين يعانين ارتفاع ضغط الدم الرئوي والإصابة الكلوية وظهور حديث للمرض (أقل من 4 سنوات) خطورةً على الأم والجنين. أما في الأشكال الأخف من المرض، يكون الإنذار أفضل (**الإطار 30.13**).

غالباً ما تتحسن ظاهرة رينود أثناء الحمل بسبب توسع الأوعية ولكن الأعراض المريئية قد تتفاقم. لا تتكرر النوبات الكلوية أثناء الحمل عادةً، ولكن في حال حدوثها، يجب إعطاء مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين ACE. على الرغم أنها من الموانع في الحمل، إلا أن الفائدة المحتملة في هذه الحالة تفوق الخطر على الجنين.

30.13 التصلب الجهازي (SSc) والحمل

النمط الفرعي	تأثير المرض على الحمل
التصلب الجهازي الموضّع SSc	الإنذار جيد، تتحسن ظاهرة رينود، تتفاقم أعراض المريء
متلازمة CREST	الإنذار جيد، تتحسن ظاهرة رينود، تتفاقم أعراض المريء
التصلب الجهازي المنتشر SSc	زيادة خطر كل من: الولادة المبكرة ما قبل الارتعاج تقييد النمو الجنيني انخفاض وزن الولادة وفيات الأمهات والجنين

(CCREST= الكلاس، ظاهرة رينود، اضطراب المريء، تصلب الجلد، توسع الشعريات)

أما الجلوكورتيكوئيدات، التي يمكن إعطاؤها لتعزيز نضج الرئة الجنيني عند الولدان الخدج فيجب تجنبها ما أمكن في الحوامل المصابات بالتصلب الجهازي SSC لأن ذلك قد يحرض النوب الكلوية.

الذئبة الحمامية الجهازية Systemic lupus erythematosus

يترافق الحمل لدى النساء المصابات بالذئبة الحمامية الجهازية (SLE) بالعديد من المخاطر لكل من الأم والجنين، خاصة إذا كان هناك إصابة كلوية. حيث يزداد خطر تطور كل من ما قبل الارتعاج، وتجلط الدم، وتقييد نمو الجنين، والولادة المبكرة، والإجهاض وموت الجنين. كذلك يزداد خطر تطور هجمة الذئبة أثناء النفاس.

تعد السيطرة الجيدة على المرض أمر بالغ الأهمية، حيث تكون النساء المصابات بالذئبة الحمامية الجهازية SLE واللواتي يحملن والمرض لديهن هاجعٌ لمدة 6 أشهر على الأقل أقل عرضة للإصابة بمضاعفات من اللواتي يحملن ومرضهن بحالة فعالة حديثاً.

قد يكون من الصعب تقييم نشاط المرض خلال الحمل لأن الأعراض مثل الوذمة وفقدان الشعر وآلام المفاصل والتعب، والتي تحدث عند مرضى الذئبة الحمامية الجهازية الفعالة، شائعة أيضاً خلال الحمل الطبيعي. يمكن أن تساعد الملامح المدرجة في (الإطار 30.14) في التفريق بين هجمة الذئبة الحمامية الجهازية SLE والحمل الطبيعي وما قبل الارتعاج الحملي.

يجب إجراء اختبار للأجسام المضادة لـ Ro و La لجميع النساء المصابات بالذئبة الحمامية الجهازية SLE، حيث يمكنهم عبور المشيمة والتسبب في حدوث حصار القلب التام عند حديثي الولادة أو الذئبة الجلدية، على التوالي. كذلك يجب مراجعة الأدوية قبل الحمل، للتأكد أنها آمنة واستبدالها ببديل إذا لزم الأمر (انظر الإطار 30.12). تمَّ وصف تدبير لمرضى متلازمة الأجسام المضادة للفوسفوليبيد (aPL) أدناه.

30.14 التشخيص التفريقي لهجمة الذئبة خلال الحمل

النتائج السريرية	هجمة الذئبة	ما قبل الارجاج	الحمل الطبيعي
ارتفاع ضغط الدم	نعم	نعم	لا
بيلة بروتينية	نعم	نعم	لا
كريات حمراء / أسطوانات في البول	نعم	لا	لا
اختبارات وظائف الكبد	طبيعي	غير طبيعي	طبيعي
أضداد الحمض النووي مضاعف الطاق	يزداد	غير متغير	غير متغير
C3 و c4	منخفض	مرتفع أو دون تغييرين القيم القاعدية	غير متغير

متلازمة أضداد الفوسفوليبيد Anti-phospholipid syndrome

تترافق متلازمة أضداد الفوسفوليبيد الأولية (APS) بزيادة خطر حدوث نتائج الحمل الضارة، بما في ذلك الخثار والإجهاض وموت الجنين وما قبل الارتعاج. ينطبق هذا على APS الأولية وعلى تلك التي تترافق بأمراض الأنسجة الضامة مثل مرض الذئبة الحمامية الجهازية SLE. خلال الحمل، يجب تدبير النساء المصابات بمتلازمة أضداد الفوسفوليبد الأولية بجرعة منخفضة من الأسبرين مع الهيبارين منخفض الوزن الجزيئي (LMWH).

الأمراض القلبية Cardiac disease

أمراض القلب الخلقية Congenital heart disease

تتحمل النساء اللواتي لديهن قصة لأمراض القلب الخلقية المصححة جراحياً الحمل بشكل جيد، ولكن من المرجح أن يكون لديهنَّ أطفالاً مصابين بأمراض القلب الخلقية لذلك يجب أن يتم إجراء عمليات مسح القلب الجنينية.

إن لأمراض القلب غير المزرقة، مثل عيب الحاجز الأذيني، عيب الحاجز البطيني والقناة الشريانية السالكة، إنذار جيد في الحمل. بغض النظر عن السبب المستبطن فإن أمراض القلب

المزرقة التي لم يتم إصلاحها لها إنذار سيء جداً خلال الحمل، وكذلك الأمر بالنسبة لارتفاع ضغط الدم الرئوي. تتطلب صمامات القلب الميكانيكية عند النساء الحوامل معالجة مانعة للتخثر طوال فترة الحمل، ولكن يجب التخطيط لها جيداً مع مراعاة استبدال الوارفارين بـ LMWH والأسبرين خلال الأشهر الثلاثة الأولى لتقليل خطر اعتلال الأجنة بالوارفارين. إذا لزم الأمر، يمكن استخدام الوارفارين أثناء الحمل، خاصة في الثلث الثاني والثالث.

أمراض القلب الصمامية Valvular heart diseases

قد تكشف التغيرات الفيزيولوجية للحمل أيضاً عن مرض صمامي لم يتم تشخيصه سابقًا. تتحمل النساء المصابات بالآفات القلسية، مثل قلس التاجي وقلس الأبهري، الحمل بشكل أفضل من أولئك الذين لديهم آفات تضيقية.

يسبب تضيق التاجي انخفاض تدفق الدم من الأذين الأيسر إلى البطين الأيسر خلال الانبساط، والذي يزداد سوءاً خلال الحمل بسبب زيادة معدل ضربات القلب وفرط حجم الدم. أولئك الذين يعانون من تضيق التاجي المعتدل إلى الشديد (مساحة الصمام< 1.5 سم^2) معرضون لخطر مستقل وقد يتطور لديهم اضطراب نظم القلب وتسرع قلب ووذمة رئوية. يمكن تدبير معظم المرضى طبياً باستخدام حاصرات β و LMWH و furosemide حسب الضرورة. ويُستطب التداخل الجراحي إذا كان هناك عدم استقرار هيموديناميكي مستمر على الرغم من التدبير الطبي الأمثل.

احتشاء العضلة القلبية Myocardial infartion

يزيد الحمل من خطر احتشاء العضلة القلبية، بينما يعد تصلب الشرايين السبب الرئيسي عند الأفراد غير الحوامل، يعد تسلخ الشريان التاجي وتخثر الشريان التاجي الثانوي لحالة فرط التخثر من الأسباب الأكثر شيوعاً أثناء الحمل. يكون التدبير مماثل لذلك عند النساء غير الحوامل، باستثناء أنه يجب تجنب الستاتينات Statins ومثبطات البروتين السكري IIb / IIIa مثل أبيكسابان. يمكن إعطاء كلوبيدوغريل Clopidogrel ولكن يجب إيقافه في وقت قريب من الولادة لتقليل خطر نزف الرحم والسماح باستخدام التخدير القطني إذا لزم الأمر. يمكن إجراء الدعامات (الشبكات)، بشرط أن تكون معدنية صافية لأن الدعامات المحملة بالأدوية تتطلب علاجاً مزدوجاً مضاداً للصفيحات وهو مالا يمكن الاستمرار به حول الولادة.

تسلخ الأبهر Aortic dissection

يعد الحمل عامل خطر مستقل لتسلخ الأبهر ويجب الانتباه لذلك عند مرأة تعاني من ألم حاد في الصدر أثناء الحمل. تكون الغالبية العظمى من الحالات في الحمل هي من "النوع A" ، بما في ذلك الشريان الأبهري الصاعد (انظر الشكل **16.72** ، الفصل **16**)، ويتطلب ذلك مراقبة دقيقة لارتفاع ضغط الدم، وعملية قيصرية لتوليد الجنين، وجراحة طارئة لعلاج أم الدم.

اعتلال العضلة القلبية حول الولادة Peripartum cardiomyopathy

يتظاهر اعتلال العضلة القلبية حول الولادة (PPCM) بقصور القلب الثانوي للخلل الوظيفي الانقباضي للبطين الأيسر في نهاية الحمل أو في الأشهر التالية للولادة.

وهو تشخيصٌ بالاستبعاد، يتم أخذه بعين الاعتبار عندما يتم استبعاد الأسباب الأخرى لفشل القلب. سببه غير معروف ولكن PPCM أكثر انتشاراً عند النساء الأكبر سناً ومتعددي الأزواج ومرضى ارتفاع ضغط الدم والكاريبيين من أصل إفريقي. يتم علاجه عن طريق الأدوية التقليدية لفشل القلب، بما في ذلك مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين إذا لزم الأمر، وتوليد الجنين. تتعافى العديد من النساء في غضون 6–3 أشهر من التشخيص ولكن الإنذار متبدل. هناك فرصة كبيرة لانخفاض وظائف القلب في الحمول اللاحقة.

اعتلال عضلة القلب التوسعي Dilated cardiomyopathy

يحمل اعتلال عضلة القلب التوسعي إنذاراً سيئاً إذا كان الكسر القذفي قبل الحمل أقل من 30٪ أو إذا كان تقييم الأعراض حسب جمعية القلب في نيويورك من الدرجات 3 أو 4. التدبير كما هو في حال PPCM.

الأمراض الكلوية Renal disease

إنتان السبيل الكلوي Renal tract infection

يؤهب الحمل النساء للإنتانات البولية عند النساء. إذا تم اكتشاف بيلة جرثومية بدون أعراض أثناء الحمل، فإنه يجب أن تعامل على الفور مع المضادات الحيوية، لمنع تصاعد الإنتان إلى الكلى. يعد التهاب الحويضة والكلية أكثر شيوعاً في الحمل بسبب التوسع الفيزيولوجي للجهاز الكلوي العلوي. حيث أنه إذا حدث، يمكن أن يؤدي إلى الولادة المبكرة.

الأذية الكلوية الحادة Acute kidney injury

قد تحدث الأذية الكلوية الحادة (AKI) أثناء الحمل أو في فترة النفاس بسبب مجموعة متنوعة من الأسباب (الإطار 30.15). تكون النساء المصابات بال AKI الناجم عن ما قبل الارتعاج عرضة للوذمة الرئوية، حيث يحتجنَّ إلى توازن دقيق للغاية للسوائل لتجنب التحميل الزائد للسوائل.

في الفترة ما بعد الولادة، قد يحدث AKI نتيجة لنزف ما بعد الولادة أو تسمم الحمل، وأحياناً يحدث نتيجة اجتماع هذه العوامل. على الرغم من أن ما قبل الارتعاج يزول بعد الولادة، إلا أن AKI يمكن أن يكون في أسوأ حالاته في الأيام القليلة الأولى بعد الولادة، خاصة عندما يتفاقم بسبب نزف الولادة.

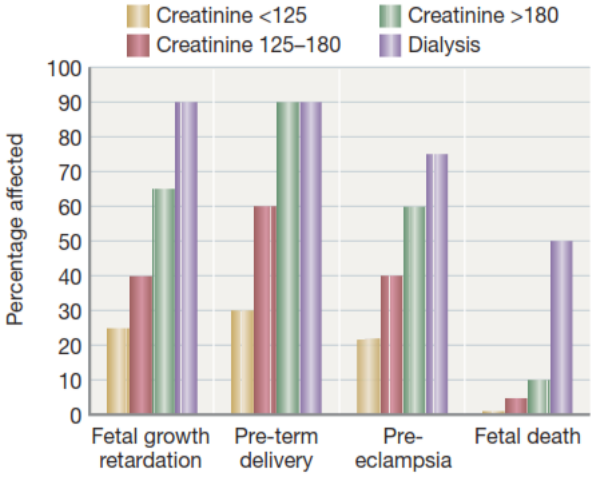
أمراض الكبيبات الكلوية Glomerular disease

عادة ما تتفاقم البيلة البروتينية الناجمة عن مرض كبيبي أثناء الحمل، وقد تتطور المتلازمة الكلوية دون أي تغيير في نشاط المرض الأساسي لدى الأفراد الذين كان لديهم بيلة بروتينية طفيفة فقط قبل الحمل. وهذا يزيد من خطر الانصمام الخثاري الوريدي، والذي يعد السبب الرئيسي لوفيات الأمهات في البلدان المتقدمة.

الأمراض الكلوية المزمنة Chronic kidney disease

تتعرض النساء المصابات بمرض كلوي مزمن (CKD) بشكل متزايد لخطر الإصابة بما قبل الارتعاج وتحدد نمو الجنين والإجهاض والخدج وموت الجنين (الشكل 30.3). يمكن أن يسبب الحمل أيضاً تسارع التدهور الكلوي للأم. تشمل العوامل التي تؤثر على نتائج الحمل للنساء المصابات بمرض كلوي مزمن الوظيفة الكلوية الأساسية وارتفاع ضغط الدم ودرجة البيلة البروتينية والسبب الكامن للمرض الكلوي المزمن.

يجب أن تحصل النساء المصابات بمرض كلوي مزمن على مشورة ما قبل الحمل، وأن تتم مراقبتهن عن كثب من قبل فريق متعدد التخصصات طوال فترة الحمل، ويتم إعطاؤهنَّ جرعة منخفضة من الأسبرين كوقاية من ما قبل الارتعاج.



الشكل 30.3 نتائج الحمل السلبية في المرض الكلوي المزمن.

الكرياتينين في ميكرومول / لتر. للتحويل إلى *mg / dL* ، نضرب في 0.011. بيانات من *Williams D, Davison D. Chronic kidney disease in pregnancy. BMJ* 2008; 336:211–115.

العلاج بالإعاضة الكلوية Renal replacement therapy

تنخفض الخصوبة بين النساء اللاتي يخضعن للعلاج بالإعاضة الكلوية وهناك خطر متزايد لنتائج الحمل السلبية.

على الرغم من ذلك، فإن العديد من النساء اللاتي يتلقين العلاج بالإعاضة الكلوية لديهن حمل ناجح. يوصى بغسيل الكلى الأكثر تكثيفاً أثناء الحمل، ويجب إيلاء اهتمام خاص لمعالجة المشكلات المتعلقة بضغط الدم وتوازن السوائل وفقر الدم.

30.15 أسباب الأذية الكلوية الحادة أثناء الحمل

الآلية	السبب	الملامح السريرية
ما قبل كلوي	فرط الإقياء الحملي	الغثيان والإقياء التجفاف يظهر في الأشهر الثلاثة الأولى
	نزف ما بعد الولادة	نزف مهبلي بعد الولادة مباشرة
	انفصال المشيمة	ألم في البطن أو نزف مهبلي في الثلث الثاني أو الثالث من الحمل
	الإجهاض الإنتاني	يتظاهر بانخفاض ضغط الدم والصدمة والحمى
كلوي	ما قبل الارتعاج	يظهر في الثلث الثاني والثالث مع ارتفاع ضغط الدم الجديد والبيلة البروتينية
	فرفرية نقص الصفيحات الخثارية	يحتمل ظهوره قبل الولادة أو بعدها مع الصداع والتهيج والنعاس تظهر الدراسة الدموية نقص الصفيحات وفقر الدم الانحلالي الناجم عن اعتلال الأوعية الدموية الدقيقة
	اعتلال الكبد الدهني الحاد أثناء الحمل	يتظاهر بالإقياء وآلام البطن في الثلاث أشهر الأخيرة، اختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية، يمكن أن تكون الموجات فوق الصوتية للكبد طبيعية
	التهاب الكلية الخلالي الحاد	السبب الأكثر شيوعاً هو استخدام الأدوية غير الستيروئيدية المضادة للالتهابات
ما بعد الكلوي	احتباس البول الحاد	التظاهر المعتاد هو في الثلث الثالث من الحمل بسبب الرحم المتوسع الذي يسبب انسداد الحالب؛ يظهر في بعض الأحيان بعد الولادة

Adapted from Palma-Reis I, Vais A, Nelson-Piercy C, et al. Renal disease and hypertension in pregnancy. Clin Med 2014; 13:57–62

متلقو زرع الكلى Renal transplant recipients

يجب تأخير الحمل لمدة لا تقل عن 12 شهراً بعد زرع الكلى، للسماح للطعم بالاستقرار، على الحد الأدنى من الأدوية المثبطة للمناعة.

كانت النتيجة أفضل للنساء اللواتي لديهن طعم يعمل بشكل جيد، بدون بيلة بروتينية أو ارتفاع ضغط الدم. يمكن للنساء اللواتي خضعن لعمليات زرع الكلى الولادة عن طريق المهبل ولكن في الممارسة العملية هناك نسبة أعلى من العمليات القيصرية عند هذه المجموعة، بسبب ارتفاع معدل الولادة قبل موعدها.

الأمراض الكبدية Liver disease

نُوقشت الأسباب المحددة لأمراض الكبد أثناء الحمل أدناه.

الكبد الدهني الحاد للحمل

يعد الكبد الدهني الحاد أثناء الحمل (AFLP) حالة نادرة وخطيرة تتظاهر عادة في الثلث الثالث من الحمل بالإقياء وآلام البطن واليرقان وأعراض أخرى (الإطار 30.16). وهو أكثر شيوعاً في حالات الحمل الأولى والحمل المتعدد، ويرتبط مع الأجنة الذكور. نادراً، قد يحدث فشل الكبد الخاطف. يمكن عادة وضع التشخيص على أساس المظاهر السريرية واختبارات وظائف الكبد غير الطبيعية (LFTs) وظهور الكبد الدهني على الموجات فوق الصوتية. نادراً ما يكون هناك حاجة إلى خزعة الكبد لوضع التشخيص ولكن عند إجرائها يظهر تنكس دهني للأوعية الدموية الدقيقة. يكون تدبير داعماً وعبر توليد الجنين. تم ربط تطور AFLP في بعض الحالات بالنقص الوراثي لإنزيم أسيل-CoA ديهيدروجيناز طويل السلسلة (LCHAD) عند الطفل.

30.16 معايير تشخيص الكبد الدهني الحاد أثناء الحمل

- الإقياء
- ألم في البطن
- عطاش / بوال
- اعتلال الدماغ
- ارتفاع البيليروبين (<14 ميكرومول / لتر (<0.82 ملغ / ديسيلتر)
- انخفاض الجلوكوز (<4 مليمول / لتر (<72.4 ملغ / ديسيلتر)
- ارتفاع اليورات (<340 ميكرومول / لتر (<5.7 ملغ / ديسيلتر)
- زيادة عدد الكريات البيضاء (< 11 × 10^9 / لتر)
- وجود حبن أو كبد ذو صدوية لامعة على الموجات فوق الصوتية
- ارتفاع ناقلات الأمين (ألانين / أسبارتات أمينوترانسفيراز (ALT/AST) > 42 وحدة / لتر)
- ارتفاع الأمونيا (<47 ميكرومول / لتر (<81.7 ملغ / ديسيلتر)
- القصور الكلوي (الكرياتينين >150 ميكرومول / لتر (<1.7 ملغ / ديسيلتر)
- اعتلال تخثر الدم (زمن البروثرومبين >14 ثانية أو زمن الثرومبوبلاستين الجزيئي النشط > 34 ثانية)
- تنكس دهني للأوعية الدموية الدقيقة على خزعة الكبد

يمكن تشخيص الكبد الدهني الحاد للحمل عند وجود ≥6 من الملامح المذكورة أعلاه في حالة عدم وجود تفسير آخر

Adapted from Ch’ng CL, Morgan M, Hainsworth I, et al. Prospective study of liver dysfunction in pregnancy in Southwest Wales. Gut 2002; 51:876–880.

متلازمة HELLP

يعتقد أن متلازمة انحلال الدم وارتفاع إنزيمات الكبد وانخفاض الصفائح الدموية (HELLP) جزء من ماقبل الارتعاج. عادةً ما يظهر قبل الولادة ولكن يمكن أن يظهر أيضاً لأول مرة في فترة ما بعد الولادة. يمكن أن تكون الأعراض الحالية هي نفسها أعراض ما قبل الارتعاج ولكن يمكن أن تشمل أيضاً الصداع وآلام الربع العلوي الأيمن والاضطراب البصري. يمكن أن يكون HELLP معقداً بسبب ورم دموي كبدي وتمزق المحفظة. يتضمن التدبير الرعاية الداعمة والسيطرة على ارتفاع ضغط الدم وتصحيح اعتلال التخثر وولادة الجنين.

الركود الصفراوي التوليدي Obestetric cholestasis

تشير التقديرات إلى أن الركود الصفراوي التوليدي يؤثر على حوالي 1٪ من حالات الحمل عند القوقازيين، على الرغم من أن معدل الانتشار أعلى بين السكان الصينيين وجنوب آسيا. السبب غير مفهوم بشكل كامل ولكن يعتقد أن الحالة ترجع جزئياً إلى التأثير الركودي لمستويات هرمون الاستروجين العالية. يكون العرض النموذجي في الثلث الثالث من الحمل الحكة، وخاصة التي تؤثر على أخمص القدمين والراحتين. تكشف الاختبارات المعملية عن ارتفاع مستويات الأحماض الصفراوية و LFTs غير الطبيعية.

يمكن إجراء التشخيص على أساس هذه الميزات السريرية عندما يتم استبعاد الأسباب الأخرى لأذية الكبد والحكة. يتم العلاج باستخدام حمض أورسوديوكسيكوليك بجرعة تبدأ من 250 ملغ مرتين يومياً، مما يحسن عادة الأعراض ووظائف الكبد. يمكن أن يكون الكريم المائي مع المنثول فعالاً أيضاً في تهدئة الحكة. هناك خطر متزايد لوفيات الجنين مع وجود دليل على وجود خطر مرتفع بشكل خاص عندما تكون مستويات الحمض الصفراوي أكثر من 40 ميكرومول / لتر (97.9 ميكروغرام / مل). لذلك يهدف العلاج إلى جعل الأحماض الصفراوية أقل من 40 ميكرومول / لتر وبعض المراكز تحفز المخاض قبل 40 أسبوعاً في محاولة لتقليل المخاطر. يكون خطر تكرار الحمل في المستقبل مرتفع.

التهاب الكبد الفيروسي Viral hepatitis

لم يتغير مسار التهاب الكبد B أثناء الحمل، ولكن من المهم تحديد النساء المصابات بعدوى نشطة لتقليل خطر الانتقال العمودي إلى الجنين؛ هذا الخطر يصل إلى 90٪ لدى النساء الذين لديهم مستضد التهاب الكبد B إيجابي.

يجب إعطاء اللقاحات والغلوبولين المناعي لأطفال الأمهات اللائي ثبتت إصابتهن بالتهاب الكبد B، ويجب إعطاء العوامل المضادة للفيروسات للأم بعد الولادة. معدلات الانتقال العمودي لالتهاب الكبد C منخفضة في حالة عدم وجود عدوى بفيروس نقص المناعة البشرية، وبالتالي لا يلزم اتخاذ أي

إجراء للرضيع، ما لم تكن هناك عدوى مشتركة بفيروس نقص المناعة البشرية؛ في هذه الحالة، ينبغي النظر في الأدوية المضادة للفيروسات. النساء الحوامل أكثر عرضة للإصابة بالتهاب الكبد E من السكان غير الحوامل. يتم نقله عبر الطريق الفموي، وعادة ما يكون مرضاً خفيفاً يحد من نفسه خارج فترة الحمل. ومع ذلك، يمكن أن يسبب الفشل الكبدي الخاطف في ما يصل إلى 20٪ من النساء الحوامل.

الأمراض العصبية Neurological disease

الصرع Epilepsy

يجب أن تحصل النساء المصابات بالصرع على مشورة ما قبل الحمل ويجب نصحهن بتناول جرعة عالية من حمض الفوليك من مرحلة ما قبل الحمل.

يجب أيضاً مراجعة الأدوية المضادة للصرع (AEDs). يرتبط علاج الأم بفالبروات الصوديوم بمعدل أعلى من تشوهات الجنين مقارنة بال AEDs الأخرى، وانخفاض حاصل الذكاء وزيادة خطر الإصابة باضطراب التوحد في النسل. حيثما أمكن، يجب استبدال فالبروات الصوديوم ب AED آخر مع ملف أمان أفضل أثناء الحمل، مثل لاموتريجين أو ليفيتيراسيتام أو كاربامازيبين.

في حين أن الحمل لا يؤثر بشكل عام على تواتر النوبات لدى النساء المصابات بالصرع الذي يتم التحكم فيه جيداً، فمن المرجح أن تتدهور حالة أولئك الذين يدخلون الحمل بصرع ضعيف التحكم. يمكن أن تنخفض مستويات البلازما لبعض AEDs مثل لاموتريجين أثناء الحمل ويمكن أن يكون فحص مستويات الدواء مفيداً. وتكون النوبات أكثر شيوعاً في وقت الولادة وينبغي نصح النساء بالولادة في وحدة مزودة بموظفين قادرين على تدبير ذلك.

ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب

قد يتفاقم ارتفاع الضغط داخل القحف مجهول السبب (IIH) أثناء الحمل بسبب زيادة الوزن. يمكن أن يستمر العلاج باستخدام الأسيتازولاميد أثناء الحمل ولكن يجب تجنبه في الأشهر الثلاثة الأولى بسبب نقص بيانات السلامة. لا يتأثر وضع الولادة ب IIH ويمكن إجراء التخدير الشوكي كالمعتاد.

الصداع النصفي Migriane

غالباً ما يتحسن الصداع النصفي أثناء الحمل، ولكن في حالة حدوث هجمات، يجب تدبيرها عن طريق التسكين البسيط ومضادات الإقياء.

إذا لزم الأمر، يمكن إعطاء العلاج الوقائي مع الأسبرين أو حاصرات β أو مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقات. بيانات السلامة حول استخدام أدوية التريبتان أثناء الحمل محدودة ولكنها مطمئنة. لذلك يمكن استخدام أدوية التريبتان لعلاج الصداع النصفي إذا كانت العلاجات الأخرى غير فعالة.

السكتة Stroke

تعتبر السكتة الدماغية أكثر شيوعاً بضعفين عند النساء الحوامل كما هو الحال عند النساء غير الحوامل من نفس العمر. يكون الخطر أعلى خلال الثلث الثالث من الحمل والنفاس.

تدبير السكتة الدماغية أثناء الحمل مماثل لذلك الموجود عند المرضى غير الحوامل. يزداد خطر تجلط الدم الوريدي الدماغي بشكل كبير أثناء الحمل. تظهر الأعراض مع الصداع والنوبات والعجز العصبي مثل شلل نصفي. في حالة الاشتباه في التشخيص، يجب إجراء التصوير العصبي باستخدام التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب. يجب أن يكون تدبير الاحتشاء الحاد كما هو الحال بالنسبة للمريضة غير الحامل ويمكن النظر باستخدام حالات الخثرة.

الاضطرابات النفسية

التغيرات المزاجية شائعة أثناء الحمل ولكن الاضطرابات النفسية الأكثر حدة، مثل الاكتئاب أو الذهان، تظهر عادة في غضون 2–4 أسابيع من الولادة. تمت مناقشة هذه الاضطرابات بمزيد من التفصيل في **الفصل 28** وفي **الإطار 28.33**.

أمراض الدم Haematological disease

فقر الدم Anaemia

ويلخص الإطار 30.17 أسباب فقر الدم أثناء الحمل. فقر الدم الناجم عن نقص الحديد هو الأكثر شيوعاً بسبب زيادة الطلب على الحديد بنسبة 20٪. في معظم الحالات، يستجيب بشكل جيد لمكملات الحديد عن طريق الفم، مع ارتفاع في الهيموغلوبين بحوالي 0.8 جم / لتر في الأسبوع. إذا لم يرتفع الهيموغلوبين بعد تجربة لمدة 4 أسابيع من مكملات الحديد، فيجب النظر في الأسباب البديلة لفقر الدم. عدم الالتزام بالحديد عن طريق الفم أمر شائع ويجب مراعاة إعطاء الحديد عن طريق الوريد عند النساء المصابات بنقص الحديد وفشل العلاج عن طريق الفم. ليس من الضروري عموماً إجراء الاستقصاءات في فقر الدم الناجم عن نقص الحديد أثناء الحمل ما لم يكن هناك دليل سريري على فقدان الدم المعدي المعوي، والذي يجب الاستقصاء عنه بالطرق الأخرى.

30.17 أسباب فقر الدم أثناء الحمل

صغير الكريات Microcytic

- نقص الحديد
- التلاسيميا
- اعتلالات الهيموغلوبين

طبيعي الكريات Normocytic

- فقر الدم الناجم عن الأمراض المزمنة
- النزف
- انحلال الدم

كبير الكريات Macrocytic

- نقص فيتامين ب 12 / حمض الفوليك
- أمراض الكبد
- الإفراط في تناول الكحول

داء الريزوس

يجب تقديم العلاج للنساء سلبيات لمستضد الريزوس بالغلوبولين المناعي المضاد لـ RhD في وقت قريب من الولادة لتقليل خطر الإصابة بمرض انحلال الدم عند الوليد. ويرد مزيد من التفاصيل في الفصل 23 وفي الإطار 23.19.

نقص الصفيحات

يتم تلخيص أسباب نقص الصفيحات أثناء الحمل في الإطار 30.18. السبب الأكثر شيوعاً هو نقص الصفيحات الحملي، والذي يحدث عادةً في نهاية الحمل ويزول تلقائياً بعد الولادة. لا يرتبط بنتائج الحمل السلبية ولا يتطلب أي تدخل محدد. قد يحدث الحمل عند النساء المصابات بفرفرية نقص الصفيحات مجهولة السبب الموجودة مسبقاً (ITP). يجب تدبير ذلك باستخدام الجلوكوكورتيكويد و / أو الغلوبولين المناعي، بهدف الحفاظ على عدد الصفائح الدموية فوق 80 × 10^9 / لتر عند وقت الولادة، في حالة الحاجة إلى تخدير شوكي أو الولادة القيصرية. قد يحدث نقص الصفيحات أيضاً كعنصر من عناصر متلازمة انحلال الدم اليوريمي (HUS) وفرفرية نقص الصفيحات الخثارية (TTP). كلاهما يتميز بفقر الدم الانحلالي الدقيق، وإصابة الكلى الحادة ونقص الصفيحات، ولكن في TTP تحدث الأعراض العصبية والحمى أيضاً. هذه الحالات نادرة ولكن من المهم التعرف عليها لأن ما يصل إلى ربع الحالات تحدث أثناء الحمل وفترة ما بعد الولادة. يتم تدبير TTP عن طريق تبادل البلازما والبلازما الطازجة المجمدة وأحياناً الجلوكوكورتيكويد أو ريتوكسيماب. يجب تجنب نقل الصفائح الدموية.

٣٠.١٨ أسباب نقص الصفيحات أثناء الحمل

- نقص الصفيحات الحملي
- فرفرية نقص الصفيحات مجهول السبب
- الذئبة الحمامية الجهازية
- HELLP (انحلال الدم ، ارتفاع إنزيمات الكبد وانخفاض الصفائح الدموية)
- متلازمة انحلال الدم اليوريمي
- فرفرية نقص الصفيحات الخثارية

الصمات الدموية الوريدية

يكون خطر الصمات الدموية الوريدية (VTE) أعلى 4–5 مرات في الحمل منه عند النساء غير الحوامل. DVT هو العرض الأكثر شيوعاً ويؤثر في الغالب على الساق اليسرى أثناء الحمل، لأسباب غير مفهومة تماماً. فحص دوبلر بالموجات فوق الصوتية هو الفحص المفضل، ولكن يمكن أيضاً استخدام التصوير بالرنين المغناطيسي في حالة الاشتباه في وجود خثرة قريبة. قياس D-dimer ليس مفيداً في الحمل لأن المستويات ترتفع كجزء من الحمل الطبيعي. يتم علاج الانصمام الخثاري الوريدي أثناء الحمل بجرعة أعلى من جرعة المرأة غير الحامل، بناء على وزن الحمل المبكر للمريض. يجب على النساء اللواتي لديهن قصة سابقة من الانصمام الخثاري الوريدي اللواتي يتلقين الوارفارين أو غيره من مضادات التخثر الفموية كعلاج وقائي إيقاف هذه الأدوية قبل الحمل ويجب استبدالها ب LMWH.

مزيد من المعلومات

جمعية الصدر البريطانية / شبكة المبادئ التوجيهية الاسكتلندية بين الكليات. 141–المبدأ التوجيهي البريطاني على تدبير الربو. ادنبروغ: تحسين الصحة في اسكتلندا؛ 2014. إرشادات مفيدة للربو.

الكلية الملكية لأطباء التوليد وأمراض النساء. داء الانصمام الخثاري أثناء الحمل والنفاس: التدابيى الحادة. لندن: ركوغ؛ أبريل 2015. دليل مفيد قائم على الأدلة حول الاستقصاء في الانسداد الرئوي أثناء الحمل.

المواقع *Websites*

npeu.ox.ac.uk/mbrrace-uk National Perinatal Epidemiology Unit: a very useful resource with detailed and extensive information on causes of maternal deaths, stillbirths and infant deaths in the UK.

تم ترك هذه الصفحة فارغة

R Mann

31

طِبُّ المراهقين والمرحلة الانتقالية

الانتقال من خدمات طب الأطفال إلى خدمات صحة البالغين 2089
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 2091
التغيرات الغدية الصماوية 2091
التغيرات الجسدية 2092
التغيرات المعرفية والسلوكية 2092
الاستقصاءات 2095
التقييم السريري 2095
طرح مشاكل في طب المرحلة الانتقالية 2096
مشاكل الالتزام 2096
السلوك عالي الخطورة 2097
الحمل غير المخطط له 2100
التظاهرات السريرية 2100
الأمراض العصبية 2100
الأمراض التنفسية 2102
الأمراض القلبية الوعائية 2103
الأورام 2103
الأمراض الكلوية 2104
زراعة الأعضاء 2105
الداء السكري 2106
الأمراض الهضمية 2106
أمراض الروماتيزم والعظام 2107
الملخص 2108
لمعلومات إضافية 2108

تاريخياً، تميزت أمراض الطفولة بسلسلة من النوبات الحادة، التي غالباً ما تكون معدية، على خلفية مريض يتمتع بصحة جيدة. يتألف طب البالغين تقليدياً من المرضى الذين يعانون من حالات تقدمية، وزيادة الأمراض مع تقدم العمر . أدى عدد من العوامل إلى الاعتراف بأن الحدود بين طب البالغين ورعاية الأطفال ليست واضحة المعالم، وقد أكدت الأدلة الحديثة أن توقع وتخطيط انتقال الأطفال الذين يعانون من حالات طويلة الأجل (LTCs) إلى خدمات البالغين يحسن الرعاية والنتائج. يتم تشخيص حوالي 14٪ من الأطفال في العالم المتقدم ب LTC وفي غالبية المرضى سيستمر الاضطراب حتى مرحلة البلوغ. وتشمل الأمراض الشائعة الربو والصرع وأمراض القلب الخلقية والسكري وسرطان الأطفال (**الإطار 31.1**).

31.1 ظروف الطفولة الهامة الطويلة الأجل التي تؤثر على صحة البالغين

العصبية
- الصرع
- الحثل العضلي ل دوشن
- الشلل الدماغي

الجهاز التنفسي
- التليف الكيسي

الغدد الصماء
- داء السكري

القلب
- اعتلال عضلة القلب الانسدادي الضخامي
- أمراض القلب الخلقية

الكلية
- القصور الكلوي
- زراعة الكلى

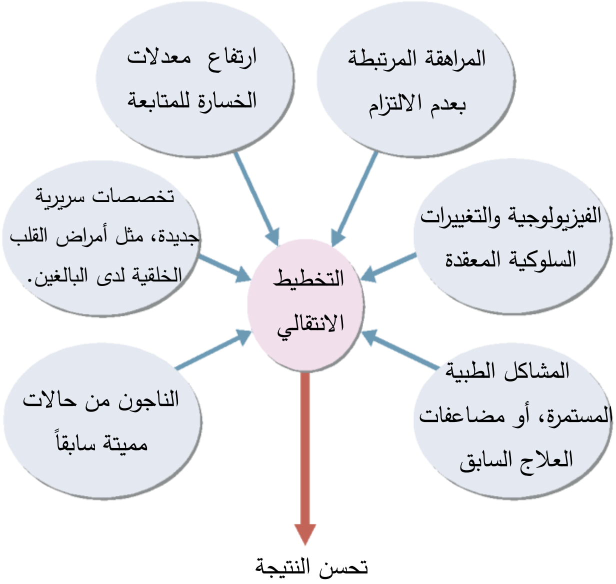
الجهاز الهضمي
- التهاب الأمعاء

الأمراض الروماتيدية
- مرض الروماتيزم الالتهابي
- الكساح الناقص الفوسفات
- تكون العظم الناقص

الأورام
- المتعافون من سرطان في الطفولة

الأمراض المعدية
- فيروس نقص المناعة البشرية/الإيدز
- الملاريا

اتجاهات مماثلة تتطور في جميع أنحاء العالم، ومع زيادة معدلات البقاء على قيد الحياة للأطفال الذين يعانون من أمراض معقدة، وزيادة انتشار الحالات المرتبطة بنمط الحياة مثل السمنة وارتفاع ضغط الدم ومرض السكري من النوع 2. تم توضيح العوامل المحددة التي تجعل التخطيط الانتقالي مهماً لدى الشباب الذين يعانون من LTCs في **الشكل 31.1**. لقد ثبت أن تخطيط عملية الانتقال من خدمات صحة الأطفال إلى خدمات صحة البالغين وتحسين تقييم الشباب عند دخولهم خدمات البالغين هذه يؤثر بشكل إيجابي على النتائج الصحية طويلة الأجل. هناك حاجة للأطباء لاكتساب مهارات جديدة في رعاية الشباب والبالغين الذين يعانون من حالات تطورت في مرحلة الطفولة. ويشمل ذلك تطوير مهارات محددة في تدبير المراهقين والشباب، وإدارة عملية الانتقال وتطوير المعرفة بالحالات الطبية ذات الصلة. سيتم النظر في النهج العام للطب الانتقالي، بالإضافة إلى القضايا المهمة الخاصة بالأمراض، في هذا الفصل.


المراهقة المرتبطة بعدم الالتزام
ارتفاع معدلات الخسارة للمتابعة
الفيزيولوجية والتغييرات السلوكية المعقدة
تخصصات سريرية جديدة، مثل أمراض القلب الخلقية لدى البالغين.
التخطيط الانتقالي
المشاكل الطبية المستمرة، أو مضاعفات العلاج السابق
الناجون من حالات مميتة سابقاً
تحسن النتيجة

الشكل 31.1 أسباب النظر في التخطيط الانتقالي.

الانتقال من خدمات طب الأطفال إلى خدمات صحة البالغين

فعالية التخطيط الانتقالي

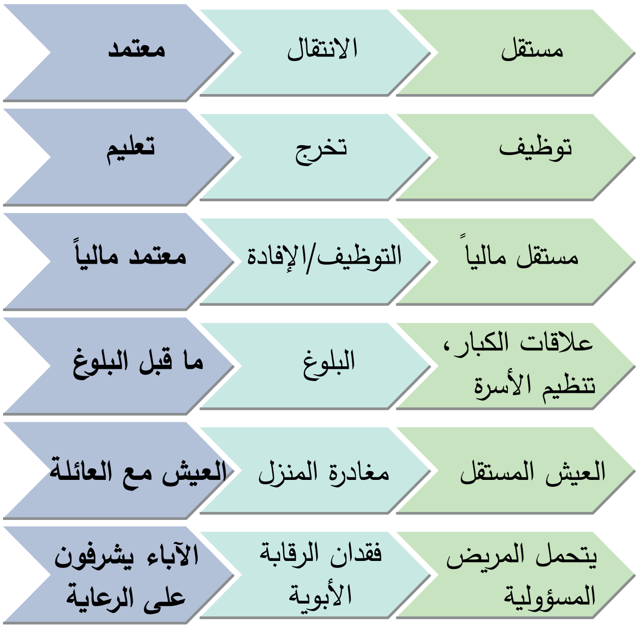
وقد أكدت مراجعة فعالية التخطيط الانتقالي تحسن النتائج الصحية عند تنفيذ تدخلات محددة لتحسين التنسيق بين خدمات البالغين والأطفال. تم إجراء معظم الأبحاث في هذا المجال مع الشباب المصابين بداء السكري، والعديد من مقاييس النتائج تتعلق بهذه الحالة.

ومع ذلك، من المرجح أن تكون مبادئ التخطيط الانتقالي والفوائد المحتملة قابلة للتعميم على LTCs الأخرى الموجودة في مرحلة الطفولة. يعد الشباب الذين يعانون من LTCs خطيرة من بين المرضى الأكثر تعقيداً والأكثر خطورة الذين يجب رعايتهم في مرحلة البلوغ، ومن المهم العمل معهم عن كثب أثناء انتقالهم إلى خدمات البالغين، لمحاولة تحسين نتائجهم على المدى الطويل.

المبادئ العامة للتخطيط الانتقالي

يتم تنظيم خدمات طب الأطفال وتقديمها بطريقة مختلفة تماماً عن الخدمات الطبية للبالغين. وهي تشمل فترة من الحياة تمتد من الطفولة إلى الاستقلال، والتقدم من أخذ آراء الوالدين على أنها ذات أهمية قصوى إلى الحاجة إلى التعرف على رغبات الشاب. بعد الانتقال، ينتقل الشباب من الخدمات الطبية التي كانت تتمحور حول الأسرة وتركز على تعظيم نمو الطفل، إلى خدمة تشجع استقلالية المريض، حيث يكون التوظيف والإنجاب مقياسين مهمين للنتيجة.

في نفس الوقت الذي يمر فيه الشباب بمرحلة انتقالية داخل الخدمات الطبية، يقومون بتحولات أخرى متعددة في حياتهم أثناء انتقالهم من طريقة معيشة تابعة إلى طريقة معيشة مستقلة (الشكل 31.2). غالباً ما يبتعدون عن منزل الأسرة، وسيتم تخفيض رتبة الآباء الذين كانوا في السابق مسؤولين عن إدارة المرضى وتنسيق الرعاية والتواصل والموافقة على العلاجات إلى دور استشاري. خدمات طب الأطفال ليست في وضع جيد لتلبية هذا التغيير في التركيز من المريض كطفل إلى المريض كشخص بالغ مستقل، ويستفيد الشباب من الانتقال إلى خدمات البالغين طالما تم الاعتراف باحتياجاتهم الخاصة كشباب.



مستقل	الانتقال	**معتمد**
توظيف	تخرج	**تعليم**
مستقل مالياً	التوظيف/الإفادة	**معتمد مالياً**
علاقات الكبار، تنظيم الأسرة	البلوغ	**ما قبل البلوغ**
العيش المستقل	مغادرة المنزل	**العيش مع العائلة**
يتحمل المريض المسؤولية	فقدان الرقابة الأبوية	**الآباء يشرفون على الرعاية**

الشكل 31.2 تغيرات نمط الحياة أثناء الانتقال إلى مرحلة البلوغ

مبادئ وصف الأدوية أثناء المرحلة الانتقالية

يزيد معدل الاستقلاب الكبدي للدواء منذ الولادة وخلال مرحلة الطفولة، ثم ينخفض في النهاية إلى مستويات البالغين بعد البلوغ، وبمجرد انتهاء فترة البلوغ، يمكن اعتبار الحرائك الدوائية والديناميكية الدوائية مشابهة لتلك الموجودة لدى البالغين. من المهم أن نتذكر أن العديد من الشباب لديهم كتلة جسم أقل بكثير وبالتالي مؤشر كتلة الجسم (BMI) أقل من البالغين، ولذلك يجب توخّي الحذر لتجنب الجرعة الزائدة في المرضى الأصغر جسدياً، وبالمثل فإن السمنة كذلك تحتاج إلى النظر من حيث وصف وجرعات الدواء. النصيحة العامة هي أنه عند وصف جرعة لكل كيلوغرام، يجب استخدام الوزن الأمثل بالنسبة للطول بدلاً من الوزن الفعلي للشباب الذين يعانون من السمنة المفرطة.

31.2 العناصر الأساسية في وضع برامج الرعاية الانتقالية

وضع سياسة انتقالية

- تطوير السياسة مع مدخلات من الشباب
- تدريب الطاقم على تنفيذ السياسة

المتابعة والمراقبة

- إنشاء عملية لتحديد المرضى
- تطوير الأنظمة لمتابعة التقدّم الفردي
- دمج التخطيط للانتقال في الرعاية السريرية

الاستعداد للانتقال

- تحديد مقدّم رعاية مناسب للبالغين
- إنشاء عملية للتقديم لفريق الكبار
- تقديم معلومات مكتوبة حول الاستشارة الأولى المشتركة

التخطيط الانتقالي

- تأكيد التواصل بين فرق الأطفال والبالغين
- تحديد الحاجة إلى التشاور عند إعداد التقرير
- إعداد تقرير طبي مكتوب:
  - التشخيص
  - العلاج الحالي
  - الشكاوى الرئيسية السابقة
- إرسال المعلومات ذات الصلة مقدماً
- توفير المعلومات والدعم الاجتماعي

التحويل إلى خدمات الكبار

- ترتيب الاستشارة الأولى
- مراجعة حزمة النقل مع الفريق
- تحديد مخاوف الشباب
- مراجعة الأولويات الصحية للشباب
- تحديث الملخص الطبي وخطط الرعاية بحالات الطوارئ

الاندماج في خدمات الكبار

- التواصل مع طب الأطفال وتأكيد التحويل
- مساعدة الشباب البالغين في الوصول إلى خدمات الكبار الأخرى
- مواصلة خطة الرعاية الفردية المصممة للشباب
- البحث ردود الأفعال من الشباب البالغين حول الانتقال

الإجراءات المنظمة للتخطيط الانتقالي

يلزم اتخاذ عدة خطوات لوضع برنامج ناجح لانتقال الرعاية. ويرد ملخص للمكونات الرئيسية في الإطار 31.2. تتمثل الخطوة الأولى في وضع السياسة بالتشاور مع الشباب وتدريب الطاقم على هذه السياسة، وبعد ذلك يجب تطوير أنظمة لتحديد المرضى الذين يحتاجون إلى الانتقال ومتابعتهم أثناء مرورهم عبر البرنامج.

31.3 الميزات الرئيسية في تقييم الاستعداد للانتقال إلى خدمات الكبار

المعرفة

1. يصف الحالة والتأثيرات والإنذار
2. يفهم الهدف من الدواء وآثاره
3. يفهم الهدف من العلاج وآثاره
4. يعرف أعضاء الفريق الأساسيين وأدوارهم

الدعوة الذاتية

1. يمكنهم حضور موعد جزئي أو كامل في العيادة لوحدهم
2. يعرف كيفية تحديد أو تغيير المواعيد
3. لديه فهم للسرية
4. أوامر تكرار الوصفات الطبية
5. يتحمّل جزء أو كامل المسؤولية عن الأدوية أو العلاجات الأخرى
6. يعرف مكان الحصول على المساعدة

الصحة ونمط الحياة

1. يفهم أهمية الحمية الغذائية/ التمارين الرياضية/ العناية بالأسنان
2. يفهم تأثير التدخين/ الكحول/ تعاطي المخدرات
3. يفهم قضايا الصحة الجنسية/ الحمل/ الأمراض المنقولة بالجنس

الأنشطة اليومية

1. الرعاية الذاتية/ إعداد وجبة
2. السفر والحركة المستقلة
3. الرحلات/ المبيت بعيداً عن المنزل
4. الفوائد/ الاستقلال المالي

المهنية

1. التعليم الحالي والمستقبلي/ تأثير الحالة على الخطط المهنية
2. الحضور والأداء المدرسي
3. الخبرة في العمل والحصول على المشورة/النصائح المهنية
4. الأنشطة والاهتمامات الخارجية
5. الإفصاح للمدرسة/ صاحب العمل

النفسية

1. احترام الذات/ الثقة بالنفس
2. الجسم/ الصورة الذاتية
3. العلاقة مع الأقران/الاضطهاد
4. دعم الشبكات/ العائلة/ الكشف عن الأصدقاء
5. استراتيجيات التأقلم

الفترة الانتقالية

1. فهم مفهوم الانتقال
2. الموفقة على خطة الانتقال
3. يحضر عيادة الانتقال
4. زيارة وحدة الكبار (إذا كان ذلك مناسباً)
5. رؤية فريق الرعاية الأولية/ الموظفين السريريين الآخرين بشكل مستقل

يجب تحديد مقدمي الرعاية الصحية للبالغين وتطوير العمليات لتعريف الشباب بفريق البالغين، ويجب أن يتبع ذلك تواصل كتابي بين فرق الأطفال والبالغين ثم استشارة أولى مع فريق البالغين حيث يمكن مراجعة النقل ووضع خطة رعاية.

وفي وقت لاحق يجب أن يكون هناك تواصل مكتوب بين فرق البالغين والأطفال للتأكد من تسليم التقرير، يليه في النهاية دمج رعاية الشاب في خدمة البالغين. نشرت عدد من المنظمات مبادئ توجيهية للتخطيط لخدمات الانتقال، ومن أشهرها برنامج "Ready Steady Go" في المملكة المتحدة وبرنامج "Got Transition" التابع للأكاديمية الأمريكية لطب الأطفال (انظر "**مزيد من المعلومات**"). يتم توضيح تفاصيل أنواع الكفاءات التي قد يحتاجها الشاب قبل إجراء الانتقال الكامل إلى الخدمات الطبية للبالغين في **الإطار 31.3**.

متى يجب أن يحدث الانتقال؟

لم يحدد التوقيت الأمثل للانتقال على وجه التحديد، حيث إنها عملية تتطور على مدى عدد من السنوات والتي تحدث خلالها فترة البلوغ ثم المراهقة. يجب أن يبدأ الانتقال بشكل عام في حوالي 12 عاما من العمر، ويختلف وقت الانتهاء من شخص لآخر واعتماداً على طراز خدمات البالغين المتاحة.

من الشائع أن يحدث الانتقال الكامل بين 16 و18 سنة من العمر (**الشكل 31.3**)، ويتزامن ذلك مع العديد من المجالات الأخرى التي يعتبر فيها الشباب قد انتقلوا إلى مرحلة البلوغ، مثل إكمال التعليم الرسمي.

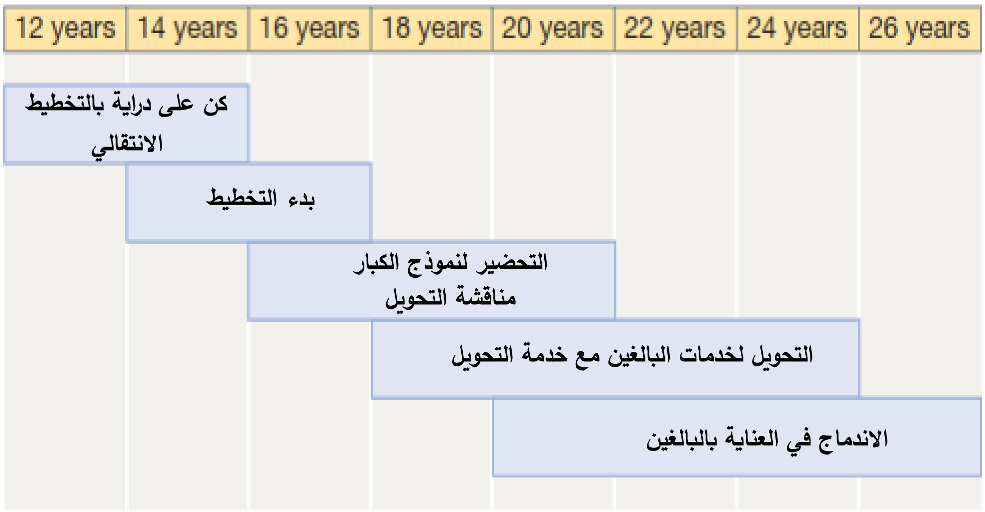
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

البلوغ والمراهقة هي المراحل التطورية التي يتقدم فيها الأطفال خلال العقد الثاني من العمر.

وخلال هذه المرحلة، تحدث العديد من التغييرات الجسدية والكيميائية الحيوية والعاطفية. وتم مناقشة أهمها بمزيد من التفصيل أدناه.

التغيرات الغدية الصماوية

يلخّص **الشكل 31.4** المراحل الهرمونية والجسدية للتقدم خلال فترة البلوغ عند الذكور والإناث. يبدأ البلوغ عن طريق الزيادات النّابضة في الهرمون المحرض للأقناد (GnRH) الذي يفرزه الوطاء، والتي بدورها تحفز الإطلاق النبضي للهرمون الملوتن (LH) والهرمون المنبه للجريب (FSH) من الغدة النخامية.


12 years
14 years
16 years
18 years
20 years
22 years
24 years
26 years
كن على دراية بالتخطيط الانتقالي
بدء التخطيط
التحضير لنموذج الكبار
مناقشة التحويل
التحويل لخدمات البالغين مع خدمة التحويل
الاندماج في العناية بالبالغين

الشكل 31.3 توقيت الانتقال

لدى الذكور، تؤدي زيادة إنتاج الهرمون الملوتن إلى تحفيز خلايا لايديغ في الخصيتين لإنتاج هرمون التستوستيرون، ويعمل هرمون (FSH) على خلايا سرتولي لتحفيز إنتاج النطاف، كما هي موصوفة في **الفصل 18** والموضحة في **الشكل 18.13**. حيث يزيد ارتفاع هرمون التستوستيرون من نمو الهيكل العظمي، ويعزز نمو الأعضاء التناسلية الذكرية ويحفز نمو شعر العانة والوجه والإبط. بينما في الإناث يعمل FSH وLH على المبيض لتعزيز إنتاج الجريب والإباضة وحدوث الطمث، كما هو موضح في **الشكل 18.14**.

تشمل التغيرات الهرمونية الأخرى في جميع المراهقين: ارتفاع في الأندروجينات الكظرية وارتفاع في هرمون النمو والذي بدوره يحفز إنتاج عوامل النمو الشبيهة بالأنسولين 1 و2 (IGF-1 وIGF-2)، ويرتفع إنتاج الأنسولين أيضاً بنحو 30٪ خلال فترة البلوغ، تساهم هذه التغيرات الهرمونية في التغيرات البيولوجية والشكلية والنفسية التي شوهدت خلال سنوات المراهقة. لا تشمل المراهقة (على عكس البلوغ) التغيرات الجسدية للبلوغ فحسب، بل تشمل أيضاً التغيرات العاطفية والنفسية الأوسع للتقدم إلى مرحلة البلوغ المبكر، وترتبط التغيرات العاطفية والنفسية بالنضج الجسدي ولكن أيضاً ترتبط مع التأثيرات الاجتماعية والثقافية. المشاعر الطبيعية والتطور السلوكي للمراهقة العادية معقدة ولكنها تميل إلى اتباع أنماط يمكن التنبؤ بها إلى حد ما.

التغيرات الجسدية Physical changes

في الفتيات، هناك زيادة في معدل النمو يليها بعد فترة وجيزة من تطور الثديين وشعر العانة، ويبدأ الطمث عادةً بعد بلوغ معدل النمو ذروته. في الأولاد، يبدأ البلوغ بتضخم الخصية، يليه بعد فترة وجيزة يحدث خلالها قفزة النمو وتطور شعر العانة. في الممارسة السريرية، يتم استخدام Tanner staging كوسيلة لتوثيق تطور التغيرات الجسدية التي تحدث خلال فترة البلوغ (**الشكل 31.5**). يبلغ متوسط العمر عند بداية البلوغ في المملكة المتحدة حوالي 11 عاماً عند الفتيات و12 عاماً عند الأولاد، لكن البلوغ الطبيعي له مجال واسع جداً للبداية.

تشمل العوامل المهمة للتنبؤ في عمر بداية البلوغ الطبيعي: التاريخ العائلي (يتم التنبؤ بقوة بعمر البداية من خلال نمط البدء لدى الوالدين) وكتلة الجسم مع دخول الأطفال الأثقل وزناً سن البلوغ في عمر أصغر، وتشير التوجهات الحالية نحو تحسين الحالة التغذوية وزيادة السمنة على وجه الخصوص تؤدي إلى بداية مبكرة للبلوغ.

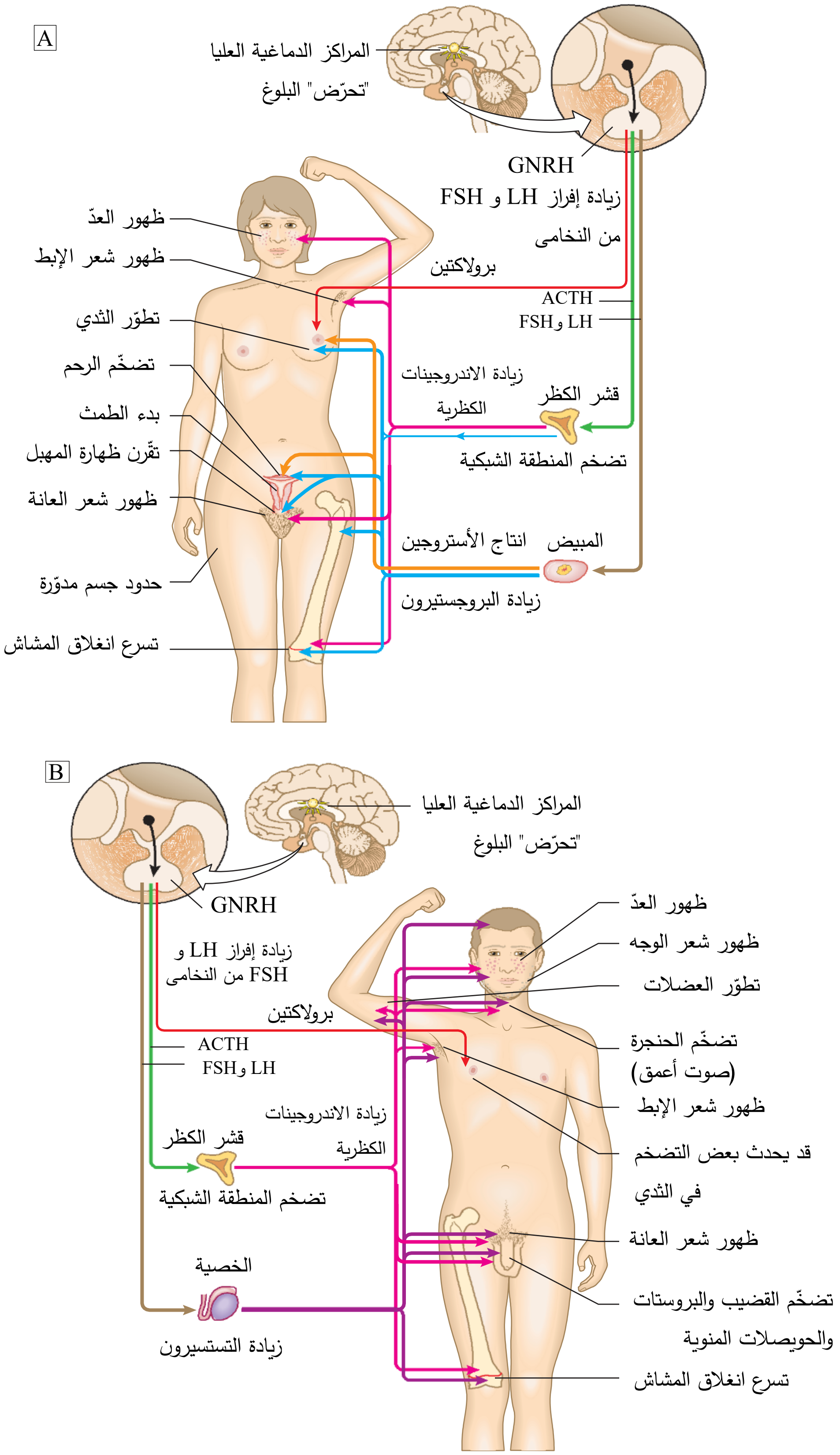
يعرف البلوغ المتأخر بأنه حدث عندما يكون العمر عند البداية أكثر من 2.5 انحراف معياري فوق المتوسط الوطني، والذي يبلغ في المملكة المتحدة حوالي 13 عاماً عند الفتيات و14 عاماً عند الأولاد، أما إذا تأخر البلوغ إلى ما بعد هذا العمر فقد يكون هناك حاجة للاستقصاءات لتحديد السبب الأساسي، كما هو مفصل في **الفصل 18**. يعاني العديد من الأطفال الذين عانوا من ظروف صحية طويلة الأمد أثناء الطفولة من تأخر سن البلوغ لأن اعتلال الصحة المزمن يبطئ النمو الطولي ويسبب قصور الغدد التناسلية الوظيفية.

تسهم القشرانيات السكرية أيضاً في علاج تأخر النمو لدى الأطفال المصابين بأمراض التهابية مزمنة. يمكن استخدام الأشعة السينية للمعصم الأيسر لتقييم عمر العظام بدقة، فإذا كان العمر العظمي أقل من العمر الزمني بسنتين أو أكثر يجب إجراء المزيد من الاستقصاءات.

التغيرات المعرفية والسلوكية

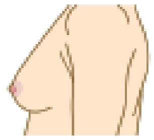
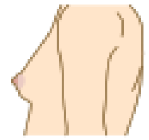
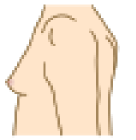
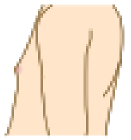
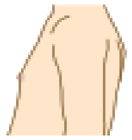
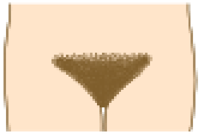
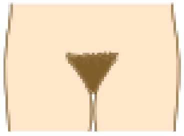
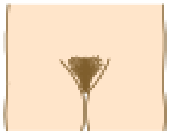
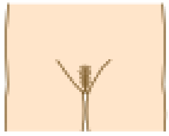
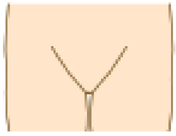
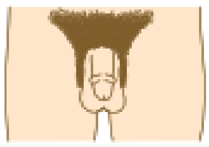
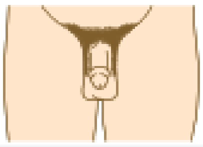
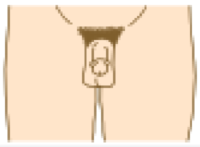
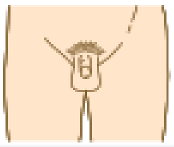
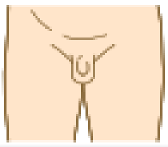
مع انتقال الشباب من سنوات المراهقة المبكرة إلى مرحلة المراهقة اللاحقة يكون هناك ابتعاد عن الأسرة نحو الاستقلال الشخصي، وغالباً ما تتميز هذه المرحلة بالتغيير من التركيز على الذات المرتبط بالشعور بالحرج والقلق بشأن كونك طبيعياً، نحو زيادة الثقة بالنفس والوعي بنقاط الضعف وسلطة الوالدين.

وفي أواخر مرحلة المراهقة، يصل الشباب إلى مرحلة الاعتماد على الذات وزيادة الاستقرار العاطفي وتحسين القدرة على التفكير، وأخيراً يبدأ الشباب في تطوير أنظمة ومعتقدات راسخة استقلالية. ومع مرور الوقت، يكون هناك صراع أقل مع الوالدين والشخصيات الأخرى ويتطور النضج الكامل.


A
المراكز الدماغية العليا
"تحرّض" البلوغ
GNRH
زيادة إفراز LH و FSH
من النخامى
برولاكتين
ACTH
FSH و LH
ظهور العدّ
ظهور شعر الإبط
تطوّر الثدي
تضخّم الرحم
بدء الطمث
تقرّن ظهارة المهبل
ظهور شعر العانة
حدود جسم مدوّرة
تسرع انغلاق المشاش
زيادة الاندروجينات
الكظرية
قشر الكظر
تضخم المنطقة الشبكية
انتاج الأستروجين
المبيض
زيادة البروجستيرون
B
المراكز الدماغية العليا
"تحرّض" البلوغ
GNRH
زيادة إفراز LH و
FSH من النخامى
برولاكتين
ACTH
FSH و LH
زيادة الاندروجينات
الكظرية
قشر الكظر
تضخم المنطقة الشبكية
الخصية
زيادة التستسيرون
ظهور العدّ
ظهور شعر الوجه
تطوّر العضلات
تضخّم الحنجرة
(صوت أعمق)
ظهور شعر الإبط
قد يحدث بعض التضخم
في الثدي
ظهور شعر العانة
تضخّم القضيب والبروستات
والحويصلات المنوية
تسرع انغلاق المشاش

الشكل 31.4 التغيرات الهرمونية للبلوغ. *A*) في المبيض، يعمل *FSH* على الخلايا الحبيبية لتحفيز إنتاج هرمون الاستروجين، بينما يعمل *LH* على خلايا *theca 31* لتحفيز إنتاج البروجسترون. يتم إنتاج الأندروجينات أيضاً بكميات صغيرة بواسطة خلايا *theca* استجابة ل *LH*. *B*) في الذكور، يعمل الهرمون الملوتن على خلايا ليديغ الخلالية لتحفيز إنتاج هرمون التستوستيرون. يعمل هرمون *FSH* مع هرمون التستوستيرون على خلايا سيرتولي لتحفيز تكوين الحيوانات المنوية. (*ACTH* = هرمون قشر الكظر. *FSH* = الهرمون المحفز للجريب؛ *GnRH* = هرمون إفراز الغدد التناسلية *LH*= الهرمون الملوتن)

من حيث الإدراك، هناك انتقال من الاهتمام في الغالب بالحاضر (بالنتائج قصيرة الأمد والإشباع الفوري) إلى زيادة الاهتمام بالمستقبل وتركيز أكبر على دور الفرد على المدى الطويل في الحياة. تتوضح الحياة الجنسية والعلاقات خلال فترة المراهقة وينتقل الأفراد من الإحراج المبكر وعدم اليقين إلى إحساس أكثر حزماً بهويتهم الجنسية، ثم تطوير علاقات أكثر جدية وطويلة الأمد. أمّا فيما يتعلق بالأخلاق والقيم، ينتقل الشباب من فترة السلوك المحفوف بالمخاطر والتجريب إلى فهم العواقب المحتملة لهذا السلوك على صحتهم ورفاههم في المستقبل. يطوّر الشباب قدرة أكبر على تحديد الأهداف الشخصية وزيادة التركيز على احترام الذات. وأخيراً، تستعيد التقاليد الأسرية والاجتماعية والثقافية بعضاً من أهميتها السابقة، وبحلول الوقت الذي يخرج فيه الشباب من مرحلة المراهقة، يكونون عادة قد طوروا نظرة ثاقبة وتركيز أكبر على احترام الذات والرفاهية على المدى الطويل. إن تطوير سمات الشخصية الأكثر نضجاً هو الدور المهم والأكثر فعالية في الرعاية الصحية اللازمة لتعمل بشكل جيد ضمن النموذج الطبي للبالغين. يختلف بعض المراهقين قليلاً عن هذه الأنماط الواسعة ولكن المشاعر والسلوكيات الموصوفة تعتبر بشكل عام طبيعية لكل مرحلة من مراحل المراهقة. إن فهم هذه التغييرات في السلوك العاطفي والنفسي يدعم الأساليب اللازمة لمواجهة تحديات إدارة الظروف طويلة الأمد لدى المراهقين الأكبر سناً والشباب.

V	IV	III	II	I	تصنيف Tanner
					إناث
					
مرحلة النضج انقذاف الحلمة والهالة إلى محيط الثدي	انقذاف الهالة والحلمة لتشكل كتلة فوق الثدي	المزيد من تضخّم الثدي والهالة مع عدم وجود تفرّق في الحدود	ارتفاع الثدي والحلمة ككتلة صغيرة	قبل المراهقة	الثدي
					
الشعر الداكن والخشن والمجعد يمتد إلى السطح الأنسي للفخدين	شعر أغمق خشن ومجعدّ ولكنه يغطي مساحة أصغر من البالغين. ولا ينتشر إلى السطح الانسي للفخدين	شعر أغمق خشن ومجعدّ	متفرق، طويل ومستقيم	لا يوجد	شعر العانة
					
القضيب، الخصيتين وكيس الصفن تصبح كحجمها لدى الكبار	المزيد من النمو في طول وعرض القضيب والخصيتين وكيس الصفن	نمو القضيب وزيادة نمو الخصيتين وكيس الصفن. يصبح جلد كيس الصفن أغمق وأكثر تجعداً	نمو الخصيتين وكيس الصفن. الجلد على كيس الصفن يحمرّ ويتجعّد	قبل المراهقة	الأعضاء التناسلية
الشعر الداكن والخشن والمجعد يمتد نحو السرة	شعر أغمق خشن ومجعدّ ولكنه يغطي مساحة أصغر من الكبار	شعر أغمق خشن ومجعدّ	متفرق، طويل ومستقيم	لا يوجد	شعر العانة

الشكل 31.5 تصنيف *Tanner* للبلوغ

الاستقصاءات

تحدث العديد من التغييرات خلال فترة المراهقة بما فيها نمو الهيكل العظمي وتطوّر الأعضاء وتكوين الجسم والتي يمكن أن تؤثر على تفسير النتائج. ومن الأمثلة على ذلك انغلاق المشاش مع تقدم البلوغ، وزيادة محتوى المعادن في العظام وكثافتها مع نمو الهيكل العظمي، والتغيرات في النطاق المرجعي لبعض الاختبارات الكيميائية الحيوية.

تحدث معظم هذه التغييرات تدريجياً خلال فترة البلوغ ونادراً ما تكون التعديلات مفاجئة في التراكيز الكيميائية الحيوية للبالغين، ومن المهم استخدام النطاقات المرجعية الكيميائية الحيوية المعدلة حسب العمر حتى اكتمال سن البلوغ حيث تحدث العديد من التغيرات الكيميائية الحيوية في تكوين سوائل الجسم بين الطفولة والبلوغ. تم تحديد بعض التغييرات الرئيسية في العلامات الكيميائية الحيوية في **الإطار 31.4**. ويرد مزيد من التفاصيل عن النطاقات المرجعية لتحليلات محددة في **الإطار 35.9** .

يرتبط الارتفاع في مستويات الفوسفاتاز القلوية (ALP) خلال فترة المراهقة بإنزيم العظام isoenzyme الذي تنتجه بانيات العظم في الهيكل العظمي المتنامي خلال قفزة النمو. لا حاجة للمزيد من الاستقصاءات للمستويات المرتفعة من ALP في مرحلة المراهقة، طالما أن اختبارات وظائف الكبد الأخرى، بما في ذلك γ-glutamyl transferase (GGT) طبيعية. بشكل عام، في ظل الظروف الفيزيولوجية العادية، تظل النطاقات المرجعية لمعظم الاختبارات الكيميائية الحيوية ثابتة إلى حد ما بين سن البلوغ وانقطاع الطمث لدى النساء وبين سن البلوغ ومنتصف العمر لدى الرجال.

التقييم السريري

تعتبر الاستشارة الأولية للمريض عند الانتقال ذات أهمية حيوية لإقامة علاقة مهنية محتملة مدى الحياة مع المريض، بالإضافة إلى تحديد السمات الرئيسية في تاريخ احتياجاتهم الإجمالية وفحصها وتقييمها.

31.4 التغيرات الكيميائية الحيوية أثناء الانتقال

التحليل	التعليق
ألانين أمينوترانسفيراز ALT	يزداد خلال فترة المراهقة. قد تستمر الفعالية بالارتفاع حتى منتصف العمر (على الأقل في الرجال)
الفوسفاتاز القلوية ALP	الفعالية أكبر في مرحلة الطفولة الباكرة وتنخفض خلال الطفولة، ويرتفع مرة أخرى مع نمو الهيكل العظمي خلال فترة البلوغ الذروة: لدى الإناث وسطياً بعمر 11، وعند الذكور في 13 تنخفض المستويات بسرعة بعد البلوغ وخاصة عند الفتيات؛ يتم الوصول لمستويات البالغين بعد انغلاق المشاش
عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1	المستويات أعلى بحوالي 30% خلال المراهقة
كرياتينين المصل	يزداد باطراد من الطفولة حتى البلوغ بالتوازي مع تطور العضلات والهيكل العظمي وحتى سن البلوغ، هناك فرق بسيط في التركيز بين الذكور والإناث
تركيز حمض البول	ينخفض من مستويات عالية عند الولادة حتى عمر 7–10 سنوات، ثم يزيد حتى عمر 16 (وخاصة لدى الذكور)

عادةً ما يحضر الآباء أول موعد للبالغين مع ابنهم أو ابنتهم، وعادةً ما يكون من الضروري السماح لفترة أطول لهذا التقييم الأولي. في كثير من الأحيان، يتم إجراء موعد الانتقال الأول بالاشتراك مع طبيب الأطفال في عيادة انتقالية متخصصة، وهذا سيمكن من تسليم جميع الحقائق الرئيسية وجهاً لوجه.

يجب أن يصف خطاب الإحالة الانتقالي المفصل بوضوح التشخيص والعلاجات الحالية والسابقة والتدخلات الرئيسية التي تم إجراؤها أثناء وجود المريض تحت رعاية خدمات طب الأطفال، ومن المهم التحقق من التفاصيل الرئيسية مع الشاب والتأكد من عدم وجود عوامل أخرى يشعرون أنها ذات صلة. هناك بعض السمات التي تستحق اهتماماً خاصاً في القصة، ولا سيما في الاستشارة الأولى، على النحو المبين في (**الإطار 31.5**).

31.5 الميزات في تقييم الانتقال

ميزات القصة و/أو الفحص	السبب
القصة:[*]	
الحالة الرئيسية/ الحالية ومراجعة تفصيلية للدورة السريرية	فهم تفاصيل وشدة المرض، فهم العلاجات التي تم إجراؤها وأي منها كانت ناجحة.
القصة العائلية:	
رسم شجرة العائلة لجميع أفراد الأسرة من الدرجة الأولى وأي فرد من الدرجة الثانية ذات الصلة/ المتأثرة	لعديد من الحالات طويلة الأمد التي تنشأ أثناء الطفولة لها عوامل وراثية وعائلية هامة ويجب أخذها بعين الاعتبار.
العلاج الدوائي الحالي، العلاجات السابقة الهامة	العديد من الأدوية لها آثار هامة على المدى الطويل، قد تحتاج مستوياتها للمراقبة، قد يكون لها تأثيرات ماسخة.
أي قصة جراحية أو قصة طبية ذات صلة	فهم العلاجات التي تم إجراؤها وأي منها كانت ناجحة.
حالة البلوغ/ عمر الحيض	يساعد في تقييم شدة المرض، بالإضافة إلى أن نمط النمو يُبلغ عن الصحة الإنجابية للمريض ورغبات تنظيم الأسرة.
التاريخ الاجتماعي: في التعليم أم في العمل؟ تلقّي الدعم المناسب؟ مخاوف مالية أو عملية أخرى؟ العيش مع الوالدين/ مغادرة المنزل؟	تقييم الآثار الأوسع لصحة المريض على حياته المستقلة، بالإضافة إلى ظروفه المالية والعملية. يمكن أن يكون مقياس بديل لشدة المرض وتحديد آليات الدعم الخاصة بهم مما يساعد أيضا في تقييم حاجاتهم الحالية.
فحص الأجهزة الأخرى	أي أعراض أو مشاكل أخرى ذات صلة/ دون صلة
الفحص السريري/البدني:	
الطول، الوزن، حساب مشعر كتلة الجسم ضغط الدم تحليل البول إذا كان مناسباً تقييم حالة البلوغ الفحص البدني العام	على الرغم من أن الشباب غالباً ما يكونون برفقة أحد الوالدين، يجب فحصهم بشكل منفصل واغتنام هذه الفرصة للنظر في السؤال عن الأمور الخاصة مثل النشاط الجنسي وتعاطي المخدرات أو الكحول

[*] خلال الاستشارة الأولى، يجب تقييم الثقة والكفاءة في صنع القرار/ القدرة على الموافقة إذا كان هناك مخاوف بشأن القدرات، قم بتوضيح النقاط الرئيسية لصنع القرار.

يحضر العديد من الشباب الذين لديهم LTC أول استشارة لقسم العيادات الخارجية للبالغين مع والديهم، ومن المهم إما تخصيص وقت لطرح الأسئلة الشخصية والمتعلقة بنمط الحياة بشكل منفصل عن القضة الرئيسية – أي بشكل خاص – أو للتأكد من أنه يمكن استكشافها بشكل سري في المستقبل.

طرح مشاكل في طب المرحلة الانتقالية

مشاكل الالتزام

يُعرَّف الالتزام بأنه "مدى توافق سلوك الشخص، من حيث تناول الأدوية أو اتباع الأنظمة الغذائية أو إجراء تغييرات في نمط الحياة، مع النصائح الطبية أو الصحية". يُستخدم مصطلح "الالتزام" بدلاً من "الامتثال" لأنه يركز على ما إذا كان الشخص يلتزم بشكل إيجابيّ بالنظام بدلاً من اتباع أوامر الطبيب بشكل سلبي. كما يوحي إلى الشراكة والتعاون بين المريض ومقدم الرعاية. في الآونة الأخيرة انتقل الأطباء إلى البحث عن توافق المرضى مع خطط التدبير. يشير التوافق إلى عملية المشاورة التي لها دورٌ أساسيٌّ في صنع القرار المشترك. لقد أصبح من الواضح أن المستويات الحالية من الالتزام لا تقدم الفوائد الكاملة للمعالجة. لا تزيد الممارسة الطبية القديمة التاريخية من فرص اعتماد المرضى للتغييرات والعلاجات التي يحتاجونها لتحسين نتائجهم.

يتضمن الوصول إلى موقفٍ متوافقٍ مع المرضى مجموعةً من الأساليب (مثل التركيز على المريض أو صنع القرار المشترك) وعدداً من الإجراءات المحددة (مثل استكشاف المخاوف بشأن الآثار الجانبية للأدوية ، وإضفاء الطابع الفردي على الأنظمة لكي تناسب نمط حياة المريض ، تقديم عدة خياراتٍ للعلاج) ولم يتم تقييم هذه الأساليب بشكل شامل.

غالبًا ما ينخفض الالتزام بالحضور إلى العيادة والاستقصاءات والعلاج بشكل كبيرٍ في مرحلة المراهقة وخلال فترة الانتقال إلى مرحلة البالغين. يشكل قياس الالتزام تحدياً وتتفاوت المعدلات المبلغ عنها وفقاً لطريقة التقييم. قد يكون لدى المراهقين أيضًا مستويات التزامٍ متفاوتةٍ في نظام العلاج

الخاص بهم. ومن الأمثلة المهمة، المرضى الذين خضعوا لعملية زرع أعضاء، حيث يكون الالتزام المنخفض بالأدوية المثبطة للمناعة سببًا مهمًا لرفض الطُعم وقد يتسبب ذلك في الوفاة.

يستحق الالتزام مراعاةً دقيقةً عند رعاية المراهقين والشباب، ويمكن أن يؤدي التركيز على استراتيجيات تحسين الالتزام في هذه المرحلة الأولية من تدبير المريض إلى تحسيناتٍ على مدى الحياة في النتائج الصحية. يؤمن المراهقون الصغار بشكل أساسيٍّ بالأشياء التي خاضوا تجربتها بشكل مباشر ولا يقدِّرون تمامًا العواقب غير المرئية لعدم تناول أدويتهم. بمرور الوقت، يتعلم المراهقون تطوير التفكير الافتراضي وتحليل المعلومات الأكثر تعقيداً وصنع القرارات. تكون القدرة على الانشغال في التفكير الرسمي غير ثابتةٍ في البداية، وفي أوقات التوتر (مثلاً أثناء المرض) قد يتراجع المراهقون إلى طرقٍ أكثر بساطةً لحل المشكلات. على الرغم من مهاراتهم الناضجة، فقد يظلون متمركزين حول أنفسهم ويشعرون بأنهم لا يقهرون. تم توضيح العوامل التي تؤثر إيجابًا وسلبًا على الالتزام في **الإطار 31.6**. تم تلخيص التدخلات لتحسين الالتزام في **الإطار 31.7**.

31.6 العوامل التي تؤثر على الالتزام

العوامل السلبية

- المراهقين
- مسائل الصحة العقلية لدى مقدّم الرعاية
- الخلافات العائلية
- المعالجة المعقدة
- الأدوية ذات التأثيرات الجانبية
- إنكار المرض

العوامل الإيجابية

- دور الأسرة الإيجابي
- الأصدقاء المقربين
- مركز السيطرة الداخلي
- المعالجة ذات النتائج الفورية
- إيمان المريض بجدية المرض وفعالية العلاج
- تعاطف الطبيب

تقترح الأدبيات الحديثة أن التواصل ثنائي الاتجاه بين المرضى والمهنيين حول الأدوية يؤدي إلى تحسين الرضا عن الرعاية، ومعرفة الحالة والعلاج، والالتزام، والنتائج الصحية، ويؤدي إلى تقليل المشكلات المتعلقة بالأدوية. لدى الشباب وأولئك الذين يأتون إلى خدمات طب البالغين بعد الانتقال من خدمات طب الأطفال توقعاتٌ مختلفةٌ جدًا من حيث طبيعة العلاقة بين المريض والطبيب ومن المرجح أنهم يتطلبون نهجًا أكثر تعاونًا لتطوير خطط التدبير لزيادة توافقها مع العلاج إلى الحد الأعلى على المدى الطويل.

السلوك عالي الخطورة

إن السلوك عالي الخطورة الذي يمكن أن يمارسه المراهقون موثق جيدًا ويمكن رؤيته في العديد من الثقافات. من المهم تقييم ذلك من خلال أخذ القصة في مرحلة الانتقال (**الإطار 31.8**). المراهقون الذين تلقّوا خدمات الرعاية طويلة الأمد LTCs أثناء الطفولة معرضون بشكلٍ أكبر لاتخاذ سلوك ضارّ وهناك دليلٌ على أن النظرة الصحية السيئة على المدى الطويل مرتبطةٌ بسلوك المخاطرة في وقتٍ مبكرٍ من الحياة. على الصعيد العالمي، تتمثل الأسباب الرئيسية للوفاة عند المراهقين في إصابات الطريق، والعدوى بفيروس نقص المناعة البشرية (HIV)، والانتحار، وإنتانات الجهاز التنفسي السفلي، والعنف؛ ترتبط العديد من هذه الوفيات بسلوك المخاطرة مثل الإفراط في تناول الكحول وتعاطي المخدرات.

وبصرف النظر عن الوفيات، فإن هناك أحداثاً سلبيةً أخرى مرتبطةً بسلوك المخاطرة لدى المراهقين: إذ يرتبط تناول الكحول المفرط أيضًا بحوادث المرور غير المميتة، والنشاط الجنسي غير المرغوب فيه وغير المحمي، والعنف سواءً كان المراهق هو الجاني أو الضحية. هناك عددٌ من النظريات حول التغيرات النمائية العصبية المرتبطة بهذه التغيرات السلوكية. في سن الحادية عشرة من العمر، تبدأ قشرة الفص الجبهي (PFC) والفص الجداري بمرحلة تشذيب المحاور العصبية. يُفترض أن هذه التغييرات تمثل بداية عملية زيادة التحكم في الفص الجبهي.

31.7 استراتيجيات بسيطة لتحسين الالتزام SIMPLE

S تبسيط النظام

- استخدام نظام واحد يومياً أو مرتين باليوم إن أمكن
- مطابقة النظام مع وقت النوم والوجبات
- استخدام علبة الحبوب أو المنبهات على الهاتف
- تنظيم الخدمات حول المريض (عيادات مدمجة ومواعيد مرنة)

I نقل المعرفة

- المشاركة في صنع القرار
- تقديم تعليمات واضحة:

تحديد النقاط الرئيسية بثلاث او أربع نقاط

استخدام لغة يومية بسيطة

استخدام المعلومات المكتوبة أو الكتيّبات والتعليم الشفهي في جميع المقابلات

- التزويد بعناوين مواقع الجودة
- تقديم النصيحة حول كيفية التعامل مع تكاليف الأدوية

M تعديل معتقدات المريض

- تمكين المرضى من تدبير حالتهم بأنفسهم:

السؤال عن احتياجاتهم

السؤال عن ما الذي قد يساعدهم على أن يصبحوا ويظلوا ملتزمين

التأكد من فهمهم لمخاطر عدم تناول أدويتهم

معالجة القلق والمخاوف بشأن تناول الدواء

P توفير الاتصال

- تحسين مهارات إجراء المقابلات
- ممارسة الاستماع الفعال
- تقديم الدعم العاطفيـ علاج المريض بالكامل وليس المرض فقط
- تقديم معلومات واضحة ومباشرة وشاملة
- استنباط رأي المريض في قرار العلاج
- إتاحة الوقت الكافي للمرضى لطرح الأسئلة
- بناء الثقة

L ترك التحيّز

- التعلم أكثر حول المعرفة الصحية المنخفضة وكيف تؤثر على نتائج المرضى
- الأخذ بعين الاعتبار رعاية مجموعات المرضى المتنوعة عرقياً واجتماعياً
- معرفة التحيزات المقصودة وغير المقصودة في اتخاذ القرارات الطبية
- معالجة عدم الانسجام بين المريض ومزود الخدمة من حيث اللغة والعرق
- أخذ وقت إضافي للتغلب على الحواجز الثقافية
- السؤال بشكلٍ خاصّ عن المواقف والمعتقدات والمعايير الثقافية حول الدواء
- استخدام التداخلات المستهدفة الملائمة ثقافياً ولغوياً
- زيادة المشاركة والتحفيز والتمكين
- ملاءمة التعليم مع مستوى فهم المريض

E تقييم الالتزام

- بشكل مباشر

عدد الوصفات المتكررة

المؤشرات الحيوية للاستجابة

قياس مستويات المخدرات

- بشكل غير مباشر

Excerpted with permission from the American College of Preventive Medicine. Medication Adherence: Improving Health Outcomes Time Tool: A Resource from the American College of Preventive Medicine. 2011. Retrieved from https://webmail2.tst.nhs.uk/go/www.acpm.org/?MedAdhereTTProviders

تحدث في نفس الوقت عمليةٌ منفصلةٌ تجعل المراهق عرضةً لسلوك المخاطرة والتهوّر: ينضج مسار المكافأة الجبهي المخطط مبكرًا نسبيًا ويحثّ المراهق على القيام بأنشطة البالغين مثل تعاطي الكحول والمخدرات والاتصال الجنسي، والتي تحمل مخاطر صحيةً محتملةً.

في هذه المرحلة، لا تكون قشرة الفصّ الجبهي ناضجةً بعد إلى الحد الذي يمكن فيه للفرد أن يقيّم الخطر بشكل كافٍ. إن قشرة الفص الجبهي واتصالاته غير قادرةٍ هيكلياً على توفير تحكمٍ كافٍ. يُعتقد أن فجوة النضج هذه في التحكم بقشرة الفص الجبهي في أنظمة الدماغ التي تطلب الملذات هي المسؤولة عن أسلوب حياة المخاطرة الذي يميز فترة المراهقة. قامت عدة دراساتٍ بالتحقيق في عامل الشخصية والعوامل الأخرى التي تساهم في سلوكياتٍ مختلفةٍ للمخاطرة خلال فترة المراهقة: بشكلٍ أساسي، يميل المراهقون والإناث إلى اعتبار هذه السلوكيات على أنها أكثر خطورةً، وبالتالي يقل احتمال قيامهم بها. يعتبر الذكور الأكبر سنًا ومن هم في وضع تعليمي متدني أكثر عرضة للمخاطرة. تشمل عوامل الحماية المحددة: الثقة العالية بالنفس والتوجه القوي لنقطة تحكمٍ داخلية؛ الشباب الذين يشعرون أن لديهم تحكمٌ وتأثيرٌ أقل على أنفسهم وسلوكهم هم أكثر عرضةً للقيام بأنشطة عالية الخطورة. العديد من المراهقين الذين مروا بظروفٍ صحيةٍ خطيرةٍ طويلة الأمد مغلوبٌ على أمرهم بعدة طرقٍ وهناك دليلٌ على أنهم يميلون لأن يخوضوا مخاطراتٍ كبيرةً خلال فترة المراهقة. لا تشمل أمثلة سلوك المخاطرة تناول الكحول والمخدرات فحسب، بل تشمل أيضًا عدم الالتزام بالأدوية وغيرها من جوانب الرعاية الصحية، مثل حمية الداء السكري.

ليس من السهل التأثير على السلوك خلال فترة عدم الالتزام هذه. التدخل التعليمي لوحده لا يكفي لتحسين النتيجة؛ على سبيل المثال، هناك الكثير من الأدلة التي تظهر أن المراهقين يعرفون السلوكيات اللازمة لمنع انتقال فيروس نقص المناعة البشرية، لكن العديد منهم لا يلتزمون بهذه النصيحة. يلعب مقدمو الرعاية الصحية طويلة الأمد دورًا لا يقدر بثمن في دعم المراهقين خلال هذه الفترة من نموهم كبالغين، حيث يتم إنشاء العديد من عادات نمط الحياة والعادات المتعلقة بالصحة خلال هذه الفترة: أكثر من 90 ٪ من المدخنين يبدؤون التدخين في مرحلة المراهقة، ويتمّ وضع عاداتٍ لمدى الحياة متعلقة بالأكل والتمارين الرياضية خلال سنوات المراهقة. إن التركيز على احتياجات الناشئين للاستقلالية واستخدام أعلى مستويات التواصل وإشراك المريض يحسن النتائج بشكلٍ كبيرٍ لمرضى الرعاية الصحية طويلة الأمد.

31.8 أخذ القصة عند المرضى المراهقين: سلوك المخاطرة (HEADS)

H الحياة المنزلية

- العلاقات
- الدعم الاجتماعي
- العمل الروتيني المنزلي

E التعليم

- المدرسة
- الامتحانات
- تجربة العمل
- المهنة
- الجامعة
- الأمور المالية

A النشاطات

- الأشخاص الذين يمكن للمرضى أن يثقوا بهم
- التمارين والرياضة

D القيادة

- بعمر 16

D التعاطي

- التدخين والكحول: الكمية، التكرار
- الادوية غير الموصوفة

D النظام الغذائي

- المحتوى الغذائي (كالسيوم، فيتامين D)
- الوزن
- الكافئين
- التقيؤ، الإسراف في الشرب

S الجنس

- المخاوف
- دورة الطمث
- منع الحمل الدوائي

S النوم

- الكمية
- صعوبة النوم
- عدد مرات الاستيقاظ
- الاستيقاظ المبكر

S الانتحار

- الاكتئاب
- المزاج
- المراهقين الذكور العاطلين عن العمل

From Segal TY. Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know. J R Soc Med 2008; 101(Suppl 1):15–27.

الحمل غير المخطط له

في معظم أنحاء العالم، عادةً ما تحمل الإناث حملها الأول أثناء المراهقة أو بعدها مباشرةً. يتراوح متوسط عمر الحمل الأول من 19 عامًا في الهند وأجزاء من آسيا، وحتى 25 عامًا في الولايات المتحدة الأمريكية وحوالي 30 عامًا في أستراليا وأوروبا الغربية. معدلات حمل المراهقات مرتفعةٌ في جميع أنحاء العالم (**الإطار 31.9**).

31.9 معدلات الحمل عند المراهقات

المنطقة	معدل الحمل (/1000 امرأة بعمر 15–19 سنة)
تنزانيا	124
كينيا	94
جامايكا	71
المكسيك	65
جنوب إفريقيا	52
الولايات المتحدة الأمريكية	33
الباكستان	28
نيوزيلاندا	26
المملكة المتحدة	26
إسبانيا	11
فرنسا	6
اليابان	5.3
إيطاليا	4.5
كوريا الجنوبية	2.2

تشير المعلومات الواردة من المملكة المتحدة إلى أن 1 من كل 6 حمول، حمل غير مخطط له، وأن 1.5٪ من النساء اللائي تتراوح أعمارهن بين 18 و45 عامًا يواجهن حملًا غير مخطط له كل عام. لذلك من الضروري توقع ومناقشة القضايا المتعلقة بالصحة الإنجابية مع جميع الشباب قبل وأثناء المرحلة الانتقالية، وكذلك خلال مرحلة أوائل البلوغ. لدى الشباب الذين تلقوا خدمات الرعاية طويلة الأمد عددٌ من العوامل الإضافية التي يجب أخذها في عين الاعتبار عند مناقشة قضية الإنجاب، ويجب أن تتم هذه المناقشة قبل وقتٍ طويلٍ من التخطيط لتكوين عائلة. لا يحتاج الطبيب الممارس العام إلى أن يكون قادراً على إجراء الاستشارة والاستقصاءات الوراثية المعقدة، ولكن يجب أن يكون قادراً على تقديم المشورة حول مخاطر تكرار الإصابة بالحالات الوراثية الشائعة وخدمات الرعاية طويلة الأمد متعددة العوامل، والتي يكون للعديد منها مكونٌ وراثيٌّ أو جينيٌّ.

التظاهرات السريرية

في كل بيئةٍ سريريةٍ تقريبًا، هناك احتمال لشاب عانى من حالةٍ خطيرةٍ طويلة الأمد نشأت أثناء الطفولة لعرضه على أطباء البالغين. يمكن للخدمات الطبية تحسين الرعاية والنتائج لهذه المجموعة سريعة التأثر من خلال التخطيط لنهجٍ منتظمٍ للمرحلة الانتقالية، كما هو موضحٌ أعلاه، ومن خلال تركيز الاستشارة السريرية على القضايا ذات الصلة والأهمية لكل مريضٍ على حدة. نناقش أدناه القضايا الرئيسية التي يجب مراعاتها لعددٍ من أشيع خدمات الرعاية طويلة الأمد في مرحلة الطفولة.

الأمراض العصبية

الصرع

الصرع هو اضطرابٌ مزمنٌ، وتتمثل السمة المميزة له في النوبات المتكررة غير المستثارة. غالبًا ما يرتبط الصرع الذي يتظاهر أثناء الطفولة، على عكس مرحلة البلوغ، بأورامٍ خبيثةٍ كامنةٍ في الجهاز العصبي المركزي ويتم التحكم فيه جيدًا باستخدام مضادات الاختلاج من الخط الأول في حوالي 80٪ من الحالات. الشباب الذين لا يزالون يعانون من الصرع أو يخضعون للعلاج بمضادات الاختلاج أثناء انتقالهم إلى مرحلة البلوغ هم أكثر عرضةً للإصابة بمرضٍ دماغي بنيويّ كامنٍ، كالشلل الدماغي، أو الإصابة بصرعٍ متلازميّ أو صرعٍ أكثر تعقيدًا. في كثيرٍ منهم، قد يرتبط الصرع بصعوبات التعلم أو بحالاتٍ عصبيةٍ أخرى. يسبب الصرع عدة مشاكل خلال المرحلة الانتقالية. يمكن أن يكون الالتزام بالأدوية مشكلةً والمرضى الذين يعانون من

انخفاض الالتزام بأدوية الصرع لديهم معدل وفياتٍ أعلى ومعدلات دخولٍ إلى المستشفى وحضورٍ لقسم الطوارئ أعلى أيضاً. على العكس من ذلك، ترتبط معدلات الالتزام العالية عند بدء علاج الصرع بتحسين التحرر من النوبات على المدى الطويل وزيادة التحرر من النوبات خلال 4 سنوات. يمكن أن يؤثر الصرع أيضًا على خيارات التوظيف لدى الشباب، حيث لا يزال حوالي 30 ٪ من المرضى يعانون من نوباتٍ مفاجئةٍ أثناء العلاج. قد لا تكون بعض أنواع الوظائف ممكنةً، مثل العمل ضمن خدمات الطوارئ أو القوات المسلحة، أو الطيران أو قيادة المركبات الثقيلة. قد تحد تعليمات القيادة أيضًا من الخيارات لبعض المهن الأخرى.

ينبغي أن تنصح الشابات المصابات بالصرع بأن موانع الحمل الفموية أقل فعاليةً مع مضادات الصرع المحفزة للإنزيم؛ يجب أيضًا أن يكنّ على درايةٍ بخطر المسخ للعديد من مضادات الصرع، وأبرزها فالبروات الصوديوم، والتي يجب تجنبها أثناء الحمل إن أمكن. الاستشارة خلال فترة ما قبل الحمل مرغوبةٌ لجميع الفتيات المصابات بالصرع وينصح بتناول مكملات حمض الفوليك قبل الحمل لتقليل مخاطر عيوب الأنبوب العصبي.

لا يؤثر تناول الكحول المعتدل على ضبط النوبات لدى غالبية المرضى، ولكن الانسحاب الكحولي لدى المرضى المعتمدين على الكحول يسبب الصرع ويجب عدم التشجيع على الإفراط في تناول الكحول. لا توجد معلوماتٌ حول الماريجوانا وخطر الإصابة بالصرع، لكن استخدام الماريجوانا المنتظم والإفراط في الشرب مرتبطان بضعف الالتزام بالأنظمة الدوائية وزيادة خطر النوبات.

الشلل الدماغي

يشمل الشلل الدماغي مجموعةً من الاعتلالات العصبية غير التقدمية، الموجودة منذ الولادة أو التي تنشأ في الطفولة المبكرة. على الرغم من أن الإمراضية العصبية غير تقدمية، إلا أن التظاهرات يمكن أن تتطور، مع الخلل الوظيفي الحركي التدريجي المرتبط بالشلل التشنجي وربما مع نشاط النوبات التدريجي. يعاني المرضى المصابون بالشلل الدماغي الوخيم من مشاكل محددةٍ أثناء المرحلة الانتقالية وبداية البلوغ. قد يكونون مصابين بشلل نصفيّ أو رباعيّ ومعظم الأفراد غير القادرين على الحركة يعانون من إعاقةٍ ذهنيةٍ كبيرةٍ. لن تتمكن هذه المجموعة من المرضى من العيش بشكلٍ مستقلّ خلال مرحلة البلوغ وستحتاج إلى رعايةٍ مستمرةٍ طويلة الأمد. إن تقديم الرعاية الطبية لهؤلاء الأفراد يطرح عدة مشاكل، بما في ذلك الأمور العملية مثل النظر في القدرة والموافقة على العلاج. تشمل الأمراض المرافقة: الارتجاع المعدي المريئي (غالبًا ما يرتبط بسوءٍ وظيفيٍّ أسفل المريء)، والنوبات، وصعوبات التغذية التي تتطلب غالبًا فغر المعدة. يحتاج هؤلاء المرضى عادةً إلى حزمة رعايةٍ معقدةٍ تضم عدة أفرادٍ متعددي التخصصات.

هناك أيضًا مخاطر سوء المعاملة والإهمال في رعاية البالغين المصابين بإعاقةٍ شديدةٍ وهذا يجب أن يؤخذ في الاعتبار عند التفكير في مشاكل غير نمطيةٍ أو تظاهراتٍ غير عاديةٍ في هذه المجموعة سريعة التأثر من المرضى. اعتمادًا على شدة حالة المريض، قد تحتاج الرعاية المقدّمة في فترة آخر العمر إلى المناقشة والتخطيط مع العائلة ومقدمي الرعاية الآخرين.

الحثل العضلي

الحثل العضلي هو مجموعةٌ من الأمراض التي تسبب ضعفاً تدريجياً وفقداناً في كتلة العضلات. تختلف الاضطرابات من حيث المجموعة العضلية المصابة، ودرجة الضعف، ودرجة المرض وتطور الأعراض. تحتاج جميع حالات الحثل العضلي الموروثة التي تظهر أثناء الطفولة إلى تدبيرٍ فعالٍ أثناء المرحلة الانتقالية. يعد الحثل العضلي لدوشين (DMD) أحد أهم وأخطر الحالات المرضية، والذي يرتبط بضعفٍ تدريجيٍّ في الحركة، مقترناً بخللٍ وظيفيٍّ قلبيٍّ بسبب اعتلال عضلة القلب، وبفشلٍ تنفسيٍّ يتطلب دعمًا تنفسيًا مع تقدم المرض. يجب أن يتأكد الأطباء من أن جميع أفراد الأسرة على درايةٍ بالقضايا الوراثية الأوسع. يمكن أن تعاني الأنثى الحاملة للجين DMD من التعب العضلي وتكون معرضةً لخطر الإصابة باعتلال عضلة القلب، بالإضافة إلى وجود مخاطر واضحةٍ على الذكور من ذريتها. وسطياً، يعيش المرضى المصابون بالحثل العضلي لدوشين حتى أواخر سن المراهقة إلى أوائل العشرينات، أما المرضى الذين يعانون من

حثول عضلية أقل حدة، مثل حثل بيكر، يظلون على قيد الحياة حتى الثلاثينيات من العمر. على الرغم من انخفاض الخصوبة، فإن الشباب الذين يعانون من هذه الحالة قد يكونون آباء. لن يتأثر نسل الذكور ولكن جميع المواليد الإناث للذكور المصابين سيكونون حاملين للمرض.

مع تقدم الحثل العضلي، من الضروري توفير حزمةٍ معقدةٍ من الرعاية، تشمل فريقًا متعدد التخصصات؛ يجب أن يتضمن تداخلاتٍ تنفسيةٍ لتقييم الحاجة إلى دعم التنفس الصناعي، وهو نهايةٌ شائعةٌ للعديد من المرضى. في الوقت الحاضر، لا يوجد علاجٌ نهائيٌ. ثبت أن القشرانيات السكرية (0.75 ملغم / كغم / يوم) تحسن من قوة العضلات وتستخدم بشكلٍ متكررٍ، ولكنها تحمل مخاطر متزايدةً للإصابة بتخلخل العظام والكسور الفقرية. يتم تطوير مقارباتٍ علاجيةٍ جديدةٍ بهدف تحسين تطور المرض في المرضى الذين يعانون من طفراتٍ هرائيةٍ أو غير مجديةٍ. يتضمن أحدهما استخدام عقاقير مثل Ataluren، التي تعزز ارتباط جزيئات الحمض النووي الريبي الناقل (tRNA) في موقع إيقاف الشفرات الوراثية مع عدم تطابقٍ في أساس واحد (الحمض الريبي النووي الناقل المتماثل القريب). يؤدي ذلك إلى إنتاج بروتينٍ كامل الطول باستبدال الأحماض الأمينية بدلاً من بروتينٍ غير وظيفي مبتورٍ. يحتاج المرضى المصابون بحثل دوشن عادةً إلى دعمٍ اجتماعيّ وماديّ. من المهم التفكير في خطط الرعاية لمرحلة نهاية العمر مع المرضى وأفراد الأسرة. من الضروري إشراك فرق الرعاية التلطيفية، فضلاً عن الدعم النفسي والروحي وغير الطبي الأوسع.

الأمراض التنفسية

التليف الكيسي

التليف الكيسي (CF) هو اضطرابٌ وراثيٌ جسميٌ متنحٍ وحيد الجين يصيب حوالي 1 من 2000 إلى 1 من كل 3000 فرد من أصل قوقازي. تحدث المظاهر السريرية بسبب عيوبٍ في ناقل أيون يسمى البروتين المنظم للغشاء في التليف الكيسي (CTFR). مع تحسين الرعاية الداعمة، أصبح متوسط البقاء على قيد الحياة في المملكة المتحدة الآن أكثر من 50 عامًا.

من المعروف جيدًا أن الشباب الذين يعانون من ظروفٍ تقيّد حياتهم يواجهون تحدياتٍ خاصةً أثناء المرحلة الانتقالية: غالبًا ما يُظهر الأفراد نمطاً سلوكياً عالي الخطورة خلال فترة المراهقة، وكان هذا صحيحًا بشكل خاص في الماضي عندما كانت معدلات البقاء على قيد الحياة ضعيفةً. إن معدلات عدم التوافق مع الأدوية ومع العلاج الطبيعي الذي يستغرق وقتًا طويلاً وأنظمة الإرذاذ مرتفعةٌ وتؤثر سلبًا على النتيجة وعلى البقاء على قيد الحياة. من المحتمل أن يتم الحدّ من تمرينات التحمل ومن القيام بالعمل مع تقدم الوقت، ويحتاج المرضى إلى دعمٍ خاصّ لتدبير التدهور البطيء في الوظيفة والصحة الذي يحدث طوال حياة البلوغ لديهم.

فيما يتعلق بالخصوبة وإمكانية الإنجاب، فإن الصورة معقدةٌ وتستحق مناقشةً مفصلةً مع المرضى. غالبًا لا تتم مناقشة هذا الأمر علنًا من قبل طبيب الأطفال أو أثناء الطفولة، إلا مع الوالدين عندما يكون المريض صغيرًا. إن غياب الأسهر في 98٪ من الذكور المصابين بالتليف الكيسي، والخلل الوظيفي في الحويصل المنوي يعني أن السائل المنوي منخفض الحجم. بينما يعاني الأولاد من العقم، فإن العلاجات التناسلية الأحدث، مثل توافر حقن النطاف داخل السيتوبلاسما، تعني أن الأبوة ممكنة. يجب مناقشة فرصة المساعدة على الإنجاب في وقتٍ مبكرٍ حتى يتمكن الناس من اتخاذ خياراتهم على علم في مرحلةٍ مناسبةٍ من حياتهم. الإناث المصابات بالتليف الكيسي اللاتي لديهن حالةٌ غذائيةٌ جيدةٌ وحالةٌ صحيةٌ معقولةٌ لديهن خصوبةٌ طبيعيةٌ ويجب تقديم المشورة الوراثية لهنّ في وقتٍ مبكرٍ. يجب مناقشة موانع الحمل مع النساء اللواتي لا يخططن للحمل، لأن ارتفاع ضغط الدم الرئوي هو مضاد استطبابٍ مطلقٌ لموانع الحمل الفموية (OCP).

تحتاج النساء أيضًا إلى النصح حول تأثير المضادات الحيوية على فعالية موانع الحمل الفموية. تم مؤخرًا ترخيص علاجاتٍ جديدةٍ صغيرة الجزيئات متوفرةً عن طريق الفم، بما في ذلك lumacaftor و ivacaftor والتي يمكنها تصحيح العيوب الوظيفية جزئيًا في المنظم عبر الغشائي في التليف الكيسي CFTRوتحسين النتائج. هذه الأدوية لها تأثيرٌ إيجابيٌ على التحكم في الأعراض ومن المحتمل أن تكون معدلةً للمرض.

يتم أيضًا استكشاف طرقٍ علاجيةٍ أخرى للتليف الكيسي، بما في ذلك العلاج الجيني وعلاجات تحرير الحمض النووي الريبي المرسال. تم تلخيص المشكلات الشائعة التي تمت مواجهتها أثناء المرحلة الانتقالية لمرضى التليف الكيسي في **الإطار 17.34**.

الأمراض القلبية الوعائية

الأمراض القلبية الخلقية

أمراض القلب الخلقية (CHD) هي الشذوذ الخلقي الأكثر شيوعًا، حيث تصيب حوالي 1٪ من المواليد الأحياء. من بين العيوب الخلقية، أمراض القلب الخلقية هي السبب الرئيسي للوفاة. تلعب أمراض الأم مثل الحصبة الألمانية وحقن العوامل المسخية أثناء الحمل، جنبًا إلى جنب مع عمر الأب، دورًا في الإمراضية. على الرغم من أن بعض شذوذات الصبغيات، مثل التثلث الصبغي 13 و18 و21 وأُحاد الصبغيX (متلازمة تيرنر)، ترتبط ارتباطاً وثيقًا بأمراض القلب الخلقية، إلا أنها تمثل 5٪ فقط من الحالات.

يمكن أن تكون عمليات الحذف الصغير والطفرات أحادية الجين مهمةً أيضًا، كما هو الحال في متلازمة دي جورج (عملية الحذف الصغير 11.2q22). بشكلٍ عام، أكثر شذوذات الصمامات الخلقية شيوعًا هي تضيق الأبهر والرئوي. الشذوذ البنيوي الأكثر شيوعًا هو عيب الحاجز البطيني.

هناك نطاقٌ واسعٌ لدرجة شدة أمراض القلب الخلقية ولكن العديد من المرضى الذين يعانون من حالاتٍ تحد من الحياة (عادة ما تكون حالات شذوذٍ بنيويةٍ معقدةٍ مثل رباعي فالو أو متلازمة القلب الأيسر ناقص التنسج) يعيشون حتى سن البلوغ. تعتبر الاستشارة الوراثية للأفراد المصابين أمرًا مهمًا، حيث يوجد خطرٌ بنسبة 1–2 ٪ لتكرار الشذوذات القلبية في النسل. يجب نقل المرضى المتأثرين إلى طبيب قلبٍ من ذوي الخبرة في أمراض القلب الخلقية لأن هذا أصبح تخصصًا فرعيًا في حد ذاته. مزيداً من التفاصيل متوفرة في **الإطار 16.13**.

اعتلال العضلة القلبية الضخامي الانسدادي

اعتلال عضلة القلب الانسدادي الضخامي (HOCM) هو مرضٌ قلبيٌ وعائيٌ وراثيٌ يتسم بتضخم جدار البطين الأيسر وضعف الامتلاء الانبساطي وتشوهاتٍ في الصمام التاجي. يمكن أن تسبب هذه الميزات انسدادًا ديناميكيًا في مسار تدفق البطين الأيسر، وخللاً وظيفياً انبساطياً، وخللاً وظيفياً في عضلة القلب، وزيادة خطر الإصابة بتسرّع القلب فوق البطيني والبطيني.

يحدث اعتلال عضلة القلب الانسدادي الضخامي بسبب الطفرات التي تؤثر على الجينات التي تشفر بروتينات القسيم العضلي القلبي وغالبًا ما تنتقل كصفةٍ جسميةٍ سائدةٍ. قد يتظاهر لأول مرةٍ خلال فترة المراهقة بتوقفٍ قلبيٍ أو موتٍ قلبيٍ مفاجئ. الاختبار الجيني التنبؤي ممكنٌ ولكنه صعبٌ بسبب العدد الكبير من الطفرات المسببة. في الممارسة السريرية، يمكن أن يكون التحليل الدقيق للقصة العائلية مفيدًا في تحديد الأشخاص المعرضين لخطر وراثة هذا المرض. إذا لم يتم تحديد أي شذوذٍ جينيٍ داخل الأسرة، فقد يحتاج الأقارب من الدرجة الأولى إلى الفحص عن طريق تخطيط القلب الكهربائي (ECG) وتخطيط صدى القلب. يعد تحديد الشذوذ الجيني مفيدًا للغاية في السماح بتحديد أفراد العائلة الذين لا يحتاجون إلى تخطيط صدى القلب أو المتابعة السريرية. يجب فحص أطفال الوالدين المتأثرين كل 3 سنواتٍ حتى سن البلوغ، ثم سنويًا حتى سن 20 عامًا. إذا لم يكن هناك دليلٌ على اعتلال القلب الضخامي الانسدادي في مرحلة أوائل البلوغ، فمن غير المرجح أن تتطور الحالة في وقت لاحق من الحياة.

الأورام

حوالي طفل واحد من كل 500 يصاب بالسرطان في سن 14 عامًا. ابيضاض الدم هو الأكثر شيوعًا، حيث يمثل حوالي 33 ٪ من الحالات؛ تأتي أورام الجهاز العصبي المركزي في المرتبة التالية، حيث تمثل حوالي 25٪ من جميع سرطانات الأطفال. قبل خمسين عامًا، توفي 75٪ من الأطفال الذين تم تشخيص إصابتهم بالسرطان، لكن معدلات النجاة الإجمالية تتراوح الآن من 75٪ إلى 80٪. ما بين 60٪ و70٪ من

الشباب الذين نجوا من سرطان الطفولة سيصابون بعجزٍ طبيٍّ واحدٍ على الأقل، وغالبًا ما يكون ذلك نتيجةً للعلاج وليس للسرطان البدئي. هناك خطرٌ متزايدٌ من 3 إلى 6 أضعاف للإصابة بسرطان ثانٍ، مع خطرٍ مطلقٍ يبلغ حوالي 10٪ قبل سن الخمسين. لذلك من المهم إبقاء هؤلاء الأفراد تحت المراقبة أثناء المرحلة الانتقالية وما بعدها.

اضطرابات الغدد الصماء والاضطرابات التناسلية هي الآثار المتأخرة الأكثر شيوعًا، حيث تصيب 40–60٪ من الناجين. يمكن أن يكون العقم مشكلةً لدى كلٍّ من الذكور والإناث الذين يتلقون الأدوية السامة للخلايا، إلا إذا كان من الممكن تخزين السائل المنوي وأنسجة المبيض قبل العلاج. تشمل المخاطر الأخرى طويلة الأمد: قصور الغدة النخامية وعوز هرمون النمو وتأخر البلوغ (خاصة عند الأولاد) بسبب تشعيع الدماغ. يمكن أن يسبب العلاج الشعاعي للعنق قصور الغدة الدرقية ويزيد من خطر الإصابة بسرطان الغدة الدرقية. تشعيع كامل الجسم المقدم كشرطٍ لزراعة نقي العظام يؤثر على وظيفة كلٍّ من المبيض والخصية، والعديد من عوامل العلاج الكيميائي المستخدمة لها آثارٌ سلبيةٌ على الخصوبة. عادةً ما يرتبط فشل المبيض المحرَّض بالعلاج الكيميائي بجرعاتٍ عاليةٍ من عوامل الألكلة مثل سيكلوفوسفاميد، وهذا عامل خطرٍ مستقلٍ لفشل المبايض المبكر. في السنوات الأخيرة، عُرضت على المرضى إمكانية الاحتفاظ بأنسجة المبيض والخصية وتجري مناقشة قضايا الخصوبة مع العائلات أثناء الطفولة، ولكن غالبًا ما يكون لدى المرضى مستوياتٌ محدودةٌ من المعرفة بالتفاصيل. العلاج الكيميائي والعلاج الإشعاعي في مرحلة الطفولة يقلل بشكلٍ كبيرٍ من احتياطيّ المبيض. عندما يقترن بالتدهور التدريجي للمبيض الذي يحدث في جميع النساء طوال فترة البلوغ، فإن هناك خطراً كبيراً لحدوث إياسٍ مبكرٍ أو فشلٍ مبيضيٍّ، مع إصابة 8 ٪ من الناجيات. يجب أن تدرك الشابات هذه المخاطر خلال فترة أول البلوغ للمساعدة في تخطيط الأسرة ونمط الحياة؛ على سبيل المثال، قد يرغبنَ في التخطيط لإنجاب أطفالٍ في وقت مبكرٍ من عمرهنّ البالغ بدلاً من المخاطرة بتدهور وظيفة المبيضين. اعتلال عضلة القلب هو اختلاط آخر للأنثراسيكلينات مثل دوكسوروبيسين وداونوروبيسين. تشمل المضاعفات القلبية الخطيرة: اضطرابات النظم، واعتلال عضلة القلب التوسعي بسبب تنخرٍ في عضلة القلب، والذبحة الصدرية أو احتشاء عضلة القلب الناجم عن انسداد أو تشنج الأوعية. بالإضافة إلى الآثار الجسدية، قد يمر الأطفال الذين واجهوا أمراضًا تهدد الحياة في مرحلة الطفولة بصعوباتٍ نفسيةٍ وعائليةٍ خلال مرحلة البلوغ. يعد الضعف المعرفي أكثر شيوعًا عند الأطفال الذين تلقوا علاجًا كيميائيًا شعاعيًا للدماغ، ويمكن أن تشمل المشاكل انخفاض معدل الذكاء، ومشاكل في الذاكرة والانتباه، وضعف التنسيق بين اليد والعين ومشاكل في السلوك / الشخصية، بالإضافة إلى المضاعفات الجسدية المعروفة لعلاج السرطان في الطفولة. وقد أدى التعرف المتزايد على هذه المشكلات إلى وضع برامج مراقبةٍ فعالةٍ للناجين من سرطان الأطفال، والذين يمكن رؤيتهم بشكل أفضل في العيادات المتخصصة ب "التأثيرات المتأخرة" وهي عياداتٌ متعددة الاختصاصات تضم أطباء أورامٍ وعلماء نفسٍ وغيرهم من التخصصات الأخرى ذات الصلة.

الأمراض الكلوية

يمثل المرض الكلوي المزمن (CKD) واحداً من أكثر الأمراض المعقدة طويلة الأمد في مرحلة الطفولة. تظهر الأسباب الأكثر شيوعًا له أثناء الطفولة والمراهقة في **الإطار 31.10**. يمكن أن تختلف الإمراضية الأساسية والعديد من الحالات ليس لها علاجٌ محددٌ، ولكن المقاربة العامة لتدبير القصور الكلوي المترقي هي نفسها. تختلف التعريفات المتفق عليها دوليًا للتصنيف المرحلي لمرض الكلى المزمن عند الأطفال عن تلك الخاصة بالبالغين وتم تلخيصها في **الإطار 31.11**. في البالغين، يتم تضمين معدل إفراز الألبومين في تعريف المرض الكلوي المزمن CKD، حيث ترتبط النتيجة بمستوى البيلة الألبومينية، ولكن عند الأطفال يعتمد التصنيف المرحلي على معدل الرشح الكبيبي وحده. سيحتاج غالبية الأطفال المصابين بمرض الكلى المزمن من المرحلة 3 أو أعلى في نهاية المطاف إلى زراعة الكلى، لكن المدة الزمنية للوصول إلى هذه المرحلة يمكن أن تختلف بشكلٍ كبيرٍ. القاعدة الأساسية لمساعدة هؤلاء المرضى هي تأخير التقدم عن طريق علاج العوامل الثانوية

التي من المعروف أنها مرتبطةٌ بالتدهور التدريجي للوظيفة الكلوية: وهي ارتفاع ضغط الدم والبيلة البروتينية وفقر الدم.

31.10 أسباب الاعتلال الكلوي في مرحلتي الطفولة والمراهقة

- اعتلال بولي انسدادي
- خلل أو نقص تنسج كلوي
- الاعتلال الكلوي الجزري
- التصلب الكبيبي القطعي البؤري
- الداء الكلوي الكيسي

31.11 التصنيف المرحلي للداء الكلوي المزمن عند الأطفال بعمر أكبر من سنتين

المرحلة	معدل الرشـــح الكبي $(ml/min/1.73m^2)$	الوصف
1	>09	طبيعي أو مرتفع
2	60-89	منخفض بشكل معتدل
3a	45-59	منخفض بشكل معتدل على متوسط
3b	30-44	منخفض بشكل متوسط إلى شديد
4	15-29	منخفض بشكل شديد
5	<15	الفشل الكلوي

*تحسين النتائج العالمية للداء الكلوي، تصنيف 2012. يتم تعريف مرض الكلى المزمن إما بانخفاض معدل الرشح الكبي GFR إلى أقل من 60 مل/ الدقيقة/ 1.73 متر مربع لأكثر من ثلاثة أشهر ، بغض النظر عمّا إذا كانت هناك علامات أخرى لمرض الكلى المزمن، أو بانخفاض معدل الرشح الكبي إلى أقل من 60 مل/ الدقيقة/ 1.73 متر مربع مع وجود دلائل على وجود أذية بنيوية أو علامات أخرى للاضطرابات الكلوية، بما في ذلك البيلة البروتينية والبيلة الألبومينية والتغيرات المرضية النسيجية أو الشعاعية. كما يتم تضمين طرح الألبومين في التصنيف المرحلي للداء الكلوي المزمن لدى البالغين لأن مستوى البيلة الألبومينية يرتبط بالنتائج. ولا تتوفر هذه البيانات لدى الأطفال لذلك لا يتم استخدام البيلة الألبومينية في التصنيف المرحلي للداء الكلوي المزمن عند الأطفال.

زراعة الأعضاء

الأطفال الذين يحتاجون إلى زراعة الكلى هم أكثر المتلقين شيوعًا لعمليات زراعة الكلى في مرحلة الطفولة. إن زراعة الكبد والقلب، متبوعة بزرع الرئة والأمعاء الدقيقة، هي إجراءات معروفة جيدًا ولكنها أقل شيوعًا. يعد عدم الالتزام بالأنظمة المثبطة للمناعة خلال فترة المراهقة أحد عوامل الخطر المعروفة لفشل الطعم. يبلغ معدل حدوث فشل الطعم بسبب عدم الالتزام 10–15٪ ولكن من المحتمل أن يكون هذا أقل من التقدير الحقيقي. معدلات عدم الالتزام هي الأعلى بين المراهقين والشباب. بالإضافة إلى عدم الالتزام بالأدوية المثبطة للمناعة، فإن عدم الالتزام بإجراء الفحوصات والحضور إلى العيادة يؤثر سلبًا على الرعاية والنتائج في حوالي 1 من كل 8 من مرضى زراعة الكلى. يرتبط ضعف الالتزام بالمرضى الذين يعانون من مشاكل نفسيةٍ وعائليةٍ، وقد ثبت أن الالتزام يتحسن مع التعليم والتحفيز المتزايد، كما هو متوقع. يوفر هذا فرصةً لتحسين بقاء الطعم. في الوقت الحالي، لا يزال 50٪ من الطعوم الجثثية وحوالي 68٪ من الطعوم الحية المتبرع بها تعمل بعد 10 سنوات من الزرع. لا يوجد فرقٌ واضحٌ بين الأطفال والبالغين في بقاء الكلى المزروعة.

يمكن أن يكون للعديد من الأدوية المستخدمة في طب زراعة الأعضاء وفي أمراض الكلى آثاراً طويلة الأمد على الصحة. يُلاحظ تثبيط النمو الطولي حتى مع الجرعات المنخفضة من الكورتيكوستيرويدات، مثل 0.125 مجم / كجم / يوم على المدى الطويل. تعتبر أنظمة التناوب بين الأيام بشكلٍ عامٍ مفضلةً في مرحلة الطفولة. إن انخفاض الطول المرتبط باستخدام القشرانيات السكرية على المدى الطويل في مرحلة الطفولة يعتمد على الجرعة، وحتى بالنسبة للأطفال المصابين بالربو المعالجين بالكورتيكوستيرويدات المستنشقة، تم الإبلاغ عن متوسط انخفاض الطول بمقدار 1.2 سم. يمكن أن يرتبط هذا أيضًا بتأخر سن البلوغ، وزيادة خطر الإصابة بتخلخل العظام في مرحلة البلوغ. تعتبر اضطرابات التكاثر اللمفاوي بعد الزرع (PTLDs) من المضاعفات المعروفة جيدًا والتي قد تهدد الحياة لدى متلقي الأعضاء الصلبة. الورم اللمفي الذي يظهر بعد عملية الزرع هو الاختلاط الخبيث الأكثر شيوعًا

الذي يعقد زراعة الأعضاء الصلبة، ويمثل 20٪ من جميع السرطانات. وتشمل الاضطرابات التكاثرية اللمفاوية، كثرة الوحيدات وفرط التنسج اللمفاوي وحتى اللمفوما الخبيثة. ترتبط معظم حالات اضطرابات التكاثر اللمفاوي بعد الزرع مع فيروس إبشتاين بار، مما يؤدي إلى تكاثر الخلايا البائية غير المنضبط وتكوين الورم. يصاب 10 ٪ من متلقي زراعة الأعضاء الصلبة باضطرابات التكاثر اللمفي بعد الزرع ولكن الخطر أعلى بأربع مراتٍ تقريبًا في المرضى الذين تقل أعمارهم عن 20 عامًا، مقارنةً بمن تتراوح أعمارهم بين 20–50 عامًا. يتعلق هذا الخطر المتزايد بشكلٍ أساسيٍّ بتطور العدوى بفيروس إبشتاين بار بعد الزرع؛ ولكن معظم البالغين هم إيجابيي الفيروس أثناء وقت الزرع وبالتالي يكون لديهم خطرٌ أقل لحدوث مثل هذه المضاعفات. يتنبأ نوع العضو المزروع الذي تم إجراؤه بمخاطر الإصابة باضطرابات التكاثر اللمفي بعد الزرع، حيث تتراوح الإصابة التراكمية على مدى 5 سنوات من 1 إلى 2٪ في حال زرع الخلايا المكونة للدم وزرع الكبد، و1–3٪ في عمليات زرع الكلى، و2–6٪ في عمليات زرع القلب و2–9٪ في عمليات زرع الرئة وبنسبةٍ تصل إلى 11–33٪ في عمليات زرع الأمعاء أو زراعة الأعضاء المتعددة. ربما تتعلق المعدلات المختلفة بدرجاتٍ متفاوتةٍ من تثبيط المناعة المطلوب. يكون معدل حدوث اضطرابات التكاثر اللمفي بعد الزرع أعلى في السنة الأولى من الزرع، وعندها تكون مستويات تثبيط المناعة في أعلى مستوياتها.

الداء السكري

يشكّل الالتزام بالأدوية والتوافق معها تحدّياً خاصاً لدى المراهقين الذين تطور لديهم الداء السكري خلال الطفولة. أظهرت دراساتٌ حول المراهقين المصابين بالسكري من النمط 1 أنّ 25% منهم كانوا يهملون حقن الأنسولين و81% منهم لم يتبعوا نظامهم الغذائي و29% منهم لم يقيسوا مستوى الغلوكوز لديهم وكانوا يسجلون له نتائج مزورة. أظهرت الأبحاث ان نتائج الداء السكري تتحسّن ببرامج رسمية للمرحلة الانتقالية (الإطار 31.12). إذ إن الضبط الجيد للسكري مهمٌ جداً خلال هذه المرحلة لأن أمراض الأوعية الدموية الدقيقة يظهر غالباً في المرحلة الانتقالية على الرغم من أنه يمكن ان يحدث بوقتٍ أبكر في مرضى السكري ذي البداية المبكرة.

31.12 تأثير التخطيط في مرحلة الانتقال على النتائج في الداء السكري

التداخل	مقاييس النتيجة
التثقيف الخاص بالمرض	انخفاض خضاب الدم السكري HbA1c
التثقيف العام/ مهارات التدريب	اختلاطات حادة أقل: نقص السكر، الدخول بحماض كيتوني
الانتقال المنسّق	انخفاض معدل فقدان المتابعة
عيادة مشتركة للأطفال والبالغين	اختلاطات مزمنة أقل: ارتفاع الضغط، اعتلال الكلية، اعتلال الشبكية.
عيادة منفصلة للشباب	تحسين التدبير الذاتي تحسين المعرفة الخاصة بالمرض
الدعم عن طريق الاتصال خارج ساعات العمل	تحسين الفحص من أجل تحري الاختلاطات
التعزيز من المتابعة	نتائج أفضل لجودة الحياة

الأمراض الهضمية

الداء المعوي الالتهابي

يزداد انتشار الداء المعوي الالتهابي (IBD) في الطفولة، ويزداد معدل الإصابة بداء كرون (CD) على وجه الخصوص لدى كل من الأطفال والبالغين، وربما يرجع ذلك إلى عوامل بيئيةٍ غير محددةٍ حاليًا. تم تحديد أهداف العلاج الحالية في الإطار 31.13.

تشمل التدابير القياسية التغذية المعوية الحصرية لمدة 6–8 أسابيع باستخدام تركيبةٍ بروتينيةٍ كاملةٍ (بوليميرية)، والتي تسبب تحسناً أولياً في 80٪ من الأطفال. هذا يعادل العلاج بالكورتيكوستيرويد ولكنه يوفر حالةً تغذويةً محسنةً وشفاءً أفضل للمخاطية. يمكن أيضًا استخدام الكورتيكوستيرويد لإحداث الهدأة، وكذلك لعلاج السّورات، ولكن يجب أن يتبعه علاجٌ مثبطٌ للمناعة باستخدام الآزوثيوبرين أو الميثوتريكسات. من المرجح أن يحتاج المراهقون والأطفال إلى الأدوية البيولوجية أكثر من البالغين، ويحتاج حوالي 20٪ منهم إلى

العلاج بمثبطات عامل النخر الورمي ألفا (TNF-α) مثل إنفليكسيماب أو أداليموماب. يحتاج حوالي 20٪ من الأطفال المصابين بداء كرون إلى الجراحة في غضون 5 سنواتٍ من التشخيص؛ تعتبر عمليات الاستئصال المحدود وعملية إصلاح تضيقات الأمعاء من أفضل الممارسات للحفاظ على طول الأمعاء ومنع حدوث متلازمة الأمعاء القصيرة.

الأطفال المصابون بالتهاب القولون التقرحي (UC) هم أكثر عرضةً من البالغين للإصابة بالتهاب كامل الكولون (حوالي 80٪ مقابل 40-50٪ عند البالغين). يجب معالجة المرض الخفيف مبدئيًا باستخدام مستحضرات حمض الأمينوساليسيك 5-ASA عن طريق الفم مثل الميزالامين أو السلفاسالازين. إذا كانت الاستجابة غير كافيةٍ، يمكن استخدام الكورتيكوستيرويد عن طريق الفم، ولكن يجب توخي الحذر بسبب الآثار الضارة على نمو الهيكل العظمي وكثافة العظام المعدنية. تُستخدم الثيوبورينات مثل 6-مركابتوبورين أو آزاثيوبرين بشكلٍ متكررٍ للتخفيف من استخدام الستيرويد، كما يمكن العلاج ب TNF-α لأولئك الذين ما زالوا لا يستجيبون. هناك أدلةٌ أقل على فعالية مثبطات TNF-α عند المراهقين المصابين بالتهاب الكولون التقرحي مقارنةً بالمصابين بداء كرون؛ يبدو أنها فعالةٌ في إحداث استجابةٍ أوليةٍ ولكنها أقل فائدةً في الحفاظ على هدأةٍ طويلة الأمد، حيث لا تزال نسبةٌ كبيرةٌ من المرضى بحاجةٍ إلى استئصال القولون (20٪ في 1 سنة) أو الكورتيكوستيرويد على المدى الطويل. من المحتمل أن يكون السايكلوسبورين أكثر فعاليةً من إنفليكسيماب في المراهقين الذين يعانون من التهاب الكولون التقرحي المعنّد على العلاج. وكما هو الحال مع المراهقين الآخرين الذين يعانون من حالاتٍ طويلة الأمد، فإن الالتزام بالدواء مهمٌ بشكلٍ خاصٍ لتقليل خطر النكس. فيما يتعلق بنصائح نمط الحياة، يعد التدخين خطرًا خاصًا لأنه يزيد من معدل وشدة النكس. يمكن أن تشكل صورة الجسم تحديًا خاصًا للشباب المصابين بالداء المعوي الالتهابي، وقد يجد الأشخاص الذين يعانون من فغر القولون أو النواسير، على سبيل المثال، هذا الجزء من مرضهم صعبًا بشكلٍ خاص. يعد تأخر سن البلوغ وقصر القامة من الأمراض المصاحبة الهامة، والتي ترتبط جزئيًا بالتأثيرات الجانبية للأدوية وكذلك بطبيعة مرض التهاب الأمعاء نفسه.

31.13 خطة المعالجة في داء كرون

- تحسين التغذية
- تحسين صحة العظام
- تحسين سير النمو والبلوغ
- تقليل التأثيرات الدوائية المعاكسة

أمراض الروماتيزم والعظام

التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب

التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب (JIA) هو المصطلح المستخدم لوصف مجموعةٍ واسعةٍ من الأمراض الروماتيزمية الالتهابية التي تظهر أثناء الطفولة. التهاب المفاصل الشبابي قليل المفاصل ذو إنذارٍ جيدٍ وغالبًا ما يخفّ خلال مرحلة البلوغ، لذلك قد لا يكون نقل المرضى إلى خدمات أمراض الروماتيزم للبالغين مطلوبًا دائمًا. لا ينطبق الشيء نفسه على التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب الجهازي والتهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب متعدد المفاصل، والذي يتطلب غالبًا علاجًا طويل الأمد لتثبيط المناعة أثناء المرحلة الانتقالية وما بعدها إلى مرحلة البلوغ. التدخين خطرٌ لأنه يزيد من نشاط الأمراض الالتهابية ويقلل من فعالية المستحضرات الدوائية الحيوية. يظل الالتزام بالأدوية تحديًا، كما هو الحال في الأمراض المزمنة الأخرى. قد يحد التحدّد الوظيفي الثانوي لإصابة المفصل من فرص العمل. إن نصيحة منع الحمل مهمةٌ عند المريضات اللواتي يتناولن الميثوتريكسات.

تخلخل العظام المحرّض بالكورتيكوستيرويدات

تخلخل العظام هو اختلاطٌ للعلاج طويل الأمد بالكورتيكوستيرويدات التي قد تكون مطلوبةً في المرضى الذين يعانون من مرضٍ التهابيٍّ أو حثلٍ عضليٍّ دوشيني أو خضعوا لزراعة أعضاء. هناك ندرةٌ في الأدلة حول أفضل الممارسات في تخلل العظام المحرض بالكورتيكوستيرويدات لدى الأطفال

في تخلل العظام المحرض بالكورتيكوستيرويدات لدى الأطفال والمراهقين، ولكن بشكلٍ عامٍ، فإن سنوات المراهقة هي فترة ترسبٍ كبيرٍ للمعادن في العظام وتوفر فرصةً لتعزيز كثافة المعادن في العظام بشكلٍ كبيرٍ. من المهم ضمان تناول كمياتٍ كافيةً من الكالسيوم وفيتامين د وتناول المكملات الغذائية إذا لزم الأمر. يمكن استخدام البايفوسفونيت من قبل المرضى الذين يعانون من أعراضٍ للوقاية من الكسور على الرغم من ضعف الأدلة على ذلك.

تكون العظم الناقص (العظم الزجاجي)

يتظاهر تكوّن العظم الناقص عادةً بكسورٍ متعددةٍ بسبب الرضوض البسيطة أثناء سن الرضاعة والطفولة. على الرغم من أن الكسور تصبح أقل شيوعًا خلال فترة المراهقة بسبب زيادة الكتلة العظمية، إلا أنها لا تزال تحدث بشكلٍ متكررٍ أثناء المرحلة الانتقالية ولدى الشباب. يستخدم البايفوسفونيت الوريدي على نطاقٍ واسعٍ في علاج الأطفال الذين يعانون من تكوّن العظم الناقص (أولئك الذين يعانون من تشوهاتٍ في العظام الطويلة، وكسورٍ انضغاطيةٍ فقريةٍ، وثلاثة كسورٍ أو أكثر في السنة، حيث يُعتقد أن نسبة الفائدة إلى الخطر إيجابية)، على الرغم من ضعف الأدلة المتعلقة بالوقاية من الكسور والتي تعتمد على دراساتٍ قائمةٍ على الملاحظة. هناك الكثير من الجدل حول ما إذا كان استمرار العلاج بالبيسفوسفونات في سن البلوغ مفيدًا بسبب المخاوف من إعاقة حركة العظام على المدى الطويل. يمكن للأفراد المتأثرين وآبائهم أن يجدوا هذا التغيير في استراتيجية العلاج محيرًا ومن المهم شرح الأسباب الأساسية لإدارة التوقعات.

الكساح بنقص فوسفات الدم

تم وصف الكساح بنقص فوسفات الدم بمزيدٍ من التفصيل في الفصل 24. الالتزام بمكملات الفوسفات ومستقلبات فيتامين (د) يمثل قضيةً مهمةً في تحسين التدبير أثناء الطفولة وهذا الأمر يصبح أكثر صعوبةً أثناء المرحلة الانتقالية. في حين أن تشوه الهيكل العظمي لا يتطور بعد إغلاق المشاشات، تظهر مشاكل مختلفةٌ في المرضى المراهقين عندما يكون هناك ضبطٌ متدنٍ لنقص فوسفات الدم، بما في ذلك الكسور الكاذبة المؤلمة وألم المفاصل المرتبط باعتلال مرتكز العظم. يميل الرشح الكلوي للفوسفات إلى التحسن إلى حدٍّ ما خلال فترة المراهقة وتقل الحاجة إلى الفوسفات، ولكن لا يزال معظم المرضى يحتاجون إلى العلاج باستخدام مستقلبات فيتامين د الفعالة.

الملخص

الشباب الذين عانوا من حالاتٍ طويلة الأمد خلال الطفولة يمثلون مجموعةً عالية الخطر بشكلٍ خاصٍ بين المرضى مع تقدمهم في سن المراهقة ليصبحوا شبابًا وأخيرًا بالغين ناضجين. يحملون معهم مخاطر طبيةً محددةً واختلاطاتٍ تتعلق بالعلاج الطبي السابق لديهم، ومعرفة هذه المخاطر مهمةٌ لتحديد الاختلاطات طويلة الأمد للعلاجات التي خضعوا لها. فهم مجموعةٌ من المرضى الذين يمكن أن يظهروا سلوكًا مرضيًّا معقدًا وغير طبيعيٍّ. فهم هذا الأمر وتنفيذ طريقةٍ فعالةٍ للانتقال من خدمات الأطفال إلى خدمات الكبار يمكن أن يخفض المخاطر الكبيرة التي يواجهها هؤلاء المرضى في سن الشباب المبكر. كلما نضجوا وتطورت أنماط سلوكهم العقلية والعاطفية، تقل المخاطر على صحتهم وسلامتهم. يمكن أن يكون المرضى في المرحلة الانتقالية مجموعةٌ صعبة التدبير، ولكن استثمار الوقت والجهد في هذه المرحلة من حياتهم يمكن أن يكون مثمرًا للغاية ويؤدي إلى تحسيناتٍ كبيرةٍ في النتائج طويلة الأمد على الصحة.

لمعلومات إضافية

الكتب والمقالات العلمية

Atreja A, Bellam N, Levy SR. Strategies to enhance patient adherence: Making it simple. MedGenMed 2005; 7:4.
Crowley R, Wolfe I, Lock K, McKee M. Improving the transition between paediatric and adult healthcare: a systematic review. Arch Dis Child 2011; 96:548–553.
Segal TY. Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know.
J R Soc Med 2008; 101(Suppl 1):15–27.

المواقع

acpm.org/?Adherence *American College of Preventive Medicine: detailed review of adherence.*
GotTransition.org *Sample clinical tools and measurement resources for quality improvement purposes.*
uhs.nhs.uk *More clinical tools and measurement resources.*

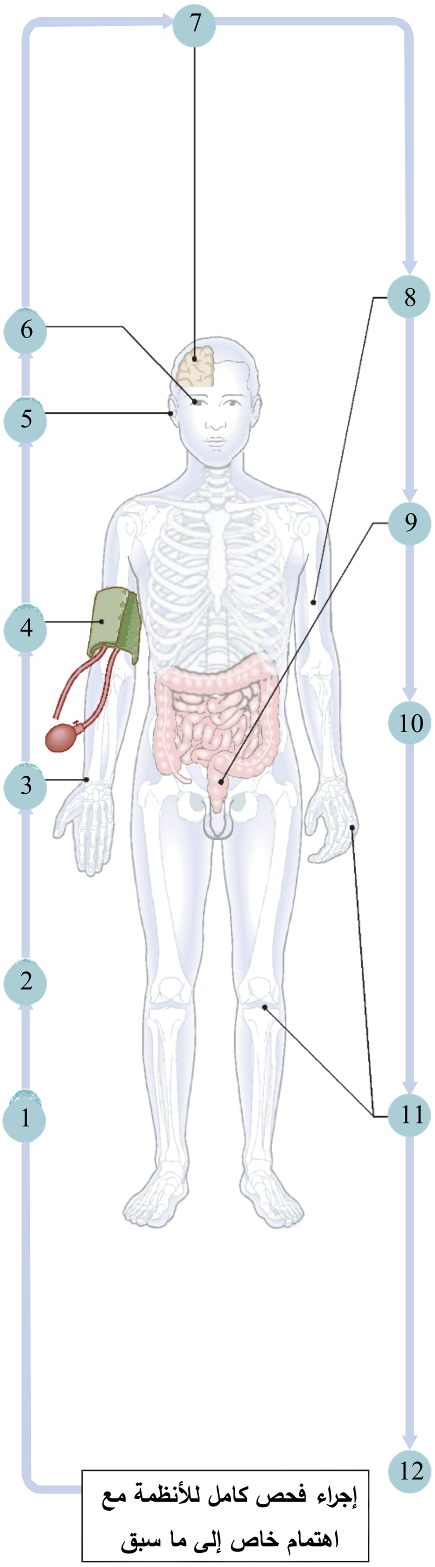
MD Witham

32

الشيخوخة والأمراض

التقييم الشامل للشيخوخة 2110
الإحصائيات السكانية 2112
علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء 2113
بيولوجيا الشيخوخة 2113
التغيرات الفيزيولوجية للشيخوخة 2114
الضعف والاعتلال المتعدد 2114
الاستقصاءات 2116
التقييم الشامل للشيخوخة 2116
القرارات حول الاستقصاء والمعالجة 2117
المشاكل المتظاهرة في طب الشيخوخة 2118
السقوط 2119
الدوخة 2121
سلس البول 2122
الهذيان 2122
وصف الأدوية والإنقطاع عنها 2123
المشاكل الأخرى في الشيخوخة 2124
إعادة التأهيل 2124
معلومات إضافية 2126

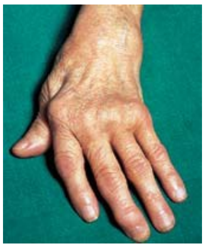
التقييم الشامل للشيخوخة



إجراء فحص كامل للأنظمة مع اهتمام خاص إلى ما سبق

8 العضلات

الهزال، القوة



▲ هزال العضـلات الصـغيرة في اليدين في التهاب المفاصل الروماتيدي

9 في المستقيم

انحشار البراز

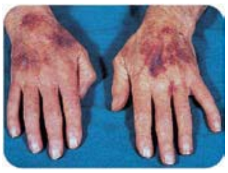
حجم البروستات/ وقوامها عند الرجال

تقلص الشرج

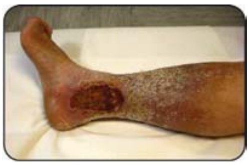
10 الجلد

الجروح / التقرحات

العدوى، التورم



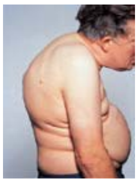
▲ فرفرية الشيخوخة



▲ تقرح وريدي

11 المفاصل

التشوه، ألم، تورم، نطاق الحركة



▲ حداب شديد

12 المشية والتوازن

النهوض والذهاب للاختبار (انظر للمقابل)

استخدام مساعدات المشي

7 الوظيفة الإدراكية

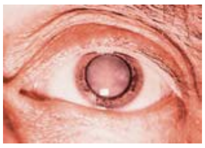
فحص الحالة العقلية الدنيا

(انظر الفصل.28)

6 الرؤية

حدة البصر

العدسات القديمة/الحالية، الساد



▲ الساد

5 السمع

إفراز شمعي

استخدام مساعدات السمع

4 ضغط لدم عند الاستلقاء والانتصاب

انخفاض ضغط الدم الوضعي

3 النبض

الرجفان الأذيني

2 الإماهة

تورم الجلد (الثنية الجلدية)، وذمة

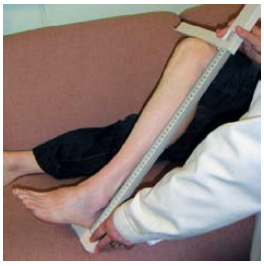
1 التغذية

مؤشر كتلة الجسم

(الارتفاع المحسوب من نصف الباع أو ارتفاع الركبة مراعاة بفقدان ارتفاع العمود الفقري عند المسنين)

فقدان الوزن الأخير على سبيل المثال طيات الجلد الفضفاضة

نظافة الأسنان / الفم



▲ قياس ارتفاع الركبة (انظر الفصل.19)

القصة

- إبطاء سرعة الاستجواب
- التأكد من أن المريض يستطيع أن يسمع
- تحديد سرعة ظهور المرض
- إذا كان العرض غامضًا، فقم بإجراء تحقيق منهجي
- احصل على التفاصيل الكاملة عن:

جميع الأدوية، وخاصة أي تغييرات في الوصفات الطبية الحديثة والتاريخ المرضي السابق، حتى منذ سنوات عديدة

تقييم الوظائف الاعتيادية: هل يمكن للمريض المشي بشكل طبيعي؟ هل لاحظ المريض مشاكل في الذاكرة؟ هل يمكن للمريض أداء جميع المهام المنزلية؟

- الحصول على سجل جانبي رادف: تأكيد المعلومات مع أحد الأقارب أو مقدم الرعاية والطبيب العام، خاصة إذا كان المريض مرتبكًا أو كان الاتصال محدودًا بسبب الصمم أو اضطراب الكلام.

التقييم الاجتماعي

الظروف المنزلية

- العيش بمفردك، مع شخص آخر أو في دار رعاية.

أنشطة الحياة اليومية (ADL)

- المهام التي تحتاج إلى مساعدة:

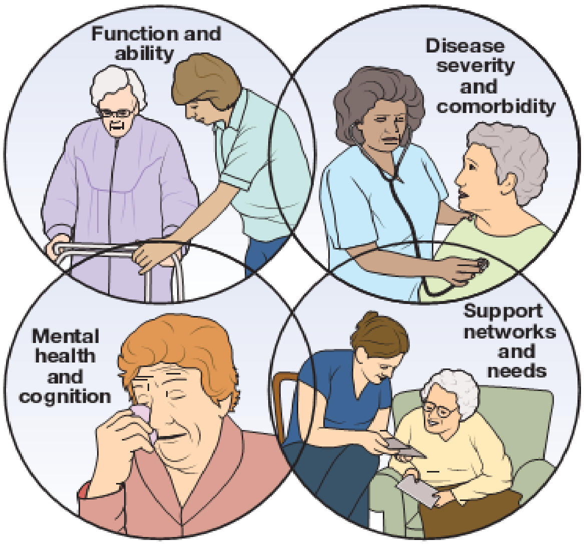
النشاطات المنزلية اليومية: التسوق والطبخ، الأعمال المنزلية

المهام الشخصية ADL: الاستحمام، ارتداء الملابس، المشي

- المساعدة غير الرسمية: الأقارب والأصدقاء والجيران
- الخدمات الاجتماعية الرسمية: المساعدة المنزلية وتوصيل الوجبات التطوعية
- ضغوط يُمارسها مقدم الرعاية

الفحص

- تحديد متعمق لجميع الأمراض المرافقة
- يجب أن يُجرى بشكل يناسب قدرة المريض على التحمل وقدرته على التعاون
- يشمل الحالة الوظيفية: الوظيفة المعرفية، والمشية والتوازن، والتغذية، والسمع والرؤية

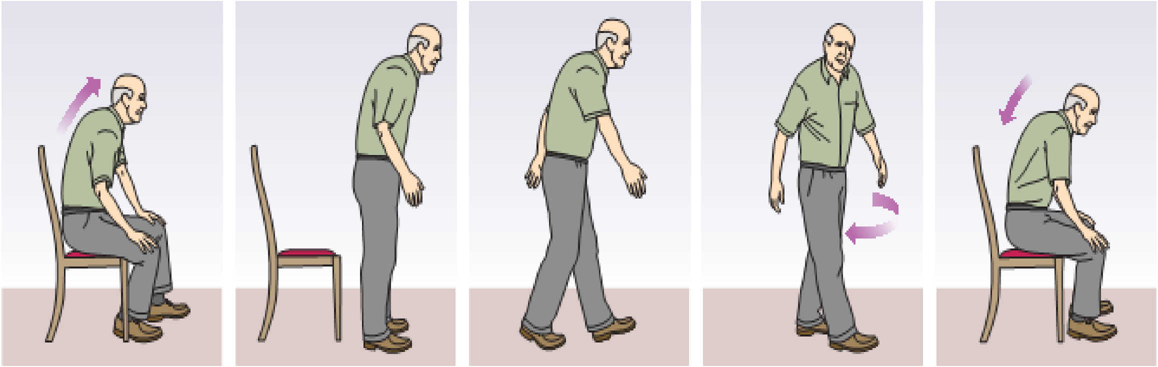

Function and ability
Disease severity and comorbidity
Mental health and cognition
Support networks and needs

أدوار الفريق متعدد التخصصات (MDT)

عضو الفريق	تقييم النشاط وتعزيزه
المعالج الفيزيائي	التنقل والتوازن ووظيفة الطرف العلوي
المعالج المهني	ADL، مثل ارتداء الملابس والطبخ والبيئة المنزلية واحتياجات الرعاية
أخصائي التغذية	التغذية
معالج اللغة والنطق	التواصل والبلع
الأخصائي الاجتماعي	احتياجات الرعاية والتخطيط للتخريج، تنظيم الرعاية المؤسسية
الممرض	حث وبدء الأنشطة: تعزيز التغذية الذاتية التعليم التغذية، ضبط المصرات والعناية بالبشرة التواصل مع الأقارب وغيرهم من المهنيين تقييم احتياجات الرعاية للتخرج
الطبيب	تشخيص وتدبير المشاكل الطبية ومنسق التقييم، وإدارة برامج التدبير وإعادة التأهيل

اختبار انهض وتحرك ⑫

لتقييم المشية والتوازن، اطلب من المريض الوقوف من وضعية الجلوس، والمشي ٣ أمتار، ثم الدوران والعودة إلى الكرسي. الأداء العادي يستغرق أقل من ١٢ ثانية.



هل هناك عدم ثبات عند العودة إلى الكرسي؟

هل هناك عدم ثبات عند الدوران؟

هل هناك عدم ثبات عند المشي؟

هل هناك عدم ثبات بالوقوف؟

هل هناك صعوبة بنهوض؟

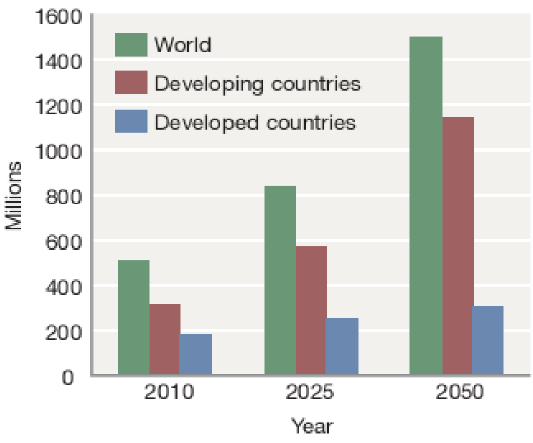
يعني التغير السكاني الكبير أنّ كبار السن يشغلونَ الآن حيزَ الممارسةِ الأساسيةِ للطبِ في العديد من البلدان. لذا فإن المعرفة الجيدة بآثار الشيخوخة والمشاكل السريرية المرتبطة بالشيخوخة ضرورية في معظم التخصصات الطبية. إن كبار السن مختلفون للغاية. تتمتع نسبة كبيرة من البالغين في سن 90 عامًا بحياة صحية نشطة، في حين قد يعاني البالغين في سن 70 عامًا من إعاقة شديدة بسبب الأمراض المزمنة. تم صياغة المصطلحين 'الزمني' و'البيولوجي' لوصف هذه الظاهرة. يؤخذ العمر البيولوجي بدلاً من التسلسل الزمني في الاعتبار عند اتخاذ قرارات سريرية حول مدى مناسبة اختبار معين أو تداخل ما. يهتم طب الشيخوخة بشكل خاص بكبار السن الضعفاء، والذين تقلّ لديهم القدرات الفيزيولوجية لدرجة أنهم يعانون من العجز حتى بسبب مرض طفيف. غالبًا ما يكون لديهم العديد من الأمراض المصاحبة وقد يظهر المرض الحاد بطرق غير وصفية مثل الهذيان أو السقوط أو فقدان الحركة ووظائف الحياة اليومية. هؤلاء المرضى عرضة للتفاعلات الدوائية الضارة ويرجع ذلك جزئيًا إلى تعدد الأدوية وجزئياً إلى التغيرات المرتبطة بالعمر في الاستجابات للأدوية وإطراحها. تعد الإعاقة شائعة لديهم، ولكن يمكن تحسين وظيفة المرضى' غالبًا من خلال تداخلات الفريق متعدد التخصصات. تم إهمال كبار السن من الناحية البحثية، وحتى في الآونة الأخيرة، نادراً ما يتم تضمينهم في التجارب السريرية العشوائية الخاضعة للرقابة. وفقًا لذلك، غالبًا ما يكون هناك القليل من الأدلة عالية الجودة التي يمكن أن تبنى عليها الممارسة.

الإحصائيات السكانية

لقد تغيرت التركيبة السكانية لجميع البلدان بسرعة في العقود الأخيرة. على سبيل المثال، في المملكة المتحدة زاد إجمالي عدد السكان بنسبة 11٪ على مدار الثلاثين عامًا الماضية، ولكن عدد الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً زاد بنسبة 24%. حدث الارتفاع الأكثر حدة في أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 85 – من 600000 في عام 1981 إلى 1.5 مليون في عام 2011 , ومن المتوقع أن يرتفع هذا العدد إلى 2.4 مليون بحلول عام 2026، في حين أنه من المتوقع أن ينمو عدد السكان في سن العمل (20 – 64 سنة) بنسبة 4٪ فقط بين عامي 2011 و2026. وبالمثل، زادت نسبة الأشخاص الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا في الهند بنسبة 35.5٪ من 76 مليونًا في عام 2000 إلى 103 مليونًا في عام 2011, وهو تقريباً ضعف معدل النمو العام للسكان خلال هذه الفترة. في كل من هذه البلدان والعديد من البلدان الأخرى في جميع أنحاء العالم، زادت نسبة الإعالة لكبار السن وهي نسبة الأشخاص في سن العمل لكل شخص فوق سن التقاعد

بشكل كبير، وبما أن الشباب يدعمون كبار السن من السكان بشكل مباشر وغير مباشر من خلال الضرائب ومساهمات المعاشات التقاعدية فإن نتائج انخفاض نسبة الاعالة صعبة المنال. ومع ذلك، من المهم التأكيد على أن العديد من كبار السن يدعمون الشباب، من خلال رعاية الأطفال وكبار السن الآخرين. إنّ متوسط العمر المتوقع في العالم المتقدم قد ازداد الآن، حتى لدى المتقدمين في السنّ (**الإطار 32.1**)؛ حيث أن النساء البالغات من العمر 80 عامًا من المتوقع أن يعيشوا لمدة 10 سنوات أخرى.

ومع ذلك، ترتفع معدلات العجز والأمراض المزمنة بشكل حاد مع الشيخوخة ويكون لها تأثير كبير على الخدمات الصحية والاجتماعية. في المملكة المتحدة، يبلغ معدل انتشار المرض المزمن أو العجز بما يكفي لتقييد الأنشطة اليومية حوالي 25٪ في أولئك الذين تتراوح أعمارهم بين 50 – 64، ويصل إلى 66٪ لدى الرجال و75% في النساء فوق سن 85. على الرغم من أن نسبة السكان الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا أعلى في البلدان المتقدمة، فإن ثلثي سكان العالم الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا يعيشون في البلدان النامية في الوقت الحاضر، ومن المتوقع أن يرتفع هذا إلى 75٪ في عام 2025. معدل شيخوخة السكان أسرع بكثير في البلدان النامية (**الشكل 32.1**) وبالتالي سيكون هناك وقت أقل للتكيف مع تأثيره.



الشكل 32.1 عدد الأشخاص الذين تتراوح أعمارهم بين 65 سنة وما فوق كنسب سكانية متوقعة في العالم.

32.1 متوسط العمر المتوقع بالسنوات في المملكة المتحدة والهند.

	الذكور		الإناث	
	المملكة المتحدة	الهند	المملكة المتحدة	الهند
عند الولادة	79.1	65.1	83.0	67.2
عند عمر 60 عاماً	22.8	16.7	25.5	18.9
عند عمر 70 عاماً	15.0	10.9	17.1	12.4
عند عمر 80 عاماً	8.7	7.5	9.9	8.0

علم التشريح الوظيفي وعلم وظائف الأعضاء

بيولوجيا الشيخوخة

يمكن تعريف علم الشيخوخة على أنه تراكم تدريجي خلال الحياة للعيوب الجزيئية العشوائية التي تتراكم داخل الخلايا والأنسجة وفي نهاية المطاف، وعلى الرغم من آليات الإصلاح والصيانة المتعددة، تؤدي هذه التراكمات إلى ضعف وظيفي مرتبط بالعمر للأنسجة والأعضاء.

حيث أن هناك أدلة على أن المتغيرات في العديد من الجينات تساهم في الشيخوخة. تشمل الجينات المتورطة في ذلك تلك التي تشارك في تنظيم إصلاح الحمض النووي، طول التيلومير وإشارات الأنسولين. تمثل العوامل الوراثية فقط حوالي 25٪ من التباين في عمر الإنسان، ولكن العوامل الغذائية والبيئية تحدد الباقي. على المستوى الخلوي، يعتقد أن إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية يلعب دورًا رئيسيًا في الشيخوخة. تتسبب هذه الجزيئات بضررٍ تأكسدي في عدد من الأهداف:

- DNA الكروموسومات النووية، مسبباً الطفرات وعمليات الحذف التي تؤدي في النهاية إلى وظيفة شاذة للجين واحتمال الإصابة بالأورام الخبيثة.
- التيلوميرات، الهياكل في نهايات الكروموسومات التي تقصر مع كل انقسام خلية لأن التيلوميراز (الذي ينسخ نهاية 3′ للطاق من الحمض النووي الخطي في الخلايا

الإنتاشية) غائب في الخلايا الجسدية. عندما تتآكل التيلوميرات بما فيه الكفاية تتوقف الخلايا عن الانقسام. وقد اقترح أن التيلوميرات تمثل ’ساعة بيولوجية‘ تمنع انقسام الخلايا غير المنضبط والسرطان. يتم تقصير التيلوميرات بشكل خاص في المرضى الذين يعانون من الشيخوخة المبكرة بسبب متلازمة فيرنر syndrome Wernnerحيث يتضرر الحمض النووي بسبب نقص الهيليكاز helicase.

- الحمض النووي للميتوكوندريا وبيروكسيد الشحوم، مما يؤدي إلى انخفاض إنتاج الطاقة الخلوية وموت الخلايا في نهاية المطاف.
- البروتينات، وخاصة تلك التي يتم تعديلها عن طريق الارتباط بالجليكوزيل بسبب التفاعلات العفوية بين البروتينات والسكريات. مما يؤدي إلى ضرر بنية ووظيفة البروتين المصاب، بحيث تصبح مقاومةً للتقويض. معدل حدوث الضرر متغير بحسب التفاعل مع البيئة، وخاصة من حيث التغذية. هناك أدلة في بعض الكائنات الحية على أن هذا التفاعل يتوسطه مسارات إشارات الأنسولين. ويلعب الالتهاب المزمن أيضًا دورًا مهمًا، وذلك جزئياً من خلال حث إنتاج أنواع الأكسجين التفاعلية.

التغيرات الفيزيولوجية للشيخوخة

تم تحديد السمات الفيزيولوجية للشيخوخة الطبيعية من خلال فحص السكان الخاليين من الأمراض من كبار السن لفصل تأثيرات المرض عن تلك الناجمة عن التقدم بالعمر. ومع ذلك، فإن الجزء من كبار السن الذين يتقدمون في العمر بدون مرض ينخفض في نهاية المطاف إلى مستويات منخفضة جدًا، بحيث يصبح استخدام المصطلح ’الطبيعي‘ قابلاً للنقاش.

وهناك زيادة ملحوظة في التباين بين الأفراد في الوظيفة مع التقدم بالعمر، تتدهور العديد من العمليات الفيزيولوجية بشكل كبير عند قياسها عبر السكان ولكن بعض الأفراد يظهرون تغييراً طفيفاً أو معدوماً. حيث يعد عدم التجانس هذا السمة المميزة للشيخوخة، مما يعني أنه يجب تقييم كل شخص على حدى وأنه لا يمكن تطبيق نفس التدبير دون تفكير على جميع الأشخاص في سن معينة. على الرغم من أن بعض التأثيرات الجينية تساهم في عدم التجانس إلا أن العوامل البيئية مثل الفقر والتغذية وممارسة الرياضة وتدخين السجائر وإساءة استخدام الكحول تلعب دورًا كبيراً وينبغي تشجيع نمط الحياة الصحي حتى عند بلوغ الشيخوخة.

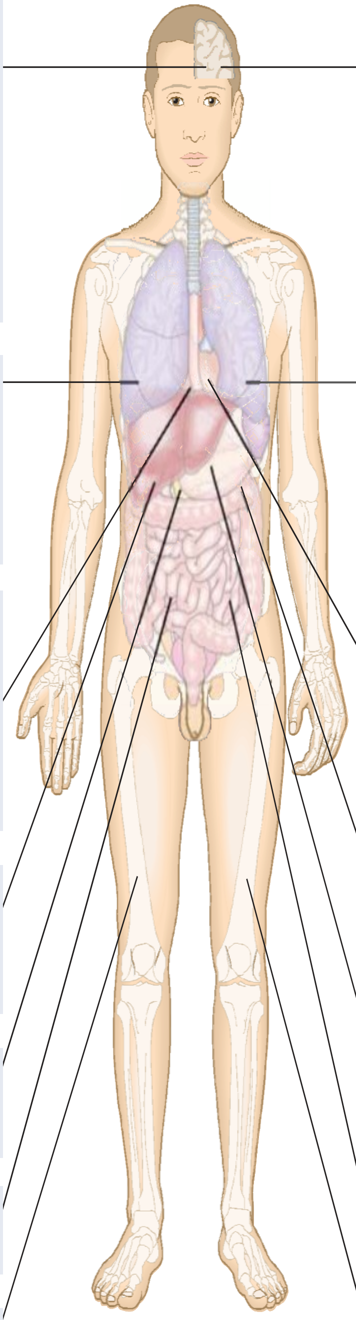
عادة لا تكون آثار الشيخوخة كافية للتأثير على وظيفة العضو في الظروف العادية ولكن السعة الاحتياطية تنخفض بشكل كبير. بعض التغيرات المرافقة للشيخوخة، مثل فقد صباغ الشعر، ليست ذات أهمية سريرية. يوضح الشكل 32.2 التغييرات العديدة ذات الأهمية السريرية التي تحدث مع الشيخوخة.

الضعف والاعتلال المتعدد

يُعرَّف الضعف بأنه فقدان قدرة الفرد على تحمل الضغوط الطفيفة لانخفاض الاحتياطي الوظيفي في العديد من الأعضاء لدرجة أنّ مرضاً طفيفاً أو تفاعلاً دوائياً ضاراً قد يؤدي إلى فشل العضو والموت. تسبب نفس الضغوط اضطراباً قليلاً عند شخص سليم من نفس العمر.

من المهم فهم الفرق بين ’العجز‘ و ’الاعتلال المتعدد‘ و ’الضعف‘. يشير العجز إلى فقدان الوظيفة الثابت في حين يشير الضعف إلى زيادة الميل لفقدان الوظيفة. قد ينشأ العجز من حدث مرضي واحد (مثل السكتة الدماغية) عند فرد سليم. بعد الشفاء، تكون الوظيفة مستقرة إلى حد كبير وقد يكون المريض بصحة جيدة.

عندما يترافق الضعف مع العجز في نفس المريض، تتدهور الوظيفة بشكل ملحوظ حتى مع مرض طفيف إلى الحد الذي لا يعود فيه المريض قادراً على مساعدة نفسه بشكل مستقل. أيضاً لا يكافىء تعبير الاعتلال المتعدد (عدد التشخيصات الموجودة) تعبير الضعف، حيث من الممكن أن يكون هناك العديد من التشخيصات دون تأثير كبير على احتياطي الوظيفة. ومع ذلك، فإن تعدد الاعتلال مفهوم مهم في حد ذاته وهو مرافق ثابت تقريباً للعمر المتقدم.



النتائج السريرية

الجهاز العصبي المركزي
- زيادة خطر الهذيان
- الصمم الشيخوخي/فقدان السمع عالي النغمة
- قصر البصر الشيخوخي/الرؤية القريبة غير طبيعية
- الساد
- ضعف العضلات وهزالها
- انخفاض حس الوضعة والاهتزاز
- زيادة خطر السقوط

الجهاز التنفسي
- انخفاض السعة الحيوية وذروة تدفق الزفير
- زيادة الحجم المتبقي
- انخفاض حجم الشهيق الاحتياطي
- انخفاض إشباع الأكسجين الشرياني
- زيادة خطر العدوى

الجهاز القلبي الوعائي
- انخفاض تحمل الجهد
- توسع قوس الأبهر على الأشعة السينية
- اتساع ضغط النبض
- زيادة خطر انخفاض ضغط الدم الوضعي
- زيادة خطر الرجفان الأذيني

الجهاز الكلوي
- اختلال توازن السوائل
- زيادة خطر التجفاف / التحميل المفرط
- ضعف استقلاب للأدوية وإطراحها

الجهاز الغدي الصماوي
- زيادة خطر خلل تحمل الجلوكوز

الجهاز الهضمي
- الإمساك

العظام
- زيادة خطر الإصابة بهشاشة العظام والكسور

التغيرات المرتبطة مع الشيخوخة

الجهاز العصبي المركزي والعضلات
- فقدان الخلايا العصبية
- تنكس القوقعة
- زيادة صلابة العدسة
- عتامة العدسة
- فقدان خلايا القرن الأمامي
- فقدان العمود الظهري
- بطء ردات الفعل
- فقدان ألياف العضلات من النوع الثاني
- انخفاض في أعداد خلايا العضلية الساتلة

الجهاز التنفسي
- انخفاض مرونة الرئة والدعم السنخي
- زيادة صلابة جدار الصدر
- زيادة عدم تطابق V / Q
- انخفاض السعال والعمل الهدبي

الجهاز القلبي الوعائي
- انخفاض الحد الأقصى لمعدل ضربات القلب
- توسع الأبهر
- انخفاض مرونة القناة / سعة الأوعية
- انخفاض عدد الخلايا العضلية الناظمة pacing في العقدة الجيبية الأذينية

الجهاز الكلوي
- فقدان النفرونات
- انخفاض معدل الترشيح الكبيبي
- انخفاض الوظيفة الأنبوبية

الجهاز الغدي الصماوي
- التدهور في وظيفة خلايا بيتا البنكرياسية

الجهاز الهضمي
- انخفاض القدرة على الحركة

العظام
- انخفاض كثافة المعادن في العظام

الشكل 32.2 مظاهر ونتائج الشيخوخة الطبيعية.

تظهر البيانات الاسكتلندية القائمة على السكان أن 60% ممن تتراوح أعمارهم بين 65 سنة وما فوق يعانون من مرضين مزمنين على الأقل. يعد الاعتلال المتعدد محركاً للإعاقة المستقبلية والاستشفاء والوفاة، وغالباً ما يؤدي إلى تعدد الأدوية، حيث يتم استخدام العديد من الأدوية لعلاج كل مرض مزمن على حدى. أنظمة الرعاية الصحية الحالية سيئة التجهيز لتدبير الأمراض المتعددة، يتم التعامل مع كل مرض من قبل فريق منفصل من المتخصصين، والذي يضع في أفضل الأحوال عبئاً كبيراً على المريض، وفي أسوأ الأحوال يؤدي إلى سلوكيات غير متوافقة مع بعضها البعض لتدبير كل مرض. لسوء الحظ، غالبًا ما يستخدم مصطلح ‘frail’ 'ضعيف' بشكل غامض إلى حد ما، أحيانًا لتبرير عدم وجود استقصاء وتداخل كافيين في كبار السن. ومع ذلك، يمكن تحديد هذا المصطلح على وجه الخصوص من خلال تقييم الوظيفة في عدد من المجالات. يوجد نهجان رئيسيان لتقييم الضعف: إما عبر قياس الوظيفة الفيزيولوجية عبر عدد من الاختبارات، ومثال على ذلك درجة الضعف لفريد (الإطار 32.2)، أو استخدام معيار حرزي يقيس عدد المشاكل أو العجز مثل الحرز الخاص ب Rockwood.

32.2 كيفية تقييم درجة الضعف لـ فريد Afried frailty score

- قوة قبضة اليد في الحد الأدنى 20٪ من النسبة التوزيعية للمسنين الأصحاء *
- سرعة المشي في الحد الأدنى 20٪ من النسبة التوزيعية للمسنين الأصحاء *
- الإرهاق المبلغ عنه ذاتيًا
- الخمول البدني
- فقدان الوزن على الأقل 6 كجم خلال عام واحد

يتم تصنيف المريض أنه ضعيف في حالة وجود 3 عوامل أو أكثر؛ تشير عوامل 1 – 2 إلى حالة ’ قبل الضعف‘

*يختلف بين السكان. المقدار الحدي لقوة القبضة هو 30 كغ للرجال و18 كغ للنساء البالغين في الولايات المتحدة؛ الحد اللازم لإنجاز المشي 5 م هو 7 ثوان في الولايات المتحدة للبالغين لكلا الجنسين.

يستفيد كبار السن الضعفاء بشكل خاص من النهج السريري الذي يعالج كلاً من المرض الحاد المؤهب وفقدانهم الأساسي للمدخرات. قد يكون من الممكن منع المزيد من فقدان الوظيفة من خلال التداخل المبكر، على سبيل المثال، ستستفيد امرأة ضعيفة مصابة باحتشاء عضلة القلب من فحص القلب النوعي والعلاج الدوائي ولكن قد تستفيد أكثر من برنامج التمارين الرياضية لتحسين وظيفة العضلات والعظام والتوازن والقدرة التنفسية، مع الدعم الغذائي لاستعادة الوزن المفقود.

يساعد تحديد مستوى ضعف المريض أيضاً على اتخاذ القرارات المتعلقة بمزيد من الاستقصاء والتدبير والحاجة إلى إعادة التأهيل.

الاستقصاءات

التقييم الشامل للشيخوخة

يعد التقييم الشامل للشيخوخة واحدة من أقوى الأدوات في تدبير كبار السن والذي يحدد جميع العوامل ذات الصلة التي تساهم في التظاهر السريري.

وفي الواقع فإن التقييم الشامل للشيخوخة تسمية خاطئة؛ حيث أنه ليس مجرد تقييم ولكنه عملية لتحديد وتدبير جميع العوامل ذات الصلة التي تؤثر على صحة ورفاهية كبار السن. إنه تكراري بطبيعته حيث يتم اتباعُ التدبيرِ بإعادة التقييم وخطة تدبير جديدة. في المرضى الضعفاء الذين يعانون من أمراض متعددة قد يكون من الضروري إجراء التقييم على مراحل مراعاةً لانخفاض قدرة المسنين على التحمل. يجب أن تتضمن النتيجة خطة تدبير لا تعالج فقط المشاكل العرضية الحادة ولكنها تحسن أيضًا صحة المريض ووظيفته بشكل عام. يتم إجراء تقييم شامل للشيخوخة من قبل فريق متعدد التخصصات. كان هذا النهج رائدا من قبل الدكتورة مارجوري وارن في مستشفى ويست ميدلسكس في لندن في ثلاثينيات القرن العشرين. حيث أحدث تقييمها الشامل وإعادة تأهيلها المفترضة للمرضى كبار السن طريحي الفراش على المدى الطويل وغير القابلين للشفاء ثورة في نهج مهنة الطب تجاه كبار السن الضعفاء ووضعوا

الأسس للتخصص الحديث لطب الشيخوخة. هناك أدلة ممتازة من المراجعات المنهجية على أن التقييم الشامل للشيخوخة عندما يُجرى من قبل فريق متخصص في جناح طب الشيخوخة فإنه يقلل من الموت أو التدهور، ويزيد من فرص العيش بشكل مستقل في المنزل وقد يحسن أيضاً الوظيفة المعرفية على المدى القصير إلى المتوسط. تشير الأدلة الحالية إلى أن العملية تتحقق عند إجرائها في وحدة متخصصة للمرضى الداخليين (أي المقبولين والمتلقين العلاج ضمن المشفى)، ولكن يكون الدليل أقل قوة على فعالية العملية عندما تُجرى من قبل فريق زائر أو في المجتمع.

القرارات حول الاستقصاء والمعالجة

إن التشخيص الدقيق مهم في جميع الأعمار ولكن كبار السن الضعفاء قد لا يتمكنون من تحمل الإجراءات الطويلة أو الغازية، وقد يتم الكشف عن التشخيصات في المرض اللذين لم يتحملوا العلاج والتدابير المكثفة والغازية.

من ناحية أخرى، لا ينبغي صرف النظر عن العجز عبر نسبتِهِ إلى التقدم بالعمر فحسب. فمثلاً، سيكون من الخطأ تزويد المريض الذي لم يعد قادراً على تسلق السلالم بمساعدات صعود الدرج عندما تظهر الاختبارات البسيطة عن وجود فصال عظمي في الورك ونقص فيتامين د، في حين كان اتباع العلاج المناسب سيعيد قوته /قوتها. لذا على الأطباء أن يقرروا متى وإلى أي مدى يمكن إجراء الإستقصاء؟

آراء المريض والعائلة

قد يكون لكبار السن وأسرهم آراء قوية حول مدى الاستقصاء والعلاج الذي يرغبون في تلقيه، وهذا يجب البحث عنه منذ البداية. تكمن المشكلة الرئيسية في تحديد ما يريده المريض من الاستقصاء والعلاج.

إنّ العديد من كبار السن لا يرغبون في إطالة عمرهم. بل يرغبون في الحفاظ على الوظيفة الجسدية وتخفيف الأعراض والحفاظ على القدرة على العيش بشكل مستقل. تختلف هذه الرغبات اختلافاً كبيراً بين المرضى ومع ذلك، من الضروري إجراء استكشاف دقيق لما هو مهم للفرد. إذا رغب المريض يمكن أيضاً أخذ آراء الأقارب بعين الاعتبار. إذا كان المريض غير قادر على التعبير عن وجهة نظر أو يفتقر إلى القدرة على اتخاذ القرارات بسبب ضعف الإدراك أو صعوبات التواصل فإن أخذ آراء الأقارب ' مفيد بشكل خاص، حيث أنهم قد يكونون قادرين على تقديم معلومات حول الآراء التي عبر عنها المريض سابقاً أو حول ما كان يريده المريض في ظل الظروف الحالية. ومع ذلك لا ينبغي أبداً جعل العائلات تشعر بالمسؤولية عن أخذ القرارات الصعبة.

الصحة العامة للمريض

هل يمتلك هذا المريض القدرة البدنية والعقلية على تحمل الاستقصاء المقترح؟ هل لديهم القدرة التنفسية للخضوع لتنظير القصبات؟ هل سيمنعهم الهذيان من البقاء بحالة هدوء أثناء التصوير بالرنين المغناطيسي (MRI)؟

كلما زاد عدد الأمراض المرافقة للمريض، قل احتمال قدرته على تحمل التداخلات الغازية.

هل سيغير الاستقصاء التدبير؟

هل سيكون المريض مطاوعاً أو قابلاً للاستفادة من العلاج الذي ستتم التوصية به إذا ثبت أنّ الفحص إيجابي؟ إنّ وجود الاعتلال والضعف أكثر أهمية من العمر نفسه في تحديد ذلك.

عندما يأتي مريض يعاني من قصور قلب حاد وسكتة دماغية سابقة معوّقة بآفة كتلية مشبوهة على صورة الصدر بالأشعة السينية، فليس ثمّة حاجة لإجراء فحص مفصل وتصنيف مرحلي إذا لم يكن المريض أصلاً مناسباً لإجراء الجراحة أو العلاج الشعاعي الجذري أو العلاج الكيميائي. من ناحية أخرى، إذا كان نفس المريض يعاني من عسر البلع أيضاً، فسيكون الاستقصاء عن السبب مهماً، حيث قد يكون قادراً على تحمل العلاج بالتنظير (على سبيل المثال، لتخفيف الانسداد الناجم عن سرطان المريء).

هل سيفيد التدبير المريض؟

من المهم النظر فيما إذا كانت التداخلات المعيارية في رعاية الشباب ذاتَ فائدةٍ عند كبار السن الضعفاء. على سبيل المثال، في حين تقول التوصية بإعطاء مضادات تخثر الدم الفموية حسب الإرشادات لمريض يعاني من الرجفان الأذيني، فقد لا يتوافق هذا العلاج مع رغبة مريض في دار الرعاية لأنه يجد اختبارات الدم المنتظمة مُتعبة، وقد يكون أكثر قلقاً بشأن النزف من قَلَقِهِ بشأن السكتة الدماغية. مثال آخر هو استخدام الأدوية المضادة لتخلخل العظام لتقليل خطر الكسور عند المرضى كبار السن جداً، حيث يكون خطر الوفاة لأسباب أخرى أكبر من خطر الكسر.

التوجيهات المسبقة

التوجيهات المسبقة أو 'الوصايا الحية' هي المعلومات التي أقرّ بها الكبار في وقت ما كان لديهم فيه القدرة على اتخاذ قرار بشأن التداخلات التي سيرفضونها أو يقبلونها في المستقبل، كونهم لم يكونوا قادرين على اتخاذ القرارات أو توصيلها لاحقاً. لا يمكن للتوجيه المسبق أن يأذن للطبيب بفعل أي شيء غير قانوني ولا يلتزم الأطباء بتقديم علاج غير مناسب سريرياً حسب رأيهم المهني. ومع ذلك، فإن أي رفض مسبق للعلاج يتم عندما يكون المريض قادراً على اتخاذ القرارات بناءً على معلومات كافية حول آثارها وهذا يُعد قانوناً إلزامياً في المملكة المتحدة. يجب احترامه عندما ينطبق بوضوح على الظروف الحالية للمريض وعندما لا يكون هناك سبب للاعتقاد بأن المريض قد غير رأيه.

المشاكل المتظاهرة في طب الشيخوخة

خصائص المشاكل المتظاهرة في سن الشيخوخة

تعتبر الممارسة القائمة على حل المشاكل أمراً أساسياً في طب الشيخوخة. حيث أنّ معظم المشاكل متعددة العوامل ونادراً ما يكون هناك تشخيص واحد موحد. يجب أن يؤخذ في الاعتبار جميع العوامل المساهمة ويعد الاهتمام بالتفاصيل أمر بالغ الأهمية. قد يكون لدى مريضين يشتركان في نفس الأعراض تشخيصان متباينان تماماً. حيث يتطلب ذلك معرفة واسعة بالطب عند البالغين، حيث يجب تدبير المرض في أي من أجهزة الأعضاء وغالباً في أكثر من عضو في الوقت نفسه. هناك عدد من المظاهر او الملامح السريرية التي تخصّ كبار السن

التظاهر المتأخر *late presentation*

يقبل العديد من الأشخاص (من جميع الأعمار) اعتلال الصحة نتيجة للشيخوخة وقد يتحملون الأعراض لفترات طويلة قبل طلب المشورة الطبية. قد تساهم الأمراض المرافقة أيضاً في التظاهر المتأخر، عند المريض المقعد بسبب السكتة الدماغية، وقد تتظاهر الذبحة الصدرية فقط عند تفاقم مرض الشريان التاجي، إذ أن المريض لم يتمكن من ممارسة الرياضة بشكل كافٍ لإحداث أعراض في مرحلة مبكرة.

التظاهر اللانموذجي *Atypical presentation*

قد يتظاهر الخمج بالهذيان وبدون مؤشرات سريرية لإصابة عضو جهازي معيّن. فقد تتظاهر السكتة الدماغية بالسقوط بدلاً من أعراض الضعف البؤري. وقد يظهر احتشاء العضلة القلبية على أنه ضعف وتعب دون ألم في الصدر أو ضيق في التنفس. ليس من السهل دائماً تحديد أسباب هذه المظاهر غير النمطية. كما أنّ إدراك الألم يتغير في الشيخوخة، مما قد يفسر سبب تظاهر احتشاء عضلة القلب بطرق أخرى. وتتضاءل الاستجابة الحموية (المتعلقة بالحمى) في الشيخوخة بحيث لا تكون العدوى واضحة في البداية. قد يحدّ الضعف المعرفي من قدرة المريض على إعطاء قصة للأعراض الكلاسيكية.

المرض الحاد والتغيرات في الوظيفة

تتضمن المظاهر غير النمطية في المرضى المسنين الضعفاء 'صعوبة الإستجابة'، 'السقوط أرضا'، 'الهذيان' و 'هبوط القدمين'، ولكن هذه ليست تشخيصات. يجب دائماً وضع المرض الحاد في الحسبان كاحتمال مسبب لما سبق، ولتحديد ما إذا كان الوضع الحالي للمريض هو تغيير عن المستوى الوظيفي المعتاد، فإنه من المساعد سؤال القريب أو مقدم الرعاية (وعبر الهاتف إذا لزم الأمر). لن تكون الاستقصاءات

التي تهدف إلى الكشف عن مرض حاد مثمرة في مريض تدهورت وظيفته على مدى عدة أشهر ولكنها مهمة إذا تغيرت الوظيفة فجأة.

الإمراضية المتعددة

تعود التظاهرات لدى المرضى الأكبر سناً لطيف واسع من التشاخيص التفريقية كون الإمراضية المتعددة شائعة جداً لديهم. غالباً ما يكون هناك عدة أسباب لأي مشكلة واحدة، وغالباً ما تلعب الآثار الجانبية للدواء دورا في ذلك.

فقد يسقط المريض بسبب الفصال العظمي (هشاشة العظام) في الركبتين وانخفاض ضغط الدم الوضعي بسبب علاج ارتفاع ضغط الدم بالمدرات، وضعف الرؤية بسبب الساد. وهنا يجب معالجة جميع هذه العوامل لمنع المزيد من السقوط وهذا المبدأ ينطبق على معظم المشاكل الشائعة في الشيخوخة.

مقاربة المشكلات المطروحة في الشيخوخة

يتم طرح المشكلات الشائعة بشكل فردي عادة ولكن، غالبا ما يأتي المرضى الأكبر سنًا مع العديد من المشكلات في نفس الوقت، خاصة الهذيان وسلس البول والسقوط. تشترك هذه المشكلات في بعض الأسباب الكامنة وقد تتشارك مع بعضها البعض.

يمكن تلخيص مقاربة معظم المشكلات التي تظهر في الشيخوخة على النحو التالي:

- احصل على قصة جانبية، اكتشف الحالة المعتادة للمريض فيما يتعلق بالتنقل والوظيفة المعرفية من قريب له أو مقدم الرعاية الخاص به، حيث يمكنك الاتصال بهم عبر الهاتف إذا لم يكونوا حاضرين.
- تحَقّق من جميع الأدوية، هل يوجد أي تغييرات حديثة؟
- ابحث عن علاج أي مرض حاد (الإطار 32.3).
- حدد عوامل الخطر المؤهبة مع محاولة عكسها، والتي تعتمد على المشكلة المطروحة.

i 32.3 الاستقصاءات المطلوبة للكشف عن الأمراض الحادة.

- تعداد الدم الكامل
- اليوريا والشوارد واختبارات وظائف الكبد والكالسيوم والغلوكوز
- صورة شعاعية بسيطة للصدر
- تخطيط القلب الكهربائي
- البروتين C التفاعلي: علامة مفيدة لكشف عن الإنتان الخفي أو الأمراض الالتهابية
- زرع الدم عند وجود الأمراض الحموية

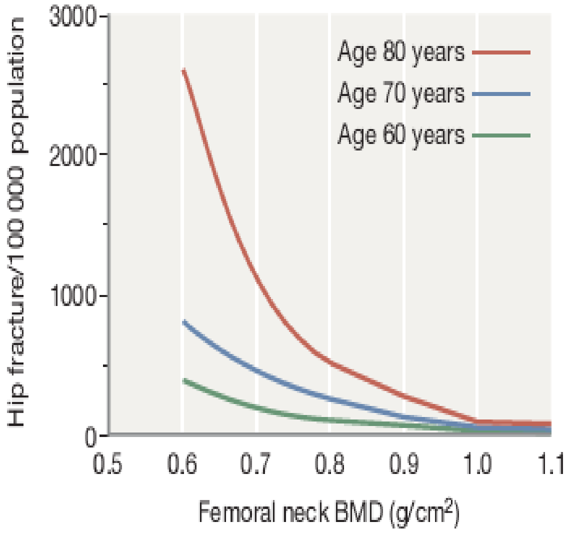
السقوط Falls

يعاني كل عام حوالي 30٪ ممن تزيد أعمارهم عن 65 عامًا من السقوط ويرتفع هذا الرقم إلى أكثر من 40٪ في أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 80 عامًا. على الرغم من أن 10 – 15٪ فقط من الذين يعانون من السقوط تتطور إصابتهم إلى مشكلة خطيرة، إلا أن جميع كسور الهشاشة تقريبًا عند كبار السن ناتجة عن السقوط. تساهم هشاشة العظام المرتبطة بالعمر في زيادة حدوث كسور الورك وكسور الهشاشة الأخرى التي تزداد مع التقدم بالعمر ولكن زيادة خطر السقوط يبقى أهم عامل مساهم فيها (الشكل. 32.3). يؤدي السقوط أيضًا إلى فقدان الثقة والخوف، وغالبًا ما تكون 'القشة الأخيرة ' التي تجعل المسن يقرر الانتقال إلى الرعاية المؤسسية حيث سيختلف التدبير حسب السبب الأساسي.

المرض الحاد *Acute illness*

يعد السقوط واحد من المظاهر الكلاسيكية غير النمطية للأمراض الحادة عند الأشخاص الضعفاء. إن انخفاض الاحتياطي في الوظيفة العصبية عند كبار السن يعني أنهم أقل قدرة على الحفاظ على توازنهم عندما يواجههم مرض حاد. ويجب أن يرتفع احتمال الشك عندما يحدث السقوط فجأة وعلى مدى بضعة أيام. تشمل الأمراض الكامنة الشائعة الإنتان والسكتة الدماغية والاضطراب الاستقلابي والفشل القلبي. حيث يتطلب ذلك الفحص الشامل والاستقصاءات (الإطار 32.3).

من المهم أيضًا تحديد ما إذا كان أي من الأدوية المتناولة قد يتسبب بالسقوط، مثل الأدوية النفسية أو العوامل الخافضة لضغط الدم. قد يتوقف السقوط بمجرد علاج المرض الحاد الأساسي.



الشكل 32.3 العلاقة بين التقدم بالعمر وكثافة المعادن في العظام (*BMD*) والتأثير على خطر الكسر.

الإغماءات *Blackouts*

في الواقع، حدث لدى نسبة من كبار السن الذين ‘سقطوا’ نوبة إغماء. إن القصة الرادفة المأخوذة من الشاهد لها أهمية قصوى عند أي شخص يسقط، حيث أن الأشخاص الذين يفقدون وعيهم لا يتذكرون دائمًا أنهم فعلوا ذلك. فإذا ذكر المريض أو الشاهد فقدان الوعي، فمن المهم إجراء الاستقصاءات المناسبة.

السقوط الميكانيكي والمتكرر *Mechanical and recurrent fallls*

يجب إجراء المزيد من التقييم للمرضى الذين سقطوا أو لم يكونوا متأكدين من كيفية سقوطهم وأولئك الذين سقطوا أكثر من مرة في العام الماضي وأيضاً الذين لم يكونوا مستقرين خلال اختبار 'انهض واذهب'.

عادة ما يكون المرضى الذين يعانون من السقوط المتكرر ضعفاء، مع العديد من المشاكل الطبية والإعاقات المزمنة. من الواضح أن هؤلاء المرضى قد يسقطون بسبب المرض الحاد أو الإغماء لكنهم سيظلون معرضين لخطر المزيد من السقوط حتى عندما يتم شفاء المرض الحاد. يجب مراعاة عوامل الخطر للسقوط (الإطار 32.4).

إذا تم تحديد المشكلات المتعلقة بقوة العضلات أو التوازن أو الرؤية أو الوظيفة المعرفية، فيجب تحديد أسبابها عن طريق استقصاء محدد، ويبدأ العلاج إذا كان ذلك مناسبًا. قد يوفر التقييم الدقيق لمشية المريض أدلة مهمة على التشخيص الأساسي (الإطار 32.5).

تشمل الأمراض الشائعة التي تم تحديدها أمراض الأوعية الدموية الدماغية (الفصل 26)، وداء باركنسون وهشاشة العظام في المفاصل الحاملة للوزن. يجب إجراء حساب خطر الكسر باستخدام أدوات مثل FRAX أو QFracture وقياس امتصاص الأشعة السينية المزدوج (DXA) وفحص كثافة العظام في المرضى الذين تفوق خطورة الكسر لديهم ال 10%.

32.4 عوامل الخطر للسقوط

- ضعف العضلات
- قصة سابقة للسقوط
- اضطراب المشي أو التوازن
- استخدام مساعدات المشي
- ضعف البصر
- التهاب المفاصل
- ضعف أنشطة الحياة اليومية
- الاكتئاب
- ضعف الإدراك
- العمر أكثر من 80 سنة
- دواء ذو تأثير نفسي

الوقاية من السقوط والكسور *Prevention of falls and fractures*

يمكن منع السقوط من خلال تعديل عوامل الخطر المتعددة (الإطار 32.6)، حيث يعد تدريب التوازن والقوة من قبل أخصائيي العلاج الفيزيائي أو ممارسي التمارين التداخل الأكثر فعالية؛ وكذلك يعد تدريب تاي تشي tai chi بديل جيد. يجب أن يقوم المعالج المهني بتقييم المخاطر المحيطة بالبيئة المنزلية للمريض، والذي قد يوفر أيضاً أجهزة إنذار شخصية حتى يتمكن المرضى من طلب المساعدة عند سقوطهم مرة أخرى.

32.5 اضطراب المشي والأسباب المحتملة له

اضطرابات المشي	السبب المحتمل
مشية عرجاء متفادية للألم	اعتلال مفصلي
مشية متهادية	اعتلال العضلات القريبة
مشية تابسية (مشية الدمغ)	اعتلال عصبي حسي
هبوط القدم	اعتلال الأعصاب المحيطي أو اعتلال الجذور العصبية
مشية رنحية	اعتلال الأعصاب الحسي أو مرض مخيخي
مشية متثاقلة /تسارعية	داء باركنسون
مشية قصيرة الخطوة	أمراض الأوعية الصغيرة المخيخية
مشية فالجية	آفة بنصف الكرة المخة
اللاإدائية	آفات بنصف الكرة المخية ثنائية الجانب

قد يساعد ترشيد الأدوية النفسية على تقليل التركين، على الرغم من أن العديد من المرضى الأكبر سنًا يترددون في إيقاف المنومات. قد يفيد تقليل أو إيقاف الأدوية الخافضة للضغط في حالة وجود انخفاض ضغط الدم الوضعي (المحدد على أنه انخفاض في ضغط الدم الانقباضي 20 مم زئبقي أو ضغط الدم الانبساطي 10 مم زئبقي عند الوقوف من الاستلقاء). تستخدم بعض الأدوية، مثل: فلودروكورتيزون وميدودرين، أحيانًا لمحاولة تحسين الدوخة عند الوقوف ولكن الأدلة التي تدعم فعالية التداخلات الأخرى لانخفاض ضغط الدم الوضعي غير محققة.

يمكن أن يكون للتدخلات الأخرى، مثل استخراج الساد ومعالجة الأقدام، تأثير كبير على الوظيفة في أولئك الذين يسقطون. يجب النظر في علاج دوائي محدد إذا تم وضع تشخيص هشاشة العظام (الفصل 24). عند المرضى الضعفاء، مثل أولئك الذين يتلقون الرعاية المؤسسية، ثبت أن إعطاء الكالسيوم وفيتامين D3 يقلل من معدلات السقوط والكسر، وذلك من خلال ممارسة تأثيرات إيجابية على كثافة المعادن في العظام وعلى الوظيفة العصبية العضلية.

لا يقلل العلاج الإضافي من مخاطر السقوط عند مجموعة المرضى المضعيفين. ومع ذلك، قد تزيد الجرعات العالية جدًا من فيتامين د بشكل متناقض من خطر السقوط والكسور . في المملكة المتحدة، أدت السياسة الحكومية والمبادئ التوجيهية للمعهد الوطني للصحة والتميز السريري للوقاية من السقوط إلى تطوير خدمات محددة للوقاية من السقوط والكسور في أجزاء كثيرة من البلاد.

32.6 الإجراءات للحد من خطر السقوط والكسور

- ممارسة الرياضة (يجب أن تتضمن تقوية الطرف السفلي والتدريب على التوازن):
- تعد التمارين متعددة الأنماط وتدريب تي تشي tai chi فعّالة على حدٍ سواء
- مكملات الكالسيوم وفيتامين د: يوجد دليل على الفعالية فقط عند مرضى الرعاية المؤسسية ولكن قد تزيد الجرعات الكبيرة من فيتامين د من خطر السقوط والكسور
- تقييم البيئة المنزلية وتعديلها
- مراجعة الأدوية: خاصة الأدوية ذات التأثيرات المركزية مثل المنومات وتلك التي لديها تأثيرات مضادة للكولين وخافضة للضغط
- جراحة الساد: فعالة إذا كان الساد للمرّة الأولى
- تداخلات الرؤية الأخرى غير فعالة وقد تزيد من خطر السقوط
- أحذية مضادة للانزلاق: فعالة فقط في الظروف الجليدية
- جهاز تنظيم ضربات القلب في حالات فرط حساسية الجيوب السباتية

الدوخة

تعد الدوخة عرض شائع جدًا، حيث تؤثر على ما لا يقل عن 30٪ من أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً في الدراسات الاستقصائية المجتمعية. وتعد الدوخة عاملاً معطلاً بحد ذاته بالإضافة إلى أنه عامل خطر للسقوط.

إن الدوخة الحادة واضحة نسبياً وتشمل الأسباب الشائعة ما يلي:

- انخفاض ضغط الدم بسبب عدم انتظام ضربات القلب واحتشاء عضلة القلب ونزف الجهاز الهضمي أو الانصمام الرئوي
- بداية السكتة الدماغية بالحفرة الخلفية
- التهاب الخلايا العصبية الدهليزي.

على الرغم من أن كبار السن يعانون بشكل أكثر شيوعًا من نوبات دوخة متكررة وغالبًا ما يجدون صعوبة في وصف الإحساس الذي يعانون منه، إن تحديد السبب المسيطر للدوخة يعد الطريقة الأكثر فعالية في التدبير (حتى إذا كان هناك أكثر من سبب):

- إحساس خفة الرأس يقترح وجود انخفاض بالتروية الدماغية
- الدوار vertigo يقترح الإصابة التيهية أو إصابة جذع الدماغ
- عدم الاستقرار / ضعف التوازن يقترح إصابة المفاصل أو الأعصاب.

يجب مراعاة أمراض القلب الهيكلية (مثل تضيق الأبهر) وعدم انتظام ضربات القلب عند المرضى الذين يعانون من الدوخة، حيث تعد اضطرابات التحكم القلبي الوعائي اللاإرادي، مثل المتلازمة الوعائية المبهمية وانخفاض ضغط الدم الوضعي، الأسباب الأكثر شيوعًا عند المرضى المسنين ولكن قد تؤدي الأدوية الخافضة للضغط إلى تفاقم هذه الحالات. تم وصف المزيد من الاستقصاء والعلاج في **الفصل 10**.

يعد الدوار الموضعي الحميد الدوار الأكثر شيوعاً عند المرضى المسنين، ولكن عند وجود أعراض أو علامات أخرى لجذع الدماغ يتطلب ذلك تصوير الدماغ بالرنين المغناطيسي لاستبعاد آفة في الزاوية الجسرية المخيخية.

الهذيان

يعرّف الهذيان كمتلازمة من الخلل المعرفي العابر القابل للانعكاس والتي تؤثر على 30٪ من المرضى المسنين

يكفي لإحداث مشكلة اجتماعية أو صحية. يحدث سلس البول في جميع الفئات العمرية ولكنه يصبح أكثر انتشاراً مع التقدم

الداخليين في المستشفى. تمَّ مناقشة التشخيص التفريقي والإجراءات المتعلقة بالتقييم والتدبير في **الفصل 10**.

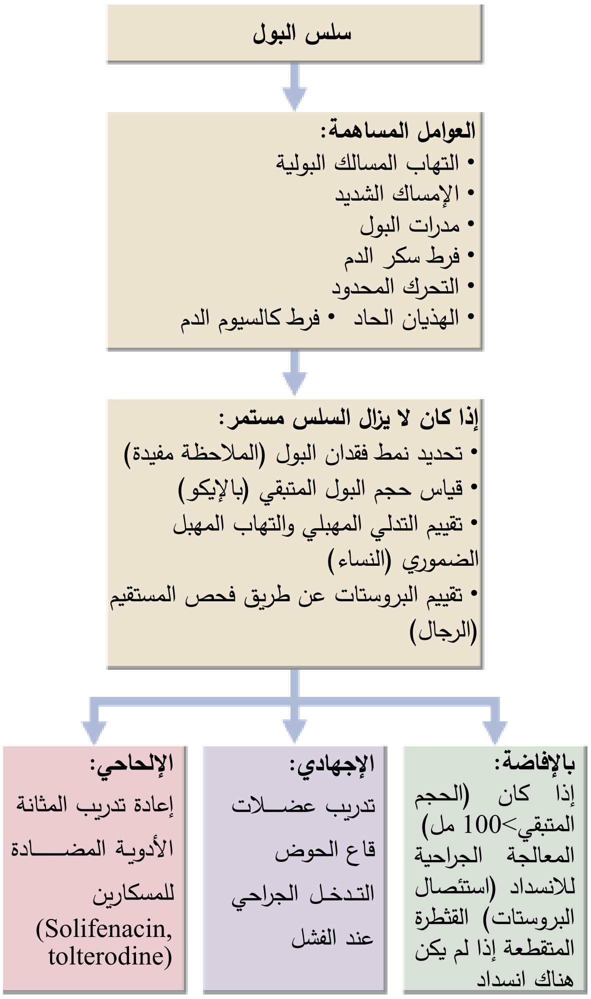
سلس البول

يُعرف سلس البول بأنه فقدان البول اللاإرادي حيث يراجع المريض الرعاية الطبية عندما يكون سلس البول شديداً بما

بالعمر، ويؤثر على حوالي 15 ٪ من النساء و10 ٪ من الرجال الذين تزيد أعمارهم عن 65 عاماً. قد يؤدي لأذية الجلد إذا كان شديداً ويمكن أن يجعل المريض مقيداً اجتماعياً. في حين أن تغيرات المسالك البولية السفلية التي تعتمد على التقدم بالعمر تعرض كبار السن لسلس البول، إلا أنها ليست نتيجة حتمية للتقدم بالعمر ويتطلب ذلك الاستقصاء والعلاج المناسب. غالباً ما ينجم سلس البول عن مرضٍ حاد بشكل متكرر في كبار السن وهو عادة متعدد العوامل (**الشكل. 32.4**). يجب أن يسعى التقييم الأولي إلى تحديد ومعالجة العوامل المساهمة في ذلك.

عند فشل معالجة سلس البول، يجب متابعة المزيد من التشخيص والتدبير، كما هو موضح في **الفصل 15**.

- عادة ما يكون سلس البول الإلحاحي ناجم عن فرط فعالية العضلة الدافعة للبول الذي يؤدي إلى الإلحاح والتردد.
- سلس البول الإجهادي يكاد يكون محصوراً بالنساء ويرجع ذلك إلى ضعف عضلات قاع الحوض، مما يسمح بتسرب البول عند ارتفاع الضغط داخل البطن، كما يحدث عند السعال. قد تتفاقم هذه الحالة بسبب التهاب المهبل الضموري، أو نقص هرمون الاستروجين المرتبط مع التقدم بالعمر، والذي يمكن علاجه باستخدام فَرْزَجَة الاستروجين.
- يُرى سلس البول بالإفاضة بشكل شائع لدى الرجال المسنين الذين يعانون من تضخم البروستات، والذي يسد مخرج المثانة.


سلس البول
العوامل المساهمة:
• التهاب المسالك البولية
• الإمساك الشديد
• مدرات البول
• فرط سكر الدم
• التحرك المحدود
• الهذيان الحاد • فرط كالسيوم الدم
إذا كان لا يزال السلس مستمر:
• تحديد نمط فقدان البول (الملاحظة مفيدة)
• قياس حجم البول المتبقي (بالإيكو)
• تقييم التدلي المهبلي والتهاب المهبل الضموري (النساء)
• تقييم البروستات عن طريق فحص المستقيم (الرجال)
بالإفاضة:
إذا كان (الحجم المتبقي>100 مل) المعالجة الجراحية للانسداد (استئصال البروستات) القثطرة المتقطعة إذا لم يكن هناك انسداد
الإجهادي:
تدريب عضلات قاع الحوض
التدخل الجراحي عند الفشل
الإلحاحي:
إعادة تدريب المثانة
الأدوية المضادة للمسكارين
(Solifenacin, tolterodine)

الشكل 32.4 تقييم وتدبير سلس البول عند المرضى المسنين. انظر أيضاً **الفصل 15** والمبادئ التوجيهية NICE حول تدبير سلس البول لدى النساء: (UTI= إنتان المسالك البولية).

عند مرضى السكتة الدماغية الحاد أو الخرف، قد يكون العلاج غير فعال، حيث يتم فقدان إشارات التثبيط القشري الأمامية لتفريغ المثانة. قد يساعد برنامج الحث الموقت زمنياً في ذلك. بخلاف سلس البول بالإفاضة، لا ينبغي أبداً اعتبار قثطرة البول على أنها الخط التدبيري الأول، ولكن قد تكون مطلوبة كإجراء نهائي إذا كان جلد العجان معرضاً للأذية أو أثر ذلك على جودة الحياة.

وصف الأدوية والإنقطاع عنها

يؤدي عدد كبير من الأمراض المرتبطة بتقدم العمر إلى استخدام متعدد للأدوية. وقد تم تعريف ذلك على أنه استخدام أربعة أدوية أو أكثر، ويرتبط ذلك بالعديد من النتائج السلبية بما في ذلك السقوط، والاستشفاء وزيادة خطر الوفاة. في حين أن بعض هذه النتائج تنتج عن التفاعلات الدوائية –الدوائية والآثار السلبية لها، البعض الآخر يرجع إلى تعدد الأمراض الكامنة التي تم وصف الأدوية لها.

في المقام الأول، من الضروري وصف الأدوية لكبار السن لجعلهم أكثر تلائماً. وبالنسبة للعديد من كبار السن، يعد تناول العديد من الأدوية مناسباً، حيث أن هذا العلاج مطلوب لعلاج العديد من الأمراض لديهم (**الإطار 32.7**).

32.7 العوامل المؤدية إلى تعدد الأدوية مع التقدم بالعمر.

- الأمراض المتعددة
- ضعف ثقافة المرضى (انظر **الإطار 2.20**، **الفصل 2**)
- عدم وجود مراجعة روتينية لجميع الأدوية
- توقعات المرضى بوصف العلاج
- الإفراط في استخدام التداخلات الدوائية من قبل الأطباء
- الذهاب إلى عيادات متخصصة متعددة
- ضعف التواصل بين المتخصصين

ومع ذلك، كلما زاد عدد الأدوية التي يتم تناولها، زاد خطر حدوث التفاعل الدوائي الضار (ADR). تمَّ مناقشة التفاعلات العكسية للدواء وتأثيرات التفاعلات الدوائية في **الفصل2**. حيث أنها تؤدي إلى أعراض وعلامات جسدية غير طبيعية ونتائج اختبارات مخبرية متغيرة (**الإطار 32.8**). تعد ADRs سبب لحوالي 5 ٪ من جميع حالات دخول المستشفيات ولكنها تمثل ما يصل إلى 20 ٪ من حالات القبول عند أولئك الذين تزيد أعمارهم عن 65 عامًا. يتفاقم خطر تعدد الأدوية بسبب التغيرات المرتبطة بالعمر للعوامل الدوائية والحركية الدوائية، وآليات الاستتباب الضعيفة، مثل استجابات مستقبلات الضغط، وحجم البلازما والتحكم بالكهارل. وبالتالي فإن كبار السن حساسون بشكل خاص للأدوية التي يمكن أن تسبب انخفاض ضغط الدم الوضعي أو استنفاد الحجم (**الإطار 32.8**). يزداد عدم الالتزام بالعلاج الدوائي مع زيادة عدد الأدوية الموصوفة. تتنوع الأعراض السريرية لـ ADRs، لذلك وبالنسبة لأي مشكلة عند المسنين، يجب دائمًا مراعاة إمكانية أن يكون دواء المريض عاملاً مساهماً. قد يؤدي عدم التعرف على هذا السبب إلى استخدام دواء آخر لعلاج المشكلة، مما

يجعل الأمور أسوأ، عندها يكون إيقاف أو تقليل جرعة الدواء المسيء أو إيجاد بديل أفضل بشكل مؤكّد.

32.8 التفاعلات الدوائية الضارة الشائعة مع التقدم بالعمر.

فئة الدواء	التأثير السلبي
مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية	نزف الجهاز الهضمي وتقرحات هضمية اختلال الوظيفة الكلوية
مدرات البول	اختلال الوظيفة الكلوية، اضطراب الكهارل النقرس وانخفاض ضغط الدم الوضعي
الوارفارين	النزف
مثبطات الإنزيم المحول للأنجيوتنسين	اختلال الوظيفة الكلوية، اضطراب الكهارل، انخفاض ضغط الدم، انخفاض ضغط الدم الوضعي
حاصرات بيتا	بطء القلب، حصار القلب، انخفاض ضغط الدم الوضعي
المواد الأفيونية	الإمساك والقيء الهذيان واحتباس البول
مضادات الاكتئاب	الهذيان، نقص صوديوم الدم (SSRIs) انخفاض ضغط الدم، انخفاض ضغط الدم الوضعي والسقوط
البنزوديازيبينات	الهذيان والسقوط
مضادات الكولين	الهذيان، احتباس البول والإمساك

(ACE= الإنزيم المحول للأنجيوتنسين، NSAIDs= مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية، SSRIs= مثبطات عودة امتصاص السيروتونين الانتقائية)

وصف الدواء المناسب وإيقافُه

إن مفتاح الوصف المناسب للدواء أولاً التأكد من أن الأدوية تعطى فقط لأسباب تتوافق مع أهداف المريض ورغباته. يؤدي الالتزام العشوائي بالمبادئ التوجيهية بسرعة إلى تعدد الأدوية التي قد تكون غير مناسبة. بعض الأدوية (مثل الاستخدام المزمن للأدوية المضادة للالتهاب غير الستيروئيدية) أقل ملائمة لكبار السن بسبب ارتفاع خطر الآثار الجانبية لها. الأدوية الأخرى، مثل الستاتينات statins والبايفوسفونيت bisphosphonates، تفتقر إلى دليل على الفعالية لدى كبار السن، الذين قد لا يعيشون لفترة طويلة بما يكفي لتحقيق الفائدة. إن وصف الدواء لا يقل أهمية عن إلغاءه عند كبار السن. يجب إجراء مراجعة منتظمة للأدوية للتأكد من أن الأدوية لا تزال مطلوبة، ولإثبات أنها لا تزال تعمل، وللتحقق من أنها لا تسبب آثارًا جانبية، وللتأكد مما إذا كان المريض يأخذها بالفعل. إذا كان أي من القضايا المذكورة أعلاه يمثل مشكلة، فيجب إلغاء الدواء. قد يلزم القيام بذلك بطريقة مضبوطة، مع تقليل الجرعة لضمان عدم حدوث أعراض الارتداد أو تأثيرات السحب. لذلك يجب أن يُطلب من المريض أو مقدم الرعاية إحضار جميع الأدوية للمراجعة بدلاً من اعتماد الطبيب على السجلات السابقة؛ ويجب أن تتم هذه المراجعات بانتظام، ليس فقط في مرحلة الأزمة مثلاً بعد السقوط أو دخول المستشفى.

المشاكل الأخرى في الشيخوخة

هناك مجموعة واسعة من المشاكل الأخرى المطروحة لدى كبار السن الذين يراجعون العديد من التخصصات الطبية. تعد رعاية نهاية الحياة أحد الجوانب المهمة للممارسة السريرية في الشيخوخة وتُناقش في **الفصل 34**. تتم الإشارة إلى الأقسام ذات الصلة في الفصول الأخرى في (**الإطار 32.9**). ضمن كل فصل، تسلط الإطارات المعنونة ' في الشيخوخة' الضوء على المجالات التي يختلف فيها التظاهر أو التدبير عن ذلك لدى الأفراد الأصغر سناً.

إعادة التأهيل

تهدف إعادة التأهيل إلى تحسين قدرة الأشخاص من جميع الأعمار على أداء الأنشطة اليومية وتحسين قدراتهم البدنية والعقلية والاجتماعية. غالباً ما يرتبط المرض الحاد لدى كبار السن بفقدان قدرتهم المعتادة على المشي أو العناية بأنفسهم، وحالات العجز الشائعة مثل السكتة الدماغية، وكسر عنق عظم الفخذ، وكذلك تصبح أمراض القلب والجهاز التنفسي والتهاب المفاصل منتشرة بشكل متزايد مع تقدم العمر. يميل الأطباء إلى التركيز على الظروف الصحية والضعف ولكن

المرضى أكثر اهتماماً بالتأثير على أنشطتهم والقدرة على المشاركة في الحياة اليومية.

32.9 المشاكل الأخرى في الشيخوخة

انخفاض حرارة الجسم	الفصل 9
الدوار والغشي	الفصل 10
الهذيان	الفصل 10
الإنتان	الفصل 11
مشاكل توازن السوائل	الفصل 14
فشل القلب	الفصل 16
الرجفان الأذيني	الفصل 16
ارتفاع ضغط الدم	الفصل 16
نقص التغذية	الفصل 19
الداء السكري	الفصل 20
القرحة الهضمية	الفصل 21
فقر الدم	الفصل 23
آلام المفاصل	الفصل 24
أمراض العظام والكسور	الفصل 24
السكتة الدماغية	الفصل 26
الخرف	الفصل 28

عملية إعادة التأهيل *The rehabilitation process*

تعد إعادة التأهيل عملية لحل المشكلات حيث تركز على تحسين الوظيفة الجسدية والنفسية والاجتماعية للمريض.

وينطوي ذلك على ما يلي:

- التقييم. يمكن تحديد طبيعة ومدى مشكلات المريض باستخدام إطار التصنيف الدولي للأداء والعجز والصحة، والذي يركز على الظروف الصحية (مثل السكتة الدماغية)، الإعاقات الجسدية المرتبطة بها (مثل ضعف الذراع الناجم عن السكتة الدماغية)، التأثير على النشاط (مثل عدم القدرة على ارتداء ملابسه بسبب ضعف الذراع وتقييد المشاركة في الأنشطة (مثل عدم القدرة على الخروج من المنزل بسبب عدم القدرة على ارتداء الملابس). تساعد هذه المقاربة على ضمان مقاربة شاملة للشخص للمشاركة في المجتمع، بدلاً من التركيز فقط على المرض. تعد مقاييس التقييم المحددة، مثل مقياس التنقل لكبار السن أو مؤشر بارثيل لأنشطة الحياة اليومية (**الإطار 32.10**)، مفيدة لتحديد مكونات العجز ولكن هناك حاجة إلى تقييم إضافي لتحديد الأسباب الكامنة أو التداخلات المطلوبة عند الأفراد المرضى.
- تحديد الأهداف. يجب أن تكون الأهداف خاصة بمشاكل المريض وواقعية ومتفق عليها بين المريض وفريق إعادة التأهيل.
- التَدَخُّل. وهذا يشمل العلاجات الفعالة اللازمة لتحقيق الأهداف المحددة والحفاظ على صحة المريض ونوعية حياته. وتشمل هذه التَدَخُّلات العلاج العملي من قبل المعالجين باستخدام مقاربة وظيفية موجهة نحو المهام لتحسين الأنشطة اليومية، وكذلك الدعم النفسي والتعليم. سيتم التركيز على نوع التَدَخُّل، وفقاً لعجز المريض وحالته النفسية والتقدم. ويجب أن يكون المريض ومقدم الرعاية أو (مقدمين الرعاية) مشاركين نشطين.
- إعادة التقييم. هناك إعادة تقييم مستمرة لوظيفة المريض والتقدم نحو الأهداف من قبل فريق إعادة التأهيل والمريض ومقدم الرعاية. ويمكن تعديل التَدَخُّلات نتيجة لذلك.

فريق العمل متعدد التخصصات

يضم فريق إعادة التأهيل الأساسي جميع أعضاء الفريق متعدد التخصصات. قد يشارك آخرون أيضاً، مثل أخصائي قياس السمع لتصحيح ضعف السمع، وأخصائي الأقدام لمشاكل القدم، وأخصائي تقويم العظام حينَ يكون الطرف الاصطناعي أو الجبيرة مطلوباً. يعد التواصل الجيد والاحترام المتبادل أمران أساسيان. وتتسم اجتماعات الفريق المنتظمة بمشاركة التقييمات، والاتفاق على أهداف إعادة التأهيل والتَدخّلات، وتقييم التقدم والتخطيط لتخريج المريض من المنزل. حيث أن إعادة التأهيل لا تكون فقط بطلب ’الطبيب العلاج الفيزيائي‘ أو قيامه ’ بزيارة منزلية ‘ وعدم قيامه بأي دور آخر.

32.10 كيفية تقييم الإعتمادية باستخدام مؤشر بارثيل المعدل.

التَحَرُّك

معتمد على نفسِهِ= 3، يحتاج إلى مساعدة= 2، كرسي متحرك مستقل= 1، غير متحرك = 0

الدرج

معتمد على نفسِهِ = 2، يحتاج إلى مساعدة = 1، غير قادر = 0

النقل (على سبيل المثال من السرير إلى الكرسي)

معتمد على نفسِهِ= 3، يحتاج إلى مساعدة بسيطة= 2، يحتاج إلى مساعدة كبيرة= 1، غير قادر= 0

المثانة

مستمسكة= 2، سلس البول العارض= 1، سلس البول= 0

الأمعاء

مستمسكة= 2، سلس البراز العارض= 1، سلس البراز= 0

اهتمام الفرد بمظهره

معتمد على نفسِهِ= 1، يحتاج إلى مساعدة = 0

استخدام المرحاض

معتمد على نفسِهِ = 2، يحتاج إلى مساعدة = 1، غير قادر= 0

الإطعام

معتمد على نفسِهِ = 2، يحتاج إلى مساعدة = 1، غير قادر = 0

ارتداء الملابس

معتمد على نفسِهِ= 2، يحتاج إلى بعض المساعدة= 1، معتمد تماماً= 0

الاستحمام

معتمد على نفسِهِ = 1، يحتاج إلى مساعدة = 0

*تمّ توضيح الإصدار المكون من 20 نقطة. تعكس النتيجة الإجمالية درجة الإعتمادية؛ عادة ما تتوافق درجات 14 وما فوق مع العيش في المجتمع؛ تشير الدرجات التي تقل عن 10 إلى أن المريض يعتمد بشكل كبير على مقدمي الرعاية.

نتائج إعادة التأهيل

هناك أدلة على أن إعادة التأهيل تحسن النتائج الوظيفية لدى كبار السن بعد المرض الحاد والسكتة الدماغية وكسر الورك. كما أنها تقلل من الوفيات بعد السكتة الدماغية وكسر الورك. تعود هذه الفوائد إلى التَدخلات المعقدة متعددة العناصر ، ولكن ثبت الآن أن المعالجة المهنية لتحسين ADLs الشخصية وتداخلات التمارين الفردية فعالة في تحسين النتائج الوظيفية بحد ذاتها.

معلومات إضافية

Americangeriatrics.org American Geriatrics Society: education, careers
Vignettes from geriatricians, advocacy and clinical guidelines .

Bgs.org.uk British Geriatrics Society: useful publications on Management of common problems In older people and links to Other relevant websites .

Cochrane.org Cochrane review CD006211 Comprehensive geriatric Assessment for older adults admitted to hospital; CD007146 Interventions for preventing falls In older people living In the community.

Eugms.org European Union Geriatric Medicine Society: ,Position papers and educational resources .

Iagg.info International Association of Gerontology and Geriatrics :Promoting care of older people and the science of gerontology Globally; research, policy and educational resources .

Knowledge.scot.nhs.uk/effectiveolderpeoplecare.aspx Collates and Summarises the Cochrane evidence for best practice In the Healthcare and rehabilitation of frail older people .

Profane.co Prevention of Falls Network Earth: focuses on the prevention Of falls and Improvement of postural stability In older people .

Qfracture.org Fracture risk calculator validated In the UK population .Includes a wider range of risk factors than FRAX .

Shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp Fracture risk calculator: can be used to Calculate risk in several populations. Includes option to calculate With or without measurement of hip bone mineral density.

GG Dark

33

طِبُّ الأورام

الفحص السريري لمريض السرطان 2128

السمات العشرة المميزة للسرطان 2130

1. عدم استقرار الجينوم والطفرة 2130
2. مقاومة موت الخلايا 2131
3. الحفاظ على الإشارات التكاثرية 2131
4. التهرب من مثبطات النمو 2133
5. تمكين الخلود التكراري 2133
6. تحفيز تكوين الأوعية الدموية 2133
7. تنشيط الغزو والنقائل 2134
8. إعادة برمجة استقلاب الطاقة 2135
9. الالتهاب المعزز للورم 2135
10. الهروب من التدمير المناعي 2135

المحددات البيئية والجينية للسرطان 2136

الاستقصاءات 2139

علم الأنسجة 2139

التصوير 2141

الواسمات الكيميائية الحيوية 2141

تقديم المشاكل في علم الأورام 2143

كتلة مجسوسة 2143

فقدان الوزن والحمى 2143

الانصمام الخثاري 2144

الإنتاج المنتبذ للهرمونات 2144

المتلازمات العصبية الورمية 2145

المظاهر الجلدية للسرطان 2146

الاختلاطات الإسعافية للسرطان 2146

المرض النقيلي 2150

المداواة في علم الأورام 2153

العلاج الجراحي 2153

العلاج الكيميائي الجهازي 2154

العلاج الشعاعي 2156

العلاج الهرموني 2157

العلاج المناعي 2157

العلاجات البيولوجية 2157

تقييم العلاج 2158

السمية المتأخرة للعلاج 2158

سرطانات محددة 2159

سرطان الثدي 2159

سرطان المبيض 2161

سرطان بطانة الرحم 2162

سرطان عنق الرحم 2162

أورام الرأس والرقبة 2163

سرطان مجهول المنشأ 2164

الفرق متعددة التخصصات 2165

معلومات إضافية 2165

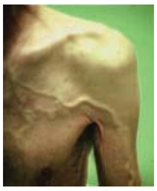
الفحص السريري لمريض السرطان

5 المظاهر القلبية الوعائية

انسداد الوريد الأجوف العلوي (SVC)

الرجفان الأذيني، الانصباب التاموري

انخفاض ضغط الدم / ارتفاع ضغط الدم



▲ انســـداد SVC عند مريض مع كتلة منصفية

6 المظاهر التنفسية

صرير، تَصَلُّد

انصباب الجنب

7 البطن

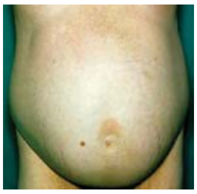
الندوب الجراحية، العقيدات السرية

كتلة في الشرسوف، التمعج المريئي

انتفاخ البطن، استسقاء

تضخم الكبد، تضخم الطحال

الكتلة الكلوية، كتل الحوض أو الملحقات



▲ اسْتِسْقَاء (كارسينوما المبيض)

8 المظاهر العصبية

العلامات العصبية البؤرية

العجز الحسي، انضغاط الحبل الشوكي

عجز الذاكرة، تغيير الشخصية

9 فحص الهيكل العظمي

مَضَض العظام البؤري

(الحوض، العمود الفقري، العظام الطويلة)

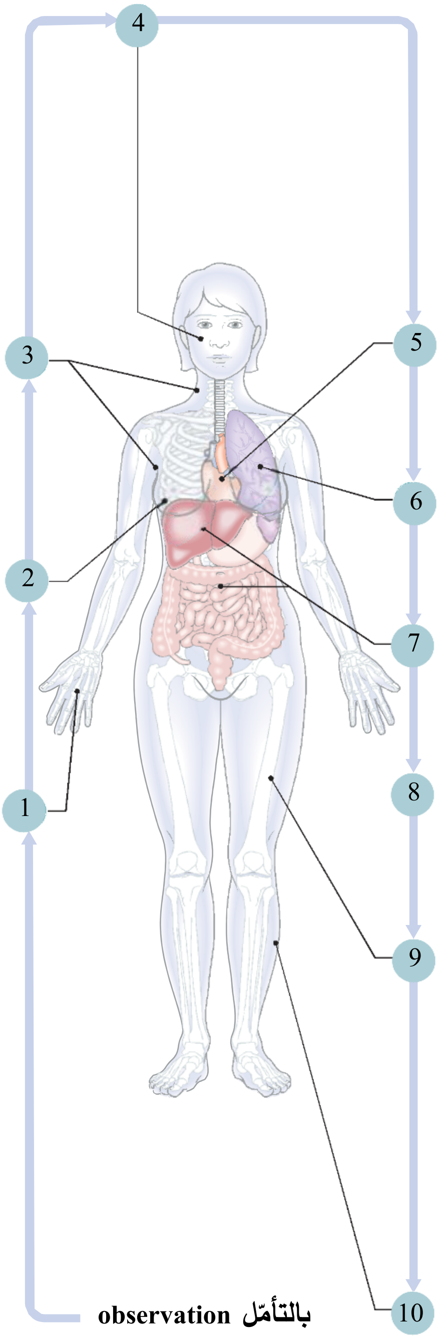
مَضَض المعصم

(الاعتلال المفصلي الضخامي رئوي المنشأ)

10 محيطيا

مَضَض الربلة، الخثار الوريدي

التبرقط (إذا ظهر في اليدين)



بالتأمّل observation

- تغيرات الجلد
- الاستسقاء
- مظاهر كوشينغ
- الدنف
- التجفاف

4 الوجه

شحوب الملتحمة

الاصفرار، اليرقان

متلازمة هورنر

مظاهر كوشينغ

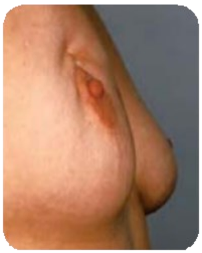
3 العقد اللمفاوية

الرقبية، فوق الترقوة

الإبطية، الإربية

أمام المرفق، المجاورة للأبهر

2 الثدي



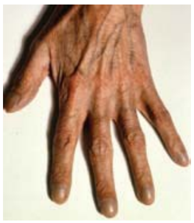
▲ الجلد المشدود فوق الحلمة

1 اليدين

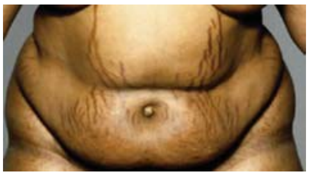
تبرقط الأصابع

علامات التدخين

الشحوب، ثُفان راحة اليد



▲ تبرقط الأصابع في سرطان الرئة



▲ متلازمة كوشينغ عند مريض لديه إنتاج منتبذ للهرمون الموجه لقشر الكظر (ACTH)

i فحص الجلد

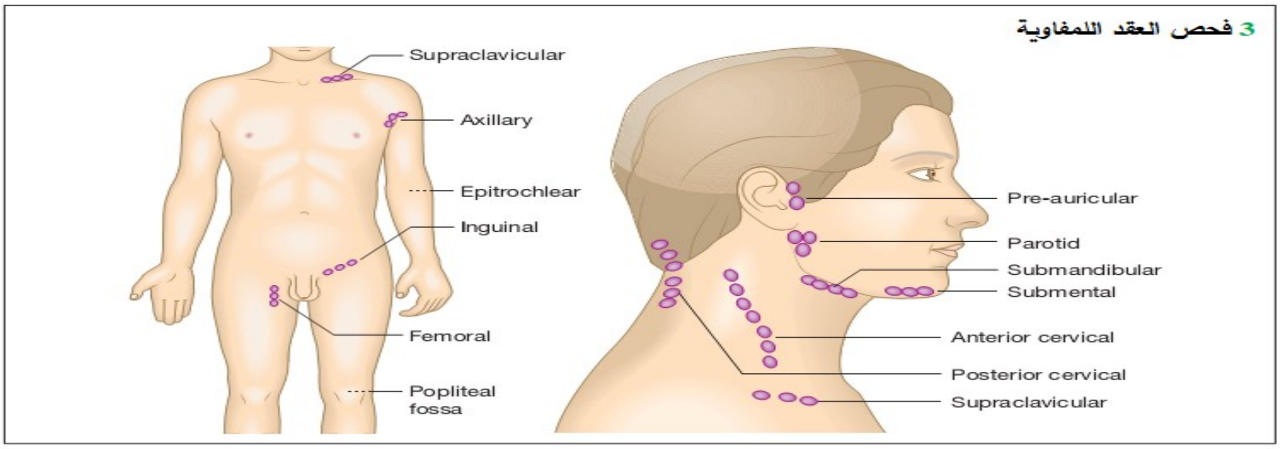
تشمل الصفات الهامة للآفات الجلدية التي يجب أن تثير الشك:

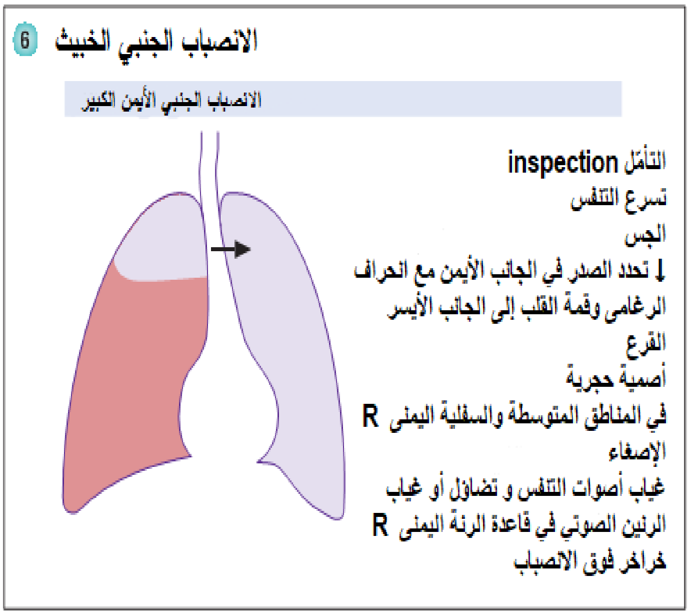
- عدم التناظر: شكل غير منتظم
- نزف
- الحدود: الحواف ليست ملساء
- اللون: متفاوت أو متنوع أو متغير
- القطر: > 6 مم أو متزايد
- حكة أو ألم في شامة موجودة مسبقاً

7 فحص البطن

- هل هناك ندوب من الجراحة السابقة؟
- هل السرة مقلوبة، مما يوحي بالاستسقاء؟
- هل هناك عقيدة ثابتة في السرة بسبب ورم خبيث في سرطان المبيض أو المعدة، مما تسبب في ظهور عقيدة ماري جوزيف ؟
- هل هناك تضخم كبدي أملس – ربما سرطان الكبد الأولي أو قصور القلب؟
- هل الكبد صلب أم عقدي، مما يشير إلى ورم خبيث؟
- هل الاستسقاء متوتر للغاية بحيث يظهر تضخم الكبد؟
- هل الكتل الأخرى محسوسة في البطن؟
- هل هناك علامات انسداد أو علوص شللي مع غياب أصوات الأمعاء؟
- جس العقد الإربية (تشارك أحياناً في سرطان المبيض)
- قرع الأصمّية في الخاصرة والأصمّية المتنقلة
- إجراء فحوصات المهبل والمستقيم للكشف عن كتل الملحقات أو المستقيم

3 فحص العقد اللمفاوية


Supraclavicular
Axillary
Epitrochlear
Inguinal
Femoral
Popliteal fossa
Pre-auricular
Parotid
Submandibular
Submental
Anterior cervical
Posterior cervical
Supraclavicular



6 الانصباب الجنبي الخبيث

الانصباب الجنبي الأيمن الكبير

التأمّل inspection
تسرع التنفس
الجس
↓ تحدد الصدر في الجانب الأيمن مع انحراف الرغامى وقمة القلب إلى الجانب الأيسر
القرع
أصمية حجرية
في المناطق المتوسطة والسفلية اليمنى R
الإصغاء
غياب أصوات التنفس و تضاؤل أو غياب الرنين الصوتي في قاعدة الرئة اليمنى R
خراخر فوق الانصباب

5 انسداد الوريد الأجوف العلوي

- انتفاخ وريدي في الرقبة
- ارتفاع الوريد الوداجي ولكنه غير نابض
- انتفاخ وريدي على جدار الصدر
- وذمة الوجه
- زرقة
- سحنة حمراء وردية في الوجه
- وذمة الذراعين

5 الانصباب التاموري

- تسرّع القلب
- انخفاض ضغط الدم
- ارتفاع الضغط الوريدي الوداجي
- أصوات القلب المكتومة
- علامة كوسماول

يمثل السرطان عبئاً اقتصادياً كبيراً على الاقتصاد العالمي وهو الآن ثالث سبب رئيسي للوفاة في جميع أنحاء العالم. بحلول عام 2030، من المتوقع أن يكون هناك 26 مليون حالة سرطان جديدة و17 مليون حالة وفاة بسبب السرطان سنوياً. يتأثر العالم النامي بشكل غير متناسب بالسرطان، وفي عام 2008 شكلت الدول النامية 56٪ من حالات السرطان الجديدة و75% من وفيات السرطان. تحدث هذه الوفيات في البلدان التي لديها إمكانيات محدودة أو التي لا تحصل على العلاج ومع انخفاض نصيب الفرد من الإنفاق على الرعاية الصحية. تنشأ الأورام الخبيثة للأعضاء الصلبة الأكثر شيوعاً في الرئة والثدي والجهاز الهضمي (الشكل 33.1)، ولكن الشكل الأكثر شيوعاً في جميع أنحاء العالم هو سرطان الجلد. يمثل تدخين السجائر أكثر من 20% من جميع وفيات السرطان العالمية، و80% من حالات سرطان الرئة لدى الرجال و50% من حالات سرطان الرئة لدى النساء في جميع أنحاء العالم، والتي يمكن منعها عن طريق الإقلاع عن التدخين. يساهم النظام الغذائي والكحول في 30% أخرى من السرطانات، بما في ذلك سرطانات المعدة والقولون والمريء والثدي والكبد.

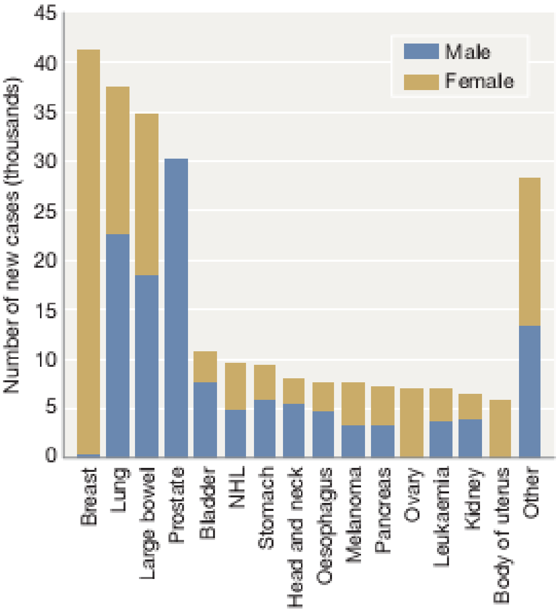
يمكن أن يقلل تعديل نمط الحياة من هذه السرطانات إذا تم اتخاذ خطوات لتجنب الدهون الحيوانية واللحوم الحمراء، وتقليل الكحول، وزيادة الألياف النباتية، والفواكه الطازجة وتناول الخضار، وتجنب السمنة. يمثل الإنتان 15% من السرطانات، بما في ذلك سرطان عنق الرحم والمعدة والكبد والبلعوم الأنفي والمثانة، ويمكن منع بعضها عن طريق مكافحة الإنتان وإعطاء اللقاحات.

السمات العشرة المميزة للسرطان

تشكل عملية تكوين ونمو السرطان عملية متعددة المراحل، تؤدي خلالها الطفرات الجينية المتسلسلة إلى تكوين خلية سرطانية. لكي تبدأ الخلايا في التسبب في السرطان بنجاح، فإنها تتطلب خصائص رئيسية، يشار إليها مجتمعة باسم السمات المميزة للسرطان.

1. عدم استقرار الجينوم والطفرة

تحدث الطفرات الجينية العشوائية بشكل مستمر في جميع خلايا الجسم ونادراً ما تمنح ميزة انتقائية للخلايا المفردة، مما يسمح بالنمو الزائد والسيطرة في بيئات الأنسجة الموضعية. ينتج التسرطن متعدد المراحل من الاستنساخ المتعاقب للخلايا ما قبل الخبيثة، ويتم تفعيل كل استنساخ عن طريق اكتساب طفرة جينية مفعلة عشوائية. في الظروف العادية، تكون آليات إصلاح الحمض النووي الخلوي فعّالة للغاية بحيث يتم تصحيح جميع الطفرات العفوية تقريباً دون إحداث تغييرات في النمط الظاهري، مما يحافظ على معدلات الطفرة الإجمالية منخفضة جداً. في الخلايا السرطانية، يمكن تسريع تراكم الطفرات من خلال اختراق أنظمة المراقبة التي تراقب عادة السلامة الجينومية وتجبر الخلايا التالفة وراثياً على التقدم بالعمر أو موت الخلايا المبرمج. وبالتالي يمكن أن تصبح أكثر حساسية تجاه الإجراءات المطفّرة أو تطور فشل آلية إصلاح الحمض النووي.



الشكل 33.1 السرطانات الأكثر شيوعاً في المملكة المتحدة.

2. مقاومة موت الخلايا

هناك ثلاث آليات رئيسية يتم من خلالها موت الخلايا. يحدث في الأنسجة السليمة: موت الخلايا المبرمج، البلعمة الذاتية والنخر.

الاستموات

هذا هو موت الخلايا المبرمج. كثيراً ما يُوجد بمعدلات مخفضة بشكل ملحوظ في السرطانات، وخاصة السرطانات عالية الدرجة أو تلك المقاومة للعلاج.

يحتوي النظام الخلوي المبرمج على عناصر تنظيمية تستشعر إشارات أساسية وخارجية مؤيدة للموت الخلوي وتبدأ سلسلة من التحلل البروتيني وتفكيك الخلايا مع التجزؤ النووي وتكثيف الكروموسومات، وتقلّص الخلية مع فقدان الاتصال بين الخلايا، يليه التجزؤ الخلوي وتشكيل الأجسام الاستماتية التي تتم بلعمتها بواسطة الخلايا المجاورة. أهم منظّم للموت الخلوي المبرمج هو جين مثبط الورم TP53، والذي يوصف غالباً بأنه "حارس الجينوم "، لأنه قادر على حث الموت الخلوي المبرمج استجابة لمستويات كافية من الضرر الجينومي. أكبر محفّز لبدء الموت الخلوي المبرمج عبر TP53 هو الإصابة الخلوية، خاصة بسبب تلف الحمض النووي من العلاج الكيميائي، والأضرار التأكسدية والأشعة فوق البنفسجية (الأشعة فوق البنفسجية).

البلعمة الذاتية

هذه عملية تقويضية تتحلل خلالها المكونات الخلوية بواسطة الليزوزومات داخل الخلية. إنها آلية فيزيولوجية مهمة؛ عادة ما تحدث عند مستويات منخفضة في الخلايا ولكن يمكن تحفيزها استجابة للضغوط البيئية، وخاصة العلاج الشعاعي والعلاج الكيميائي السام للخلايا، التي تحفز مستويات مرتفعة من البلعمة الذاتية التي تكون واقية للخلايا من الخلايا الخبيثة، وبالتالي إعاقة بدلاً من إدامة أعمال القتل في حالات الإجهاد هذه. ثبت أن الخلايا السرطانية شديدة الضغط تتقلص عن طريق البلعمة الذاتية إلى حالة من السكون القابل للعكس.

النخر

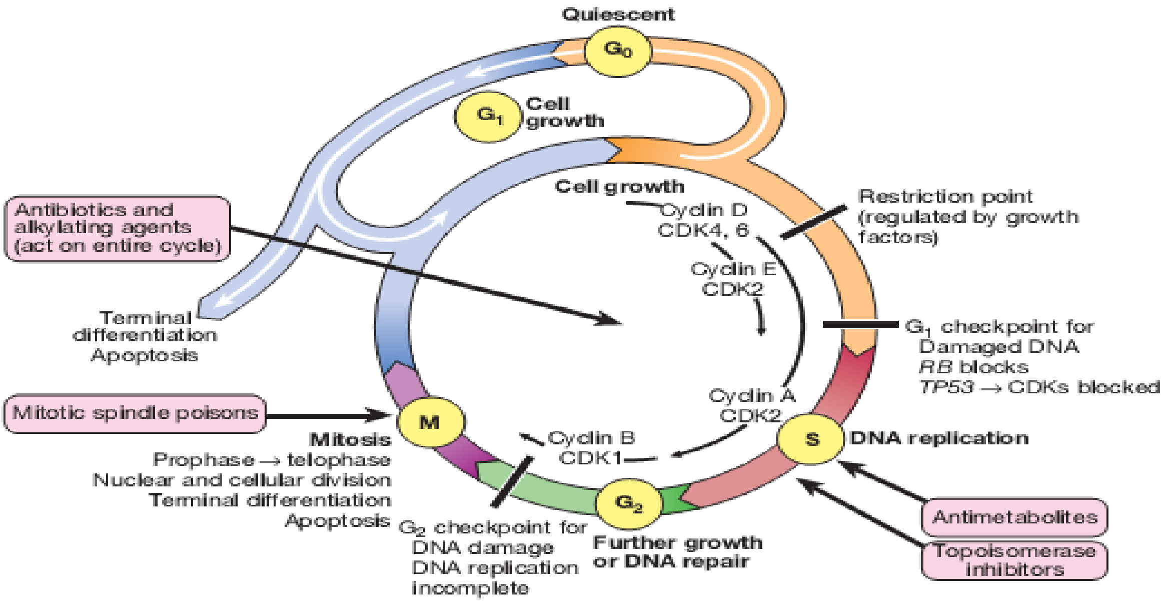
هذا هو الموت المبكر للخلايا ويتميز بإطلاق المحتويات الخلوية في البيئة الدقيقة للأنسجة موضعياً، في تناقض ملحوظ مع موت الخلايا المبرمج، حيث يتم تفكيك الخلايا بطريقة خطوة بخطوة ويتم تشكيل الأجزاء الخلوية الناتجة. يؤدي موت الخلايا النخرية إلى تعبئة الخلايا المناعية الالتهابية، وتعزيز تكوين الأوعية الدموية، وإطلاق العوامل التحفيزية التي تزيد من تكاثر الخلايا وغزو الأنسجة، وبالتالي تعزيز التسبب في السرطان بدلاً من تثبيطه.

3. الحفاظ على الإشارات التكاثرية

يمكن لخلايا السرطان الانتشار بما يتجاوز ما هو متوقع للخلايا الطبيعية؛ هذا يرجع عادة إلى عوامل النمو، والتي يمكن أن ترتبط بمستقبلات الخلايا المرتبطة بالسطح والتي تنشط سلسلة إشارات بوساطة التيروزين بين الخلايا، مما يؤدي في النهاية إلى تغييرات في التعبير الجيني وتعزيز تكاثر الخلايا ونموها. يمكن أن تنتج القدرة التكاثرية المستمرة عن الإفراط في إنتاج روابط أو مستقبلات عامل النمو وإنتاج المستقبلات المعدلة هيكلياً، والتي يمكن أن تتفعل في غياب الربط وتنشيط مكونات مسار الإشارات داخل الخلايا، بحيث لم تعد الإشارات تعتمد على الربط.

دورة حياة الخلية

تتكون دورة حياة الخلية من أربع أطوار منظّمة وتنتظم بشكل صارم حيث يشار إليها باسم G1 (الطور 1) S (تخليق الحمض النووي)، G2 (الطور 2) و M (الانقسام الفتيلي) (الشكل 33.2). ستتوقف الخلايا الطبيعية المزروعة على أوساط الزرع عن التكاثر وتدخل حالة هادئة تسمى G0 بمجرد أن تصبح متقاربة أو محرومة من المصل أو عوامل النمو. تمثل مرحلة الطور الأول (G1) قبل بدء تخليق الحمض النووي فترة الالتزام التي تفصل بين مرحلتي M و S بينما تستعد الخلايا لاستنساخ الحمض النووي. تتقبل الخلايا في G0 و G1 إشارات النمو، ولكن بمجرد اجتياز نقطة التقييد، فإنها تدخل بمرحلة تخليق الحمض النووي


Quiescent
G0
G1
Cell growth
Cell growth
Cyclin D
CDK4, 6
Cyclin E
CDK2
Restriction point (regulated by growth factors)
Antibiotics and alkylating agents (act on entire cycle)
Terminal differentiation
Apoptosis
G1 checkpoint for Damaged DNA
RB blocks
TP53 → CDKs blocked
Cyclin A
CDK2
Mitotic spindle poisons
M
Mitosis
Prophase → telophase
Nuclear and cellular division
Terminal differentiation
Apoptosis
Cyclin B
CDK1
S
DNA replication
G2
G2 checkpoint for DNA damage DNA replication incomplete
Further growth or DNA repair
Antimetabolites
Topoisomerase inhibitors

الشكل 33.2 دورة حياة الخلية ومواقع عمل عوامل العلاج الكيميائي. (*CDK = cyclin-dependent kinase; RB = retinoblastoma gene*)

(المرحلةS). يتم كبح تكاثر الخلايا في نقاط مختلفة من G1 استجابة لإشارات النمو المثبطة المختلفة. تعزز الإشارات الانقسامية التقدم من خلال المرحلة G1 إلى S، باستخدام الفسفرة للناتج الجيني للورم الأرومي الشبكي (pRB). بعد تخليق الحمض النووي، هناك مرحلة الطور الثاني (G2) قبل الانقسام الفتيلي (M)، مما يسمح للخلايا بإصلاح الأخطاء التي حدثت أثناء استنساخ الحمض النووي وبالتالي منع انتشار هذه الأخطاء في الخلايا الوليدة. على الرغم من أن مدة المراحل الفردية قد تختلف، اعتماداً على نوع الخلية والأنسجة، فإن معظم الخلايا البالغة تكون في الطور G0 في أي وقت.

تنظيم دورة حياة الخلية

يتم تنظيم دورة حياة الخلية من خلال عدد من الآليات الجزيئية: والأهم من ذلك، عن طريق السيكلينات والكينازات المعتمدة على السيكلين (CDKs). يرتبط Cyclins بـ CDKs ويتم تنظيمه عن طريق تنشيط الفسفرة وتعطيلها، مع نقطتي تفتيش رئيسيتين عند الانتقال G1 / S و G2 / M. تلعب الجينات التي تمنع التقدم دوراً مهماً في الوقاية من الورم ويشار إليها باسم الجينات المثبطة للورم (على سبيل المثال. جينات TP53 و TP21 و TP16). تقوم منتجات هذه الجينات بإلغاء تنشيط مجمعات سيكلين – CDK وبالتالي فهي قادرة على إيقاف دورة حياة الخلية. أن هذا التنظيم المعقد لدورة حياة الخلية عرضة للخلل، والذي قد ينتج نمطاً ظاهرياً خبيثاً.

تحفيز دورة حياة الخلية

تنتج العديد من الخلايا السرطانية عوامل نمو، والتي تحفز تكاثرها الخاص من خلال ردود فعل إيجابية تعرف باسم التحفيز الذاتي.

تشمل الأمثلة تحويل عامل النمو ألفا (TGF-α) وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PPGF). تعبر الخلايا السرطانية الأخرى عن مستقبلات عامل النمو عند مستويات متزايدة بسبب تضخيم الجينات أو التعبير عن مستقبلات غير طبيعية يتم تنشيطها بشكل دائم. وينتج عن ذلك نمو غير طبيعي للخلايا استجابة لتحفيز عامل النمو الفيزيولوجي أو حتى في غياب تحفيز عامل النمو (إشارات مستقلة عن الربط). غالباً ما يتم التعبير عن مستقبل عامل نمو البشروي (EGFR) بشكل مفرط في أورام الرئة والجهاز الهضمي

ومستقبل عامل نمو البشروي البشري 2 (HER2) / مستقبلات neu يتم التعبير عنها بشكل مفرط في سرطان الثدي. يقوم كلا المستقبلين بتنشيط Ras – Raf –ميتوجين المنشط لمسار كيناز (MAP)، مما يتسبب في تكاثر الخلايا.

4. التهرب من مثبطات النمو

في الأنسجة السليمة، يعمل الاتصال بين الخلايا في مجموعات الخلايا الكثيفة كعامل مثبط للانتشار. عادة ما يكون تثبيط الاتصال هذا غائباً في العديد من مجموعات الخلايا السرطانية.

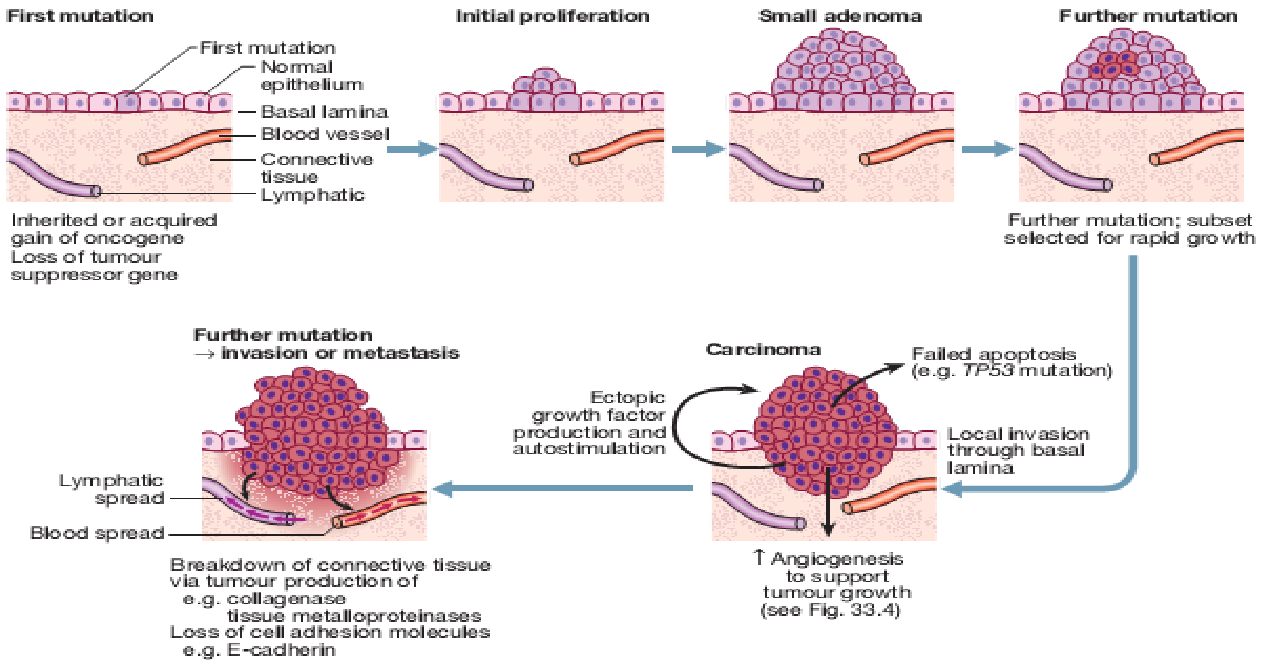
يمكن لعوامل مثبطة للنمو تعديل منظمات دورة حياة الخلية وتنشيط إنتاج مثبطات CDK، مما يتسبب في تثبيط CDKs. تعد الطفرات داخل البروتينات المثبطة شائعة في السرطان. يمكن العثور على فقدان التقييد عن طريق تعطيل تنظيم pRB في الأورام الإنسانية، مما يؤدي إلى فقدان السيطرة عند الانتقال من المرحلة G1 إلى S من دورة حياة الخلية. سيكون لتعطيل وظيفة TP53 تأثيرات على p21 التي تغير تنظيم إصلاح الحمض النووي مع توقف الدورة، مما يؤدي إلى تراكم الخلايا المصابة بالعيوب الجينومية. يرتبط التنظيم الأدنى لـ p21 وp27، والذي يمكن العثور عليه في الأورام ذات وظيفة TP53 الطبيعية، بشكل خاص مع ارتفاع درجة الورم وضعف التشخيص.

5. تمكين الخلود التكراري

لكي تتطور الخلايا السرطانية إلى أورام مجهرية، فإنها تحتاج إلى اكتساب القدرة على الانتشار غير المحدود. تلعب تسلسلات الحمض النووي التيلوميري، التي تحمي وتثبت نهايات الكروموسومات، دوراً مركزياً في منح هذه الإمكانية التكرارية غير المحدودة. أثناء تكرار الخلايا الطبيعية، يتم تقصير التيلوميرات تدريجياً حيث يتم فقدان أجزاء صغيرة من الحمض النووي التيلوميري مع دورات متتالية من النسخ المتماثل. يُعتقد أن عملية التقصير هذه تمثل ساعة انقسام وتمنع الخلية في النهاية من الانقسام أكثر. يضيف تيلوميراز، وهو إنزيم بوليميراز متخصص، النيوكليوتيدات إلى التيلوميرات، مما يسمح باستمرار انقسام الخلايا وبالتالي منع الكبح المبكر للنسخ الخلوي. إن إنزيم التيلوميراز غائب تقريباً في الخلايا الطبيعية ولكن يتم التعبير عنه بمستويات كبيرة في العديد من سرطانات الإنسان.

6. تحفيز تكوين الأوعية الدموية

تتطلب جميع السرطانات شبكة وعائية وظيفية لضمان النمو المستمر ولن تكون قادرة على النمو بعد 1 مم^3 دون تحفيز نمو إمدادات الأوعية الدموية. تتطلب الأورام غذاءً على شكل مغذيات وأكسجين، بالإضافة إلى القدرة على إخلاء المنتجات الاستقلابية وثاني أكسيد الكربون. وهذا يستلزم تطوير أوعية دموية جديدة، يُعرف بتكوين الأوعية الدموية (الشكلان 33.3 و33.4). يعتمد تكوين الأوعية الدموية على إنتاج عوامل النمو الوعائية، والتي يعد عامل النمو البطاني الوعائي (VEGF) وعامل النمو المشتق من الصفائح الدموية (PPGF) الأفضل تميزاً. أثناء تطور الورم، يتم تنشيط المفتاح الوعائي ويبقى قيد التشغيل، مما يتسبب في ظهور الأوعية الدموية الهادئة عادةً لتنبت أوعية جديدة باستمرار تساعد على توسيع نمو الورم. يخضع تكوين الأوعية الدموية لتوازن محفزات ومثبطات تكوين الأوعية الدموية، مثل الثرومبوسبوندين (TSP-1)، الذي يرتبط بمستقبلات الغشاء على الخلايا البطانية ويستحضر إشارات قمعية. يمكن لعدد من الخلايا أن تساهم في الحفاظ على الأوعية الدموية للأورام الوظيفية وبالتالي الحفاظ على تكوين الأوعية الدموية. وتشمل الخلايا الحوطية ومجموعة متنوعة من الخلايا المشتقة من نقي العظام مثل البلاعم والعدلات والخلايا البدينة والسلالات النخاعية.

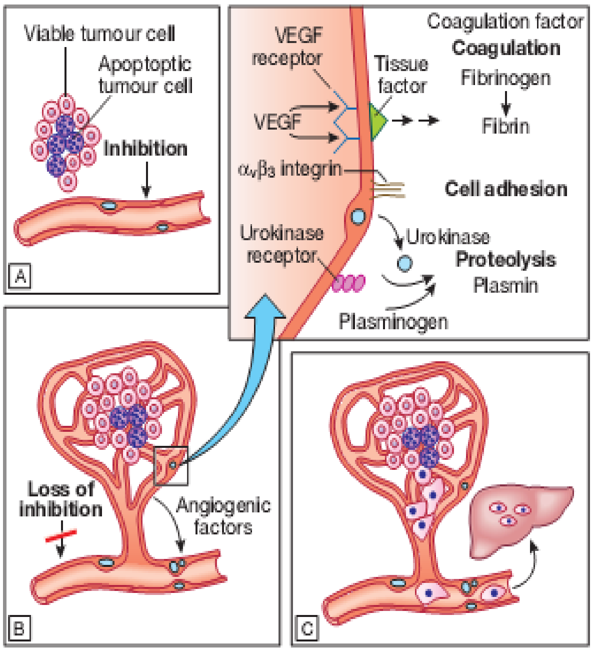

First mutation
First mutation
Normal epithelium
Basal lamina
Blood vessel
Connective tissue
Lymphatic
Inherited or acquired gain of oncogene
Loss of tumour suppressor gene
Initial proliferation
Small adenoma
Further mutation
Further mutation; subset selected for rapid growth
Carcinoma
Failed apoptosis (e.g. TP53 mutation)
Local invasion through basal lamina
↑ Angiogenesis to support tumour growth (see Fig. 33.4)
Ectopic growth factor production and autostimulation
Further mutation → invasion or metastasis
Lymphatic spread
Blood spread
Breakdown of connective tissue via tumour production of e.g. collagenase tissue metalloproteinases
Loss of cell adhesion molecules e.g. E-cadherin

الشكل 33.3 تكوين الأورام. يظهر منشأ السرطان متعدد الخطوات الأحداث المتطورة في تكوين السرطان وتطوره وغزوه وانتشاره.

7. تنشيط الغزو والنقائل

الغزو والنقائل هي عمليات معقدة تنطوي على خطوات منفصلة متعددة؛ تبدأ بغزو الأنسجة الموضعية، يليها تسلل إلى الأوعية الدموية القريبة والأوعية اللمفاوية بواسطة الخلايا السرطانية. يتم نقل الخلايا الخبيثة في نهاية المطاف من خلال الانتشار عبر الأوعية الدموية واللمفية إلى مواقع بعيدة داخل الجسم، حيث تشكل النقائل الدقيقة التي ستنمو في نهاية المطاف إلى آفات نقيلية ماكروسكوبية (انظر الشكل 33.3).

Cadherin-1 (CDH1) بروتين سكري يعتمد على الكالسيوم – يقوم بلصق الخلايا ببعضها يسهل تجميع صفائح الخلايا المنظمة في الأنسجة، وتمّ التوصل بأن زيادة التعبيرعن هذا البروتين لها دور كمضاد للغزو والنقائل. عادة ما تحتفظ الأورام الموضعية بإنتاج CDH1، في حين لوحظ فقدان إنتاج CDH1 بسبب انخفاض التنظيم أو التعطيل العرضي لل CDH1 في السرطانات البشرية، مما يدعم النظرية القائلة بأن CDH1 يلعب دوراً رئيسياً في قمع الغزو والنقائل.


Viable tumour cell
Apoptoptic tumour cell
Inhibition
A
VEGF receptor
VEGF
$\alpha_v\beta_3$ integrin
Urokinase receptor
Tissue factor
Coagulation factor
Coagulation
Fibrinogen
Fibrin
Cell adhesion
Urokinase
Proteolysis
Plasmin
Plasminogen
Loss of inhibition
Angiogenic factors
B
C

الشكل 33.4 تكوين الأوعية الدموية والغزو والنقائل. A) لكي ينمو أي سرطان بعد 1 مم 3، يجب أن يستحضر تروية دموية. B) ينتج تكوين الأوعية الجديدة عن إطلاق العوامل الوعائية بواسطة خلايا الورم وفقدان تثبيط الخلايا البطانية. C) يسمح فقدان الالتصاق الخلوي وتحطيم المطرق خارج الخلية للخلايا بالانتشار في مجرى الدم والانتشار إلى مواقع بعيدة. (VEGF = عامل نمو بطانة الأوعية الدموية).

يشارك التواصل المتبادل بين الخلايا السرطانية وخلايا الأنسجة اللحمية المحيطة في القدرة المكتسبة للنمو الغزوي والنقائل. تم إيجاد الخلايا الجذعية الوسيطة في ورم السدى المفرز ل CCL5، وهو بروتين كيميائي يساعد على جلب الكريات البيض في المواقع الالتهابية. بمساعدة سيتوكينات مشتقة من الخلايا التائية إنترلوكين IL 2 وإنترفيرون–جاما IFN-γ يحفز CCL5 تكاثر وتفعيل الخلايا القاتلة الطبيعية ثم يعمل بشكل متبادل على الخلايا السرطانية لتحفيز السلوك الغزوي. يمكن أن تعزز البلاعم في محيط الورم الغزو الموضعي من خلال توفير إنزيمات المطرق التدركية مثل البروتينات المعدنية وبروتيازات cathepsin.

8. إعادة برمجة استقلاب الطاقة

في الظروف الهوائية، تعمل الفسفرة التأكسدية كمسار الاستقلاب الرئيسي لإنتاج الطاقة؛ تقوم الخلايا بتحويل الجلوكوز، أولاً إلى البيروفات عن طريق التحلل السكري وبعد ذلك إلى ثاني أكسيد الكربون في الميتوكوندريا. أثناء وجوده في الظروف اللاهوائية، يفضل انحلال السكر لإنتاج الأدينوزين ثلاثي الفوسفات (ATP). يمكن لخلايا السرطان إعادة برمجة استقلاب الجلوكوز للحد من إنتاج الطاقة لتحلل السكر، حتى في وجود الأكسجين. وقد أطلق على هذا اسم ’تحلل السكر الهوائي‘. التنظيم الأعلى لناقلات الجلوكوز، مثل GLUT1، هو الآلية الرئيسية التي يتم من خلالها تحقيق انحلال السكر الهوائي. تبدو إعادة برمجة استقلاب الطاقة متناقضة، حيث أن إنتاج الطاقة الكلي من انحلال السكر أقل بكثير حيث أنه أقل ب (18 مرة) من الفسفرة التأكسدية. قد يكون أحد التفسيرات هو أن زيادة إنتاج المواد الوسيطة السكرية يمكن تغذيتها في مسارات مختلفة من التركيب الحيوي، بما في ذلك تلك التي تولد النيوكليوتيدات والأحماض الأمينية، اللازمة لإنتاج خلايا جديدة.

9. الالتهاب المعزز للورم

تظهر جميع الأورام تقريباً تسللاً للخلايا المناعية في الفحص التشريحي المرضي، ومن الناحية التاريخية كان يُعتقد أن هذه النتيجة تمثل محاولة للجهاز المناعي للقضاء على السرطان.

من الواضح الآن أن الاستجابات الالتهابية المرتبطة بالورم تعزز تكوين الورم وتطور السرطان. السيتوكينات قادرة على تغيير الأوعية الدموية للسماح بهجرة الكريات البيض (العدلات بشكل رئيسي)، من أجل التخلل من الأوعية الدموية إلى الأنسجة، وهي عملية تعرف باسم التسرب. تحدث الهجرة عبر البطانة عن طريق عملية الانسلال، حيث تحفز تدرجات الكيموكين الكريات البيض الملتصقة للتنقل بين الخلايا البطانية وتمر عبر الغشاء القاعدي إلى الأنسجة المحيطة. ترتبط الكريات البيض ببروتينات المطرق خارج الخلوي عبر الإنتغرينات و CD44 لمنع فقدانها من الموقع.

بالإضافة إلى الوسائط المشتقة من الخلايا، تعمل العديد من أنظمة التعاقب البيوكيميائية الخلوية التي تتكون من بروتينات البلازما المشكلة مسبقًا بالتوازي لبدء ونشر الاستجابة الالتهابية. وتشمل النظام المكمل الذي تنشطه البكتيريا، وأنظمة التخثر والتحلل الفيبريني الذي ينشطه التنخر، وكذلك الحروق والصدمات، والسرطان.

يمكن إطلاق جزيئات أخرى نشطة بيولوجياً، مثل عوامل النمو والعوامل المحفزة لتكوين الأوعية الدموية، بواسطة الخلايا المناعية الالتهابية في البيئة الدقيقة المحيطة بالورم. على وجه الخصوص، ستعمل أنواع الأكسجين التفاعلية، التي تكون مطفرة بشكل نشط، على تسريع التطور الجيني للخلايا السرطانية المحيطة، وتعزيز النمو والمساهمة في تطور السرطان.

10. الهروب من التدمير المناعي

يعمل الجهاز المناعي كحاجز كبير أمام تكوين الورم وتطوره، وتكون القدرة على الهروب من المناعة هي السمة المميزة لتطور السرطانات. تقوم الخلايا السرطانية بالاستمرار بإلقاء المستضدات السطحية في الدورة الدموية مما يحفز استجابة مناعية تشمل الخلايا التائية السامة والخلايا القاتلة الطبيعية وإنتاج البلاعم. ويعتقد أن الجهاز المناعي يوفّر مراقبة مستمرة من خلال القضاء على الخلايا التي تخضع للتحول الخبيث. ومع ذلك فإن القصور في تطوّر أو وظيفة CD8+ (الخلايا الليمفاوية التائية السامة) أو CD4+ (الخلايا التائية المساعدة

Th1) أو الخلايا القاتلة الطبيعية يؤدي إلى زيادة واضحة في الإصابة بالسرطان.

كما قد تتهرب الخلايا السرطانية عالية المناعة من التخريب المناعي عن طريق تعطيل مكونات الجهاز المناعي، ويتم ذلك من خلال تجنيد الخلايا الالتهابية بما في ذلك الخلايا التائية المنظِّمة والخلايا الكابحة المشتقة من النقي، وكلاهما مثبط للمناعة من خلال معاكسة عمل الخلايا اللمفاوية السامة للخلايا (انظر **الشكل 4.12**).

تتطور السرطانات وتتقدم عندما لا يقدر الجهاز المناعي على التعرف عليها، وعدم وجود حساسية تجاهها بسبب الهروب من عمل الخلايا المناعية وتحريض الخلل المناعي الذي يكون غالباً عن طريق الوسائط الالتهابية.

المحددات البيئية والجينية للسرطان

غالبيّة السرطانات ليس لها سبب واحد بل هي نتيجة تفاعل معقد بين العوامل الوراثية والتعرّض للمواد المسرطنة البيئية.

العوامل البيئية

تم تحديد المحفّزات البيئية للسرطان بشكل رئيسي من خلال الدراسات الوبائية التي تدرس أنماط توزيع السرطانات في المرضى من حيث العمرو الجنس ووجود أمراض أخرى واختلاف الطبقة الاجتماعية والجغرافيا أو المكان وما إلى ذلك. في بعض الأحيان، تعطي هذه العوامل مؤشرات قويّة للأسباب الجزيئية أو الخلوية للمرض، مثل الارتباط بين إنتاج الأفلاتوكسين ضمن الإمدادات الغذائية الملوثة وسرطان الخلايا الكبدية.

وبالنسبة للعديد من أنواع السرطان الصلبة، مثل سرطان الثدي وسرطان الكولون والمستقيم، هناك أدلة على وجود عوامل مرضية متعددة حتى عندما يكون هناك بيئة رئيسية مسبِّبة (**الإطار 33.1**).

حالياً تم إثبات أن التدخين هو سبب رئيسي لسرطان الرئة، ولكن من الواضح أن هناك استعداد إضافي وذلك لأن ليس كل المدخنين يصابون بالسرطان، وبالمثل ترتبط معظم سرطانات عنق الرحم بالعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري (الأنواع الفرعية لفيروس الورم الحليمي البشري 16 و18).

كما أن هناك أدلة قوية على وجود سبب بيئي لسرطان الأمعاء والثدي، على سبيل المثال، خطر الإصابة بسرطان الثدي لدى النساء من أصل الشرق الأقصى لايزال منخفض نسبياً عندما يهاجرنَ لأول مرة إلى بلد ذي نمط حياة غربي لكنه يرتفع في الأجيال اللاحقة ليقترب من نمط السكان المقيمين في البلد المضيف.

العامل البيئي الدقيق الذي يسبب هذا التغيير غير واضح ولكنه قد يشمل النظام الغذائي (تناول كميات أكبر من الدهون المشبعة و/أو منتجات الألبان)، وأنماط الإنجاب (تأخر الحمل الأول)، ونمط الحياة (زيادة استخدام الضوء الاصطناعي).

العوامل الوراثية

تم التعرّف على عدد من متلازمات السرطان الموروثة التي تمثل 5–10٪ من جميع أنواع السرطان (**الإطار 33.2**)، وتكون بشكل عام ناتجة عن طفرات موروثة في الجينات التي تنظم نمو الخلايا وموت الخلايا وموت الخلايا المبرمج.

تتضمن الأمثلة جينات BRCA1 وBRCA2 وAT (ترنح توسع الشعيرات) التي تسبب سرطان الثدي وبعض أنواع السرطان الأخرى، وجين FAP الذي يسبب سرطان الأمعاء، وجين RB الذي يسبب الورم الأرومي الشبكي.

وعلى الرغم من أن حاملي هذه الطفرات الجينية لديهم خطر مرتفع للغاية للإصابة بالسرطان إلا أن أيا منهم ليس لديه خطر إصابة بنسبة 100٪ ومن المحتمل أن تكون عوامل التعديل الإضافية الوراثية والبيئية فعالة. يعد استكشاف المساهمة الوراثية محتملة جزء أساسي من تدبير السرطان، خاصّة فيما يتعلق بالتأكد من المخاطر على نسل المريض المصاب.

33.1 العوامل البيئية المؤهبة للسرطان

المسببات البيئية	العمليات	المرض
التعرّض المهني	تصنيع الأصبغة والمطاط (الأمينات العطرية)	سرطان المثانة
	تعدين الأسبستوز، أعمال البناء، بناء السفن (أسبستوز)	سرطان الرئة وورم الظهارة المتوسطة
	تصنيع كلوريد الفينيل PVC	سرطان الأوعية الكبدية
	صناعة البترول (البنزين)	ابيضاض الدم الحاد
الكيماويات	العلاج الكيماوي (مثال: melphalan و cyclophosphamide)	ابيضاض دم نقوي حاد
التدخين	التعرّض للمسرطنات من خلال استنشاق الدخان	سرطان رئة ومثانة
العدوى الفيروسية	فيروس ابشتاين بار	لمفوما بوركت وسرطان البلعوم الأنفي
	الفيروس الحليمي البشري	سرطان عنق رحم
	التهاب الكبد الفيروسي B و C	سرطان الخلية الكبدية
العدوى الجرثومية	الملتوية البوابيّة	لمفوما المعدة MALT، سرطان المعدة
العدوى الطفيلية	المتورقة الكبدية (متأخر الخصية الصيني)	سرطان القناة الصفراوية
	البلهارسيا الدموية	سرطان المثانة الحرشفي
العوامل الغذائية	الحمية قليلة الألياف/ عالية الشحوم	سرطان الكولون
	مدخول عالي من النتروزامين	سرطان المعدة
	الأفلاتوكسين من التلوث بالرشاشيات الصفراء	سرطان الخلية الكبدية
الإشعاع	التعرّض للأشعة فوق البنفسجية UV	سرطان الخلايا القاعدية
		ميلانوما/ سرطان جلد
		سرطان الجلد غير الصباغي
	إشعاعات نووية بعد الانفجار (مثل هيروشيما)	سرطان دم
		الأورام الصلبة (كأورام الدرق)
	التعرّض التشخيصي (مثل الطبقي المحوري)	سرطان القنوات الصفراوية التالي لاستخدام thorotrast
	التعرّض المهني (تعدين البريليوم والسترونيوم)	سرطان الرئة
	العلاج الإشعاعي	سرطان الدرق اللبني
		الساركوما
الأمراض الالتهابية	التهاب الكولون القرحي	سرطان الكولون
العوامل الهرمونية	استخدام diethylstilbesrtol	سرطان المهبل
	استروجين	سرطان بطانة الرحم
		سرطان الثدي

طبقي محوري =(CT)، النسيج اللمفي المرتبط بالمخاطية =(MALT)، أشعة فوق بنفسجية =(UV)

33.2 متلازمات الاستعداد الوراثي للسرطان

المتلازمة	الخباثة	الوراثة	الجينات
ترنّح توسع الشعيرات	سرطان الدم، لمفوما، مبيض، معدة، دماغ، كولون	AR	AT
متلازمة Bloom	سرطان دم، لسان، مري، كولون، ورم ويلمز	AR	BLM
الثدي/المبيض	ثدي، مبيض، كولون، بروستات، بنكرياس	AD	BRCA1 /BRCA2
متلازمة Cowden	ثدي، درق، سبيل هضمي، بنكرياس	AD	PTEN
داء البوليبات الغدي العائلي	كولون، سبيل هضمي علوي	AD	APC/MUTEM
سرطان الجلد المتعدد العائلي غير النموذجي FAMMM	ميلانوما، بنكرياس	AD	CDKN2A (TP16)
فقر دم فانكوني	سرطان دم، مري، جلد، وأورام الكبد	AR	FACA/FACC/FACD
متلازمة Gorlin	سرطان الخلايا القاعدية، سرطان الدماغ	AD	PTCH
سرطان المعدة المنتشر الوراثي	سرطان المعدة المنتشر	AD	E-cadherin
سرطان الكولون الوراثي غير البوليبي HNPCC	الكولون، بطانة الرحم، المبيض، البنكرياس، المعدة	AD	MSH2/MLH1/MSH6/PMS1/PMS2
متلازمة Li-Fraumeni	ساركوما، ثدي، ساركوما عظمية، سرطان دم، ورم دبقي، سرطان قشر الكظر	AD	TP53
أورام الغدد الصماء المتعددة MEN1	خلايا جزر البنكرياس، ورم غدي في النخامى، ورم غدي وتضخم جارات الدرق	AD	MEN1
MEN2	سرطان الدرق اللبي، ورم القواتم، تضخم جارات الدرق	AD	RET
الورم العصبي الليفي1	الساركوما الليفية العصبية، ورم القواتم، الورم الدبقي البصري	AD	NF1
الورم العصبي الليفي2	شوانوما الدهليزي	AD	NF2
متلازمة سرطان الخلية الكلوية الحليمي	سرطان الخلية الكلوية	AD	MET
متلازمة Peutz-Jeghers	الكولون، اللفائفي، الثدي، المبيض	AD	STK11
سرطان البروستات	البروستات	AD	HPC1
ورم الأرومة الشبكية	ورم أرومة شبكية، ساركوما عظمية	AD	RB1
متلازمة Von-Hippel-Lindau	ورم أرومي وعائي في شبكية العين والجهاز العصبي المركزي، الخلية الكلوية، ورم القواتم	AD	VHL
ورم Wilms	ورم أرومي كلوي، ورم أرومي عصبي، ورم أرومي كبدي، ساركوما عضلية مخططة	AD	WT1
جفاف الجلد الصباغي	الجلد، سرطان دم، ميلانوما	AR	XPA/XPC/XPD(ERCC2)/XPF

جسمية سائدة=AD، جسمية متنحية=AS، الجهاز العصبي المركزي=CNS

الاستقصاءات

يجب أخذ قصة كاملة عندما يشتبه بإصابة المريض بالسرطان، حيث يجب تضمين أسئلة محددة حول عوامل الخطر المحتملة مثل التدخين والتعرّض المهني أو المضاعفات المحتملة للمرض. الفحص السريري الشامل ضروري لتحديد مواقع النقائل واكتشاف أي حالات أخرى قد يكون لها تأثير على خطة التدبير.

ومن أجل إجراء التشخيص والتخطيط للتدبير الأنسب هناك حاجة إلى معلومات عن:

- نوع الورم
- مدى المرض، كما تم تقييمه من خلال الفحوصات المرحلية
- الحالة العامة للمريض ووجود أي مرض مشترك.

33.3 مقياس حالة أداء المجموعة الشرقية التعاونية للأورام ECOG

0	نشط بالكامل، قادر على القيام بجميع الأنشطة المعتادة دون قيود ودون مساعدة المسكنات
1	مقيّد في النشاط الشاق ولكنه متنقّل وقادر على القيام بأعمال خفيفة أو ممارسة مهنة مستقرة. تحوي هذه المجموعة أيضاً على مرضى نشطين بالكامل كما هو الحال في الصف (0) ولكن فقط بمساعدة المسكنات.
2	متنقّل وقادر على الرعاية الذاتية لكن غير قادر على العمل، حوالي 50% أو أكثر من ساعات الاستيقاظ
3	قادر على الرعاية الذاتية المحدودة فقط، محصور في السرير أو الكرسي لأكثر من 50% من ساعات الاستيقاظ
4	معاق تماماً، غير قادر على القيام بأي رعاية ذاتية ومحصور تماماً في السرير أو الكرسي

غالباً ما يتم تقييم اللياقة العامة للمريض من خلال مقياس حالة أداء المجموعة التعاونية الشرقية للأورام (ECOG) (الإطار 33.3). النتيجة للمرضى الذين لديهم المراحل 3 أو 4 أسوأ في جميع الأورام الخبيثة تقريباً من مرضى المراحل 0–2، وهذا له تأثير قوي على نهج العلاج في المريض الفردي. تحدد عملية التصنيف المرحلي staging مدى الورم، وذلك يستلزم الفحص السريري والتصوير وأحياناً الجراحة لتحديد مدى تورط المرض. يتم تسجيل النتيجة باستخدام تصنيف مرحلي قياسي يسمح بإجراء مقارنات بين مجموعات مختلفة من المرضى. يمكن بعد ذلك أن يتم وضع القرارات العلاجية وتحديد الإنذار باستخدام قاعدة أدلة المرض. أحد أكثر الأنظمة استخداماً TNM T (الورم)، N (الغدد اللمفاوية الناحيّة)، M (المواقع النقيلية) للاتحاد الدولي لمكافحة السرطان (UICC، الإطار 33.4). ولكن بالنسبة لبعض الأورام، مثل سرطان القولون، يتم استخدام نظام Dukes بدلاً من تصنيف UICC.

33.4 تصنيف TMN

وجود الورم الأولي	
Tx	لم يتم تقييمه
T0	لا يوجد ورم
T1	ازدياد حجم أو عمق أو غزو الورم الأولي
T2	
T3	
T4	
إصابة العقد	
Nx	لم يتم تقييمها
N0	لايوجد عقد مصابة
N1	زيادة العقد المصابة
N2/3	
وجود النقائل	
Mx	لم يتم تقييمها
M0	غير موجودة
M1	موجودة

علم الأنسجة

يعد التحليل النسيجي لخزعة أو عينة مقطوعة مُحورياً في حسم التشخيص وفي اتخاذ قرار بشأن أفضل تدبير. تكون نتائج

التحليل النسيجي أكثر إفادة عندما تقترن بمعرفة الصورة السريرية، لذلك يجب مراجعة نتائج الخزعة ومناقشتها بواسطة فريق متعدد التخصصات.

المجهر الضوئي

يظل فحص عينات الورم بواسطة الفحص المجهري الضوئي هو الطريقة الأساسية لتشخيص السرطان، وفي الحالات التي يكون فيها الموقع الأساسي غير واضح قد يعطي أدلة على أصل الورم:

- ترجّح الخلايا الحلقية أو الخاتمية سرطان المعدة البدئي.
- وجود الميلانين يرجّح سرطان الجلد.
- الميوسين شائع في سرطانات الأمعاء/الرئة/الثدي/ بطانة الرحم، ولكنه شائع بشكل خاص في سرطان المبيض ونادر في سرطان الخلايا الكلوية أو الغدة الدرقية.
- أجسام Psammoma هي سمة من سمات سرطان المبيض (mucin+إيجابي الميوسين) وسرطان الغدة الدرقية (mucin− سلبي الميوسين)

الكيمياء النسيجية المناعيّة

يمكن أن توّفر التلوينات المناعية الكيميائية (IHC) لواسمات الورم معلومات تشخيصية مفيدة ويمكن أن تُساعد في اتخاذ قرارات العلاج. تشمل الأمثلة الشائعة الاستخدام ل IHC في الممارسة السريرية ما يلي:

- مستقبلات هرمون الاستروجين (ER) والبروجسترون (PR). تشير النتائج الإيجابية إلى أن الورم قد يكون حساس للمعالجة الهرمونية.
- البروتين الجنيني الفا (AFP) وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG) مع أو بدون الفوسفاتاز القلوي المشيمي (PLAP). هذه ترجّح أورام الخلايا المنتشة GCT.
- المستضد البروستاتي النوعي (PSA) وفوسفاتاز حمض البروستات (PAP). هذه ترجّح سرطان البروستات.
- المستضد السرطاني المضغي (CEA)، مستضدات الكيراتين الخلوي والغشاء الظهاري (EMA). هذه ترجّح السرطان الظهاري.
- مستقبلات HER2. تشير سرطانات الثدي التي تحتوي على مستويات عالية من التعبير عن HER2 إلى أن الورم قد يستجيب إلى trastuzumab (herceptin)، وهو جسم مضاد موجه ضد مستقبل HER2.

يعد نمط الغلوبولين المناعي ومستقبلات الخلايا التائية وتعبير مستضد التعيين العنقودي (CD) على السطح مفيد في تشخيص الأورام اللمفاوية وتصنيفها. يمكن تحقيق ذلك عن طريق التلوين ب IHC لعينات الخزعة أو قياس التدفق الخلوي.

المجهر الإلكتروني

يمكن أن يكون المجهر الإلكتروني (EM) في بعض الأحيان ذا قيمة تشخيصية. ومن الأمثلة على ذلك تصوّر الميلانوزومات في الورم الميلانيني والحبيبات الأساسية الكثيفة في أورام الغدد الصماء العصبية. قد يساعد EM على التمييز بين السرطانة الغدية وورم الظهارة المتوسطة، حيث أن الخصائص الهيكلية لهذين المرضين مختلفة (يبدو أن ورم الظهارة المتوسطة له زغابات دقيقة طويلة وضيقة ومتفرعة بينما تكون زغابات الأورام الغدية دقيقة وقصيرة). كذلك يكون EM مفيد أيضاً للتمييز بين أورام خلايا المغزل (الأورام اللحمية، الأورام الميلانينية، سرطانات الخلايا الحرشفية) عن أورام الخلايا المستديرة الصغيرة، مرة أخرى بسبب اختلافاتها الهيكلية.

التحليل الوراثي الخلوي

تظهر بعض الأورام تغيرات صبغية نموذجية تساعد في التشخيص. يمكن أن يكون استخدام تقنيات التهجين الفلوري في الموقع (FISH) مفيد في ساركوما Ewing و أورام الأديم الظاهر العصبي المحيطية حيث يوجد انتقال بين الصبغي 11 و22–T (22؛11)(Q12؛Q24). وفي بعض الحالات، يمكن الكشف عن تضخيم الجينات عبر FISH (كتحديد التعبير المفرط عن HER2 / neu).

التصوير

يلعب التصوير دور مهم في علم الأورام، ليس فقط في تحديد موقع الورم الأولي ولكن أيضاً في تحديد مراحل المرض وتحديد الاستجابة للعلاج. تعتمد طريقة التصوير المستخدمة في المقام الأول على موقع المرض والأنماط المحتملة من الانتشار، وأحياناً قد يتطلب استخدام أكثر من طريقة واحدة.

الأمواج فوق الصوتية US

تكون مفيدة في توصيف الآفات داخل الكبد والكلى والبنكرياس والأعضاء التناسلية. كما يمكن استخدامه لتوجيه خزعات الأورام في الثدي والكبد. تكون الموجات فوق الصوتية بالمنظار مفيدة في تحديد مراحل سرطانات الجهاز الهضمي العلوي والبنكرياس، ويتم ذلك باستخدام منظار داخلي خاص مع مسبار للموجات فوق الصوتية المرافقة.

التصوير المقطعي CT

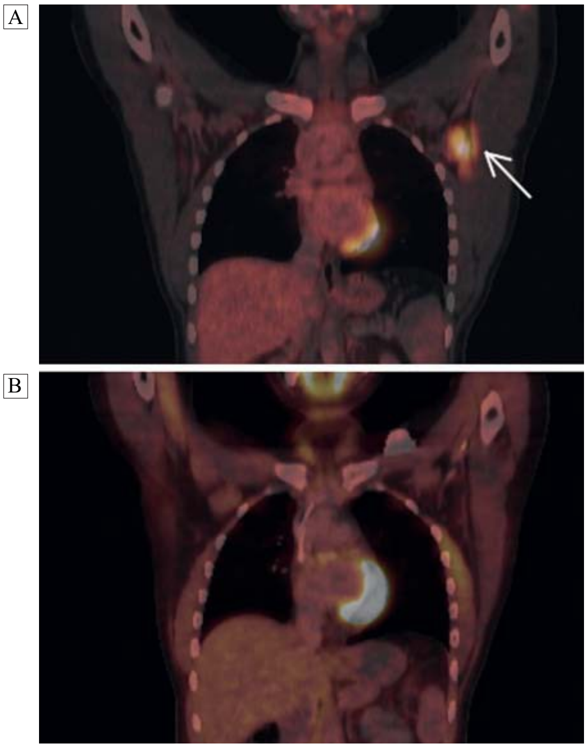
هو فحص رئيسي في مرضى السرطان وهو مفيد بشكل خاص في تصوير الصدر والبطن. ومع الماسحات الضوئية الحديثة، من الممكن تصوير الأمعاء الغليظة إذا تم تحضيرها (تصوير الكولون بالأشعة المقطعية) مما يسمح بدقة بالكشف عن سرطانات الكولون والمستقيم والأورام الغدية ≤ 10 ملم.

التصوير بالرنين المغناطيسي MRI

يتميز بدقة عالية، وهو التقنية المفضلة لتصوير الدماغ والحوض. يستخدم على نطاق واسع لتحديد مراحل سرطان المستقيم وعنق الرحم والبروستات.

التصوير المقطعي بالإصدار البوزيتروني PET

يصوّر النشاط الاستقلابي للخلايا السرطانية، ويُستخدم على نطاق واسع بالاشتراك مع التصوير المقطعي المحوسب (PET-CT) لتقييم مدى انتشار المرض لا سيما عند الحاجة لتقييم وجود نقائل بعيدة محتملة (الشكل 33.5). حيث يمكنه تقييم شدة السرطان وانتشاره بدقة عن طريق تحديد النشاط الاستقلابي للورم بعد حقن كميات صغيرة من الواسمات المشعة مثل الفلوروديوكسي غلوكوز (FDG). وبالإضافة لدوره في التشخيص، يمكن استخدامه أيضاً في بعض المرضى لتقييم الاستجابة للعلاج.



الشكل 33.5 : *PET-CT*

A. هناك آفة ورمية (السهم) في الإبط الأيسر، يتضح ذلك من زيادة امتصاص الواسم (*FDG*).

B. التصوير بعد العلاج الكيميائي، مما يدل على أن الامتصاص غير الطبيعي قد اختفى ويشير إلى الاستجابة للعلاج.

الواسمات الكيميائية الحيوية

تنتج العديد من أنواع السرطان مواد تسمى الواسمات الورمية والتي يمكن أن تساعد في التشخيص والمراقبة. يكون بعضها مفيد في فحوص المسح للسكان والتشخيص، وتحديد الإنذار، وتقييم الاستجابة، والكشف عن النّكس، وتصوير النقائل. لسوء الحظ، فإن معظم الواسمات الورمية ليست حساسة ولا نوعية بما فيه الكفاية لاستخدامها في لوحدها للتشخيص وتحتاج إلى تفسيرها في سياق السمات السريرية الأخرى.

ومع ذلك، يمكن استخدام بعضها للعلاج أو التصوير الموجه بالأجسام المضادة حيث يكون لها دور أكبر في التشخيص.

تم تحديد الواسمات الورمية المستخدمة بشكل روتيني في الإطار 33.5.

33.5 الواسمات الورمية المصلية شائعة الاستخدام

الاسم	الحدوث الطبيعي	الأورام
البروتين الجنيني ألفا AFP	بروتين سكري يوجد في الكيس المحّي وكبد الجنين يرتفع بشكل عابر في أمراض الكبد له دور في المسح خلال الحمل لكشف عيوب الأنبوب العصبي ومتلازمة داون	ورم إنتاشي غير منوي في المبيض80%، ورم عجائبي في الخصية80%، سرطان الخلية الكبدية50%
Beta-2-microglbulin	مستضد كريات الدم البيضاء البشرية HLA هو جزء شائع موجود على سطح الخلايا اللمفاوية والبالعات وبعض الخلايا الظهارية. يمكن أن يرتفع في بعض أمراض المناعة الذاتية وأمراض الكبيبات الكلوية	لمفوما لا هودجكن، الورم النقوي
الكالسيتونين	ببتيد يتألف من 32 حمض أميني من الخلايا C في الغدة الدرقية يستخدم لمسح MEN2	سرطان الخلايا اللبية في الدرق
المستضد الورمي 125 (CA-125)	مستضد التمايز للظهارة الحوفية (قناة مولر) يرتفع لأي سبب من أسباب الاستسقاء، انصباب الجنب، قصور القلب يمكن أن يرتفع في الحالات الالتهابية	سرطان المبيض الظهاري75%، سرطان الجهاز الهضمي10%، سرطان الرئة5%، سرطان الثدي5%
CA-19-9	هو ميوسين موجود في ظهارة المعدة والأمعاء والبنكرياس لدى الجنين يتم التخلص منه بشكل خاص عبر الصفراء وبالتالي أي درجة من الركودة الصفراوية ستسبب ارتفاع مستوياته	سرطان بنكرياس80%، سرطان المبيض المخاطي65%، سرطان معدة30%، سرطان كولون30%
المستضد السرطاني المضغي CEA	بروتين سكري في الغشاء المخاطي المعوي خلال الحياة الجنينية يرتفع لدى المدخنين، مرضى تليّف الكبد، التهاب الكبد المزمن، التهاب الكولون القرحي، التهاب الرئة	سرطان الكولون والمستقيم وخاصة مع نقائل كبدية، سرطان المعدة، سرطان الثدي، سرطان الرئة، سرطان المبيض المخاطي
موجهة الغدد التناسلية المشيمية البشرية hCG	هرمون بروتيني سكري تحت الوحدة الفا: 14KD تحت الوحدة بيتا:24KD من الأرومات المخلوية المشيمية تستخدم لمراقبة الرحى العدارية، وتشكل أساس اختبار الحمل	سرطان مشيمائي100%، رحى عدارية97%، سرطان المبيض الإنتاشي غير المنوي50-80%، ورم منوي15%
الفوسفاتاز القلوية المشيميةPLAP	أنزيم الفوسفاتاز القلوية	ورم منوي40%، الورم الإنتاشي بالمبيض50%
المستضد البروستاتي النوعيPSA	بروتين سكري من عائلة جينات الكالكرين البشرية هو بروتياز سيرين يسيّل السائل المنوي في القنوات الإفرازية للبروستات قد يرتفع في ضخامة البروستات الحميدة والتهاب البروستات	سرطان البروستات95%
الغلوبولين الدرقي	هو بروتين لتصنيع الهرمون الدرقي في جريبات الغدة الدرقية الطبيعية	سرطان الغدة الدرقية الحليمي والجريبي

تقديم المشاكل في علم الأورام

في المراحل المبكرة من تطور السرطان يكون عدد الخلايا الخبيثة قليل وعادة ما يكون المريض بدون أعراض. ومع تطور الورم، تتطور العلامات أو الأعراض الموضعية بسبب تأثير الكتلة و/أو غزو الأنسجة المحيطة.

مع المزيد من التقدم، قد تحدث الأعراض في مواقع بعيدة نتيجة لمرض نقيلي أو لأسباب غير نقيلية كإنتاج الورم للهرمونات النشطة بيولوجياً أو نتيجة حدوث استجابة مناعية للورم. تم تلخيص الأعراض الممكنة في الإطارين 33.6 و33.7، والملامح التظاهرية الشائعة التي تمت مناقشتها ادناه. وعلى الرغم من أن الإصابة بالسرطان تزداد مع تقدم عمر المريض، فإن نهج التشخيص والتدبير متشابه في جميع الأعمار (الإطار 33.8).

كتلة مجسوسة

قد تكون الكتلة المجسوسة التي يكتشفها المريض أو الطبيب هي أول علامة على الإصابة بالسرطان، وغالباً ما يتم الكشف عن الأورام الأولية في الغدة الدرقية والثدي والخصية والجلد بهذه الطريقة، في حين أن الغدد الليمفاوية الواضحة المجسوسة في الرقبة أو الفخذ أو الإبط قد تشير إلى الانتشار الثانوي للورم. قد يكون تضخم الكبد أول علامة لسرطان الكبد الأولي أو النقائل الورمية، في حين أن سرطان الجلد قد يظهر كآفة مصطبغة متضخمة أو متغيرة.

فقدان الوزن والحمى

فقدان الوزن غير المقصود هو سمة مميزة للمراحل المتقدمة من السرطان، ولكن يمكن أن يكون له أسباب أخرى مثل التسمم الدرقي، الأمراض الالتهابية المزمنة، والاضطرابات المُعدية المزمنة. يمكن أن تحدث الحمى في أي سرطان ثانوي للعدوى، ولكنها قد تكون سمة أساسية في لمفوما هودجكن ولا هودجكن وسرطان الدم وسرطان الكلية وسرطان الكبد. إن وجود فقدان الوزن أو الحمى غير المبرر يستدعي الفحص لاستبعاد وجود ورم خبيث غامض.

33.6 الأعراض الموضعية للأمراض الخبيثة

الأعراض	الورم المحتمل او الموقع النموذجي
النزف	معدة، كولون، قصبات، بطانة رحم، مثانة، كلية
الكتلة	ثدي، عقد لمفية (في أي مكان)، خصية
الألم العظمي أو الكسور	عظام (ساركوما بدئية، نقائل ثانوية من سرطان الثدي، البروستات، القصبات، درق، كلية)
الشذوذات الجلدية	سرطان جلد، سرطان الخلايا القاعدية (القرحة القارضة)
قرحة	مري، معدة، شرج، جلد
عسرة بلع	مري، قصبات، معدة
الإمساك المترقّي، عدم ارتياح أو انزعاج بطني	كولون، مستقيم، مبيض
انسداد الطريق الهوائي، صرير، سعال، عدوى متكررة أو ناكسة	قصبات، غدة درقية
بلع مؤلم، شبع باكر، إقياء	قصبات، معدة، مري، كولون، مستقيم
انتفاخ بطن (حبن)	مبيض، معدة، بنكرياس

الانصمام الخثاري

يعد تجلّط الدم والتخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية (DIC) من المضاعفات الشائعة لدى مرضى السرطان. تحدث حالة التخثر بسبب تنشيط الخلايا السرطانية لنظام التخثر عبر عوامل مثل العامل النسيجي ومخثرات السرطان والسيتوكينات الالتهابية. يمكن أن يؤدي التفاعل بين الخلايا السرطانية، والوحيدات/البالعات، والصفيحات الدموية، والخلايا البطانية إلى تعزيز تكوين الخثرة كجزء من استجابة المضيف للسرطان (أي المرحلة الحادة، الالتهاب، تكوين الأوعية) أو عن طريق تقليل مستويات مثبطات التخثر أو ضعف انحلال الفيبرين. كذلك يمكن تعزيز الميل للخثار عن طريق العلاج مثل الجراحة والعلاج الكيميائي والعلاج الهرموني والعلاج الشعاعي، وعن طريق أجهزة تأمين الخط الوريدي (أي القثطرة الوريدية المركزية). وعند بعض المرضى، قد تكون الجلطات الدموية هي أول سمة للسرطان الأساسي.

33.7 المظاهر غير النقيليّة للأمراض الخبيثة

العرض	المواقع الشائعة للسرطان
خسارة الوزن وفقدان الشهية	رئة، سبيل هضمي
تعب	أي سرطان
فرط كلس الدم	ورم نقوي، ثدي، كلية
الميل للخثار	مبيض، بنكرياس، سبيل هضمي
ACTH / SIADH المنتبذ	سرطان رئة صغير الخلايا
متلازمة Lambert-Eaton للوهن العضلي	سرطان رئة صغير الخلايا
تنكّس المخيخ تحت الحاد	سرطان رئة صغير الخلايا، سرطان مبيض
الشواك الأسود	معدة، مري
التهاب الجلد والعضلات/التهاب العضلات المتعدد	معدة، رئة

هرمون قشر الكظر=(ACTH)، متلازمة الإفراز غير المناسب للهرمون المضاد للإبالة (الفازوبريسين) =(SIADH)

33.8 السرطان في الشيخوخة

- **الإصابة:** حوالي 50% من السرطانات تحدث في 15% من السكان الذين تزيد أعمارهم عن 65 سنة
- **المسح:** النساء فوق عمر 65 في المملكة المتحدة غير مدعوين لفحص سرطان الثدي لكن يمكنهن طلب ذلك. الإقبال على الفحص منخفض على الرغم من زيادة معدل الإصابة مع تقدم العمر
- **الأعراض:** قد تكون متأخرة في بعض أنواع السرطانات. عندما تكون الأعراض غير نوعية فقد يعزوها المرضى (وأطباؤهم) إلى العمر فقط
- **متوسط العمر المتوقع:** المرأة البالغة من العمر 80 سنة يُتوقّع أن تعيش 8 سنوات. لذلك فإن السرطان لا يزال يقصر العمر وتظل المقاربة الفعّالة مناسبة/مطلوبة
- **التشخيص:** نسبياً، تحديد مرحلة الأعراض والمراقبة لفترة قصيرة هما دليلان على النتيجة أكثر من العمر
- **معدل التقدّم:** قد يكون للورم الخبيث مسار غير مؤلم. وهذا غير مفهوم بشكل جيد ولكن قد يكون بسبب انخفاض فعالية تكوين الأوعية الدموية مع تقدم العمر مما يعيق تطوّر النقائل
- **الاستجابة للعلاج:** تعادل تلك الموجودة لدى الشباب، وتكون موثّقة جيداً لمجموعة من أنواع السرطان والجراحة والعلاج الإشعاعي والكيميائي والهرموني
- **اختيار العلاج:** العمر الزمني له أهمية ثانوية مقارنةً بالمرض المرافق واختيار المريض. وعلى الرغم من أن المرضى الأكبر سناً يمكن علاجهم بفعالية وأمان، إلا أن التدخل الغازي ليس مناسب للجميع. وقد تكون السيطرة على الأعراض هي كلّ الممكن والمرغوب من قبل المريض

الإنتاج المنتبذ للهرمونات

في بعض الحالات، يكون العرض الأول للسرطان هو الخلل الاستقلابي بسبب الإنتاج المنتبذ للهرمونات بواسطة الخلايا السرطانية بما في ذلك الأنسولين و ACTH والهرمون المضاد لإدرار البول (الفازوبريسين) وعامل نمو الخلايا الليفية-FGF23 والاريثروبيوتين، والبروتين المرتبط بهرمون الغدة

الدرقية PTHrp. ويمكن أن يؤدي ذلك لمجموعة واسعة من الأعراض، كما هي ملخصة في **الإطار 33.9**.

33.9 الإنتاج المنتبذ للهرمونات من قبل الورم

الهرمون	النتيجة	الورم
ACTH	متلازمة كوشينغ	SCLC
Eryhtropoietin	كثرة حمر	كلية، ورم كبدي، ورم أرومي وعائي مخيخي، أورام ليفية رحمية
FGF-23	تليّن العظام ناقص الفوسفات	أورام اللحمة المتوسطة
PTHrp	فرط كالسيوم الدم	NSCLC (خلايا حرشفية)، ثدي، كلية
Vasopressin (ADH)	نقص صوديوم الدم	SCLC

هرمون قشر الكظر= ACTH، الهرمون المضاد لإدرار البول =ADH، عامل نمو الخلايا الليفية=FGF، سرطان الرئة غير صغير الخلايا=NSCLC ، سرطان الرئة صغير الخلايا=SCLC البروتين المرتبط بهرمون الغدد جارات الدرق= PTHrp

المتلازمات العصبية الورمية

تشكّل مجموعة من الحالات المرتبطة بالسرطان والتي يعتقد أنها ناتجة عن استجابة مناعية للورم، تؤدي إلى تلف الجهاز العصبي أو العضلات. السرطانات الأكثر شيوعاً هي سرطانات الرئة (صغيرة الخلايا وغير صغيرة الخلايا) والبنكرياس والثدي والبروستات والمبيض، وسرطان الغدد اللمفاوية.

- ينتج الاعتلال العصبي المحيطي عن تنكس المحور العصبي أو إزالة النخاعين.
- يمكن أن يظهر التهاب الدماغ والنخاع بأعراض متنوعة، وذلك اعتماداً على منطقة الدماغ المصابة. يُظهر البزل القطني ارتفاع البروتين في السائل الدماغي الشوكي وكثرة الخلايا، والتي تكون غالباً خلايا لمفاوية. في بعض المراكز، يمكن استخدام قياس التدفق الخلوي للسائل الدماغي الشوكي للكشف عن الخلايا السرطانية. يظهر التصوير بالرنين المغناطيسي تعزيز في السحايا خاصة على مستوى جذع الدماغ، وقد تكون الأجسام المضادة المضادة لـ Hu قابلة للاكتشاف في المصل. ينتج التهاب الدماغ والنخاع عن التهاب حول الأوعية الدموية وتنكّس عصبي انتقائي، وتحدث أكثر الحالات بسبب سرطان الرئة صغير الخلايا (75٪).
- قد يكون التنكس المخيخي هو السمة المميزة للورم الخبيث الأساسي ويتظاهر ببداية سريعة للرنح المخيخي. يتم التشخيص عن طريق التصوير بالرنين المغناطيسي أو التصوير المقطعي المحوسب، والذي قد يظهر ضمور المخيخ. لدى المرضى الذين يعانون من هذه المتلازمات الورمية العصبية، يمكن العثور على أجسام مضادة منتشرة مضادة لـ Yo و Tr و Hu، ولكن هذه ليست نوعية تماماً والنتائج السلبية لا تستبعد التشخيص.
- اعتلال الشبكية هو أحد المضاعفات النادرة للسرطان ويتظاهر بعدم وضوح الرؤية وفقدان البصر العرضي وضعف رؤية الألوان، وإذا تُركت دون علاج فقد يؤدّي ذلك إلى العمى. يجب الاشتباه في التشخيص إذا كان مخطط كهربية الشبكية غير طبيعي وتم اكتشاف الأجسام المضادة المضادة للشبكية.
- متلازمة Lambert-Eaton للوهن العضلي (LEMS): تكون ناتجة عن السرطان الكامن في حوالي 60٪ من الحالات. يظهر مع ضعف العضلات القريبة الذي يتحسّن عند التمرين وينجم عن تطور الأجسام المضادة لقنوات الكالسيوم قبل المشبكية. التشخيص يكون بواسطة تخطيط كهربية النخاع (EMG)، والذي يظهر كمونات عمل عضلية مركبة منخفضة السعة تعزَّز إلى ما يقرب من المعتاد بعد التمرين.
- قد يكون التهاب الجلد والعضلات أو التهاب العضلات هو العرض الأول لبعض أنواع السرطان. المظاهر

السريرية والتدبير لهذه الحالات تمت مناقشتها في الفصل 24.

المظاهر الجلدية للسرطان

يمكن أن تتظاهر العديد من أنواع السرطان بمظاهر جلدية ليست بسبب النقائل:

- الحكّة: قد تكون سمة من سمات سرطان الغدد الليمفاوية وسرطان الدم وأورام الجهاز العصبي المركزي.
- الشواك الأسود: قد يسبق السرطان بسنوات عديدة ويرتبط بشكل خاص بسرطان المعدة.
- قد يترافق البهاق مع سرطان الجلد الخبيث وهو ربما بسبب الاستجابة المناعية للخلايا الصباغية.
- قد يحدث الفقاع في سرطان الغدد الليمفاوية، ساركوما كابوزي وأورام الغدة التيموسية.
- التهاب الجلد الحلئي المرتبط بالداء الزلاقي قد يسبق تطور الورم لسنوات عديدة، وهو مرتبط بلمفوما الجهاز الهضمي.

المظاهر السريرية لهذه الحالات الجلدية تمت مناقشتها في الفصل 29.

الاختلاطات الإسعافية للسرطان

انضغاط الحبل الشوكي

قد تختلط حوالي 5٪ من السرطانات بانضغاط الحبل الشوكي وهو أكثر شيوعاً في الورم النقوي وسرطان البروستات والثدي والرئة والسرطانات التي تشمل العظام. غالباً ما ينتج هذا الانضغاط عن الامتداد الخلفي لجسم الفقرة ولكن النقائل إلى الحبل الشوكي داخل الغمد يمكن أن تسبب علامات وأعراض مشابهة. وتكون المنطقة الصدرية هي الأكثر تأثراً.

الميزات السريرية

إن أبكر علامة هي آلام الظهر خاصة عند السعال والاستلقاء. وفي وقت لاحق، تتطور التغيّرات الحسية في القطاعات الجلدية تحت مستوى الضغط ويحدث ضعف حركي بعيد عن الكتلة. أخيراً، يحدث اضطراب العضلة العاصرة مما يسبب احتباس البول وسلس الأمعاء. قد تؤدي إصابة العمود الفقري القطني إلى ضغط المخروط النخاعي أو ذيل الفرس (الإطار 33.10). يكشف الفحص البدني عن نتائج تتفق مع إصابة العصبون المحرك العلوي، ولكن قد تسود نتائج إصابة العصبون المحرك السفلي في وقت مبكر من حالات ضغط جذر العصب.

33.10 مقارنة بين أعراض العجز العصبي

العرض السريري	الحبل الشوكي	المخروط النخاعي	ذيل الفرس
الضّعف	متناظر وعميق	متناظر ومتغير	غير متناظر، قد يكون خفيف
المنعكسات	تكون منعكسات الركبة والكاحل مشتدّة (أو غائبة) مع منعكس راحي أخمصي	اشتداد منعكس الركبة، ضعف منعكس الكاحل والمنعكس الراحي الأخمصي	ضعف منعكس الركبة والكاحل مع منعكس راحي أخمصي
فقد الحس	متناظر، المستوى الحسي	متناظر، توزيع سرجي	غير متناظر، نمط جذري
المصرّات	فقد متأخر	فقد باكر	يحافظ عليها في الكثير من الأحيان
التقدّم	سريع	متغيّر	متغيّر

التدبير

يعدّ انضغاط الحبل الشوكي حالة طبّية طارئة ويجب معالجته بالتسكين والعلاج بجرعة عالية من القشرانيات السكرية (الإطار 33.11). ينتج عن التدخل الجراحي العصبي نتائج وبقيا أفضل مقارنة بالعلاج الإشعاعي وحده، ويجب اعتباره كخط أول لجميع المرضى. ويستخدم العلاج الإشعاعي للمرضى المتبقين وفي أنواع منتخبة من الأورام والتي من المحتمل أن تكون حساسة للإشعاع. يختلف الإنذار اختلافاً كبيراً وذلك اعتماداً على نوع الورم، ولكن تكون درجة الخلل الوظيفي العصبي هي أقوى مؤشر على النتيجة بغض النظر عن التشخيص الأساسي.

يمكن الحفاظ على الحركة في أكثر من 80 ٪ من المرضى جيدي الحركة عند وجود الأعراض، ولكن نادراً ما يتم استعادة الوظيفة العصبية عند المرضى الذين يعانون من العجز الثابت مثل الشلل النصفي.

33.11 تدبير اشتباه انضغاط الحبل الشوكي

- تأكيد التشخيص من خلال إجراء تصوير رنين مغناطيسي عاجل
- تطبيق جرعة عالية من القشرانيات السكرية:
  ديكساميتازون 16مغ وريدي
  ديكساميتازون 8مغ مرتين باليوم فموي
- ضمان التسكين الكافي
- الإحالة لتخفيف الضغط الجراحي أو العلاج الإشعاعي العاجل

انسداد الوريد الأجوف العلوي (SVCO)

هو أحد المضاعفات الشائعة للسرطان التي يمكن أن تحدث من خلال الضغط الخارجي على الوريد أو الانسداد داخل الوريد.

الأسباب الأكثر شيوعاً للضغط الخارجي هي سرطان الرئة وسرطان الغدد اللمفاوية والأورام النقيلية. يمكن للمرضى المصابين بالسرطان أيضا تطوير SVCO بسبب انسداد داخل الأوعية الدموية بشكل مرافق لاستخدام قثطرة مركزية أو بسبب الجلطات الدموية الثانوية للورم.

الميزات السريرية

العرض النموذجي هو وذمة في الذراعين والوجه وأوردة منتفخة في الرقبة والذراع، ولون الجلد الداكن على الصدر والذراعين والوجه. قد تتطور الأوعية الجانبية على مدى أسابيع ويساعد تدفّق الدم فيها على تأكيد التشخيص. قد يحدث أيضاً صداع ثانوي للوذمة الدماغية الناشئة عن ضغط التدفق العكسي ويميل إلى التفاقم عن طريق الانحناء إلى الأمام أو الاستلقاء. ترتبط شدة الأعراض بمعدل الانسداد وتطور الدورة الدموية الجانبية الوريدية، وبالتالي وفقاً لذلك فقد تتطوّر الأعراض بسرعة أو تدريجياً. العلامات السريرية ملخصة في الإطار 33.12.

33.12 الأعراض الشائعة والنتائج الجسدية لانسداد الوريد الأجوف العلوي

الأعراض

- زلة تنفسية 63%
- تورّم الوجه وامتلاء الرأس 50%
- سعال 24%
- تورّم ذراع 18%
- ألم صدر 15%
- عسرة بلع 9%

النتائج الجسديّة

- تمدد أوردة العنق 66%
- تمدد أوردة جدار الصدر 54%
- وذمة وجه 46%
- زرقة 20%
- احتقان وجه 19%
- وذمة ذراع 14%

الاستقصاءات والتدبير

الفحص المختار هو التصوير المقطعي المحوسب CT للصدر لتأكيد التشخيص والتمييز بين الأسباب خارج الأوعية الدموية وداخلها. يجب أخذ خزعة عندما يكون نوع الورم غير معروف لأن نوع الورم له تأثير كبير على العلاج. كما يمكن إجراء

CT للرأس في حالة الاشتباه في حدوث وذمة دماغية. يمكن علاج الأورام الحساسة للعلاج الكيميائي مثل أورام الخلايا المنتشة وسرطان الغدد اللمفاوية بالعلاج الكيميائي وحده، ولكن بالنسبة لمعظم الأورام الأخرى فإنه يلزم العلاج الإشعاعي المنصفي وهذا يخفف الأعراض في غضون أسبوعين في 50–90 ٪ من المرضى. في العديد من المراكز، يفضّل الآن استخدام الدّعامات بشكل متزايد على العلاج الإشعاعي، لأنها تعطي نتائج سريعة ويمكن تكرارها بفعالية معقولة وتكون هذه التقنية مفيدة بشكل خاص عند التعامل مع الأورام المقاومة نسبياً للعلاج الكيميائي أو الإشعاعي، مثل سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة أو سرطان أولي غير معروف. يجب اتباع هذه التدابير لعلاج الورم الأولي قدر الإمكان، وذلك لأن النتيجة طويلة المدى تعتمد بشدّة على تشخيص السرطان الأساسي.

فرط كالسيوم الدم

هو الاضطراب الاستقلابي الأكثر شيوعاً لدى مرضى السرطان وينتشر بنسبة تصل إلى 20٪ في مرضى السرطان. تكون أعلى نسبة إصابة في السرطان النقوي وسرطان الثدي (حوالي 40٪)، وبنسبة متوسطة في سرطان الرئة غير صغير الخلايا، وغير شائع في سرطان الكولون والبروستات وسرطان الرئة صغير الخلايا. السبب الأشيع هو الإفراط في إنتاج (80 ٪) PTHrP، والذي يرتبط بمستقبلات PTH ويرفع الكالسيوم في الدم عن طريق تحفيز ارتشاف العظام وزيادة إعادة الامتصاص الأنبوبي الكلوي للكالسيوم. يمثل الغزو المباشر للعظام عن طريق النقائل حوالي 20٪ من الحالات بينما تكون الآليات الأخرى مثل إفراز PTH المنتبذ نادرة.

الميزات السريرية

غالباً ما تكون أعراض فرط كالسيوم الدم غير نوعية وقد تحاكي أعراض الورم الخبيث الأساسي. وهي تشمل النعاس والهذيان والغثيان والإقياء والإمساك والبوال والعطاش والجفاف.

الاستقصاءات والتدبير

يتم التشخيص عن طريق قياس الكالسيوم الكلي في الدم وتعديلهُ وفقاً لنسبة الألبومين. من المهم بشكل خاص تصحيح قياس الكلس وفق رقم الألبومين في السرطان لأن نقص ألبومين الدم شائع في مرضى وقيم الكالسيوم الكلية تقلل من تقدير مستوى الكالسيوم المتأين.

وترد مبادئ التدبير في الإطار33.13 يجب علاج المرضى في البداية بمحلول ملحي عن طريق الوريد بنسبة 0.9٪ لتحسين وظائف الكلى وزيادة طرح الكالسيوم في البول، وهذا وحده غالباً ما يؤدي إلى تحسّن سريري. وبشكل متزامن يجب إعطاء البيسفوسفونات في الوريد لتثبيط ارتشاف العظام. يعمل الكالسيتونين بسرعة لزيادة إفراز الكالسيوم وللحد من ارتشاف العظام، ويمكن دمجه مع العلاج بالسوائل والبيسفوسفونات لأول 24–48 ساعة عند المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم الدم المهدد للحياة. عادة ما تقلل البيسفوسفونات من مستويات الكالسيوم في الدم إلى وضعها الطبيعي في غضون 5 أيام، ولكن إذا لم يكن الأمر كذلك فيمكن تكرار العلاج. مدة العمل تصل إلى 4 أسابيع ويمكن إعطاء العلاج المتكرر على 3–4 فترات أسبوعياً في قسم العيادات الخارجية. غالباً ما يكون فرط كالسيوم الدم علامة على تطوّر الورم ويحتاج المريض إلى مزيد من الفحوص لتحديد حالة المرض ومراجعة استراتيجية العلاج المضادة للسرطان.

33.13 التدبير العلاجي الطبي لحالات فرط كالسيوم الدم الشديدة

- محلول سالين 0.9% وريدي (2–4 لتر باليوم)
- حمض الزوليدرونيك 4مغ وريدي أو الباميدرونات 60–90مغ وريدي
- لدى المرضى الذين يعانون من فرط كالسيوم الدم الشديد والعرضي والمعند على حمض الزوليدرونيك، يكون الخيار البديل هو الدينوزوماب (جرعة أولية 60مغ تحت الجلد مع إعادة الجرعة حسب الاستجابة)

حمى قلّة العدلات

قلّة العدلات هي أحد المضاعفات الشائعة للورم الخبيث، وعادةً ما تكون ثانوية للعلاج الكيميائي ولكن قد تحدث مع العلاج الإشعاعي إذا تم تشعيع كميات كبيرة من نقي العظم.

قد تكون أيضاً أحد مكونات قلّة الكريات الشاملة بسبب الارتشاح الخبيث لنقي العظام. تعرف حمى العدلات بأنها حمى تبلغ 38 درجة مئوية لأكثر من ساعة واحدة في مريض يبلغ عدد العدلات فيه < 0.5 × 10^9/لتر أو < 1.0 × 10^9/لتر إذا كان من المتوقع أن ينخفض الرقم إلى< 0.5 × 10^9/لتر في ال 24 ساعة القادمة. يرتبط خطر الإنتان بشدة ومدة قلة العدلات ووجود عوامل خطر أخرى، مثل القثطرة الوريدية أو قثطرة المثانة. تعد حمى قلة العدلات حالة طارئة في مرضى السرطان لأنها إذا تركت دون علاج فيمكن أن تؤدي إلى إنتان دم مع ارتفاع معدل الوفيات.

الميزات السريرية

العرض النموذجي هو ارتفاع درجة الحرارة، وغالباً ما تكون حالة المرضى المصابين غير جيدة. عادةً ما يكون الفحص غير مفيد في تحديد المصدر الرئيسي للعدوى. يعد انخفاض ضغط الدم ميزة للإنذار السلبي وقد تتطور إلى وهط الدورة الدموية الجهازية وفشل الأعضاء.

الاستقصاءات والتدبير

يجب إجراء مسح للعدوى ويشمل ذلك زرع الدم (المحيطي والمركزي) وزرع البول، تصوير الصدر بالأشعة السينية، ومسحات للزرع من (الحلق، الخط المركزي central line، الجرح). يجب بعد ذلك البدء بإعطاء جرعة عالية من المضادات الحيوية عن طريق الوريد وانتظار نتائج الزرع.

النهج القياسي هو بدء المضادات الحيوية التجريبية وفقاً لسياسات المستشفى المحلي المتفق عليها مع اختصاصي الأحياء الدقيقة وتستند إلى أنماط مقاومة المضادات الحيوية المحلية التي لوحظت. العلاج التجريبي للخط الأول هو إما العلاج الأحادي مع piperacillin-tazobactam أو meropenem، أو مع إضافة gentamicin. كما يمكن إضافة metronidazole في حالة الاشتباه في الإصابة بالعدوى اللاهوائية، وteicoplanin عند الاشتباه بوجود عدوى إيجابية الغرام (على سبيل المثال عند المرضى الذين لديهم قثاطر مركزية). يجب تعديل المضادات الحيوية وفقا لنتائج الزرع على الرغم من أنها غالباً ما تكون سلبية.

إذا لم تحدث استجابة بعد 36–48 ساعة فيجب مراجعة المضادات الحيوية عبر استشارة ميكروبيولوجية، كما يجب أيضاً النظر في التغطية المضادة للفطريات (الأمفوتريسين الشحمي B). لا يستخدم عامل تحفيز الخلايا المحببة والمستعمرات (G-CSF) بشكل روتيني لجميع المرضى الذين يعانون من قلة العدلات وقد تم وضع إرشادات لِاستخدامِهِ. قد تكون هناك حاجة إلى علاج داعم آخر، بما في ذلك السوائل الوريدية أو علاج التقلص العضلي أو التهوية أو ترشيح الدم.

متلازمة انحلال الورم

يمكن أن يرتبط التدمير الحاد لعدد كبير من الخلايا مع عقابيل استقلابية ويسمى ذلك "متلازمة انحلال الورم". وهذا عادةً ما يكون مرتبط بمرض ضخم وحساس للكيماويات بما في ذلك سرطان الغدد اللمفاوية وسرطان الدم وأورام الخلايا المنتشة، لكن يمكن أن يحدث تلقائياً في حالات نادرة.

الميزات السريرية

يؤدي التدمير الخلوي إلى إطلاق البوتاسيوم والفوسفات والحموض النووية والبيورينات التي يمكن أن تسبب: نقص كلس الدم العابر وفرط فوسفات الدم وفرط حمض البول في الدم وفرط بوتاسيوم الدم. هذا يمكن أن يؤدي إلى ضعف حاد في وظائف الكلى وترسيب بلّورات حمض البول في الجهاز الأنبوبي الكلوي.

وبهذا يمكن أن تظهر الأعراض المرتبطة بتشوهات الكهارل الكامنة المتعددة، بما في ذلك التعب والغثيان والإقياء وعدم انتظام ضربات القلب وقصور القلب والإغماء والتكزز والاختلاجات والموت المفاجئ.

الاستقصاءات والتدبير

يجب مراقبة الكيمياء الحيوية في المصل بانتظام لمدة 48-72 ساعة بعد العلاج عند المرضى المعرضين للخطر. قد يكون البوتاسيوم المرتفع في الدم هو أقرب علامة كيميائية حيوية ولكن مستوى اللاكتات ديهيدروجيناز LDH في المصل قبل المعالجة يرتبط بكتلة الورم وقد يشير إلى زيادة المخاطر. يجب الحفاظ على الإماهة الجيدة ومراقبة الصادر البولي طوال فترة العلاج. وينبغي النظر في الوقاية باستخدام allopurinol ويمكن استخدام أوكسيداز اليورات المأشوب (rasburicase) لخفض مستويات حمض البول عندما تفشل العلاجات الأخرى. تعد الإماهة الكافية أمر حيوي، لأنه لها تأثير مخفّف على السائل خارج الخلوي، وتحسين عدم توازن الكهارل، ويزيد من حجم الدورة الدموية، وتحسين الترشيح في الكلى.

عند المرضى المعرضين لمخاطر عالية، يجب أن تبدأ الإماهة قبل 24 ساعة من بدء العلاج. وإذا فشلت طرق العلاج العادية في تصحيح المشاكل، فيجب التفكير في غسيل الكلى في مرحلة مبكرة لمنع التقدم إلى المرحلة اللاعكوسة.

المرض النقيلي

هو السبب الرئيسي للوفاة في مرضى السرطان والسبب الرئيسي للمراضة. بالنسبة للغالبية، يكون الهدف الأساسي من العلاج هو التلطيف ولكن علاج النقيلة المفردة يمكن أن يكون في بعض الأحيان بقصد الشفاء.

النقائل الدماغية

تحدث نقائل الدماغ في 10-30 ٪ من البالغين و6-10 ٪ من الأطفال المصابين بالسرطان، وهي سبب متزايد الأهمية للمراضة. أُدرجت الأورام التي تنتقل عادة إلى الدماغ في **الإطار 33.14**. يؤثر معظمها على لحمة الدماغ ولكن يمكن أن تؤثر أيضاً على الأعصاب القحفية والأوعية الدموية وغيرها من التراكيب داخل الجمجمة.

ثبت في حالات نقيلة مفردة إلى الدماغ أن استخدام الجراحة والعلاج الإشعاعي المساعد يزيد من البقاء على قيد الحياة، لكن تختلف الممارسات بالنسبة للمرضى الذين يعانون من نقائل دماغية أكثر تقدماً حيث يكون متوسط البقاء على قيد الحياة في هذه الحالات دون علاج يقرب من الشهر.

يمكن أن تزيد القشرانيات السكرية من البقاء على قيد الحياة حوالي 2-3 أشهر، والعلاج الإشعاعي للدماغ بالكامل يحسّن البقاء على قيد الحياة إلى 3-6 أشهر، ولكن لم يتم إثبات الفعالية الحقيقية لهذه التدخلات بشكل كاف في بيئة تجربة عشوائية. المرضى الذين يعانون من نقائل الدماغ باعتبارها المظهر الوحيد للورم الأولي غير المكتشف لديهم تشخيص أكثر ملاءمة مع متوسط بقاء إجمالي يبلغ 13.4 شهر. يؤثر نوع الورم أيضاً على التشخيص، حيث أن مرضى سرطان الثدي لديهم إنذار أفضل من أولئك الذين يعانون من أنواع أخرى من السرطان، أما أولئك الذين يعانون من سرطان الكولون والمستقيم يميلون إلى أن يكون لديهم إنذار أسوأ.

33.14 مواقع الأورام الأولية التي تنتقل إلى الدماغ

الورم الأولي	المرضى (%)
رئة	48
ثدي	15
سرطان جلد	9
كولون	5
أورام بدئية أخرى معروفة	13
ورم بدئي غير معروف	11

الميزات السريرية

الأعراض هي الصداع (40-50٪)، والخلل العصبي البؤري (20-40٪)، والخلل المعرفي (35٪)، والاختلاجات (10-20 ٪) والوذمة الحليمية (< 10٪).

الاستقصاءات والتدبير

يمكن تأكيد التشخيص عن طريق CT أو التصوير بالرنين المغناطيسي المعزز بالتباين. تشمل خيارات العلاج جرعة عالية من القشرانيات السكرية (ديكساميثازون 4 ملغ 4 مرات يوميا) للوذمة المرتبطة بالورم ومضادات الاختلاج للنوبات والعلاج الإشعاعي والكيميائي للدماغ بالكامل.

يمكن النظر في الجراحة لمواقع واحدة من المرض ويمكن أن تكون شافية. يمكن أيضا النظر في العلاج الإشعاعي التجسيمي stereotactic في حالات الإصابة بموقع واحد وحيث لا تكون الجراحة ممكنة.

النقائل الرئوية

تعتبر شائعة في سرطان الثدي وسرطان الكولون وأورام الرأس والرقبة. عادة ما تترافق الأعراض مع آفة على الصدر بالأشعة السينية أو التصوير المقطعي المحوسب. تتطلّب الآفات الانفرادية الفحص، حيث قد يكون من الصعب التمييز بين النقائل المفردة وورم الرئة الأولي، ويمكن افتراض أن المرضى الذين يعانون من عقيدتين رئويتين أو أكثر على أنهم نقائل. يعتمد نهج العلاج على مدى انتشار المرض في الرئة وأماكن أخرى.

من أجل الآفات الانفرادية ينبغي النظر في الجراحة مع استئصال إسفيني الشكل. يمكن استخدام العلاج الإشعاعي أو العلاج الكيميائي أو علاج غدي كعلاج جهازي وذلك يعتمد على التشخيص الأولي الأساسي للسرطان.

النقائل الكبدية

يمكن أن يمثل السرطان النقيلي في الكبد المكون الوحيد أو المهدد لحياة المرضى بالنسبة للكثيرين المصابين بسرطان الكولون والمستقيم وسرطان الجلد العيني وأورام الغدد الصماء العصبية (NETs)، وبشكل أقل شيوعاً أنواع الأورام الأخرى.

الأعراض السريرية الأكثر شيوعاً هي ألم في الربع العلوي الأيمن بسبب تمدّد محفظة الكبد أو اليرقان أو الاختبارات غير الطبيعية لوظائف الكبد أو أي شذوذ تمّ اكتشافه في التصوير.

في حالات مختارة، يمكن التفكير في استئصال ورم خبيث. في سرطان الكولون والمستقيم، يحسن الاستئصال الناجح للنقائل البقاء على قيد الحياة لمدة 5 سنوات من 3٪ إلى 30–40٪. ثمة تقنيات أخرى، مثل التصميم الكيميائي أو استخدام القطع بالترددات الإشعاعية بشرط أن يظل عدد وحجم النقائل صغير. إذا لم تكن هذه ممكنة، فقد تستجيب الأعراض للعلاج الكيميائي الجهازي.

النقائل العظمية

العظام هي ثالث أكثر الأعضاء التي تتلقى النقائل الخبيثة شيوعاً، بعد الرئة والكبد. النقائل العظمية هي مشكلة سريرية رئيسية عند المرضى الذين يعانون من الورم النقوي وسرطان الثدي أو البروستات، ولكن الأورام الأخرى التي تنتشر عادة إلى العظام تشمل أورام الكلى والغدة الدرقية. تكون النقائل العظمية هي مشكلة عند تدبير أنواع الأورام الأخرى التي لا تستهدف العظام بشكل كلاسيكي، بسبب البقاء على قيد الحياة لفترة طويلة للمرضى بشكل عام.

وفقاً لذلك، أصبح التدبير الفعال للنقائل العظمية محوري في علاج المرضى الذين يعانون من العديد من السرطانات المعنّدة.

الميزات السريرية

الأعراض الرئيسية هي الألم والكسور المرضية وضغط الحبل الشوكي. يميل الألم إلى أن يكون تدريجي وأسوأ في الليل، وقد يتم تخفيفه جزئياً عن طريق النشاط، ولكنه يصبح لاحقاً أكثر ثباتاً ويتفاقم بسبب الحركة. تحدث معظم الكسور المرضية في سرطان الثدي النقيلي (53٪)، وتشمل أنواع الأورام الأخرى المرتبطة بالكسور سرطانات الكلى (11٪) والرئة (8٪) والغدة الدرقية (5٪) وسرطان الغدد الليمفاوية (5٪) والبروستات (3٪).

الاستقصاءات والتدبير

الطريقة الأكثر حساسية للكشف عن النقائل العظمية هي عن طريق فحص العظام بالنظائر المشعّة. يمكن أن يكون لهذا نتائج إيجابية كاذبة في شفاء العظام خاصة بعد العلاج،

وتحدث نتائج سلبية كاذبة في الورم النقوي المتعدد بسبب كبح نشاط بانيات العظم.

لذلك يفضل استخدام أفلام الأشعة السينية العادية لأي مواقع لألم العظام، حيث قد لا يتم اكتشاف الآفات الانحلالية عن طريق فحص العظام. عند المرضى الذين يعانون من آفة واحدة، من المهم بشكل خاص إجراء خزعة للحصول على تشخيص نسيجي، لأن أورام العظام الأولية قد تبدو مشابهة جداً للنقائل في الأشعة السينية.

الأهداف الرئيسية للتدبير هي:

- تخفيف الآلام
- الحفاظ على الوظيفة واستعادتها
- تثبيت الهيكل العظمي
- السيطرة المحلية على الورم (مثل تخفيف تأثير الورم على البنية الطبيعية).

قد يكون هناك ما يبرر التدخل الجراحي عندما يكون هناك دليل على عدم استقرار الهيكل العظمي (مثل كسر العمود الفقري الأمامي أو الخلفي) أو كسر وشيك (على سبيل المثال آفة تحلل كبيرة على عظم حامل للوزن مع أكثر من 50٪ من المشاركة القشرية).

تستخدم البيسفوسفونات الوريدية (pamidronate, zoledronic acid, denosumab) على نطاق واسع لنقائل العظام وهي فعّالة في تحسين الألم وفي الحد من المزيد من الأحداث المتعلقة بالهيكل العظمي، مثل الكسور وفرط كالسيوم الدم. في أنواع معينة من السرطانات مثل سرطان الثدي والبروستات، قد يكون العلاج الهرموني فعّال. يمكن أن يكون العلاج الإشعاعي، على شكل علاج شعاعي خارجي أو نويدات مشعة جهازية (علاج السترونتيوم) مفيداً أيضاً لهؤلاء المرضى. في بعض الأماكن (مثل سرطان الثدي)، يمكن استخدام العلاج الكيميائي في تدبير النقائل العظمية.

الانصباب الجنبي الخبيث

وهو أحد المضاعفات الشائعة للسرطان و40٪ من جميع الانصبابات الجنبية تكون بسبب الأورام الخبيثة. الأسباب الأكثر شيوعاً هي سرطان الرئة والثدي، ويشير وجود الانصباب إلى مرض متقدّم وغير قابل للشفاء. تشمل الأعراض ضيق التنفس أو السعال أو عدم ارتياح في الصدر، والتي يمكن أن تكون ممضّة أو ذات جنب (التهاب جنب). التشخيص والتدبير للجنب تمت مناقشته في الفصل 22.

33.15 كيفية بزل انصباب الجنب الخبيث

- اطلب من المريض الجلوس والانحناء للأمام قليلاً
- حدّد الموقع المناسب للبزل والذي يجب أن يكون في منتصف خط الكتف أسفل الجزء العلوي من مستوى السائل وفوق الحجاب الحاجز
- تأكد من أن الموقع تحت مستوى السائل عن طريق مراجعة الأشعة السينية للصدر وقرع الصدر
- تسريب 1% ليدوكائين للجلد والمسافة الوربية مباشرة فوق الضلع السفلي
- أثناء تقدّم الإبرة، قم بالشفط في كل خطوة قبل حقن المخدر الموضعي
- عند الوصول إلى تجويف الجنب يجب أن تكون قادر على بزل سائل الجنب، وعند القيام بذلك لاحظ عمق الإبرة
- أدخل إبرة بزل الصدر في الحيّز الجنبي عن طريق دفعها على طول المسار نفسه الذي تمّ استخدامه للتخدير الموضعي وتوصيلها بصمّام ثلاثي الاتجاهات وحاوية لتجميع السائل
- انزح أو صرّف الانصباب الجنبي كحد أقصى 1.5لتر وإذا كان الانصباب أكبر من ذلك كرّر العملية في وقت آخر حسب الضرورة
- قد تحتاج لاستخدام قثطرة تصريف موجهة بالإيكو إذا ثبت أن الانصباب صعب التصريف
- قد تكون المصرّفات الدائمة مفيدة في بعض المرضى الذين يعانون من الانصباب المتكرر حيث يكون إيثاق الجنب غير ممكن

الاستقصاءات والتدبير

بزل الجنب هو الفحص الرئيسي وقد يظهر وجود خلايا خبيثة. عادة ما تكون الانصبابات الخبيثة دموية المظهر مع نسبة

مرتفعة ل LDH الانصباب بالنسبة ل LDH المصل (>0.6) ونسبة بروتين السائل إلى بروتين المصل تكون مرتفعة (>0.5). يجب أن يركز العلاج على تخفيف الأعراض وأن يكون مصمم وفقاً للحالة البدنية للمريض والتشخيص. قد يكون البزل وحده علاج مناسب للمرضى الضعفاء الذين يعانون من متوسط عمر متوقع محدود (**الإطار 33.15**).

عند المرضى الذين يعانون من الانصباب الجنبي الخبيث كمظهر أولي لسرطان الثدي، سرطان الرئة صغير الخلايا أو أورام الخلايا المنتشة أو سرطان الغدد الليمفاوية يجب إعطاؤهم علاج كيميائي جهازي لمحاولة علاج المرض الجنبي. تشمل خيارات العلاج للمرضى الذين يعانون من الانصباب الجنبي المتكرر، استئصال الجنبة والتحويلة الجنبية البريتوانية. من الناحية المثالية، يجب محاولة إجراء إيثاق الجنب بمجرد تكرار الانصباب بعد التصريف الأولي.

المداواة في علم الأورام

قد يكون العلاج المضاد للسرطان إما شافياً أو تلطيفياً، وهذا التمييز يؤثر على نهج التدبير عند المرضى. يجب تسجيل الهدف من العلاج في الملاحظات الطبية.

- يعد العلاج الكيميائي التلطيفي العلاج الأكثر شيوعاً ويستخدم في المقام الأول لعلاج المرضى الذين لديهم نقائل. ويكون الهدف تحسين الأعراض مع التركيز على تحسين نوعية الحياة، ويعد أي زيادة في البقيا على قيد الحياة ثانوية. نتيجة لذلك، يجب أن يكون العلاج جيد التحمل ويجب أن يهدف إلى تقليل الآثار الضارة.
- يتم إعطاء العلاج الكيميائي المساعد بعد التدخل الأولي المصمم لتقليل حجم الورم وإزالة جميع الأورام العيانية. ثم يتم إعطاء العلاج الكيميائي بقصد القضاء على الورم المجهري الذي لا يزال قائماً. وينصب التركيز على تحقيق تحسن في البقيا على قيد الحياة بشكل عام والقضاء على الأورام.
- يعد العلاج الكيميائي المساعد الجديد أو العلاج الطبي الأولي العملية التي يتم فيها إعطاء العلاج الكيميائي أولاً قبل إجراء إزالة الخلايا المخطط له. يمكن أن يؤدي ذلك إلى تقليل متطلبات الجراحة، وزيادة احتمالية نجاح عملية إزالة الكتل، وتقليل مدة الإقامة في المستشفى وتحسين لياقة المريض قبل جراحة إنقاص الحجم. هذا الإجراء له نفس أهداف العلاج المساعد ولكنه يخلق فرصة للبحث عن النقائل لقياس الاستجابات للعلاج والارتباط بالعينات اللاحقة التي تمت إزالتها في وقت الجراحة.
- تتمّ الوقاية الكيميائية عبر استخدام العوامل الدوائية لمنع تطور السرطان لدى المرضى الذين تم تحديدهم على أنهم معرضون لخطر خاص. لذلك تهدف العوامل المستخدمة إلى تعديل المخاطر، وعلى هذا النحو، لا ينبغي أن يكون لها آثار ضارة كبيرة.

العلاج الجراحي

للجراحة دور محوري في تدبير السرطان. هناك ثلاث حالات رئيسية ضرورية.

الخزعة

تعتبر الخزعة في الغالبية العظمى من الحالات، ضرورية لإجراء تشخيص نسيجي أو خلوي للسرطان، كما ستوفر الدراسة النسيجية معلومات مهمة مثل نوع الورم والتمايز، للمساعدة في التدابير اللاحقة. يمكن الحصول على دراسة خلوية عن طريق الرشف بالإبرة الدقيقة ولكن يفضل عادة أخذ خزعة. يمكن أن يكون هذا خزعة أساسية أو خزعة موجهة بالإيكو أو خزعة استئصالية.

الاستئصال

التدابير العلاجية الرئيسية لمعظم أنواع السرطان الصلب هي الاستئصال الجراحي. في الحالات المبكرة الموضعية من سرطان القولون والمستقيم والثدي والرئة، تكون معدلات الشفاء مرتفعة مع الجراحة. هناك أدلة متزايدة على أن النتائج مرتبطة بالخبرة الجراحية، وتضم معظم الفرق متعددة التخصصات

جراحين ذوي خبرة في تدبير سرطان معين. هناك بعض أنواع السرطان التي تعد الجراحة واحدة من خيارين أو أكثر للتدابير الأولية، ويتمثل دور الفريق متعدد التخصصات في التوصية بالعلاج المناسب لمريض معين. ومن الأمثلة على ذلك سرطان البروستات والخلايا الانتقالية في المثانة، حيث قد يكون العلاج الشعاعي والجراحة فعالين بنفس القدر.

العلاج التلطيفي

غالباً ما تكون الإجراءات الجراحية هي الطريقة الأسرع والأكثر فعالية لتخفيف الأعراض. ومن الأمثلة على ذلك علاج سلس البراز مع فغر القولون المعطل. تثبيت الكسور المرضية وتخفيف ضغط الحبل الشوكي؛ وعلاج الآفات الجلدية الفطرية عن طريق جراحة "toilet". ويتجلى الدور الأكثر تخصصاً للجراحة باستئصال الكتل المتبقية بعد العلاج الكيميائي، وفي حالات مختارة جداً، استئصال النقائل.

العلاج الكيميائي الجهازي

تصنف أدوية العلاج الكيميائي حسب طريقة عملها. ويكون لها أكبر فعالية عند تكاثر الخلايا وهذا يوفر الأساس المنطقي لاستخدامها في علاج السرطان. ومع ذلك، فإن عوامل العلاج الكيميائي ليست خاصة بالخلايا السرطانية، والآثار الجانبية للعلاج هي نتيجة لإجراءاتها المضادة للتكاثر في الأنسجة الطبيعية كنقي العظم والجلد والأمعاء.

العلاج التشاركي

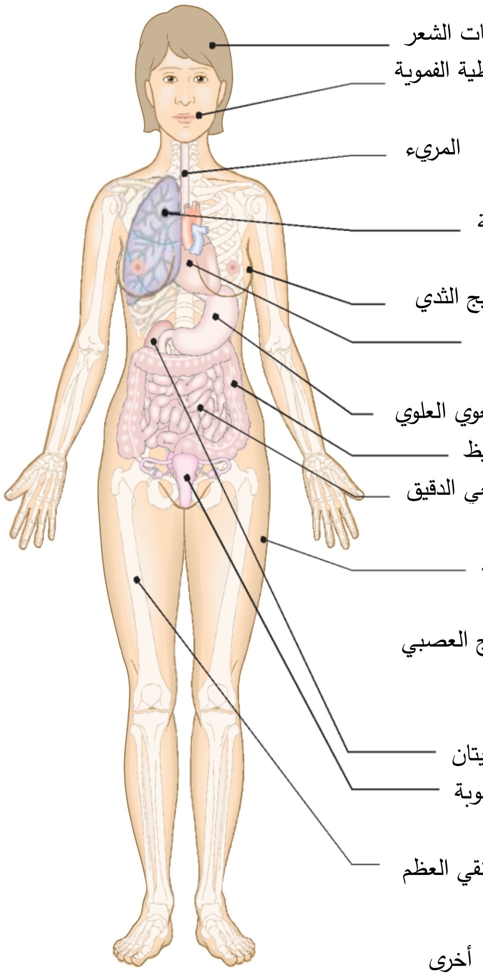
يتم تحديد جدول الجرعات والفاصل الزمني عن طريق اختيار الأدوية وفرص التعافي من السرطان واستعادة الأنسجة الطبيعية. بالنسبة لمعظم أنظمة العلاج الكيميائي الشائعة، يتم إعطاء العلاج كل 21 أو 28 يوماً، والذي يحدد دورة واحدة. غالباً ما تستخدم دورة العلاج ما يصل إلى 6 كورسات من العلاج. يمكن تحقيق زيادة في الفعالية عن طريق تغيير نهج العلاج. في بعض الحالات، سيؤدي ذلك إلى زيادة السمية أيضاً، ولكنه يمكن أن يغير طبيعة السمية ويتم تقييم هذه التطورات في التجارب السريرية.

- العلاج بجرعة منخفضة هو النهج القياسي ويتم إعطاء معظم العلاج الكيميائي الملطف بهذه الطريقة. تبدأ الدورة التالية بمجرد تعافي وظيفة نقي العظم بشكل كاف لبدء العلاج (العدلات $> 1.0 \times 10^{9}$ / لتر والصفائح الدموية $> 100 \times 10^{9}$ / لتر).
- يستخدم العلاج بجرعة عالية جرعة دواء فردية أعلى لتحقيق قتل أعلى للخلايا ولكنه يؤدي إلى مزيد من سمية لنقي العظم. يمكن تصغير ذلك باستخدام G-CSF. يسمح هذا النهج بإعطاء المزيد من الأدوية ضمن نفس جدول الإعطاء، ولكن يمكن أن يكون إجمالي الجرعة المستلمة أقل من الجرعة المقصودة بسبب قيود السمية غير الدموية.
- يتضمن العلاج المكثف بالجرعة تجزئة الجرعة المقصودة من الدواء وإعطاء كل جزء على أساس أكثر تكراراً (غالبا أسبوعياً). تنتج كل جرعة فردية سمية أقل ولكن التأثير المضاد للسرطان يرتبط بالجرعة التراكمية بمرور الوقت. يمكن لمثل هذا النهج التغلب على مقاومة الأدوية، وإنتاج قتل أكبر للخلايا، وفي بعض الحالات، ينتج استجابة للتدبير الأسبوعي عندما يوضح الجدول الزمني لمدة 3 أسابيع عدم الاستجابة أو حتى تطور المرض.
- يتضمن العلاج بالتناوب إعطاء أدوية مختلفة بطريقة متناوبة. يستخدم هذا بشكل شائع مع الأورام الخبيثة الدموية وهو مصمم لعلاج مجموعات فرعية مختلفة من الخلايا السرطانية حيث قد تكون الخلايا المستنسخة الفردية مقاومة لواحد أو أكثر من العوامل.

الآثار الجانبية

معظم المواد السامة للخلايا لها نافذة أو مؤشر علاجي ضيق ويمكن أن يكون لها آثار ضارة كبيرة، كما هو موضح في الشكل 33.6. غالباً ما تكون هناك حاجة إلى علاج داعم كبير لتمكين المرضى من تحمل العلاج وتحقيق الفائدة. يُعدُّ

الغثيان والإقياء شائعان، ولكن مع مضادات الإقياء الحديثة، والأنظمة العلاجية مثل المزيج من ديكساميثازون ومضادات مستقبلات 5-هيدروكسيتريبتامين ($5-HT_3$، السيروتونين) الانتقائية للغاية مثل أوندانسيترون، يتلقى معظم المرضى الآن العلاج الكيميائي دون أي مشاكل كبيرة. تثبيط النقي شائع مع جميع السموم الخلوية تقريباً وهذا لا يحد من جرعة الدواء فحسب، بل يمكن أن يسبب أيضاً مضاعفات تهدد الحياة. يمكن تقليل خطر قلة العدلات باستخدام عوامل نمو محددة تسرع إعادة تعداد خلايا السلائف النخاعية. يُعدّ G-CSF الأكثر استخداماً، والذي يستخدم على نطاق واسع بالاقتران مع أنظمة العلاج الكيميائي التي تحفز معدلاً مرتفعاً من قلة العدلات، وفي الآونة الأخيرة، تم استخدامه لتسريع تدبير العلاج الكيميائي، تمكين إعطاء الجرعات القياسية على فترات أقصر حيث كان عامل تحديد المعدل هو الوقت الذي يستغرقه عدد العدلات المحيطية للتعافي. وقد ثبت الآن أن أنظمة العلاج الكيميائي المتسارعة تقدم مزايا علاجية في سرطان الرئة ذي الخلايا الصغيرة، والأورام اللمفاوية وربما سرطان الثدي.



العلاج الشعاعي	المعالجة الكيماوية (غالبا من نوع واحد)	
الحاصّة	الحاصّة	جريبات الشعر
التهاب المخاطية	التهاب المخاطية	المخاطية الفموية
جفاف الفم		
التهاب المخاطية	التهاب المخاطية	المريء
تضيقات		
سُعال	تليّف	الرئة
تليّف		
خطورة سرطان الثدي↑		نسيج الثدي
خطورة الداء القلبي الإقفاري↑	لانظميات	القلب
	قصور قلب	
	غثيان وإقياء	السبيل المعوي العلوي
	التهاب المخاطية، إسهال	المعى الغليظ
غثيان، إسهال		المعى الدقيق
تليّف وانثقاب		
حمامى وتوسف	حمامى	الجلد
توسع الشعيرات، ترقق الجلد		
	اعتلال أعصاب حسى	النسيج العصبي
	اعتلال أعصاب حركى	
	صمم عصبى	
	قصور كلوي	الكليتان
قصور قندي باكر	قصور قُندي باكر	الخصوبة
	انقطاع طمث	
قلة العدلات	قلة العدلات، فقر دم	نقي العظم
↓ خضاب الدم، تعداد الصفيحات	قلّة الصفيحات	
زيادة خطورة الخباثات		أعضاء أخرى
نقص النمو		أطفال

الشكل 33.6 الأثار الجانبية للعلاج الكيماوي والعلاج الشعاعي. تظهر الأثار الحادة باللون الوردي والأثار المتأخرة باللون الأزرق.

العلاج الشعاعي

ينطوي العلاج الشعاعي على علاج السرطان بالإشعاع المؤين. بالنسبة لبعض أنواع السرطان الموضعية، قد يكون ذلك علاجياً. يمكن توصيل الإشعاع المؤين عن طريق الإشعاع المنبعث من تلاشي النظائر المشعة أوعن طريق حزم الإشعاع عالية الطاقة، وعادة ما تُستخدم الأشعة السينية. عادة ما يتم استخدام ثلاث طرق:

- العلاج عن بعد: تطبيق من مسافة بعيدة بواسطة مسرع خطي.
- العلاج الشعاعي الموضعي: التطبيق المباشر لمصدر مشع على الورم أو داخله. وهذا يسمح بتوصيل جرعة عالية جداً وموضعية من الإشعاع وهو جزء لا يتجزأ من تدبير السرطانات الموضعية في الرأس والرقبة وسرطان عنق الرحم وبطانة الرحم.
- الحقن الوريدي للنظائر المشعة: مثل اليود 131 لسرطان الغدة الدرقية والسترونتيوم 89 لعلاج النقائل العظمية من سرطان البروستات.

يتم تقديم غالبية العلاجات عن طريق المسرعات الخطية، والتي تنتج حزماً من الإلكترون أو الأشعة السينية ذات الطاقة العالية التي تستخدم لاستهداف أنسجة الورم. التأثير البيولوجي للإشعاع المؤين هو التسبب في أضرار قاتلة وشبه مميتة للحمض النووي. نظراً لأن الأنسجة الطبيعية حساسة للإشعاع أيضاً، يجب تصميم العلاج لزيادة تعرض الورم وتقليل تعرض الأنسجة الطبيعية. هذا ممكن مع تقنيات التصوير الحديثة مثل التصوير المقطعي المحوسب والتصوير بالرنين المغناطيسي، مما يسمح بتصور أفضل للأنسجة الطبيعية والأورام. بالإضافة إلى ذلك، تسمح تقنيات مثل العلاج الشعاعي المطابق، حيث يتم استخدام الحزم المربعة أو المستطيلة بدلاً من التقليدية، باستهداف أكثر دقة للورم، وتقليل حجم الأنسجة الطبيعية المشععة بنسبة تصل إلى 40٪ مقارنة بالتقنيات غير المطابقة. تستخدم الاختلافات البيولوجية بين الأنسجة الطبيعية والأنسجة السرطانية للحصول على فوائد علاجية. ومن الأمور الأساسية في ذلك التجزئة، والتي تستلزم توصيل الإشعاع كعدد من الجرعات الصغيرة على أساس يومي. هذا يسمح للخلايا الطبيعية بالتعافي من التلف الإشعاعي ولكن الانتعاش يحدث بدرجة أقل في الخلايا الخبيثة. تختلف أنظمة التجزئة، ولكن عادةً ما يتم تقديم العلاجات الجذرية التي تعطى بقصد علاجي في 20–30 جزءاً تعطى يومياً في 5 أيام في الأسبوع، على مدى 4–6 أسابيع. يمكن أن يكون العلاج الإشعاعي مفيداً للغاية لتخفيف الأعراض، وبالنسبة للعلاجات الملطفة مثل هذه، عادة ما يكون عدد أقل من الأجزاء (1–5) كافياً. تختلف الأنسجة الطبيعية والخبيثة على نطاق واسع في حساسيتها للعلاج الإشعاعي. تعتبر أورام الخلايا المنتشة والأورام اللمفاوية حساسة للغاية للإشعاع والجرعات المنخفضة نسبياً كافية للعلاج، لكن معظم أنواع السرطان تتطلب جرعات قريبة من أو أبعد من تلك التي يمكن تحملها من قبل التراكيب الطبيعية المجاورة. تختلف الأنسجة الطبيعية أيضاً في حساسيتها الإشعاعية، ويعد الجهاز العصبي المركزي والأمعاء الدقيقة والرئة من بين الأكثر حساسية. تعتمد الآثار الجانبية للعلاج الإشعاعي (انظر **الشكل 33.6**) على الأنسجة الطبيعية المعالجة وحساسيتها للإشعاع والجرعة المقدمة.

الآثار الجانبية

يحدث رد فعل التهابي حاد عادة في نهاية معظم العلاجات الجذرية ويتركز في المنطقة المعالجة. على سبيل المثال، تفاعلات الجلد شائعة مع العلاج الإشعاعي لجدار الثدي أو الصدر، والتهاب المستقيم والتهاب المثانة مع علاج المثانة أو البروستات. تستقر هذه التفاعلات الحادة على مدى بضعة أسابيع بعد العلاج، على افتراض عدم تجاوز تحمل الأنسجة الطبيعي. تتطور الآثار المتأخرة للعلاج الإشعاعي بعد 6 أسابيع أو أكثر من العلاج وتحدث في 5–10٪ من المرضى. ومن الأمثلة على ذلك تلف العصب العضدي والتليف تحت الجلد بعد علاج سرطان الثدي، وانكماش وتليف المثانة بعد علاج سرطان المثانة. هناك خطر من إحداث السرطان بعد العلاج الإشعاعي، والذي يختلف باختلاف الموقع المعالج

وعلى ما إذا كان المريض قد تلقى علاجاً آخر مثل العلاج الكيميائي.

العلاج الهرموني

يستخدم العلاج الهرموني بشكل شائع في علاج سرطان الثدي وسرطان البروستات. تستجيب أورام الثدي ذات التعبير الإيجابي عن مستقبلات هرمون الاستروجين (ER) بشكل جيد للعلاج المضاد للإستروجين، وأصبح تقييم حالة ER الآن معياراً في تشخيص سرطان الثدي. تتوفر الآن العديد من الأدوية التي تقلل من مستويات هرمون الاستروجين أو تمنع آثار هرمون الاستروجين على المستقبلات. عند استهدافه بشكل مناسب، يقلل العلاج الهرموني المساعد من خطر الانتكاس والموت على الأقل بقدر العلاج الكيميائي، وفي الحالات المتقدمة يمكن أن يؤدي إلى مرض مستقر وهدأة قد تستمر من أشهر إلى سنوات، مع سمية مقبولة. قد يكون العلاج الهرموني فعالاً في أنواع السرطان الأخرى. في سرطان البروستات، يمكن أن يوفر العلاج الهرموني (مثل نظائر الهرمون المطلق للهرمون اللوتيني (LHRH) مثل goserelin و/أو مضادات الأندروجين مثل bicalutamide) التي تهدف إلى تقليل مستويات الأندروجين تحكماً جيداً على المدى الطويل في المرض المتقدم، ولكن لا يوجد دليل مقنع على أنه علاج فعال بعد الجراحة العلاجية المحتملة. تنشط المركبات بروجستيرونية المفعول في علاج سرطان بطانة الرحم والثدي. في ضبط النقائل، يرتبط استخدام البروجستيرون (مثل ميغاسترول أسيتات) بمعدلات استجابة تتراوح بين 20 و40٪ في سرطان بطانة الرحم. في سرطان الثدي، يتم استخدام المركبات بروجستيرونية المفعول عند المرضى الذين تقدم مرضهم مع العلاج التقليدي المضاد للإستروجين. آليتها الدقيقة في هذا الضبط ليست مفهومة تماماً.

العلاج المناعي

يمكن أن يؤدي التحفيز العميق لجهاز المناعة لدى المريض في بعض الأحيان إلى تغيير المسار الطبيعي للورم الخبيث، وكان اكتشاف الإنترفيرون هو الدافع لكثير من الأبحاث. على الرغم من أن الأورام الصلبة تظهر فائدة قليلة، إلا أن الإنترفيرون فعال في سرطان الجلد وسرطان الغدد اللمفاوية، وهناك أدلة على أنها مفيدة كعامل مساعد (بعد الجراحة والعلاج الكيميائي على التوالي) لتأخير النكس.

يمكن تحقيق استجابات مناعية أكثر قوة باستخدام عوامل قوية مثل IL-2 ولكن السمية الجهازية المصاحبة لها لا تزال مشكلة يجب التغلب عليها. يعتبر ريتوكسيماب المثال الأكثر وضوحاً على العلاج المناعي الناجح، وهو جسم مضاد ضد مستضد الخلايا البائية الشائع CD20. يزيد من معدلات الاستجابة الكاملة ويحسن البقيا على قيد الحياة في سرطان الغدد اللمفاوية اللاهودجكين ذو الخلايا الكبيرة المنتشرة عندما يقترن بالعلاج الكيميائي، وهو فعال في تخفيف سرطان الغدد اللمفاوية غير هودجكين الجريبي المتقدم.

العلاجات البيولوجية

أدى التقدم في المعرفة حول الأساس الجزيئي للسرطان إلى تطوير جيل جديد من العلاجات لمنع مسارات الإشارات المسؤولة عن نمو أورام معينة. وقد خلق هذا القدرة على استهداف الخلايا السرطانية بشكل أكثر انتقائية، مع انخفاض السمية للأنسجة الطبيعية. تتم مناقشة بعض الأمثلة أدناه، ولكن في السنوات القادمة، ستدخل العديد من هذه العوامل حيز الاستخدام السريري، مع إمكانية إحداث ثورة في نهجنا تجاه بعض أنواع السرطان.

Gefitinib/erlotinib

هذه العوامل تمنع نشاط EGFR، والذي يتم التعبير عنه بشكل مفرط في العديد من الأورام الصلبة. ومع ذلك، فإن نشاط الأدوية لا يعتمد على مقدار التعبير المفرط للمستقبلات ولكن على عوامل مثل عدد نسخة الجينات وحالة الطفرة.

Imatinib

تم تطوير Imatinib لتثبيط المنتج الجيني BCR ABL، وهو التيروزين كيناز، المسؤول عن ابيضاض الدم النقوي المزمن، وهو يقوم بذلك بشكل فعال للغاية. كما أنه فعال في ورم أنسجة

الجهاز الهضمي الخبيث (GIST)، وهو نوع من الساركوما التي لديها تعبير مفرط عن كيناز التيروزين على سطح خلية أخرى، c-kit هذا العامل لديه تحمل جيد ومفيد بشكل خاص في GIST، حيث يكون العلاج الكيميائي التقليدي أقل فعالية.

Bevacizumab

هذا جسم مضاد بشري أحادي النسيلة يثبط عامل نمو بطانة الأوعية الدموية A (VEGF-A)، والذي هو منبه رئيسي لتكوين الأوعية الدموية في الأورام. بيفاسيزوماب له فعالية في سرطان القولون والمستقيم والرئة والثدي والكلى والمبيض، على الرغم من إلغاء الترخيص لفعاليته لاحقاً لسرطان الثدي. في حين أن بيفاسيزوماب يبطئ معدل تطور سرطان الثدي النقيلي، إلا أنه كان له تأثير ضئيل على البقيا على قيد الحياة أو تحسين نوعية الحياة.

Trastuzumab

يستهدف تراستوزوماب (Herceptin) مستقبل HER2، وهو جين ورمي يتم التعبير عنه بشكل مفرط في حوالي ثلث سرطانات الثدي وفي عدد من الأورام الصلبة الأخرى (مثل سرطان المعدة). إنه فعال كعلاج أحادي العامل، ولكنه يحسن أيضا البقيا على قيد الحياة لدى مرضى سرطان الثدي المتقدم عند استخدامه مع العلاج الكيميائي. لسوء الحظ، يمكن أن يسبب تراستوزوماب فشل القلب بواسطة آلية بيولوجية غير معروفة، خاصة بالاشتراك مع دوكسوروبيسين.

تقييم العلاج

يتضمن تقييم العلاج تقييماً لمدة البقيا الإجمالية، والاستجابة للعلاج، ومعدل الهدأة، والبقيا على قيد الحياة بدون أمراض ومدة الاستجابة، ونوعية الحياة، وسمية العلاج. وقد وضعت معايير موحدة لقياس ذلك، بما في ذلك معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة (RECIST، الإطار 33.16) ومعايير السمية الشائعة. وهذا يسمح للأطباء بإبلاغ المرضى بدقة عن تشخيص وفعالية وسمية العلاج الكيميائي ويمكّن المرضى من القيام بدور فعال في قرارات العلاج.

33.16 معايير تقييم الاستجابة في الأورام الصلبة

الاستجابة	المعايير
الاستجابة الكاملة (CR)	اختفاء جميع الآفات المستهدفة
الاستجابة الجزئية (PR)	انخفاض بنسبة 30٪ على الأقل في مجموع أطول قطر (LD) للآفات المستهدفة، مع الأخذ في الاعتبار مجموع خط الأساس LD
المرض المتطور تدريجياً (PD)	زيادة بنسبة 20٪ على الأقل في مجموع LD للآفات المستهدفة، مع الأخذ في الاعتبار أصغر LD مسجل منذ بدء العلاج وزيادة لا تقل عن 5 مم أو ظهور آفة جديدة واحدة أو أكثر
المرض المستقر (SD)	لا تضاؤل كاف للوصول إلى PR ولا زيادة كافية لتحديد ل PD، مع الأخذ بعين الاعتبار أصغر مجموع لـ LD منذ بدء العلاج.

السمية المتأخرة للعلاج

تعتبر السمية المتأخرة لعلاج السرطان مهمة بشكل خاص للمرضى حيث يتم إعطاء العلاج متعدد العوامل بقصد الشفاء، قد يكون المريض شاباً ويعيش المزيد من المرضى لفترة أطول. هذا يمكن أن يسبب مراضة كبيرة: على سبيل المثال، يمكن أن يؤخر العلاج الشعاعي نمو العظام والغضاريف، ويضعف الفكر والوظيفة الإدراكية، ويسبب خللاً في منطقة ما تحت المهاد والغدة النخامية والغدة الدرقية. تشمل العواقب المتأخرة للعلاج الكيميائي فشل القلب بسبب السمية القلبية والتليف الرئوي والسمية الكلوية والسمية العصبية.

يمكن أن ينتج فشل الغدد التناسلية المبكر عن العلاج الكيميائي أو العلاج الشعاعي ويترك المريض ضعيف الخصوبة. يجب توعية المرضى بذلك قبل بدء العلاج، حيث

قد يكون من الممكن تخزين الحيوانات المنوية للمرضى الذكور قبل بدء العلاج؛ يجب تقديم هذا دائماً، إذا كان ذلك ممكن عملياً. قد يكون تخزين البويضات أو الأجنة بعد الإخصاب في المختبر خياراً للشابات. يتطور العقم عند جرعات العلاج الشعاعي الأعلى ولكن ضعف الانتصاب يظهر في المرضى الذين يتلقون جرعات عالية من العلاج الشعاعي في الحوض، كما هو الحال في سرطان البروستات. قد تكون هناك حاجة إلى دعم اجتماعي أو إضافي. يعتبر العقم وتأخر البلوغ من الآثار المتأخرة المحتملة للعلاج عند الأطفال، وخاصة الأولاد.

قد تحدث الأورام الخبيثة الثانية عن طريق علاج السرطان وتحدث بأكبر تواتر بعد العلاج الكيميائي. يمكن أن يحدث ابيضاض الدم الحاد الثانوي (في الغالب AML) بعد 1−2 سنوات من العلاج بمثبطات البويزوميراز II، أو بعد 2−5 سنوات من العلاج بعوامل الألكلة. الورم الخبيث الثاني الأكثر شيوعاً في مجال الإشعاع هو الساركوما العظمية ولكن الأنواع الأخرى تشمل ساركوما الأنسجة الرخوة وسرطان الدم.

سرطانات محددة

تمت مناقشة تشخيص السرطانات وتدبيرها بمزيد من التفصيل في مكان آخر من الكتاب (الإطار 33.17). نناقش هنا الإمراضية والسمات السريرية والاستقصاءات وتدبير الأورام الشائعة التي لم يتم تغطيتها في أي مكان آخر.

سرطان الثدي

وعلى الصعيد العالمي، يأتي معدل الإصابة بسرطان الثدي في المرتبة الثانية بعد الإصابة بسرطان الرئة، ويمثل السبب الرئيسي للوفيات المرتبطة بالسرطان بين النساء. سرطان الأقنية الغازية مع أو بدون سرطان الأقنية الموضعي (DCIS) هو النمط النسيجي الأكثر شيوعاً، حيث يمثل 70٪، بينما يمثل السرطان الفصيصي الغازي معظم الحالات المتبقية. يشكل سرطان القنوات الموضعي 20٪ من سرطانات الثدي المكتشفة عن طريق التصوير الشعاعي للثدي.

33.17 أنواع محددة من السرطان مشمولة في فصول أخرى

سرطان المثانة	الفصل 15
سرطان القولون والمستقيم	الفصل 21
متلازمات السرطان العائلية	الفصل 3
سرطان المعدة	الفصل 21
سرطان الخلايا الكبدية	الفصل 22
اللوكيميا	الفصل 23
سرطان الرئة	الفصل 17
سرطان الغدد اللمفاوية	الفصل 23
ورم الظهارة المتوسطة	الفصل 17
المايلوما	الفصل 23
سرطان المريء	الفصل 21
سرطان البنكرياس	الفصل 21
سرطان البروستات	الفصل 15
سرطان الكلى	الفصل 15
الورم المنوي	الفصل 15
سرطان الجلد	الفصل 29
الورم المسخي	الفصل 15
سرطان الغدة الدرقية	الفصل 18

ويكون متعدد البؤر في ثلث النساء ولديه خطر كبير من أن يصبح غازياً (10٪ في 5 سنوات بعد الاستئصال فقط). لا يسبب DCIS النقوي نقائل إلى العقد الليمفاوية، على الرغم من وجودها في 2٪ من الحالات التي يتم فيها فحص العقد، بسبب السرطان الغازي غير المكتشف. السرطان الفصيصي الموضعي (LCIS) هو عامل خطر مؤهب للإصابة بالسرطان في أي من الثديين (7٪ في 10 سنوات). ويرد في الإطار 33.18 بيان البقيا على قيد الحياة لسرطان الثدي حسب المرحلة.

33.18 معدلات البقاء على قيد الحياة لمدة خمس سنوات لسرطان الثدي حسب المرحلة

مرحلة الورم	تعريف المرحلة	البقيا على قيد الحياة لمدة 5 سنوات (٪)
I	الورم < 2 سم، لا يوجد انتقال للعقد اللمفاوية	96
II	الورم 2–5 سم و/أو ينتقل إلى العقد اللمفاوية الإبطية	٨١
III	يتركز في جدار الصدر أو الجلد و/أو الغدد اللمفاوية الإبطية	52
IV	النقائل	18

الإمراضية

تلعب كل من العوامل الوراثية والهرمونية دوراً في الإمراضية. حوالي 5–10 ٪ من سرطانات الثدي وراثية وتحدث في المرضى الذين لديهم طفرات في جينات BRCA1 أو BRCA2 أو AT أو TP53.

ارتبط التعرض لفترات طويلة للإستروجين المرتبط بالحيض المبكر وانقطاع الطمث المتأخر واستخدام العلاج بالهرمونات البديلة (HRT) بزيادة المخاطر. تشمل عوامل الخطر الأخرى السمنة وتناول الكحول وعدم الولادة والحمل الأول المتأخر. لا يوجد دليل محدد يربط استخدام حبوب منع الحمل بسرطان الثدي.

المظاهر السريرية

يكتشف سرطان الثدي عادة نتيجة لفحص التصوير الشعاعي للثدي أو الاحساس بكتلة واضحة مع إفرازات الحلمة في 10٪ من الحالات وألم في 7٪ من المرضى. تشمل الأعراض الأقل شيوعاً السرطان الالتهابي مع تصلب منتشر في جلد الثدي، والأخير يحمل إنذاراً سيئاً. سيعاني حوالي 40٪ من المرضى من نقائل عقدية إبطية، مع احتمال ارتباطه بزيادة حجم الورم الرئيسي. نادراً ما توجد النقائل البعيدة عند التشخيص والمواقع الأكثر شيوعاً للانتشار هي العظام (70٪) والرئة (60٪) والكبد (55٪) وغشاء الجنب (40٪) والغدة الكظرية (35٪) والجلد (30٪) والدماغ (10–20٪).

الاستقصاءات

بعد الفحص السريري، يجب أن يخضع المرضى للتصوير باستخدام التصوير الشعاعي للثدي أو التقييم بالإيكو، وخزعة باستخدام الرشف بإبرة دقيقة وإرسالها للدراسة الخلوية أو الخزعة الأساسية للدراسة النسيجية. يجب إجراء التقييم النسيجي لتقييم نوع الورم وتحديد حالة مستقبلات هرمون الاستروجين والبروجسترون (ER / PR) وحالة HER2. في حالة الاشتباه في انتشار بعيد، يلزم إجراء التصوير المقطعي المحوسب للصدر والبطن وفحص العظم بالنظائر المشعة. يتم استخدام التنميط الفرعي الجزيئي لتصنيف الأورام إلى أربعة أنواع فرعية رئيسية: اللمعي A، واللمعي B، والنوع HER2، والنوع القاعدي (غالباً ما يطلق عليه "السلبي الثلاثي"، لأن هذه الأورام سلبية ER وPR وHER2). قد يسمح هذا باختيار أكثر استهدافاً للعلاجات في المستقبل.

التدبير

تعتبر الجراحة الدعامة الأساسية للعلاج لمعظم المرضى، ويمكن أن يتراوح ذلك من استئصال الكتلة الورمية، حيث تتم إزالة الورم فقط، إلى استئصال الثدي، حيث تتم إزالة الثدي بالكامل. تعتبر جراحة الحفاظ على الثدي فعالة مثل استئصال الثدي إذا كان من الممكن تحقيق استئصال كامل بهوامش سلبية. يتم أخذ عينات من العقد اللمفاوية في وقت الجراحة. يتم إعطاء العلاج الشعاعي المساعد لتقليل خطر النكس الموضعي إلى 4–6٪. يعمل العلاج الهرموني المساعد على تحسين البقيا على قيد الحياة بشكل عام عند المرضى قبل وبعد انقطاع الطمث الذين لديهم أورام تعبر عن ER. المرضى المعرضون لخطر منخفض، والذين لديهم أورام صغيرة وإيجابية ER، يحتاجون فقط إلى علاج هرموني مساعد مع عقار تاموكسيفين. يجب أن يتلقى المرضى الذين لديهم أورام إيجابية ER والذين هم في مرحلة قبل انقطاع الطمث نظير LHRH. مثبطات الأروماتاز لها فائدة أيضاً في هذا العلاج ولكنها لا تزال قيد الاستقصاء.

يعتبر العلاج الكيميائي المساعد للمرضى المعرضين لخطر النكس. تشمل العوامل التي تزيد من خطر النكس ورماً يبلغ طوله > 1 سم، أو ورماً سلبي ER أو وجود عقد ليمفاوية إبطية مصابة. يجب تقديم العلاج الكيميائي المساعد لهؤلاء المرضى، مما يحسن البقيا على قيد الحياة بشكل عام. تمت دراسة دور العلاج المساعد من خلال التحليلات التلوية والبيانات التي تدعم استخدام تراستوزوماب المساعد، وهو جسم مضاد أحادي النسيلة متوافق مع البشر ل HER2، بالإضافة إلى العلاج الكيميائي القياسي للنساء المصابات بسرطان الثدي الإيجابي المبكر HER2.

يشمل تدبير النقائل العلاج الشعاعي لتخفيف النقائل العظمية المؤلمة والمعالجة الغدية الصماوية كخط ثاني للعلاج مع مثبطات الأروماتاز، والتي تمنع إنتاج هرمون الاستروجين المحيطي في أنسجة الغدة الكظرية والدهنية. يمكن علاج مرض ER السلبي المتقدم بالعلاج الكيميائي المركب.

سرطان المبيض

يعتبر سرطان المبيض أكثر الأورام النسائية شيوعاً في الدول الغربية. تكون معظم سرطانات المبيض ظهارية في الأصل (90 ٪)، وما يصل إلى 7 ٪ من النساء المصابات بسرطان المبيض لديهن قصة عائلية إيجابية. غالباً ما يكتشف المرضى في وقت متأخر من سرطان المبيض مع ازعاج غامض في البطن وآلام أسفل الظهر والانتفاخ وتغيير عادة الأمعاء وفقدان الوزن. في بعض الأحيان، تكون الانتشارات البريتونية واضحة مثل "كعكة" وعقيدات في السرة (عقيدات الأخت ماري جوزيف).

الإمراضية

تلعب العوامل الوراثية والبيئية دوراً في الإمراضية. يزداد خطر الإصابة بسرطان المبيض لدى المرضى الذين لديهم طفرات BRCA1 أو BRCA2، ومجموعات Lynch من النمط الثاني (نوع فرعي من سرطان القولون الوراثي غير السلائلي، HNPCC) لديها أورام المبيض وبطانة الرحم والقولون والمستقيم والمعدة بسبب طفرات إنزيمات إصلاح عدم التطابق. التقدم في العمر، وعدم الولادة، وتحفيز المبيض، والعرق القوقازي كلها تزيد من خطر الإصابة بسرطان المبيض، في حين يبدو أن الإباضة المكبوتة تحمي، لذلك ثبت أن الحمل والرضاعة الطبيعية لفترات طويلة وحبوب منع الحمل تقلل من خطر الإصابة بسرطان المبيض.

الاستقصاءات

يشمل الفحص الأولي للمرضى الذين يشتبه في إصابتهم بسرطان المبيض التصوير بالإيكو والتصوير المقطعي المحوسب. غالباً ما يتم قياس المستويات المصلية للواسم الورمي CA-125. تلعب الجراحة دوراً رئيسياً في تشخيص سرطان المبيض وتحديد مراحله وعلاجه، وفي الحالات المبكرة، يتم إجراء جس الأحشاء والغسيل البريتوني والخزعات بشكل عام لتحديد امتداد المرض.

التدبير

في المرحلة المبكرة، تعد الجراحة التي يتبعها العلاج الكيميائي المساعد مع كاربوبلاتين، أو كاربوبلاتين بالإضافة إلى باكليتاكسيل، العلاج المفضل. يجب أن تشمل الجراحة إزالة الورم جنباً إلى جنب مع استئصال الرحم الكلي عبر البطن، واستئصال البوق والمبيض الثنائي، واستئصال الثرب. حتى في المراحل المتقدمة، يتم إجراء الجراحة لإزالة الورم ويتبعها علاج كيميائي مساعد، عادة باستخدام كاربوبلاتين وباكليتاكسيل. يشار إلى استخدام بيفاسيزوماب للمرضى الذين لديهم أورام عالية الدرجة والتي تم استئصالها دون المستوى الأمثل أو أولئك الذين لديهم نمط بيولوجي أكثر عدوانية.

يتم تحقيق مراقبة النكس من خلال مزيج من الكشف عن الواسم الورمي المصلي CA-125 والفحص السريري مع التصوير المقطعي المحوسب للواتي يشتبه عندهن بالنكس. يهدف العلاج الكيميائي كخط ثاني في العلاج إلى تحسين الأعراض ويجب عدم استخدامه لرفع CA-125 فقط في حالة عدم وجود أعراض. يمكن أن تشمل العلاجات المزيد من البلاتين / باكليتاكسيل مجتمعة، دوكسوروبيسين الشحمي أو

توبوتيكان. ترتبط هذه الأنظمة بمعدل استجابة يتراوح بين 10 و40٪. لوحظت أفضل الاستجابات عند المرضى الذين لديهم فترة خالية من العلاج لأكثر من 12 شهراً.

سرطان بطانة الرحم

يمثل سرطان بطانة الرحم 4٪ من جميع الأورام الخبيثة لدى الإناث، مما ينتج عنه خطر 1 من كل 73 مدى الحياة. يظهر لدى غالبية المرضى بعد انقطاع الطمث، مع ذروة الإصابة في سن 50–60 سنة. إن الوفيات الناجمة عن سرطان بطانة الرحم آخذة في الانخفاض حالياً. يعد نزف ما بعد انقطاع الطمث العرض الأكثر شيوعاً، والذي غالباً ما يؤدي إلى اكتشاف المرض قبل حدوث انتشار بعيد.

الإمراضية

يلعب هرمون الاستروجين دوراً مهماً في التسبب في سرطان بطانة الرحم، والعوامل التي تزيد من مدة التعرض للإستروجين، مثل عدم وجود ولادات والحيض المبكر وانقطاع الطمث المتأخر والعلاج التعويضي بالهرمونات غير المعاكس، تزيد من المخاطر. يعتبر سرطان بطانة الرحم أكثر شيوعاً بـ 10 مرات عند النساء البدينات ويعتقد أن هذا يرجع إلى ارتفاع مستويات هرمون الاستروجين.

الاستقصاءات

يتم تأكيد التشخيص عن طريق خزعة بطانة الرحم.

التدبير

تعتبر الجراحة العلاج المفضل وتستخدم للتصنيف المرحلي. يتم إجراء استئصال الرحم واستئصال البوق والمبيض الثنائي مع التشخيص الخلوي البريتواني، وفي بعض الحالات، تشريح العقد الليمفاوية. عندما يمتد الورم إلى ما وراء 50٪ من عضلية الرحم الداخلية أو يشمل عنق الرحم والغدد اللمفاوية الناحية، أو يكون هناك غزو للحيز الوعائي اللمفاوي، يوصى بالعلاج الشعاعي المساعد للحوض. يستخدم العلاج الكيميائي كعلاج مساعد ويستخدم العلاج الهرموني والعلاج الكيميائي لتخفيف الأعراض في المرض المتكرر.

سرطان عنق الرحم

هذا هو ثاني أكثر الأورام النسائية شيوعاً في جميع أنحاء العالم والسبب الرئيسي للوفاة التالية للسرطان عند النساء. يأخذ معدل الإصابة في الانخفاض في البلدان المتقدمة ولكنه مستمر في الارتفاع في الدول النامية. يعتبر اختبار اللطاخة غير الطبيعي العرض الأكثر شيوعاً، ولكن مع تقدم المرض موضعياً، يتظاهر بنزف مهبلي أو عدم الراحة أو الإفرازات أو الأعراض التي تعزى إلى تورط التراكيب المجاورة، مثل المثانة أو جدار المستقيم أو الحوض. في بعض الأحيان، يعاني المرضى من نقائل بعيدة إلى العظام والرئة.

الإمراضية

هناك ارتباط قوي بين سرطان عنق الرحم والنشاط الجنسي الذي يشمل الجنس في سن مبكرة وتعدد الشركاء الجنسيين. وللعدوى بفيروس الورم الحليمي البشري دور سببي هام، وقد عزز ذلك إدخال برامج لتحصين المراهقين ضد فيروس الورم الحليمي البشري في محاولة لمنع تطور سرطان عنق الرحم في وقت لاحق.

الاستقصاءات

يتم التشخيص عن طريق اللطاخة أو الخزعة المخروطية. قد يتطلب الفحص الإضافي تنظير المثانة والتنظير السيني المرن إذا كانت هناك أعراض تشير إلى المثانة أو القولون أو المستقيم. على عكس الأورام الخبيثة النسائية الأخرى، فإن سرطان عنق الرحم هو مرض مرحلي سريرياً، على الرغم من أن التصوير بالرنين المغناطيسي غالباً ما يستخدم لتوصيف الورم الرئيسي. يجب الحصول على أشعة سينية روتينية للصدر للمساعدة في استبعاد ورم خبيث رئوي. يتم إجراء التصوير المقطعي للبطن والحوض للبحث عن ورم خبيث في الكبد والغدد اللمفاوية، ولإستبعاد موه الكلية وموه الحالب.

التدبير

هذا يعتمد على مرحلة المرض. يمكن علاج الورم ما قبل الخبيث بالاستئصال بالليزر أو التخثير الحراري، بينما في الورم المجهري يتم استخدام استئصال حلقة كبيرة من منطقة التحول (LLETZ) أو استئصال الرحم البسيط. يتطلب الورم الغازي ولكن الموضعي جراحة جذرية، في حين يمكن إعطاء العلاج الكيميائي والعلاج الشعاعي، بما في ذلك العلاج الشعاعي الموضعي، كعلاج أولي، خاصة في المرضى الذين لديهم علامات سوء إنذار مثل الورم الكبير أو المنتشر ناحياً، أوغزو العقدة اللمفاوية أو مجاورات الرحم. في المرض النقيلي، قد يكون العلاج الكيميائي القائم على سيسبلاتين مفيداً في تحسين الأعراض ولكنه لا يزيد من البقيا على قيد الحياة بشكل كبير.

أورام الرأس والرقبة

عادةً ما تكون سرطانات الرأس والرقبة من الأورام الحرشفية التي تنشأ في البلعوم الأنفي والبلعوم السفلي والحنجرة. وهي أكثر شيوعاً عند الذكور المسنين ولكنها تحدث الآن بتواتر متزايد في المجموعة الأصغر سناً، وكذلك عند النساء، خاصة عندما يتعلق الأمر بسرطانات البلعوم. يعتقد أن ارتفاع معدل الإصابة بسرطان الفم والبلعوم، خاصة في العالم المتقدم، ثانوي لعدوى فيروس الورم الحليمي البشري. يعتمد ظهور الأعراض على موقع الورم الأساسي وامتداد الورم. على سبيل المثال، قد تتظاهر سرطانات الحنجرة المبكرة ببحة في الصوت، في حين أن الورم الموضعي الأكثر انتشاراً قد يتظاهر بالألم بسبب غزو البنى الناحية أو بوجود كتلة في الرقبة. غالباً ما يكون لدى المرضى أعراض رئوية متأخرة، لأن هذا هو الموقع الأكثر شيوعاً للنقائل البعيدة (الإطار 33.19).

الإمراضية

ترتبط الأورام ارتباطاً وثيقاً بتاريخ من التدخين والإفراط في تناول الكحول، ولكن عوامل الخطر الأخرى المعترف بها تشمل فيروس إبشتاين بار لسرطان البلعوم الأنفي وعدوى فيروس الورم الحليمي البشري لأورام الفم والبلعوم.

33.19 الأعراض الشائعة حسب الموقع في سرطانات الرأس والرقبة

البلعوم

- عسر البلع
- ألم عند البلع
- ألم الأذن الرجيع
- تضخم العقد اللمفاوية

الفم

- القرحة غير الشافية
- ألم الأذن في نفس الجانب

تجويف الأنف والجيوب الأنفية

- إفرازات (دموية) أو انسداد

البلعوم الأنفي

- شفع
- صوت أجش
- متلازمة هورنر
- سيلان الأنف أو انسداده
- الصمم التوصيلي
- ألم غير نمطي في الوجه

البلعوم الفموي

- عسر البلع
- ألم
- ألم الأذن

الغدة اللعابية

- تورم غير مؤلم
- شلل العصب الوجهي

الاستقصاءات

مطلوب فحص دقيق للموقع الأساسي كجزء من عملية التصنيف، وسيحتاج معظم المرضى إلى تقييم وفحص بالمنظار تحت التخدير. يجب أخذ خزعات الأنسجة من أكثر المواقع التي يمكن الوصول إليها. التصوير المقطعي المحوسب للموقع الأساسي وللصدر هو الاستقصاء المفضل لتصور الورم، في حين أن التصوير بالرنين المغناطيسي قد يكون مفيداً في بعض الحالات.

التدبير

بشكل عام، يتم علاج غالبية المرضى الذين لديهم ورم بمرحلة مبكرة أو منتشر ناحياً بقصد الشفاء. في الأورام الموضعية حيث لا يوجد انتشار إلى العقد اللمفاوية، يمكن

تحقيق هدأة طويلة الأجل فيما يصل إلى 90٪ من المرضى الذين خضعوا للجراحة أو العلاج الشعاعي. غالباً ما يعتمد اختيار الجراحة مقابل العلاج الشعاعي على تفضيل المريض، حيث يمكن أن يكون العلاج الجراحي مشوهاً بنتيجة تجميلية سلبية.

يتم علاج المرضى الذين لديهم انتشار إلى العقدة اللمفاوية أو ورم خبيث بمزيج من الجراحة والعلاج الشعاعي (غالباً مع العلاج الكيميائي كعامل تحسس إشعاعي– تشمل العوامل المثبتة سيسبلاتين أو سيتوكسيماب)، وهذا ينتج هدأة طويلة الأجل في حوالي 60–70 ٪ من المرضى. يمكن تخفيف الورم الناكس أو النقيلي بمزيد من الجراحة أو العلاج الشعاعي للمساعدة في السيطرة الموضعية، ويبلغ معدل استجابة العلاج الكيميائي الجهازي حوالي 20–30٪. الأورام الخبيثة الثانية شائعة (3٪ سنوياً) بعد العلاج الناجح للأورام الأولية، ويجب تشجيع جميع المرضى على الإقلاع عن التدخين وشرب الكحول لتقليل مخاطرهم.

سرطان مجهول المنشأ

تم العثور على دليل لوجود النقائل عند بعض المرضى عند فحصهم الأولي، قبل تشخيص الموقع الأساسي للورم. في كثير من الحالات، تكشف الخزعة اللاحقة عن سرطان غدي ولكن الموقع الأساسي ليس واضحاً دائماً.

الاستقصاءات

في هذه الحالة، هناك رغبة بالاستقصاء عند هذا المريض إلى ما لا نهاية من أجل تحديد الموقع الأساسي الأصلي. ومع ذلك، هناك حل وسط بين الاستقصاء الشامل والحصول على معلومات كافية لتخطيط التدابير المناسبة. يطلب لجميع المرضى، الفحص النسيجي من موقع يمكن الوصول إليه للورم خبيث.

يمكن أن يُساعد المظهر النسيجي أخصائي علم الأمراض في تحديد الموقع الأساسي المحتمل، وبالتالي من الأفضل إجراء خزعة بدلاً من الرشف بإبرة دقيقة. يسمح الحجم الأكبر للأنسجة باستخدام الكيمياء المناعية. نادراً ما يشار إلى التصوير المكثف للبحث عن الموقع الأساسي للورم. غالباً ما يسمح التاريخ الدقيق لبدء الأعراض وعوامل الخطر (بما في ذلك القصة العائلية) بالاختيار الحكيم للتصوير والاختبارات التشخيصية الأخرى، مع الاحتفاظ باختبارات إضافية لمرضى محددين (الإطار 33.20).

33.20 الاختبارات التشخيصية الأولية للمرضى الذين يعانون من سرطان أولي غير معروف

- القصة التفصيلية والفحص السريري، بما في ذلك مناطق الثدي والعقد والجلد والأعضاء التناسلية والمستقيم والحوض
- تعداد الدم الكامل، اليوريا والشوارد، وظائف الكلى، اختبارات وظائف الكبد، الكالسيوم، تحليل البول، نازعة هيدروجين اللاكتات
- أشعة سينية للصدر
- مسح الأورام النقوية (في حالة الآفات الحالة للعظم)
- الأشعة المقطعية للصدر والبطن والحوض
- التنظير الهضمي العلوي والسفلي الموجه للأعراض
- الواسمات الورمية: مستضد البروستات النوعي (PSA) لدى الرجال، مستضد السرطان 125 (CA-125) لدى النساء المصابات بالورم الخبيث البريتوني أو الاستسقاء، الفا فيتو بروتين – (AFP) وموجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية (hCG)
- إيكو الخصية (إذا كانت السمات السريرية تشير إلى ورم الخلايا الإنتاشية)
- الفحص النسيجي للخزعة، مع الكيمياء الهيستولوجية المناعية إذا لزم الأمر

التدبير

يعتمد تدبير المريض على ظروفه، وكذلك على الموقع (المواقع) المعنية والمواقع الأولية المحتملة. يتجلى المبدأ الأساسي في ذلك بضمان استبعاد التشخيص القابل للشفاء. على سبيل المثال، لا تمنع النقائل الرئوية من ورم مسخي في الخصية من العلاج. ولا واحد أو اثنين من النقائل الكبدية من سرطان القولون والمستقيم. تعد المناقشة المبكرة مع طبيب الأورام ضمن فريق متعدد التخصصات أمر ضروري ويتجنب

ذلك الاستقصاءات غير الضرورية. على سبيل المثال، قد يؤكد اختبار حمل واحد معتمد على hCG عند شاب مصاب بنقائل الرئة وجود ورم مسخي ويسمح بالإعطاء السريع للعلاج الكيميائي بقصد الشفاء. لا ينبغي أن ينتظر العلاج بالضرورة تشخيصاً نهائياً. حيث يمكن أن يكون العلاج الشعاعي والتخفيف الجراحي والتسكين المناسب تدابير مفيدة. يبقى بعض المرضى متعافين من السرطان لعدة سنوات بعد استئصال ورم خبيث واحد من سرطان غدي غير معروف، مما يبرر هذا الإجراء عند مرضى مختارين. في أولئك الذين ليس لديهم علاج أولي واضح، قد يحقق العلاج الكيميائي الجهازي بعض الانخفاض في عبء الورم وتخفيف الأعراض، ولكن البقيا على قيد الحياة على المدى الطويل أمر نادر الحدوث.

الفرق متعددة التخصصات

الفريق متعدد التخصصات (MDT) أساسي في علم الأورام ويجتمع على أساس منتظم لمناقشة تقدم المريض وتوفير منتدى للتواصل متعدد التخصصات الذي يركز على المريض لتنسيق الرعاية واتخاذ القرار. إنها منصة يمكن للأطباء الفرديين من خلالها مناقشة الحالات أو المواقف المعقدة والاستفادة من الخبرة الجماعية لأعضاء الفريق لاتخاذ قرار بشأن أفضل نهج للمريض الفردي. يمكن أن يكون هذا مهماً بشكل خاص عند مناقشة المرضى الذين لديهم حالة نادرة أو في حالة نادرة. وتشمل الأدوار المحددة لفريق MDT ما يلي:

- تخطيط إجراءات التشخيص والتصنيف
- اتخاذ قرار بشأن طريقة العلاج الأولية المناسبة (الجراحة الأكثر شيوعاً ولكن استخدام العلاج الكيميائي المساعد الجديد قبل الجراحة الفاصلة آخذ في الازدياد)
- ترتيب مراجعة من قبل فريق الأورام لتخطيط تقييم المريض قبل العلاج الجهازي أو العلاج الشعاعي
- مناقشة متطلبات الدعم الإضافية للمريض الفردي، مثل العلاج الطبيعي؛ الدعم النفسي، السيطرة على الأعراض، الرعاية الغذائية أو إعادة التأهيل في فترة ما بعد الجراحة
- ضمان الوصول إلى معلومات دقيقة عن العلاج والتشخيص والآثار الجانبية والمسائل الأخرى ذات الصلة، مثل رعاية الهدأة.
- تخطيط استراتيجيات المراقبة
- ضمان الانتقال المناسب من العلاج بقصد الشفاء إلى العلاج التلطيفي
- تشجيع التوظيف في التجارب السريرية
- الاتفاق على السياسات التشغيلية لتقديم رعاية عالية الجودة للمرضى
- تخطيط ومراجعة بيانات التدقيق لضمان تقديم رعاية عالية الجودة للمرضى من قبل الفريق.

معلومات إضافية

الكتب والمقالات العلمية

Cassidy J, Bissett D, Spence RAJ, et al. Oxford handbook of oncology, 4th edn. Oxford: Oxford University Press; 2015.
Dark GG. Oncology at a glance. Chichester: Wiley–Blackwell; 2013. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer: the next generation. Cell 2011; 144:646–674.
Tobias J, Hochhauser D. Cancer and its management, 7th edn.
Chichester: Wiley–Blackwell; 2014.

المواقع

cancer.org *American Cancer Society: clinical practice guidelines.*
ctep.cancer.gov/reporting/ctc.html *Common toxicity criteria.*
info.cancerresearchuk.org/cancerstats/ *A wide range of cancer statistics that can be sorted by type or geographical location*

تم ترك هذه الصفحة فارغة

LA Colvin
M Fallon

34

العناية بالآلام وتسكينها

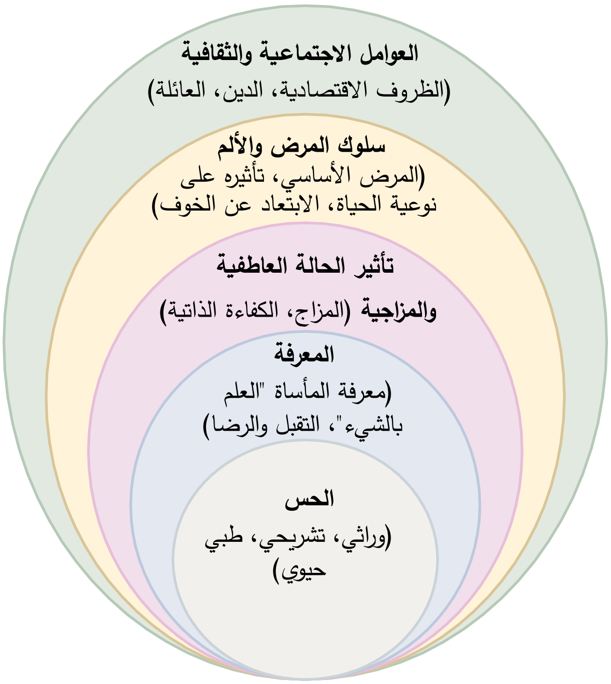
الألم 2168
علم التشريح ووظائف الأعضاء 2168
قواعد التدبير والعلاج 2176
متلازمات الألم المزمن 2185
الرعاية التلطيفية 2187
المشكلات التي تتم مواجهتها في المعالجات التلطيفية 2189
الموت والاحتضار 2197
للاستزادة /لمعلومات إضافية 2200

الألم

يُعرّف الألم بأنه إحساس وشعور مزعج، مرتبط بشكل أساسي بتخرب حقيقي أو وشيك في الأنسجة وهو من أكثر الأعراض شيوعاً والتي يُراجَع الطبيب لأجلها.

تطور فهمنا لآليات الألم في القرن 450 قبل الميلاد إلى حدٍ كبير بعد اقتراح أبقراط الذي قال فيه أنّ هذا الألم ينشأ نتيجة خلل في السوائل الحيوية. كما أننا نعلم الآن أن الألم هو عرض معقد ويتأثر بكثير من العوامل الاجتماعية والعاطفية والثقافية كما هو موضح في **الشكل 34.1**.

يحدث الألم الحاد استجابةً لحدوثِ التهابٍ في الأنسجة أو تلفٍ فيها فهو يلعب دوراً مهماً في حمايتها من التخرّب أو حدوث إصابة أكبر (كَون الألم الحاد يجعل المريض يراجع الطبيب)، بينما الألم المزمن لا يؤدي الوظيفة نفسها التي يُقدمها الألم الحاد (حماية النُسج)، إنما ينتج عنه إزعاج للمريض ومضايقة مستمرة مما يؤثر على حياة الفرد وإنتاجيته.


العوامل الاجتماعية والثقافية
(الظروف الاقتصادية، الدين، العائلة)
سلوك المرض والألم
(المرض الأساسي، تأثيره على
نوعية الحياة، الابتعاد عن الخوف)
تأثير الحالة العاطفية
والمزاجية (المزاج، الكفاءة الذاتية)
المعرفة
(معرفة المأساة "العلم
بالشيء"، التقبل والرضا)
الحس
(وراثي، تشريحي، طبي
حيوي)

الشكل رقم 34.1 النموذج البيولوجي والنفسي للألم: فتصور الألم وإدراكه يعتمد على إدراك الفرد وحالته العاطفية وخلفيته الثقافية والاجتماعية وعلى المرض الأساسي الحقيقي المسبب للألم وليس فقط على المُدخلات الحسية.

علم التشريح ووظائف الأعضاء Functional anatomy and physiology

يظهر تشريح الجهاز الحسي الوظيفي في **الشكلين 25.3** و **25.6** في **الفصل 25** وسنتناقش هنا حول الآليات المعنية بمعالجة الألم.

الأعصاب المحيطية Peripheral nerves

تحتوي الأعصاب المحيطية على عدة أنواع من الخلايا العصبية التي تُصنف إلى مجموعتين اعتماداً على تغليفها بالنخاعين من عدمه، فالمجموعة الأولى تكون مغمدة بالنخاعين وتمتاز بسرعة التوصيل لذا فهي مسؤولة عن استقبال الإشارات الحسية المختلفة مثل الحس العميق، واللمس الخفيف، والحرارة والبرودة والآلام الموضعية مثل وخز الدبوس. بينما تكون المجوعة الثانية غير مغمدة بالنخاعين وتكون سرعة السيالة العصبية فيها أقل وتوصيلها أبطأ بكثير من الألياف المغمدة بالنخاعين، وتعد هي المسؤولة عن نقل الآلام الموضعية الخفيفة وأحاسيس أخرى موضحة في **الإطار 34.1**. العصبونات الحسية (والمعروفة أيضاً باسم الخلايا العصبية الأولية الواردة) تقوم بوصل الحبل الشوكي مع المحيط من خلال نقل الأحاسيس من منطقة أو قطاع جلدي محدد إلى النخاع الشوكي، كما يمكن استخدام هذه الميزة في تحري وجود إصابة عصبية حسية من خلال غياب الحس في قطاع هذا العصب المصاب (انظر **الشكل 25.10**).

تكون القطاعات الجلدية في الأفراد الأصحاء واضحة ويمكننا تمييزها بينما تصبح الأحاسيس مشوشة وغير واضحة عند وجود آفة مرضية مما يعني أنه يمكن الشعور بالألم في المنطقة المجاورة لمنطقة العصب المُنبَّه. تحتوي العصبونات اللاإرادية أيضاً على ألياف مسؤولة عن نقل الأحاسيس الحشوية مثل المغص، يكون الألم الحشوي منتشر بشكل عام وغير موضّع بخلاف الألم الذي تنقله الأعصاب الحسية (ألم موضّع). يوضّح **الشكل 34.2** المسار التشريحي للعصبون الوارد والذي ينقل الأحاسيس الألمية. تنتقل الإشارات الألمية من المحيط إلى النخاع الشوكي بواسطة عدد من الخلايا العصبية الحسية وهي كالتالي:

34.1 أنواع الألياف العصبية

نمط الليف	قطره (بالميكرومتر)	سرعة التوصيل m\s	وظيفته
الألياف المغمدة بالنخاعين الكبيرة			
Aα	12 - 20	70 – 120	مسؤولة عن الحس العميق محركة للألياف العضلية
Aβ	5 – 12	30 – 70	حس اللمس الخفيف والضغط
A-	3 – 6	15 – 30	تحريك المغازل العضلية
الألياف المغمدة بالنخاعين الصغيرة			
A	2 – 5	12 – 30	تحديد الألم لموضعي الإحساس الحراري
B	3>	3 – 15	الألياف الذاتية قبل العقدة
ألياف غير مغمدة بالنخاعين			
C	0.4 – 1.3	0.5 – 3	الإحساس بالألم المنتشر إحساس حراري صعب التحديد الألياف الذاتية بعد العقدة

- جسم الخلية: يحتوي على النواة، ويتوضع في عقدة الجذر الخلفي للنخاع الشوكي، ضروري لبقاء الخلية العصبية وبقاء وظيفتها وإنتاج النواقل العصبية.
- الألياف العصبية (المحاور العصبية): وهي النهايات العصبية المحيطية التي تتوضع في المحيط وتحتوي على المستقبلات في أغشيتها.
- مستقبلات محيطية وهي عبارة عن نهاية عصبية خاصّة باستقبال ونقل الإحساس بالألم والتي يتم تنشيطها وتفعيلها بواسطة محرضات مختلفة، وتتوضع بشكل أساسي في البشرة.
- العصبون الانتهائي (المركزي): الذي ينقل الأحاسيس الألمية من القرن الخلفي للنخاع الشوكي إلى الدماغ عبر المشبك العصبي.

عندما يتعرض الانسان لأذية أو ضرر تتفعل المستقبلات الألمية وتؤدي إلى تشكيل كمون فعل ينتقل إلى عقدة الجذر الخلفي للنخاع وبدوره يحفّز إطلاق نواقل عصبية لها تأثيرات ثانوية على الأعصاب المحيطية.

النخاع الشوكي Spinal cord

تتشابك العصبونات الحسية من خلال نهايتها المركزية مع العصبونات الواصلة البينية (عصبونات المرتبة الثانية) في القرن الخلفي للنخاع الشوكي.

يتم إجراء تعديلات كبيرة على الرسائل الألمية في هذا الموقع من السيالة العصبية أثناء مرورها بالنخاع الشوكي سواءً الصاعدة منها أو النازلة كما هو موضّح في **الشكل 25.11**، حيث يشارك في عملية التعديل هذه عدداً من النواقل العصبية (تم تلخيصها في **الإطار 34.2**) منها ما هو مثبط كالحموض الأمينية (غلايسين glycine، γ−aminobutyric acid (GABA)) ومنها ما هو منبه ومُثير مثل الغلوتامات والببتيدات العصبية والمادة P والجينات المرتبطة بالكالسيتونين (CGRP) والاندروفين. ويعتمد عملها على الخلايا العصبية التي ستؤثر عليها.

المعالجة المركزية للألم Central processing of pain

تنتقل الإشارة من العصبونات البينية (عصبونات المرتبة الثانية) الموجودة في النخاع إلى عصبونات المرتبة الثالثة التي توصلها إلى القشرة الحسية للدماغ، حيث يتم التشابك بيم هاتين المجموعتين من العصبونات (المرتبة الثانية والثالثة) في المهاد. في هذا المكان (أي في القشرة الحسية للدماغ) تتكامل السيالة العصبية ويتم إدراكها ويطلق على هذه العملية المصفوفة العصبية للألم The Pain Neuromatrix (**الشكل 34.2**).

إن المصفوفة العصبية ذات طبيعة متعددة الاتجاهات فعندما تصل الإشارة إلى قشر الدماغ فإنها تنتشر بعدة اتجاهات ضمن الدماغ حيث يتم فهمها وتعديلها من قِبل القشر بعملية تنازلية منظّمة من الأعلى إلى الأسفل، ويساعد في ذلك أيضاً وجود شبكة معقدة تربط بين التركيبات تحت القشرية.

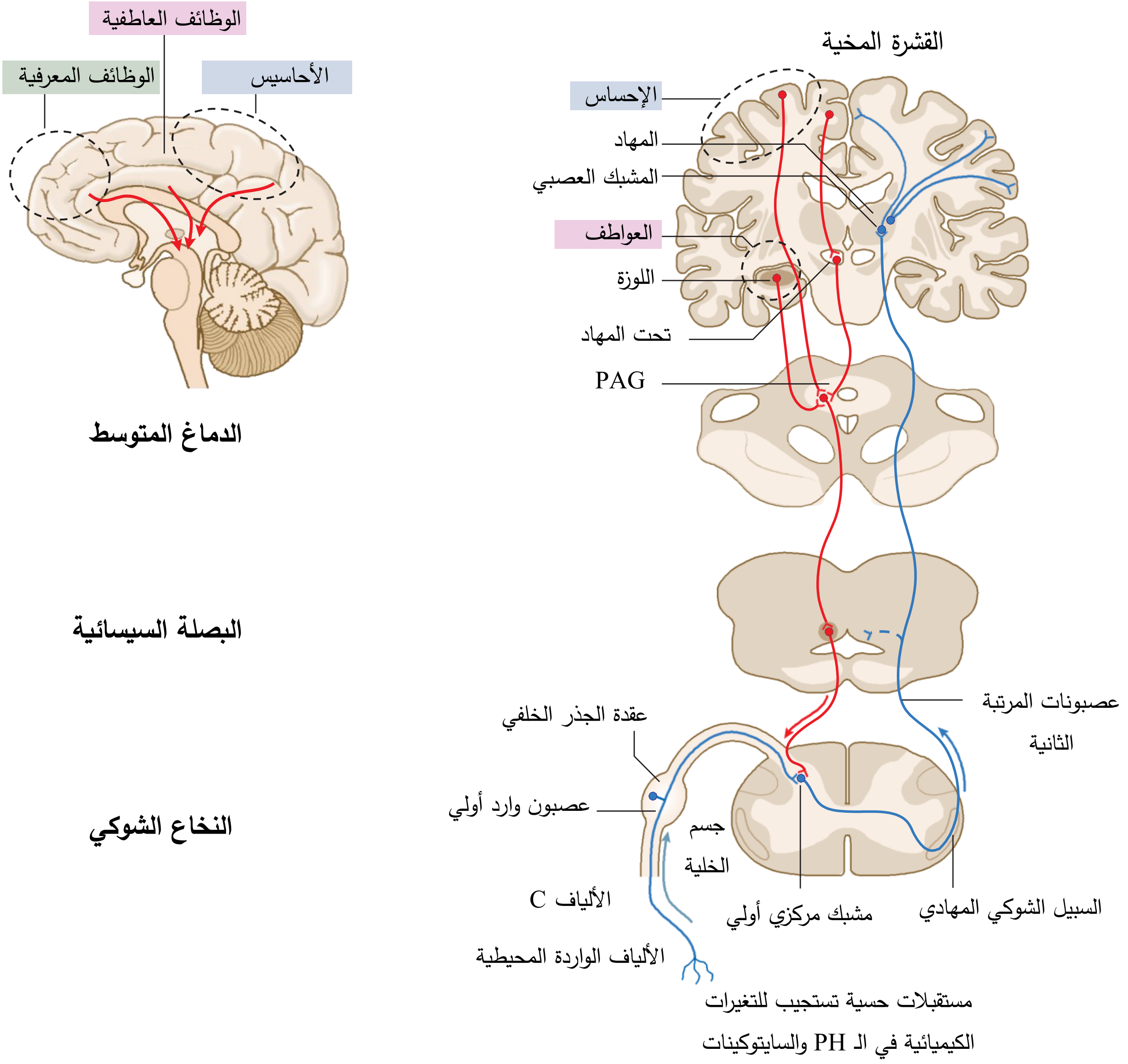
34.2 النواقل والمستقبلات العصبية المشاركة في معالجة إحساس الألم في النخاع الشوكي

الناقل العصبي	المُستقبل	نمط المستقبل ونوعه	التعليق
الحموض الأمينية			
الغلوتامات	AMPA	قناة شاردية	يزيد نفوذية الكاتيونات (الأيونات الموجبة) مثل الكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم وذلك بحسب الوحدة التي سيؤثر عليها.
	NMDA	قناة شاردية	محفّز، يتم حصره بواسطة المغنزيوم، ويتم تنبيهه بواسطة الكالسيوم والصوديوم والبوتاسيوم.
	Kainate	قناة شاردية	محفّز ومنبّه بعد مشبكي
	GP |	GPCR	مثبّط قبل مشبكي من خلال إفراز الـ GABA وزيادة النفوذية تجاه الصوديوم والبوتاسيوم.
	GP ||	GPCR	ينشط عدة مسارات وله آثار طويلة الأمد على استثارة المشابك العصبية.
	GP |||	GPCR	مثبط، ينقص من إنتاج الـ cAMP ما قبل المشبكي، ويقلل من إفراز الغلوتامات.
Glycine	GlyR	قناة شاردية	مثبّط بشكل رئيسي، تزداد نفوذيته بشوارد الكلور، يتم تثبيطه بواسطة الكافيين.
GABA	GABAα	قناة شاردية	مثبّط بشكل أساسي ضمن النخاع الشوكي، تزداد نفوذيته بشوارد الكلور، يتم تعديله بشكل غير مباشر بواسطة البنزوديازيبينات (تعمل على فتح القنوات الشاردية) فهي بحد ذاتها لا تشارك في الشعور بالألم.
	GAPAβ	GPCR	غالباً مثبّط، ويتم تنشيطه بواسطة الباكلوفين.
البيتيدات العصبية Neuropeptides			
تحت الوحدة P	مستقبلات النوروكينين	GPCR	محفزة بشكل أساسي، تزيد العملية الالتهابية وتقلل الألم.
كولسيستوكينين	CCKRs1-8	GPCR	محفز، والدراسات حول مضاداته قيد التقدم.
البيتيد المرتبط بكالسيتونين	CALCRL	GPCR	محفز، يبطئ من تحلل المادة P، متورط في الصداع النصفي (الشقيقة Migraine).
الأفيونات			
دينورفين	OP1 (kappa)	GPCR	غالباً محفز، وقد يحضّ على الشعور بالألم.
Dynorphin -endrophinβ	OP3 (mu)	GPCR	مثبط
Nociceptin	ORL-1	GPCR	مثبط، يعبّر عن مناعة الخلية

AMP= α-amino 3-hydroxy, 5-methyl, 4-isoxazole propionic acid, cAMP= cyclic adenosine
CALCRL= calcitonin receptor-like receptor, Gp= group,GPCR= G-protein-coupled receptor
GABA= γ-aminobutyric acid, ORL= opioid-like receptor، OP= opioid ، NMDA= N-mehtyl-D-aspartat

يوجد في جذع الدماغ درجة من التثبيط التخفيضي يمارسه جذع الدماغ descending inhibiton الذي يُقلل من وصول المحفزات المحيطية للألم، ويُعتقَد أنّ الآلام المزمنة المنتشرة CWP وفرط التسكين الألمي الناجم عن المواد الأفيونية كلاهما يسبب شذوذاً في المعالجة المركزية للإشارات الألمية الواردة، ونتيجةً لذلك تم التوصل إلى وجود اختلافات في مستويات هذا التثبيط التخفيضي بين الناس مما قد يجعلهم أكثر عرضةً لخطر تطور الأمراض المزمنة من غيرهم. وفي السنوات الأخيرة زاد الاهتمام بدراسة الخلايا النجمية والدبقية (انظر **الشكل 25.1**) وفهم الدور الذي تلعبه في معالجة الألم وتم التوصّل إلى أنها يمكن أن تَنشَط في حالات الألم المزمن وتُطلق السايتوكينات المحفزة للعملية الالتهابية وتُحفّز إعادة

امتصاص النواقل العصبية المنبّهة (المثيرة) مثل الغلوتامات والتي يمكن أن تؤثر على إدراك الألم بشكلٍ كبير. وحسب فهمنا لهذه العمليات، فإن هناك إمكانية أكبر لتطوير علاجات جديدة تستهدف هذه الوسائط جميعها لكن هذه الدراسات لا تزال في بدايتها.


القشرة المخية
الإحساس
المهاد
المشبك العصبي
العواطف
اللوزة
تحت المهاد
PAG
عصبونات المرتبة الثانية
عقدة الجذر الخلفي
عصبون وارد أولي
جسم الخلية
الألياف C
مشبك مركزي أولي
السبيل الشوكي المهادي
الألياف الواردة المحيطية
مستقبلات حسية تستجيب للتغيرات الكيميائية في الـ PH والسايتوكينات
الوظائف العاطفية
الوظائف المعرفية
الأحاسيس
الدماغ المتوسط
البصلة السيسائية
النخاع الشوكي

الشكل 34.2 **سُبل ومسارات الألم الصاعدة و النازلة.** تظهر المسارات الصاعدة باللون الأزرق والنازلة باللون الأحمر. يتم اكتشاف الإشارات الألمية في المحيط بواسطة المستقبلات الألمية التي يتم تنشيطها بواسطة محرضات كيميائية محددة مثل السايتوكينات أو التغيرات في درجة الحموضة والـ *PH*، ثم يتم إرسال الإشارة بواسطة الخلايا العصبية الأولية (الواردة) إلى الحبل الشوكي حيث يوجد تشابك مع العصبونات البينية (العصبونات ذات الترتيب الثاني) التي ينقل الإشارة إلى المهاد ثم يتم إرسالها إلى قشر الدماغ، وهناك يتم التعديل عليها في عدة مستويات حيث يتم الإحساس بها بالفص الجبهي وتخضع لتأثيرات حسية من القشر الدماغي وعاطفية من اللوزة وهذه جميعها تؤثر في إدراك الألم ضمن المادة الرمادية في الدماغ وفي الجزء البطني الوحشي في النخاع. تعمل المسارات النازلة على منع إدراك الألم في الحالات الطبيعية، لكنها في حالات الأمراض المزمنة ونتيجة خلل وظيفي فيها فقد تزيد من الإحساس بالألم.

التلاؤم Sensitisation

وهو أحد السمات الأساسية لمعالجة الألم، ويشير إلى حقيقة أن كلاًّ من الجهاز العصبي المحيطي والمركزي يتكيف بسرعة مع وجود الألم لا سيما عند وجود أذية نسيجية كبيرة.

وتسمى هذه العملية التكيفية بالمِران العصبي Neuronal plasticity، و في بعض الحالات يمكن أن يؤدي هذا المِران إلى تغيرات في مسارات الألم وشدّته وحدوث متلازمة الألم المزمن و بالتالي التأخر في الكشف عن الألم وسببه و التأخر في العلاج أو عدم نجاعة العلاج. فعلى سبيل المثال ستصبح المواد الأفيونية المستخدمة في تخفيف وتسكين الآلام العصبية محدودة الفعالية.

التلاؤم المحيطي *Peripheral sensitization*

يمكن أن يحدث هذا التلاؤم في عدد كبير من الحالات السريرية بما في ذلك الإنتانات والسرطانات والأمراض الالتهابية وإصابات الحوادث والبدانة والجراحة. والآلية المشتركة النهائية بين هذه الحالات جميعها هي الآلية الالتهابية، حيث تترافق مع زيادة بنفوذية الشعيرات الدموية ووذمة بالأنسجة وزيادة إطلاق الوسائط الالتهابية ومنها: البراديكينين bradykinin وأيونات الهيدروجين hydrogen ions والبروستاغلاندين prostaglandins والأدينوزين adenosine التي ترتبط مع مستقبلاتها في الخلايا العصبية الأولية (الشكل 34.3).

تُحرض هذه الوسائط الالتهابية إشارات تسمى كمون الفعل، ينتقل هذا الكمون عبر العصبونات الحسية في النخاع الشوكي، وإذا استمر المنبه الألمي فإن عتبة تنشيط الخلايا العصبية الحسية تتناقص مما يؤدي إلى زيادة عدد التنبيهات والإشارات الألمية المُرسلة إلى النخاع، وهذه الزيادة بالضرورة يتبعها حدوث ظاهرة التلاؤم.

التلاؤم المركزي *Central sensitization*

قد يحدث التلاؤم أيضاً على مستوى النخاع الشوكي رداً منه على منبه مستمر، منه ما يحدث بشكل سريع كما بعد العمليات الجراحية، ومنه ما يحدث بشكل مزمن كما في الأورام والأخماج المزمنة والجراحات والرضوض المتكررة. تؤثر الغلوتامات عبر معقد مستقبل N-methyl-D-aspartate (NMDA) وتلعب دوراً رئيسياً في عملية التلاؤم المركزية هذه (الشكل 34.4).

كما تزداد كمية الغلوتامات المتحررة استجابةً لمنبهات محيطية مستمرة ومتكررة، وهذه الزيادة تلعب دوراً مثبطاً لأيونات المغنزيوم مما يؤدي إلى تنشيط المستقبل NMDA (مركب أساسي في عملية التلاؤم هذه) وبالتالي تتحرض لدينا سلسلة إشارات داخل الخلية تعمل على إحداث إطالة في الإشارة الحسية الألمية المنقولة مع تضخيم الاستجابة لها ضمن النخاع الشوكي واستمرارها حتى بعد إيقاف المنبّه، و يطلق على هذه الظاهرة اسم "بعد التفريغ" after-discharge. إنّ التنبيه المطوّل لمسار الـ NMDA في الاعتلالات العصبية يؤدي إلى انخفاض عدد الخلايا العصبية المُثَبِّطة وبالتالي زيادة الإحساس بالألم.

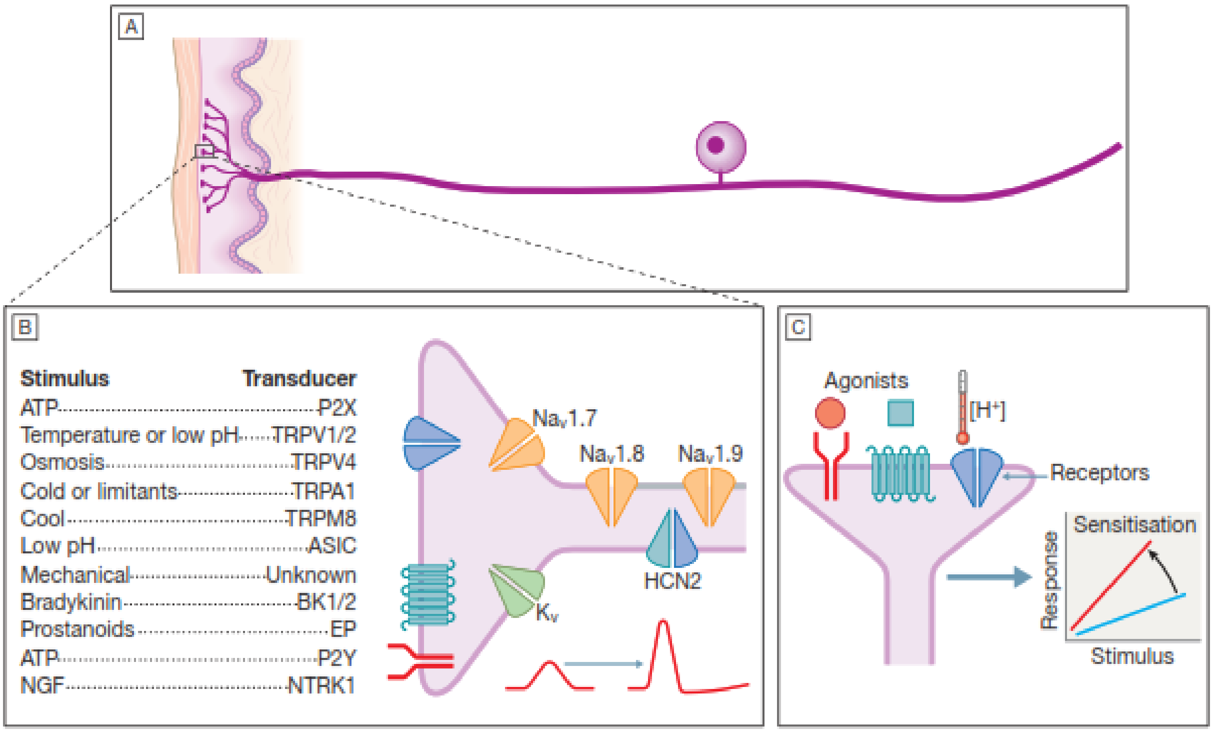
المحددات الجينية لإدراك الألم

هناك اختلافات عِرقية و فردية ملحوظة في كيفية استجابة الناس للمنبهات المؤلمة وقد قدرت الدراسة التي أُجريت على التوائم أن وراثة الـ CWP (الألم المزمن المعمم أو المنتشر) تتراوح بين (30–50)% .

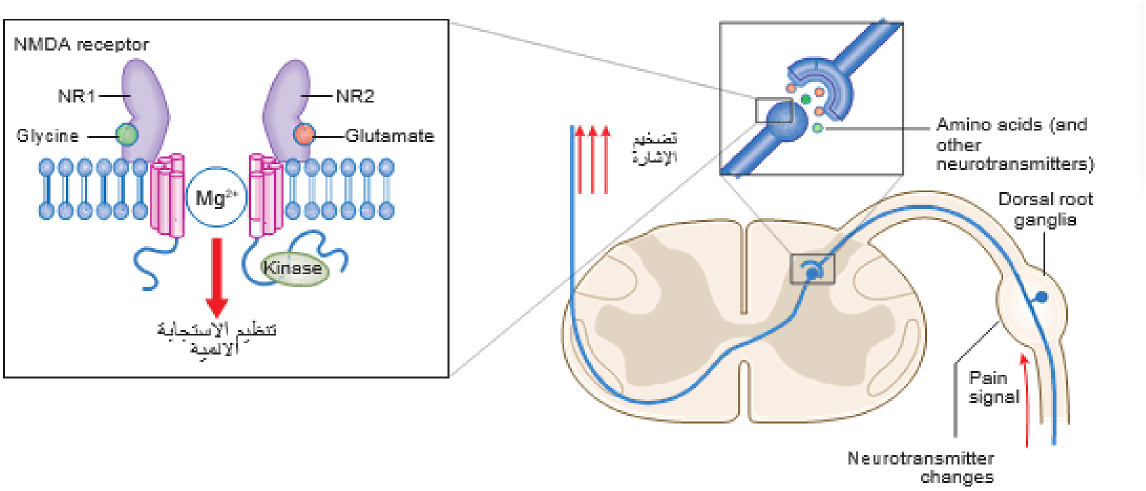
ومن المرجّح لدى عامة السكان أن يكون إدراك الألم والاستجابة له هو تفاعل مشترك بين العوامل الجينية والبيئية، وقد تمّ التعرّف على متغيرات قليلة لها علاقة بـ CWP كما تمّ وصف العديد من المتلازمات النادرة التي يحدث فيها عدم تلاؤم (عدم حصول ظاهرة التحمّل)، وحدوث استجابة ألمية شديدة نتيجة وجود اضطراب جيني واحد كما هو موضّح في الإطار 34.3.

معظم هذه الطفرات التي تحدث تؤثر على القنوات الشارديّة الأيونية التي تلعب دوراً رئيسياً في النقل العصبي (انظر الشكل 34.3).

ومن الطفرات ما ينشأ على حساب الجين NTKR1 المُشَفِّر لمستقبلات عامل نمو العصب، ومنها أيضاً ما ينشأ على حساب عامل النسخ PDRM12 الذي يساهم في نمو وتطور الخلية العصبية.


A
B
Stimulus
Transducer
ATP P2X
Temperature or low pH TRPV1/2
Osmosis TRPV4
Cold or limitants TRPA1
Cool TRPM8
Low pH .... ASIC
Mechanical .... Unknown
Bradykinin BK1/2
Prostanoids .... EP
ATP P2Y
NGF NTRK1
Na$_v$1.7
Na$_v$1.8
Na$_v$1.9
HCN2
K$_v$
C
Agonists
[H$^+$]
Receptors
Sensitisation
Response
Stimulus

الشكل 34.3: **آليات التلاؤم المحيطي.** ***A***: تنتهي الأعصاب الحسية بمستقبلات ألمية تتوضع في الجلد. ***B***: تُعبر مستقبلات الألم المحيطية عن أنواع مختلفة من المستقبلات والقنوات الأيونية التي تعمل كوسيط للألم وتشمل قنوات الصوديوم المتسببة في متلازمات الألم الخلقية. وتُعدّ مستقبلات البيورنيرجيك *2X (P2X)* ومستقبلات الأدينوزين ثلاثي الفوسفات *(ATP)* مستقبلات أيونية عابرة للغشاء السيتوبلاسمي للخلية *(TRP)* تكشف التغيرات الحاصلة في الحرارة والأسمولية. ومستقبلات القنوات الأيونية الحساسة للحمض *(ASIC)* والتي تكشف أيونات الهيدروجين، والمستقبلات المقترنة بالبروتين *G* والتي تكشف عن البراديكينين والبروستاغلاندين والـ*ATP*، ومستقبلات التيروزين كيناز العصبية *NTRK1* التي تستجيب لعامل النمو العصبي *NGF*. ***C***: هي مستقبلات تتفعل بواسطة روابط محددة –مثل أيونات الهيدروجين و الحرارة المرتفعة فوق الـ42 درجة مئوية– تُضخّم كمونات الفعل مما يزيد من عدد الإشارات الألمية و بالتالي يسرع حدوث التلاؤم.


NMDA receptor
NR1
NR2
Glycine
Glutamate
Mg^{2+}
Kinase
تنظيم الاستجابة الالمية
تضخيم الإشارة
Amino acids (and other neurotransmitters)
Dorsal root ganglia
Pain signal
Neurotransmitter changes

الشكل 34.4 **آليات التلاؤم المركزي:** يتم التنشيط في المنطقة بعد المشبكية للمستقبل *N* ميتيل *D* أسبارتات *(NMDA)* بواسطة الأحماض الأمينية الغلايسين والغلوتامات، والتي بدورها ترتبط بتحت الوحدتين *NR1* و *NR2* على التوالي ثم تقوم بتضخيم الإشارة الألمية على مستوى الحبل الشوكي. ومن جهةٍ أخرى فإن أيونات المغنزيوم أيضاً تعمل كمنشط للمستقبلات والقنوات الشاردية.

الاستقصاءات Investigations

يمكن أن يكون الألم هو العلامة البارزة لمجموعة واسعة من الاضطرابات ويجب أن تكون الخطوة الأولى في مقاربة المريض المتألّم (أتى بشكاية الألم) هي البحث عن السبب الكامن وراء هذا الألم من خلال إجراء التحاليل المخبرية والاستقصاءات الشعاعية التي تفيد في توجيه وتحديد التشخيص إذا لم يكن هناك مسبب واضح.

ومع ذلك فإن معظم متلازمات الألم المزمن مثل الألم الليفي العضلي fibromyalgia ومتلازمة الألم القطاعي complex regional pain syndrome و CWP تكون الاستقصاءات فيها سلبية، وتشخيصها يتم بناءً على التاريخ المرضي والقصة السريرية واستبعاد الأسباب الأخرى للألم. وهنا بعض الاستقصاءات المفيدة في تقييم المرضى اللذين يعانون من الأمراض المزمنة ومنها:

التصوير بالرنين المغناطيسي Magnetic resonance imaging

يمكن أن يكون التصوير بالرنين المغناطيسي مفيداً في تقييم السب الكامن وراء ألم محدد وموضع في منطقة معينة كالآلام التابعة لانضغاط جذر عصبي أو الآلام المنتشرة وفق قطاع محدد تابع لعصب محيطي، لكن نادراً ما يكون هذا الاستقصاء مفيداً في الأفراد المصابين بـ CWP.

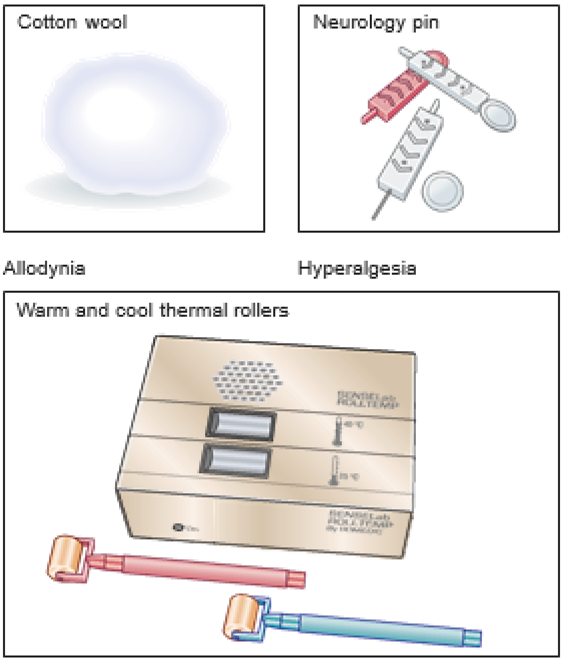
تحاليل دموية Blood tests

بشكلٍ عام لا تساعد الاختبارات الدموية في تشخيص الآلام المزمنة، باستثناء المرضى الذين يعانون من اعتلال أعصاب محيطية، ففي هذه الحالة قد نحتاج لإجراء عدد من الاختبارات لمعرفة السبب الكامن لهذا الاعتلال العصبي.

يحوي **الإطار 25.86** معلومات شاملة حول هذا الموضوع. وقد تكون هناك فائدة من إجراء الاختبارات الجينية عندما يوجد مظاهر سريرية تشير إلى اضطراب وراثي مسبب للألم. (**الإطار 34.3**)

الاختبار الحسي الكمي Quantitative sensory testing

يمكن أن يكون لهذا الاختبار فائدة مهمة في تقييم مرضى الآلام المزمنة، وهو اختبار سهل ويتم إجراؤه باستخدام أدوات بسيطة (موضحة في **الشكل 34.5**). نقوم بإجراء لمس خفيف على الجلد بواسطة فرشاة أو قطعة قطنية لاختبار الشذوذ في حس اللمس الدقيق، كما يمكن إجراء اختبار شذوذ فرط التألم بتحري استجابة المريض لوخزة الدبوس، ولاختبار تشوه الإحساس الحراري بتمرير كرات صغيرة حارة أو باردة، بشرط أن نجري هذه الاختبارات على منطقة جلدية سليمة –حتى تتكون لدينا فكرة عن الإحساس الطبيعي عند هذا المريض– قبل إجراؤها على المنطقة المصابة.



الشكل 34.5 يوضح الأدوات المستخدمة في إجراء الاختبارات الحسّية في الفحص السريري.

34.3 المُنظِّمات الجينية لإدراك الألم

الجين (البروتين)	الطفرة	وظيفة البروتين	النمط الظاهري (التظاهر السريري)
SCN9A (Na,1.7)	LoF (AR)	قناة شاردية	غياب ألم، نقص تعرّق، وفقدان شم.
SCN9A (Na,1.7)	GoF (AD)	قناة شاردية	احمرار مؤلم في الأطراف مع ألم انتيابي، وألم حارق، مع خلل في الجملة الذاتية.
SCN11A (Na,1.9)	GoF (AD)	قناة شاردية	غياب الألم، وفرط في التعرق، مع ضعف عضلي وعسر هضم.
SCN10A (Na,1.8)	GoF (AD)	قناة شاردية	ألم حارق مع خلل في الجملة الذاتية.
TRPA1 (TRPA1)	GoF (AD)	قناة شاردية	غياب الألم.
PDRM12 (PDRM12)	LoF (AR)	عنصر استنساخ، له دور في تطور الخلية العصبية.	غياب الألم.
(يجذب مستقبلات الـNGF بشدّة). NTRK1	LoF (AR)	يساعد التيروزين كيناز في تطوير الخلية العصبية.	غياب ألم، فقدان التعرّق، مع تخلف عقلي وزيادة احتمالية الإصابة بالسرطانات.

يخسر وظيفة LoF= Loss of Function، جسمية سائدة AD= Autosomal Dominan ، جسمية متنحية AR= Autosomal Recessive

يكسب وظيفة إضافية GoF= Gain of Function ، عامل النمو الخاص بالعصب NGF= Nerve Growth Factor

الدراسات على الوصل العصبي Nerve conduction studies

يمكن أن تساعد الدراسات على الوصل العصبي في تحديد وتوضيح آفة عصبية انتهائية إما محيطية أو مركزية، كما يمكن أن تستخدم في التفريق بين الآلام المركزية والمحيطية. وبالرغم من ذلك إلا أنها ليست فعّالة في فحص الألياف العصبية الصغيرة.

حصار الأعصاب Nerve blocks

يمكن أن يتم التشخيص عبر حقن مخدر موضعي مثل ليدوكائين 1% وتحديد فيما إذا كان الألم ناتج عن عصب محدد أو جذر عصبي. وقد يكون الالتهاب والوذمة سبب أساسي للألم في حال كان هناك انضغاط جذر عصبي. وقد يُفيد إعطاء المخدر الموضعي مع الستيروئيدات القشرية الموضعية في تخفيف الوذمة والألم العصبي. ويمكن أن يكون حصار العصب أو استئصاله أو تخريشه مفيدة في السيطرة على الآلام الشديدة والمعندة كما في مرضى الأورام.

أنظمة قياس الألم Pain scoring systems

تمّ ابتكار أدوات وتساؤلات أخرى لتحديد مكان الألم ومدى شدّته وتأثيره على نوعية الحياة. وقد سُجّلت قائمة بأكثرها استخداماً في **الإطار 34.4**.

يمكن تحديد مكان توزّع الألم على رسم تخطيطي للجسم بحيث يستطيع المريض تحديد المواقع المؤلمة عليه. وبالمثل، فقد تمّ تطوير طرق أخرى يمكن من خلالها تقييم حدة المرض باستخدام مقاييس لفظية وعددية وسلوكية في التصنيف، وقد تكون كذلك أنظمة التسجيل المرئية مهمة عند المرضى الأطفال وعند ذوي الإعاقة العقلية الإدراكية. فالتغيّرات في مقاييس الألم باستخدام الاستبيانات يمكن أن تساعد في الإشارة إلى مدى نجاح العلاج الدوائي وقد تخفض الزمن اللازم لتحقيق السيطرة على الألم.

34.4 الأدوات المستخدمة في تقييم الألم وتأثيراته

الأداة	آلية العمل
جَرد موجز للألم Brief Pain Inventory	تم تطويره ليُستخدَم في الآلام المزمنة الشديدة والآلام الناجمة عن السرطانات، مُقسَّم من 0 إلى 10 درجات لقياس شدة الألم ومعرفة تأثيره على نوعية الحياة ونمطها بما في ذلك النوم والعمل والاستمتاع بالحياة اليومية.
كشف الألم، s-LANSS ، DN-4	عدد من الاستبيانات التي تساعد في تشخيص الآلام العصبية وفرزها
مقياس الألم الشديد (ألم كارثي) Pain Catastrophising Scale	تم وضعه لتقييم الإحساس الفردي للألم الشديد ويضم ثلاث مجالات مختلفة وهي: العجز helplessness، واجترار الأفكار والتخيلات rumination، أو زيادة الوهم بالألم وتضخيمه magnification.
مقياس تامبا Tampa لرهاب الحركة	يقيس مدى خوف الشخص من الحركة
استبيان الآلام الذاتية	يقيّم المعتقدات الفردية حول فعالية الجملة الذاتية في الآلام المزمنة وتأثيرها على الوظائف الحيوية
مقياس التناظرية البصري Visual analogue scale (VAS)	يحدد المريض شدة الألم وموقعه بشكل خطوط أفقية.
تحديد موقع الألم (توطين الألم)	وضع مخطط وخارطة للجسم والسماح للمريض بالإشارة إلى موضع الألم.
جَرد الاكتئاب	يُقيّم الوظيفة العاطفية.
SF-36/EQ-5D	يُقيّم جودة الحياة الصحيّة.

DN-4: Douleur Neurpathique questionnaire
استبيان لكشف الأعراض العصبية

SF-36: Short Form 36
EQ-5D: EuroQol 5-Domain questionnaire
وهو استبيان مكون من خمسة أبعاد وهي الألم والاكتئاب والقلق والأنشطة اليومية والرعاية الذاتية، والمشاكل التي تنشأ عليها وتُقيم إلى مشاكل خطيرة أو متوسطة أو قليلة الخطورة.

s-LANSS: self-completed leeds Assessment of Neuropathic Sing and Symptoms
أي تقييم ذاتي كامل لأعراض وعلامات الاعتلال العصبي.

قواعد التدبير والعلاج Principles of management

يعتمد التدبير الفعّال للألم المزمن على معالجة السبب الأساسي، ونستطيع بشكلٍ عام تطبيق بعض المبادئ العامة، حيث تكون الأهداف العلاجية المرجوّة هي:

- توعية وتثقيف المريض.
- تعزيز المعالجة والتدبير الذاتي.
- تحسين الوظيفة.
- تحسين نوعية الحياة.
- السيطرة على الألم.

القصة السريرية Clinical history

التقييم النفسي الاجتماعي *Biopsychosocial assessment*

يجب إجراء تقييم نفسي اجتماعي كامل لمرضى الآلام المزمنة حتى لو استغرق ذلك وقتاً طويلاً، فإنّ نتائجه على المدى البعيد ستكون أفضل حتماً، ويجب الأخذ بالحسبان البيولوجيا العصبية التي قد تسبب هذه الآلام بما في ذلك الإدراك والمعتقدات والعواطف والعوامل الثقافية والاجتماعية.

فمثلاً قد يستجيب الشخص المصاب بألم بطني والذي قد تُوفّيَ أحد أقربائه مؤخراً بسبب سرطان في المعدة Gastric cancer بشكل مختلف تماماً مما لو كان المتوفى هو زميلٌ في العمل ويعاني من اضطرابات هضمية (أي أنه هنا اختلف السبب، واختلفت الصلة ودرجة القرابة، فالعامل النفسي له دورٌ كبير).

القصة السريرية الدقيقة مهمة جداً مع مراعاة مدة الألم وموقعه وانتشاراته والعوامل المحرّضة له، وأيّ منها يؤثر على فعالية المريض وجودة حياته.

كما يجب توثيق خصائص الألم و وصفه هل هو ألم مُمض أو حاد واخز أو كليل أو حارق؟، ويجب تحديد المرافقات مثل فرط الإحساس باللمس أو الحرارة أو وجود خَدَر أو نَمَل أو إحساس بوجود حشرات تزحف على الجلد Formication، ومن المهم معرفة مدى تأثير هذا الألم على الفعاليّة اليومية وأنشطة المريض مثل العمل أو الراحة أو النوم، ويجب معرفة الظروف

الاجتماعية للمريض وخلفيته الثقافية و مسؤولياته وعمله ووظيفته ووضعه الاجتماعي والأُسري.

يجب تسجيل شدّة الألم، باستخدام عدد من الأسئلة التي يتم طرحها على المريض (موضحة في الإطار 34.4)، وتقييم مزاج المريض وتحديد هل هو بحالة جيدة أو مضطرب، ففي حال وجود مزاج سيء مضطرب يجب مراقبة المريض وكشف وجود محاولات للانتحار (انظر للإطار 28.12) ويجب تسجيل السوابق الدوائية والعلاجية أو وجود حالات اعتداء جنسي أو تخلّف عقلي، ومن الضروري في بعض الأحيان معرفة توقّعات المريض حول السبب الحقيقي للألم وعلاجه. وقد يكون العلاج وتدبير الحالة المرضية صعباً وغير مُجدٍ مالم تؤخذ هذه الأمور بالحسبان.

هناك بعض الصعوبات قد تنشأ في التعامل مع بعض المرضى نتيجة ضعف القدرة على التواصل، ويوضّح الإطار 34.5 بعض الاستراتيجيات التي يمكن اتّباعها للتغلّب على هذه الصعوبات.

الفحص العام Examination

يجب الانتباه وملاحظة المظهر العام للمريض وقدرته على المشي، هل هو يمشي لوحده أو باستخدام أداة مساعدة؟ لا سيّما بجود آلام موّضعة، كما يجب إجراء الفحص العصبي مع الانتباه لوجود مناطق نقص حس أو أي اضطراب فيه وفحص المنعكسات وفحص القوة العضلية، فيجب أن تكون الوظيفة الأساسية لهذا الفحص هي معرفة الاضطراب الجسدي المسبب لهذا الألم ومطابقتها مع الاستقصاءات لوضع التشخيص النهائي والصحيح لسبب الألم. قد يستفيد بعض مرضى الآلام المزمنة من الاختبارات الحسية أو من حصار العصب التشخيصي في اكتشاف السبب الكامن للألم وعلاجه. على سبيل المثال: يمكن إجراء حصار للعصب الفخذي والوركي Femoral and Sciatic nerve block عند مريض بتر الطرف السفلي لمعرفة الألم هل هو ناتج عن سبب مركزي أو محيطي، فإن لم يستجِب الألم على هذا الحصار فإنه غالباً لن يتحسن على العلاجات الأخرى ولن تكون فعّالة.

34.5 يوضح التحديات التي تتم مواجهتها في تقييم الألم عند مجموعات معينة من المرضى

الفئة المُستهدفة	التحديات التي تتم مواجهتها	الحلول
أطفال **Paediatric**	يجب أن يتناسب التقييم مع المرحلة العمرية والتطورية.	يجب استعمال أدوات مرئية وبصرية في الفحص للمساعدة في تقييم الألم.
البالغين والكهول **Elderly**	قد يكون لديهم ضعف في الإدراك، وقد تتدخل العوامل الثقافية وتقلل من حالات الإبلاغ عن الألم. زيادة خطر التأثيرات الجانبية الدوائية السلبية.	يجب تقييم الوظيفة الإدراكية والمعرفية بدايةً، وإجراء تقييم غير لفظي (مثل استخدام تعابير الوجه أو أصوات وحركات معينة في الجسم). استخدام عدد من الأدوات لتقييم سلوك الألم، واستخدام الأدوات المرئية والبصرية.
ضعيفو الإدراك **Cognitive impairment**	قد يتغير التعبير عن الألم نتيجة زيادة حساسية الجهاز العصبي المركزي لتأثير المسكنات.	يُقيّم الوظيفة الإدراكية والمعرفية. يستعمل تعابير غير لفظية (تعابير وجه وأصوات وحركات الجسم) وتغيرات في التفاعلات الاجتماعية.
إساءة استعمال المواد المخدرة **Substance misuse**	تقل الاستجابة للمسكنات (يقل تأثيرها). زيادة في تحمّل الألم مما يؤدي إلى تأخر في الإبلاغ عنه. زيادة خطر الإدمان.	يجب طلب استشارة مبكرة من المختصّين. التأكد من كون العلاج الموصوف آمن.

التدابير Interventions

قد تكون الطريقة الأكثر فعالية في علاج الألم هي تحديد السبب الأساسي.

فهناك الكثير من الأدوية المستخدمة لعلاج العديد من الأمراض كَإستعمال الأدوية المثبطة للمناعة في الأمراض الالتهابية Inflammatory disease، والمعالجة الشعاعية والكيماوية أو الهرمونية في السرطانات، واستعمال الصادات الحيوية في الإنتانات Infections، ومع ذلك تبقى الكثير من الأسباب الكامنة وراء هذه الآلام مجهولة لذا لا يمكن علاجها بشكل كامل أو فعّال، وفي هذه الحالات من الأفضل أن نوازن بين التدبير والعلاج الدوائي والتدبير الذاتي الشخصي مع التداخلات الأخرى حسبما تقتضي الحاجة.

دعم التدبير الذاتي Supported self-management

هناك دور هام وكبير لاستراتيجيات التدبير الذاتي في علاج الأمراض المزمنة وبشكل خاص إذا كان المريض يفهم مرضه ولديه تصوّر شامل عنه.

بالرغم من ذلك فإن المشكلة الرئيسية لن تُحَل تماماً إلا أنّ الهدف الأساسي من هذا الإجراء هو تحسين نوعية وجودة الحياة لدى المريض وليس اختفاء الألم أو زواله.

يمكن تقديم التوعية والدعم للمرضى الذين يعانون من نفس الحالة أو للأشخاص العاديين من خلال وحدات الرعاية الصحية إما بشكل فردي أو في مجموعات من خلال الموارد المعتمدة على الويب.

يجب أن يوجد نظام تعليمي قوي يدعم التدبير الذاتي ويُعين عليه ويسعى لإيجاد تفاعل بين المريض والطبيب المعلّم يشمل ما يلي:

- زيادة مستويات النشاط وممارسة بعض التمارين السريعة (يجب الانتباه إلى عدم المبالغة في فعل هذا والموازنة بين فترات النشاط والراحة)
- التدريب على الاسترخاء وزيادة التركيز والانتباه كجزء من التدابير اليومية.
- استخدام الأدوية عند الحاجة.
- وجود خطة لاتّباعها عند التعرّض لنوبات ألمية.

المعالجة الفيزيائية Physical therapies

هناك دلائل قوية تُشير إلى أنّ التمارين الرياضية يمكن أن تساعد في تدبير وتخفيف الآلام المزمنة. حيث تم إجراء عدة تمارين بطرقٍ مختلفة بنجاح بمساعدة اختصاصيي العلاج الفيزيائي والتمارين الرياضية.

وعند اختيار التمارين الرياضية التي سيُعالج بها المريض فمن المهم جداً أن تكون هذه التمارين نفسها مقبولة لديه وقادراً على القيام بها. فبرنامج تمارين ناجح واحد يمكن أن يساعده في التخلّص من الخوف والتغلّب عليه، فالعقبة التي نواجهها في الألم المزمن هي أن المرضى يعتقدون أن زيادة النشاط والحركة ستفاقم الألم وتزيده وبالتالي سينعكس هذا على نشاطهم وفعاليتهم التي ستقلّ بشكل تدريجي، لذا من المهم ألّا يبالغ المرضى في زيادة النشاط والحركة التي ستترافق غالباً مع زيادة في شدة الألم والتعب، ويجب الموازنة بين النشاط والراحة والقيام بتمارين فردية خفيفة وبشكل تدريجي (كما في **الإطار 34.6**) قد تشمل التمارين المنزلية العادية وقد تشمل تدريبات وتمارين أكثر تخصصاً.

هناك علاجات فيزيائية متنوعة يقوم بها مجموعة من أخصائيي العلاج الفيزيائي وخبراء تقويم العظام وتقويم العمود الفقري منها التدليك والتمسيد massage ويوجد بعض الأدلّة التي تثبت فعاليتها على المدى القصير، لكنها لا زالت غير كافية على المدى البعيد.

34.6 يوضح المعالجات الفيزيائية المتّبعة في الآلام المزمنة.

تمارين برّية

- المشي
- تمارين الجيم **Gym**
- بعض الأنشطة والتمارين التي يتعلمها لتزيد نشاطه.
- اليوغا **Yoga**
- **Pilates** أنواع من التمارين التي تزيد المرونة والقوة وتواصل الجسم مع العقل
- **Tai-chi** تمارين شد أو مط خفيفة دون توقف لضمان حركة مستمرة للجسم.

تمارين بحريّة

- معالجة تحت الماء
- تمارين وأنشطة مائية
- سباحة

العلاجات الدوائية Pharmacological therapies

يمكننا في علاج الألم المزمن استخدام عدد من الأدوية المسكنة analgesics لكنها محدودة الفائدة على المدى البعيد. وبشكلٍ عام يُنصح باستخدام طرق متعددة وأدوية مختلفة في العلاج وذلك من أجل استهداف نقاط متعددة (محددة في **الإطار 34.7**).

عند استخدام فئات مختلفة من المسكنات سنتمكن من أن نخفّض الجرعة المحددة من الدواء وبالتالي حصول تأثيرات جانبية أقل. كما يوجد استجابة مختلفة للمسكنات بين الأفراد حتى لو كانت من نفس الفئة أو الزمرة، وذلك نتيجة عدّة أسباب منها: الاختلافات الجينية في الإنزيمات التي تستقلب هذه الأدوية. فعلى سبيل المثال يقوم الجين CYP2D6 بترميز السيتوكروم الكبدي P450 2D6 الذي بدوره يستقلب عدداً من المسكنات الشائعة الاستخدام، ويمكن للاختلاف الجيني في CYP2D6 أن يؤثر على مستقلبات عدد من الأدوية الجائلة في الدوران ويعتمد ذلك على سرعة أو ضعف الاستقلاب. وهذه الآلية مهمة عندما يكون المستقلَب فعّال ونشيط مثل الكودئين والترامادول Codeine and tramadol التي تُستقلَب إلى مورفين morphine. وقد تم وصف الاختلافات الجينية في مستقبلات المواد الأفيونية والمسارات النهائية التي تؤثر عليها مع وجود أدلّة تحت سريرية على أن التغيّر في مستقبلات ميو Mu الأفيونية يُغير الاستجابة المسكنة للأفيونات.

ولهذا فإنه أصبح من المُجدي والمنطقي تجربة أدوية مختلفة من نفس الزمرة في حال لم تحدث استجابة كافية أو كان هناك آثار جانبية غير مرغوبة لأحد الأدوية.

ومهما كان الدواء أو مجموع الأدوية المُختارة فإن أساس التدبير والمعالجة الناجحة هو التقييم والفحص الدقيق من أجل تحقيق التوازن بين تخفيف الألم وتحسين الوظيفة ونوعية الحياة وجعل التأثيرات الضارة ضمن الحدود الدنيا.

المسكنات غير الأفيونية *Non-opioid analgesics*

الباراسيتامول Paracetamol

يستخدم الباراسيتامول على نطاق واسع لعلاج الآلام الخفيفة والمعتدلة. آلية عمله غير مفهومة تماماً لكنه يعمل كمثبّط ضعيف لإنزيم السايكلو أوكسجيناز Cyclo-oxygenase من النمطين الأول والثاني (COX1، COX2) وبالتالي فعاليته المضادة للالتهاب ضعيفة. كما أنه ينشط سُبل في النخاع الشوكي مسؤولة عن تثبيط الألم بواسطة إفراز السيروتونين، وهناك آليات أخرى يتم العمل عليها منها: تثبيط عود امتصاص الكانابينويد الداخلي Endocannabinoid re-uptake inhibition (وهو عبارة عن ناقل عصبي يوجد في الجهاز العصبي عند الفقاريات له دور في تسكين الألم)، وتثبيط أكسيد النتريك NO والعامل المنخر للورم ألفا TNFα. يُعطى في حالات الصداع الناجم عن الشقيقة Migraine والصداع التوتري tension-type headache بجرعة متوسطة قدرها 100 ملغ. كما يُستخدم بشكل شائع في أمراض الجهاز العضلي الهيكلي musculoskeletal disorders والتهاب المفاصل التنكسي osteoarthritis، حيث ثَبَتَ (مع وجود أدلّة ضعيفة) على أنه أفضل من العلاج الوهمي placebo عند تناوله بجرعات تصل إلى 400 ملغ في اليوم الواحد. إنّ إعطاء جرعة مفرطة أو زائدة من الباراسيتامول يؤهب لحدوث قصور كبدي حاد Acute liver failure، مع زيادة احتمالية حدوث هذه المضاعفات عند استخدامه على المدى الطويل حتى لو كانت الجرعة ضمن المجال الطبيعي والمستوى العلاجي المُوصى به. لذا يجب استخدامه بحذر عند المسنين أو الذين تقلّ أوزانهم عن الـ 50 كغ.

مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية Non-steroidal anti-inflammatory drugs

تستخدم مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAIDs بشكل كبير في الأمراض الالتهابية وكذلك في التهاب المفصل التنكسي، ويمكن أن تُعطى بشكل جهازي أو تطبيق موضعي وهي موضّحة بالتفصيل.

تستخدم أيضاً في تسكين الآلام عند مرضى السرطانات (كما سنناقش لاحقاً). وعلى الرغم من سعة انتشار واستخدام هذه الأدوية إلّا أن فعاليتها على الأمد البعيد وفي علاج الآلام المزمنة لا تزال محدودة وبحاجة إلى المزيد من الدراسة والأبحاث.

34.7 العلاجات الدوائية المستخدمة في الألم المزمن

الدواء أو المجموعة الدوائية	**آلية التأثير**
الباراسيتامول paracetamol	يُثبط إنزيمات الـ COX1 والـ COX2 مركزياً. لا تزال آلية عمله غير مفهومة بشكلٍ كامل.
مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAID	تُثبط أنتاج البروستاغلاندينات.
الأفيونات Opioids	ناهضات لمستقبلات الـ OP3 في مستويات متعددة في الجهاز العصبي المركزي. تعمل على حصار المسارات الصاعدة للألم.
الكيتامين Ketamine	ناهض لمستقبلات الـ NMDA. ينقص الإحساس المركزي بالألم.
الغابابنتين Gabapentine **البريغابالين** Pregabalin	يُثبط إطلاق الغلوتامات من العصبونات الواردة الأولية في المشبك المركزي الأولي. يُخفّض الاستثارة العصبية.
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة Tricyclic antidepressants	تُثبط امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين في المشبك العصبي في النخاع الشوكي، وتزيد من تأثيرات الجهاز الحوفي limbic system. تُثبط قنوات الصوديوم في الخلية العصبية.
مثبطات عود امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين Serotonin and noradrenaline re-uptake inhibitors	تُثبط عودة امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين في المشبك العصبي في النخاع الشوكي، وتزيد من تأثيرات الجهاز الحوفي limbic system.
لصاقات الليدوكائين Lidocaine patches	تعمل على تثبيط شوارد الصوديوم في الخلايا العصبية الحسية.
لصاقة الكابسيسين Capsaicine patch	تعمل على تنشيط قنوات الـ TRPV1 كمجموعة فرعية في الألياف C مما يؤدي إلى زوال تعصيب انتقائي دوائي وبالتالي إزالة تعصيب مع انخفاض كثافة الألياف العصبية داخل البشرة.
حصار العصب باستخدام الليدوكائين والستيروئيدات القشرية	يعمل على حصار قنوات الصوديوم ومن ثم إزالة التعصيب بشكل مؤقت في الخلايا الحسية العصبية. ولها تأثير موضعي مضاد للالتهاب.

CO= Cyclo-oxygenase , NMDA= N-methyl-D-aspartate , OP=opioid , TRPV1= transient receptor potential vanilloid 1.

المسكنات الموضعية *Topical analgesics*

يحتوي كريم الكابسيسين capsaicin الموضعي (موجود بعيار جرعة 0.025 أو 0.075%) على فعالية ضعيفة لتسكين الآلام الناتجة عن التهاب المفاصل التنكسي osteoarthritis والآلام عصبية المنشأ. إن استخدامه لمرة واحدة بجرعة عالية تصل إلى 8% يمكن أن يساهم في تسكين الألم لمدة 12 أسبوع مع إمكانية تكراره بعد ذلك عند الحاجة.

يستعمل كناهض لقنوات الـ vanilloid1 الأيونية (TRPV1) الموجودة في بعض الألياف C. يقوم الكابسيسين بتنشيط هذه القنوات ويعطي إحساساً أولياً بالحرارة، والتأثير المسكن للألم يظهر لاحقاً بسبب إزالة تحسيس هذه القنوات. قد تكون لصاقات الليدوكائين 5% الموضعية كذلك مفيدة في تسكين الآلام العصبية البؤرية مع وجوب تطبيقها لمدة طويلة تصل إلى 12 ساعة كل 24 ساعة ولمدة 4 إلى 6 أسابيع حتى تظهر فائدتها العظمى.

فهي تعمل على حصار قنوات الصوديوم في الخلايا العصبية الواردة الأولية وحصار مستقبلات الألم مما يقلل من المُدخلات المحيطية الواردة إلى النخاع الشوكي.

المسكنات المساعدة (تستخدم كعلاج داعم) *Adjuvant analgesics*

يطلق مصطلح المسكنات المساعدة Adjuvant analgesics على مجموعة الوسائط أو الأدوية التي تستخدم لعلاج الآلام العصبية وعادةً ما يتم مشاركتها مع المسكنات العادية.

عادةً لا يظهر التأثير المسكن لهذه الوسائط بشكل فوري وإنما تحتاج لفترات زمنية أطول وذلك لكونها تعالج الألم مركزياً، وتكون فائدتها أعظم ما يمكن عند استخدامها في الآلام عصبية المنشأ، لكن يتطلب ذلك الحذر في إعطاء الجرعة على مدى عدد من الأسابيع للوصول إلى جرعة علاجية مناسبة مع آثار جانبية أقل.

تختلف الاستجابة لهذه العلاجات من شخص إلى آخر لكننا نستطيع في أغلب الأحيان أن نجد بعض العوامل التي يستجيب عليها معظم لمرضى وتحقق الفائدة لهم.

المسكنات الأفيونية *Opioid analgesics*

هي فئة من الأدوية التي تستهدف المستقبلات الأفيونية، وتم الاعتماد في تصنيفها على حرائكها الدوائية pharmacological activity إلى (mu، delta، kappa) حسب الاتحاد الدولي للأدوية الأساسية والسريرية (IUBHAR) ويوضح **الإطار 34.8** الاستخدامات الحالية لهذه العلاجات.

إنّ مستقبلات المواد الأفيونية هي عبارات عن مستقبلات مرتبطة بالبروتين G، حيث أن الارتباط بها يُنشّط العديد من الإشارات داخل الخلايا مما يزيد من مستويات الأدينوزين أحادي الفوسفات (cAMP)، بالإضافة إلى تأثيرها على أقنية الكالسيوم والبوتاسيوم في الخلايا العصبية وتغيير نفوذيتها.

تنقسم المواد الأفيونية تقليدياً إلى أفيونات ضعيفة مثل الكودائين codeine والداي هيدرو كودئين dihydrocodeine، وأفيونات قوية مثل المورفين morphine و الاوكسيكودون oxycodone. ويصنّف الترامادول tramadol على أنه ناهض (شادّ) ضعيف يؤثر على مستقبلات ميو mu الأفيونية، بينما يصنّفه البعض على أنه مادة أفيونية قوية.

يوضح **الإطار 34.9** جرعات وخصائص المواد الأفيونية الشائعة. لقد ازداد استخدام المواد الأفيونية القوية المسكنة للألم بشكل واضح خلال السنوات العشر الأخيرة وذلك نتيجة عدة عوامل، منها زيادة معدل حدوث الألم المزمن نتيجة زيادة العمر الوسطي للسكان (زيادة نسبة الشيخوخة)، والإحجام والابتعاد عن استخدام مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية (NSAIDs) بسبب آثارها الجانبية السيئة على القلب والأوعية الدموية والجهاز الهضمي، بالإضافة إلى اختلاف وتغيّر التوقعات عند المريض، مع توافر تراكيب وأصناف جديدة منها.

لها أهمية كبيرة في تسكين آلام أسفل الظهر والآلام المفصلية التنكسية على المدى القصير، أما فائدتها على المدى البعيد فهي غير معروفة تماماً وتحتاج إلى المزيد من الأبحاث والدراسات.

ومما ثَبَتَ أنّها تشكل مصدر قلق عند الاستخدام الطويل كونها تحمل خطورة حدوث الإدمان addication وفرط التألم الناجم عن المواد الأفيونية opioid-induced hyperalgesia واضطراب في وظائف الغدد الصمّاء endocrine dysfunction كما أنها تحمل خطورة حدوث الكسور ولاسيما عند المسنين والمتقدمين بالعمر، والجرعات المرتفعة منها لها علاقة بزيادة الحوادث الوعائية القلبية.

الكثير من هذه الآثار الضارة مرتبط بالجرعة لا سيما عندما تزيد عن الـ 120 ملغ في اليوم الواحد. لا زلنا بحاجة إلى العديد من المراجعات المنتظمة على المرضى لتقييم الفائدة المرجوّة من هذه الفئة من الأدوية، ويوضح **الإطار 34.10** الاستراتيجية المُقترَحة لاستخدام المواد الأفيونية القوية في علاج الألم المزمن.

34.8 الأفيونات والمستقبلات الأفيونية

الربيطة الداخلية	المستقبل (IUPHAR)	التصنيف البديل	مواقع التأثير	التأثيرات الدوائية
Endomorphin 1 and 2 **Met-enkephalin** **Dynorphin A** **Dynorphin B**	MOP	Mu, OP3	الدماغ والنخاع الشوكي والأعصاب المحيطية والخلايا المناعية.	مسكنة للألم وتعمل على إنقاص حركية الجهاز الهضمي وقد تسبب تثبيط تنفسي وحكة.
Leu-enkepalin **Met-enkephalin** **β-endorphin**	DOP	Delta, OP1	الدماغ والنخاع الشوكي والأعصاب المحيطية.	مسكنة للألم وتؤمن حماية للقلب وتنظيم حراري للجسم.
Dynorphin A **Dynorphin B** **β-endorphin**	KOP	Kappa , OP2	الدماغ (النواة المتكئة nucleus accumbens والقشرة المخية الحديثة وجذع الدماغ والمخيخ).	مسكنة للألم مع تأثير عصبي صمَّاوي مثل المحور الوطائي النخامي وتسبب إدراراً للبول وتسبب انزعاجاً نفسياً dysphoria.
Orphanin FQ (nociception)	NOP	Orphan, ORL-1, OP4	النواة الرفائية الكبرى nucleus raphe magnus والنخاع الشوكي والعصبونات الواردة.	الاعتياد على الأفيونات والقلق والاكتئاب وزيادة الشهية.

IUPHAR= International Union of Basic and Clinical Pharmacology , OP= opioid , ORL= opioid-like receptor.

34.9 الأفيونات شائعة الاستخدام

Opioid	جرعة البدء النموذجية	طريقة الإعطاء	ما يعادله من مورفين فموي	التعليق
Morphine	10 ملغ	فموياً	10 ملغ	الأكثر استخداماً.
Codeine	100 ملغ	فموياً	10 ملغ	يُستقلب إلى مورفين.
Dihydrocodeine	100 ملغ	فموياً	10 ملغ	نصف صُنعي.
tramadol	100 ملغ	فموياً	10 ملغ	صُنعي.
Oxycodone	6.6 ملغ	فموياً	10 ملغ	توافره البيولوجي أكثر من المورفين.
Buprenorphine	5 ميكروغرام/ساعة	عبر الأدمة	30 ملغ/يوم	تُغيّر اللصاقة كل سبعة أيام (يعتمد تواتر التغيير على الشركة المصنّعة والجرعة المستخدمة) ومن محاسنه أنه يمكن استخدامه في القصور الكلوي.
Fentanyl	12 ميكروغرام/ساعة	عبر الأدمة	30 ملغ/يوم	يستخدم بحذر عند مدمني الأفيونات. يحتاج إلى تبديل اللصاقات كل 72 ساعة.
Hydromorphone	2 ملغ	فموياً	10 ملغ	نصف صنعي، ويُستقلب في الكبد.
Tapentadol	50 ملغ	فموياً	20 ملغ	يستخدم بحذر عند المرضى المدمنين على الأفيونات.
Diamorphine	3 ملغ	تحت الجلد أو حقن عضلي أو وريدي	10 ملغ	يستخدم في الآلام الحادة أو في سياق الرعاية التلطيفية.

34.10 استخدام الأفيونات في الألم المزمن

الخطوات	العوامل التي يجب مراعاتها	التعليق
1.تقييم مدى ملاءمة المواد الأفيونية	نمط الألم.	حيث أن الآلام عصبية المنشأ أقل احتمالاً للاستجابة.
	إمكانية حصول التعوّد (الاعتياد).	عند وجود قصة تعاطي مخدرات أو كحول أو سوء استخدام المنشطات.
	الإمراضيات المشتركة الأخرى.	يجب تجنّب استخدامها في الحالات التي قد تزيد من احتمالية ظهور التأثيرات الجانبية الضارة مثل: 1.الداء الانسدادي الرئوي المزمن COPD. 2.مرض كبدي مزمن. 3.مرض كلوي مزمن.
2.النقاش مع المريض	يجب نقاش الفوائد المحتملة والمرجوّة	كإحداث تحسن في الألم، وتحسن في الوظيفة والأداء
	مناقشة التأثيرات الجانبية	كالغثيان والإمساك والنعاس
	تحديد الهدف من العلاج	تحسين الوظيفة
3.تجربة الخطة العلاجية وتطبيقها	تحديد جدول زمني لإعطاء العلاج	لتحديد مدة العلاج والموافقة على المراجعة لإعادة التقييم
	تحديد الجرعة العلاجية.	الهدف من ذلك هو الوصول إلى أقل جرعة علاجية فعّالة
	ومعرفة أكبر مقدار يمكن أن يُعطى	
	التعريف بقواعد إيقاف العلاج	يجب التفكير في إيقاف العلاج عند: 1.عدم تحقيق الهدف من العلاج. 2.عدم وجود استجابة على الجرعة المعطاة. 3.حصول تحمل أو تعوّد سريع للعلاج.

العلاجات النفسية Psychological therapies

تهدف هذه العلاجات إلى زيادة التأقلم وتحسين نوعية الحياة من أجل التعايش مع الحالة المزمنة للألم. ويتم ذلك بعدة طرائق بما فيها جلسات المعالجة الفردية أو الجماعية أو برامج تجمع عدة تخصصات من أجل تدبير وسيطرة أفضل على الألم وتعتمد في ذلك على مواقع الانترنت الحديثة أو الهاتف. كما يوجد أدلّة على أن استخدام العلاج السلوكي المعرفي (CBT) سواءً بشكل فردي أو جماعي له أهمية كبيرة في علاج الألم المزمن، والهدف منه تقليل الأفكار والوساوس السلبية وتطوير استراتيجيات إيجابية للتأقلم مع الألم. ويتم الآن البحث واكتشاف التفاعل بين الأفكار والمعتقدات والسلوك والعواطف والتركيز عليها من أجل تقديم العلاج المناسب.

كما أن استخدام العلاجات النفسية كالاسترخاء relaxation والارتجاع البيولوجي biofeedback والتأمل اليقظ mindfulness meditation يتطلب انتظام في ممارستها مع درجة من السكون والهدوء والعزلة لتحقيق فائدة أطول وأفضل. كما أن القبول بالعلاج والالتزام به يعتمد على مبادئ العلاج المعرفي السلوكي واستخدام العقل والذهن لتحسين المرونة والحالة النفسية في سياق التعايش مع الألم المزمن.

العلاجات التحفيزية أو المنبّهة Stimulation therapies

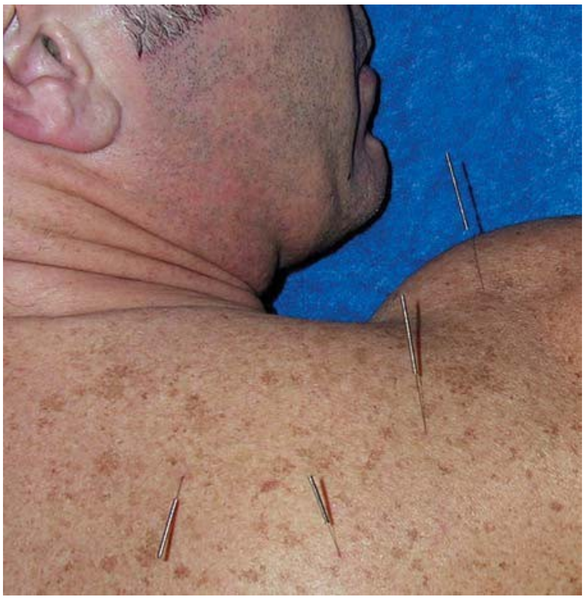
تتراوح من إجراءات خفيفة مثل الوخز بالإبر أو تحفيز العصب الكهربائي عبر الجلد (TENS) إلى التقنيات الأكثر غزواً مثل تحفيز أو تنبيه الحبل الشوكي Spinal cord stimulation (يتم

من خلالها تعطيل الإشارات الواردة إلى الدماغ حتى لا يستقبلها).

تم استخدام تقنية الوخز بالإبر في الطب الشرقي (الإبر الصينية) بنجاح ولعدة قرون إلّا أن آلية عملها غير مفهومة تماماً، وقد يفسَّر التأثير المسكن لها بالأندروفينات التي تنطلق من الجسم عند إجرائها، وهي فعالة بشكل خاص في آلام العضلات التشنجية وبعض الدراسات تقول أنها ذات فائدة قصيرة الأمد عندما تستخدم لعلاج آلام أسفل الظهر.

وقد ثَبَتَ أن التعديل العصبي Neuromodulation باستخدام أقطاب كهربائية مزروعة في الفراغ فوق الجافية (أو بجوار الأعصاب المحيطية) يعطي نتائج جيدة في تسكين الآلام العصبية بما فيها متلازمة جراحة الظهر الفاشلة Failed back surgery syndrome أو متلازمة الألم النِطاقي المزمن chronic regional pain syndrome.

كما أن التقييم والفحص الدقيق وتقديم الدعم المستمر لهما أهمية كبيرة لمتابعة الحالة العامة للمريض وكشف المضاعفات التي قد تحدث بما في ذلك الأخماج والإنتانات أو قصور في الأعضاء أو أي خلل وظيفي يصيبها أو فقدان الحافز. وتزداد احتمالية نجاح هذه التقنية عند استخدامها في ضوء التقييم والعلاج متعدد التخصصات.



الشكل 34.6 يوضح لنا الوخز الإبري (الإبر الصينية) *Acupuncture.*

العلاجات التكميلية والبديلة Complementary and alternative therapies

تم استخدام العلاجات المساعدة والمُكمّلة كالأدوية العشبية والفيتامينات والمعالجة المِثليّة homeopathy (تقوم على مبدأ أن الجسم يعالج نفسه بمساعدة كميات ضئيلة من مواد طبيعية أو أعشاب تساعد في الشفاء) وعلم المنعكسات Reflexology (علاج يقوم على تدليك اليدين والقدمين والضغط عليهما لتحسين تدفّق الدم والمساعدة على الاسترخاء) لعلاج الألم المزمن إلّا أن الأدلّة لاتزال ضعيفة حول فعاليتها. وتجدر الإشارة هنا إلى أن الأدوية العشبية قد تتداخل مع الأدوية التقليدية وتعطي نتائج ضارة وغير مرغوبة.

فتتفاعل نبتة سانت جون St Johns wort (تُعرف باسم نبتة القديس يوحنا والاسم العلمي لها هو Hypericum perforatum) مع العديد من مضادات الاكتئاب المستخدمة في علاج الألم المزمن وتزيد من تأثير وعمل هرمون السيروتونين. وقد يزيد الجريب فروت Grapefruit أيضاً من خطر حدوث تأثيرات غير مرغوبة عندما يستخدم مع مضادات الاكتئاب.

ويتفاعل نبات الجنكو (Ginkgo biloba) مع الباراسيتامول ويزداد زمن النزف bleeding time نتيجةً لذلك.

حصار الأعصاب وجذّها (كويها وتخريبها) Nerve blocks and nerve ablation

يجب التفكير بحصار الأعصاب أو تخريبها كعلاج أخير عند عدم استجابة الألم للطرق العلاجية غير الغازية وأن يكون هذا ضمن خطة علاجية متعددة التخصصات من أجل إعطاء نتيجة أفضل واستعادة الوظيفة وتقليل الألم.

كما يمكن أن يكون التخدير الموضعي فعّالاً في بعض الحالات سواءً استُخدِمَ مع حقن الستيروئيدات القشرية أم لا (non-particulate for neuraxial administration) والأمثلة على ذلك هو حصار العصب القذالي occipital nerve في حالات الشقيقة migraine أو الصداع العُنُقي أو رقبي المنشأ cervicogenic headache والحقن في اللفافة العضلية بسبب الألم الناجم عنها (عن اللفافة نفسها).

وفي حال حدوث انضغاط لجذر العصب الشوكي فقد يكون حقن جذر العصب في الحيز فوق الجافية مفيداً في تهدئة الأعراض وتجنب التداخل الجراحي.

يمكن أن يكون تخريب العصب أو تدميره Neurodestructive مفيداً أيضاً في الآلام المعنّدة لكن نادراً ما يتم استخدامه خارج سياق العلاجات التلطيفية.

متلازمات الألم المزمن Chronic pain syndromes

إنّ الألم المزمن هو سمة من سمات العديد من المتلازمات المعروفة والتي سنناقشها بمزيد من التفصيل أدناه.

الآلام عصبية المنشأ Neuropathic pain

يُعرّف الألم ذو المنشأ العصبي بأنه ألم مرتبط بآفةٍ ما تصيب الجهاز العصبي الحسي الجسدي وقد يكون حاداً كما هو الحال في عرق النسا sciatica الناجم عن انزلاق القرص الفقري، والمشكلة فيه عندما يصبح مزمناً.

تسبب هذه الآلام إمراضية كبيرة، ففي دراسة حديثة صَنَّف 17% من المتضررين نوعية حياتهم على أنها "أسوأ من الموت". وقد تم تلخيص المظاهر السريرية لألم الاعتلال العصبي في **الإطار 34.11**.

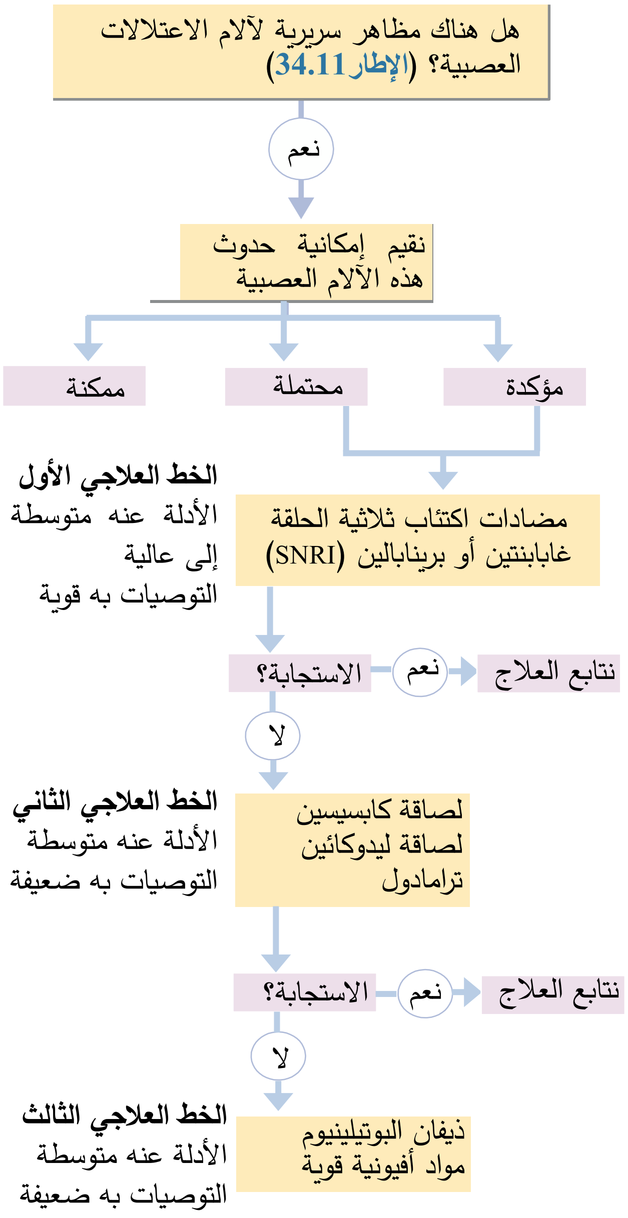
تشخيص هذه الاعتلالات ليس بالأمر السهل لذا يجب التدقيق والتركيز في القصة والتوجه بشكل مناسب. ويوضح **الإطار 34.7** خوارزمية لتدبير آلام الأعصاب.

من المهم أن نعلم أن لهذه الآلام تأثير كبير على طبيعة الحياة ونمطها لاسيما إذا كان الألم مزمناً فهي أشد بلا شك، ونتيجةً لذلك يجب دائماً تقديم الدعم المناسب وإجراء الاستشارات التخصصية بالإضافة إلى تقديم العلاجات الدوائية المناسبة.

34.11 يوضح المظاهر السريرية للآلام ذات المنشأ العصبي

السمة المميزة	الأعراض أو المميزات السريرية	المصطلح الوصفي
الألم العفوي	لا يوجد منبّه ليحرّض الألم	
إحساسات إيجابية مُزعجة	إيلام باللمس	ألم ديناميكي Dynamic allodynia
	إيلام بالضغط	آلام نُقَطِيّة Punctate allodynia
	ألم شديد عند الوخز بالدبوس	فرط تألّم Hyperalgesia
	إيلام بالبرودة أو الدفء	آلام حرارية Thermal allodynia
إحساسات سلبية مُزعجة	خَدَر Numbness	فقدان الإحساس
	نَمَل Tingling	تنميل Paraesthesia
	فقدان الإحساس بالحرارة	
إحساسات أخرى	الشعور بحشرات تزحف على الجلد	إحساس التشكيل أو التنمل Formication
	إحساس بأن المناطق المصابة تبدو غير طبيعية	خلل إحساس Dysaesthesia

قد تجتمع الأعراض مع بعضها مع غلبة أحدها سواءً الإيجابية أو السلبية أو قد تكون مزيجاً من الاثنين معاً بنفس الدرجة، وهذا بدوره يعكس الاختلافات الكائنة في الآليات الأساسية لحدوث هذه الإحساسات.


هل هناك مظاهر سريرية لآلام الاعتلالات العصبية؟ (الإطار 34.11)
نعم
نقيم إمكانية حدوث هذه الآلام العصبية
مؤكدة
محتملة
ممكنة
الخط العلاجي الأول
الأدلة عنه متوسطة إلى عالية
التوصيات به قوية
مضادات اكتئاب ثلاثية الحلقة غابابنتين أو بريناباللين (SNRI)
الاستجابة؟
نعم
نتابع العلاج
لا
الخط العلاجي الثاني
الأدلة عنه متوسطة
التوصيات به ضعيفة
لصاقة كابسيسين
لصاقة ليدوكائين
ترامادول
الاستجابة؟
نعم
نتابع العلاج
لا
الخط العلاجي الثالث
الأدلة عنه متوسطة
التوصيات به ضعيفة
ذيفان البوتيلينيوم
مواد أفيونية قوية

الشكل 34.7: يوضّح الخوارزمية المتبعة لتدبير الآلام العصبية.

(*SNRI*) مثبط عود امتصاص السيروتونين والنورأدرينالين.

متلازمة الألم الناحي المركب complex regional pain syndrome

تُعرف متلازمة الألم الناحي المركبة (CRPS) بأنها نوع من الآلام العصبية التي تؤثر على طرف واحد أو أكثر وكان يطلق عليها سابقاً الحثل الانعكاسي الودي (RSD) أي يُعتقد أن هذا المرض ناجم جزئياً عن خلل في الجهاز العصبي الذاتي، وهي نادرة إذ تحدث بتواتر 20 حالة لكل 100000 فرد وهي أكثر شيوعاً عند الإناث وعادةً ما تظهر بين سن الـ 35 والـ 50.

وتُصنّف هذه المتلازمة إلى أنماط، فالنمط الأول منها (CRPS1) قد ينتج عن رضّ أو تعرض لكسر مثلاً لكن غير مترافق مع تلف في العصب المحيطي، والنمط الثاني لها (CRPS2) ناتجٌ عن آفة عصبية محيطية. والتشخيص الأساسي يكون سريري بناءً على المعطيات الموجودة في الإطار 34.12.

ويساعد التصوير بالرنين المغناطيسي MRI أو إجراء ومضان للعظام radionuclide bone في تشخيص النمط الأول CRPS1 عن طريق إظهار الوذمة في نقي العظم أو إظهار منطقة زيادة قبط في موقع الإصابة (موّضحة في الفصل 24). للتشخيص الفوري والعلاج السريع أهمية كبيرة في منع تطور الأعراض. ويمكن أن ندبر هذه الآلام بأساليب أخرى مثل تقنية الصور الحركية المتدرجة graded motor imagery (وهي أحدث تقنية لإعادة التأهيل وتعتمد على أحدث العلوم والتجارب السريرية لعلاج العديد من الآلام المعقدة ومشاكل الحركة). وقد استُخدم البايفوفوسفانيت Bisphosphonates بشكل تجريبي للعلاج لكن الأدلة على فعاليته العلاجية لازالت ضعيفة، وإذا كانت العلاجات المستخدمة غير مجدية فيجب إعادة النظر في ملاءمة منبهات الحبل الشوكي.

ألم الطرف الشبح Phantom limp pain

يُعتبر الطرف الشبح من أحد المضاعفات المهمة والشائعة للبتر وتصل نسبة شيوعه إلى 70% من المرضى.

34.12 معايير تشخيص متلازمة الألم القِطاعي المعقدة (CRPS1)

الشكل السريري	العلامة أو العرض
حسّي	تألّم ناتج عن: 1.الحرارة. 2.اللمس الخفيف. 3.ضغط عميق. 4.الحركة. 5.فرط تألم بسبب وخزة دبوس
مُحرّك وعائي	عدم تناظر في درجات الحرارة. عدم تناظر في الجلد وتغيّر لونه. عدم تناسق في لون الجلد.
وذمة أو تعرق زائد	وذمة. تغير في طبيعة التعرق وعدم تناظره.
حركي أو تغذوي	يقلّ معدل الحركة والنشاط. أمثلة على الخلل الحركي: الضعف أو العجز الحركي weakness والرعاش tremor والتأتّر العضلي dystonia. ونلاحظ التغيرات التغذوية على: الشعر والأظافر والجلد.
يتم تشخيص الـ CRPS1 في حال كان يشكو المريض من عرض واحد على الأقل في ثلاث فئات مختلفة من الفئات الأربعة الأساسية. أو هناك علامة واحدة على الأقل في فئتين مختلفتين من الفئات الأربعة الأساسية. مع عدم وجود سبب آخر يمكن أن يُفسّر الأعراض.	

ويعدّ أحد أشكال الآلام ذات المنشأ العصبي وله خصوصيته في أنّ المريض هنا يشعر بالألم في المنطقة التي كان فيها الطرف الغائب (المبتور) سابقاً.

عادةً تظهر هذه الأحاسيس بعد بتر الطرف، وقد تظهر في أماكن مختلفة من الجسم (أي أنها ليست محصورة فقط في الأطراف) فهناك تقارير لمرضى عن حدوث ألم وهمي في الثدي بعد إجراء جراحة استئصالية جذرية له mastectomy ومن الغالب أن يوصف الألم بأنه يحدث في النهاية القاصية من الجزء المبتور in the stump وليس فيه كاملاً. قد يساعد إجراء حصار للعصب باستخدام أدوية مضادة للاعتلال العصبي (موّضحة في **الإطار 34.7**) في تخفيف هذا الألم.

وفي حال اضطررنا لاستخدام الأطراف الصناعية فيجب الانتباه إذا كان هناك أورام عصبية neuroma محددة أو لا، ففي حال وجودها يجب أن تتم المداخلة الجراحية عليها وبشكل ضروري لأنها قد تسبب ألم وإعاقة بعد استخدام الطرف.

الألم المعمم المزمن Chronic widespread pain

غالباً ما يرتبط الألم المزمن المعمم (CWP) بسمات أخرى كالتعب ومتلازمة الأمعاء الهيوجة IBS.

والألم العضلي الليفي Fibromyalgia هو أحد أنواع الـ CWP حيث يوجد نقاط معينة محفزة للألم موجودة ضمن اللفافة العضلية، كما أنها غالباً ما ترتبط بأحد اضطرابات النوم. تمّت مناقشة الأعراض السريرية للألم الليفي العضلي وكيفية تدبيره بمزيد من التفصيل في **الفصل 24**.

متلازمة فرط حركة المفصل Joint hypermobility syndrome

يمكن أن يرتبط فرط الحركة بألم مزمن مصدره العضلات والعظام والأنسجة المحيطة بالمفصل، ويُعتقد أنه ناجم عن انضغاط غير طبيعي للمفاصل والأنسجة الرخوة المحيطة بها ناجم عن ارتخاء الأربطة.

ومع ذلك فإن الآلية ليست مفهومة بشكل جيد إلى الآن، فالكثير من الأشخاص الذين يعانون من مفاصل مُفرطة الحركة لا يعانون من الألم. وقد وُصفت هذه الحالة بمزيد من التفصيل في **الفصل 24**.

الرعاية التلطيفية

يستخدم مصطلح العلاج التلطيفي أو الرعاية التلطيفية palliative care ليصف المعالجات التي تُعطى في الأمراض المزمنة التي لا يرجى شفاؤها، وهي تختلف عن الرعاية التي تُقدَّم في نهاية العمر عند المرضى الذين يعانون من أمراض مميتة وذات تفاقم سريع.

تقوم المعالجات التلطيفية على العلاج الداعم مع التحكم في الأعراض ومحاولة ضبطها، كما أنها يمكن أن تُقدّم في أي مرحلة من مراحل هذا المرض لتحقيق السيطرة المُثلى، في حين تقوم المعالجة المقدمة في المراحل النهائية من الحياة (المراحل النهائية من المرض) على تحسين نوعية الحياة وجودتها بدلاً من إطالة العمر.

تشمل هذه المعالجات على مجموعة من المهارات والخبرات والتي يجب على جميع الأطباء امتلاكها لتُمكنهم من العناية بالمرضى وتقديم أفضل ما يمكن لهم، ويُنظر إليها تقليدياً على أنها وسيلة لتدبير الأعراض وتخفيف المعاناة عند مرضى السرطان المُشَخَّصين في مراحل متقدمة منه مع وجود نقائل (أي أنه لا فائدة من العلاجات الأخرى) وكون الموت أمرٌ محتّم.

ومع ذلك فهناك دراسات تقول أن هذه العلاجات يمكن أن تُقدم في ظروف أخرى وأفضل أي أننا نستطيع تطبيقها في أي حالة مرضية مزمنة، لكن العقبة الكبرى هنا تكمن في معرفة المراحل الانتهائية للأمراض الأخرى غير السرطانية حيث لا يوجد أدلة أو معايير واضحة مأخوذة بعين الاعتبار، بالإضافة إلى كون مسارات هذه الأمراض أكثر تنوّعاً واختلافاً مع وجود عوامل أخرى تتحكم في تقدمها نحو الاستمرار أو الانتهاء بالموت.

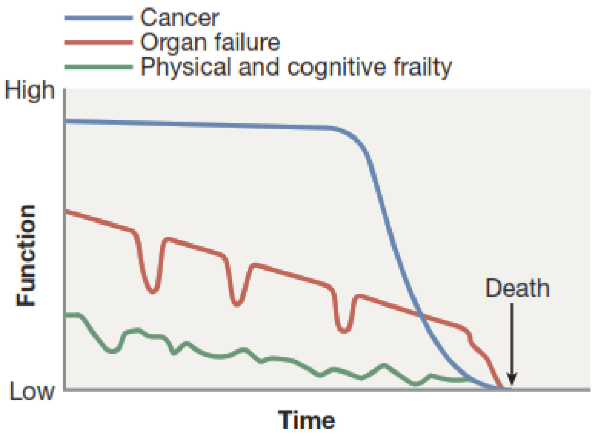
يقدم (**الشكل 34.8**) لمحة بسيطة حول هذه الفكرة لتوضيحها.

ويُعدّ التدهور السريع في الحالة العامة وتراجعها كما يحدث في السرطانات هو أفضل مشعر لمعرفة الحاجة للعلاج التلطيفي، مع وجود آفات وأمراض أخرى قد تسلك نفس المسار مثل آفات العصبون المحرك لذا يجب أخذها بعين الاعتبار.

تم تصميم العديد من الخدمات لرعاية المسنين والعناية بهم في حال وصولهم إلى هذه المستويات من الأمراض، وقد أدت التحسينات في طرائق التدبير إلى أن بعض أنواع السرطانات بدأت تسلك مسارات متقطعة غير التي كانت تسلكها من قبل (كانت تتراجع بشكل سريع أما الآن فبشكل أبطأ وأقل شدة).

وتحمل العديد من الأمراض المزمنة مثل الداء الانسدادي الرئوي المزمن COPD وقصور القلب الاحتقاني CHF عبئاً كبيراً من الأعراض كما في السرطانات، بالإضافة إلى المشاكل النفسية التي قد يمر بها المريض أو عائلته نتيجة استمرار المرض وفشل العلاج في منع تقدمه أو تطوره، كما يكون تحديد موعد بدء العلاج التلطيفي في هذه الحالات أكثر صعوبةً نتيجة فترات من الهجوع أو الاستقرار النسبي التي تتخللها هجمات أو سورات حادة من المرض الشديد، ومع ذلك هناك إمكانية للتعرف على بعض المرضى الذين قد يستفيدوا من العلاجات التلطيفية هذه لكن المشكلة الكبرى هنا تكمن بإعطاء العلاجات الملطفة في الوقت نفسه مع علاج الهجمة الحادة وتداخل هذه العلاجات مع بعضها وصعوبة الموازنة بينها.

والتصنيف الرئيسي لمسار المرض يقوم على سنوات ضعف الوظيفة أو فقدانها أو تراجعها الشديد خلال فترة قصيرة وتتجلى هذه الفكرة في الخرف Dementia وغيرها من الأمراض المزمنة. ومع تقدم الرعاية الطبية وتحسين نوعية حياة المرضى تحسن متوسطُ الأعمار وازداد عدد السكان. وتقديم العلاجات التلطيفية يتم في الوقت الذي تصبح فيه الأدوية العلاجية غير ناجعة وليست مفيدة. ويجب وضع خطة صحيحة لمعرفة الخدمة الأفضل الواجب تقديمها للمريض، هل الأفضل أن نعطيه علاجات تلطيفية أم لا زال بالإمكان أن نجري تداخلات طبية علاجية، فهذا سيساعد في إراحة المريض وتحسين أعراضه وتقديم الدعم له ولأسرته، وكذلك يمنع إجراء تداخلات مرهقة ولا فائدة منها. وفي حال عدم التمكن من حسم هذا الأمر فيجب أن يستمر التواصل بين المريض والطبيب لمناقشة الأمور وتحسين الأعراض المزعجة التي قد تظهر لديه.



الشكل 34.8: يوضح المسارات النموذجية للموت ومسارات المرض والرعاية التلطيفية.

المشكلات التي تتم مواجهتها في المعالجات التلطيفية Presenting problems in palliative care

الألم Pain

يعتبر الألم مشكلة شائعة، وتشير الإحصاءات إلى أن حوالي ثلثي مرضى السرطانات يعانون من آلام متوسطة إلى شديدة. وربعهم يعاني من آلام في مواقع متعددة ومختلفة (ثلاثة مواقع وأكثر) ناجمة عن أسباب مختلفة وأشيعها أن يكون لديهم درجة ما من درجات اعتلال الأعصاب والتي يعاني منها 50% من هؤلاء المرضى.

التقييم السريري *Clinical assessment*

يعد التقييم السريري الدقيق من أهم الأمور التي يجب مراعاتها لتحديد الآليات المحتملة المسببة للألم ومعاكستها ومحاولة تقديم أفضل علاج للمريض.

يُظهر الإطار 34.13 الأعراض السريرية واستراتيجيات التدبير المقترحة لأنواع الألم الشائعة في السرطانات. حيث يمكن تدبير وتسكين غالبية المرضى بشكلٍ فعّال ومُمَنهج كما هو موّضح أدناه.

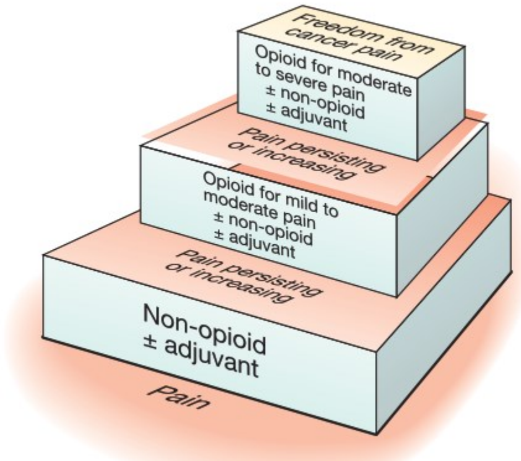
34.13 الأنماط الشائعة للآلام السرطانية

نمط الألم أو نوعه	سمة الألم	الخيارات العلاجية التي يمكن تطبيقها
الألم العظمي	عبارة عن منطقة مؤلمة فوق العظم المصاب، وتزداد شدة هذا الألم عند الحركة.	NSAIDs. بيسفوسفونات. علاج شعاعي.
الألم الناجم عن ارتفاع الضغط داخل القحف	عبارة عن صداع، وأسوأ ما يكون في الصباح وقد يترافق مع إقياء أوهذيان في بعض الأحيان.	ستيروئيدات قشرية. علاج شعاعي. كودئين.
الألم البطني	قد يكون الألم متقطع وشديد أو ماغص مترافق مع غثيان أو إقياء.	مضادات تشنج. هيوسين. بوتيل بروميد.
ألم المحفظة الكبدية	ألم في الربع العلوي الأيمن للبطن، غالباً ما يكون مترافق مع ضخامة كبدية، ولا يستجيب بشكل جيد للأفيونات	ستيروئيدات قشرية.
الآلام ذات المنشأ العصبي	آلام ذاتية، تزداد باللمس الخفيف أوالضغط أو تغير درجات الحرارة أو عند وخز الدبوس. حس بخدر أو نَمَل أو فقدان الإحساس بالحرارة مع شعور غير طبيعي في الجلد.	مضادات اختلاج: غابابنتين. بريغابالين. مضادات اكتئاب. أميتربتلين. دولوكسيتين. كيتامين.
الألم الإقفاري	ألم منتشر وشديد مع دليل على وجود نقص في التروية، ولا يستجيب بشكلٍ جيد للمواد الأفيونية.	NSAIDs. كيتامين.
الآلام الناتجة بعد الحوادث	عادةً تحدث الآلام العرضية بعد الحركة أو نتيجةً لتشنجات معوية.	أفيونات قصيرة الأمد بشكل متقطع. حصار للأعصاب.

(NSAID) هي مضادات التهاب لا ستيروئيدية.

التدبير والعلاجات الدوائية *Management: pharmacological treatments*

تعتبر العلاجات الدوائية الدعامة الأساسية لتدبير الألم المزمن الناجم عن السرطان، وقد تمّ اعتماد مناهج محددة من قِبل منظمة الصحة العالمية (WHO) ويجب اتباعها، حيث يتم وصف المسكن الذي يتناسب مع درجة الألم **الشكل 34.9**. فَعَلى المرضى الذين يعانون من ألم خفيف (الخطوة الأولى في العلاج) أن يتناولوا مسكنات غير أفيونية مثل الباراسيتامول وبجرعة 1 غرام لأربع مرات يومياً أو مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية NSAID، وفي حال عدم الاستجابة لهذا العلاج أو كانت الآلام متوسطة الشدة (الخطوة الثانية) فيجب إضافة مادة أفيونية ضعيفة مثل الكودئين بجرعة 60 ميلي غرام ولأربع مرات يومياً حيث يمكن أن تعطى لوحدها منفصلة أو يتم مشاركتها مع مسكنات أخرى مثل الكودامول co-codamol. وفي حال الفشل أيضاً أو كان الألم شديداً (الخطوة الثالثة) فيجب استبدال أفيونات قوية بالأفيونات الضعيفة. أما إذا كان الألم شديداً من البداية فعندها يتم وصف أفيونات قوية وتعديل أو زيادة جرعتها حسب استجابة المريض لها. ومن الملاحظات المهمة التي يجب الانتباه لها هي عدم تغيير الدواء إلى دواء آخر من نفس الزمرة أو يملك نفس الفعالية sideways، وهذا شائع في الخطوة الثانية من هذا المنهج.


Freedom from cancer pain
Opioid for moderate to severe pain ± non-opioid ± adjuvant
Pain persisting or increasing
Opioid for mild to moderate pain ± non-opioid ± adjuvant
Pain persisting or increasing
Non-opioid ± adjuvant
Pain

الشكل 34.9: ترتيب (سلّم) المسكنات حسب تصنيف منظمة الصّحة العالمية *WHO*.

الأفيونات *Opioids*

تلعب المسكنات الأفيونية دوراً مهماً في تسكين الآلام المتوسطة إلى الشديدة وتكون جيدة المفعول وذات تأثير مناسب عندما تُعطى في استطبابها المناسب مع الشرح الصحيح والمفصل للمريض حول فوائدها وتأثيراتها المحتملة. يُعتبر المورفين من أكثر المواد الأفيونية شيوعاً بالرغم من وجود بدائل متعددة كما هو موضّح في **الإطار 34.9**.

يستغرق المورفين 20 دقيقة حتى يبدأ تأثيره المسكن وعادةً ما يستمر هذا التأثير لمدة أربع ساعات، ويُعطى للمرضى ذوي الآلام المستمرة فموياً كل أربع ساعات حيث سيوفر هذا إراحةً للمريض على مدى الأربع وعشرين ساعة كاملةً. ويبلغ متوسط جرعة المورفين الفعالة لتسكين الآلام الناتجة عن السرطانات حوالي الـ 200 ميلي غرام خلال الأربع وعشرين ساعة.

وفي حال لم يتم السيطرة على الألم الشديد في جرعة مورفين اعتيادية فإننا يجب أن نضيف لها جرعة إضافية من المورفين سريع التأثير حسب الحاجة. وكقاعدة عامة يجب أن تكون هذه الجرعة الإضافية حوالي سدس الجرعة الإجمالية المُعطاة خلال يوم كامل.

يجب أن يتحدد تواتر هذه الجرعات الهجومية من خلال فعاليتها وتأثيراتها الجانبية ولا يشترط أن تعطى بفواصل زمنية محددة فقد يحتاج المريض إليها بشكل متكرر إذا كان الألم شديداً مع وجوب مراجعة العلاجات الموصوفة سابقاً وتواقيت تناول الجرعات الهجومية وسبب تناولها ومراقبة هذه الأعراض يومياً وزيادة الجرعة العلاجية النظامية كل أربع ساعات خلال الأربع وعشرين ساعة التالية على أساس:

- أسباب الهجمات الشديدة وتواتر حدوثها
- الآثار الجانبية ومدى تحملها وقبولها.

تزداد الجرعة العلاجية النظامية عبر إضافة جرعات هجومية خلال أربع وعشرين ساعة مع مراعاة الآثار الجانبية غير المرغوبة التي قد تحصل، وعندما يتم تحديد الجرعة الصحيحة والملائمة فإنه يوصى بإعطائها بشكل مستمر continuous release (CR) مرتين يومياً. وعند معايرة جرعة الأفيونات الأساسية فإننا لا نشمل معها المسكنات الهجومية المستخدمة في الألم المرتبط بالحركة movement-related pain. وقد

تؤدي محاولات السيطرة على الآلام المرتبطة بالحركة باستخدام جرعات أفيونية عالية والإفراط في تناولها إلى حدوث آثار جانبية سيئة.

قد يكون هناك مخاوف لدى بعض المرضى حول استخدام المواد الأفيونية ومن الضروري معرفتها، ويجب طمأنتهم أن الإدمان عليها هو أمرٌ نادر مالم يكن هناك إدمانٌ سابق وفي حال استُخدمت كمسكّن للآلام السرطانية الشديدة.

لا يشكّل التحمّل الدوائي مشكلة سريرية عادةً، إلا أنه قد يحصل تعوّد أو إدمان جسدي وفيزيولوجي ويتجلى ذلك عند التوقف عن تناول المواد الأفيونية فجأةً بما يسمى متلازمة السحب physical withdrawal syndrome.

تستجيب جميع أنواع السرطانات تقريباً للمورفين وبدرجاتٍ متفاوتة، فالبعض يحتاج إلى جرعات عالية جداً للسيطرة على الآلام العصبية وآلام العظم النقيلية وهذه بدورها تحمل بطيّاتها تأثيرات جانبية غير مرغوبة ناجمة عن الإفراط في الجرعة، وفي هذه الحالة يتوجب علينا البحث عن طرق أخرى للتسكين سواءً كانت دوائية أو غير دوائية والنظر فيها في مراحل مبكرة.

يعتبر الطريق الفموي هو الأفضل والأكثر فعاليّة لإعطاء المورفين، وقد يكون إعطاؤها (عادةً نعطي الفنتانيل fentanyl) عبر الجلد مفيداً في حالات معينة مثل مرضى عسرة البلع dysphagia أو غير القادرين على الالتزام بموعد الدواء والانتظام فيه.

يعتبر الديامورفين Diamorphine مادة أفيونية قابلة للانحلال والذوبان بشكلٍ كبير لذا فإنها تُستخدم حقناً تحت الجلد ولاسيما في الأيام الأخيرة من الحياة إلا أنها ليست متوفرة في جميع البلدان.

التأثيرات الضارة الناتجة عن استخدام الأفيونات *Opioid-related adverse effects*

تعتبر الآثار الضارة مشكلة شائعة مع استخدام الأفيونات خاصةً عند بدء العلاج أو في حال زيادة الجرعة، وأكثرها شيوعاً هي الغثيان والنعاس والإمساك وجفاف الفم (موضّحة ضمن **الإطار 34.14**)، يمكن أن يحدث الغثيان والإقياء بعد استخدام الأفيونات لكنه عادةً ما يتحسن أو يتراجع خلال عدة أيام، كما يمكن أن يكون النعاس عابراً في بداية الاستخدام أو في حال زيادة الجرعة لكنه في حال كان مستمراً فإنه يجب التفكير باستخدام بديل سواء أفيوني أو غير أفيوني. يمكن أن يحدث تثبيط تنفسي في الجرعات المفرطة لكنه غير شائع مع الاستخدام المنتظم وبجرعات صغيرة ومعايرة بشكل يتناسب مع المريض.

34.14 التأثيرات الجانبية للأفيونات

التأثير الجانبي	طريقة تدبيره (تلافيه)
الإمساك	تُعطى ملينات. مشاركة الأفيون مع النالوكسون في الحالات المعنّدة.
جفاف في الفم	شرب الماء البارد بشكل متكرر، وترطيب الشفاه بالبارافين، والمضمضة بالكلوريكسيدين chlorhexidine مرّتان يومياً، ومضغ عِلكة (لُبان) خالية من السكر، واستخدام لُعاب صنعي أو الارذاذ بالماء للترطيب.
غثيان أو إقياء	استخدام الهالوبيريدول Haloperidol الفموي بجرعة (0.5–1) ملغ مساءً، أو إعطاء الميتوكلوبراميد metoclopramide الفموي بجرعة 10 ملغ ثلاث مرّات يومياً.
التركين Sedation	من المهم جداً معرفة وفهم سبب هذا التركين. عادةً ما تختفي الأعراض في غضون أيام قليلة. يجب تجنّب الأدوية المسكنة الأخرى حيثما أمكَنَ ذلك. يجب استخدام مسكنات مساعدة مناسبة تساهم في تجنب حصول التأثيرات السيئة للأفيونات. قد يتطلب الأمر إعطاء مواد أفيونية أخرى بديلة.

عادةً ما يتحسن الغثيان والإقياء والنعاس تدريجياً، بينما تبقى التأثيرات الأخرى مثل الإمساك وجفاف الفم مستمرة لذا يجب وصف الملينات لجميع المرضى إلا إذا كانوا يعانون أساساً من الإسهال مع التنبيه إلى ضرورة العناية الجيدة بصحة الفم وإعطاء مضادات الإقياء عند الحاجة، والتوعية ونُصح المريض بعدم استخدام أدوية أخرى قد تفاقم النعاس. تطور استخدام الأفيونات وأصبح بالإمكان أن نستخدم أفيون مع مضاد أفيون (مثل النالوكسون naloxone) حيث يُمتص النالوكسون بشكلٍ سيء ولا يعاكس التأثير المسكن للأفيون

ويحصر مستقبلات الأفيونات في السبيل الهضمي وبالتالي يقلل من حدوث الإمساك الناجم عنها.

وتعتبر أحلام اليقظة vivid dreams والهلوسة البصرية visual hallucinations (تكون ناجمة عن إحساس بالحركة في محيط الساحة البصرية) والهذيان delirium والرمع العضلي myoclonus نموذجاً للانسمام بالأفيونات أيضاً. وفي حال وجودها يجب إجراء إعادة تقييم للجرعة وإجراء فحوصات كيميائية حيوية لاستبعاد القصور الكلوي والجفاف واضطرابات الشوارد أو فرط كلس الدم.

يجب إعادة تقييم الآثار الجانبية للأفيونات بانتظام ولا سيما بعد زيادة الجرعة نظراً لأن السّمّية قد تحدث بأي جرعة، كما يجب إعادة تقييم الألم للتأكد من ضرورة استخدام مسكنات أخرى مساعدة.

ربما نحتاج لإعطاء المورفين حقناً لأنّ ذلك يُسرّع من ظهور المستقَلَبات المورفينية ويساعد في معالجة الجفاف، وقد يلزم أن ننقّل الجرعة أو نغير المادة الأفيونية إلى بديل أقوى. تختلف الأعراض الجانبية للمواد الأفيونية مع اختلاف المرضى فإذا ظهرت إحدى الأعراض السيئة فقد يكون من المفيد أن نعطي مادة أخرى أقوى، وتشمل البدائل على: الأوكسيكودون oxycodone والفنتانيل حقناً تحت الجلد transdermal fentanyl والألفينتانيل alfentanil والهيدرومورفون hydromorphone والميثادون أحياناً methadone.

لا يحتوي الفنتانيل والألفنتانيل على مستقبلات نشطة تُطرح كلوياً لذا يُستحسن استخدامها عند مرضى القصور الكلوي، مع وجوب الموازنة بين محاسن ومضار كل صنف منها. وبإمكاننا أن نبدل بين هذه المواد مع الانتباه الشديد والتأكّد من كون الجرعة صحيحة وعدم وصف كميات أقل أو أكثر من الحاجة التي تفي بالغرض.

المسكنات المساعدة *Adjuvant analgesics*

للمسكنات المساعدة استطبابات أخرى غير تسكين الألم بالإضافة إلى عملها في التسكين (يُبيّن **الإطار 34.15** المسكنات المساعدة شائعة الاستخدام في سياق الرعاية التلطيفية والداعمة).

تعمل بعض هذه المسكنات المساعدة على تعزيز عمل المسكنات الأساسية الأخرى، وقد نضطر إلى التقليل من جرعة الأفيونات عند إضافتها.

وينبغي النظر إلى البرنامج الذي وضعته منظمة الصحة العالمية WHO لتسلسل الألم ومراعاة اختيار العلاج والمسكن المناسب حسب نوع الألم ونمطه.

التدابير والمعالجات غير الدوائية *Management: non-pharmacological treatments*

- تداخلات مدمّرة للأعصاب Neurodestructive intervention

لهذه التقنيات التدميرية دورٌ مهم في تدبير الآلام السرطانية وتسكينها، حين يكون متوسط العمر المُتبقّي محدوداً، ويجب أن تكون جزءاً من الخطة العلاجية المرسومة وأخذها بعين الاعتبار عندما تكون الاستجابة للعلاجات الدوائية غير كافية. ويُعدّ حقن المسكنات داخل القِراب (في الحيز تحت العنكبوتي) Intrathecal analgesia خياراً جيداً ولا سيّما عندما يكون متوسط العمر المتوقع أكثر من ثلاثة أشهر ويتم ذلك عن طريق مضخة خارجية أو جهاز كامل مزروع داخلياً. ويمكن أن يكون حِصار الضفيرة البطنية مفيداً في الآلام الحشوية مثل سرطان البنكرياس، ويمكن أن نقوم بإجراء بضع جانبي للنخاع وتعطيل السُبُل الألمية النخاعية (إما بجراحة مفتوحة أو عن طريق الجلد percutaneous) في ألم جدار الصدر أحادي الجانب كالذي يحدث في الميزوتليوما (mesothelioma ورم اللحمة المتوسطة) مع متوسط عمر مُتوقّع محدود.

- العلاج الشعاعي Radiotherapy

يعتبر العلاج الشعاعي هو العلاج المفضّل في حال وجود آلام عظمية نقيلية (موضحة ضمن **الإطار 34.13**) ويمكن أن يكون مفيداً حتى لو كانت النقائل في أماكن أخرى.

يجب على كل المرضى الذين يعانون من آلام ثانوية ناجمة عن نقائل عظمية أن يخضعوا لجلسة علاج شعاعي تلطيفي واحدة على الأقل.

34.15 المُسكنات المساعدة في الآلام السرطانية

العلاج	مثال عليه	استطبابه واستخدامه	تأثيراته الجانبية
NSAIDs	الديكلوفيناك Diclofenac.	للنقائل العظمية، والارتشاح الورمي في النسج الضّامة والألم الكبدي والآلام الالتهابية.	يمكن أن تسبب تهيج في المعدة أو نزف هضمي واحتباس في السوائل وصداع، ويجب أن تُعطى بحذر عند وجود قصور كلوي.
ستيروئيدات قشرية	الديكساميتازون Dexametasone بجرعة (8–16) ملغ باليوم، وتُعاير حتى الوصول إلى أقل جرعة مناسبة للسيطرة على الألم.	في حالات ارتفاع الضغط داخل القحف وفي حال انضغاط الأعصاب، والارتشاح في النسج الضّامة وفي الألم الكبدي.	يسبب تهيّج معدي إذا استُخدم مع مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية، ويسبب احتباس سوائل واعتلالات عضلية دانية وهذيان، وكوشينغ دوائي، وإنتانات بالمِبيضّات وارتفاعاً في سكر الدم.
مضادات اختلاج anaticonvulsant	الأقوى تأثيراً: الغابابنتين Gabapentin البريغابالين Pregabalin الدولوكسيتين Duloxetine	الآلام عصبية المنشأ ولأيّ سببٍ كان.	تركين خفيف، وهذيان ورُعاش، ويزيد من شدّة الآثار الجانبية السيئة للمواد الأفيونية.
مضادات الاكتئاب ثلاثية الحلقة tricyclic antidepressant	أميتريبتلين Amitriptyline	الآلام عصبية المنشأ ولأيّ سببٍ كان.	تثبيط ودوخة وهذيان وجفاف في الفم وإمساك واحتباس بول. يجب تجنّب استخدامها في حال وجود أمراض قلبية. كما أنها تزيد من شدّة الآثار الجانبية السّيئة للمواد الأفيونية.
حاصرات مستقبلات الـ NMDA	كيتامين Ketamine	يُعطى في الآلام العصبية الشديدة (وتحت إشراف طبّي)	هذيان وقلق وزيادة استثارة وارتفاع في ضغط الدم.

في الأعمار المتقدّمة فإنّ كل الأدوية يُمكن أن تُسبّب هذيان.

NMDA= N-methyl-D-aspartate, NSAIDs= non-steroidal anti-inflammatory drugs.

- المعالجة الفيزيائية Physiotherapy

تلعب المعالجة الفيزيائية دوراً مهماً في عدة مجالات لتشمل أبعاداً أوسع من علاجات السرطان فحسب، فأصبحت تشمل الوقاية من الألم ومعالجته، وتشنج العضلات muscle spasm وقلة الحركة reduced mobility والضمور العضلي muscle wasting والوذمة اللمفية lymphedema.

أصبحت العلاجات التلطيفية واسعة وبدأت تمتد لتشمل التأهيل المسبق pre-habilitation وليست محصورة فقط في إعادة التأهيل، من خلال استخدام تمارين استباقية مركّزة للحفاظ على الكتلة العضلية أثناء العلاج الكيميائي للسرطان وفي الأمراض المزمنة الأخرى مثل الداء الرئوي الانسدادي المزمن COPD.

- تقنيات نَفْسيّة Psychological techniques

ازداد استخدام أساليب العلاجات النفسية عند مرضى السرطان كما هو الحال في الأمراض المزمنة، والتي تُدرّب المريض على استخدام الأساليب السلوكية والتأقلم مع الألم وقد يكون علاج السرطان وتشخيصه أمرٌ معقّد ويمكن أن تُضاف التجارب الفردية والجماعية لتحقيق الفائدة الكبرى.

- العلاجات التحفيزية أو المنبّهة Stimulation therapies

وهي علاجات منخفضة الخطورة وقد تكون مفيدة كعلاج تلطيفي ومُخفّف للألم والغثيان، ومثل عليها: الوخز بالابر Acupuncture (الابر الصينية) أو TENS.

(الـ TENS: Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation أي تحفيز العصب الكهربائي عبر الجلد ويقوم على تقليل

الإشارات الألمية المُنتقلة إلى النخاع الشوكي والدماغ مما يساعد في تخفيف الألم وإرخاء العضلات، وقد تحفز إنتاج الأندروفين الذي يعمل كمسكن طبيعي للألم في الجسم).

- العلاجات التكميلية والبديلة Complementary and alternative therapies

غالباً ما تستخدم هذه المعالجات مع العلاجات التلطيفية لأجل تخفيف الأعراض.

لا تزال الأدلة والمعلومات حولها غير كافية، للحصول على معلومات حول أهمية هذه المعالجات وفوائدها يرجى مراجعة **الفصل 34**.

ومن المهم أيضاً أن تتم مناقشة المرضى حول الأدوية البديلة التي يمكن استخدامها وعدم تركهم يختارون بأنفسهم نظراً لكثرة التفاعلات المحتملة بينها وبين الأدوية الأخرى.

عسرة التنفس Breathlessness

تعد عسرة التنفس من أكثر الأعراض شيوعاً في الرعاية التلطيفية والداعمة وهذا يشكل مصدر إزعاج عند كلٍ من المرضى ومقدمي الرعاية الطبية. لذا يجب تقييم المرضى الذين يعانون من عسرة تنفسية بشكل كامل ودقيق لمعرفة السبب الكامن وإذا ما كان قابلاً للعكس، مثل انصباب الجنب pleural effusion أو قصور القلب heart failure أو التشنج القصبي bronchospasm فإذا كان الأمر كذلك فيمكننا تدبير المريض بطرائق اعتيادية وبسيطة أما في حال استمرت الأعراض فيجب اتخاذ تدابير إضافية.

هناك العديد من الأسباب المحتملة والكامنة وراء ضيق التنفس الحاصل عند مرضى السرطانات والأمراض المزمنة الأخرى بِغضّ النظر عن الآفات ذات المنشأ الرئوي، منها الضعف العضلي نتيجة الدنف والتعب المزمن، كما يمكن أن تكون فكرة الخوف من الموت المسيطرة على تفكير المريض وحياته لها علاقة بضيق التنفس الحاصل، ومن المهم أن نكتشف السبب الكامن ومحاولة إصلاحه، ومحاولة تثقيف المريض وتوعيته حول ضيق التنفس وكيفية إجراء التنفس الفعّال.

يمكن أن تساعد الأساليب غير الدوائية بتحسين عسرة التنفس والتقليل من شدتها وذلك باتباع برنامج تمارين معين أو استخدام مروحة يدوية أو اتباع ما يسمى بالـ pacing (وهو المشي بخطوات منتظمة وبطيئة لتخفيف التوتر أو القلق وعسرة التنفس)، مع عدم وجود أدلة تُشير إلى فائدة استخدام الأوكسجين أو دوره في تقليل الإحساس بضيق التنفس إلا في حال وجود نقص أكسجة حقيقي.

يمكن للمواد الأفيونية أيضاً أن تخفف من ضيق التنفس من خلال آلية عملها مركزياً ومحيطياً فهي فعالة سواءً أُعطيت فموياً أو حتى جهازياً، يجب استخدامها بجرعة صغيرة بدايةً إذا لم نصِفها كمسكن للألم (أي لتحسين العسرة التنفسية) ومراقبة الآثار التي قد تظهر وبعدها يمكن زيادة الجرعة تدريجياً. إذا كان القلق anxiety يزيد من سوء الحالة أو مُسبّباً لها فمن المفيد استخدام البنزوديازيبنات benzodiazepine سريعة المفعول مثل اللورازيبام lorazepam (يُعطى تحت اللسان لأنه يُمتص بشكل أسرع).

السعال Cough

يمكن أن تُحسّن المسكنات الأفيونية من السعال الجاف (غير المنتج) فَلَها تأثير مضاد للسعال. وفي حال وجود مفرزات تنفسية مزعجة يمكن معالجتها بالهيوسين هيدروبروميد hyoscine hydrobromide (بجرعة 400–600 ميكروغرام كل أربع إلى ثمان ساعات)، ومن أحد آثاره الضارة الشائعة حصول جفاف في الفم.

ويمكن إعطاء الغليكوبيرونيوم glycopyrronium كبديل مفيد حقناً تحت الجلد (بجرعة 0.6–1.2 ميلي غرام كل أربع وعشرين ساعة).

الغثيان والإقياء Nausea and vomiting

تختلف أشكال الغثيان والإقياء باختلاف السبب الكامن والمُحرض لها، وذُكر العديد منها في **الفصل 21**.

فمن الشائع أن نرى إقياء بكميات كبيرة مع إحساس ضعيف بالغثيان أو بدونه في انسدادات الأمعاء، وقد نصادف غثيان مستمر بدون إقياء أو إقياءات بسيطة كما في الاضطرابات الاستقلابية أو كأثر جانبي للعديد من الأدوية. والإقياءات التي تكون أشدّ وأسوأ ما يُمكن صباحاً فهي غالباً ناتجة عن ارتفاع الضغط داخل القحف.

تختلف المستقبلات المُنَشّطة في الإقياء باختلاف السبب (وهي موضحة في **الشكل 34.10**) فعلى سبيل المثال: تُنَبِّه بعض الأدوية المسببة للغثيان وبعض نواتج الاستقلاب مستقبلات الدوبامين dopamine receptors الموجودة في منطقة الزناد trigger zone في البطين الرابع fourth ventricle، بينما يعمل تهيج المعدة على تنبيه مستقبلات الهيستامين histamine receptors الموجودة في مركز الإقياء vomiting center بواسطة العصب المبهم vagus nerve.

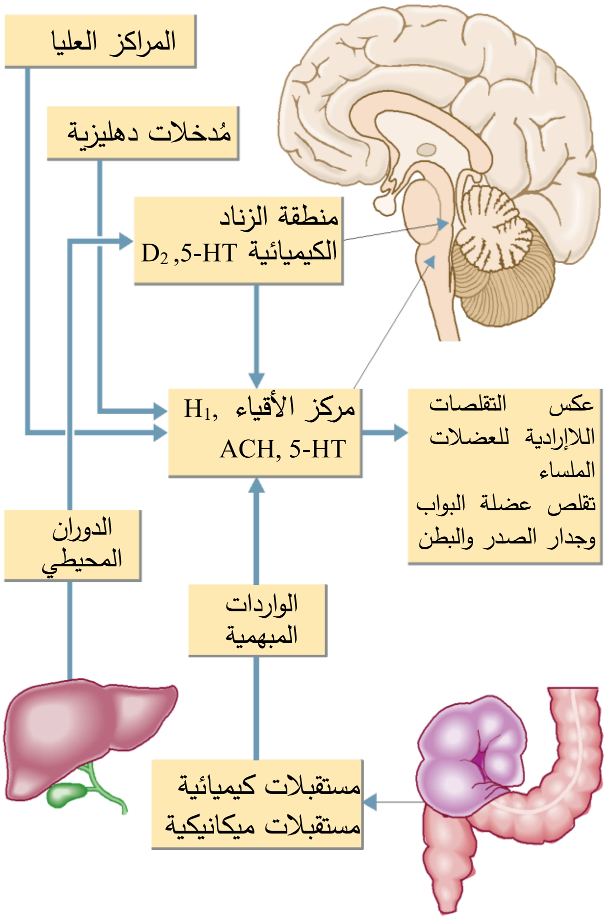
يجب معالجة الأسباب القابلة للعكس مثل فرط كلس الدم hypercalcaemia أو الإمساك constipation، وفي حال كان هذا العرض موجود كتأثير جانبي لبعض الأدوية فينبغي إيقافها إن أمكن، مع الانتباه والتدقيق ومعرفة الزُمَر الدوائية قبل وصف مضادات الإقياء وفهم آلية تأثيرها كما هو موضّح في **الإطار 34.16**.

غالباً ما نضطر في بداية العلاج لإعطاء هذه الأدوية حقناً تحت الجلد subcutaneous للتغلب على الركودة وضعف امتصاص الأدوية الفموية الحاصِلين.

34.16 مواقع المستقبلات التي تُفعّلها مضادات الإقياء

المنطقة	المُستقبِل	الدواء
منطقة الزناد الكيميائي Chemotactic trigger zone	دوبامين 2 5-HT	هالوبريدول ميتوكلوبراميد
مركز الإقياء	هيستامين أسيتيل كولين	سيكلزين هيوسين ليفوميبرومازين Levomepromazin
منطقة حشوية (ركودة معدية)		ميتوكلوبراميد
انتفاخ الأمعاء (نتيجة تحفيز المبهم)	هيستامين	سيكلزين
مستقبلات كيميائية حشوية	5-HT	ليفوميبرومازين Levomepromazine

(5-HT= 5-Hydroxytryptamine, serotonin).


المراكز العليا
مُدخلات دهليزية
منطقة الزناد الكيميائية D_2, 5-HT
مركز الأقياء H_1, ACH, 5-HT
عكس التقلصات اللاإرادية للعضلات الملساء
تقلص عضلة البواب وجدار الصدر والبطن
الدوران المحيطي
الواردات المبهمية
مستقبلات كيميائية
مستقبلات ميكانيكية

الشكل 34.10: يوضّح آلية الإقياء.

(Ach= acetylcholine, D2= dopamine, 5-HT= 5-hydroxytryptamine, serotonin, H1= histamine).

الانسدادات الهضمية Gastrointestinal obstruction

تُعد انسدادات الجهاز الهضمي أحد المضاعفات المتكررة للسرطانات داخل البطن، وقد يعاني المرضى من عدة انسدادات على عدة مستويات وتختلف الأعراض فيما بينها من ناحية الطبيعة والشدّة. ترتفع نسبة الوفيات بعد العمليات الجراحية في السرطانات متقدمة الدرجة، لذا يجب أن تُدبّر هذه الانسدادات بطرائق مُحافِظة دون اللجوء للجراحة.

إنَّ أساس التدبير والمعالجة الفعالة يقوم على علاج الأعراض الإيجابية مثل المغص والألم البطني والغثيان والإقياء

والإفرازات المعوية سويةً أو كلّاً على حدة، ويُفضّل أن تُعطى الأدوية حقناً كي لا تُسبّب تفاقماً أو سوءاً بالأعراض الأخرى. يتحسن الغثيان على السيكلزين cyclizine، ويستجيب المغص colic بشكلٍ جيد على مضادات الكولين مثل الهيوسين بوتيل بروميد hyoscine butylbromide لكنهما يُبطّئان حركة الأمعاء، ويفيد الميتوكلوبراميد metoclopramide أيضاً في حالات الغثيان لكن يُمنع استخدامه في حال وجود مغص وألم بطني بسبب تأثيره المعزّز والمُنشّط لحركية الأمعاء prokinetic.

وهناك بعض الأدلة –لكنها لا زالت ضعيفة– تنصّ على أن الستيروئيدات السكرية (مثل الديكساميتازون dexamethasone بجرعة 80 ميلي غرام) يمكن أن تُقصّر من طول نوبة الانسداد. وتعمل نظائر السوماتوستاتين somatostatin analogues مثل الاوكتريوتيد octreotide على التقليل من إفرازات السبيل الهضمي وبالتالي التقليل من شدّة الإقياءات وحدّتها.

وفي بعض الأحيان قد نضطر إلى استخدام أنبوب أنفي معدي NG tube للتقليل من الغازات أو السوائل.

فقدان الوزن Wieght loss

يخسر مرضى السرطانات أوزانهم بشكلٍ واضح وشائع لأسباب مختلفة بما فيها: انخفاض الشهية أو كأثر جانبي للعلاجات المختلفة التي يخضعون لها أو كنتيجة لتدني المزاج عند هؤلاء المرضى أو القلق الذي يعتريهم. كما يوجد متلازمة مرتبطة بفقدان الوزن بشكلٍ خاص وتمسى دنف السرطان cancer cachexia.

ينتج فقدان الوزن هذا عن تفاعلات معقدة للعوامل المرتبطة بالورم، واستجابة الجسم لهذه العوامل يؤدي إلى تغيّر العادات الغذائية والطعامية التي تؤثر سلباً على الشهيّة والوزن وتتسبب بفقدان الكتلة العضلية. يقوم العلاج بشكلٍ أساسي على وصف تمارين رياضية تحافظ على كتلة العضلات وتقوّيتها مع الحرص على تناول سعرات حرارية كافية ومكملات غذائية، فهناك العديد من المرضى يتناولون زيت السمك (بدون وصفة طبية) كمتمم غذائي.

ولا تزال الأدوية المضادة للالتهاب anti-inflammatory موضوع يحتاج للمزيد من البحث حول فائدتها في تخفيف الاستجابة الالتهابية الجهازية، ويمكن للستيروئيدات السكرية Glucocorticoids أن تُعزّز الشهية وتُحسّن الحالة العامة للمريض بشكلٍ مؤقت وقد تسبب زيادة زائفة في الوزن عن طريق تعزيز احتباس السوائل في الجسم. مع ضرورة الموازنة بين الفوائد المرجوّة منها وبين آثارها الجانبية الضّارة وغير المرغوبة (وبشكلٍ عام فهي تستخدم كعلاج قصير الأمد ولا تستخدم لفتراتٍ طويلة).

القلق والاكتئاب Anaxiety and depression

تَشيع مشاهدة القلق والاكتئاب في الرعاية التلطيفية، لكن تشخيصها واكتشافها ليس بالأمر السهل لأن الأعراض الجسدية للاكتئاب تتشابه مع أعراض السرطان في درجاته المتقدمة، لذلك ومن المهم أن ندرك أنّ هذه الأعراض ليست محصورة ومحتّمة فقط في السرطانات.

يجب أن يتطلّع المرضى إلى الأشياء التي يمكن أن تُمتّعهم أو تُسعدهم، وقد يكون من المفيد أن نطرح عليهم بعض الأسئلة مثل: "هل تعتقد أنك مكتئب؟" فهذا سيساعد كثيراً في اتخاذ قرار مع المريض فيما لو كانت مضادات الاكتئاب أو التداخلات النفسية مفيدة أم لا.

ونتيجةً لهذا تطور علم يسمى بعلم الأورام النفسي psycho-oncology، ويوجد الآن أدلة جيدة على دور العلاج بالكلام talk therapy في الرعاية التلطيفية إلى جانب العلاجات الأخرى المعروفة والمستخدمة في القلق والاكتئاب.

وفي حال الحاجة إلى استخدام مضادات للاكتئاب فإن السيتالوبرام citalopram والميرتازابين mirtazapine تُعدّ خيارات جيدة للمرضى الذين لديهم درجات متقدمة من المرض، فتحمّلها جيّد ونتائجها مُرضية.

الهذيان والهياج Delirium and agitation

يصاب العديد من المرضى بالهياج والتشوش والحيرة في نهاية حياتهم، ومن المهم تحديد الأسباب الكامنة وراء ذلك ومعالجتها إذا كانت قابلة للعلاج، فالتشخيص المبكر والعلاج الفعّال مهمّان للغاية ويركّزان على ضمان راحة المريض، وقد لا يمكن تحديد السبب الأساسي الكامن خلف هذه الحالة

ومعالجته، ومن المهم أن نفرق بين التغيرات السلوكية التي تطرأ على المريض هل هي هذيان أم اضطراب مرافق للألم فالعلاج مختلف حتماً، حيث أن المواد الأفيونية ستُحسّن من أحدها وتزيد من سوء الآخر (تفيد الأفيونات في اضطرابات المزاج الناتجة عن الألم، لكنها سيئة في الاضطرابات الذهانية) وقد تم تفصيل آلية علاج الذهان وتدبيره في الفصل 10.

ومن المهم جداً معالجة الذهان حتى لو كان المريض قريباً من الموت، ويتم ذلك بإعطاء مضادات ذهان مثل الهالوبيريدول haloperidol وليس البنزوديازبينات benzodiazepines كأن نعتبر أن الحالة هي عبارة عن حالة شدة أو قلق فقط.

التجفاف Dehydration

قد يكون من الصعب اتخاذ القرار بشأن إعطاء السوائل عن طريق الوريد عندما تكون حالة المريض سيئة للغاية والإنذار غير مؤكد. كما أن المريض المصاب بسكتة دماغية كبيرة، والذي لا يستطيع البلع ولكن من المتوقع أن ينجو من هذه الحادثة، سيصاب باعتلال في وظيفة الكلية renal impairment وعطش إذا لم يتم إعطاؤه سوائل وإماهة كافِيين hydrated. من ناحيةٍ أخرى عندما يأخذ المريض بالتدهور ويقارب الموت بشكلٍ واضح فإن حاجته إلى السوائل الخلالية تحتاج إلى حسابٍ دقيق ومن المهم جداً تقييم هذه الاحتياجات على أساس فردي مستقلّ. والهدف الأساسي هو راحة المريض وتجنّب أن يحصل لديه انزعاج في أُسرتِه.

وعندما لا يمانع المريض وعائلته العناية الصارمة بنظافة الفم والاهتمام بتقليل الإحساس بالجفاف في الفم، فسيكون هذا هو الخيار الأكثر ملاءمة وفعالية في نهاية العمر بدلاً من الاقتصار على الإماهة الخلالية (عبر الحقن)، والتي قد لا تساهم بحدّ ذاتها في تخفيف الإحساس بالجفاف. ففي بعض المرضى قد تُفاقم الإماهة الخلالية (عبر الحقن) من تراكم الإفرازات، مما يتسبب في حدوث تنفس صاخب ومزعج، يجب أن يراعي القرار المتّخذ الحالة الفردية وأن تتم مناقشته مع أسرة المريض.

الموت والاحتضار

التخطيط للموت Planning for dying

حدثت تحسينات كبيرة في العلاج والرعاية الطبية لمرضى السرطانات والأمراض المزمنة الأخرى خلال السنوات الأخيرة، لكن الحقيقة التي لا مفرّ منها هي أن الجميع سيموت في وقتٍ ما. لذا يجب التفكير والتخطيط بشكلٍ جدّي عندما تعتبر الوفاة متوقَّعة أو أصبحت قريبة من المرضى المزمنين.

من النادر أن يعرف الأطباء متى تحين لحظة الوفاة، لكن بمقدورهم أن يُدركوا أن الفرد على وشك الموت وأن التداخلات الطبية من غير المرجح أن تطيل البقيا أو تحسن جودة الحياة بشكلٍ كبير.

يرغب معظم الناس في أن يكون أطباؤهم صادقين معهم في هذه القضية لإتاحة الوقت لهم في قضاء الأيام المتبقية كما يريدون. وقلّةٌ منهم لا ترغب في معرفة هذا الأمر أو مناقشتهم فيه ويؤخذ بالحسبان أنها وجهة نظر ويجب أن تُحترَم ولا يناقش هذا الموضوع معهم أبداً.

أما بالنسبة للأطباء في هذه الفترة فعليهم أن يعرفوا رغبات المرضى وحاجتهم للتداخلات الطبية والتوجه نحو تقديم الأفضل، ومن المهم التمييز بين التداخلات الطبية التي لا فائدة سريرية منها وبين التداخلات التي تعطي فائدة لكنها ليست كافية وغير جديرة بالاهتمام (ويجب اتخاذ القرار بشأنها بالمشاركة مع المريض وموافقته عليها) ومثال على ذلك هو عدم محاولة إجراء الإنعاش القلبي الرئوي.

بشكل عام يتمنى الناس أن يموتوا ميتةً كريمةً وسلميّةً، ويفضلون الموت في المنزل أكثر من أن يكون على سرير المشفى، وتشعر بعض العائلات بالامتنان لإتاحة الفرصة لهم للاستعداد لموت أحد الأقارب عندما يتم ذلك بأسلوب لطيف وموعد مناسب مع الطبيب المشرف أو أحد أفراد الرعاية الطبية، فهذا يسمح لهم بالتخطيط مع المريض والعمل على تحقيق رغباته.

وهناك تحذيران يجب أخذهما بالحسبان أولهما أن تتغير رغبات المريض وأمنياته في لحظاته الأخيرة وغالباً ما يحدث ذلك، وثانيهما أن التخطيط الحقيقي يحتاج إلى وقت حيث يُشكّل

فيه المرضى علاقة مع الأطبّاء الاختصاصيين ويطورون فهماً أوسع للوقت الذي هم فيه.

إن فريق التقييم والتخطيط حول رعاية نهاية العمر هو مخصص للإرشاد فقط ويجب أن يُطوَّر للتركيز على إقامة علاقة وتواصل فردي مع المريض بحد ذاته.

تشخيص الموت Diagnosing dying

عندما يصبح المرضى المزمنون أو مرضى السرطانات مقيدين في الفراش أو داخلين في شبه غيبوبة semi-comatose وغير قادرين على تناول حبوب الأدوية، وليس بإمكانهم إلا تناول رشفات من المياه مع عدم وجود سبب قابل للعكس أو التحسين فمن المحتمل أن يموتوا خلال بضعة أيام والكثير منهم يموت فعلاً خلال يومين فقط. أحياناً يكون الأطباء غير مدركين لهذا الأمر لذا يجب أن يأخذوا بآراء الأعضاء الآخرين في الفريق متعدد التخصصات المشرف واتخاذ قرار واضح بشأن احتضار المريض وقُرب أجله وتدوينه.

تدبير الموت management of dying

في حال توصلنا إلى أن المريض سيموت في غضون أيام إلى بضعة أسابيع فإنّ تغييراً كبيراً سيطرأ على تدبيره والعلاجات المقدمة له (موضّحة في **الإطار 34.17**).

وقد أصبحت السيطرة على الأعراض وتخفيف الضيق والشدة عن المريض وعائلته من أهم عناصر الرعاية التي يجب تقديمها.

لا يمكن تبرير العلاجات والاستقصاءات الكثيرة إلا إذا كانت تسهم فعلاً في تحقيق غايات علاجية، وعندما يصبح المرضى غير قادرين حتى على شرب السوائل فإنه لا حاجة من إعطائها وريدياً فقد تؤدي إلى زيادة المفرزات القصبية، إلاّ أن هذا القرار يجب أن يتم بموافقة غالبية أعضاء فريق الرعاية الطبية وليس بشكل فردي.

لا يجب الانتقال بين الخطط العلاجية دون مناقشة المريض أو ذويه، والأدوية تكون دائماً موصوفة للتقليل من شدّة الأعراض كإعطاء المورفين morphine أو الديامورفين diamorphine لتسكين الألم، والليفوميبرومازين levomepromazine للغثيان، والهالوبيريدول haloperidol للهذيان، والديازيبام diazepam أو الميدازولام midazolam لتخفيف الشدة والضائقة النفسية، والهيوسين هدروبروميد hyoscine hydrobromide للتقليل من مفرزات الجهاز التنفسي. قد تكون الآثار الجانبية مثل النعاس مقبولة إذا تم تحقيق الهدف الرئيسي من العلاج وهو تخفيف حالة الشدة التي يمر بها المريض.

34.17 كيفية التدبير والتعامل مع مريض يحتضر.

مدى استيعاب وتفهّم المريض وذويه للحالة المرضية Patient and family awareness

- يجب تفهيم المريض وأهله وتوعيتهم حول الحالة التي وصل إليها المريض.
- التأكد من فهم العائلة لخطة الرعاية الصّحية المُتبّعة

التداخلات الطّبية Medical interventions

- يجب إيقاف الأدوية التي لا فائدة منها ولا دور لها في ضبط الأعراض أو تحسينها.
- الحد من التداخلات والاستقصاءات غير المناسبة وحتى الروتينية منها.

الإنعاش Resuscitation

- مراعاة عدم محاولة إجراء الإنعاش القلبي الرئوي (DNACPR).
- إزالة مزيل الرجفان المزروع.

ضبط الأعراض والسيطرة عليها Symptom control

- إعطاء الأدوية بالطريق الجهازي لضمان توافر حيوي جيد وتخفيف الأعراض.

دعم العائلة ومُساندتها Support for family

- يجب امتلاك معلومات كافية حول أسرة المريض ورغبتهم في معرفة تطور حالة المريض، ومتى يريدون معرفة ذلك.

الاحتياجات الدينية والروحية Religious and spiritual needs

- معرفة رغبات المريض ومحاولة تلبيتها واتّباعها.

التقييم المستمر Ongoing assessment

- حول وعي الأسرة وتفهّمهم للحالة.
- تدبير الأعراض ومدى ضبطها.
- الحاجة إلى الإماهة والتسريب الوريدي.

الرعاية بعد الموت Care after death

- التأكد من كون الأسرة تعرف ما يجب عليها فعله.
- إخبار فريق الرعاية الطبية وغيرهم من المعنيين بهذا الأمر.

ومن المهم أيضاً مناقشة هذه الرعاية وأهدافها مع عائلة المريض والاتفاق عليها، لكن في بعض الأحيان قد يضعف التواصل نتيجة حالة الحزن والضيق التي قد تلحق بالأسرة حزناً على مريضهم، أو نتيجة قيامهم بتقديم شكاوى رسمية ضد الطاقم الطبي فهذا حتماً سيضعف العلاقة والتواصل.

الاعتبارات الأخلاقية Ethical considerations

يجب أثناء رعاية المريض وتقديم المساعدة له وأن يُستمع لرأيه وعائلته وأخذ رغباتهم على محمل الجدّ، وأن يتم التوضيح لهم عن احتياجات المريض وطبيعة مرضه وتزويدهم بالمعلومات التي يحتاجونها حول تطور الحالة، فبدون هكذا معلومات لن تتوفر رعاية شاملة للمريض.

كلّ مريض يعدّ كيان مستقلّ ومختلف عن غيره لهذا يجب الانتباه وتجنّب النمطية، ومحاولة تحسين ما يمكن تحسينه عند المرضى غير القابلين للشفاء وبدرجات متقدمة من المرض، حيث أن أساس نجاح العلاج وفعاليته هو المشاركة الجماعية لفريق طبي متعدد التخصصات، ويحتاج كل مريض إلى أن يعرف من سيتحمل مسؤولية رعايته، وتُمنح الثقة لهذا الفريق المسؤول عند وجود من يديره بحكمة وعقلانية مع أفراد ذوي خبرة جيدة يأخذ كلّ منهم دوره ويؤديه على أكمل وجه.

غالباً ما تكون العائلة أو فريق الرعاية الصحية غير مستعدين لمواجهة أعباء رعاية شخص يحتضر كونه أمرٌ مرهق نفسياً وجسدياً، فوجود فريق كبير ومتعاون سيساهم في تخفيف الضغوط على الأفراد وتقديم نتائج أفضل.

ومع هذا كلّه يجب ألّا نغفل عن حقيقة الظروف والعقبات التي قد تحدث وتتغير من وقتٍ لآخر فالرعاية الجيدة والتخطيط الصحيح لا يعني أعراض جسدية جيدة وحسب، وإنما يشمل التخطيط للمستقبل والوقت الذي قد تتدهور فيه حالة المريض وسيحتاج إلى قبول بالمشفى، فالعناية المنزلية تصبح هنا غير ممكنة وغير ناجعة.

القدرة والتوجيهات المسبقة Capacity and advanced directives

تُعتبر رغبات المريض في المجتمعات الغربية ذات أهمية قصوى، بينما في مجتمعات أخرى فقد يتدخل في ذلك الأسرة وتكون قراراتها بنفس أهمية قرارات المريض، فإذا كان المريض غير قادر على التعبير عن رأيه بسبب عدم قدرته على التواصل أو ضعف إدراكه ويقال أنّ هذا الشخص فاقد للقدرة على التعبير وتحديد ما يريد، فهنا يجب الحصول على أكبر قدر من المعلومات حول أي رغبات تحدث عنها أو ذكرها مُسبقاً بالتعاون مع الأقارب وغيرهم من اختصاصيي الصّحة.

والتوجيه المُسبق لفريق الرعاية الصحية يجب أن يكون مكتوباً ومسجّلاً من قَبل وفقاً لرغبات المريض، التي قد لا تكفي لاستخدامها في حالات معينة لكنها يجب أن تؤخذ بعين الاعتبار ويجب احترامها. ويختلف الإطار القانوني لصنع هكذا قرارات باختلاف البلد.

القتل الرحيم Euthanasia

سيطلب ما بين (3–6) % من المرضى المحتضرين في المملكة المتحدة وأوروبا من الطبيب إنهاء حياتهم، بعضهم يقول هذا بسبب عدم القدرة على ضبط الأعراض الجسدية السيئة أو نتيجة الاكتئاب والعديد منها يكون كلامهم عابراً ويتراجعون عنه.

وهذه التعبيرات عن الرغبة في الموت تفتح المجال للنقاش ومعالجة القضايا المزعجة فعلاً للمريض والتي لم يتم حلّها، فيجب معالجة الأسباب الممكنة والقابلة للعكس مثل الألم pain والاكتئاب depression. وهنا قد يختار المرضى في بعض الأحيان التوقف عن العلاجات التي تزيد البقيا وتُطيل العمر مثل المدرّات diuretics ومضادات التخثر anticoagulation بعد المناقشة ومحاولة السيطرة على الأعراض الأخرى، ومع ذلك لا يزال هناك عدد قليل من المرضى لديهم رغبة حقيقية ومستمرة في إنهاء حياتهم بالرغم من السيطرة الجيدة على الأعراض الجسدية.

أصبح الآن في بعض البلدان مسموحاً بالقتل الرحيم قانونياً في ظلّ ظروفٍ معينة ولكنه لا يزال غير قانوني في بلدانٍ أخرى.

ومن المرجّح أن يستمر النقاش الأخلاقي والقانوني حول هذه المسألة متأثراً بالعديد من قضايا الرعاية غير التلطيفية المعقّدة. حيث لا ترى الرابطة الأوروبية للرعاية التلطيفية أن القتل الرحيم أو الانتحار الطبي جزءاً من دور أطباء الرعاية التلطيفية.

للاستزادة/ لمعلومات إضافية

Websites المواقع

breathworks-mindfulness.org.uk An online resource to support learning the use of mindfulness to deal with pain, illness or stress.

cuh.org.uk/breathlessness Information and resources from Cambridge University Hospital on managing breathlessness.

hospiceuk.org A resource from UK hospices.

mdanderson.org Brief Pain Inventory (Short Form) questionnaire.

nhmrc.gov.au Australia and New Zealand College of Anaesthetists and Faculty of Pain Medicine. Acute pain management: scientific evidence, 3rd edn; 2010.

npcrc.org Short-form McGill Pain questionnaire.

paintoolkit.org Pain toolkit self-help resource for managing pain.

palliativecareguidelines.scot.nhs.uk Regularly reviewed, evidence-based clinical guidelines.

palliativedrugs.com Practical information about drugs used in palliative care.

sign.ac.uk SIGN guideline 136–Management of chronic pain.

Journal articles

Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. Lancet Neurol 2015; 14:162–173. A comprehensive, high-quality review of the current evidence for the pharmacological management of neuropathic pain.

35

SJ Jenks

القيم المخبرية المرجعية

ملاحظات حول النظام الدولي للواحدات 2202

القيم المخبرية المرجعية لدى البالغين 2203

القيم المرجعية للتحاليل المخبرية في مرحلة الطفولة والمراهقة 2210

القيم المرجعية للتحاليل المخبرية خلال فترة الحمل 2213

للاستزادة/ لمعلومات إضافية 2213

ملاحظات حول النظام الدولي للواحدات

يُعد النظام الدولي (SI) units مجموعة فرعية خاصة من نظام واحدت المتر–الكيلو جرام–الثانية وتمّ الاتفاق عليها وتداولها في الأعمال التجارية والعلمية في عام 1960، بعد سلسلة من المؤتمرات الدولية التي نظّمها المكتب الدولي للأوزان والمقاسات .

تم اعتماد واحدات النظام الدولي على نطاق واسع في المخابر السريرية، لكن لا تزال العديد من البلدان تستخدم واحدات غير تابعة للنظام الدولي، ولهذا السبب تم إعطاء القيم في كلتا الوحدتين للقياسات الشائعة في هذا الكتاب التعليمي والواحدات غير النظامية المستخدمة بشكل شائع موضحة في الفصل، ومع ذلك فإنه يوصى باستخدام نظام الـ SI.

أمثلة على واحدات أساسية في النظام الدولي للواحدات

المسافة	metre (m) المتر
Mass الكتلة	Kilogram (Kg) الكيلو غرام
كمية المادة	mole (mol) المول
الطاقة	joule (J) الجُول
الضغط	pascal (Pa) الباسكال
الحجم	الواحدة الأساسية حسب النظام العالمي للواحدات هي المتر مكعب (1000 ليتر) وللسهولة تستخدم واحدة الليتر Liter (L) كواحدة للحجم في المخابر.

أمثلة على المضاعفات العشرية والمضاعفات الفرعية لواحدات النظام الدولي SI units.

المعامل	اسمه	البادئة
10^{6}	Mega-	M
10^{3}	Kilo-	K
10^{-1}	Deci-	d
10^{-2}	Centi-	c
10^{-3}	Milli-	m
10^{-6}	Micro-	µ
10^{-9}	Nano-	n
10^{-12}	Pico-	p
10^{-15}	Femto-	f

استثناءات لاستخدام واحدات النظام الدولي *Exceptions to the use of SI units*

هناك بعض الاستثناءات حيث يتم استبعاد ضغط الدم من النظام الدولي للواحدات ويقاس بالميللي متر زئبقي بدلاً من الباسكال.

وتُفضّل المقاييس الكتلية مثل g/L و µg/L على التراكيز المولية لجميع معايرات البروتين وجميع المواد التي ليس لها تركيبة محددة بشكل جيد.

تُقاس بعض الإنزيمات والهرمونات بواسطة مقاييس حيوية حيث تتم مقارنة نشاط العينة بعينة أخرى قياسية يتم اتخاذها كمصدر مرجعي.

ويتم إعطاء نتائج هذه الاختبارات بواحدات معيارية U/L أو واحدات دولية IU/L والتي تعتمد على نشاط العينة القياسية ومن الصعب تحويلها إلى واحدات كتلية.

القيم المخبرية المرجعية لدى البالغين

تستخدم هذه القيم المرجعية بشكل كبير في أقسام الكيمياء الحيوية السريرية وأمراض الدم وقسم مستشفيات جامعة لوثيان الصحية Lothian Health University Hospitals Division وايدنبرغ Edinburgh والمملكة المتحدة UK وقد تُعطى حسب النظام الدولي للواحدات وقد تُعطى في الواحدات غير التابعة لهذا النظام إذا اقتضت الحاجة. وتختلف هذه القيم كثيراً بين المختبرات اعتماداً على طريقة الفحص المستخدمة وعوامل أخرى كثيرة وخاصةً بالفحوص الإنزيمية.

تمت مناقشة أصل هذه القيم والنطاقات المرجعية وتفسير النتائج غير الطبيعية في الفصل 1.

إن القيم المرجعية المذكورة هنا تنطبق على البالغين مالم يُنص على خلاف ذلك، وقد تختلف هذه القيم عند الأطفال.

يمكن إجراء العديد من التحاليل على المصل (هو البلازما المنزوع منها عوامل التخثر) أو البلازما (التي تحتوي على عوامل التخثر).

فقد تكون هناك حاجة لفحص أحدهما بمعزلٍ عن الآخر والتمييز بينها أمرٌ بالغ الأهمية، فعلى سبيل المثال الفيبرينوجين موجود في البلازما بينما هو غائب في المصل، وبالمقابل فإن المصل هو الأفضل لإجراء رحلان كهربائي واكتشاف جزيئات الباربروتين لأن الفيبرينوجين يهاجر كشريط منفصل على الرحلان.

الإطار 35.1 البولة والكهارل (الشوارد) في الدم الوريدي

التحليل	المجال المرجعي	
	الواحدة الدولية	الواحدة غير الدولية
الصوديوم	135-145 mmol/L	135-145 mEq/L
البوتاسيوم	3.6-5.0 mmol/L	3.6-5.0 mEq/L
الكلور	95-107 mmol/L	95-107 mEq/L
البولة	2.5-6.6 mmol/L	15-40 mg/dL
الكرياتينين		
Male	64-111 mmol/L	0.72-1.26 mg/dL
Female	50-98 mmol/L	0.57-1.11 mg/dL
القيم في المصل أعلى من قيم البلازما بمقدار 0.3 mmol/L وسطياً.		

الإطار 35.2 غازات الدم الشرياني Analytes in aterial blood

التحليل	المجال المرجعي	
	الواحدة الدولية	الواحدة غير الدولية
البيكربونات	21-29 mmol/L	21-29 mEq/L
أيونات الهيدروجين	37-45 nmol/L	pH 7.35-7.43
PaCO2	4.5-6.0 kPa	34-45 mmHg
PaO2	12-15 kPa	90-113 mmHg
درجة الإشباع الأوكسجين	%97<	

الإطار 35.3 الهرمونات في الدم الوريدي Hormones in venous blood

الهرمون	المجال المرجعي	
	الواحدة الدولية	**الواحدة غير الدولية**
الهرمون المنبِّه لقشر الكظر ACTH (مُقاساً بالبلازما)	1.5-13.9 pmol/L (0700- 1000 hrs)	63 ng/L
الألدوستيرون		
بعد الاستلقاء لمدة نصف ساعة.	30-440 pmol/L	1.09-15.9 ng/dL
بعد القيام لمدة ساعة.	110-860 pmol/L	3.97-31.0 ng/dL
الكورتيزول	يُطلب عدة اختبارات ديناميكية (انظر إليها في **الإطار 18.53**).	
الهرمون المنبّه للجريبات FSH		
Male	1.0-10.0 IU/L	–
Female	3.0-10.0 IU/L في الطور الجريبي المبكر.	–
	>30 IU/L بعد سن اليأس.	–
الغاسترين	< 40 pmol/L	<83 pg/mL
هرمون النمو GH	عادةً تطلب اختبارات ديناميكية (انظر في **الإطار 18.55**).	
	<0.5 µg/L تنفي ضخامة النهايات في حال كان عامل النمو الشبيه بالأنسولين IGF-1 ضمن المجال الطبيعي.	<2 mIU/L
	>6 µg/L مع استبعاد عوز هرمون النمو GH.	>18 mIU/L
الأنسولين	قِيمه متغيرة بشكلٍ كبير وهي تتعلق بقيمة الغلوكوز في الدم وطبيعة الجسم.	
الهرمون الملوتن LH.		
Male	1.0-9.0 IU/L	–
Female	2.0-9.0 IU/L (في الطور الجريبي الباكر).	–
	(بعد الضهي) >20IU/L.	–
17β-Ostradiol		
Male	<160 pmol/L	<43 pg/mL
Female	75-140 pmol/L (في الطور الجريبي الباكر).	20-38 pg/mL
	<150 pmol/L (بعد الضهي).	<41 pg/mL
هرمون جارات الدرق PTH	1.6-6.9 pmol/L	16-69 pg/mL
البروجستيرون (في الطور اللوتئيني "الأصفري" عند النساء)		
أثناء الإباضة	>30 nmol/L	>9.3ng/mL
في الدورة المُحتمَل أن تكون إباضية	15-30 nmol/L	4.7-9.3 ng/mL
في الدورة الإباضية	<10 nmol/L	<3 ng/mL
البرولاكتين PRL	60-500 nmol/L	2.8-23.5 ng/mL

تركيز الرينين		
بعد الاستلقاء لمدة نصف ساعة.	5-40 mIU/L	–
بعد الجلوس لمدة ربع ساعة.	5-45 mIU/L	–
بعد الوقوف لمدة ساعة.	16-63 mIU/L	–
التوستوستيرون Testosterone		
Male	10-38 nmol/L	290-1090 ng/dL
Female	0.3-1.9 nmol/L	10-90 ng/dL
الهرمون المنبّه للدرق TSH	0.2-4.5 mIU/L	–
التيروكسين الحر (free T4)	9-21 pmol/L	0.7-1.63 ng/dL
Triiodothyronine free (free T3)	2.6-6.2 pmol/L	0.16-0.4 ng/dL

ملاحظات

1. إنّ قيم الهرمونات غير مستقرة، لذا فمن الضروري الحصول على عدة تحاليل وللحصول على نتيجة ذات مغزى وفائدة يجب الرجوع إلى الكتيب المرجعي الخاص بالمخبر.
2. القيم الواردة في الجدول هي مجرد مبادئ توجيهية، وغالباً ما يتم ربط مستويات الهرمونات مع الجنس والعمر والوقت المُقاسة فيه خلال اليوم وحالة البلوغ ومرحلة الدورة الشهرية والحمل وحالة انقطاع الطمث.
3. عادةً ما تعتمد القيمة المرجعية على الطريقة المستخدمة للتحليل وتختلف في كثير من الأحيان بين المختبرات وتختلف أيضاً الوحدات غير التابعة للنظام الدولي للوحدات. والمعروضة هنا في هذا الجدول هي من بين الأكثر استخداماً. ويجب للأطباء العودة إلى المعمل المحلي فيما يخص الوحدات غير التابعة للنظام الدولي للتحليلات الفردية والمجالات المرجعية الخاصة بكلٍ منها.

الإطار 35.4 تحاليل أخرى شائعة مُقاسة في الدم الوريدي Other common analytes in venous blood

التحليل	المجال المرجعي	
	الواحدة الدولية	الواحدة غير الدولية
ألفا 1 أنتي تربسين α1-antitrypsin	1.1-2.1 g/L	110-210 mg/dL
Alanine aminotransferase (ALT)	10-50 U/L	–
Albumin ألبومين	35-50 g/L	3.5-5.0 g/dL
Alkaline phosphatase (ALP)	40-125 U/L	–
الأميلاز	<100 U/L	–
Aspartate aminotransferase (AST)	10-45 U/L	–
الحموض الصفراوية (الصيامية) Bile acids (fasting)	<14 µmol/L	–
البيليروبين الكلّي Bilirubin (total)	3-16 µol/L	0.18-0.94 mg/dL
الكالسيوم الكلّي Calcium (total)	2.1-2.6 mmol/L	4.2-5.2 mEq/L Or 8.5-10.5 mg/dL
Carboxyhaemoglobin	0.1-3.0% قد يرتفع مستواه حتى الـ 8% عند المدخنين بشدة	-
Caeruloplasmine	0.16-0.47 g/L	16-47 mg/dL
الكوليستيرول الكلّي Cholesterol (total)	تختلف القيم المثالية له تبعاً لوجود مخاطر على الجهاز القلبي والوعائي. (انظر إلى عوامل الخطورة على الجهاز القلبي والوعائي في **الفصل 16**)	
HDL –cholesterol	تختلف القيم المثالية له تبعاً لوجود مخاطر على الجهاز القلبي والوعائي. لذا فقد تكون القيم المرجعية مُضلّلة. وفقاً لبرنامج العلاج عند البالغين التابع لـ National Cholesterol Education III (ATPIII) فإن انخفاض HDL-cholesterol هو أن يكون أقل من 1 ميلي مول <1.0 mmol/L (<40mgdL).	
المتممة Complement		
C3	0.81-1.57 g/L	–
C4	0.13-1.39 g/L	–
Total haemolytic complement	0.086-0.410 g/L	–
Copper النحاس	10-22 µmol/L	64-140 µg/dL
C-reactive protein (CRP)	<5 mg/L توجد فحوصات شديدة الحساسية لقياس الـ CRP وتفيد في اكتشاف القيم المنخفضة جداً منه والتي تكمن أهميتها في تقدير خطورة الأمراض القلبية والوعائية.	
الكرياتين كيناز الكلي Creatine kinase (CK, total)		
Male	55-170 U/L	–
Female	30-135 U/L	–
Creatine kinase MB isoenzyme	<6% of total CK	–

الايتانول Ethanol في الحالة الطبيعية يكون غير مُقاس		
Marked intoxication	65-87 mmol/L	300-400 mg/dL
Stupor	87-109 mmol/L	400-500 mg/dL
Coma	>109 mmol/L	>500 mg/dL
γ–glutamyl transferase (GGT)		
Male	10-55 U/L	–
Female	5-35 U/L	–
الخضاب الغلوكوزي Glycated haemoglobine (HbA1c)	4.0-6.0% 20-42 mmol/mol Hb	–
الغلوبيولينات المناعية Immunoglobulins (Ig)		
IgA	0.8-4.5 g/L	–
IgE	0-250 kU/L	–
IgG	6.0-15.0 g/L	–
IgM	0.35-2.90 g/L	–
لاكتات Lactate	0.6-2.4 mmol/L	5.4-21.6 mg/dL
Lactate dehydrogenase (LDH, total)	125-220 U/L	–
الرصاص Lead	<0.5 μmol/L	<10 μg/dL
المغنزيوم Magnesium	0.75-1.0 mmol/L	1.5-2.0 mEq/L Or 1.82-2.43 mg/dL
الأسمولالية Osmolality	280-296 mOsmol/Kg	–
الأسمولية Osmolarity	280-296 mOsmol/L	–
Phosphate (fasting)	0.8-1.4 mmol/L	2.48-4.34 mg/dL
البروتين الكلي Proteine (total)	60-80 g/L	6-8 g/dL
Triglycerides (fasting)	0.6-1.7 mmol/L	53-150 mg/dL
التروبونين Troponins	تعتمد القيم الحاسمة بوجود احتشاء عضلة قلبية على نمط التروبونين المُقاس هل هو I أو T وعلى الطريقة المستخدمة في القياس. ويتم تفسير النتيجة بناءً على الأعراض السريرية.	
التريبتاز Tryptase	0-135 mg/L	–
اليورات Urate		
Male	0.12-0.42 mmol/L	2.0-7.0 mg/dL
Female	0.12-0.36 mmol/L	2.0-6.0 mg/dL
فيتامين D Vitamin D (25(OH)D)		
Normal	>50 nmol/L	>20 ng/mL
Insufficiency	25-50 nmol/L	10-20 ng/mL
Dyficiency	<25 nmol/L	<10 ng/mL
الزنك Zinc	10-18 μmol/L	65-118 mg/dL

الإطار 35.5 القيم الطبيعية الشائعة للشوارد في البول Common analytes in urine

	المجال المرجعي	
التحليل	**الواحدة الدولية**	**الواحدة غير الدولية**
الألبومين	ترد تعاريف البيلة الألبومينية الزهيدة في **الفصل 15** والبيلة البروتينية موجودة ضمن هذا الإطار في الأسفل.	
الكالسيوم (حِمية طبيعية)	حتى 7.5 mmol/24hrs	حتى 15 mEq/24 hrs أو 300 mg/24 hrs
النحاس	<0.6 µmol/24 hrs	<38 µg/24 hrs
الكورتيزول	20-180 nmol/24 hrs	7.2-65 µ/24 hrs
الكرياتينين		
Male	6.3-23 mmol/24 hrs	712-2600 mg/24 hrs
Female	4.1-15 µmol/24 hrs	463-1695 mg/24 hrs
5-Hydroxyindole-3-acetic acid (5-HIAA)	10-42 µmol/24 hrs	1.9-8.1 mg/24 hrs
الميتادرينالين Metadrenalines		
نورميتادرينالين normetadrenalines	0.4-3.4 µmol/24 hrs	73-620 µg/24 hrs
ميتادرينالين Metadrenalines	0.3-1.7 µmol/24 hrs	59-335 µg/24 hrs
الأوكزالات	0.04-0.49 mmol/24 hrs	3.6-44 mg/24 hrs
الفوسفات	15-50 mmol/24 hrs	465-1548 mg/24 hrs
البوتاسيوم	25-100mmol/24 hrs	25-100 mEq/24 hrs
البروتين	<0.3 g/L	<0.03 g/dL
الصوديوم	100-200 mmol/24 hrs	100-200 mEq/24 hrs
اليورات	1.2-3.0 mmol/24 hrs	202-504 mg/24 hrs
البولة	170-600 mmol/24 hrs	10.2-36.0 g/24 hrs
الزنك	3-21 µmol/24 hrs	195-1365 µg/24 hrs
عادةً يكون الصادر البولي من الشوارد مثل الصوديوم والبوتاسيوم انعكاساً للمدخول الغذائي للفرد. وتختلف هذه القيم على النطاق الواسع، والقيم الموضوعة هنا تتناسب مع نظام غذائي غربي.		

الإطار 35.6 الموجودات المخبرية في تحليل السائل الدماغي الشوكي

	المجال المرجعي	
التحليل	**الواحدة الدولية**	**الواحدة غير الدولية**
الخلايا	$<5X10^{6}$ cells/L كلها وحيدة النواة.	<5 cells/mm^{3}
الغلوكوز[1]	2.3-4.5 mmol/L	41-81 mg/dL
نسبة الـ IgG [2]	<0.65	–
البروتين الكلّي	0.14-0.45 g/L	0.014-0.045 g/dL

[1]: يعتمد تفسير القيم الموجودة على غلوكوز البلازما، حيث تبلغ قيمة السكر في السائل الدماغي الشوكي ما يقارب ثُلثي مستوياته في البلازما.

[2]: مشعر لزيادة الـ IgG والذي يدل على زيادة إنتاجه من الخلايا داخل القراب.

الإطار 35.7 الموجودات المخبرية في تحليل البراز Analytes in faeces

	المجال المرجعي	
التحليل	**الواحدة الدولية**	**الواحدة غير الدولية**
الكالبروتكتين Calprotectin	<50 µg/g	–
الإيلاستاز Elastase	>200 µg/g	–

الإطار 35.8 القيم الدموية Haematological values

التحليل	المجال المرجعي	
	الواحدة الدولية	الواحدة غير الدولية
زمن النزف Ivy	<8 mins	–
حجم الدم		
Male	65-85 mL/Kg	–
Female	60-80 mL/Kg	–
استقصاء وظيفة عوامل التخثر		
زمن البروثرومبين PT	10.5-13.5 secs	–
زمن الثرومبوبلاستين الجُزئي المُفعّل APTT	26-36 secs	–
D-dimers		
القيمة التي يظهر معها العرض السريري	<200 ng/mL	–
سرعة التثفل ESR: قيمتها المرتفعة عند المتقدمين في السّن ليس بالضرورة أن تكون مرضية		
البالغون من الذكور	0-10 mm/hr	–
البالغات من الإناث	3-15 mm/hr	–
الفيريتين		
عند الذكور (والإناث بعد سن الضهي)	20-300 µg/L	20-300 ng/mL
عند الإناث قبل الضهي	15-200 µg/L	15-200 ng/mL
الفيبرينوجين	1.5-4.0 g/L	0.15-0.4 g/dL
حمض الفوليك (Folate)		
في المصل	2.8-20 µg/L	2.8-20 ng/mL
في الكرية الحمراء	120-500 µg/L	120-500 ng/mL
الهيموغلوبين		
Male	130-180 g/L	13-18 g/dL
Female	115-165 g/L	11.5-16.5 g/dL
الهابتوغلوبين (Haptoglobine)	0.4-2.4 g/L	0.04-0.24 g/dL
الحديد		
Male	14-32 µmol/L	78-178 µg/dL
Female	10-28 µmol/L	56-157 µg/dL
الكريات البيضاء (عند البالغين)	4.0-11.0 X 10^9/L	4.0-11.0 X 10^3/mm^3
تعداد الكريات البيض بأنواعها المختلفة		
العدلات المحببة Neutrophil granulocytes	2.0-7.5 X 10^9/L	2.0-7.5 X 10^3/mm^3
اللمفاويات Lymphocytes	1.5-4.0 X 10^9/L	1.5-4.0 X 10^3/mm^3
الوحيدات Monocytes	0.2-0.8 X 10^9/L	0.2-0.8 X 10^3/mm^3
الحمضات المحببة Eosinophil granulocytes	0.04-0.4 X 10^9/L	0.04-0.4 X 10^3/mm^3
الأسِسات المحببة Basophil granulocytes	0.01-0.1 X 10^9/L	0.01-0.1 X 10^3/mm^3

كمية الهيموغلوبين الوسطية ضمن الكريّة الحمراء MCH	27-32 pg	–
حجم الكريّة الحمراء الوسطي MCV	78-98 fl	–
حجم الخلايا المكدسة PCV أو الهيماتوكريت		
Male	0.40-0.54	–
Female	0.37-0.47	–
الصفيحات	150-350 X 10^9/L	150-350 X 10^3/mm^3
تعداد الكريّات الحمراء		
Male	4.5-6.5 X 10^{12}/L	4.5-6.5 X 10^6/mm^3
Female	3.8-5.8 X 10^{12}/L	3.8-5.8 X 10^6/mm^3
عمر الكرية الحمراء		
Mean	120 days	–
Half-life (Cr^{51})	25-35 days	–
الخلايا الشبكية "الشبكيّات" (عند البالغين)	25-85 X 10^9/L	25-85 X 10^3/mm^3
الترانسفرين Transferrin	2.0-4.0g/L	0.2-0.4 g/dL
نسبة إشباع الترانسفرين		
Male	25-50%	-
Female	14-50%	-
فيتامين B12		
Normale	>210 ng/L	-
Intermediate	180-200 ng/L	-
Low	<180 ng/L	-

القيم المرجعية للتحاليل المخبرية في مرحلة الطفولة والمراهقة

تختلف المستويات الدموية للعديد من التحاليل نتيجة التغيّرات الفيزيولوجية التي تحدث أثناء فترة النمو والمراهقة. قد توفر بعض المشافي مجالات مرجعية ويتم تعديلها حسب العمر والبلوغ لكن هذا غير موجود بشكلٍ دائم. لذا فمن الضروري أن يفهم الطبيب تأثير العمر والبلوغ على النتائج، فعلى سبيل المثال تعتبر قيمة الكرياتينين 70 μmol/L (0.79 mg/dL) طبيعية عند معظم البالغين، بينما تشير إلى قصور كلوي شديد عند الأطفال. تُوضع هذه القيم المرجعية للتحاليل الهرمونية وفقاً لسلّم تانر للبلوغ (Tanner stage) موجودة في **الفصل 31**.

الإطار 35.9 التحاليل التي تتأثر بشكلٍ كبير خلال فترة النمو والبلوغ Analytes that may be significantly affected by growth and puberty

التحليل	العمر / مرحلة البلوغ	الجنس	القيمة المرجعية
الفوسفاتاز القلوية **ALP**	<1 years	M, F	80-580 U/L
	1-16 years	M, F	100-400 U/L
	16-20 years	M	50-250 U/L
		F	40-200 U/L
الكرياتينين	<1 year	M, F	12-39 µmol/L (0.14-0.44 mg/dL)
	1-4 years	M, F	13-42 µmol/L (0.5-0.48 mg/dL)
	4-12 years	M, F	20-57 µmol/L (0.23-0.64 mg/dL)
	12-15 years	M, F	31-67 µmol/L (0.35-0.76 mg/dL)
	15-18 years	M	39-92 µmol/L (0.44-1.04) mg/dL
		F	34-72 µmol/L (0.38-0.81) mg/dL
الهرمون المنبّه للجريب **FSH**	قبل البلوغ Prepubertal	M	<3.0 IU/L (<0.6 µg/L)
		F	<3.2 IU/L (<0.64 µg/L)
	المرحلة الثانية من البلوغ. Pubertal stage 2	M	<6.6 IU/L (<1.32 µg/L)
		F	<4.1 IU/L (<0.82 µg/L)
	المرحلة الثالثة من البلوغ Pubertal stage 3	M	0.7-5.0 IU/L (0.14-1 µg/L)
	Pubertal stages 4-5	M	1.5-6.0 IU/L (0.3-1.2 µg/L)
	Pubertal stages 3-5	F	2.5-13.5 IU/L (0.5-2.7 µg/L)
عامل النمو الشبيه بالأنسولين 1 **IGF1**	<7 years	M	15-349 µg/L
		F	17-272 µg/L
	8-16 years	M	67-510 µg/L
		F	59-502 µg/L
الهرمون اللوتيئيني **LH**	Prepubertal	M	<1.0 IU/L (<0.1 µg/L)
	Pubertal stage 2	M	<3.0 IU/L (<0.3 µg/L)
	Prepubertal and Pubertal stage 2	F	<1.0 IU/L (<0.1 µg/L)
	Pubertal stage 3	M	1.0-4.0 IU/L (0.1-0.4 µg/L)
	Pubertal stages 4-5	M	1.0-5.0 IU/L (0.1-0.6 µg/L)
	Pubertal stages 3-5	F	1.0-8.0 IU/L (0.1-0.9 µg/L)
17β-Ostradiol	Prepubertal and Pubertal stages 2-3	M	<75 pmol/L (<20 pg/mL)

	Prepubertal and Pubertal stage 2	F	<100 pmol/L (<27 pg/mL)
	Pubertal stages 4-5	M	<130 pmol/L (<35 pg/mL)
	Pubertal stages 3-5	F	<150 pmol/L (<41 pg/mL)
التستوستيرون **Testosterone**	Prepubertal	M	<0.5 nmol/L (<10 ng/dL)
		F	<0.6 nmol/L (<20 ng/dL)
	Pubertal stage 2	M	<10.6 nmol/L (<310 ng/dL)
		F	<1.4 nmol/L (<40 ng/dL)
	Pubertal stage 3	M	0.4-30 nmol/L (10-870 ng/dL)
	Pubertal stage 4	M	5.6-30 nmol/L (160-870 ng/dL)
	Pubertal stage 5	M	10-30 nmol/L (290-870 ng/dL)
	Pubertal stages 3-5	F	0.4-1.9 nmol/L (10-50 ng/dL)
القيم التي بين قوسين لم ترد في النظام الدولي لكنها وُضعت للحاجة.			

القيم المرجعية للتحاليل المخبرية خلال فترة الحمل

تختلف مستويات العديد من التحاليل في الدم أثناء الحمل نتيجة التغيرات الهرمونية والغذائية عند الحامل، لذلك قد لا تتناسب مع القيم المتعارف عليها عند البالغين، فعلى الطبيب أن يكون على دراية بوجود الحمل كي يتمكن من تفسيرها وتدبيرها بشكلٍ مناسب.

الإطار 35.10 التحاليل التي تتأثر بشكلٍ كبير خلال فترة الحمل Analytes that may be significantly affected by pregnancy

	المجال المرجعي		
التحليل	**الثلث الأول**	**الثلث الثاني**	**الثلث الثالث**
الفوسفاتاز القلوية ALP	17-88 U/L	25-126 U/L	38-229 U/L
حجم الخلايا المكدسة PCV أو الهيماتوكريت	0.31-0.41	0.30-0.39	0.28-0.40
الهيموغلوبين	116- 139 g/L	97-148 g/L	95-150g/L
موجهة الغدد التناسلية المشيمائية البشرية HCG	بالأسبوع الرابع: 16-156 IU/L من أربعة إلى تسعة أسابيع: 101-233000L IU/L من تسعة إلى ثلاثة عشر أسبوع: 20900-291000IU/L	4270-103000 IU/L	2700-78300 IU/L
17β-Ostradiol	690-9166 pmol/L (188-2497 pg/mL)	4691-26401 pmol/L (1278-7192 pg/mL)	12701-22528 pmol/L (3460-6137 pg/mL)
البروجستيرون	25-153 nmol/L (8-48 ng/mL)	غير متاح	314-1088 nmol/L (99-342 ng/mL)
البرولاكتين	765-4532 mIU/L (36-213 ng/mL)	2340-7021 mIU/L (110-330 ng/mL)	2914-7914 mIU/L (137-372 ng/mL)
الهرمون المنبه للدرق TSH	0.60-3.40 mIU/L	0.37-3.60 mIU/L	0.38-4.04 mIU/L
Thyroxine (free), (free T4)	10-18 pmol/L 0.77-1.40 ng/dL	9-16 pmol/L 0.70-1.24 ng/dL	8-14 pmol/L 0.62-1.09 ng/dL

القيم التي بين قوسين لم ترد في النظام الدولي لكنها وُضعت للحاجة.

للاستزادة/ لمعلومات إضافية

Tanner JM, Whitehouse RH. Clinical longitudinal standards for height, weight, height velocity, weight velocity, and stages of puberty. Arch Dis Child 1976; 51:170–179

Abbassi-Ghanavati M, Greer LG, Cunningham FG. Pregnancy and laboratory studies: a reference table for clinicians. Obstet Gynecol 2009; 114:1326–1331.